



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Estudios Superiores Zaragoza

**ESCALAMIENTO Y ESTUDIOS DE ESTABILIDAD
ACELERADA PARA UN GEL DE ULTRASONIDO**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA:

ANDREA SANTIAGO LORENZO

DIRECTOR DE TESIS

Q.F.B. TERESA BENÍTEZ ESCAMILLA

ASESOR DE TESIS

M. EN F. MARÍA DE LOURDES CERVANTES MARTÍNEZ



México, D.F., 2013

DEDICATORIA

Al destino y quien lo controle, por todas las jugarretas, buenas o malas, que me han permitido estar donde me encuentro ahora.

A mis padres, por querer en todo momento lo mejor para mi, y ser siempre mi principal apoyo y motivación.

A aquellos que ya no están, y que recuerdo siempre con cariño.

A la Universidad Nacional Autónoma de México por abrirme sus puertas y darme una oportunidad.

A la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, por brindarme algunos de mis mejores años, recuerdos y amigos.

A todos mis profesores, por compartir conmigo sus conocimientos y experiencia.

A la profesora Teresa Benítez y a la maestra Ma. de Lourdes Cervantes, por depositar en mí su confianza y otorgarme más apoyo del que merecía, y a mis sinodales por invertir parte de su valioso tiempo en mi persona y en el presente trabajo

A mis familiares y amigos por estar siempre a mi lado. Una mención especial a mi compañera y amiga Diana Lázaro, por apoyarme a lo largo de éste proyecto, aún cuando no fuera su responsabilidad ni obligación.

A todos, muchas gracias.

ÍNDICE

Introducción	- 1 -
1. Marco teórico.....	- 2 -
1.1. Formas farmacéuticas semisólidas.....	- 2 -
1.2. Geles.....	- 2 -
1.2.1. Aplicaciones de los geles	- 3 -
1.2.2. Clasificación de los geles	- 3 -
1.2.3. Comportamiento reológico de los geles	- 5 -
1.2.4. Ventajas y desventajas de los geles como forma farmacéutica.....	- 5 -
1.2.5. Métodos de fabricación de geles	- 6 -
1.2.6. Componentes de los geles	- 7 -
1.2.7. Análisis para los geles.....	- 8 -
1.3. Ultrasonido.....	- 9 -
1.3.1. Ondas sonoras y propagación del sonido	- 10 -
1.3.2. Medios o agentes acoplantes.....	- 12 -
1.3.3. Geles para ultrasonido	- 14 -
1.3.3.1. Registro sanitario de los geles para ultrasonido	- 19 -
1.3.3.2. Ventajas y desventajas de los geles para ultrasonido.....	- 22 -
1.4. Escalamiento	- 22 -
1.5. Estudios de estabilidad.....	- 23 -
1.5.1. Estudios de estabilidad acelerada	- 25 -
2. Planteamiento del problema	- 27 -
3. Objetivos	- 28 -
4. Hipótesis de trabajo	- 29 -
5. Materiales y métodos	- 30 -

5.1.	Materiales	- 30 -
5.1.1.	Equipos e instrumentos.....	- 30 -
5.1.2.	Material de laboratorio	- 30 -
5.1.3.	Reactivos grado analítico	- 31 -
5.1.4.	Soluciones preparadas	- 32 -
5.1.5.	Insumos grado farmacéutico.....	- 33 -
5.2.	Metodología de trabajo	- 34 -
5.2.2.	Análisis de las materias primas utilizadas	- 35 -
5.2.3.	Reproducción de la formulación propuesta.....	- 35 -
5.2.4.	Escalamiento de la formulación	- 35 -
5.2.5.	Acondicionamiento	- 36 -
5.2.6.	Estabilidad acelerada	- 37 -
5.2.6.1.	Viscosidad.....	- 38 -
5.2.6.2.	pH	- 39 -
5.2.6.3.	Densidad relativa.....	- 39 -
5.2.6.4.	Diámetro de dispersión	- 40 -
5.2.6.5.	Prueba de consistencia.....	- 41 -
5.2.6.6.	Límites microbianos	- 42 -
6.	Resultados	- 43 -
6.1.	Análisis de las materias primas utilizadas	- 43 -
6.2.	Reproducción de la formulación propuesta.....	- 48 -
6.3.	Escalamiento de la formulación	- 51 -
6.4.	Acondicionamiento de los lotes fabricados	- 54 -
6.5.	Estabilidad acelerada	- 55 -
6.5.1.	Resultados de los análisis del producto durante los muestreos	- 55 -

6.5.1.1.	Aspecto.....	- 55 -
6.5.1.2.	Pérdida de peso.....	- 57 -
6.5.1.3.	Viscosidad.....	- 61 -
6.5.1.4.	pH	- 63 -
6.5.1.5.	Densidad relativa.....	- 65 -
6.5.1.6.	Diámetro de dispersión	- 67 -
6.5.1.7.	Prueba de consistencia.....	- 69 -
6.5.1.8.	Límites microbianos	- 71 -
7.	Análisis de resultados.....	- 72 -
8.	Conclusiones.....	- 79 -
9.	Sugerencias	- 80 -
10.	Referencias bibliográficas.....	- 81 -
11.	Anexos	- 85 -

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro 1. Ventajas y desventajas de los geles.	- 5 -
Cuadro 2. Análisis señalados para formas farmacéuticas semisólidas de uso tópico, de acuerdo a la NOM-073-SSA1-2005.	- 8 -
Cuadro 3. Coeficientes de reflexión típicos para distintos límites entre tejidos.	- 12 -
Cuadro 4. Marcas comerciales de gel para ultrasonido.	- 17 -
Cuadro 5. Ventajas y desventajas de los geles para ultrasonido.	- 22 -
Cuadro 6. Requisitos de registro aplicables a los geles para ultrasonido.	- 20 -
Cuadro 7. Claves de identificación para las muestras.	- 36 -
Cuadro 8. Condiciones de estabilidad acelerada, caso general para medicamentos conocidos de acuerdo a la NOM-073-SSA1-2005.	- 37 -
Cuadro 9. Análisis realizados a una formulación comercial de gel para ultrasonido.	- 48 -
Cuadro 10. Componentes de la formulación propuesta empleando carbopol en una concentración del 0.5 % dentro de la formulación. Formulación 1.	- 48 -
Cuadro 11. Resultados de los análisis realizados a la formulación propuesta, preparada con 0.5% de carbopol. Formulación 1. Lotes de laboratorio.	- 49 -
Cuadro 12. Formulación final, con incremento del carbopol al 0.7%. Formulación 2.	- 49 -
Cuadro 13. Resultados de los análisis para la formulación final con 0.7 % de carbopol. Formulación 2. Lotes de laboratorio.	- 50 -
Cuadro 14. Cantidades empleadas para la fabricación de lotes de gel de diferentes tamaños para la Formulación 2 durante el escalamiento.	- 51 -
Cuadro 15. Resultados de los análisis para los lotes piloto de la Formulación 2.	- 52 -
Cuadro 16. Resultados de los análisis para los lotes de producción de la Formulación 2.	- 53 -
Cuadro 17. Análisis realizados a los sistemas contenedor-cierre empleados.	- 54 -
Cuadro 18. Resultados de la prueba de aspecto para los diferentes lotes de gel.	- 55 -
Cuadro 19. Comportamiento de la formulación al aplicarla sobre la piel.	- 56 -
Cuadro 20. Evaluación del material de empaque.	- 56 -
Cuadro 21. Resultados de la prueba de pérdida de peso para las muestras L1 FA.	- 57 -
Cuadro 22. Resultados de la prueba de pérdida de peso para las muestras L1 FB.	- 58 -

Cuadro 23. Resultados de la prueba de pérdida de peso para las muestras L2 FA.	- 59 -
Cuadro 24. Resultados de la prueba de pérdida de peso para las muestras L2 FB.	- 60 -
Cuadro 25. Resultados de la determinación de viscosidad para las muestras L1 FA.	- 61 -
Cuadro 26. Resultados de la determinación de viscosidad para las muestras L1 FB.	- 61 -
Cuadro 27. Resultados de la determinación de viscosidad para las muestras L2 FA.	- 62 -
Cuadro 28. Resultados de la determinación de viscosidad para las muestras L2 FB.	- 62 -
Cuadro 29. Resultados de la determinación de pH para las muestras L1 FA.	- 63 -
Cuadro 30. Resultados de la determinación de pH para las muestras L1 FB.	- 63 -
Cuadro 31. Resultados de la determinación de pH para las muestras L2 FA.	- 64 -
Cuadro 32. Resultados de la determinación de pH para las muestras L2 FB.	- 64 -
Cuadro 33. Resultados de la determinación de densidad relativa para las muestras L1 FA.	- 65 -
Cuadro 34. Resultados de la determinación de densidad relativa para las muestras L1 FB.	- 65 -
Cuadro 35. Resultados de la determinación de densidad relativa para las muestras L2 FA.	- 66 -
Cuadro 36. Resultados de la determinación de densidad relativa para las muestras L2 FB.	- 66 -
Cuadro 37. Resultados de la determinación del diámetro de dispersión para las muestras L1 FA.	- 67 -
Cuadro 38. Resultados de la determinación del diámetro de dispersión para las muestras L1 FB.	- 67 -
Cuadro 39. Resultados de la determinación del diámetro de dispersión para las muestras L2 FA.	- 68 -
Cuadro 40. Resultados de la determinación del diámetro de dispersión para las muestras L2 FB.	- 68 -
Cuadro 41. Resultados de la determinación de la prueba de consistencia para las muestras L1 FA.	- 69 -
Cuadro 42. Resultados de la determinación de la prueba de consistencia para las muestras L1FB.	- 69 -
Cuadro 43. Resultados de la determinación de la prueba de consistencia para las muestras L2 FB.	- 70 -
Cuadro 44. Resultados de la determinación de la prueba de consistencia para las muestras L2 FB.	- 70 -
Cuadro 45. Recuento de microorganismos mesófilos aerobios (inicial y final).	- 71 -
Cuadro 46. Recuento de hongos filamentosos y levaduras (inicial y final).	- 71 -

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Resultados del L1 FA para la prueba de pérdida de peso a lo largo del estudio.	- 57 -
Gráfico 2. Resultados del L1 FB para la prueba de pérdida de peso a lo largo del estudio.	- 58 -
Gráfico 3. Resultados del L2 FA para la prueba de pérdida de peso a lo largo del estudio.	- 59 -
Gráfico 4. Resultados del L2 FB para la prueba de pérdida de peso a lo largo del estudio.	- 60 -
Gráfico 5. Resultados del L1 para la prueba de viscosidad a lo largo del estudio.	- 61 -
Gráfico 6. Resultados del L2 para la prueba de viscosidad a lo largo del estudio.	- 62 -
Gráfico 7. Resultados del L1 para la prueba de pH a lo largo del estudio.	- 63 -
Gráfico 8. Resultados del L2 para la prueba de pH a lo largo del estudio.	- 64 -
Gráfico 9. Resultados del L1 para la prueba de densidad relativa a lo largo del estudio.	- 65 -
Gráfico 10. Resultados del L2 para la prueba de densidad relativa a lo largo del estudio.	- 66 -
Gráfico 11. Resultados del L1 para la prueba de diámetro de dispersión a lo largo del estudio.	- 67 -
Gráfico 12. Resultados del L2 para la prueba de diámetro de dispersión a lo largo del estudio.	- 68 -
Gráfico 13. Resultados del L1 para la prueba de consistencia a lo largo del estudio.	- 69 -
Gráfico 14. Resultados del L2 para la prueba de consistencia a lo largo del estudio.	- 70 -

SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS

%	por ciento	m	metro
±	más/menos	mg	miligramos
°C	grados Celsius	MGA	Método General de Análisis
ATCC	American Type Culture Collection	MHz	megaertz
atm	atmósfera	min	minuto
c.b.p.	cuanto baste para	mL	mililitro
C.V.	capital variable	mm	milímetro
cm	centímetro	MPa	megapascal
Co.	company	N	normal
COFEPRIS	Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios	NA	no aplica
Corp.	corporation	No.	número
cPs	centiPoise	NOM	Norma Oficial Mexicana
C _v	coeficiente de variación	Pa	Pascal
dB	decibelio	PNO	Procedimiento Normalizado de Operación
ed.	edición	ppm	partes por millón
etc.	etcétera	PVC	policloruro de vinilo
FEUM	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos	REG.	registro
g	gramo	rpm	revoluciones por minuto
GHz	gigahertz	s	segundo
H	hora	S.A.	sociedad anónima
HR	humedad relativa	s/n	sin número
Hz	hertz	SA	Solución Amortiguadora
Inc.	Incorporated	SI	solución indicadora
kHz	kilohertz	SR	solución reactivo
L	litro	SSA	Secretaría de Salud
Ltd.	limited	T	Tiempo
		UFC	Unidades Formadoras de Colonias

INTRODUCCIÓN

Los geles son formas farmacéuticas semisólidas en las cuales, un líquido se encuentra atrapado en una red tridimensional formada por algún sólido, conservando por lo tanto, ciertas características propias de ambos materiales.

Son formulaciones excelentes para diversas rutas de administración, por ejemplo tópica, oral, vaginal y rectal, además de presentar diversos usos en varios procedimientos médicos de tratamiento y/o diagnóstico, por ejemplo, como agentes lubricantes de equipos y dispositivos médicos.

El ultrasonido es una técnica de exploración y diagnóstico ampliamente utilizada en la actualidad dentro de diversos campos de la medicina por sus ventajas sobre otras técnicas como los rayos X, siendo la principal el hecho de no ser una técnica invasiva y por lo tanto, estar relativamente libre de riesgos para el paciente, así como por la rapidez con la que se obtienen los resultados de la exploración.

Un elemento importante dentro de esta técnica de diagnóstico son los geles de ultrasonido, empleados para eliminar posibles interferencias que pudieran presentarse debido a la presencia de bolsas de aire entre el transductor y la piel del paciente, y que por lo tanto, podrían provocar un diagnóstico errado. Además, ayudan al deslizamiento del transductor sobre la zona de estudio, evitando así daños en la piel del paciente, actuando de igual forma como un acoplante, adaptando el contorno del transductor a la piel.

A pesar de que este tipo de formulaciones no contienen ningún principio activo susceptible de degradación, es necesario asegurar que la calidad del producto se mantiene desde su fabricación hasta su uso final, razón por la cual se debe efectuar una evaluación de su estabilidad, con el fin de determinar su periodo de vida útil y obtener evidencia documentada de que sus propiedades se conservan dentro de los parámetros establecidos como óptimos para su uso, garantizando que éste será eficaz y seguro para el paciente durante dicho periodo.

En el presente trabajo se realizaron los ajustes y el escalamiento de una formulación ya propuesta de gel para ultrasonido, y posteriormente se sometió la misma a estudios de estabilidad acelerada, de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana NOM-073-SS1A-2005, Estabilidad de Fármacos y Medicamentos, con el fin de garantizar que el producto cumple con los parámetros de calidad propios del uso al que está destinado.

1. MARCO TEÓRICO

1.1. FORMAS FARMACÉUTICAS SEMISÓLIDAS

El grupo de las formas farmacéuticas semisólidas comprende ungüentos, cremas, geles, supositorios, pastas y espumas rígidas. Las formulaciones semisólidas presentan muchos atributos en común en cuanto a consistencia, presentación, requerimientos de conservación, así como la ruta de administración, mayormente tópica. Su principal característica en común, es su habilidad para adherirse a la superficie de aplicación y permanecer en ella hasta ser removidos. Esta característica es, junto con sus propiedades reológicas, lo que permite a las formas semisólidas retener su forma y adherirse como una película hasta que se les es aplicada una fuerza externa, en cuyo caso se deforman y fluyen. ⁽¹⁻³⁾

1.2. GELES

La palabra gel deriva de la palabra gelatina, y ambas proceden de los términos latinos *gelu* que significa congelado, y *gelare*, congelar. Esto indica la idea esencial de un líquido atrapado dentro de un material sólido, que no fluye pero es elástico y retiene algunas de las características del líquido. ⁽²⁾

El término “gel” surgió como una clasificación originada a finales del siglo XIX en un intento por catalogar a las sustancias semisólidas de acuerdo a sus características físicas en lugar de su composición molecular, puesto que los métodos analíticos necesarios para determinar estructuras químicas eran inexistentes. ⁽⁴⁾

De acuerdo a la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (9ª ed., 2008), un gel es una preparación semisólida, que contiene el o los fármacos y aditivos, constituido por lo general por macromoléculas dispersas en un líquido que puede ser agua, alcohol o aceite, que forman una red que atrapa al líquido y que le restringe su movimiento, por lo tanto son preparaciones viscosas, y sus vías de administración pueden ser bucal, oral o tópica. ⁽¹⁾

Los geles son sistemas semisólidos formados por dos fases interpenetradas, en los cuales, una fase líquida está contenida dentro de una red polimérica tridimensional, donde se observan una gran cantidad de interacciones fisicoquímicas de enlace y relaciones cruzadas, capaces de conservar en condiciones termodinámicamente favorables a la formulación, permitiendo el uso de mezclas acuosas y/o alcohólicas de bajo peso molecular, con mono o polifármacos. Los geles son usualmente semisólidos claros y transparentes que contienen la sustancia activa solubilizada. ^(3,5,6)

El término “gel” es extenso, y engloba semisólidos de un amplio rango de características, desde gelatinas rígidas, hasta suspensiones de arcillas coloidales. Si el sistema es muy rico en la fase líquida, se le suele llamar jalea. Por el contrario, si predomina la fase sólida, se le llama gel seco o xerogel. ^(5,7)

La Farmacopea de los Estados Unidos de América, define los geles como semisólidos, siendo suspensiones de pequeñas partículas inorgánicas, o largas moléculas orgánicas interpenetradas con un líquido.⁽⁸⁾

En el primer caso, las partículas inorgánicas forman una estructura tridimensional similar a una “casa de naipes”, siendo éste un verdadero sistema de dos fases, ya que las partículas inorgánicas se encuentran no solubilizadas sino dispersas a lo largo de toda la fase continua.⁽⁵⁾

Las largas moléculas orgánicas, tienden a existir en solución como cadenas flexibles enrolladas a modo de espiral. Estas moléculas, ya sean polímeros naturales o sintéticos, tienden a enredarse unas con otras debido a su movimiento aleatorio.⁽⁵⁾

1.2.1. APLICACIONES DE LOS GELES

Los geles pueden ser empleados para administrar fármacos de forma tópica o en las cavidades corporales.⁽⁸⁾

Presentan usos como sistemas de liberación para administración oral, propiamente como geles, o como recubrimientos hechos de gelatina, para fármacos tópicos de aplicación directa en la piel, membranas mucosas u ojos, así como para formas de fármacos de larga duración, ya sea inyectados intramuscularmente o implantados en el cuerpo.⁽⁵⁾

Es común que se presenten en forma de jaleas o geles, diversos preparados que se utilizan como medicación nasal, como anticonceptivos y lubricantes. Algunos preparados enzimáticos y con hormonas también se presentan de este modo.⁽⁷⁾

1.2.2. CLASIFICACIÓN DE LOS GELES

Existen diversos criterios empleados para la clasificación de los geles.

Los geles pueden clasificarse de acuerdo al número de fases que los conforman:^(6,9)

- ✓ Geles bifásicos: Cuando la masa del gel consiste en una red de partículas pequeñas separadas, el gel se clasifica como un sistema bifásico. En un sistema bifásico, si el tamaño de las partículas de la fase dispersa es relativamente grande, la masa del gel a veces se designa con el nombre de magma.
- ✓ Geles monofásicos: Consisten de macromoléculas distribuidas por todo el medio, de forma que no se aprecian límites visibles entre éstas, y el líquido en el que se encuentran. Los geles monofásicos pueden obtenerse de macromoléculas sintéticas o de gomas naturales. Este tipo de geles se están utilizando con más frecuencia en farmacia y en cosméticos por

varias propiedades importantes, como son su estado semisólido, alto grado de claridad, facilidad de aplicación, remoción y uso.

Los geles también pueden ser clasificados considerando las características de las fases que los conforman.

De acuerdo a la naturaleza del agente gelificante empleado, o fase coloide, pueden ser de origen natural, semisintético o sintético.⁽¹⁰⁾

- ✓ Naturales: Dentro de los agentes gelificantes naturales, se encuentran la gelatina, las pectinas, y gomas como el tragacanto, la arábica, etc.
- ✓ Semisintéticos: Los gelificantes semisintéticos más importantes, son los derivados de la celulosa, tales como la carboximetilcelulosa, la metilcelulosa y la hidroximetilcelulosa.
- ✓ Sintéticos: En el grupo de los sintéticos, se clasifican a los carbómeros (carbopoles), la polivinilpirrolidona y el polietileno, entre otros. También existen gelificantes inorgánicos, tales como la bentonita, el hidróxido de aluminio, los silicatos de magnesio y aluminio, etc.

La naturaleza del solvente es también útil para clasificar a los geles, pudiendo ser éstos:^(7-9,11)

- ✓ Geles anhidros: También denominados lipogeles u oleogéles, consistentes en aceite y un agente gelificante. Las bases de estos geles por lo general consisten en parafina líquida con polietileno, o aceites grasos gelificados con sílica coloidal o jabones de aluminio o zinc. Existen muy pocos en el mercado, ya que ninguno de los métodos de gelificar aceite es totalmente satisfactorio. Los agentes gelificantes más empleados son el estereato de aluminio y el dióxido de silicio.
- ✓ Geles acuosos o hidrofílicos: Los geles hidrofílicos, consisten principalmente de agua o de una mezcla hidroalcohólica (85-95%). Las bases de los geles hidrofílicos por lo general consisten en agua, glicerol o propilenglicol, gelificados con agentes como tragacanto, almidón, derivados de la celulosa, polímeros de carboxivinilo, o silicatos de magnesio y aluminio.

1.2.3. COMPORTAMIENTO REOLÓGICO DE LOS GELES

Los geles son semisólidos, y bajo esfuerzos presentan propiedades tanto de líquidos como de sólidos. Los geles se pueden clasificar como materiales viscoelásticos. Bajo la aplicación de un esfuerzo cortante, los líquidos fluyen, mientras que los sólidos elásticos se deforman. Dependiendo de sus propiedades reológicas, los geles se clasifican en tres grupos: ^(12,13)

- ✓ Redes aglomeradas o geles fluidos: Se comportan como soluciones diluidas por debajo de su concentración crítica de gelación. Presentan baja resistencia a la deformación.
- ✓ Geles fuertes o sólidos: Presentan perfiles de esfuerzo-deformación que incluyen puntos de ruptura. Ejemplos de éstos son los sticks desodorantes y las colonias sólidas.
- ✓ Geles débiles o semisólidos: Son también redes aglomeradas, pero tienen interacciones moleculares específicas que aumentan su firmeza. Sus propiedades son intermedias entre las de los geles fuertes y las redes aglomeradas.

1.2.4. VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LOS GELES COMO FORMA FARMACÉUTICA

Los geles poseen tanto ventajas como desventajas propias de su naturaleza física, forma y sitio de aplicación, etc., las cuales se muestran en el Cuadro 1. ⁽¹³⁻¹⁵⁾

Cuadro 1. Ventajas y desventajas de los geles.

Ventajas	Desventajas
Por ser solubles en agua son lavables, es decir, que se eliminan con facilidad.	Presentan incompatibilidad con numerosas sustancias y principios activos.
Son bien tolerados.	Su estabilidad es relativa. Pueden presentar fenómenos como la retrogradación y la sinéresis.
Son casi siempre transparentes o traslúcidos, características que los consumidores asocian con la calidad.	Debido a su alto contenido de humedad, requieren en general el agregado de conservadores, sobre todo antifúngicos.
Al evaporarse el solvente de la formulación producen una sensación de frescor.	No penetran, por lo que generalmente se usan para una acción de superficie.
Pueden ser preparados para su administración por vía oral, ya que las cremas, ungüentos y pastas, generalmente se elaboran con grasas y aceites hidrocarbonados que tienen un efecto laxante ligeramente agresivo que resulta indeseable.	Tienen tendencia a la desecación y algunas dejan polvo al evaporarse el agua, lo que se corrige con glicerina.

Benavides (2005), Cruz Atí (2009), Guarango (2011)

1.2.5. MÉTODOS DE FABRICACIÓN DE GELES

Los geles son preparados por un proceso de fusión, o mediante un proceso especial definido por sus características de gelificación. La manufactura de un gel claro, uniforme, y libre de aire, es vista como característica del proceso.⁽¹⁶⁾

El proceso de gelificación puede darse por diferentes métodos, entre los que se encuentran:^(14,17)

- ✓ Por enfriamiento: Muchos polímeros solubles en agua presentan una mayor solubilidad en agua fría que en agua caliente, y tienden a formar geles tras el enfriamiento, al reducirse tanto la motilidad de las cadenas de polímero, como el agua que las rodea.
- ✓ Por evaporación o deshidratación: Al reducirse la cantidad de líquido que rodea a las cadenas poliméricas, éste se vuelve insuficiente para mantenerlas completamente alejadas entre sí, produciéndose la gelificación.
- ✓ Por electrólitos o sales: El agregado de grandes cantidades de electrólitos (salazón o salting out), provoca la coagulación o precipitación de las sustancias dispersadas, debido a que las sales toman parte del agua para hidratarse, provocando por lo tanto la deshidratación de las partículas dispersas.
- ✓ Polímeros que dan lugar a un gel dependiendo del pH del medio, por ejemplo los carbopoles. El mecanismo de formación del gel es el siguiente:

La dispersión del polímero en agua presenta un pH ácido. A valores bajos de pH se disocia una pequeña porción de los grupos carboxílicos del polímero, formando un espiral flexible. La adición de una base produce la ionización de los grupos carboxílicos, creando repulsión electrostática entre las regiones cargadas, expandiéndose la molécula, haciendo más rígido el sistema, gelificándolo al pasar de una estructura espiral, a una estructura extendida.^(7,18)

Debido a la naturaleza de los carbómeros, se requiere de un mezclado inicial rápido para uniformizar la dispersión, seguida de un mezclado suave en un mezclador planetario durante la neutralización (proceso de gelatinización) del gel. La entrada del aire durante el proceso de neutralización, puede ser minimizada por la adición de los líquidos bajo la superficie, mezclando suavemente. Además se mezcla al vacío para retirar el aire atrapado durante el proceso de dispersión dentro de la fabricación. La minimización del atrapamiento de aire es necesaria desde el punto de vista estético, y más importante, para el aspecto de control en el peso del llenado durante el acondicionamiento.⁽¹⁶⁾

1.2.6. COMPONENTES DE LOS GELES

Idealmente, los componentes de la formulación deben ser inertes, seguros, y no reaccionar entre sí, además de ser compatibles con el principio activo. La fórmula debe ser estable, por lo que puede requerir agentes antioxidantes y conservadores, además de que el vehículo debe ser adecuado para la aplicación que tendrá.

La consistencia debe ser tal, que permita una aplicación fácil, tolerarse bien, que no irrite la piel ni manche la ropa. Los componentes básicos para la elaboración de un gel traslúcido son los siguientes: ⁽¹⁹⁻²²⁾

- ✓ Agente gelificante: Para su uso tanto en la industria cosmética como farmacéutica, éstos deben ser inertes, seguros, y compatibles con los demás componentes de la formulación. Pueden emplearse gomas o resinas naturales, o polímeros sintéticos. Algunos ejemplos son la goma de tragacanto, la goma arábiga y los carbopoles.
- ✓ Disolvente: Los más comunes son el agua y las mezclas hidroalcohólicas, aunque también pueden emplearse algunos aceites.
- ✓ Humectante: Se emplean para evitar la aparición de películas o partículas sólidas sobre la piel una vez que se evapora el agua de la formulación. Algunos agentes humectantes empleados en la formulación de geles son el propilenglicol, la glicerina y el sorbitol.
- ✓ Conservadores: Se adicionan con el fin de preservar la integridad del producto y aumentar su tiempo de vida. Entre éstos se tienen:
 - Agentes antimicrobianos: Previenen el desarrollo de hongos, levaduras y bacterias, ya que el medio acuoso puede favorecer el desarrollo microbiano. Los más utilizados son el metil y propil parabenos, el ácido benzoico y su sal sódica.
 - Antioxidantes: Previenen la descomposición por oxidación del principio activo u otros componentes de la formulación. Algunos ejemplos son el metabisulfito de sodio, el tiosulfato de sodio y el ácido ascórbico.
 - Agentes quelantes: También llamados agentes secuestrantes, son sustancias que forman complejos estables con metales. Los más utilizados son el ácido cítrico y el ácido etilendiaminotetraacético.
- ✓ Colorantes: Se adicionan con la finalidad de hacer el producto más atractivo visualmente y/o facilitar su identificación.
- ✓ Agentes buffer: Son materiales que, al ser disueltos, permitirán a la solución resistir variaciones o cambios en su pH. Se emplean usualmente cuando el pH de máxima estabilidad debe ser controlado. Preferentemente deben emplearse a una concentración

mínima. Los buffers más comúnmente empleados son los citratos, los acetatos y los fosfatos.

- ✓ Agente ajustador del pH: En general, los valores de pH para un producto de administración tópica, están entre 5.5 y 7, ya que 5.5 es aproximadamente el pH que protege el manto ácido de la piel, y 7 el pH neutro. Además, la viscosidad producida por algunos agentes gelificantes, como los carbopoles, requiere de ciertos valores de pH para alcanzar valores óptimos. Algunos ejemplos son la trietanolamina, el hidróxido de sodio o potasio, amoníaco, bórax, ácido cítrico, carbonato de sodio, fosfatos, etc.

1.2.7. ANÁLISIS PARA LOS GELES

En general, las formas farmacéuticas de administración tópica, deberán ser formuladas, manufacturadas, y acondicionadas de tal forma cumplan con los estándares generales de estabilidad física y química, así como estar libres de contaminantes. Las características a evaluar, de acuerdo a la NOM-073-SSA1, son las mostradas en el Cuadro 2. ^(21,23)

Cuadro 2. Análisis señalados para formas farmacéuticas semisólidas de uso tópico, de acuerdo a la NOM-073-SSA1-2005.

