



ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO

FACULTAD DE CIENCIAS

CARRERA BIOQUÍMICA Y FARMACIA

**ELABORACIÓN, CONTROL DE CALIDAD Y ESTUDIO DE
ESTABILIDAD DE UNA FÓRMULA OFICINAL SEMISÓLIDA
EN FORMA FARMACÉUTICA DE GEL DE UREA USADA
PARA TRATAMIENTO HIDRATANTE.**

Trabajo de Titulación

Tipo: Trabajo Experimental

AUTOR:

BRAYAN PAÚL SILVA CHIPANTIZA

Riobamba – Ecuador

2023



ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE CIENCIAS
CARRERA BIOQUÍMICA Y FARMACIA

**ELABORACIÓN, CONTROL DE CALIDAD Y ESTUDIO DE
ESTABILIDAD DE UNA FÓRMULA OFICINAL SEMISÓLIDA
EN FORMA FARMACÉUTICA DE GEL DE UREA USADA
PARA TRATAMIENTO HIDRATANTE.**

Trabajo de Titulación

Tipo: Trabajo Experimental

AUTOR: BRAYAN PAÚL SILVA CHIPANTIZA

DIRECTOR: BQF. DIEGO RENATO VINUEZA TAPIA, M.Sc.

Riobamba – Ecuador

2023

© 2023, **Brayan Paul Silva Chipantiza**

Se autoriza la reproducción total o parcial, con fines académicos, por cualquier medio o procedimiento, incluyendo cita bibliográfica del documento, siempre y cuando se reconozca el Derecho de Autor.

Yo, Brayan Paul Silva Chipantiza, declaro que el presente Trabajo de Titulación es de mi autoría y los resultados del mismo son auténticos. Los textos en el documento que provienen de otras fuentes están debidamente citados y referenciados.

Como autor asumo la responsabilidad legal y académica de los contenidos de este Trabajo de Titulación; el patrimonio intelectual pertenece a la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo.

Riobamba, 22 de junio del 2023.

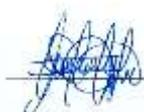
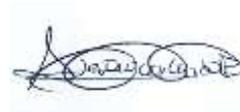
A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Brayan Paul Silva Chipantiza', is placed over a light blue rectangular background.

Brayan Paul Silva Chipantiza

C.I: 172259941-0

ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE CIENCIAS
CARRERA BIOQUÍMICA Y FARMACIA

El Tribunal del Trabajo de Titulación certifica que: El Trabajo de Titulación; Tipo: Trabajo Experimental, **ELABORACIÓN, CONTROL DE CALIDAD Y ESTUDIO DE ESTABILIDAD DE UNA FÓRMULA OFICINAL SEMISÓLIDA EN FORMA FARMACÉUTICA DE GEL DE UREA USADA PARA TRATAMIENTO HIDRATANTE**, realizado por el señor: **BRAYAN PAUL SILVA CHIPANTIZA**, ha sido minuciosamente revisado por los Miembros del Tribunal del Trabajo de Titulación, el mismo que cumple con los requisitos científicos, técnicos, legales, en tal virtud el Tribunal Autoriza su presentación.

	FIRMA	FECHA
BQF. Aída Adriana Miranda Barros, M.Sc. PRESIDENTE DEL TRIBUNAL	 _____	2023-06-22
BQF. Diego Renato Vinueza Tapia, M.Sc. DIRECTOR DEL TRABAJO DE TITULACIÓN	 _____	2023-06-22
Dra. Verónica Mercedes Cando Brito, Ph.D. ASESORA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN	 _____	2023-06-22

DEDICATORIA

A mi madre, por su apoyo, sus consejos, sus valores, por la motivación constante que me ha permitido ser una persona de bien pero más que nada por su amor y cariño. A mi padre, por estar siempre pendiente en cada momento importante de mi vida, por los ejemplos de perseverancia y constancia que me ha infundado siempre, por el valor mostrado para salir adelante y por su cariño. A mis hermanos, Marco y Santiago, por ser un pilar fundamental a lo largo de este camino. Este logro es por ustedes familia.