Prueba	Gel, crema y ungüento tópico
Apariencia (incluyendo consistencia)	✓
Color	✓
Olor	✓
Ensayo	✓
pH	1✓
Material particulado	NA
Pérdida de peso	2✓
Viscosidad	✓
Contenido de conservadores	1✓
Esterilidad (inicial y final)	NA
Límites microbianos (inicio y final)	✓

1 Cuando el envase primario sea permeable o semipermeable.

2 Cuando aplique.

NA No aplica.

Estas pruebas, a excepción de la pérdida de peso, se aplican tanto al producto terminado, como al llevar a cabo la evaluación de la estabilidad. La pérdida de peso se evalúa durante los estudios de estabilidad, si la naturaleza del material de empaque así lo requiere. De igual forma, se hace una evaluación tanto al inicio como al final del estudio, de los límites microbianos de la formulación.

1.3. ULTRASONIDO

El término ultrasonido hace referencia a ondas sonoras cuya frecuencia se encuentra por encima de la capacidad de percepción del oído humano, comprendidas dentro de 20 kHz a 1 GHz.⁽²⁴⁾

La tecnología del ultrasonido (o ecografía) tiene un papel bien establecido en la obtención de imágenes para uso médico. Dicha tecnología emplea ondas de sonido de alta frecuencia para producir imágenes bidimensionales de la mayoría de los tejidos blandos sin someter a los pacientes a radiación iónica, las cuales se usan para diagnosticar y/o monitorear diversas condiciones médicas.^(25,26)

Debido a que el ultrasonido es una técnica no invasiva, está virtualmente libre de riesgos y es capaz de producir resultados prácticamente instantáneos. Es particularmente útil en campos como la Obstetricia y la Ginecología, así como en Cardiología, Urología y Oncología, donde el uso de los rayos X u otros tipos de técnicas radiográficas puede estar prohibido, o donde el tiempo de exposición es esencial.⁽²⁵⁾

Los dispositivos de obtención de imagen por medio de ultrasonido, están basados en el principio de las diferentes impedancias sonoras de las diversas clases de tejidos corporales, dando como resultado la reflexión y refracción de las ondas sonoras, de forma similar a los respectivos efectos ópticos. Un cabezal de ultrasonido, o transductor, es empleado tanto para la emisión como para la detección de pequeños impulsos sonoros.^(27,28)

La imagen de ultrasonido se logra colocando el transductor sobre la piel del paciente o se inserta dentro de alguna cavidad. Para obtener una imagen por ultrasonido, ondas sonoras de alta frecuencia, típicamente en un rango de 1 a 12 MHz, son transmitidas a través de la piel por medio de un transductor. Las ondas sonoras son reflejadas de vuelta al transductor cuando chocan contra algún límite entre materiales con diferentes impedancias acústicas, por ejemplo entre fluidos y tejido blando, o entre tejido blando y hueso. Las ondas sonoras reflejadas (ecos), son recibidas por el transductor y reconvertidas en señales eléctricas, las cuales son entonces transmitidas a una unidad central de procesamiento, que calcula la distancia entre el transductor y dichos límites. La unidad central de procesamiento muestra las distancias e intensidades de las ondas sonoras reflejadas, y las presenta en una pantalla como una imagen bidimensional (sonograma).⁽²⁵⁻²⁹⁾

Las ondas de ultrasonido son vibraciones mecánicas (acústicas) que requieren de un medio de transmisión, debido a que presentan las propiedades normales de una onda, que son reflexión, refracción y difracción, es decir, se pueden dirigir, enfocar y reflejar.⁽²⁶⁾

El envío de las ondas sonoras del transductor hacia la zona de estudio, se hace mediante alguna "ventana acústica", donde una cantidad de gel con base agua es colocada para éste fin. A excepción de las regiones que contienen huesos, aire o gas, las cuales son opacas a los

transductores de imagen, aún las “ventanas” más pequeñas pueden ser suficientes para visualizar grandes regiones del interior.⁽²⁸⁾

Cuando las ondas son absorbidas en los tejidos, dichas ondas sonoras también son modificadas en energía térmica, que por lo tanto puede causar un incremento en la temperatura.⁽²⁴⁾

Las ondas sonoras generan periódicamente altas y bajas presiones. Presiones muy bajas pueden generar la formación de burbujas de gas (efecto conocido como cavitación) en el tejido y por lo tanto, provocar daño. Esa es la razón por la cual se han establecido valores límite para la presión de sonido, la cual se mide en Pa. Las presiones de sonido para aplicaciones de diagnóstico en los tejidos por lo general se encuentran por debajo de los 0.5 MPa.⁽²⁴⁾

Las ondas de ultrasonido de bajas frecuencias, penetran más profundamente en los tejidos, mientras que las de alta frecuencia predominan en las capas superiores. En las aplicaciones de tipo terapéutico, con énfasis en efectos térmicos y mecánicos, preferiblemente se emplean frecuencias de entre 20 y 800 kHz, mientras que las aplicaciones de diagnóstico usan frecuencias de entre 1 y 40 MHz. Los tratamientos cosméticos también utilizan frecuencias en el rango de los MHz.⁽²⁴⁾

1.3.1. ONDAS SONORAS Y PROPAGACIÓN DEL SONIDO

En el lenguaje popular, el sonido está relacionado con la sensación auditiva. Sin embargo, dicha sensación sólo se da a frecuencias comprendidas entre los 16 Hz y los 20,000 Hz. Si la frecuencia de las ondas sonoras es menor a los 16 Hz, se denominan infrasonidos. Por el contrario, si está por encima de los 20,000 Hz, reciben el nombre de ultrasonidos.⁽³⁰⁾

Las ondas sonoras están dentro de la categoría de ondas elásticas que se propagan con una velocidad dependiente de las propiedades elásticas del medio material donde tiene lugar dicha propagación. Tanto el agente emisor, como el medio de propagación del sonido han de ser materiales, ya que el sonido no puede propagarse en el vacío. La velocidad de propagación de las ondas sonoras es función de las propiedades del medio a través del cual viajan. Dichas velocidades son muy elevadas en los sólidos, en los líquidos son menores, y en los gases aún menores que en los líquidos.⁽³⁰⁾

Para producir una onda en un fluido, podemos considerar que ésta se transmite como una sucesión de compresiones y enrarecimientos (dilataciones) que se mueven a lo largo de dicho medio, sin embargo, las partículas del fluido no se transportan durante la propagación, sino que vibran en torno a sus posiciones de equilibrio. De éste modo, al paso de la onda sonora, la presión existente en el medio que la transmite, experimenta fluctuaciones que, en el caso más sencillo, corresponden a máximos de presión y densidad para las compresiones, mientras que los enrarecimientos corresponden a mínimos de éstas mismas propiedades.⁽³⁰⁾

La compresibilidad de los fluidos es una de las propiedades que afectan la velocidad de propagación del sonido. Los fluidos compresibles tienen bajas velocidades, y los incompresibles tienen altas velocidades; así a 20 °C y 1 atm de presión, la velocidad del sonido en el agua es de 1483.2 m/s, mientras que la velocidad del sonido en el aire es de 331.3 m/s.⁽³¹⁾

Las ondas de ultrasonido interactúan con el tejido humano en varias formas predecibles que permiten a los ingenieros desarrollar instrumentos que proveen información diagnóstica que conforma las bases de la sonografía médica. Entre los factores más importantes que afectan la transmisión de las ondas sonoras se encuentran la atenuación, la absorción, la impedancia acústica y la reflexión.⁽³²⁾

La atenuación es el descenso en amplitud e intensidad de una onda sonora conforme ésta viaja a través de un medio. Este descenso se da por efectos atenuantes como la absorción, la reflexión y la dispersión. Tiene como unidades los decibelios (dB) y puede calcularse mediante el coeficiente de atenuación, que hace referencia a la cantidad de energía perdida por unidad de camino recorrido o por centímetro (dB/cm). Es importante recordar que se trata de un recorrido de ida y vuelta, la energía se pierde tanto en el primer paso del sonido a través de los tejidos, como en el viaje de regreso al ser producido el eco. La cantidad total de atenuación depende tanto de la frecuencia del transductor (MHz), la distancia recorrida (cm), así como de las características del medio a través del cual viaja el sonido. Hay muy poca diferencia en el total de atenuación de sonido en lo referente a tejido humano blando.⁽³²⁾

La absorción es el proceso por el cual, la energía del haz ultrasónico es transferida al medio de propagación, donde es transformado en otros tipos de energía, principalmente calor. El grado de absorción en un medio es afectado principalmente por tres variables, siendo éstas la viscosidad del medio, su tiempo de relajación y la frecuencia del haz del ultrasonido. Conforme se incrementa la magnitud de éstas características, también lo hace la cantidad de energía del haz ultrasónico absorbida por el medio.⁽³³⁾

La impedancia acústica está relacionada a la propagación de ondas sonoras en un medio acústico. Ésta hace que aumente la intensidad de la transmisión sonora, su símbolo es Z, y su unidad el Rayl (1 rayl = Pa · s/m). Es una propiedad característica del medio y del tipo de onda que es propagada, y es útil en cálculos que involucran transmisión de ondas acústicas de un medio a otro. Conforme la densidad de un material se incrementa, también lo hace la impedancia acústica. Dicha propiedad juega un papel muy importante en cuestiones de reflexión y transmisión del sonido entre dos medios. Para que haya una buena transmisión, es necesario que las impedancias de los medios contiguos sean casi iguales, mientras que cuando son muy diferentes, la mayor parte de la energía es devuelta por reflexión. En promedio, la impedancia acústica de los tejidos blandos es de 1.63×10^{-5} rayls, mientras que la del agua es de 1.48×10^5 rayls. La impedancia acústica del aire es de 0.0004×10^{-5} rayls.^(30,32)

Las imágenes por ultrasonido dependen de un balance entre la reflexión y la transmisión del haz de sonido. Conforme el haz sonoro penetra en la piel, éste encuentra tejido de impedancias acústicas variadas, lo que provoca que una porción del rayo incidente sea reflejado de vuelta al transductor en forma de “ecos”, los cuales son detectados, analizados y mostrados por el equipo de ultrasonido. Una porción del rayo incidente continúa su trayecto, interactuando con las impedancias acústicas subsecuentes y los desajustes producidos por éstas. Si la diferencia en los valores de impedancia acústica es muy grande, la mayor parte del sonido será reflejado y prácticamente nada de éste quedará para penetrar más profundamente en los tejidos. En el Cuadro 3 se muestran los coeficientes de reflexión típicos observados entre los límites de diferentes tipos de tejidos.^(32,33)

Cuadro 3. Coeficientes de reflexión típicos para distintos límites entre tejidos.

Unión	% de reflexión
Músculo / grasa	1
Riñón / grasa	0.6
Hueso /músculo	41
Hueso / grasa	49
Tejido blando / aire	99.9
Tejido blando /agua	0.2

Baun (2009)

1.3.2. MEDIOS O AGENTES ACOPLANTES

Un agente acoplante es necesario para asegurar un buen contacto entre el transductor y la piel, para evitar interferencias causadas por la presencia de aire entre ambas superficies. La principal razón para esto, es que la impedancia acústica del aire es mucho más baja que los materiales del sensor o la superficie a analizar, lo que causaría una pérdida considerable en la transmisión. Con el fin de conseguir un correcto acoplamiento del transductor sobre la piel, es necesario aplicar un gel adecuado o aceite sobre la zona de estudio.^(33,34)

El aire tiene una impedancia acústica muy baja, dependiendo de su temperatura y presión. La introducción de un agente acoplante con una impedancia acústica más alta que la del aire, y que desplace éste de entre ambas superficies, puede incrementar la transmisión sustancialmente. Si un agente acoplante no puede ser utilizado, puede aplicarse fuerza para incrementar el contacto entre ambas superficies y desplazar el aire atrapado, pero un acoplante siempre proporcionará una mejor transmisión.⁽³⁵⁾

Existen varios tipos de acoplantes entre los cuales se puede elegir, siendo típicamente líquidos, geles o grasas. Otros tipos de acoplantes basados en compuestos adhesivos pueden ser usados, los cuales proveen una unión fija entre la sonda y la superficie. Las ventajas y las desventajas de cada tipo de agente acoplante son consideradas a continuación:⁽³⁵⁾

- ✓ Líquidos: Generalmente aptos para superficies lisas. Los acoplantes líquidos por lo general proveen impedancias acústicas ligeramente más bajas, pero a menudo compensan esto con la facilidad con que son aplicados y con la que desplazan el aire. En una superficie lisa pueden ofrecer una buena transmisión de las ondas longitudinales, comparable a la transmisión de los acoplantes en gel o adhesivos. Las principales desventajas de estos, es que presentan una baja viscosidad y tienen tendencia a escurrir de la zona y secarse, agotándose con el tiempo, por lo que no son adecuados cuando el estudio requiere un periodo de tiempo largo. Una ventaja adicional es que estos acoplantes son removidos con suma facilidad.
- ✓ Geles: Los acoplantes tipo gel por lo general proveen impedancias acústicas ligeramente mayores que las de los líquidos. Los más comunes son el gel para ultrasonido o la glicerina. Éstos también son sumamente fáciles de aplicar y retirar de la zona de estudio, y resbalan con menos facilidad de las superficies. La mayor viscosidad de los geles con respecto a la de los líquidos, los vuelve más apropiados en superficies ásperas, donde se requiere de rellenar dichas asperezas. La mayoría de los acoplantes tipo gel se desecan con el tiempo, particularmente alrededor de los bordes del sensor. Esto limita a los geles a estudios que tengan duraciones no mayores a unas cuantas horas. Debido a su relativamente baja viscosidad, son buenos para desplazar el aire atrapado entre la región de contacto con sólo realizar algo de presión con el transductor sobre la zona de estudio. La glicerina ofrece la mayor impedancia acústica de entre los acoplantes tipo gel y líquidos más comunes, produciendo por lo tanto, una mejor transmisión en la mayoría de los casos.
- ✓ Grasas: Generalmente mejores para las superficies ásperas. Los acoplantes de base grasa presentan viscosidades mucho mayores que las de los geles o los líquidos, y son por lo tanto muy buenos para superficies rugosas. Ésta alta viscosidad también significa que se requiere de aplicar algo más de fuerza sobre el sensor para desplazar el aire atrapado. Correctamente aplicados, las grasas ofrecen una mejor estabilidad a largo plazo que los geles o los líquidos, es decir, permanecen por más tiempo en la zona de estudio. Generalmente no dañan las superficies, sin embargo, limpiar el área de aplicación luego de su uso es más difícil. Los acoplantes grasos ofrecen una transmisión comparable a la de los líquidos y geles, o incluso un poco mejor si todo el aire se elimina.
- ✓ Acoplantes secos: Los acoplantes tipo elastómeros son más populares en la exploración por ultrasonido, de lo que son para efectuar mediciones de emisiones acústicas, y a veces se encuentran integrados en los transductores ultrasónicos. Se emplean generalmente para evitar los inconvenientes de los acoplantes líquidos y tipo gel, como la variabilidad en el tiempo de duración, secado de los mismos y/o sus residuos, y están disponibles como almohadillas para su uso en transductores de contacto convencionales. Están compuestos de elastómeros con impedancias acústicas similares a la del agua, ofreciendo rendimientos

comparables a los de los acoplantes húmedos. Algunas de estas almohadillas incluyen un adhesivo previamente aplicado por ambos lados, si no es así, el sensor debe ser fijado.

- ✓ Acoplantes adhesivos: No requieren fijación. Los agentes adhesivos pueden ser utilizados como acoplantes acústicos que anclan físicamente el sensor al área de estudio. Son ideales para aplicaciones donde el sensor no será removido muy a menudo, y para mediciones donde se requiere estabilidad absoluta al unir el sensor para que éste se mantenga en la misma posición.

Los mejores agentes acoplantes para el ultrasonido con aplicaciones médicas, cosméticas y/o terapéuticas, son los geles de base agua que se encuentran disponibles en el mercado. El agua es apta para exámenes de duraciones muy cortas. Las soluciones desinfectantes también pueden ser usadas para un corto acoplamiento del transductor durante punciones guiadas por ultrasonido. El aceite mineral tiene la desventaja de disolver las partes de caucho o plástico del transductor. ⁽³⁴⁾

1.3.3. GELES PARA ULTRASONIDO

Con el objetivo de evitar un reflejo intenso del sonido entre los límites del cabezal ultrasónico y la piel, es necesario emplear un medio ultrasónico. Éste provee de un contacto óptimo entre el cabezal ultrasónico y la piel. El medio ultrasónico debe estar absolutamente libre de burbujas de aire, con la finalidad de garantizar una perfecta transmisión del sonido. Los líquidos como el agua o el alcohol son básicamente medios adecuados, sin embargo bastante inapropiados dada su volatilidad. Es por eso que han sido desarrollados geles específicos para este uso. ⁽²⁴⁾

Los geles para ultrasonido, también llamados geles de escaneo, son aplicados tópicamente sobre el área de la piel que cubre el tejido a estudiar, con el fin de eliminar el aire entre la sonda y la piel, mientras las ondas de sonido pasan a través de él y son transmitidas al tejido, es decir, actúan como medios acoplantes que proveen de una vía acústica entre el transductor y la piel. De esta forma se evita que las ondas de sonido queden atrapadas y/o reboten en bolsas de aire que pudieran existir entre la sonda y la piel. Además de esto, el gel también actúa como un lubricante de la zona a estudiar, permitiendo que el transductor se deslice con mayor facilidad, pudiendo obtener de este modo vistas/imágenes desde diferentes ángulos del tejido, adaptando de igual modo, el contorno del transductor a la piel. ⁽³⁶⁾

Es sabido que los geles son líquidos que contienen agentes viscosantes para mejorar su extensibilidad sobre la piel. Se distinguen dos tipos de geles, los oleogeles y los hidrogeles, sin embargo los primeros no son muy adecuados dada su dificultad para removerlos de la piel. Por otra parte, como su nombre lo indica, el principal componente de los hidrogeles es el agua. Es por esta razón que los hidrogeles pueden ser fácilmente removidos después del tratamiento sin dejar residuos. Aún si su manejo no se lleva a cabo de forma cuidadosa, no manchan la ropa. ⁽²⁴⁾

Ya que los geles para ultrasonido se producen en altas cantidades y consisten de más de 90 % de agua, son relativamente baratos y pueden ser ordenados tanto en pequeñas cantidades, como en envases económicos de gran tamaño. A menudo se discute si realmente existe una diferencia entre este tipo de geles y aquellos geles lubricantes de alto costo destinados a aplicarse en el área genital, puesto que sus características y composición son prácticamente idénticas.⁽²⁴⁾

Los geles de ultrasonidos para propósitos de diagnóstico, son formulados para una permanencia corta sobre la piel, y por lo tanto pertenecen al grupo de medicamentos con características de tipo lavable. Debido a su alto contenido de agua, requieren de un modo adecuado de conservación, que se consigue casi exclusivamente mediante el uso de conservadores de alta eficacia. Varios de estos conservadores son irritantes para la piel y pueden causar reacciones alérgicas, siendo inaceptables para los tratamientos cosméticos, pues en este caso, el gel y sus componentes permanecen sobre la piel e incluso penetran en ella debido al efecto de las ondas sonoras, que para éste tipo de tratamientos usualmente tienen como función producir efectos en los tejidos y/o la penetración de sustancias en la piel, a diferencia del ultrasonido de diagnóstico, en el cual el producto se retira luego del estudio.⁽²⁴⁾

Las características de viscosidad y deslizabilidad de los hidrogeles se logran casi exclusivamente mediante la adición de carbómeros y sus derivados, los cuales pueden atrapar una gran cantidad de agua. Los carbómeros pueden neutralizarse con hidróxido de sodio para formar los geles, por lo cuál se pensaría que esto conlleva un riesgo para la salud, sin embargo, al llevarse a cabo el proceso de neutralización, el hidróxido de sodio forma sales con el carbómero y por lo tanto no se encuentra presente como tal en el producto final.⁽²⁴⁾

Debido al gran tamaño de sus cadenas poliméricas (alto peso molecular), los carbómeros no son absorbidos por la piel. Residuos de éstos sobre la piel incluso tienen un efecto protector debido a su capacidad de formar películas. Dicho efecto puede ser mejorado mediante la adición de excipientes como la goma xantana, que aumentan su viscosidad así como la capacidad de deslizamiento del gel para ultrasonido. De forma similar a la aplicación de ácido hialurónico, la goma xantana tiene un agradable efecto suavizante en la piel, y provee además de una excelente capacidad de humectación. La pérdida transepidérmica de humedad se ve ligeramente reducida si parte del gel permanece en la piel. Efectos adicionales de atrapamiento de agua en la piel pueden ser conseguidos mediante la adición de glicerina, glicoles y azúcares de alcohol (polioles), por ejemplo el sorbitol.⁽²⁴⁾

Los geles formulados con los excipientes antes mencionados, pueden estar libres de agentes conservadores y aun así tener una larga vida de anaquel. Estos geles son no alergénicos, son completamente transparentes y lo suficientemente seguros como para ser empleados como geles lubricantes, entre otras aplicaciones. Con una consistencia adecuada, pueden incluso ser empleados para dispersar aceites vegetales. En consecuencia, estos geles no serán ya transparentes, presentando una apariencia lechosa con excelentes propiedades para el cuidado de la piel, especialmente si dichos aceites contienen ácidos grasos esenciales. El efecto del

ultrasonido sin embargo, se ve disminuido de forma notable debido a las interferencias producidas por la interfaz formada entre las gotas de aceite y la fase acuosa.⁽²⁴⁾

Debido a que el gel funciona en íntimo contacto con el transductor y la piel del paciente, éste debe ser seguro para ambos. Para que esto suceda, el gel o medio acoplante, preferentemente debe presentar ciertas características que aseguren su aptitud de uso en pacientes. Entre éstas consideraciones se pueden mencionar:^(25,29,33,36)

- ✓ Medio homogéneo. El medio acústico debe ser homogéneo, de forma que no haya zonas límites en los que se observe reflexión de las ondas sonoras, es decir, la impedancia acústica a través de todo el medio debe ser siempre la misma, consiguiéndose esto al evitar que haya partículas las cuales formen interfaces con el mismo.
- ✓ Efecto de las burbujas de aire: Éstas tienen como efecto el dispersar las ondas de ultrasonido, lo que resulta en un “nublamiento” de la imagen. Dicho efecto es visto más claramente en zonas de la imagen que son libres de eco (por ejemplo, la zona libre de eco de un quiste), lo que puede llegar a conducir a biopsias innecesarias.
- ✓ Consideraciones dermatológicas: El requerimiento dermatológico básico de un gel para ultrasonido, es que debe estar libre de agentes irritantes para la piel. El amplio rango de pacientes en los cuales se emplea la técnica de ultrasonido, desde mujeres embarazadas, a niños o personas de la tercera edad, dicta que el riesgo de que existan reacciones en la piel debe ser minimizado. Preferiblemente un gel para ultrasonido debe ser incoloro, hipoalérgico, y no manchar, así como tener una consistencia que le permita adherirse a piel sin resbalar durante el estudio, evitando así ser “barrido” por el transductor.
- ✓ Compatibilidad con el transductor: Los fabricantes de los instrumentos y transductores, fabrican los cabezales de escaneo para ser compatibles con acoplantes de base acuosa, que contengan glicerina o glicol como humectantes. Existen algunas sustancias, como los aceites minerales, que pueden degradar las lentes acústicas, destruir las uniones, o cambiar las propiedades acústicas de dichas lentes, siendo este daño producido típicamente con el paso del tiempo.

Un gel para ultrasonido puede contener excipientes tales como surfactantes, humectantes, estabilizadores, espesantes, ajustadores de pH, conservadores, colorantes y esencias si se desea, así como suficiente agua para ajustar la consistencia de la composición.⁽²⁹⁾

Existen diferentes geles para ultrasonido en el mercado. En el Cuadro 4 se muestran las marcas comerciales de gel para ultrasonido encontradas en la presente investigación.

Cuadro 4. Marcas comerciales de gel para ultrasonido.

Marca	Fabricante
Anagel	Ana Wiz Ltd.
AquaGel	Parker Laboratories
Aquason	Ron & Baker
Aquasonic	Parker Laboratories
Aquasound	Medigel Laboratories Ltd.
AquaSound	Ultrage 2000 Hungary Ltd.
Ari Medical	ARI Medical Equipment Co., Ltd.
Bordson	NeoTecnica S.A. de C.V. (distribuidor)
Bytech	Bytech Trading Co. Ltd.
Clarity	Aurora Pharmaceutical
Clear Image	Sonotech NDT Couplants
Conductor	Balego & Associates, Inc.
EcoGel	ECO-MED Pharmaceutical
Graham-Field Ultrasound Gel	GF Health Products, Inc.
HiGeen	HiGeen
Kendall	Covidien
L-Gel	Shanghai Shenfeng
Lubri Gel	Ag Cosmética Natural
Medigel	Medigel Laboratories Ltd.
Medline	Medline Industries
MIBO	MIBO Tech Co., Ltd.
NAQI Ultrason Gel	NAQI
Nultralys	Equipos Médicos y Sistemas S.A. de C.V. (distribuidor)
OMEX	Norm Kimya
Other Sonic	Pharmaceutical Innovations Inc.
Protecto	Grupo Bonn
Scan Gel	Parker Laboratories
Sonigel	Mettler Electronics Corp.
Supersonic	RehabMedic
Swemed	Vitrolife
Transound	MAS Medical (distribuidor)
Ultra Sonic	Laboratorios Altamirano
Ultra Sono Gel	Bristol India
Ultrason Gel	Cosmetomedica
Ultrasound Gel	Clinical Health Services
Wavelength	National Therapy Products Inc.

De éstas, Parker Laboratories, Sonotech NDT Couplants, Covidien, Medline Industries, Ultragel 2000 Hungary Ltd., GF Health Products, Inc., Vitrolife, National Therapy Products Inc., Clinical Health Services y Mettler Electronics Corp., muestran hojas de seguridad de sus productos, consultables en línea.⁽³⁶⁻⁴²⁾

ECO-MED Pharmaceutical muestra datos de viscosidad de sus geles, teniendo disponibles geles de baja (35,000–45,000 cPs) y alta viscosidad (80,000–100,000 cPs). RheabMedic ofrece una tabla de viscosidades para sus diferentes presentaciones de gel, las cuales van de 35,000-45,000 cPs para el gel de más baja viscosidad, a 100,000-110,000 cPs para el de más alta viscosidad.⁽⁴³⁻⁴⁴⁾

Solo Bytech Trading Co. Ltd. y Sonotech NDT Couplants, cuentan con datos reportados de impedancia acústica y atenuación para sus geles.⁽³⁶⁻⁴⁵⁾

L-Gel de Shanghai Shenfeng, y Other Sonic de Pharmaceutical Innovations, cuentan con registros de retiro de lotes del mercado, esto tras encontrarse que dichos lotes presentaban contaminación microbiana considerada riesgosa para la salud.⁽⁴⁶⁻⁴⁸⁾

Los geles para ultrasonido se encuentran clasificados como dispositivos médicos, los cuales, al igual que los medicamentos, requieren de un registro ante SSA para su comercialización dentro del país, salvo por algunas excepciones señaladas por la COFEPRIS.⁽⁴⁹⁾

Entre aquellas marcas que se comercializan al interior de la República Mexicana, únicamente el gel Ultra Sonic, elaborado por Laboratorios Altamirano, reporta un número de registro ante SSA.⁽⁵⁰⁾

Cabe mencionar también, que se encontraron en repetidas ocasiones durante ésta búsqueda, geles para ultrasonido en venta clandestina por internet, envasados en contenedores de gran volumen, sin ningún tipo de marbete o información disponible sobre el fabricante o su procedencia. Actualmente existen algunas formulaciones de gel para ultrasonido reportadas en la literatura, como la propuesta en el Manual de ultrasonido diagnóstico de la World Health Organization (2011), o en el compendio Formulaciones de medicamentos genéricos, publicado por BASF (2001), lo que da lugar a que aparezcan este tipo de preparados elaborados por establecimientos ajenos a la industria farmacéutica o cosmética.^(24,33,51)

Esto nos brinda un panorama general del escaso control que se tiene en cuanto a regulación sanitaria dentro del país sobre éste tipo de productos, a pesar de la importancia que los mismos tienen en la práctica tanto médica como cosmética.

Por otro lado, la versatilidad de éstas formulaciones hace posible el que sean adicionadas con otros excipientes y activos con los cuales se buscan ciertos efectos, por lo que se tienen también, registros sobre patentes de geles para ultrasonido diseñados para tener algunas propiedades de tipo terapéutico, por ejemplo inducir relajación o prevenir la formación de estrías. Esto mediante la adición de aceites esenciales, agentes termógenos, vitaminas, colágeno, etc. Como ejemplo se tiene la patente de Chew (2005), en la que se adiciona un agente conservador, un agente

termógeno y un aceite esencial a un gel con base agua para obtener así un gel con efecto terapéutico utilizable en procedimientos de ultrasonido. ⁽²⁵⁾

Otro ejemplo es la patente de Lauer (2010) de un gel para ultrasonido que previene la formación de estrías, añadiendo para tal objetivo, agentes humectantes y lubricantes como el extracto de aloe vera (*Aloe barbadensis*), glicerina, polisorbato 20, ácido hialurónico, extracto de semilla de toronja (*Citrus paradisi*), vitaminas A, E, C y B5, entre otros. ⁽²⁹⁾

1.3.3.1. REGISTRO SANITARIO DE LOS GELES PARA ULTRASONIDO

Como se mencionó con anterioridad, los geles para ultrasonido están considerados como dispositivos médicos. Un dispositivo médico se define como una sustancia, mezcla de sustancias, material, aparato o instrumento (incluyendo el programa de informática necesario para su apropiado uso o aplicación), empleado solo o en combinación en el diagnóstico, monitoreo o prevención de enfermedades en humanos o auxiliares en el tratamiento de las mismas y de la discapacidad, así como los empleados en el reemplazo, corrección, restauración o modificación de la anatomía o procesos fisiológicos humanos. Para la correcta aplicación de los criterios para la clasificación de los dispositivos médicos con base a su nivel de riesgo, estos productos se dividen en: ⁽⁴⁹⁾

- ✓ Dispositivo médico implantable.
- ✓ Dispositivo médico activo.
- ✓ Dispositivo médico activo para diagnóstico.
- ✓ Dispositivo médico activo terapéutico.
- ✓ Dispositivo médico invasivo.
- ✓ Dispositivo médico invasivo de tipo quirúrgico.

Se deben considerar las siguientes definiciones al momento de clasificar a los geles para ultrasonido dentro de los dispositivos médicos: ⁽⁴⁹⁾

- ✓ Dispositivo médico activo para diagnóstico. Dispositivo médico activo utilizado solo o en combinación con otros dispositivos médicos, destinado a proporcionar información para la detección, diagnóstico, control o tratamiento de estados fisiológicos, estados de salud, enfermedades o malformaciones congénitas en humanos.
- ✓ Categoría III de dispositivos médicos. Agentes de diagnóstico: Todos los insumos incluyendo antígenos, anticuerpos calibradores, verificadores o controles, reactivos, equipos de reactivos, medios de cultivo y de contraste y cualquier otro similar que pueda utilizarse como auxiliar de otros procedimientos clínicos o paraclínicos.
- ✓ Clase I de dispositivos médicos: Aquellos insumos conocidos en la práctica médica y que su seguridad y eficacia están comprobadas y, generalmente, no se introducen al organismo. Se clasifican como Clase I, todos los productos no invasivos y los productos *in vitro*, que

entran en contacto sólo con la piel intacta o no tocan al paciente, salvo cuando aplique alguna de las reglas específicas. Entre estos productos se encuentran, de manera enunciativa más no limitativa:

- Productos para la recolección de fluidos corporales, en los cuales no sea probable un reflujo del líquido.
 - Productos utilizados para inmovilizar parte del cuerpo o aplicar fuerza o compresión.
 - Productos para apoyo externo del paciente.
 - Agentes de diagnóstico de uso *in vitro*.
 - Otros: Cristales correctores, monturas, estetoscopios para diagnóstico, parches para la oclusión ocular, paños para incisión, gel conductor, electrodos no invasivos, pantallas amplificadoras de imagen.
- ✓ Dispositivo médico de uso pasajero: Destinado normalmente a utilizarse de forma continua por un periodo menor a sesenta minutos.

Al solicitar un registro para un producto de éste tipo, se deben tener en cuenta, los requisitos aplicables al mismo de acuerdo a su naturaleza y aplicación. Dichos requisitos se muestran en el Cuadro 5.⁽⁴⁹⁾

Cuadro 5. Requisitos de registro aplicables a los geles para ultrasonido.

Requisito	Descripción
Información general	Nombre genérico, nombre comercial, forma física o farmacéutica, presentaciones, finalidad de uso, categoría y clasificación.
Etiqueta	Presentar por duplicado proyecto de etiqueta o contra etiqueta (marbete) con la información mínima obligatoria en español, de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana vigente y demás disposiciones aplicables.
Declaración de fórmula cuali-cuantitativa por unidad de medida, dosis o porcentual	Para productos formulados, incluyendo todos los ingredientes del producto, debidamente firmada por el responsable de la calidad del fabricante en el país de origen, o por el responsable sanitario del establecimiento que solicita el registro sanitario en México.
Materias primas	El solicitante de registro debe proporcionar la siguiente información relacionada con los ingredientes activos y aditivos empleados en la fabricación del producto: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Ingredientes activos ✓ Aditivos <ul style="list-style-type: none"> ◦ Descripción de cada uno.

	<ul style="list-style-type: none"> ◦ Especificaciones y métodos analíticos de cada uno. ◦ Reporte de validación de los métodos de análisis no farmacopéicos y especificaciones. ◦ Copia del certificado de análisis del fabricante para cada aditivo.
Información técnica y científica que soporte las características de atoxicidad, seguridad y eficacia del dispositivo médico.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Información del proceso de fabricación. ✓ Información sobre el proceso de esterilización, para productos estériles.
Información sobre el envase.	<p>El solicitante del registro debe incluir la siguiente información:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Descripción breve del envase primario, y del secundario (si aplica), señalando los materiales empleados en su fabricación, que garanticen estabilidad, hermeticidad y esterilidad (si aplica).
Información sobre el control del producto terminado.	<p>Se debe proporcionar la siguiente información:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Certificado original de análisis. ✓ Métodos analíticos farmacopéicos, o de otra bibliografía científica reconocida internacionalmente.
Estudios de estabilidad	<p>Para aquellos dispositivos médicos que por sus características y finalidad de uso requieran de ostentar una fecha de caducidad, se debe presentar el resumen que contenga las determinaciones a evaluar y las conclusiones de los estudios de estabilidad en el envase primario propuesto.</p>
Reportes de tecnovigilancia	<p>Se debe presentar la información disponible sobre eventos adversos que se hayan presentado durante su comercialización o uso.</p>

COFEPRIS (2010)

1.3.3.2. VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LOS GELES PARA ULTRASONIDO

Los geles para ultrasonido también presentan ciertas ventajas y desventajas, debidas tanto al tipo de forma farmacéutica, como al uso para el cual están destinados. Éstas se presentan en el Cuadro 6.^(25,29)

Cuadro 6. Ventajas y desventajas de los geles para ultrasonido.

Ventajas	Desventajas
Funcionan como “vías acústicas”, impidiendo que las ondas sonoras emitidas por el transductor se dispersen.	Muchos pacientes llegan a quejarse de la sensación de frío que produce el gel, provocando algunas molestias.
Lubrican la zona a estudiar, permitiendo que el transductor se deslice fácilmente y sin dañar la piel del paciente.	Pueden llegar a manchar la piel o la ropa del paciente.
Al ser formulaciones en base agua, la mayoría son fáciles de remover de la piel.	Los problemas de calidad en la formulación pueden conducir a diagnósticos errados.
La formulación de este tipo de geles es versátil y susceptible de ser modificada para obtener, como beneficio adicional, ciertos efectos terapéuticos, como se demuestra en algunas patentes.	Pueden sufrir contaminación microbiana si no se almacenan adecuadamente.

Chew (2005), Lauer (2010)

Debe hacerse énfasis también, en que existen geles especiales para procedimientos de electrocardiografía así como electroterapia, los cuales no deben ser confundidos con los geles para ultrasonido, pues los primeros están diseñados para presentar cierta conductividad eléctrica, la cual se consigue mediante la adición de sales como el cloruro de sodio (NaCl), mientras que para los segundos no se busca una conductividad de éste tipo y por el contrario, la adición de sales y su posible cristalización en el medio, podrían dar lugar a la reflexión del haz de ultrasonido, un efecto indeseado en este tipo de formulaciones.

1.4. ESCALAMIENTO

En términos simples, el escalamiento se define generalmente como el proceso de aumentar el tamaño de lote. Más específicamente, es el proceso mediante el cual se busca el transferir los resultados de búsqueda y desarrollo obtenidos en los lotes de laboratorio, a los lotes piloto, y finalmente a los lotes de producción.^(1,52)

Hay que tomar en cuenta que incrementar el tamaño del lote no siempre se traduce en incrementar el volumen de procesamiento.⁽⁵²⁾

En aplicaciones mixtas, el escalamiento se ocupa sin duda del incremento proporcional del tamaño del lote, de la escala de laboratorio a la escala de la planta. Por otro lado, existen procesos (por ejemplo el tableteado) en los cuales “escalamiento” significa simplemente incrementar la cantidad final de producto mediante un aumento en la velocidad del proceso. También existen procesos (principalmente en biotecnología) en los cuales el escalamiento es contraproducente y por el contrario, se debe reducir el tamaño de los lotes para asegurar y/o mejorar la calidad del producto.^(1,52)

Para pasar de la etapa de búsqueda y desarrollo, a la escala de producción, es por lo general esencial tener un tamaño de lote intermedio. Este lote intermedio se denomina “piloto”, y se define como la manufactura de un producto mediante un método o procedimiento que sea completamente representativo, o simule el proceso que será empleado para la manufactura a escala de producción. Esta escala “piloto” también hace posible la obtención del producto necesario para pruebas clínicas, así como muestras para marketing.^(1,52)

Aun así, se debe tener en cuenta que el incluir este tamaño intermedio de lote, no siempre garantiza por sí mismo una transición sin problemas de la escala de laboratorio a la escala de producción. Un proceso bien definido puede generar un producto perfecto tanto en el laboratorio como en la planta piloto, y sin embargo fallar las pruebas de aseguramiento de calidad durante la producción.^(1,52)

Una forma de eliminar los posibles problemas durante el escalamiento, es desarrollar formulaciones que sean muy robustas con respecto a las condiciones del proceso. Una extensa base de datos de excipientes, en la cual se detallen las propiedades de los materiales, puede ser indispensable para éste propósito. Sin embargo, en términos prácticos, esto no puede ser logrado sin un cierto grado de pruebas en un medio ambiente de producción, y ya que el fármaco se encuentra generalmente disponible sólo en pequeñas cantidades, algún tipo de simulación a pequeña escala es requerida.^(1,52)

1.5. ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

La formulación y manufactura de un sistema en gel no está completa sin una evaluación de la estabilidad de dicho sistema.⁽⁷⁾

Una formulación en gel que es inestable, o no apta para su venta bajo circunstancias normales, presentará algunos cambios irreversibles en sus propiedades reológicas, los cuales pueden tener la magnitud suficiente para provocar que la formulación sea inaceptable para su uso final. Ejemplos de geles inestables son aquellos que se endurecen durante el tiempo de almacenamiento y no pueden ser extraídos del envase, geles en los cuales se observa separación de fases, ya sea de la

líquida (sinéresis) o de la sólida (sedimentación), así como los geles que sufren una pérdida progresiva de su viscosidad o consistencia, pasando de ser semisólidos a líquidos viscosos.⁽⁷⁾

La mayoría de los geles presentan estructuras que no llegan a alcanzar el equilibrio. Los diferentes métodos de elaboración y las condiciones ambientales, influyen en el estado del gel. El gel se estabiliza físicamente conforme tiende hacia el equilibrio, lo cual confiere gran importancia al seguimiento de sus propiedades físicas. El tiempo de reposo refleja cambios en la microestructura del gel, donde las uniones no covalentes se rompen y vuelven a formarse. Además, en algunos geles poliméricos aparecen inestabilidades como consecuencia de esta falta de equilibrio. Se pueden citar como ejemplos la retrogradación y la sinéresis. La retrogradación hace referencia a la reversión espontánea desde la solución de un polímero a un gel en reposo. La sinéresis es el proceso mediante el cual se libera líquido de la matriz del gel.⁽¹⁵⁾

De acuerdo a la NOM-073-SSA1-2005, el término estabilidad se define como la capacidad de un fármaco o medicamento de permanecer dentro de las condiciones de calidad establecidas, en el envase que lo contiene y durante su periodo de vida útil.⁽²³⁾

Generalmente se reconocen los siguientes cinco tipos de estabilidad:⁽⁸⁾

- ✓ Química: Cada ingrediente activo retiene su integridad química y la potencia indicada, dentro de los límites establecidos.
- ✓ Física: Las propiedades físicas originales, incluyendo apariencia, sabor, uniformidad, disolución, resuspendibilidad entre otros, se mantienen.
- ✓ Microbiológica: La esterilidad o resistencia al crecimiento microbiano, es mantenida de acuerdo a los requerimientos especificados. El agente antimicrobiano presente retiene su eficacia dentro de los límites especificados.
- ✓ Terapéutica: El efecto terapéutico se mantiene sin cambios.
- ✓ Toxicológica: No hay un incremento significativo en la toxicidad.

Los estudios de estabilidad se definen como una serie de pruebas que se efectúan a un fármaco o a un medicamento por un tiempo determinado, con la finalidad de obtener evidencia documentada de cómo la calidad del producto cambia con el tiempo, bajo la influencia de diferentes condiciones ambientales, como temperatura, luz, humedad relativa, etc., en el envase que lo contiene.⁽²³⁾

El objetivo de un estudio de estabilidad es determinar el periodo de vida útil, y las condiciones de almacenamiento del producto, que permitan a éste permanecer dentro de las especificaciones

establecidas. La evaluación de la estabilidad de un fármaco o medicamento es la clave de su calidad, puesto que esto determina la eficacia de cualquier fármaco o forma farmacéutica.⁽⁵³⁾

Un estudio de estabilidad consiste en una serie de pruebas que se realizan con el fin de obtener una garantía de la estabilidad de un medicamento, es decir, es el mantenimiento del medicamento, envasado en el material de empaque que se especifica, y bajo condiciones establecidas de almacenamiento, por un periodo de tiempo determinado.^(23,53)

Los estudios de estabilidad pueden ser a largo plazo o acelerados.

Los estudios de estabilidad a largo plazo, son aquellos diseñados bajo condiciones de almacenamiento controladas para evaluar las características físicas, químicas, biológicas o microbiológicas del fármaco o del medicamento, durante el periodo de reanálisis o de caducidad, respectivamente.⁽²³⁾

1.5.1. ESTUDIOS DE ESTABILIDAD ACELERADA

Los estudios de estabilidad acelerada, son estudios diseñados bajo condiciones exageradas de almacenamiento para incrementar la velocidad de degradación química, biológica o los cambios físicos de un fármaco o de un medicamento.⁽²³⁾

La NOM-073-SSA1-2005 señala, como caso general, que las condiciones de almacenamiento de un fármaco o medicamento que se someterá a estudios de estabilidad acelerada deberán ser:⁽²³⁾

- ✓ Para un medicamento nuevo:
 - Los estudios de estabilidad deben llevarse a cabo en al menos tres lotes del medicamento, fabricados con la misma fórmula cuali-cuantitativa y aplicando el método de fabricación que simule el proceso que será usado en la fabricación de los lotes de producción para comercialización. Dos de los tres lotes deben ser al menos lotes pilotos, el tercero puede ser de menor tamaño. Cuando sea posible, los lotes del medicamento deben ser producidos utilizando diferentes lotes del ingrediente activo.

- ✓ Para un medicamento conocido:
 - Selección de lotes: Los estudios de estabilidad deben llevarse a cabo en al menos tres lotes del medicamento, fabricados con la misma fórmula cuali-cuantitativa y aplicando el método de fabricación que simule el proceso que será usado en la fabricación de los lotes de producción para comercialización. Dos de los tres lotes, dos deben ser al menos lotes pilotos, el tercero puede ser de menor tamaño.

Cuando sea posible los lotes del medicamento deben ser producidos utilizando diferentes lotes del ingrediente activo.

- Sistema contenedor-cierre: Los estudios deben llevarse a cabo en el mismo sistema contenedor-cierre propuesto para su almacenamiento y distribución.
- Condiciones de almacenamiento: Se indica que las muestras deben almacenarse a una temperatura de $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, a no más de 25% HR, esto considerando un medicamento parenteral de gran volumen, en un contenedor de plástico semi-rígido, susceptible a la pérdida de humedad.
- Periodo mínimo: 3 meses.
- Frecuencia de análisis: 0, 1 y 3 meses.

Considerando como cambios significativos durante la estabilidad acelerada a:⁽²³⁾

- ✓ 5 por ciento de variación de la potencia inicial, o bien el no cumplimiento del criterio de aceptación para potencia cuando se aplican métodos biológicos o inmunológicos.
- ✓ Cualquier producto de degradación que exceda su límite de especificación.
- ✓ Cuando se excedan los límites de pH, cuando aplique.
- ✓ Cuando se excedan los límites de especificación de disolución para 12 unidades de dosificación, cuando aplique.
- ✓ Cuando no se cumpla con las especificaciones de apariencia y propiedades físicas.

De acuerdo a la guía de estabilidad Q1A R1, “Estudios de estabilidad para nuevos fármacos y productos”, los datos de un estudio de estabilidad deben ser obtenidos de al menos tres lotes primarios del fármaco. Estos lotes deben ser manufacturados al menos en escala de lote piloto por la misma ruta de síntesis y método de fabricación que se empleará en la producción final de los lotes. La calidad de los lotes sometidos al estudio de estabilidad, deberá ser representativa de la calidad del material que se empleará en los lotes de producción.⁽⁵⁴⁾

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El ultrasonido es uno de los métodos más importantes para diagnosticar y/o dar seguimiento a diversas condiciones médicas. Dentro del mismo, los geles para ultrasonido juegan un papel muy importante en la obtención de imágenes claras que faciliten el diagnóstico. Por dicha razón, la calidad física, química y microbiológica del gel empleado debe ser bien cuidada, ya que al ser el medio de transmisión de las ondas sonoras empleadas para producir las imágenes, algún problema en la formulación (como la formación de cristales, precipitación de uno o más de sus compuestos, pérdida de viscosidad, contaminación microbiana, etc.) podría producir interferencias y llevar a la obtención de imágenes difíciles de interpretar, o en otro caso, conducir a un riesgo de tipo sanitario si se encuentra contaminación de tipo microbiano en el producto.

Un gel para ultrasonido que no presente problemas de estabilidad, es de gran importancia para el aseguramiento de la salud del paciente, puesto que, si el producto no cumple con los requisitos mínimos de calidad para ser empleado en dichos estudios, algunas de las consecuencias podrían ser un mal diagnóstico, y por lo tanto un tratamiento errado, o bien la diseminación de microorganismos potencialmente peligrosos para la salud.

En la actualidad, a pesar de que los geles se encuentran clasificados como dispositivos médicos, no existe control de éstos en materia de normatividad, pudiendo incluso encontrarse productos elaborados por fabricantes ajenos a la industria farmacéutica o cosmética, que no ofrecen ningún tipo de información sobre la seguridad de sus preparados, o en el peor de los casos, tener un desconocimiento total del fabricante de dichos productos, que se ofrecen de manera clandestina para su venta en contenedores de gran volumen, sin ningún tipo de marbete y a precios sumamente bajos, de los cuales sin embargo, no se sabe si han tenido algún tipo de estudio que demuestre su aptitud de uso, o si sus características físicas son mantenidas durante su tiempo de almacenamiento.

En el presente trabajo se realizaron los ajustes y el escalamiento de una formulación ya propuesta de gel para ultrasonido, y posteriormente se sometió la misma a estudios de estabilidad acelerada de acuerdo a la normatividad NOM-073-SS1A-2005, con el fin de garantizar que cumple con los parámetros de calidad física, química y microbiológica necesarios para éste tipo de productos.

3. OBJETIVOS

- ✓ Llevar a cabo el escalamiento de una formulación de un gel para ultrasonido, propuesta previamente en base a estudios de preformulación y formulación.
- ✓ Llevar a cabo un estudio de estabilidad acelerada para dicha formulación, de acuerdo a los parámetros establecidos para un medicamento conocido en la Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2005, Estabilidad de fármacos y medicamentos.

4. HIPÓTESIS DE TRABAJO

Luego de llevar a cabo el escalamiento de la formulación previamente propuesta, las propiedades físicas de dicha formulación se mantendrán para cada tamaño de lote elaborado.

Mediante estudios de estabilidad acelerada, llevados a cabo bajo las condiciones especificadas en la NOM-073-SS1A-2005, se demostrará que la formulación es estable y por lo tanto conservará sus propiedades, manteniéndose apta para su uso.

5. MATERIALES Y MÉTODOS

5.1. MATERIALES

5.1.1. EQUIPOS E INSTRUMENTOS

- ✓ Autoclave marca Evar, modelo EV 36
- ✓ Balanza analítica marca Metler Toledo
- ✓ Balanza granataria marca Ohaus, modelo Scout Pro
- ✓ Baño de agua
- ✓ Báscula industrial marca EURA
- ✓ Cámara de estabilidad de 20° y 40°C marca CAISA, modelo INC.2.4.2.TR
- ✓ Campana de extracción
- ✓ Cronómetro
- ✓ Desecador con sílica gel
- ✓ Estufa marca RIOSSA
- ✓ Medidor de punto de fusión Fisher-Johnes marca Fisher Scientific Company, modelo 4022
- ✓ Incubadora Marca Felisa
- ✓ Mezclador marca Caframo Wiartron Stirrer Type, modelo RZR1 y aditamentos (propela de moño y propela de paleta de acero inoxidable)
- ✓ Parrillas de agitación y calentamiento marca Thermo Scientific
- ✓ Potenciómetro con sistema de electrodos de vidrio-calomel Marca Vernom Hills
- ✓ Recirculador para agua Little Giant Pump Company, modelo 1
- ✓ Termómetro de -10 °C a 110 °C
- ✓ Viscosímetro Brookfield LVT

5.1.2. MATERIAL DE LABORATORIO

- ✓ Agitadores de vidrio con gendarme
- ✓ Agitadores magnéticos
- ✓ Buretas de 50 mL marca Kimax
- ✓ Cajas Petri marcas Kimax y Pyrex
- ✓ Condensadores
- ✓ Cubreobjetos redondos
- ✓ Espátulas de acero inoxidable
- ✓ Goteros
- ✓ Gradilla metálica
- ✓ Manguera de látex para agua
- ✓ Manguera de látex para gas
- ✓ Marco de pesas calibradas
- ✓ Matraces aforados de 50 mL, 100 mL, 250 mL y 500 mL marcas Kimax y Pyrex

- ✓ Matracas balón de 50 mL marca Pyrex
- ✓ Matracas Erlenmeyer de 25 mL, 50 mL, 100 mL, 250 mL y 500 mL marcas Kimax y Pyrex
- ✓ Matracas yodométricos de 250 mL marcas Kimax y Pyrex
- ✓ Mechero Fisher
- ✓ Papel glassine
- ✓ Papel manila
- ✓ Pesafiltros de forma baja marca Pyrex
- ✓ Picnómetro para semisólidos marca A.R.O.
- ✓ Pinzas de tres dedos con nuez
- ✓ Pinzas dobles de presión
- ✓ Pinzas para crisol
- ✓ Pipetas graduadas de 1 mL, 2 mL, 5 mL, y 10 mL marca Pyrex
- ✓ Pipetas Pasteur
- ✓ Pipetas volumétricas de 2 mL y 5 mL marca Pyrex
- ✓ Piseta
- ✓ Placas de vidrio graduadas
- ✓ Portacajas
- ✓ Portapipetas
- ✓ Probetas de 50 mL y 100 mL marca Kimax
- ✓ Soportes universales
- ✓ Tiras de papel pH
- ✓ Tubos de ensayo de 13x100 mm
- ✓ Tubos Nessler
- ✓ Varillas de vidrio graduadas y tubos de vidrio
- ✓ Vasos Berzelius de 200 mL
- ✓ Vasos de acero inoxidable de 50 mL, 100 mL, 2 L y 4 L
- ✓ Vasos de precipitados 100 mL, 250 mL, 500 mL y 1 L marcas Kimax y Pyrex
- ✓ Vidrios de reloj

5.1.3. REACTIVOS GRADO ANALÍTICO

- ✓ Ácido clorhídrico (HCl)
- ✓ Ácido nítrico (HNO₃)
- ✓ Ácido sulfúrico (H₂SO₄)
- ✓ Bicarbonato de sodio (NaHCO₃)
- ✓ Biftalato de potasio (C₈H₅KO₄)
- ✓ Carbonato de sodio (Na₂CO₃)
- ✓ Cloruro de bario (BaCl₂)
- ✓ Dicromato de potasio (K₂Cr₂O₇)

- ✓ Etanol (C_2H_6O)
- ✓ Etilenglicol ($C_2H_6O_2$)
- ✓ Hidróxido de sodio (NaOH)
- ✓ Metanol (CH_3OH)
- ✓ Metaperyodato de sodio ($NaIO_4$)
- ✓ Morfolina (C_4H_9ON)
- ✓ Nitrato de plata ($AgNO_3$)
- ✓ Sulfato de potasio (K_2SO_4)
- ✓ Tiosulfato de sodio ($Na_2S_2O_3 \cdot 5H_2O$)
- ✓ Verde de bromocresol
- ✓ Yoduro de potasio (KI)
- ✓ Medio agar papa dextrosa
- ✓ Medio agar soya tripticaseína

5.1.4. SOLUCIONES PREPARADAS

- ✓ $AgNO_3$ 0.1 N
- ✓ H_2SO_4 0.02 N
- ✓ H_2SO_4 0.1 N
- ✓ H_2SO_4 0.2 N
- ✓ H_2SO_4 1.0 N
- ✓ HCl 0.02 N
- ✓ HCl 0.1 N
- ✓ HCl 3.0 N
- ✓ Mezcla etilenglicol-agua 1:1
- ✓ $Na_2S_2O_3 \cdot 5H_2O$ 0.1 N
- ✓ NaOH 0.05 N
- ✓ NaOH 0.1 N
- ✓ NaOH 0.25 N
- ✓ NaOH 1.0 N
- ✓ SA de fosfatos pH 7.2
- ✓ SA pH 4
- ✓ SA pH 7
- ✓ Solución de NaOH 18:100
- ✓ Solución de $NaIO_4$
- ✓ SR de $BaCl_2$
- ✓ SR de $AgNO_3$
- ✓ SR de KI
- ✓ SI de almidón
- ✓ SI de anaranjado de metilo

- ✓ SI de azul de bromotimol
- ✓ SI de fenolftaleína
- ✓ SI de rojo de metilo
- ✓ SI de verde de bromocresol

5.1.5. INSUMOS GRADO FARMACÉUTICO

- ✓ Agua destilada. Proveedor: Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.
- ✓ Carbopol 940
 - Proveedor: Droguería Cosmopolita S.A. de C.V., Lote KKOXIKC228.
 - Proveedor: Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza, Semestre 2011-2, s/n.
- ✓ Glicerina. Proveedor: Farmacia "Paris" S.A. de C.V., Lote 200108811302
- ✓ Propilparabeno. Proveedor: Farmacia "Paris" S.A. de C.V., Lote P-142110-F
- ✓ Metilparabeno. Proveedor: Farmacia "Paris" S.A. de C.V., Lote M-125811-AL
- ✓ Colorante vegetal azul. Proveedor: Deiman S.A. de C.V., Línea 270.
- ✓ Etanol. Proveedor: Reactivos Quimica Meyer, Lote: B0810407

5.2. METODOLOGÍA DE TRABAJO

5.2.1. DIAGRAMA DE FLUJO

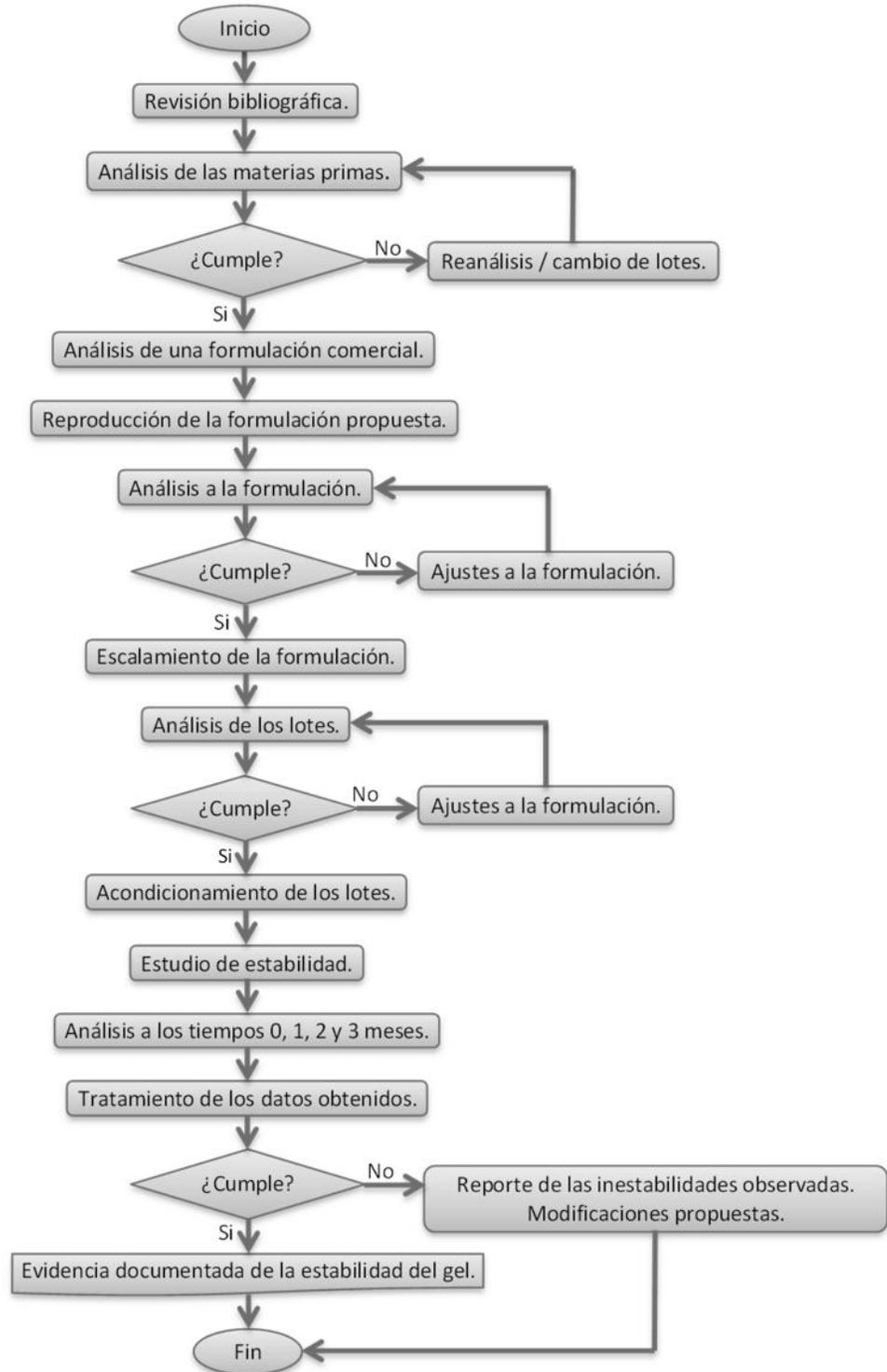


Figura 1. Diagrama de la metodología empleada.

5.2.2. ANÁLISIS DE LAS MATERIAS PRIMAS UTILIZADAS

Se realizó en análisis de las materias primas utilizadas en el proyecto, de acuerdo a los Métodos Generales de Análisis de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 9ª ed.

Dichas materias fueron: carbopol, glicerina, metilparabeno y propilparabeno, empleados en la elaboración del gel, obteniéndose los certificados de análisis de los mismos.

5.2.3. REPRODUCCIÓN DE LA FORMULACIÓN PROPUESTA

Se llevó a cabo la reproducción de la formulación previamente propuesta, preparándose dos lotes a escala laboratorio de 250 g cada uno, empleando carbopol de dos diferentes proveedores para su elaboración.