Paúl

AGRADECIMIENTO

Ha sido una etapa llena de esfuerzos, sacrificios y experiencias que las llevo en mi corazón, me queda agradecer a Dios, por haberme dado la salud y fuerza para poder lograr mis objetivos y permitirme llegar a esta instancia del camino. A mis padres, que me faltaría una vida entera para poder compensar todo lo que han hecho por mí, a mis hermanos por su apoyo incondicional y a mis amigos que hicieron de esta etapa la más bonita, por estar presentes en cada momento que estuve lejos de casa en busca de este sueño y se convirtieron en mi familia foránea, los llevaré siempre en mi corazón, a mi mentor, Diego Vinuesa quien no solo me guió a lo largo de la ejecución de esta tesis, si no también me compartió mucho de su sabiduría y con quien he compartido grandes experiencias y finalmente a la Dra. Verónica Cando por su gran aporte en este trabajo, su gran empeño para enseñar y compartir sus conocimientos a lo largo de la carrera. Gracias a todos por confiar en mí

Paúl

ÍNDICE DE CONTENIDO

ÍNDICE DE TABLAS.....	xii
ÍNDICE DE ILUSTRACIONES.....	xiv
RESUMEN.....	xv
ABSTRACT.....	xvi
INTRODUCCIÓN.....	1

CAPÍTULO I

1. DIAGNÓSTICO DEL PROBLEMA.....	2
1.1. Planteamiento del problema.....	2
1.2. Justificación.....	3
1.3. Objetivos de la investigación.....	4
1.3.1. <i>Objetivo general</i>	4
1.3.2. <i>Objetivos específicos</i>	4

CAPÍTULO II

2. MARCO TEÓRICO.....	5
2.1. Antecedentes.....	5
2.2. Referencias teóricas.....	6
2.2.1. <i>Ecuador</i>	6
2.2.2. <i>Problema base</i>	7
2.2.3. <i>Efectos</i>	8
2.2.4. <i>Informe dermatológico en el Ecuador</i>	9
2.2.5. <i>Piel</i>	12
2.2.5.1. <i>Epidermis</i>	13
2.2.5.2. <i>Dermis</i>	14
2.2.5.3. <i>Hipodermis</i>	14
2.2.5.4. <i>Funciones de la piel</i>	14
2.2.6. <i>Cuidado de la piel</i>	15
2.2.7. <i>Hidratación de la piel</i>	16
2.2.7.1. <i>Hidratación</i>	16
2.2.7.2. <i>Importancia de la hidratación</i>	16
2.2.7.3. <i>Beneficios de la hidratación</i>	16

2.2.7.4.	<i>Tipos de hidratación</i>	17
2.2.8.	<i>Opciones de tratamiento</i>	17
2.2.8.1.	<i>Preventivo</i>	17
2.2.8.2.	<i>Farmacológico</i>	18
2.2.8.3.	<i>Cosmetológico</i>	18
2.3.	Formulaciones cosméticas	19
2.3.1.	<i>Situación de dispensación</i>	19
2.3.2.	<i>Diseño del producto</i>	20
2.3.3.	<i>Formulas farmacéuticas dérmicas</i>	22
2.4.	Formulaciones hidratantes	24
2.4.1.	<i>Geles</i>	24
2.4.1.1.	<i>Parámetros de los geles</i>	25
2.4.1.2.	<i>Tipos de principios activos</i>	26
2.4.1.3.	<i>Gel de urea</i>	27
2.4.1.4.	<i>Formulación magistral</i>	29
2.4.2.	<i>Diseño experimental</i>	32
2.4.3.	<i>Taguchi</i>	32
2.4.3.1.	<i>Filosofía Taguchi</i>	33
2.4.3.2.	<i>Aplicación del modelo</i>	34
2.4.3.3.	<i>Diseño de la matriz ortogonal</i>	35
2.4.4.	ICH Q8	36
2.4.4.1.	<i>Desarrollo de los lineamientos de ICH Q8</i>	36
2.4.5.	Proceso operativo estandarizado	37
2.4.5.1.	<i>Proceso operativo estandarizado para gel</i>	38
2.5.	Control de calidad	40
2.5.1.	Control de calidad de formulaciones	40
2.5.1.1.	<i>Inspección visual</i>	41
2.5.2.	Estabilidad del medicamento	41
2.5.2.1.	<i>Vida de estante</i>	42
2.5.2.2.	<i>Pruebas para la vida Útil</i>	43
2.6.	Urea	44
2.6.1.	Propiedades	45
2.6.2.	Composición química	45
2.6.2.1.	<i>Bioquímica</i>	45
2.6.2.2.	<i>Síntesis</i>	46
2.6.2.3.	<i>Usos y aplicaciones</i>	46
2.6.2.4.	<i>Industria química</i>	46