Se realizaron los análisis correspondientes a los lotes, incluyendo: apariencia, pH, viscosidad y densidad relativa, de acuerdo a los Métodos Generales de Análisis de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 9ª ed.

Se llevaron a cabo los mismos análisis para una formulación comercial de gel para ultrasonido (gel Ultra Sonic, Farmacéuticos Altamirano de México, REG. No. 0988E95, Lote 11-629, F. Cad.: 25-10-2013) empleándose los resultados obtenidos para dichas pruebas, como valores de referencia. Ésta marca de gel se eligió al ser la única de la cual se encontró un registro sanitario ante SSA.

Con base a los resultados obtenidos de estos análisis, se realizaron los ajustes necesarios en el contenido de carbopol dentro de la formulación propuesta, con la finalidad de obtener viscosidades similares a las de dicha formulación comercial.

5.2.4. ESCALAMIENTO DE LA FORMULACIÓN

Se llevó a cabo el escalamiento de la formulación seleccionada. Se fabricaron lotes de laboratorio de 250 g, lotes piloto de 750 g, y finalmente lotes de producción de 2000 g.

Los lotes piloto se fabricaron en la Planta Piloto de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza, identificando los posibles problemas de fabricación en el método empleado, y realizando los ajustes necesarios al mismo, para la posterior fabricación de los lotes piloto dentro de las mismas instalaciones. La orden maestra de producción obtenida se muestra en el Anexo 1.

Se realizaron los respectivos análisis a cada lote, con la finalidad de asegurar que las propiedades de la formulación se mantuvieran constantes a las diferentes escalas.

Para los análisis del lote de producción, se añadieron dos métodos internos de análisis: Prueba de consistencia y Diámetro de dispersión del Procedimiento Normalizado de Operación con clave

PNO-0117-09-04, siendo estos métodos desarrollados dentro de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza, como métodos útiles en la medición y clasificación de la consistencia de formas farmacéuticas semisólidas, y como un complemento para la prueba de viscosidad.⁽⁵⁵⁾

5.2.5. ACONDICIONAMIENTO

Se realizó el acondicionamiento de los dos lotes de producción fabricados, empleándose para dicho propósito dos diferentes sistemas contenedor-cierre: tubo depresible de plástico opaco con tapa de plástico tipo flip top (identificado FA), y botella de plástico traslúcida con tapa de plástico tipo flip top (identificado FB).

Se realizaron análisis a ambos materiales de empaque antes de su utilización, en base a las pruebas contempladas en el Suplemento de Dispositivos Médicos de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, con la finalidad de verificar su calidad.⁽⁵⁶⁾

Se diseñó e imprimió una etiqueta para el producto, de acuerdo a lo establecido en la Norma Oficial Mexicana NOM-137-SSA1-2008, Etiquetado de dispositivos médicos. Dicha etiqueta se muestra en el Anexo 2 del presente trabajo.⁽⁵⁷⁾

El material de empaque fue lavado, sanitizado, secado y etiquetado, antes de proceder a acondicionar el producto en él.

El acondicionamiento de las muestras se llevó a cabo en el área correspondiente de la planta piloto de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza, registrando el peso final de cada muestra e identificando las mismas mediante una etiqueta con una clave asignada de acuerdo al lote y el material de empaque empleado, como se muestra en el Cuadro 7.

Cuadro 7. Claves de identificación para las muestras.

Clave	Lote / Material de empaque
L1	Lote fabricado con carbopol de proveedor Droguería Cosmopolita.
L2	Lote fabricado con carbopol de proveedor Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.
FA	Tubo depresible opaco.
FB	Botella traslúcida.

Se acondicionó la mitad del lote fabricado con carbopol L1 en el sistema contenedor-cierre FA, y la otra mitad en el sistema contenedor-cierre FB, realizándose el mismo procedimiento para el lote elaborado con el carbopol L2.

Al final de la etapa de acondicionamiento, se obtuvieron 12 muestras por cada posible combinación lote / sistema contenedor-cierre. Los frascos obtenidos para cada combinación, se

dividieron en tres grupos de cuatro frascos de cada uno, empacándose en cajas de cartón ajustadas a la medida, e identificadas por medio de sus respectivas etiquetas. Se seleccionó un grupo de frascos de cada combinación para la prueba de pérdida de peso. El número de estabilidad asignado al proyecto fue el 076-2012

5.2.6. ESTABILIDAD ACELERADA

Las muestras acondicionadas del modo mencionado en el numeral anterior, fueron sometidas a condiciones aceleradas de estabilidad de acuerdo a lo estipulado para dicha condición en la NOM-073-SSA1-2005, considerando un medicamento parenteral de gran volumen contenido en un envase de plástico semirrígido susceptible a la pérdida de humedad. Dichas condiciones se muestran en el Cuadro 8.

Cuadro 8. Condiciones de estabilidad acelerada, caso general para medicamentos conocidos de acuerdo a la NOM-073-SSA1-2005.

Tipo de Estudio	Condiciones de Almacenamiento	Periodo Mínimo	Frecuencia de Análisis
Estabilidad acelerada	40 °C ± 2 °C, a no más de 25 % HR*	3 meses	0, 1 y 3 meses

*Considerando un parenteral de gran volumen en un envase de plástico semirrígido susceptible a la pérdida de humedad.

Los análisis realizados a la formulación durante los estudios de estabilidad fueron los siguientes:

- ✓ Aspecto (descripción, solubilidad en agua, permanencia y comportamiento al aplicar sobre la piel intacta)
- ✓ Pérdida de peso
- ✓ Viscosidad
- ✓ pH
- ✓ Densidad
- ✓ Límites microbianos

Dichos análisis se realizaron a los tiempos 0, 1, 2 y 3 meses del estudio. La prueba de límites microbianos se llevó a cabo a los tiempos 0 y 3 meses.

La temperatura de la cámara de estabilidad de 40 °C, se monitoreo y registró semanalmente durante todo el proyecto, siendo la mínima temperatura registrada de 36.5 °C, y la máxima de 42.5 °C.

De acuerdo al criterio para cambios significativos señalado en la NOM-073-SSA1-2005, se establece como límite una variación no mayor al ±5 % en la potencia inicial del medicamento. Sin

embargo, ya que en ésta formulación no se tiene presente ningún principio activo al cual evaluar bajo éste criterio, y ya que no se encuentran reportados en la normatividad, datos límites o ideales de las propiedades de un gel para ultrasonido, se decidió aplicar el mismo criterio de aceptación para establecer los límites de variación de las características evaluadas al producto durante el estudio.

5.2.6.1. VISCOSIDAD

MGA 0952, FEUM 9ª ed., Método III.

Los métodos están basados en la medición de la resistencia que ofrece un fluido cuando se le aplica una fuerza que lo induce al movimiento, bajo condiciones establecidas.

El método III, empleado para realizar las mediciones de éste parámetro durante el presente proyecto, consiste en medir la resistencia que ofrece un fluido al movimiento rotatorio, y es aplicable a fluidos no newtonianos.

Cabe mencionar, que en la FEUM 9ª ed., se señala el uso de las agujas forma T para la realización de ésta prueba en semisólidos, sin embargo, dada la imposibilidad de mantener completamente estable éste tipo de agujas dentro del medio, las elevadas lecturas obtenidas, y el amplio margen observado entre cada lectura, se cambió a las agujas redondas para el viscosímetro tipo LV, las cuales se usaron para todas las mediciones de viscosidad de las muestras.

Se llenaron vasos Berzelius de 250 mL, empleando uno por cada muestra, tratando de introducir la menor cantidad de aire posible en los mismos, así como de dejar una superficie lisa en el gel, asegurándose que la temperatura de las muestras fuera de 20 ± 1 °C, y de que ésta se mantuviera durante la realización de la prueba.

Se conectaron los accesorios al viscosímetro Brookfield, procurando que éste estuviera nivelado sobre la superficie de la mesa de trabajo antes de comenzar a efectuar las determinaciones.

Se empleó la aguja LV redonda número cuatro, ajustando la velocidad de rotación a 1.5 rpm, dejando funcionar el viscosímetro libremente durante 30 s antes de tomar la lectura.

Se realizaron tres determinaciones por muestra. La lectura obtenida para cada determinación se multiplicó por el factor aguja/rpm, obteniéndose así la viscosidad en cPs. El resultado final de viscosidad de cada muestra se obtuvo promediando los resultados de las tres determinaciones efectuadas para cada una.

5.2.6.2. pH

MGA 0701, FEUM 9ª ed.

La prueba se basa en la determinación de la actividad de los iones hidrógeno, empleando un instrumento potenciométrico con sensibilidad para reproducir valores de pH de 0.05 unidades, usando un electrodo indicador al ión hidrógeno, como electrodo de vidrio y un electrodo de referencia apropiado, tal como el de calomel o el de cloruro de plata. El aparato detecta el potencial en milivolts y en unidades de pH a través de un par de electrodos.

Se empleó un potenciómetro con un electrodo de vidrio-calomel para la realización de esta prueba.

Tanto las muestras como las soluciones amortiguadoras empleadas para la calibración del potenciómetro, se mantuvieron a una temperatura de 20 ± 1 °C para la realización de la prueba.

Las muestras se colocaron en vasos de precipitados de 50 mL, procurando introducir la menor cantidad de aire posible.

Se realizó la calibración a dos puntos del instrumento, empleando SA pH 7.0 para el primer punto, y solución buffer pH 4.0 para el segundo punto.

Las lecturas se realizaron tras la calibración del instrumento, enjuagando el electrodo con agua destilada y secándolo con papel absorbente y suave, antes de introducirlo en las muestras, dejando que el instrumento se estabilizara durante 1 minuto antes de tomar la lectura de las mismas, lavando y secando el electrodo antes de introducirlo en una nueva muestra.

5.2.6.3. DENSIDAD RELATIVA

MGA 0251, FEUM 9ª ed.

Esta prueba se basa en la relación que existe entre el peso de un volumen de una sustancia, y el peso del mismo volumen de agua, a una temperatura dada.

Se empleó un picnómetro para semisólidos con capacidad de 25 mL para la realización de la prueba. El picnómetro se lavó y secó antes de cada determinación, manipulándolo en todo momento con guantes de látex para evitar la adhesión de residuos a su superficie.

Las muestras se mantuvieron a una temperatura de 20 ± 1 °C para la realización de la prueba. Los datos de peso se registraron hasta la cuarta cifra decimal.

Se obtuvo primero el peso del picnómetro vacío y seco, y posteriormente el del picnómetro lleno con agua destilada a 21 ± 1 °C. Posteriormente se llenó el picnómetro con las muestras para

obtener el peso de éstas, procurando introducir la menor cantidad posible de aire en el picnómetro, así como de no dejar residuos de muestra en el exterior del mismo.

Se determinó el peso del agua contenida en el picnómetro de la siguiente forma:

$$C = B - A$$

Ecuación 1 Determinación del peso del agua en el picnómetro.

Donde:

C: Peso del agua en gramos

B: Peso del picnómetro lleno en gramos

A: Peso del picnómetro vacío en gramos

Para calcular el peso en gramos de la muestra contenida en el picnómetro, se empleó la misma fórmula, sustituyendo el peso del picnómetro con agua por el peso del picnómetro con muestra.

La densidad relativa de la muestra se calculó mediante la siguiente fórmula:

$$DR = \left(\frac{D}{C}\right)$$

Ecuación 2 Cálculo de la densidad relativa de la muestra.

Donde:

DR: Densidad relativa de la muestra

D: Peso de la muestra en gramos

C: Peso del agua en gramos

5.2.6.4. DIÁMETRO DE DISPERSIÓN

Método interno de análisis, Laboratorio Farmacéuticos Zaragoza, PNO-0117-09-04. ⁽⁵⁵⁾

Esta prueba se realizó como parte de las pruebas destinadas a determinar las propiedades reológicas y de consistencia de las muestras.

Es una prueba indicativa de la facilidad con la que se puede extender el producto sobre la zona de aplicación.

Se emplearon para la realización de esta prueba, las muestras utilizadas en la determinación de la consistencia, procurando que éstas permanecieran a una temperatura de 20 ± 1 °C.

Las placas se lavaron y posteriormente se enjuagaron con agua purificada, atemperándose a 20 ± 1 °C en un baño de agua antes de comenzar a realizar la prueba, y posteriormente entre cada determinación.

Se colocaron sobre la placa aproximadamente 0.5 g del gel, procurando que éste quedase distribuido en el área marcada por la circunferencia más pequeña de la placa.

Sobre la placa graduada y con muestra, se colocó la segunda placa, procurando que todos sus vértices coincidieran, antes de colocar sobre ambas una pesa calibrada de 500 g.

La pesa se dejó sobre las placas durante 30 s, medidos con cronómetro a partir del momento de su colocación, tras los cuales se retiró la pesa y se procedió a medir el diámetro en el que se dispersó la muestra.

Se realizaron tres determinaciones para cada muestra, efectuadas del modo antes descrito, promediando los resultados de dichas determinaciones para obtener el dato final.

5.2.6.5. PRUEBA DE CONSISTENCIA

Método interno de análisis, Laboratorio Farmacéuticos Zaragoza, PNO-0117-09-04.⁽⁵⁵⁾

Esta prueba se llevó a cabo como parte de las pruebas destinadas a analizar las propiedades reológicas y consistencia del producto, como complemento de la prueba de viscosidad.

En esta se determina la oposición que presenta un fluido al paso de un objeto de determinado peso en caída libre a través de él.

Se llenaron vasos de precipitados con capacidad de 50 mL con las muestras, procurando introducir la menor cantidad de aire posible, rasando los vasos con una espátula de acero inoxidable, con el fin de obtener una superficie lisa para las determinaciones.

Los vasos se cubrieron con papel glassine y se almacenaron en la estufa de estabilidad a 20 °C durante un periodo de 24 h antes de realizar la prueba.

Se montó el dispositivo para llevar a cabo la prueba como se indica en el PNO-0117-09-04, Prueba de consistencia y Diámetro de dispersión en semisólidos.

Se empleó la varilla V-5 y su correspondiente tubo de vidrio para llevar a cabo las determinaciones, permitiendo que ésta penetrara en la muestra durante 15 s antes de tomar la lectura, realizando seis determinaciones por cada muestra.

Los resultados de las determinaciones se promediaron para obtener el dato final de la prueba de consistencia de cada muestra.

5.2.6.6. LÍMITES MICROBIANOS

MGA 0571, FEUM 9ª ed., Norma Oficial Mexicana NOM-089-SSA1-1994, Bienes y servicios. Métodos para la determinación del contenido microbiano en productos de belleza. ⁽⁵⁸⁾

Conjunto de pruebas cuyo objetivo es evaluar la calidad sanitaria de productos farmacéuticos (materias primas, productos intermedios y terminados) mediante el recuento de microorganismos mesófilos aerobios, hongos filamentosos y levaduras, así como la investigación de microorganismos objetables en dichos productos.

La prueba se efectuó a los tiempos 0 y 3 meses de estabilidad del producto, evaluando la efectividad de los conservadores añadidos frente al crecimiento de microorganismos mesófilos aerobios, así como hongos.

Todo el material de vidrio a emplear se lavó y enjuagó con agua purificada, antes de someterlo a esterilización por calor húmedo.

Las soluciones y los medios de cultivo para la prueba se almacenaron en matraces Erlenmeyer para su posterior esterilización en autoclave.

Se emplearon medio agar papa dextrosa y medio agar soya tripticaseína, preparándose de acuerdo a lo indicado en sus etiquetas de uso. Para cada medio se preparó una caja y su duplicado por cada muestra, así como los respectivos controles positivo y negativo para cada medio.

El área destinada para el sembrado de las muestras fue previamente sanitizada con alcohol etílico al 70 %.

Cada caja, salvo los controles, se inoculó con 1mL de muestra disuelta en solución de fosfatos (1 g de muestra en 9 mL de solución de fosfatos), empleando pipetas graduadas estériles para dicho procedimiento, dejando enfriar y solidificar los medios antes de incubar las cajas.

Las cajas con medio bacteriológico se colocaron en una estufa a 37 °C, dejándose incubar durante 72 h antes de leer los resultados.

Las cajas con medio para hongos y levaduras se incubaron a temperatura ambiente (almacenadas en el interior de una gaveta), durante siete días, antes de proceder a leer los resultados.

6. RESULTADOS

6.1. ANÁLISIS DE LAS MATERIAS PRIMAS UTILIZADAS

Certificado de análisis 1. Carbopol 940 L1.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA



CERTIFICADO DE ANÁLISIS

PRODUCTO: Carbopol 940 **LOTE:** KKOXIKC228 **TAMAÑO DE LOTE:** 500g
PRESENTACIÓN: Bolsa de plástico traslúcido, sellada **MÉTODO DE VALORACIÓN:** Titulación directa
USO: Docencia **SEMESTRE:** 2012-1 **GRUPO:** Tesis

ANÁLISIS	RESULTADO	ESPECIFICACIONES
Descripción	Polvo blanco, ligero, higroscópico.	Polvo blanco, ligero, higroscópico.
Ensayos de identidad	A. Ver Anexo 3. B. Al neutralizar con solución de hidróxido de sodio se obtiene un gel viscoso.	A. El espectro IR de la muestra corresponde con la referencia. B. Al neutralizar una dispersión de la muestra con hidróxido de sodio se produce un gel viscoso.
Solubilidad	Después de neutralizar con hidróxidos alcalinos es soluble en agua y alcohol.	Después de neutralizar con hidróxidos alcalinos o con aminas, es soluble en agua, alcohol y glicerol.
Pérdida por secado	1.84 por ciento.	No más del 2.0 por ciento.
Contenido de ácido carboxílico	Base húmeda: 66.59 por ciento. Base seca: 67.83 por ciento. C _v : 1.84 por ciento.	Contiene no menos del 56.0 por ciento y no más del 68.0 por ciento de grupos de ácido carboxílico calculado con relación a la sustancia seca.
Viscosidad	83,166 cPs.	Entre 29,400 cPs y 39,400 cPs.
OBSERVACIONES: Bibliografía empleada: FEUM 9 ^a ed., pp. 437, 466-474, 588, 589.		ANALIZÓ: Andrea Santiago Lorenzo FECHA: 28-Nov-2011 DICTÁMEN: Aprobado Vo. Bo. ASESOR:

Certificado de análisis 2. Carbopol 940 L2.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA



CERTIFICADO DE ANÁLISIS

PRODUCTO: Carbopol 940 **LOTE:** s/n **TAMAÑO DE LOTE:** 250g
PRESENTACIÓN: Bolsa de plástico traslúcido, sellada **MÉTODO DE VALORACIÓN:** Titulación directa
USO: Docencia **SEMESTRE:** 2012-1 **GRUPO:** Tesis

ANÁLISIS	RESULTADO	ESPECIFICACIONES
Descripción	Polvo blanco, ligero, higroscópico.	Polvo blanco, ligero, higroscópico.
Ensayos de identidad	A. Ver Anexo 4. B. Al neutralizar con solución de hidróxido de sodio se obtiene un gel viscoso.	A. El espectro IR de la muestra corresponde con la referencia. B. Al neutralizar una dispersión de la muestra con hidróxido de sodio se produce un gel viscoso.
Solubilidad	Después de neutralizar con hidróxidos alcalinos es soluble en agua y alcohol.	Después de neutralizar con hidróxidos alcalinos o con aminas, es soluble en agua, alcohol y glicerol.
Pérdida por secado	5.85 por ciento.	No más del 2.0 por ciento.
Contenido de ácido carboxílico	Base húmeda: 64.47 por ciento. Base seca: 67.74 por ciento. C _v : 2.20 por ciento.	Contiene no menos del 56.0 por ciento y no más del 68.0 por ciento de grupos de ácido carboxílico calculado con relación a la sustancia seca.
Viscosidad	82,166 cPs.	Entre 29,400 cPs y 39,400 cPs.
OBSERVACIONES: Bibliografía empleada: FEUM 9ª ed., pp. 437, 466-474, 588, 589.		ANALIZÓ: Andrea Santiago Lorenzo FECHA: 28-Nov-2011 DICTÁMEN: Aprobado Vo. Bo. ASESOR:

Certificado de análisis 3. Glicerina (Glicerol).



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA



CERTIFICADO DE ANÁLISIS

PRODUCTO: Glicerina **LOTE:** 200108811302 **TAMAÑO DE LOTE:** 1000 mL

PRESENTACIÓN: Líquido **MÉTODO DE VALORACIÓN:** Titulación directa

USO: Docencia **SEMESTRE:** 2012-1 **GRUPO:** Tesis

ANÁLISIS	RESULTADO	ESPECIFICACIONES
Descripción	Líquido claro incoloro, con aspecto de jarabe. Inodoro.	Líquido claro, inodoro, con aspecto de jarabe. Higroscópico. Neutro al papel indicador (PI) tornasol.
Ensayo de identidad	Ver Anexo 5.	El espectro IR de una película delgada de la muestra corresponde con la referencia.
Densidad relativa	1.260 determinada a 25 °C.	No menos de 1.249 Determinar a 25 °C.
Cloruros	Menos de 10 ppm.	No más de 10 ppm.
Compuestos clorados	Menos de 30 ppm.	No más de 30 ppm.
Sulfatos	Menos de 20 ppm.	No más de 20 ppm.
Acidez o alcalinidad	La solución es rosa a la SI de fenolftaleína tras agregar solución de hidróxido de sodio.	La solución es rosa a la SI de fenolftaleína tras agregar solución de hidróxido de sodio.
Solubilidad	Miscible en agua y alcohol.	Miscible en agua y alcohol; casi insoluble en cloroformo, éter di etílico, aceites fijos y volátiles.
Aspecto de la solución	La solución es clara.	La solución es clara.
Color de la solución	La solución es incolora.	La solución es incolora.
Valoración	100.48 por ciento. C _v : 1.41 por ciento.	Contiene no menos del 98.0 por ciento y no más del 101.0 por ciento de glicerol, calculado en referencia a la sustancia anhidra.
OBSERVACIONES: Bibliografía empleada: FEUM 9ª ed., pp. 259, 291, 292, 640-642.		ANALIZÓ: Andrea Santiago Lorenzo FECHA: 19-Ene-2012 DICTÁMEN: Aprobado Vo. Bo. ASESOR:

Certificado de análisis 4. Propilparabeno (Nipasol).



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA



CERTIFICADO DE ANÁLISIS

PRODUCTO: Propilparabeno (Nipasol) **LOTE:** P-142110-F **TAMAÑO DE LOTE:** 100 g
PRESENTACIÓN: Bolsa de plástico traslúcido, sellada **MÉTODO DE VALORACIÓN:** Titulación residual
USO: Docencia **SEMESTRE:** 2012-1 **GRUPO:** Tesis

ANÁLISIS	RESULTADO	ESPECIFICACIONES
Descripción	Polvo blanco cristalino.	Cristales incoloros o polvo blanco cristalino.
Ensayos de identidad	Ver Anexo 6.	El espectro IR de una dispersión de la muestra corresponde con la referencia.
Índice de acidez	El filtrado es ácido al papel tornasol.	El filtrado es neutro o ácido al papel tornasol.
Temperatura de fusión	Entre 92 °C y 95 °C.	Entre 90 °C y 99 °C.
Solubilidad	Muy soluble en metanol, alcohol anhidro y acetona.	Muy soluble en metanol, alcohol anhidro, acetona y éter dietílico. Ligeramente soluble en agua en ebullición, muy ligeramente soluble en agua.
Pérdida por secado	0.05 por ciento.	No más de 0.5 por ciento de su peso.
Valoración	Base húmeda: 98.77 por ciento. Base seca: 98.81 por ciento. C _v : 1.21 por ciento.	Contiene no menos del 99.0 por ciento y no más del 100.5 por ciento de p-hidroxibenzoato de propilo, calculado con referencia a la sustancia seca.
OBSERVACIONES: Bibliografía empleada: FEUM 9ª ed., pp. 351-353, 437, 695.		ANALIZÓ: Andrea Santiago Lorenzo FECHA: 09-Nov-2011 DICTÁMEN: Aprobado Vo. Bo. ASESOR:

Certificado de análisis 5. Metilparabeno (Nipagín).



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA



CERTIFICADO DE ANÁLISIS

PRODUCTO: Metilparabeno (Nipagín) **LOTE:** M-125811-AL **TAMAÑO DE LOTE:** 100 g
PRESENTACIÓN: Bolsa de plástico traslúcido, sellada **MÉTODO DE VALORACIÓN:** Titulación residual
USO: Docencia **SEMESTRE:** 2012-1 **GRUPO:** Tesis

ANÁLISIS	RESULTADO	ESPECIFICACIONES
Descripción	Polvo blanco cristalino.	Cristales incoloros o polvo blanco cristalino.
Ensayo de identidad	Ver Anexo 7.	El espectro IR de una dispersión de la muestra corresponde con la referencia.
Índice de acidez	La solución es azul a la SI verde de bromocresol tras adicionar solución de hidróxido de sodio.	La solución es azul a la SI verde de bromocresol tras adicionar solución de hidróxido de sodio.
Temperatura de fusión	Entre 122 °C y 124 °C.	Entre 125 °C y 128 °C.
Solubilidad	Fácilmente soluble en etanol y metanol.	Fácilmente soluble en etanol y metanol, soluble en agua en ebullición, ligeramente soluble en agua.
Aspecto de la solución	La solución es clara.	La solución es clara.
Valoración	100.22 por ciento. C _v : 1.06 por ciento.	Contiene no menos del 99.0 por ciento y no más del 100.5 por ciento de p-hidroxibenzoato de metilo, calculado con referencia a la sustancia seca.
OBSERVACIONES: Bibliografía empleada: FEUM 9ª ed., pp. 259, 669, 670.		ANALIZÓ: Andrea Santiago Lorenzo FECHA: 09-Nov-2011 DICTÁMEN: Aprobado Vo. Bo. ASESOR:

6.2. REPRODUCCIÓN DE LA FORMULACIÓN PROPUESTA

Cuadro 9. Análisis realizados a una formulación comercial de gel para ultrasonido.

Prueba	Resultado
Aspecto	<p>Gel azul traslúcido y viscoso, con formación de burbujas y presencia de pequeños cristales en forma de agujas.</p> <p>Se observa cristalización del producto en la tapa rosca del envase.</p> <p>Se dispersa en agua.</p>
Aplicación sobre piel intacta	<p>Presenta una textura ligeramente granulosa debido a los cristales.</p> <p>Se extiende con facilidad sobre el área de aplicación. El aire atrapado es desplazado con facilidad al extender la preparación.</p> <p>Permanece sobre el área entre 10 a 15 min tras su aplicación y hasta su desecación. No se observa licuefacción.</p> <p>Deja un residuo que puede limpiarse mecánicamente con un paño o papel absorbente.</p> <p>Si el residuo se deja sobre la piel, presenta un efecto hidratante con una sensación ligeramente pegajosa.</p>
Viscosidad	140,000 cPs
pH	5.97
Densidad	1.0004 g/mL
Diámetro de dispersión	4.5 cm, gel rígido
Prueba de consistencia	4.7 cm

Gel Ultra Sonic, Farmacéuticos Altamirano de México, REG. No. 0988E95, Lote 11-629, F. Cad.: 25-10-2013

Cuadro 10. Componentes de la formulación propuesta empleando carbopol en una concentración del 0.5 % dentro de la formulación. Formulación 1.

Componente	Cantidad para 100 g de gel
Carbopol 940	0.5 g
Metilparabeno	0.1 g
Propilparabeno	0.05 g
Glicerina	5 mL
Color vegetal azul	0.0012 g
Alcohol	5 mL
Hidróxido de sodio	0.2 g
Agua destilada	c.b.p. 100 g

Cuadro 11. Resultados de los análisis realizados a la formulación propuesta, preparada con 0.5% de carbopol. Formulación 1. Lotes de laboratorio.

Prueba	Carbopol L1	Carbopol L2
Aspecto	Gel azul translúcido y viscoso, con formación de burbujas, homogéneo, sin partículas extrañas. No se observa separación de fases. Se dispersa en agua.	Gel azul translúcido y viscoso, con formación de burbujas, homogéneo, sin partículas extrañas. No se observa separación de fases. Se dispersa en agua.
Aplicación sobre piel intacta	Textura lisa. Se extiende con facilidad sobre el área de aplicación. El aire atrapado es desplazado con facilidad al extender la preparación. Permanece sobre el área entre 10 a 15 min después de su aplicación y hasta su desecación. No se observa licuefacción. Deja un residuo que puede limpiarse mecánicamente con un paño o papel absorbente. Si el residuo se deja sobre la piel, presenta un efecto hidratante.	Textura lisa. Se extiende con facilidad sobre el área de aplicación. El aire atrapado es desplazado con facilidad al extender la preparación. Permanece sobre el área entre 10 a 15 min después de su aplicación y hasta su desecación. No se observa licuefacción. Deja un residuo que puede limpiarse mecánicamente con un paño o papel absorbente. Si el residuo se deja sobre la piel, presenta un efecto hidratante.
Viscosidad	100,000 cPs	96,000 cPs
pH	6.05	6.26
Densidad	0.9986 g/mL	1.0003 g/mL

Cuadro 12. Formulación final, con incremento del carbopol al 0.7%. Formulación 2.

Componente	Cantidad para 100g de gel
Carbopol 940	0.7 g
Metilparabeno	0.1 g
Propilparabeno	0.05 g
Glicerina	5 mL
Color vegetal azul	0.0012 g
Alcohol	5 mL
Hidróxido de sodio	0.28 g
Agua destilada	c.b.p. 100 g

Cuadro 13. Resultados de los análisis para la formulación final con 0.7 % de carbopol. Formulación 2. Lotes de laboratorio.

Prueba	Carbopol L1	Carbopol L2
Aspecto	<p>Gel azul traslúcido y viscoso, con formación de burbujas, homogéneo, sin partículas extrañas.</p> <p>No se observa separación de fases.</p> <p>Se dispersa en agua.</p>	<p>Gel azul traslúcido y viscoso, con formación de burbujas, homogéneo, sin partículas extrañas.</p> <p>No se observa separación de fases.</p> <p>Se dispersa en agua.</p>
Aplicación sobre piel intacta	<p>Textura lisa.</p> <p>Se extiende con facilidad sobre el área de aplicación. El aire atrapado es desplazado con facilidad al extender la preparación.</p> <p>Permanece sobre el área entre 15 a 20 min después de su aplicación y hasta su desecación. No se observa licuefacción.</p> <p>Deja un residuo que puede limpiarse mecánicamente con un paño o papel absorbente.</p> <p>Si el residuo se deja sobre la piel, presenta un efecto hidratante.</p>	<p>Textura lisa.</p> <p>Se extiende con facilidad sobre el área de aplicación. El aire atrapado es desplazado con facilidad al extender la preparación.</p> <p>Permanece sobre el área entre 15 a 20 min después de su aplicación y hasta su desecación. No se observa licuefacción.</p> <p>Deja un residuo que puede limpiarse mecánicamente con un paño o papel absorbente.</p> <p>Si el residuo se deja sobre la piel, presenta un efecto hidratante.</p>
Viscosidad	148,666 cPs	144,000 cPs
pH	6.10	6.17
Densidad	1.0036 g/mL	1.0003 g/mL

6.3. ESCALAMIENTO DE LA FORMULACIÓN

Cuadro 14. Cantidades empleadas para la fabricación de lotes de gel de diferentes tamaños para la Formulación 2 durante el escalamiento.

Componente	Tamaño de lote		
	Nivel laboratorio	Nivel piloto	Nivel producción
Carbopol 940	1.75 g	5.25 g	14 g
Metilparabeno	0.25 g	0.75 g	2 g
Propilparabeno	0.125 g	0.375 g	1 g
Glicerina	12.5 mL	37.5 mL	100 mL
Color vegetal azul	3 mg	9 mg	24 mg
Alcohol	12.5 mL	37.5 mL	100 mL
Hidróxido de sodio	0.7 g	2.1 g	5.6 g
Agua destilada	c.b.p. 250 g	c.b.p. 750 g	c.b.p. 2000 g

Cuadro 15. Resultados de los análisis para los lotes piloto de la Formulación 2.

Prueba	Carbopol L1	Carbopol L2
Aspecto	<p>Gel azul traslúcido y viscoso, con formación de burbujas, homogéneo, sin partículas extrañas.</p> <p>No se observa separación de fases.</p> <p>Se dispersa en agua.</p>	<p>Gel azul traslúcido y viscoso, con formación de burbujas, homogéneo, sin partículas extrañas.</p> <p>No se observa separación de fases.</p> <p>Se dispersa en agua.</p>
Aplicación sobre piel intacta	<p>Textura lisa.</p> <p>Se extiende con facilidad sobre el área de aplicación. El aire atrapado es desplazado con facilidad al extender la preparación.</p> <p>Permanece sobre el área entre 15 a 20 min después de su aplicación y hasta su desecación.</p> <p>Deja un residuo que puede limpiarse mecánicamente con un paño o papel absorbente.</p> <p>Si el residuo se deja sobre la piel, presenta un efecto hidratante.</p>	<p>Textura lisa.</p> <p>Se extiende con facilidad sobre el área de aplicación. El aire atrapado es desplazado con facilidad al extender la preparación.</p> <p>Permanece sobre el área entre 15 a 20 min después de su aplicación y hasta su desecación.</p> <p>Deja un residuo que puede limpiarse mecánicamente con un paño o papel absorbente.</p> <p>Si el residuo se deja sobre la piel, presenta un efecto hidratante.</p>
Viscosidad	149,333.33 cPs	146,000 cPs
pH	5.4	5.9
Densidad	1.0100 g/mL	1.0083 g/mL

Cuadro 16. Resultados de los análisis para los lotes de producción de la Formulación 2.

Prueba	Carbopol L1	Carbopol L2
Aspecto	Gel azul traslúcido y viscoso, con formación de burbujas, homogéneo, sin partículas extrañas. No se observa separación de fases. Se dispersa en agua.	Gel azul traslúcido y viscoso, con formación de burbujas, homogéneo, sin partículas extrañas. No se observa separación de fases. Se dispersa en agua.
Aplicación sobre piel intacta	Textura lisa. Se extiende con facilidad sobre el área de aplicación. El aire atrapado es desplazado con facilidad al extender la preparación. Permanece sobre el área entre 15 a 20 min después de su aplicación y hasta su desecación. No se observa licuefacción. Deja un residuo que puede limpiarse mecánicamente con un paño o papel absorbente. Si el residuo se deja sobre la piel, presenta un efecto hidratante.	Textura lisa. Se extiende con facilidad sobre el área de aplicación. El aire atrapado es desplazado con facilidad al extender la preparación. Permanece sobre el área entre 15 a 20 min después de su aplicación y hasta su desecación. No se observa licuefacción. Deja un residuo que puede limpiarse mecánicamente con un paño o papel absorbente. Si el residuo se deja sobre la piel, presenta un efecto hidratante.
Viscosidad	143,333.33 cPs	144,666.66 cPs
pH	6.03	5.98
Densidad	1.0083 g/mL	1.0071 g/mL
Diámetro de dispersión	3.30 cm, gel rígido.	3.25 cm, gel rígido.
Prueba de consistencia	4.2 cm	3.6 cm
Límites microbianos		
✓ Mesófilos aerobios	✓ Menos de 100 UFC/g	✓ Menos de 100 UFC/g
✓ Hongos filamentosos y levaduras	✓ Menos de 10 UFC/g	✓ Menos de 10 UFC/g

6.4. ACONDICIONAMIENTO DE LOS LOTES FABRICADOS

Cuadro 17. Análisis realizados a los sistemas contenedor-cierre empleados.

Prueba	Resultado	
	FA	FB
Aspecto	Tubo depresible opaco con tapa tipo flip top. Plástico blanco opaco, de superficie uniforme y lisa, sin perforaciones, manchas o deformaciones.	Botella traslúcida con tapa tipo flip top. Plástico transparente, incoloro, de superficie uniforme y lisa, sin perforaciones, manchas o deformaciones.
Integridad del envase	No se observa burbujeo de aire	No se observa burbujeo de aire
Identificación de plásticos por comportamiento a la flama	Polipropileno	PVC

Suplemento para Dispositivos Médicos (2006)

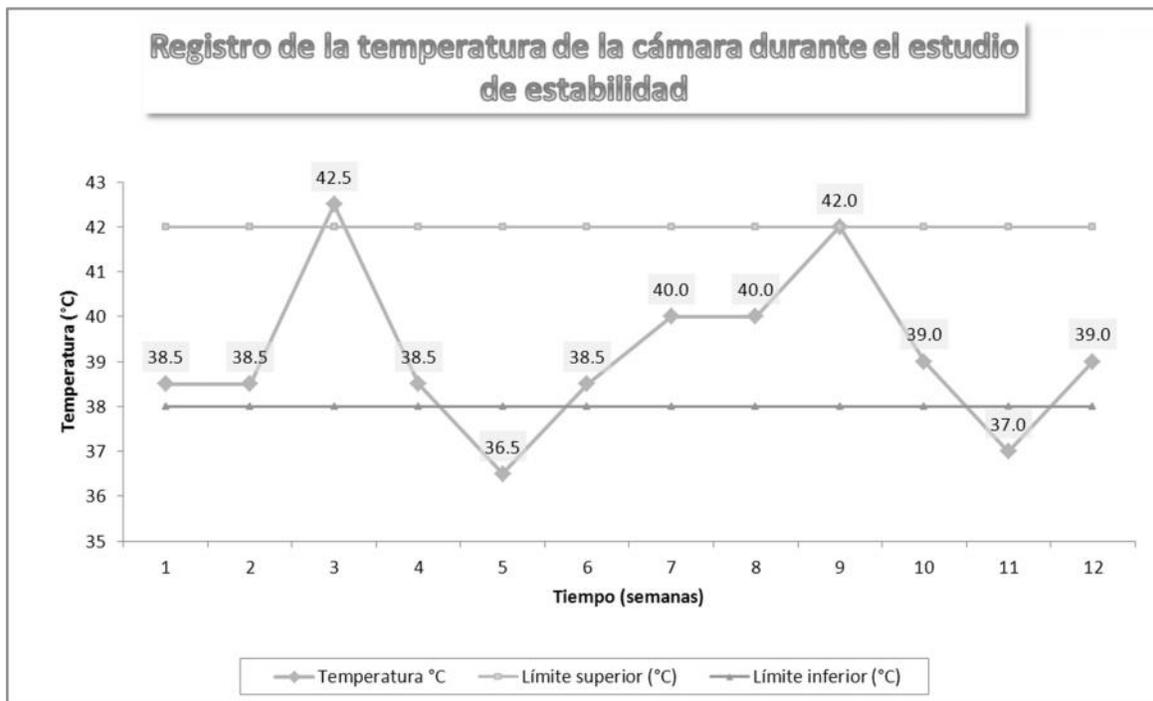


Figura 2. Registro semanal de temperatura.

6.5. ESTABILIDAD ACELERADA

6.5.1. RESULTADOS DE LOS ANÁLISIS DEL PRODUCTO DURANTE LOS MUESTREOS

6.5.1.1. ASPECTO

Cuadro 18. Resultados de la prueba de aspecto para los diferentes lotes de gel.

Mes	L1 FA	L1 FB	L2 FA	L2 FB
Inicial	Gel azul traslúcido y viscoso, con formación de burbujas, homogéneo, sin partículas extrañas. No se observa separación de fases. Se dispersa en agua.	Gel azul traslúcido y viscoso, con formación de burbujas, homogéneo, sin partículas extrañas. No se observa separación de fases. Se dispersa en agua.	Gel azul traslúcido y viscoso, con formación de burbujas, homogéneo, sin partículas extrañas. No se observa separación de fases. Se dispersa en agua.	Gel azul traslúcido y viscoso, con formación de burbujas, homogéneo, sin partículas extrañas. No se observa separación de fases. Se dispersa en agua.
1	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
2	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
3	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple

Cuadro 19. Comportamiento de la formulación al aplicarla sobre la piel.

Mes	L1 FA	L1 FB	L2 FA	L2 FB
Inicial	<p>Textura lisa.</p> <p>Se extiende con facilidad sobre el área de aplicación. El aire atrapado en el gel es desplazado con facilidad al extender la preparación.</p> <p>Permanece sobre el área entre 15 a 20 min después de su aplicación y hasta su desecación. No se observa licuefacción.</p> <p>Deja un residuo que puede limpiarse mecánicamente con un paño o papel absorbente.</p> <p>Si el residuo se deja sobre la piel, presenta un efecto hidratante.</p>		<p>Textura lisa.</p> <p>Se extiende con facilidad sobre el área de aplicación. El aire atrapado en el gel es desplazado con facilidad al extender la preparación.</p> <p>Permanece sobre el área entre 15 a 20 min después de su aplicación y hasta su desecación. No se observa licuefacción.</p> <p>Deja un residuo que puede limpiarse mecánicamente con un paño o papel absorbente.</p> <p>Si el residuo se deja sobre la piel, presenta un efecto hidratante.</p>	
1	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
2	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
3	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple

Cuadro 20. Evaluación del material de empaque.

Mes	L1 FA	L2 FA	L1 FB	L2 FB
Inicial	<p>Plástico blanco opaco, de superficie uniforme y lisa, sin perforaciones, manchas o deformaciones.</p> <p>No se observan residuos del producto, ni cristalización del mismo alrededor de la tapa del envase.</p>		<p>Plástico transparente, incoloro, de superficie uniforme y lisa, sin perforaciones, manchas o deformaciones.</p> <p>No se observan residuos del producto, ni cristalización del mismo alrededor de la tapa del envase.</p>	
1	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
2	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
3	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple

6.5.1.2. PÉRDIDA DE PESO

Cuadro 21. Resultados de la prueba de pérdida de peso para las muestras L1 FA.

Tiempo	Especificación	Resultado (g)	Interpretación
Inicial	---	99.66	---
1	94.68 g a 104.65 g	98.44	Cumple
2		97.10	Cumple
3		95.88	Cumple

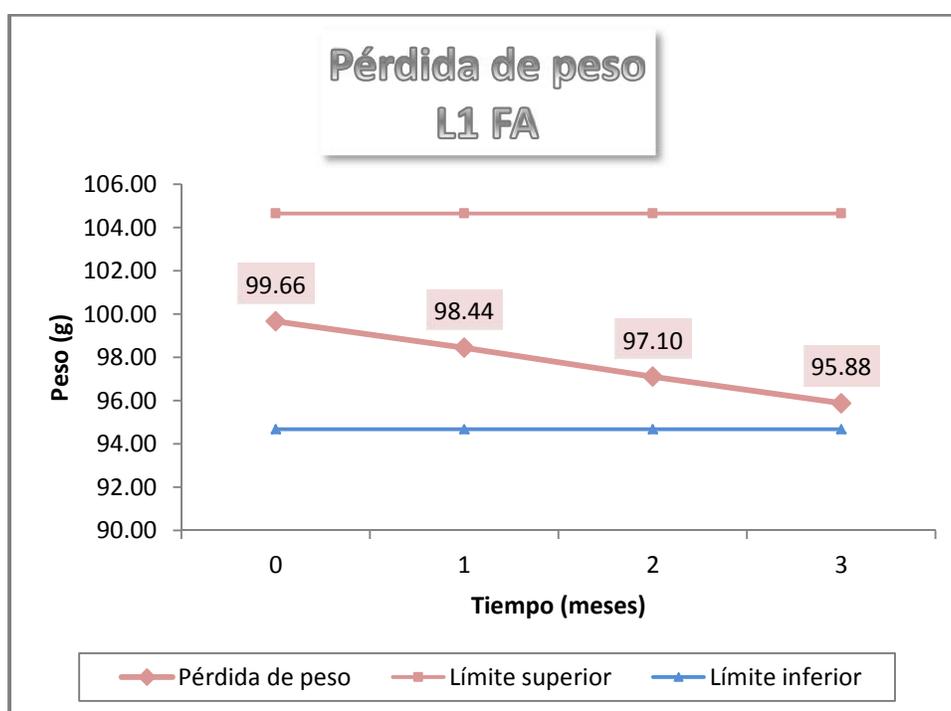


Gráfico 1. Resultados del L1 FA para la prueba de pérdida de peso a lo largo del estudio.

Cuadro 22. Resultados de la prueba de pérdida de peso para las muestras L1 FB.

Tiempo	Especificación	Resultado (g)	Interpretación
Inicial	---	95.27	---
1	90.51 g a 100.04 g	94.40	Cumple
2		93.48	Cumple
3		92.66	Cumple

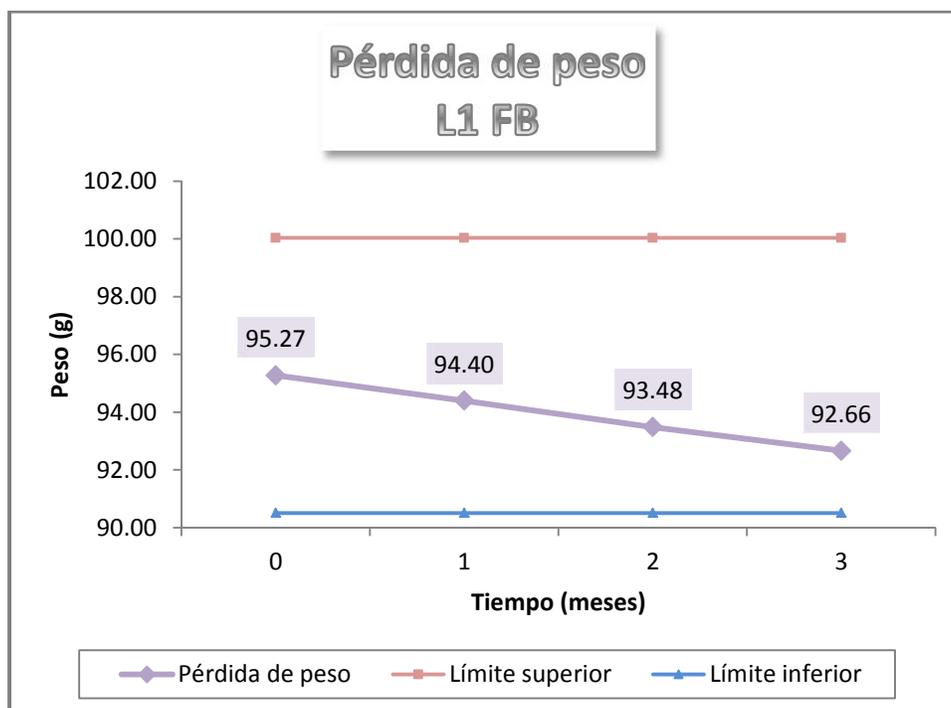


Gráfico 2. Resultados del L1 FB para la prueba de pérdida de peso a lo largo del estudio.

Cuadro 23. Resultados de la prueba de pérdida de peso para las muestras L2 FA.

Tiempo	Especificación	Resultado (g)	Interpretación
Inicial	---	100.12	---
1	95.11 g a 105.12 g	98.96	Cumple
2		97.52	Cumple
3		96.30	Cumple

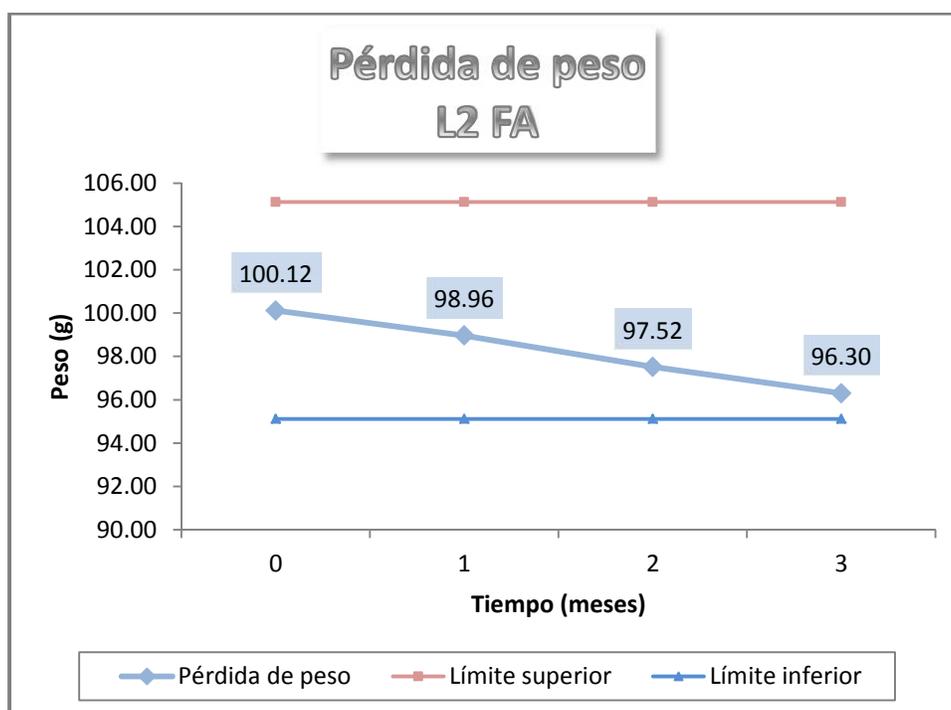


Gráfico 3. Resultados del L2 FA para la prueba de pérdida de peso a lo largo del estudio.

Cuadro 24. Resultados de la prueba de pérdida de peso para las muestras L2 FB.

Tiempo	Especificación	Resultado (g)	Interpretación
Inicial	---	95.47	---
1	90.70 g a 100.24 g	94.51	Cumple
2		93.51	Cumple
3		92.56	Cumple

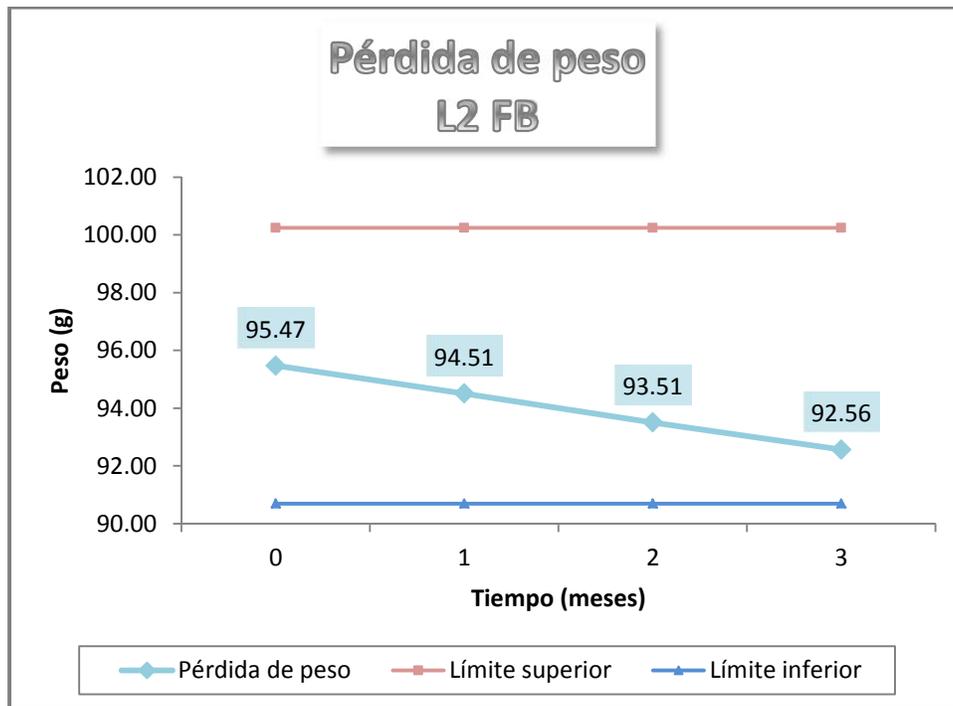


Gráfico 4. Resultados del L2 FB para la prueba de pérdida de peso a lo largo del estudio.

6.5.1.3. VISCOSIDAD

Cuadro 25. Resultados de la determinación de viscosidad para las muestras L1 FA.

Tiempo	Especificación	Resultado (cPs)	Interpretación
Inicial	---	143,333.33	---
1	136,166.66 cPs	209,466.66	No cumple
2	a	203,333.33	No cumple
3	150,500.00 cPs	185,333.33	No cumple

Cuadro 26. Resultados de la determinación de viscosidad para las muestras L1 FB.

Tiempo	Especificación	Resultado (cPs)	Interpretación
Inicial	---	143,333.33	---
1	136,166.66cPs	190,000.00	No cumple
2	a	209,333.33	No cumple
3	150,500.00cPs	173,333.33	No cumple

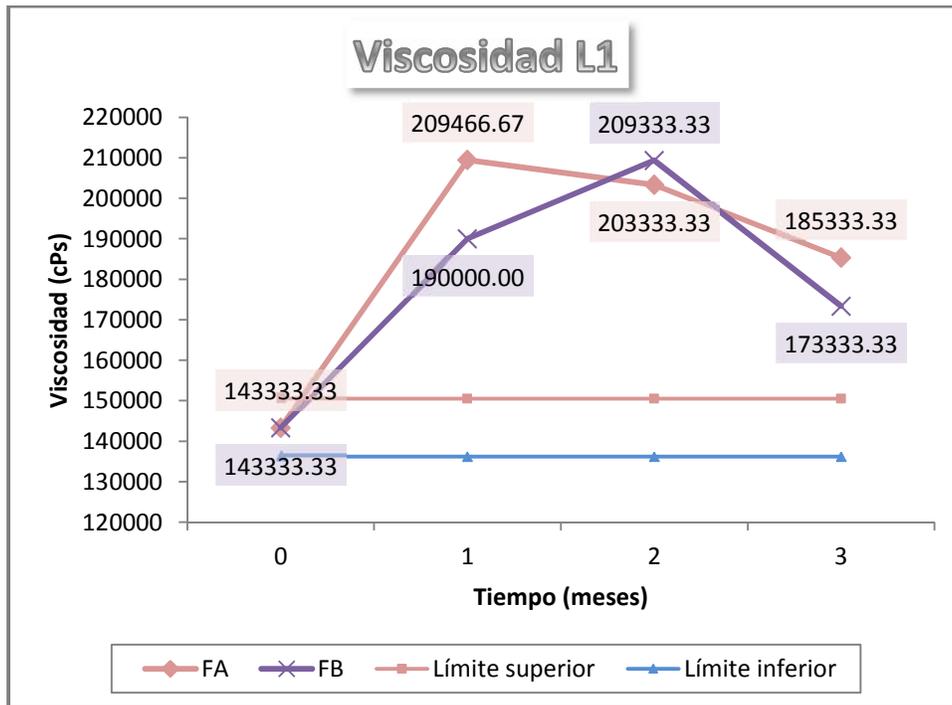


Gráfico 5. Resultados del L1 para la prueba de viscosidad a lo largo del estudio.

Cuadro 27. Resultados de la determinación de viscosidad para las muestras L2 FA.

Tiempo	Especificación	Resultado (cPs)	Interpretación
Inicial	---	144,666.67	---
1	137,433.33 cPs	216,000.00	No cumple
2	a	211,333.33	No cumple
3	151,900.00 cPs	192,000.00	No cumple

Cuadro 28. Resultados de la determinación de viscosidad para las muestras L2 FB.

Tiempo	Especificación	Resultado (cPs)	Interpretación
Inicial	---	144666.67	---
1	137,433.33 cPs	168000.00	No cumple
2	a	204000.00	No cumple
3	151,900.00 cPs	172000.00	No cumple

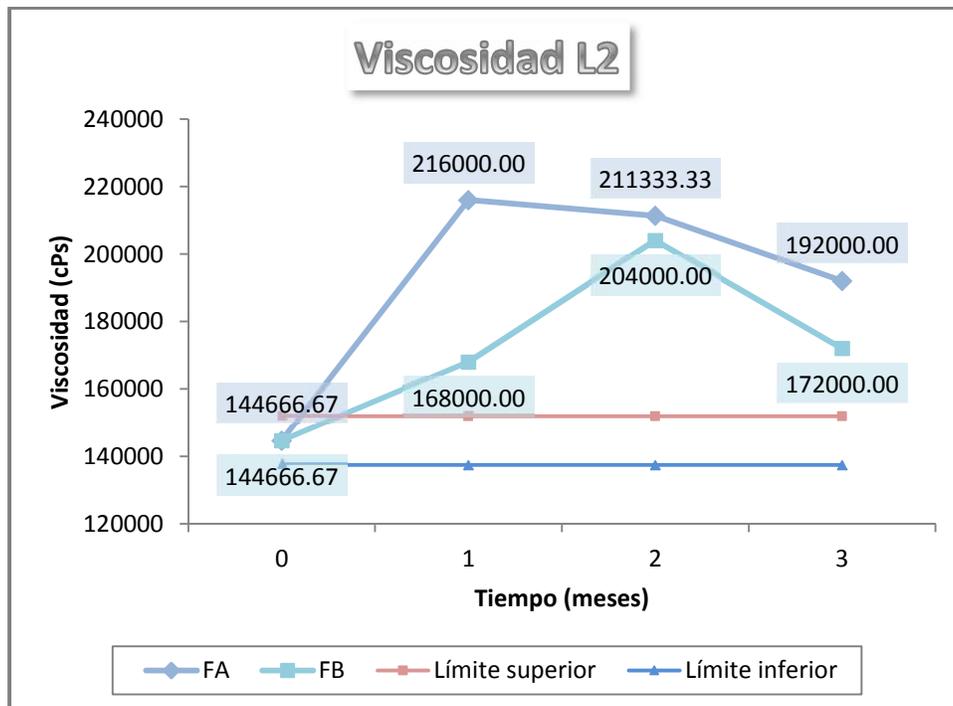


Gráfico 6. Resultados del L2 para la prueba de viscosidad a lo largo del estudio.

6.5.1.4. pH

Cuadro 29. Resultados de la determinación de pH para las muestras L1 FA.

Tiempo	Especificación	Resultado	Interpretación
Inicial	---	6.03	---
1	5.72 a 6.33	5.63	No cumple
2		6.02	Cumple
3		5.81	Cumple

Cuadro 30. Resultados de la determinación de pH para las muestras L1 FB.

Tiempo	Especificación	Resultado	Interpretación
Inicial	---	6.03	---
1	5.72 a 6.33	5.69	No cumple
2		5.88	Cumple
3		5.63	No cumple

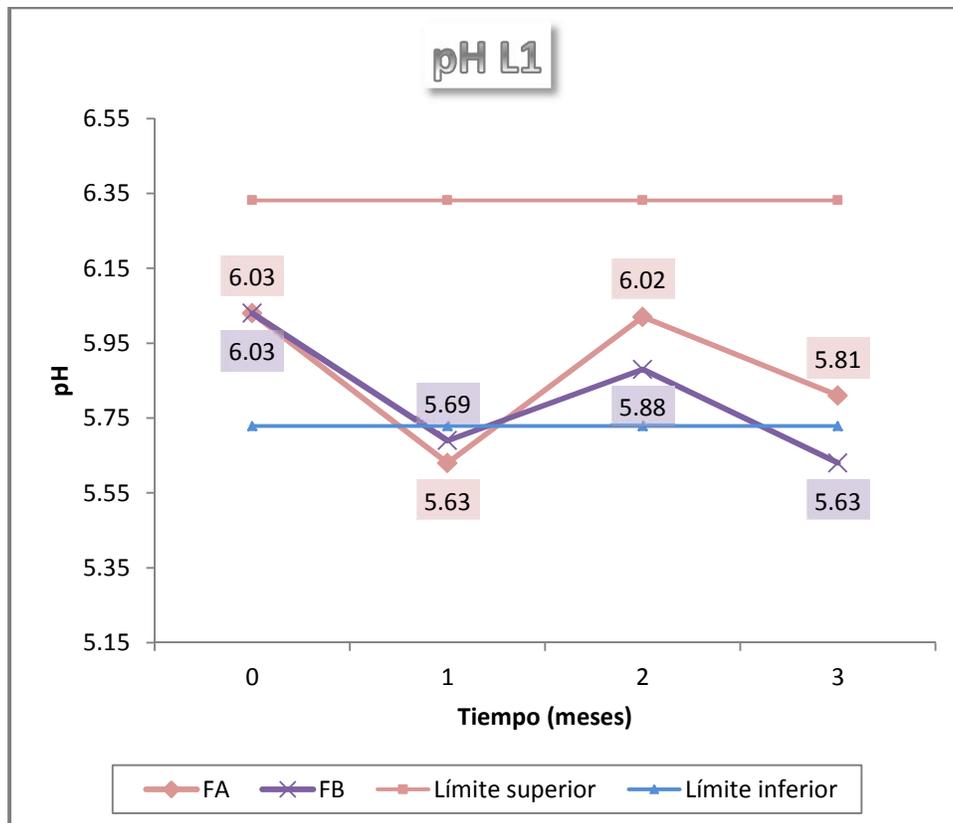


Gráfico 7. Resultados del L1 para la prueba de pH a lo largo del estudio.