2.6.2.5.	<i>Fertilizante</i>	47
2.6.2.6.	<i>Suplemento alimenticio</i>	47
2.6.2.7.	<i>Drogas estupefacientes</i>	47
2.6.2.8.	<i>Complementarias</i>	48
2.6.2.9.	<i>Dermatología</i>	48
2.6.3.	<i>Propiedades farmacológicas</i>	49
2.6.3.1.	<i>Queratolítico</i>	49
2.6.3.2.	<i>Mejoramiento de la penetración</i>	49
2.6.4.	<i>Tratamientos disponibles</i>	50
2.6.5.	<i>Productos con urea</i>	50
2.6.6.	<i>Indicaciones y dosificación</i>	50
2.6.7.	<i>Contraindicaciones</i>	51
2.7.	Excipientes	51
2.7.1.	<i>Carbopol</i>	51
2.7.2.	<i>Trietanolamina (TEA)</i>	52
2.7.3.	<i>Glicerina</i>	53
2.8.	Problemas dermatológicos	53
2.8.1.	<i>Ictiosis</i>	53
2.8.2.	<i>Xerosis</i>	53
2.8.3.	<i>Dermatitis ectópica</i>	54
2.8.4.	<i>Dermatitis de contacto</i>	54
2.8.5.	<i>Psoriasis/ dermatitis seborreica</i>	54
2.8.6.	<i>Prurito</i>	54

CAPÍTULO III

3.	MARCO METODOLÓGICO	56
3.1.	Descripción de procesos	56
3.1.1.	<i>Lugar y pruebas de ensayo</i>	56
3.1.2.	<i>Adquisición</i>	56
3.1.3.	<i>Procesamiento de materiales</i>	56
3.1.4.	<i>Factores de estudio</i>	56
3.1.4.1.	<i>Variables independientes</i>	56
3.1.4.2.	<i>Variables dependientes</i>	57
3.2.	Métodos, técnicas e instrumentos de investigación	57
3.2.1.	<i>Métodos de investigación</i>	57
3.2.2.	<i>Técnicas de investigación</i>	57

3.2.3.	<i>Materiales para la formulación</i>	57
3.2.4.	<i>Materiales, reactivos y sustancias.</i>	57
3.2.5.	<i>Instrumentos de investigación</i>	58
3.2.6.	<i>Inspección visual</i>	59
3.2.7.	<i>Proceso de preparación de Gel</i>	65
3.2.8.	<i>Control de calidad</i>	66
3.2.8.1.	<i>Control de calidad urea</i>	66
3.2.8.2.	<i>Determinación de la cantidad adecuadas para la formulación</i>	66
3.2.8.3.	<i>Determinación organoléptica</i>	67
3.2.8.4.	<i>Determinación del índice de refracción</i>	68
3.2.8.5.	<i>Determinación del pH</i>	68
3.2.8.6.	<i>Determinación de extensibilidad</i>	69
3.2.8.7.	<i>Determinación viscosidad</i>	69
3.2.8.8.	<i>Determinación presencia de grumos</i>	69
3.2.8.9.	<i>Determinación untuosidad</i>	70
3.2.8.10.	<i>Determinación de termorresistencia</i>	70
3.2.8.11.	<i>Análisis microbiológico</i>	70
3.2.9.	<i>Necesidades terapéuticas</i>	71
3.2.10.	<i>Diseño Taguchi</i>	71
3.2.11.	<i>Control de estabilidad</i>	72
3.3.	Normas y enfoque	73
3.3.1.	<i>Normas</i>	73
3.3.2.	<i>Enfoque de investigación</i>	73
3.4.	Alcance de investigación	73
3.5.	Diseño de investigación	73
3.5.1.	<i>Según la manipulación o no de la variable independiente</i>	73
3.5.2.	<i>Según las intervenciones en el trabajo de campo</i>	73
3.6.	Tipo de estudio	73
3.7.	Muestra	74

CAPÍTULO IV

4.	RESULTADOS Y DISCUSIONES	75
4.1.	Determinación organoléptica	75
4.1.1.	<i>Color</i>	75
4.1.2.	<i>Sabor</i>	76
4.1.3.	<i>Olor</i>	76

4.1.4.	<i>Apariencia</i>	77
4.1.5.	<i>Parámetros físicos</i>	77
4.1.5.1.	<i>Índice de pH</i>	77
4.1.5.2.	<i>Índice de refracción</i>	78
4.1.5.3.	<i>Índice de viscosidad</i>	78
4.1.5.4.	<i>Índice de extensibilidad</i>	79
4.1.6.	<i>Análisis microbiológico</i>	80
4.1.7.	<i>Determinación de Taguchi</i>	80
4.1.7.1.	<i>Análisis para Taguchi en función del pH</i>	80
4.1.7.2.	<i>Análisis para Taguchi en función de la viscosidad</i>	84
CONCLUSIONES		89
RECOMENDACIONES		90
BIBLIOGRAFÍA		