Cuadro 31. Resultados de la determinación de pH para las muestras L2 FA.

Tiempo	Especificación	Resultado	Interpretación
Inicial	---	5.98	---
1	5.68 a 6.27	5.75	Cumple
2		5.84	Cumple
3		5.46	No cumple

Cuadro 32. Resultados de la determinación de pH para las muestras L2 FB.

Tiempo	Especificación	Resultado	Interpretación
Inicial	---	5.98	---
1	5.68 a 6.27	5.65	No cumple
2		5.78	Cumple
3		5.21	No cumple

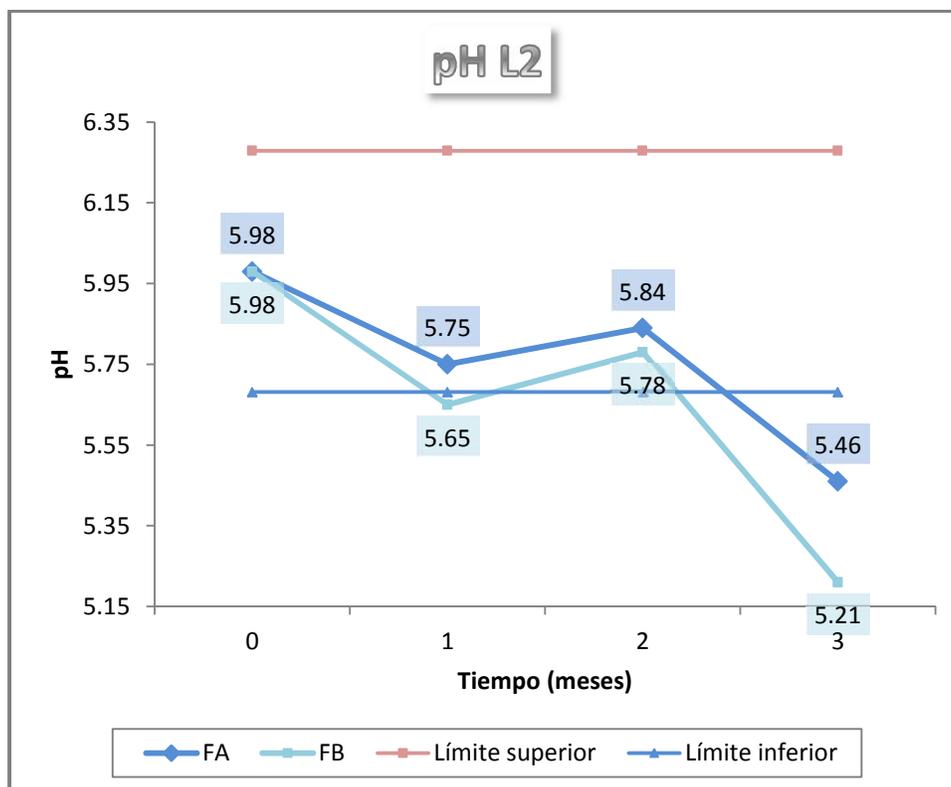


Gráfico 8. Resultados del L2 para la prueba de pH a lo largo del estudio.

6.5.1.5. DENSIDAD RELATIVA

Cuadro 33. Resultados de la determinación de densidad relativa para las muestras L1 FA.

Tiempo	Especificación	Resultado (g/mL)	Interpretación
Inicial	---	1.0083	---
1	0.9579 g/mL	1.0052	Cumple
2	a	1.0081	Cumple
3	1.0587 g/mL	1.0107	Cumple

Cuadro 34. Resultados de la determinación de densidad relativa para las muestras L1 FB.

Tiempo	Especificación	Resultado (g/mL)	Interpretación
Inicial	---	1.0083	---
1	0.9579 g/mL	1.0020	Cumple
2	a	1.0041	Cumple
3	1.0587 g/mL	1.0140	Cumple

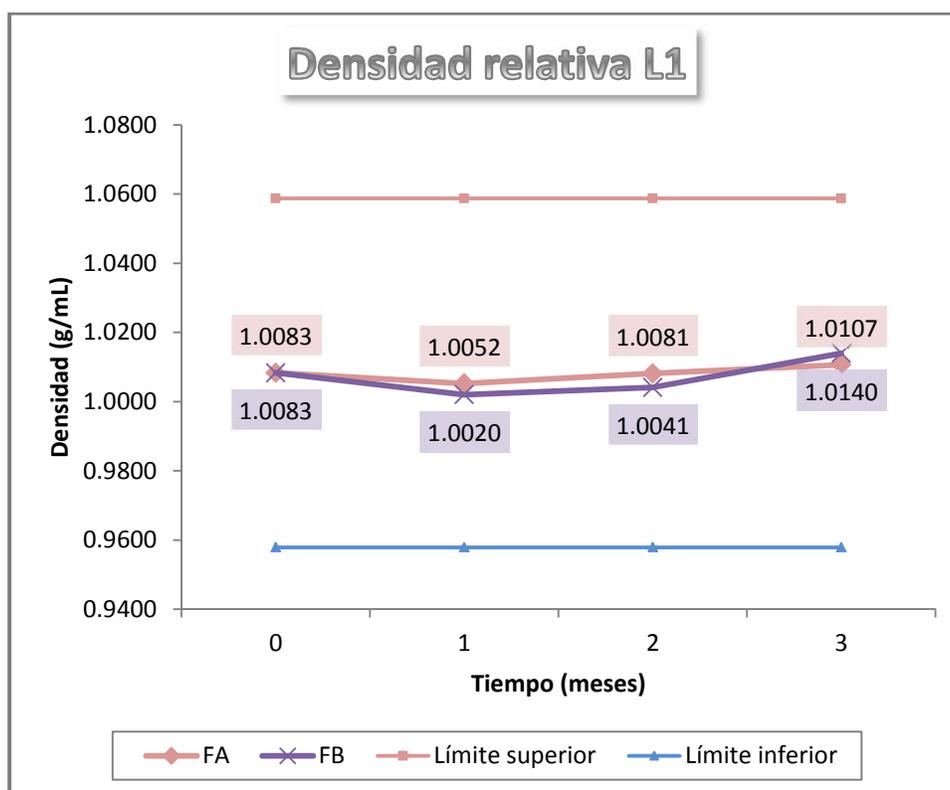


Gráfico 9. Resultados del L1 para la prueba de densidad relativa a lo largo del estudio.

Cuadro 35. Resultados de la determinación de densidad relativa para las muestras L2 FA.

Tiempo	Especificación	Resultado (g/mL)	Interpretación
Inicial	---	1.0071	---
1	0.9568 g/mL	1.0032	Cumple
2	a	1.0051	Cumple
3	1.0575 g/mL	1.0123	Cumple

Cuadro 36. Resultados de la determinación de densidad relativa para las muestras L2 FB.

Tiempo	Especificación	Resultado (g/mL)	Interpretación
Inicial	---	1.0071	---
1	0.9568 g/mL	1.0024	Cumple
2	a	1.0051	Cumple
3	1.0575 g/mL	1.0103	Cumple

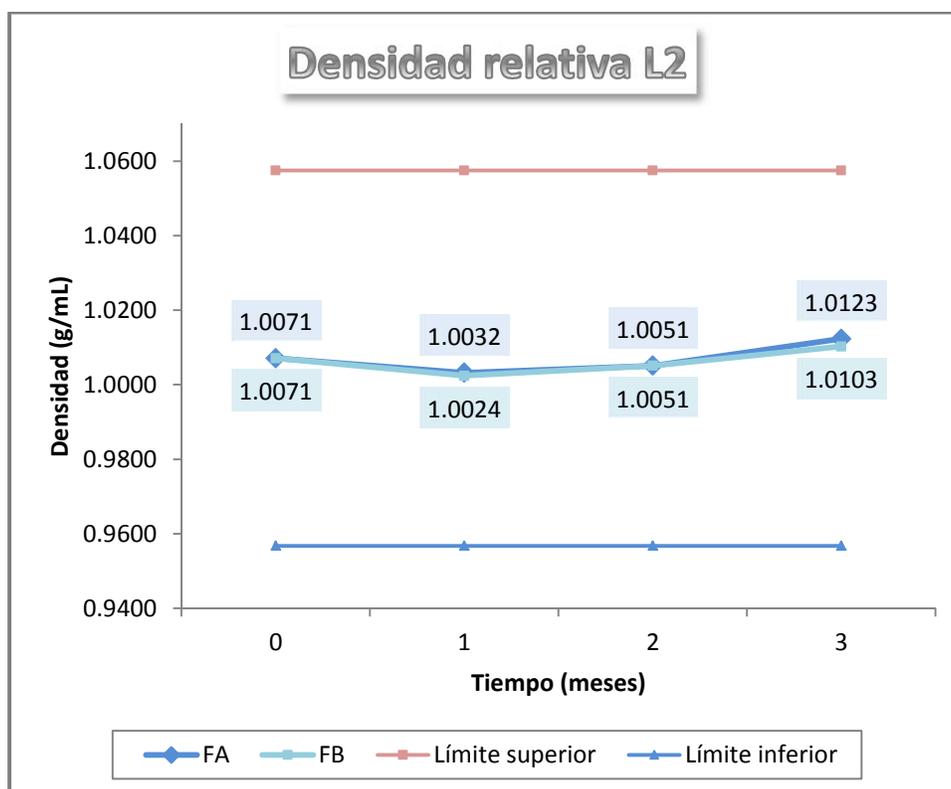


Gráfico 10. Resultados del L2 para la prueba de densidad relativa a lo largo del estudio.

6.5.1.6. DIÁMETRO DE DISPERSIÓN

Cuadro 37. Resultados de la determinación del diámetro de dispersión para las muestras L1 FA.

Tiempo	Especificación	Resultado (cm)	Interpretación
Inicial	---	3.30	---
1	3.14 cm a 3.47 cm	3.37	Cumple
2		3.40	Cumple
3		3.43	Cumple

Cuadro 38. Resultados de la determinación del diámetro de dispersión para las muestras L1 FB.

Tiempo	Especificación	Resultado (cm)	Interpretación
Inicial	---	3.30	---
1	3.14 cm a 3.47 cm	3.33	Cumple
2		3.37	Cumple
3		3.43	Cumple

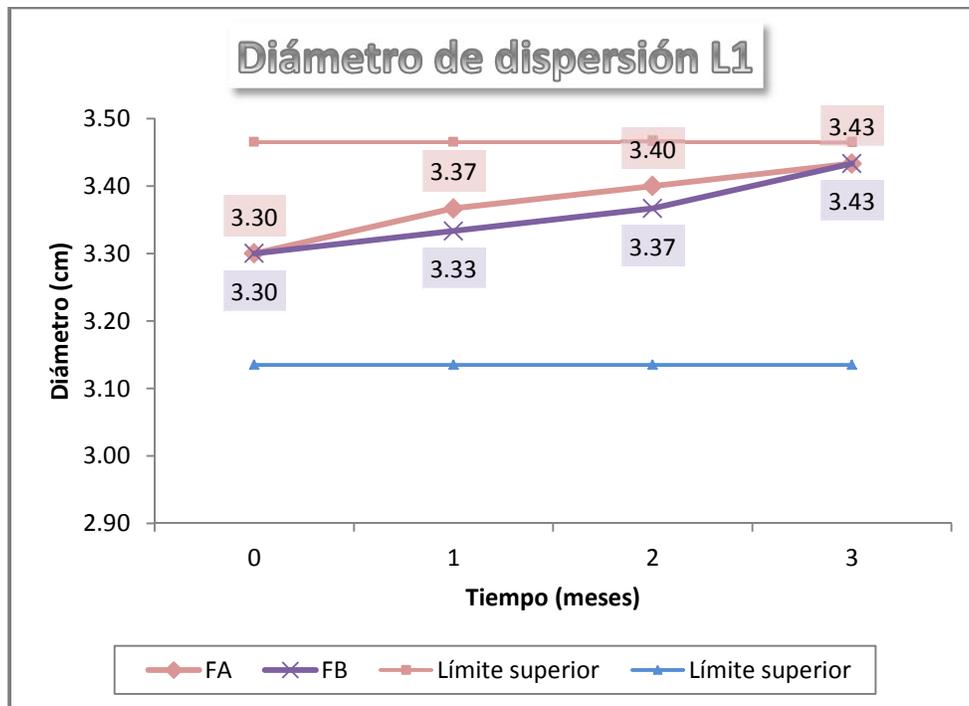


Gráfico 11. Resultados del L1 para la prueba de diámetro de dispersión a lo largo del estudio.

Cuadro 39. Resultados de la determinación del diámetro de dispersión para las muestras L2 FA.

Tiempo	Especificación	Resultado (cm)	Interpretación
Inicial	---	3.27	---
1	3.10 cm a 3.43 cm	3.30	Cumple
2		3.37	Cumple
3		3.40	Cumple

Cuadro 40. Resultados de la determinación del diámetro de dispersión para las muestras L2 FB.

Tiempo	Especificación	Resultado (cm)	Interpretación
Inicial	---	3.27	---
1	3.10 cm a 3.43 cm	3.33	Cumple
2		3.37	Cumple
3		3.37	Cumple

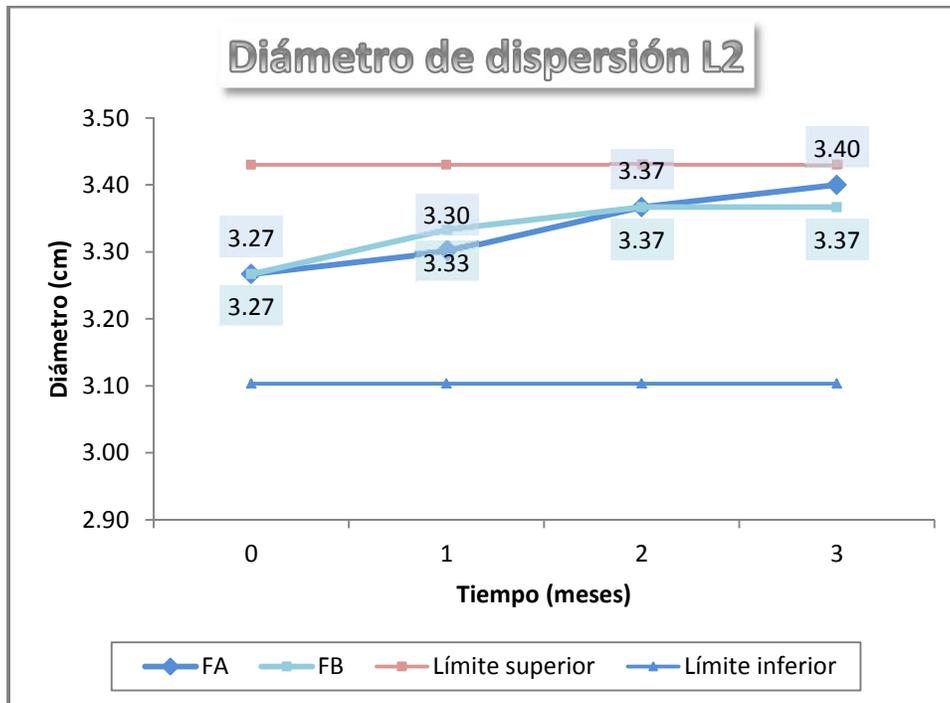


Gráfico 12. Resultados del L2 para la prueba de diámetro de dispersión a lo largo del estudio.

6.5.1.7. PRUEBA DE CONSISTENCIA

Cuadro 41. Resultados de la determinación de la prueba de consistencia para las muestras L1 FA.

Tiempo	Especificación	Resultado (cm)	Interpretación
Inicial	---	4.15	---
1	3.94 cm a 4.36 cm	4.00	Cumple
2		3.93	No cumple
3		3.80	No cumple

Cuadro 42. Resultados de la determinación de la prueba de consistencia para las muestras L1FB.

Tiempo	Especificación	Resultado (cm)	Interpretación
Inicial	---	4.15	---
1	3.94 cm a 4.36 cm	4.00	Cumple
2		3.90	No cumple
3		3.70	No cumple

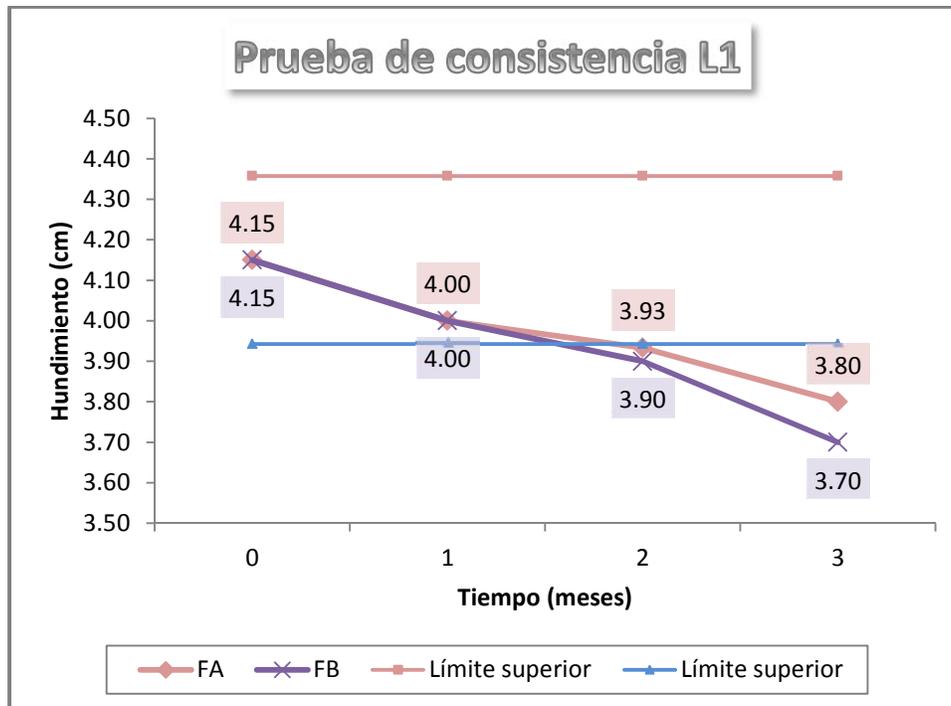


Gráfico 13. Resultados del L1 para la prueba de consistencia a lo largo del estudio.

Cuadro 43. Resultados de la determinación de la prueba de consistencia para las muestras L2 FB.

Tiempo	Especificación	Resultado (cm)	Interpretación
Inicial	---	3.58	---
1	3.40 cm a 3.76 cm	4.10	No cumple
2		3.57	Cumple
3		3.52	Cumple

Cuadro 44. Resultados de la determinación de la prueba de consistencia para las muestras L2 FB.

Tiempo	Especificación	Resultado (cm)	Interpretación
Inicial	---	3.58	---
1	3.40 cm a 3.76 cm	4.08	No cumple
2		3.57	Cumple
3		3.43	Cumple

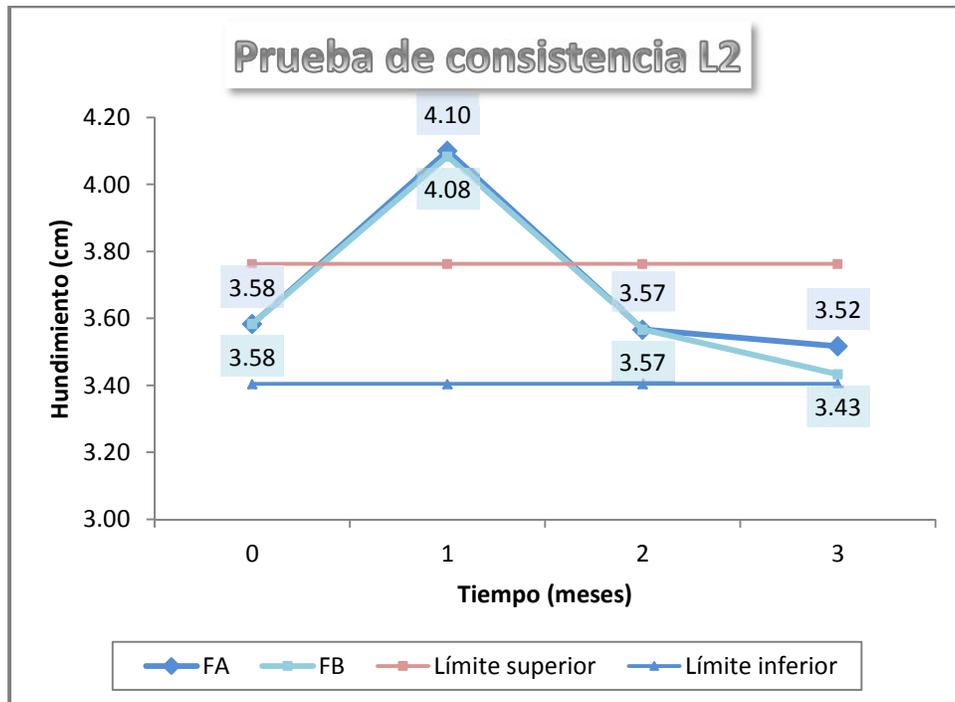


Gráfico 14. Resultados del L2 para la prueba de consistencia a lo largo del estudio.

6.5.1.8. LÍMITES MICROBIANOS

Cuadro 45. Recuento de microorganismos mesófilos aerobios (inicial y final).

Mes	L1 FA	L1 FB	L2 FA	L2 FB
Inicial	< 100 UFC Cumple	< 100 UFC Cumple	< 100 UFC Cumple	< 100 UFC Cumple
Final	< 100 UFC Cumple	< 100 UFC Cumple	< 100 UFC Cumple	< 100 UFC Cumple

FEUM 9ª ed. (2008), NOM-089-SSA1-1994

Cuadro 46. Recuento de hongos filamentosos y levaduras (inicial y final).

Mes	L1 FA	L1 FB	L2 FA	L2 FB
Inicial	< 10 UFC Cumple	< 10 UFC Cumple	< 10 UFC Cumple	< 10 UFC Cumple
Final	< 10 UFC Cumple	< 10 UFC Cumple	< 10 UFC Cumple	< 10 UFC Cumple

FEUM 9ª ed. (2008), NOM-089-SSA1-1994

7. ANÁLISIS DE RESULTADOS

Con respecto a los resultados de los análisis de las materias primas empleadas (ver Certificado de análisis 1 a 5), todas las materias obtuvieron un dictamen aprobatorio, haciéndose notar las siguientes observaciones:

En el caso del carbopol 940, para la prueba de viscosidad se observan variaciones entre los resultados obtenidos y las especificaciones establecidas, sin embargo un factor importante a considerar es que tanto para el carbopol como para el gel, se empleó una aguja LV redonda número cuatro, a una velocidad de rotación de 1.5 rpm, siendo éstas condiciones diferentes a las farmacopeicas, seleccionándose las mismas tras observarse la poca estabilidad que presentaron las agujas señaladas en el método general de análisis dentro del medio.

Sobre el lote de carbopol obtenido del almacén de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza, se observa que éste cumple todas las pruebas, excepto para la prueba de humedad (ver Certificado de análisis 2), sin embargo se decidió continuar utilizándolo para el resto del proyecto, al ser éste el mismo lote que se empleó durante los estudios de preformulación y formulación del producto.

En cuanto a las pruebas efectuadas para el metilparabeno (ver Certificado de análisis 5), se puede observar que el resultado de la determinación de temperatura de fusión se encontró un grado por debajo del límite, notándose también que el resultado del proveedor para dicha prueba (ver Anexo 11), se ubica en el límite inferior de la misma, por lo que se consideró que ambos resultados concuerdan, pudiéndose emplear la materia para el proyecto, dado que en las demás pruebas ésta cumple con las especificaciones dadas.

Como se observa en los resultados de los análisis efectuados a una formulación comercial de gel para ultrasonido (ver Cuadro 9), y comparándolos con los efectuados a la formulación propuesta (ver Cuadro 10 y Cuadro 11), se tuvo que la viscosidad del gel propuesto fue menor a la del gel comercial, por lo que se decidió realizar un ajuste, incrementando la cantidad de carbopol de un 0.5 por ciento, a un 0.7 por ciento, consiguiéndose con esto viscosidades más cercanas a las de la formulación de referencia (Formulación 2. Ver Cuadro 12 y Cuadro 13).

Se procedió a realizar el escalamiento del gel a nivel piloto conforme a la orden maestra de producción previamente propuesta, detectándose algunos problemas en ésta, principalmente en lo concerniente a la operación de mezclado, pues se observó una excesiva introducción de aire en el gel, corrigiéndose parcialmente dicho problema al emplear dos tipos de propelas durante la fabricación: una propela de moño para el mezclado inicial de los excipientes, cuando la mezcla presenta una naturaleza líquida; y luego una propela de paleta tras la neutralización, que es cuando se alcanza el punto de gelificación y donde se requiere un mezclado más suave, de acuerdo a las recomendaciones de mezclado reportadas para los carbopoles por Valencia (2001).

(16)

Otro punto a modificar dentro de la orden maestra de producción, fue el correspondiente al procedimiento a seguir para realizar la hidratación de carbopol, observándose que ésta es más completa y homogénea si el carbopol se hidrata al menos 24 h antes de la fabricación en un recipiente de vidrio sellado para evitar contaminación, con lo que se elimina casi en su totalidad el problema de formación de grumos, disminuyéndose con esto el tiempo necesario de mezclado, y por lo tanto también el de utilización del área de fabricación.

Las modificaciones hechas durante ésta etapa del proyecto, fueron anexadas a la orden maestra de producción (ver Anexo 1).

Se realizaron las correspondientes pruebas de control de calidad a los lotes piloto (ver Cuadro 15), no observándose modificaciones significativas en las propiedades de la formulación al pasar de un tamaño de lote a otro.

Cabe señalar que para el mezclado de los excipientes, se decidió emplear el mezclador marca Caframo dada su sencillez de manejo, y ya que éste provee de los dos tipos de agitación necesaria para la elaboración del gel con sólo cambiar las propelas y aumentar o reducir las rpm según se necesite, además de la relativamente poca cantidad de gel elaborado. Aunque el mezclador planetario podría ser empleado para intentar reducir el aire atrapado en la formulación, Valencia (2001) señala que el mezclado debe llevarse a cabo en un ambiente al vacío para conseguir geles completamente libres de burbujas, sin embargo, no se cuenta con éste tipo de equipos dentro de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza. ⁽¹⁶⁾

No se observaron mayores variaciones en las propiedades de la formulación luego de realizar el escalamiento a nivel de producción de la formulación, por lo que se procedió a acondicionar los lotes de producción, y las muestras obtenidas se sometieron a condiciones de estabilidad acelerada.

Los resultados obtenidos tras llevar a cabo los análisis indicativos de calidad y estabilidad de la formulación durante el estudio, se discuten a continuación:

Para la prueba de aspecto (ver Cuadro 18), ninguna de las muestras mostró modificaciones en su apariencia en los meses posteriores, con respecto a los resultados obtenidos de la observación inicial, manteniéndose a lo largo del estudio como un gel viscoso, homogéneo, traslúcido, de color azul, sin cristalización de sus componentes ni separación de fases, no encontrándose por lo tanto, ningún cambio significativo en lo referente a esta prueba. De igual manera, su comportamiento al aplicar sobre la piel intacta se mantuvo tras el tiempo de almacenamiento al que fueron sometidas las muestras (ver Cuadro 19). Se determina que el gel cumple en éstos aspectos.

Tampoco se observaron modificaciones en la apariencia del material de empaque por interacción con el gel (ver Cuadro 20).

Pudo observarse, mediante la determinación de la pérdida de peso del producto (ver Cuadro 21 a Cuadro 24, y Gráfico 1 a Gráfico 4), que durante los tres meses de estudio, a la temperatura indicada para la estabilidad del producto, éste no mostró una pérdida de humedad mayor al 5% con respecto al peso inicial para ninguna de las muestras, con lo que se cumple con la especificación de esta prueba y por lo tanto, ambos materiales de empaque son susceptibles de ser empleados para acondicionar el producto.

Aún cuando las muestras se mantuvieron durante el tiempo del estudio dentro de los límites de especificación establecidos, pudo observarse un descenso en el peso de éstas, denotando una pérdida de humedad, siendo este el principal cambio que afecta a las demás propiedades del gel, pues al descender el contenido de agua de la formulación, se modifican las viscosidades de la misma, así como su densidad. El pH de la formulación también se ve afectado, puesto que al encontrarse el carbopol en mayor concentración con respecto a la inicial tras la evaporación de cierta cantidad de agua, su naturaleza ácida hace que el pH del medio descienda, como lo describen Gonzáles (2007), Hosmani (2006), Kermany (2010) y Swarbrick (2002).^(12, 59-61)

Para la prueba de viscosidad (ver Cuadro 25 a Cuadro 28, y Gráfico 5 a Gráfico 6) se pudo observar un aumento importante en ésta propiedad durante el primer mes del estudio con respecto a las lecturas iniciales, tras lo cual, aún cuando siguieron presentándose variaciones en los resultados de dicha muestra, los cambios observados durante los meses siguientes, no fueron tan amplios como en el punto mencionado.

Sin embargo, como reportan Gomes y col. (2010), se ha observado esta clase de incremento drástico en las viscosidades tras los primeros días luego de la fabricación de geles a base de carbómeros, dada por el acomodo de las cadenas poliméricas dentro de las formulaciones hasta que la estructura del gel llega a un estado de equilibrio relativo, tras lo cual la viscosidad no muestra mayores variaciones.⁽⁶²⁾

El resto de las variaciones en la viscosidad del gel, pudieron ser causadas debido a diversos factores como los antes mencionados, haciendo que, como se puede observar en los respectivos gráficos, ésta tienda a decrecer hacia el segundo mes en algunas de las muestras, y hacia el último mes del estudio en todas las muestras, coincidiendo con el descenso en el pH para las mismas, y siendo probablemente el cambio debido a esta causa, como se reporta en las publicaciones hechas por Kermany (2010) y Piyush (2002).^(60,63)

Sin embargo, también se considera que las condiciones del viscosímetro Brookfield empleado para dicha prueba, pudieron afectar los resultados obtenidos, puesto que, debido a la avería del tornillo nivelador del equipo, no siempre fue posible mantener la muestra en posición completamente horizontal sobre la superficie de la mesa, ya que se tuvieron que realizar algunas adaptaciones para levantar el vaso a una altura adecuada y que la aguja del viscosímetro pudiera quedar sumergida hasta el menisco, de modo que la resistencia al movimiento probablemente no fue homogénea alrededor de la aguja debido a su posición dentro de los vasos.

Para la prueba de pH (ver Cuadro 29 a Cuadro 32, y Gráfico 7 a Gráfico 8), puede observarse que éste muestra una tendencia descendente, la cual, hacia el tercer mes de estudio, condujo a que la mayoría de las muestras salieran de las especificaciones, pudiendo esto deberse a una mayor concentración del carbopol con respecto a la lectura inicial y por lo tanto, mayor acidez en el medio, como lo indican Gonzáles (2007) y Hosmani (2006).^(12,59)

Puede observarse también, que el pH de las muestras durante el primer mes del estudio, sufrió un incremento drástico con respecto al resultado inicial, pero esto puede deberse de igual modo, al tiempo que necesitan los carbómeros para adquirir un estado de equilibrio relativo dentro del medio en el cual se encuentran dispersos, como se observa en la publicación de Gomes y col. (2010).⁽⁶²⁾

Aún cuando los puntos finales para la mayoría de las muestras salieron de los límites de $\pm 5\%$ de variación especificada en base a los análisis iniciales, los valores de pH se mantuvieron dentro de los límites aceptables de valores de pH para formulaciones de aplicación tópica, que van del valor aproximado de pH para la piel (5.5) a pH neutro, como se explica en el trabajo de Sánchez (1998).⁽²¹⁾

Con respecto a los resultados de las lecturas del primer mes del estudio para la prueba de densidad relativa (ver: Cuadro 33 a Cuadro 36, y Gráfico 9 a Gráfico 10), las cuales presentan valores más bajos que los datos iniciales, esto pudo deberse a que al realizar el acondicionamiento, se introdujo involuntariamente aire al gel debido a la manipulación, lo que provocaría que hubiera una mayor cantidad de aire atrapado en el producto acondicionado que en el recién fabricado, dando como consecuencia una mayor densidad en éste último. A partir del primer mes, se observa un aumento paulatino de la densidad de la muestra, coincidiendo estos resultados con la pérdida de humedad en el producto, no habiendo una variación mayor al 5% de los datos con respecto al análisis inicial, con lo que se considera que los resultados se encuentran dentro de las especificaciones.^(64,65)

La introducción de burbujas de aire dentro del producto también pudo afectar los resultados de otras pruebas, principalmente aquéllas que determinan el comportamiento reológico del mismo, como la prueba de viscosidad y la de prueba de consistencia, puesto que el aire opone una resistencia mucho menor a las fuerzas de deformación (fluido Newtoniano), a diferencia de los espacios ocupados por el gel (fluido no Newtoniano), haciendo que de éste modo, no se presente la misma resistencia en todos los puntos de los recipientes que contienen a la muestra para las pruebas, como se describe en los trabajos de Veigel (2010) y Carreto (2011).^(64,66,67)

El controlar la presencia de burbujas de aire dentro del producto, es un aspecto importante por cuestiones de calidad del mismo, no sólo debido al modo en que el aire atrapado afecta varios de los resultados en las diferentes pruebas, sino también dada su aplicación como medio de contraste para estudios ecográficos, en los que las burbujas de aire pueden intervenir con las señales emitidas y recibidas por el detector de los equipos de ultrasonido, además de que las

formulaciones libres de burbujas, son asociadas con la calidad por los consumidores, aspectos señalados por Chew (2005), Lauer(2010) y Lieberman (1982). Sin embargo, también ha de destacarse que al tener los geles una viscosidad relativamente baja, es hasta cierto punto fácil el eliminar el aire atrapado y desplazarlo fuera del medio con sólo ejercer un poco de presión con el transductor de ultrasonido, como se indica por NPL en su Guía de medios acoplantes para sensores de emisión acústica (2012).^(7,25,29,35)

Para la prueba de diámetro de dispersión (ver Cuadro 37 a Cuadro 40, y Gráfico 11 a Gráfico 12), en ningún punto se observó una variación mayor a 5% de los resultados con respecto a las determinaciones iniciales para dicha prueba, notándose que los diámetros de las muestras tendieron a incrementarse, manteniéndose en todo momento como un gel rígido de acuerdo a la interpretación de la prueba, por lo que no se presentaron cambios significativos y se considera que el producto cumple.

Las formulaciones de este tipo, deben presentar preferentemente un flujo de tipo pseudoplástico, haciendo que, al aplicar una fuerza de cizallamiento, éstas se deslicen con facilidad para ser distribuidas sobre la zona de aplicación, y permanezcan adheridas a la zona hasta que se les aplique otra fuerza; es decir, muestren rigidez y adherencia mientras no se les aplique fuerza de deformación, o ésta sea muy poca, y presenten una menor resistencia a fluir a mayor fuerza aplicada para deformarlas, como se observa en los trabajos de Gonzáles (2007), Cruz (2009) y Steinbrüggen (2012). El diámetro de dispersión (o determinación de extensibilidad) es la prueba indicativa de la facilidad con la que se puede extender el producto sobre la zona de aplicación, como se señala en el trabajo de Ugalde y col. (2009). Idealmente, un gel para ultrasonido debe permanecer en el área de aplicación el tiempo necesario para llevar a cabo el estudio de la zona de interés.^(12,13,55,69)

En el caso de la prueba de consistencia (ver Cuadro 41 a Cuadro 44, y Gráfico 13 a Gráfico 14), para las muestras L2, pudieron observarse variaciones significativas de los resultados con respecto a los datos iniciales, detectándose el punto con mayor diferencia en el primer mes del análisis, coincidiendo esto con la existencia de una mayor cantidad de aire en el interior de las muestras ya acondicionadas en comparación con el producto a granel, encontrándose los dos puntos dentro del límite del 5% de variación y mostrando una tendencia descendente. Sin embargo, para las muestras del L1, no se observa éste fenómeno, mostrándose a lo largo de todo el estudio una tendencia descendente en los milímetros de penetración, hasta que dichos valores salen de los límites de especificación, pudiendo deberse éstos resultados a diferencias entre los carbopoles empleados, o más probablemente a las temperaturas de las muestras al momento de efectuar las determinaciones, puesto que, aún cuando éstas permanecieron un periodo mínimo de 24 h en la estufa de estabilidad de 20°C como se indica en el Procedimiento Normalizado de Operación para dicha prueba, el tiempo requerido para llevarla a cabo, pudo hacer que la temperatura de las muestras fuera descendiendo y por lo tanto se incrementase su viscosidad, observándose esto para el L2, puesto que las muestras correspondientes a éste lote siempre se leyeron en segundo

lugar. A partir del segundo mes del estudio, las muestras se preservaron en todo momento del análisis, en el interior de un recipiente térmico, con el fin de prevenir dicho descenso de temperatura, y así mismo, las variaciones en los resultados que esto pudiera traer, observándose menores diferencias en los resultados para los siguientes meses del estudio, así como una tendencia descendente para los mismos. Los fundamentos de los razonamientos antes descritos se encuentran en los trabajos de Ofner III y col. (2002) e Islam y col. (2004).^(62,69)

No se llevaron a cabo las pruebas de contenido de conservadores al producto señaladas en la NOM-073-SS1A-2005, debido a que no se cuenta en el laboratorio de control de calidad de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza, con los recursos necesarios para realizarlas, pues usualmente los métodos a emplear son desarrollados y validados internamente, consistiendo principalmente en determinaciones por HPLC (Cromatografía líquida de alta resolución), teniéndose como ejemplos los trabajos de Benítez y col. (2006) y Shabir (2010). Es importante señalar que no siempre se lleva a cabo dicha prueba, realizándose en su lugar la prueba de Efectividad de preservativos antimicrobianos especificada en la FEUM 9ª ed., así como en las farmacopeas Británica y USP; la cual sin embargo, emplea diferentes microorganismos de prueba provenientes de cultivos ATCC especificados en la metodología, con los cuales sin embargo, no se cuenta dentro de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza, por lo que tampoco se efectuó dicha prueba.^(70,71)

Se llevaron a cabo las pruebas de límites microbianos a tiempo inicial y a tres meses, manteniéndose las muestras en ambos casos, dentro de los límites establecidos para crecimiento microbiano en formulaciones de aplicación tópica (ver: Cuadro 45 a Cuadro 46), demostrando así, que tanto los conservadores seleccionados como las cantidades empleadas en la formulación, fueron adecuados, cumpliendo con su función de preservar el gel contra la contaminación microbiana.

Sin embargo, también se debe tener en cuenta que este tipo de formulación y su material de empaque, están diseñados para ser multidosis, empleándose por lo regular una misma unidad para realizar los estudios de ultrasonido a más de un paciente, siendo susceptible no sólo de contaminación microbiana, sino también de la diseminación de agentes patógenos de un paciente a otro, pudiendo llegar a ser un serio problema debido a que personas con un amplio rango de edades y padecimientos, se someten a los tratamientos de ultrasonido, por lo que el asegurar la efectividad de los conservadores en la práctica es de suma importancia.^(36,46)

Se considera de éste modo que la formulación logra cumplir con los requisitos de estabilidad. Aquellas pruebas cuyos valores se desviaron de los límites establecidos, encuentran justificación a los posibles fenómenos físicos y químicos causantes de dichas desviaciones, dentro de los datos reportados en las diversas fuentes bibliográficas citadas en el presente trabajo.

Si se desearan obtener datos más específicos sobre la degradación del producto, como energías de activación, velocidades de degradación, T_{90} , T_{50} , etc., para hacer un cálculo exacto del periodo de

caducidad del producto, se sugiere someter las muestras a dos condiciones más de temperatura además de los 40 °C, durante el mismo periodo de tiempo, por ejemplo 25 °C y 60 °C., y al no existir en el producto un principio activo del cual evaluar un porcentaje de degradación, tomar para los cálculos los resultados obtenidos para la prueba de pérdida de peso, puesto que, como se mencionó previamente, el nivel de desecación del producto a lo largo del tiempo, es el principal factor que afecta las demás propiedades del mismo, o bien, basándose en los resultados de variación en la viscosidad del producto, siendo ésta la propiedad reológica más representativa de la calidad del producto.

Puesto que en la revisión bibliográfica llevada a cabo en el presente trabajo, se ha encontrado evidencia suficiente de la estrecha relación entre las propiedades físicas y reológicas de los materiales y su capacidad para transmitir las ondas de ultrasonido, y al no contar dentro de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza con alguna forma de medir parámetros acústicos como la impedancia acústica, el índice de reflexión, el índice de atenuación entre otros; se considera que la medición de las características reológicas del gel, y su similitud con las de una formulación comercial, son un indicativo indirecto de que ambos tendrán comportamientos similares en la práctica clínica.

Es importante mencionar también, que a pesar de que los conservadores empleados, así como la presencia de alcohol dentro de la formulación, podrían considerarse como agentes potencialmente irritantes, este gel está señalado para ser empleado en procedimientos de ultrasonido de tipo diagnóstico, por lo que su permanencia sobre la piel es corta, aunado a la baja concentración de dichos compuestos dentro de la formulación. De igual forma, éstas son materias primas usadas en muchas otras formulaciones de uso común, por lo que no se descarta su inclusión en este tipo de geles.

Se proporcionaron muestras de gel a un radiólogo de los Laboratorios de Análisis Clínicos Belsam para que lo utilizara en sus procedimientos de diagnóstico, sin embargo, no se cuenta con evidencia documentada del funcionamiento del mismo, por lo que convendría apoyarse de los expertos en la materia para conocer de que forma se podría llevar a cabo una evaluación del desempeño del gel en dichos procedimientos, y así determinar si se presentan interferencias en las imágenes obtenidas con el mismo.

8. CONCLUSIONES

- ✓ Se llevaron a cabo los ajustes y el escalamiento, de una formulación previamente propuesta de gel para ultrasonido, realizándose las correcciones necesarias a su fórmula unitaria y orden maestra de producción, garantizándose de ese modo que sus propiedades se mantendrán constantes entre cada lote al realizar la fabricación de dicha formulación por diferente personal de producción.
- ✓ Se diseñó una etiqueta para el producto en base a los lineamientos establecidos en la Norma Oficial Mexicana NOM-137-SSA1-2008, Etiquetado de dispositivos médicos (ver Anexo 2).
- ✓ Mediante los estudios de estabilidad acelerada, se logró demostrar que el producto analizado, conserva sus propiedades de calidad a lo largo del tiempo de estudio, al ser sometido a condiciones drásticas de temperatura, por lo que al almacenarse bajo condiciones ambientales, seguirá manteniendo dichas propiedades.

9. SUGERENCIAS

- ✓ Se recomienda llevar a cabo los estudios de estabilidad a largo plazo del producto, con la finalidad de conocer de manera más precisa su degradación bajo condiciones comunes de almacenamiento, y verificar que no se presentan cambios significativos en las propiedades de las muestras, para así respaldar los datos obtenidos mediante los estudios de estabilidad acelerada.

- ✓ Dar seguimiento al cumplimiento de los puntos necesarios para el registro del gel de ultrasonido como dispositivo médico, ya que con la información obtenida en el presente proyecto, se cumple con la mayoría de los requerimientos para poder armar un dossier en caso de que se deseara solicitar dicho registro.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 9a ed.: Secretaría de Salud; 2008.
2. Niazi SK. Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations USA: CRC Press; 2004.
3. Lachman L, Lieberman. The Theory and Practice of Industrial Pharmacy. 3a ed. USA: Lea & Febiger; 1989.
4. Swarbrick J. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. 3a ed. USA: PharmaceuTech, inc.; 2007.
5. Díaz Corona. Propuesta de desarrollo para un gel de aplicación tópica D.F.: Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Química; 1998.
6. Helman J. Farmacotecnia teoría y práctica: Cía. Editorial Continental; 1982.
7. Lieberman , Riege , Banker. Pharmaceutycal Dosage Forms: Disperse Systems New York; 1982.
8. U.S. Pharmacopeial Convention. The United States Pharmacopeia. 32a ed. USA: The United States Pharmacopeial Convention; 2009.
9. Romero Aguilando JA. Tecnología Farmacéutica II, Antología Cárdenas: Universidad Popular de la Chontalpa; 2009.
10. Depto. de Ciencias y Tecnología Farmacéuticas. Guía de trabajos farmacéuticos Chile: Universidad de Chile, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas; 2004.
11. Barel AO. Handbook of Cosmetic Chemistry New York: Marcel Dekker Inc; 2005.
12. González Monzón NT. Desarrollo farmacéutico de un gel con poloxámero para aplicación tópica de ibuprofeno México: Universidad Nacional Autónoma de México, Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Químicas; 2007.
13. Cruz Ati PF. Elaboración y control de calidad del gel antimicótico de manzanilla (*Matricaria chamomilla*), matico (*Aristiguetia glutinosa*) y marco (*Ambrosia arborescens*) Riobamba: Escuela Superior Politécnica de Chimborazo; 2009.
14. Guarango J. Scribd. [En línea].; 2011. Disponible en: <http://es.scribd.com/doc/52940200/geles1>.
15. Muñoz de Benavides M. Síntesis y caracterización de geles como vehículos de meloxicam y acetato de vitamina E de aplicación tópica terapéutica y cosmética Granada: Editorial de la Universidad de Granada; 2005.
16. Valencia Ibañez J. Desarrollo de la formulación de un gel dentrífico revelador de la placa dentobacteriana D.F.: Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza; 2001.
17. Troy DB. Remington: The science and practice of pharmacy. 21a ed. USA: Lippincontt Williams & Willkins; 2005.
18. Brinker CJ, Scherer. Sol-Gel Sience The Physics and chemistry of Sol-Gel process Ney York: Academic Inc. Press; 1990.
19. Arteaga Pérez C, Reza Canela L. Elaboración de un gel de Ketoconazol para aplicación tópica D.F.: Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Química; 1998.
20. Espino Fuentes T. Desarrollo y optimización de proceso para un gel antiinflamatorio D.F.: Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Química; 1999.
21. Sánchez Ruíz G. Elaboración de una forma farmacéutica en gel, con actividad antimicótica de uso tópico

- D.F.: Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Química; 1998.
22. Informa Healthcare. Pharmaceutical Preformulation and Formulation. 2a ed. Gibson M, editor. New York: Informa Healthcare.
 23. Diario Oficial de la Federación. Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2005, Estabilidad de Fármacos y Medicamentos (Modifica a la NOM-073-SSA1-1993, Estabilidad de Medicamentos, publicada el 3 de Agosto de 1996). 2006.
 24. Lautenschläger H. Ultrasound gels: effects, compositions, applications. Beauty Forum. 2008; 12: p. 50-52.
 25. Chew RK, inventor; Ultrasound Transmission Gel. USA patent US20050215908. 2005.
 26. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Guía Tecnológica No. 18: Ultrasonido, Sistema de Imaginología. 2005 Julio.
 27. Klinger T. Image Processing with LabVIEW and IMAQ vision USA: Library of congress Cataloging-in-Publication Data. Pearson Education Inc.; 2003.
 28. Szabo TL. Diagnostic Ultrasound Imaging: Inside Out USA: Elsevier Academic Press; 2004.
 29. Lauer SD, inventor; Therapeutic Ultrasound Gel. USA patent US20100112065. 2010.
 30. Beléndez A. Acústica, Fluidos y Termodinámica San Vicente del Raspeig: Universidad de Alicante; 1992.
 31. Martínez de la Calle J. Apuntes de Mecánica De Fluidos, Flujo compresible Gijón: Universidad de Oviedo, Escuela Politécnica Superior de Ingeniería de Gijón; 2009.
 32. Baun J. Physical Principles of General and Vascular Sonography San Francisco: PROSono; 2009.
 33. World Health Organization. Basic Physics of Ultrasonographic Imaging Harald O, editor. Geneva: WHO Press; 2005.
 34. World Health Organization. Manual of diagnostic ultrasound. 2a ed. Harald L, Buscarini E, editors. Geneva: WOH Press; 2011.
 35. NPL: National Physical Laboratory. NPL. [En línea].; 2012 [citado] 2012 Octubre 30. Disponible en: <http://www.npl.co.uk/acoustics/ultrasound/research/guide-on-acoustic-emission-sensor-couplants>.
 36. Sonotech Inc. Ultrasonic NTD Couplants. [En línea]. [citado] 2011 Noviembre 21. Disponible en: http://www.sonotech-inc.com/PDF/Medical_Technical_Paper_2003.pdf.
 37. Parker Laboratories, Inc. Parker Laboratories, Inc. [En línea].; 2009 [citado] 2012 Octubre 31. Disponible en: <http://www.parkerlabs.com>.
 38. SONOTECH Ultrasonic NTD Couplants. ULTRASONIC NDT COUPLANTS. [En línea]. [citado] 2011 Noviembre 15. Disponible en: <http://www.magnaflux.com/Products/SonotechCouplants/tabid/2239/Default.aspx>.
 39. GF Health Products, Inc. GF Health Products, Inc. [En línea].; 2010 [citado] 2012 Mayo 27. Disponible en: <http://www.grahamfield.com>.
 40. Vitrolife. Vitrolife. [En línea]. [citado] 2012 Mayo 30. Disponible en: <http://www.vitrolife.com/>.
 41. Nationa Therapy Products Inc. Nationa Therapy Products Inc. [En línea]. [citado] 2012 Noviembre 1. Disponible en: <http://www.nationaltherapy.com/>.
 42. Clinical Healt Services, Inc. Clinical Healt Services, Inc. [En línea]. [citado] 2012 Noviembre 1. Disponible en: <http://www.clinicalhealthservices.com/>.
 43. ECO-MED Pharmaceutical. ECO-MED Pharmaceutical. [En línea]. [citado] 2012 Noviembre 1. Disponible

- en: http://www.medcatalog.com/D_E/ecomed_pharmaceutical.htm.
44. RheabMedic. RheabMedic. [En línea].; 2010 [citado] 2012 Noviembre 1. Disponible en: <http://www.rehabmedic.com/>.
 45. DIYTrade. DIYTrade. [En línea]. [citado] 2011 Noviembre 13. Disponible en: [http://www.diytrade.com/china/manufacturer/185206/main/Bytech Trading Co Ltd.html](http://www.diytrade.com/china/manufacturer/185206/main/Bytech_Trading_Co_Ltd.html).
 46. ABC News Network. abc NEWS. [En línea].; 2012 [citado] 2012 Junio 21. Disponible en: <http://abcnews.go.com/blogs/health/2012/04/19/fda-warning-infection-risks-from-contaminated-ultrasound-gel/>.
 47. FDA U.S. Food and Drug Administration. U.S. Department of Health & Human Services. [En línea].; 2012 [citado] 2012 Noviembre 05. Disponible en: <http://www.fda.gov/medicaldevices/safety/alertsandnotices/ucm299409.htm>.
 48. Australian Government, Department of Health and Ageing. TGA Therapeutic Goods Administration. [En línea].; 2012 [citado] 2012 Noviembre 5. Disponible en: <http://www.tga.gov.au/safety/alerts-device-l-gel-120816.htm>.
 49. Comisión Federal Para la Protección Contra Riesgos Sanitarios. COFEPRIS. [En línea].; 2010 [citado] 2012 Septiembre. Disponible en: <http://www.cofepris.gob.mx>.
 50. Farmacéuticos Altamirano de México. FARMALTA. [En línea].; 2009 [citado] 12 Enero 11. Disponible en: <http://www.farmalta.com/>.
 51. BASF Pharma Ingredients. Generic Drug Formulationa. 4a ed. Ludwigshafen: BASF The Chemical Company; 2001.
 52. Levin M. Pharmaceutical Process Scale-Up New York: Marcel Dekker; 2001.
 53. Stability Study. Stability Study. [En línea].; 2011 [citado] 2011 Agosto 13.
 54. ICH. Q1A(R2) Stability Testing of new Drug Substances and Products. 2003.
 55. M. en F. Ugalde H. M, Dr. Navarrete Castro A, M. en C. Trejo Miranda JL, M. en F. Flores Gómez I. Procedimiento Normalizado de Operación para realizar la Prueba de Consistencia y diámetro de dispersión en Semisólidos. 2009 Junio.
 56. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos: Suplemento para Dispositivos Médicos México: Secretaría de Salud; 2006.
 57. Diario Oficial de la Federación. Norma Oficial Mexicana NOM-137-SSA1-2008, Etiquetado de dispositivos médicos. 2011.
 58. Diario Oficial de la Federación. Norma Oficial Mexicana NOM-089-SSA1-1994, Bienes y servicios. Métodos para la determinación del contenido microbiano en productos de belleza. 1994.
 59. Hosmani AH. PharmaInfo. [En línea].; 2006 [citado] 2011 Septiembre 10.
 60. Kermany BP. Carbopol Hydrogels for Topical Administration: Treatment of wounds Tromsø: University of Tromsø, Faculty of Health Sciences; 2010.
 61. Ofner III CM, Klech-Gelotte CM. Gels and Jellies. In Swarbrick J. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. New York: Marcel Dekker Inc.; 2002.
 62. Gomes Barrios Salgado AC, Nunes Nogueira da Silva AM, Cabral Machado MCJ, Costa Duarte MA, Marquez Ribeiro HM. Development, stability and in vitro permeation studies of gels containing mometasone furoate for the treatment of dermatitis of the scalp. Brazilian Journal of Pharmaceutical

- Sciences. 2010 Enero/Marzo; 46(1).
63. Piyush G, Garg S. Pharmaceutical Technology. [En línea].; 2002 [citado] 2011 Septiembre 9. Disponible en: www.pharmtech.com.
64. Veigel R. The evils of entrapped air. Adhesives & Sealants Industry. 2010 Julio.
65. Tong JL. Bubble formation in hydroalcoholic gels. Journal of the Society of Cosmetic Chemists. 1969 Diciembre 9; 20: p. 795-806.
66. INACAP. Manual de Mecánica de Fluidos Chile: Medios didácticos INACAP.
67. Carreto A. Apuntes científicos. [En línea].; 2011 [citado] 2012 Septiembre 19. Disponible en: www.apuntescientificos.org/PDF/Aerosoles%20y%20geles.pdf.
68. Steinbrüggen R. Universidad de Zaragoza. [En línea].; 2012 [citado] 2012 Junio 12. Disponible en: www.unizar.es.
69. Islam MT, Rodríguez-Hornedo N, Ciotti S, Ackermann C. Rheological Characterization of Topical Carbomer Gels Neutralized to Different pH. Pharmaceutical Research. 2004 Julio; 21(7): p. 1192-1199.
70. Benítez Hechavarría E, Labrada Estrada C, Martínez Martínez E, Tamayo Fuentes O, Díaz Pérez E. Validación de un método analítico para la determinación cuantitativa de parabenos en gel de hidróxido de aluminio. Revista Cubana de Farmacia. 2006 Enero; 40(2).
71. Shabir GA. A new validated HPLC method for the simultaneous determination of 2-phenoxyethanol, methylparaben, ethylparaben and propylparaben in a pharmaceutical gel. Indian Journal of Pharmaceutical Sciences. 2010; 72(4): p. 421-425.

11. ANEXOS

Anexo 1. Orden maestra de producción.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA
ORDEN DE MAESTRA DE PRODUCCIÓN



GEL PARA ULTRASONIDO

PRODUCTO: Gel para Ultrasonido

FORMA FARMACÉUTICA: Gel

PRESENTACIÓN: Tubo compresible de 125 g

USO: Docencia

TAMAÑO DEL LOTE DE PRODUCCIÓN: 2000 g

FÓRMULA UNITARIA

Cada 100 g contienen:

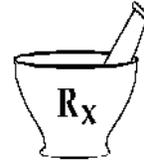
Materias primas	Cantidad	Porcentaje en la fórmula (%)
Carbopol 940	0.7 g	0.7
Metilparabeno	0.1 g	0.1
Propilparabeno	0.05 g	0.05
Glicerina	5 mL (6.3 g)	6.3
Color vegetal azul	1.2 mg (0.0012 g)	0.0012
Alcohol	5 mL (3.96 g)	3.6
Hidróxido de sodio	0.28 g*	0.28
Agua destilada	c.b.p. 100 g	100

* Se requieren aproximadamente 0.4 g de Hidróxido de sodio para neutralizar 1 g de carbopol 940.

Grado técnico de las materias: **Farmacéutico.**



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA
ORDEN MAESTRA DE PRODUCCIÓN



Gel para Ultrasonido

EQUIPO E INSTRUMENTOS

- ✓ Balanza analítica
- ✓ Balanza granataria
- ✓ Balanza industrial
- ✓ Potenciómetro y/o tiras de papel pH
- ✓ Mezclador marca Caframo y sus aditamentos
- ✓ Propela de moño y de paleta
- ✓ Soporte universal
- ✓ Nuez para Caframo

MATERIAL

- ✓ Vaso de acero inoxidable de 2000 mL
- ✓ Vasos de acero inoxidable de 100 mL
- ✓ Espátulas de acero inoxidable
- ✓ Probeta de 500 mL
- ✓ Agitadores de vidrio
- ✓ Lienzos de tela tipo magitel

PRECAUCIONES DE PRODUCCIÓN

- ✓ Se recomienda emplear 400 mL de agua por cada 1000 g de gel para humectar el carbopol.
- ✓ La velocidad de mezclado se debe cuidar en cada etapa del proceso.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA
PROCEDIMIENTO DE PRODUCCIÓN**



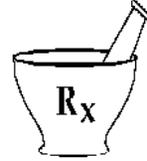
PRODUCTO: Gel para ultrasonido **LOTE:** _____ **TAMAÑO DEL LOTE:** _____

PROCEDIMIENTO	REALIZÓ	SUPERVISÓ	FECHA Y HORA
<p>LIBERACIÓN DE ÁREA</p> <ol style="list-style-type: none"> Identificar el equipo y área de trabajo. Lavar con agua y jabón. Enjuagar con agua purificada. Sanitizar con alcohol etílico al 70%. Colocar etiqueta de limpieza aprobada. <p>PROCESO DE PRODUCCIÓN</p> <ol style="list-style-type: none"> Surtir ___g de carbopol 940, ___g de nipagín simple, ___g de nipasol simple, ___mL de glicerina, ___mg de colorante azul y ___mL de alcohol. Dejar el carbopol humectando con ___mL de agua purificada en un vaso de vidrio bien tapado y guardado en un lugar fresco y seco. Realizar este paso al menos 24 h antes de la fabricación del gel. Pesar un vaso de acero inoxidable de ___L y registrar el peso. Agregar el carbopol previamente humectado y mezclar suavemente (60 a 80 rpm) empleando un agitador de moño para disolver los grumos que aún pudieran existir. Dejar que se homogenice totalmente. Aparte, en un vaso de acero inoxidable de ___mL agregar ___mL de agua y el alcohol; adicionar el nipasol, el nipagín y disolver. En seguida adicionarla a la mezcla de carbopol y agitar hasta que se incorpore. 			

<ol style="list-style-type: none">6. Adicionar la glicerina manteniendo la velocidad de mezclado lenta, hasta que se encuentre homogénea la dispersión.7. En un vaso inoxidable de ___mL, colocar el colorante vegetal azul y disolver con ___mL de agua.8. Una vez disuelto incorporarlo al gel y mezclar lentamente hasta que se observe homogéneo.9. Cambiar el agitador de moño por uno de paleta y reducir la velocidad de agitación (20 a 25 rpm) antes de comenzar a realizar el ajuste de pH.10. Adicionar poco a poco la solución de hidróxido de sodio (NaOH) al 1 % hasta neutralizar el gel. Mantener una velocidad de mezclado baja para evitar el atrapamiento de aire. Verificar con potenciómetro o tiras de pH que el pH del gel se encuentre aproximadamente entre 5 y 6.11. Pesarse el vaso de acero inoxidable y completar el peso a ___g con agua. Mezclar el gel durante aproximadamente 10 min más o hasta que se observe homogéneo.12. Vaciar el producto obtenido en un frasco de boca ancha o una bolsa de plástico con capacidad para ___ Kg. Identificar con la etiqueta de “producto a granel” y “uso no autorizado”.13. Tomar una muestra representativa del lote y proceder a realizar los análisis establecidos para el producto a granel.14. Mediante el resultado obtenido proceder a aprobar o rechazar el lote.15. Si el resultado es aprobatorio, acondicionar el producto.			
---	--	--	--



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA
PROCEDIMIENTO DE ACONDICIONAMIENTO**



PRODUCTO: Gel para ultrasonido **LOTE:** _____
PRESENTACIÓN: Tubo depresible opaco con tapa tipo flip top, de 125 mL **TAMAÑO DE LOTE:** _____

PROCEDIMIENTO	REALIZÓ	SUPERVISÓ	FECHA Y HORA
<p>LIBERACIÓN DE ÁREA</p> <ol style="list-style-type: none"> Identificar el equipo y área de trabajo. Lavar con agua y jabón. Enjuagar con agua purificada. Sanitizar con alcohol etílico al 70%. Colocar etiqueta de limpieza aprobada. <p>PROCEDIMIENTO DE ACONDICIONAMIENTO</p> <ol style="list-style-type: none"> Verificar que la balanza se encuentre sobre una superficie firme y nivelada. Encender y tarar el instrumento. Colocar un vaso de precipitados sobre el platillo de la balanza granataria y registrar el peso. Retirar la tapa de uno de los tubos y colocarlo dentro del vaso en posición invertida. Registrar la tara. Comenzar a llenar con el gel, empleando una bolsa de plástico a modo de embudo para facilitar el llenado. Puede golpearse un poco la base del tubo contra un paño suave colocado sobre una superficie firme, tratando de eliminar el aire que pudiera quedar atrapado en el gel durante el llenado. Llenar hasta que el peso del gel dentro del envase llegue a 125 g, colocar la tapa y una etiqueta e identificar el tubo. Proceder como se indica en los pasos 2 a 5 hasta acondicionar todo el lote. Colocar las unidades obtenidas en una caja correctamente identificada. Apagar y desconectar la balanza. Retirar todo material ajeno al área de acondicionamiento. 			

Anexo 2. Etiqueta diseñada para el producto de acuerdo a los lineamientos establecidos por la Norma Oficial Mexicana NOM-137-SSA1-2008, Etiquetado de dispositivos médicos.

Gel para ultrasonido

UltraGel

 Laboratorios Farmacéuticos
Zaragoza

Contenido neto: 125 g

Ingredientes: Carbómero, glicerina, etanol, hidróxido de sodio, conservadores (parabenos), y agua purificada.

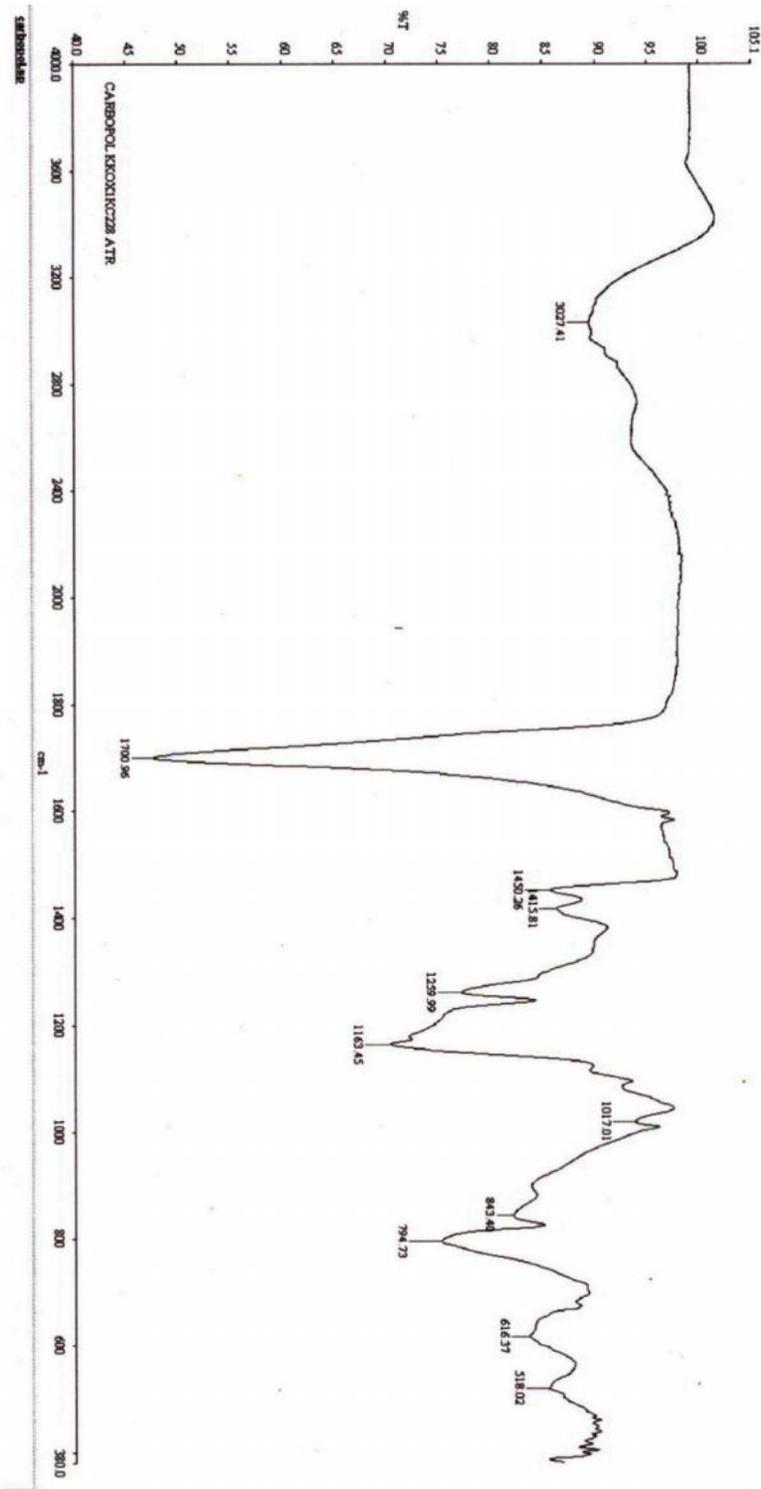
Indicaciones: Gel conductor en estudios de ultrasonido diagnóstico, indicado también como lubricante de guantes, catéteres, cánulas y termómetros.

Modo de empleo: Aplicar una cantidad suficiente de gel sobre el área de contacto entre el transductor y la piel, ejerciendo un poco de presión. Posteriormente puede ser removido con una toalla.

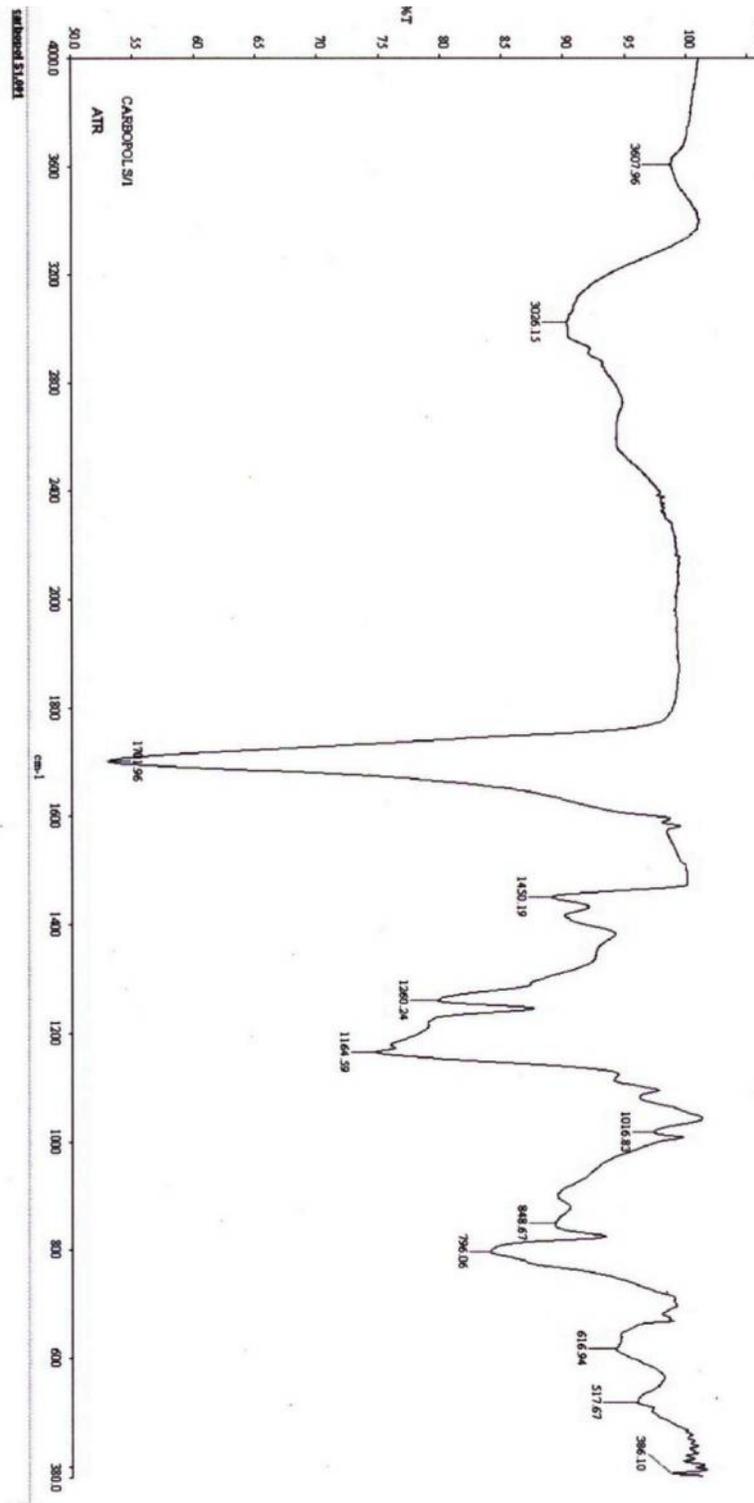
Hecho en México por:
Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza
Batalla 5 de Mayo s/n, Col. Ejército de Oriente, C.P.
09230, Iztapalapa, México, D.F., Reg. No.

Lote: 076-2012
Fecha de Caducidad: 13-Feb-2014

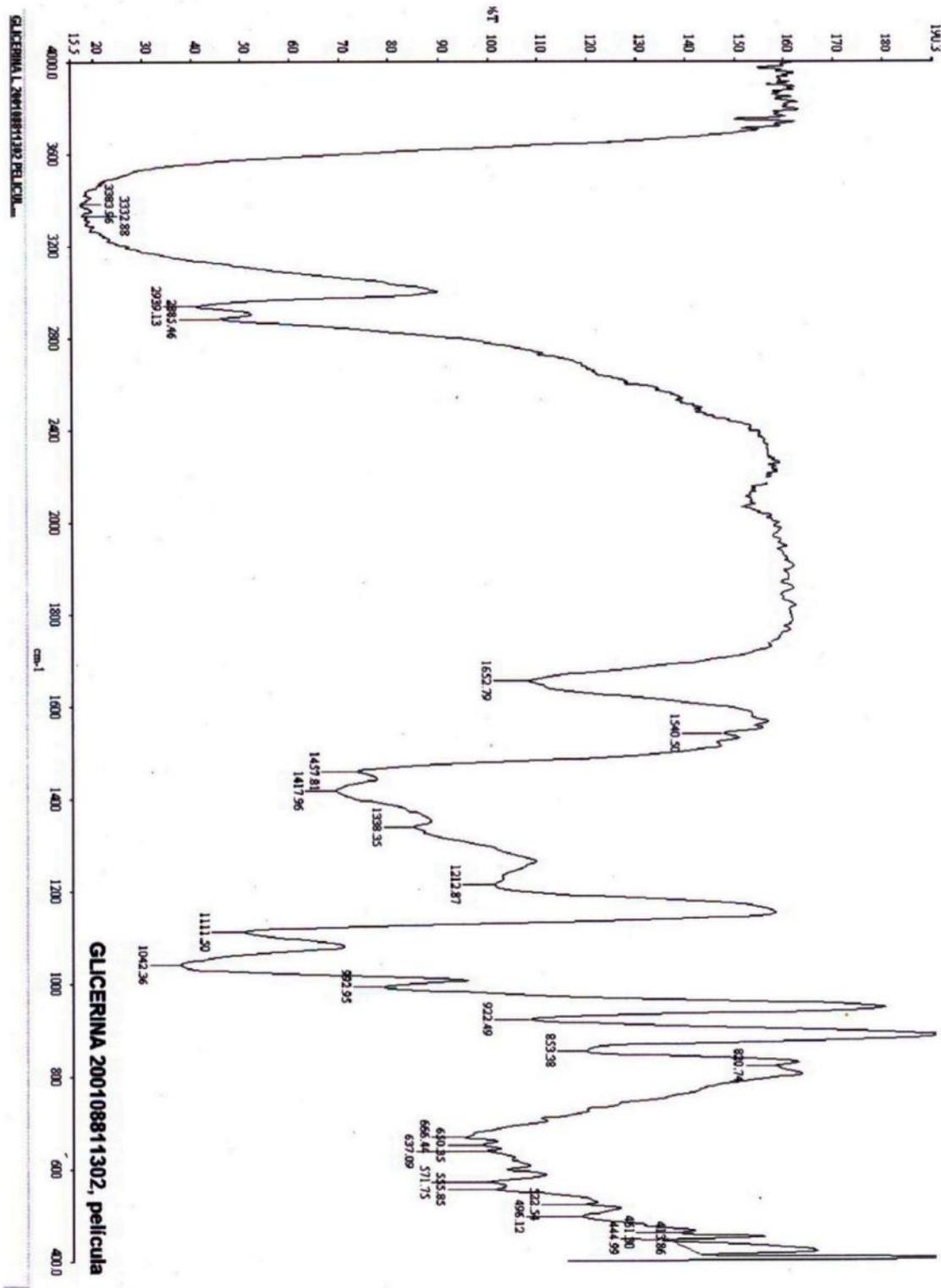
Anexo 3. Espectro IR. Carbopol 940. Proveedor "Droguería Cosmopolita", Lote KKOXIKC228.



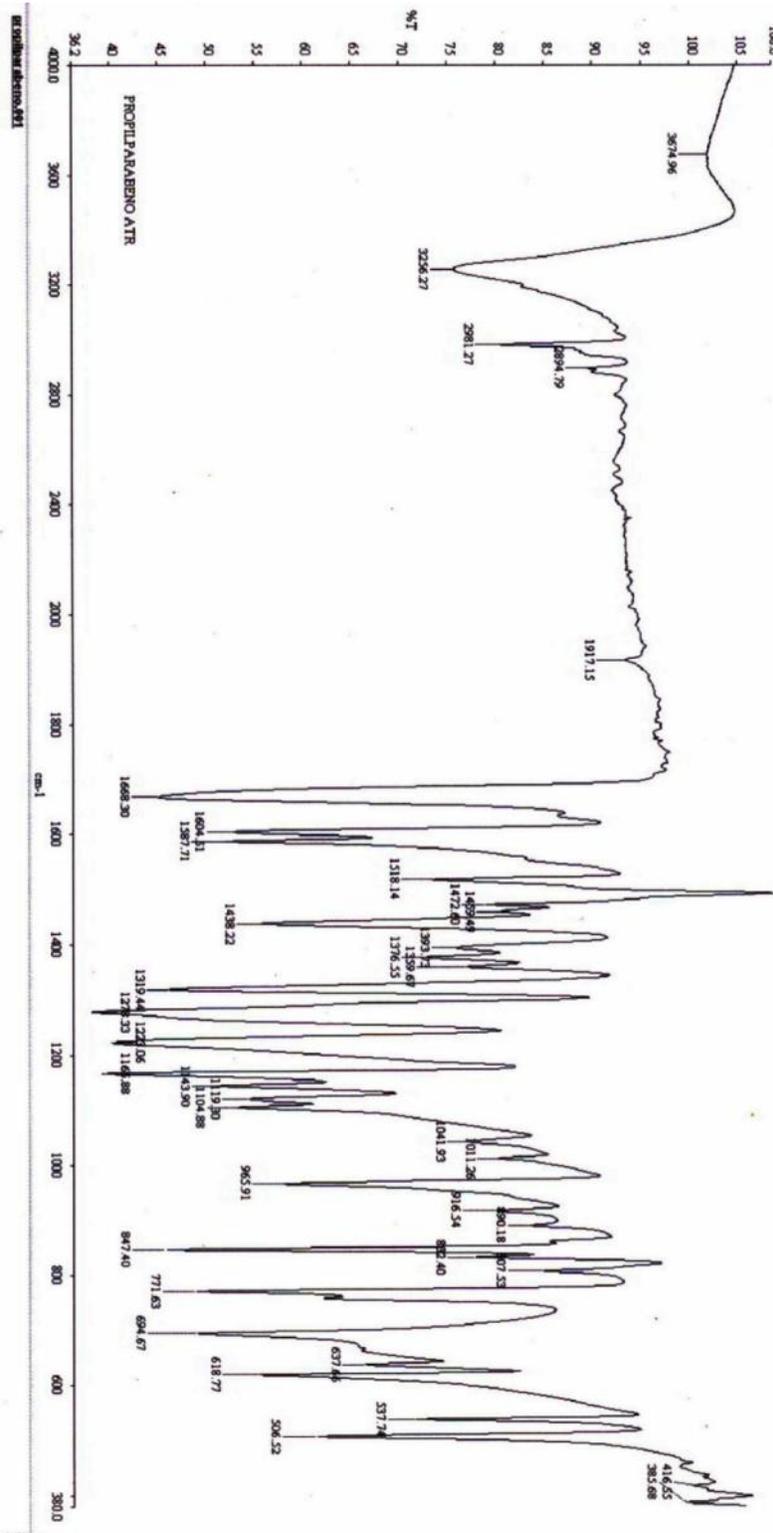
Anexo 4. Espectro IR. Carbopol 940, Proveedor "Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza", Semestre 2011-2, S/NL.



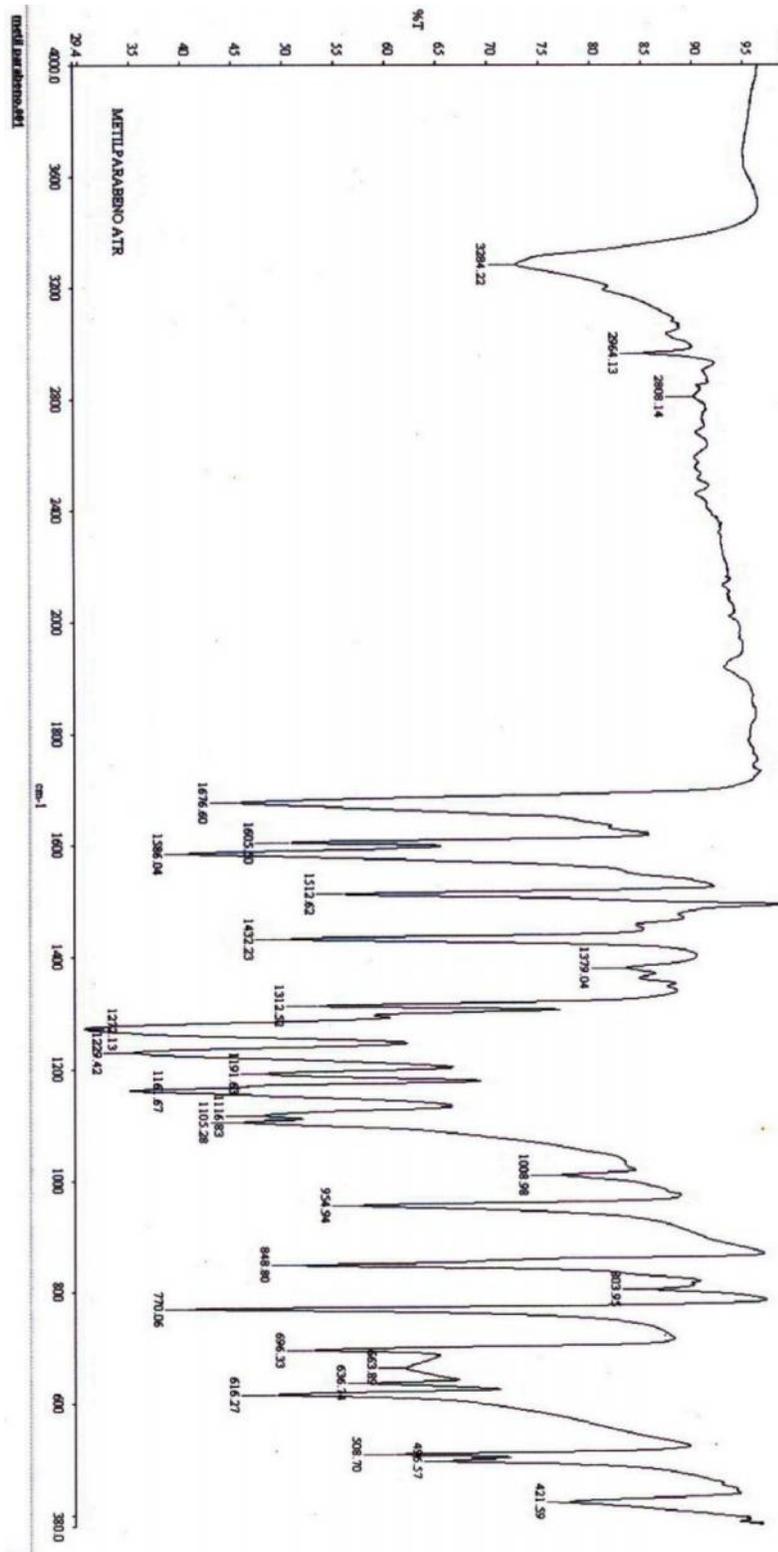
Anexo 5. Espectro IR. Glicerol (glicerina), proveedor "Farmacia Paris", Lote 200108811302.



Anexo 6. Espectro IR. Propilparabeno, proveedor "Farmacia Paris" Lote P-142110-F.



Anexo 7. Espectro IR. Metilparabeno, proveedor "Farmacia Paris" Lote M-125811-AL.



Anexo 8. Carbopol 940. Certificado de análisis del proveedor.



CERTIFICADO DE ANALISIS

PRODUCTO: CARBOPOL 940		CODIGO: 0420
LOTE: KK0X1KC228	Ref: 420 113 220711	Cantidad: 110 K
Fecha de fabricación: 23.10.10		Fecha de caducidad: 21.10.12

DETERMINACIONES	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
Claridad	85 – 100 %	97 %
Pérdida por secado	Hasta 2.00 %	-
Viscosidad 1.0 % cps	45000 – 80000 cps	-
Viscosidad 0.5 % cps	40000 – 60000 cps	47200
Viscosidad 0.2 % cps	19000 – 35000 cps	-
Benceno	<1000 ppm	360 ppm

220711(110K)F1920

Los resultados para la viscosidad al 0.2 % y 1.0 % y para pérdida por secado no se detallan debido a que el programa estadístico de control de calidad de Noveon determina que estos parámetros están dentro de los límites especificados.

Los lotes que inician con CC son fabricados por Noveon Calvert City, KY.

Los lotes que inician con KK son fabricados por Noveon Corea (Korea)

Los lotes que inician con EC son fabricados por Noveon Antwerp, Bélgica.

Los lotes que inician con TD son fabricados por Noveon Danville, VA.

LOS DATOS ANTERIORES FUERON PROPORCIONADOS POR NUESTRO PROVEEDOR

ATENTAMENTE

DROGUERIA COSMOPOLITA S A DE C V.

Q.F.I. PATRICIA MERCADO M.

CED PROF. 1 292 645

Av. Revolución 1080, Col. Mixcoac. C. P. 03910, D.F. TELS: (5) 5 93 92 19, 92 08, 89 90.

FAX: 56 60 53 91. drocosmo@prodiqy.net.mx. <http://www.cosmopolita.com.mx>

Anexo 9. Glicerina. Certificado de análisis del proveedor.



Producto	GLICERINA USP		
Método	TÉCNICAS U.S.P. XXVIII	No. de Lote	200108811302
Fecha de Fabricación	29/03/2011	Preferentemente Consumáse antes de	29/03/2012
Cliente	FARMACIA PARIS S.A. DE C.V.	O.C.	54161
Observaciones	5,000 KG. EN 200 PORRONES CON 25 KG. C/U. FACT.100362		

Análisis	Especificaciones	Resultados
APARIENCIA	LIQ. CRISTALINO, ASPECTO SIREPOSO, INCOLORO, SABOR DULCE	BIEN
GRAVEDAD ESPECIFICA @ 25 °C	1.2607 Min	1.2617
ESTERES, ml	1 ml de NaOH 0.5 N como Max.	0.2800
LIMITE DIETILENGLICOL %	0.1000 Max	NO DETECTADO
IDENTIFICACIÓN (ESPECTRO INFRAROJO)	IGUAL A ESTÁNDAR	BIEN
RESIDUOS, ppm	100.000 Max	25.000
HUMEDAD, %	0.5000 Max	0.0890
PUREZA, %	99.500 Min	99.85
METALES PESADOS, ppm	5.000 Max	MENOR A 5 ppm
SULFATOS, ppm	20.000 Max	3.000
CLORUROS, ppm	10.000 Max	3.000
COMPUESTOS CLORINADOS, ppm	30.000 Max	MENOR A 30 ppm
COLOR APHA	15.000 Max	2.500

NOTA: ESTE ANALISIS ES COPIA FIEL DEL ENVIADO POR NUESTRO PROVEEDOR

P.A. Mariana Melendez
 Q.F.I. E. MONICA GARCIA FUENTES
 RESPONSABLE SANITARIO

República de el Salvador No. 81, 85 y 97 Centro Histórico, México, D. F. México, C.P. 06080
 Teléfono: 5709-5349 y 5709-5000 facsimile 5709-5613

Anexo 10. Propilparabeno. Certificado de análisis del proveedor.



Producto: **PROPILPARABEN NF**

Folio: **3416**

Lote: **P-142110-F**

Fecha: **Diciembre 9 del 2010**

No de Análisis: **1701-PCC**

Cantidad: **8,600 Kg.**

DETERMINACIONES	ESPECIFICACIONES	METODO	RESULTADO
APARIENCIA	POLVO FINO BLANCO	VISUAL	PASA PBA.
COLOR DE LA SOLUCION	NO EXCEDE EL ESTANDAR	USP, FEUM	PASA PBA.
IDENTIFICACION	ESPECTRO IR	USP, FEUM	PASA PBA.
SOLUBILIDAD	MUY SOLUBLE EN METANOL, ALCOHOL, ALCOHOL ANHIDRO, ACETONA Y ETER DIETILICO. LIGERAMENTE SOLUBLE EN AGUA EN EBULLICION MUY LIGERAMENTE SOLUBLE EN AGUA.	USP, FEUM	PASA PBA.
ACIDEZ	0.10 ml Máx NaOH 0.1 N	USP, FEUM	0.01 ml
PUNTO DE FUSION	96 - 99 °C	USP, FEUM	98 °C
PERDIDA POR SECADO	0.50 % MÁX.	USP, FEUM	0.01 %
SUSTANCIAS RELACIONADAS	PASA PBA.	USP, FEUM	PASA PBA.
RESIDUOS DE IGNICION	0.05 % MÁX.	USP, FEUM	0.01 %
VALORACION	99 - 100.5 %	USP, FEUM	99.90 %
IMPUREZAS ORGANICAS VOLATILES	PASA PRUEBA	USP, FEUM	PASA PBA.

USP, FEUM vigentes

01/10/10

NOTA: ESTE ANALISIS ES COPIA FIEL DEL ENVIADO POR NUESTRO PROVEEDOR

P.A. Margarita Fuentes M.
Q.F.I. E. MONICA GARCIA FUENTES
RESPONSABLE SANITARIO

República de el Salvador No. 81, 85 y 97 Centro Histórico. Mexico, D. F. Mexico, C.P. 06080
 Teléfono: 5709-5349 y 5709-5000 facsimile 5709-5613

Anexo 11. Metilparabeno. Certificado de análisis del proveedor.



Producto: **METILPARABEN NF**

Folio: **0125**

Lote: **M-125811-AL**

Fecha: **Enero 12 del 2011**

No. de análisis: **0002-PCC**

Cantidad: **4,400 Kg.**

DETERMINACIONES	ESPECIFICACIONES	METODO	RESULTADO
APARIENCIA	POLVO FINO BLANCO	VISUAL	PASA PBA.
SOLUBILIDAD	FACILMENTE SOLUBLE EN ETANOL, METANOL, ETER DIETILICO Y PROPILENGLICOL. SOLUBLE EN AGUA EN EBULLICION, LIGERAMENTE SOLUBLE EN AGUA	USP, FEUM	PASA PBA.
IDENTIFICACION	IGUAL A ESTANDAR	USP, FEUM	PASA PBA.
COLOR DE SOLUCIÓN	LA SOLUCIÓN ES TRANSPARENTE Y NO TIENE UN COLOR MÁS INTENSO QUE EL DEL ALCOHOL O QUE LA SOLUCIÓN DE REFERENCIA BY8	USP, FEUM	PASA PBA
PUNTO DE FUSION	125 - 128 °C	USP, FEUM	125 °C
ACIDEZ	0.1 ml Máx./NaOH 0.1N	USP, FEUM	0.03 ml
SUSTANCIAS RELACIONADAS	PASA PBA.	USP, FEUM	PASA PBA.
RESIDUOS DE IGNICION	0.10 % MAX.	USP, FEUM	0.009 %
VALORACION	99 - 100.5 %	USP, FEUM	99.22 %
IMPUREZAS ORGANICAS VOLATILES	PASA PBA.	USP, FEUM	PASA PBA.

USP, FEUM vigentes

CCF-084

NOTA: ESTE ANALISIS ES COPIA FIEL DEL ENVIADO POR NUESTRO PROVEEDOR

P.A. Monica Garcia Fuentes
Q.F.I. E. MONICA GARCIA FUENTES
RESPONSABLE SANITARIO

República de el Salvador No. 81, 85 y 97 Centro Histórico, México, D. F. México, C.P. 06080
 Teléfono: 5709-5349 y 5709-5000 facsimile 5709-5613