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 2-1:	Situación del Ecuador.....	7
Tabla 2-2:	Resumen del informe de Global Disease Burden.....	10
Tabla 2-3:	Resumen del informe de Global Disease Burden.....	11
Tabla 2-4:	Características de los productos farmacéuticos.....	21
Tabla 2-5:	Efectos de los productos dérmicos.....	22
Tabla 2-6:	Tipos de consistencia para el gel en base carbopol 940.....	25
Tabla 2-7:	Principios activos para formulación en Gel.....	26
Tabla 2-8:	Opciones del Mercado de Gel de Urea.....	28
Tabla 2-9:	Clasificación del Gel de Urea dentro del Cuadro Nacional de Medicamentos .	29
Tabla 2-10:	Formulación Base para Gel de Urea 5%	30
Tabla 2-11:	Elaboración de una Formula Base para Gel de Urea 5%	30
Tabla 2-12:	Disposición de un diseño Ortogonal de Taguchi.....	35
Tabla 2-13:	Control de calidad de formulaciones.....	40
Tabla 2-14:	Factores que pueden afectar a la estabilidad de un fármaco.....	42
Tabla 2-15:	Características de la vida útil.....	42
Tabla 2-16:	Tipos de pruebas	43
Tabla 2-17:	Identificadores de urea	45
Tabla 2-18:	Propiedades químicas.....	45
Tabla 2-19:	Ausencia de urea comprada con piel sana.....	48
Tabla 2-20:	Productos con urea	50
Tabla 2-21:	Administración intravenosa.....	50
Tabla 2-22:	Administración tópica	51
Tabla 3-1:	Materiales, reactivos y Sustancias.....	57
Tabla 3-2:	Proceso para la elaboración de Gel de Urea.....	65
Tabla 3-3:	Proceso para la elaboración de tres formulaciones.....	66
Tabla 3-4:	Proceso para la determinación de Olor.....	67
Tabla 3-5:	Proceso para la determinación de Color.....	67
Tabla 3-6:	Proceso para la determinación de Sabor.....	68
Tabla 3-7:	Proceso para la determinación del Índice de Refracción.....	68
Tabla 3-8:	Proceso para la determinación del pH.....	68
Tabla 3-9:	Proceso para la determinación de la extensibilidad.....	69
Tabla 3-10:	Proceso para la determinación de la viscosidad	69
Tabla 3-11:	Proceso para la determinación de presencia de Grumos	70
Tabla 3-12:	Proceso para la determinación de Untuosidad.....	70

Tabla 3-13:	Proceso para la determinación de la Termorresistencia	70
Tabla 3-14:	Establecimiento de la Prueba ortogonal Taguchi	71
Tabla 4-1:	Resultados de las pruebas de Color	75
Tabla 4-2:	Resultados de las pruebas de Sabor.....	76
Tabla 4-3:	Resultados de las pruebas de Olor.....	76
Tabla 4-4:	Resultados de las pruebas de Apariencia.....	77
Tabla 4-5:	Resultados de las pruebas Taguchi en pH	78
Tabla 4-6:	Resultados de las pruebas Taguchi en Índice de refracción	78
Tabla 4-7:	Resultados de las pruebas Taguchi en Viscosidad	79
Tabla 4-8:	Resultados de las pruebas Taguchi en Extensibilidad	79
Tabla 4-9:	Análisis microbiológico	80

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

Ilustración 2-1:	Enfermedades en el Mundo.....	10
Ilustración 2-2:	Enfermedades en el Ecuador por Informe GDB	11
Ilustración 2-3:	Diagrama del diseño del Producto	21
Ilustración 3-1:	Diseño para la prueba de Color	60
Ilustración 3-2:	Diseño para la prueba de Sabor.....	61
Ilustración 3-3:	Diseño para la prueba de Consistencia.....	62
Ilustración 3-4:	Diseño para la prueba de Viscosidad	63
Ilustración 3-5:	Diseño para la prueba de pH	64
Ilustración 3-6:	Diseño para la prueba de Extensibilidad	65
Ilustración 4-1:	Coefficientes de modelos estimados para relaciones SN- pH	80
Ilustración 4-2:	Análisis de Varianza de relaciones SN- pH	81
Ilustración 4-3:	Análisis de Varianza de Medias- pH.....	81
Ilustración 4-4:	Análisis de respuestas para relaciones de señal ruido- pH.....	82
Ilustración 4-5:	Análisis de Respuestas para medias- pH.....	82
Ilustración 4-6:	Análisis de efectos principales para relaciones- pH.....	83
Ilustración 4-7:	Análisis de efectos principales para medias- pH.....	84
Ilustración 4-8:	Análisis de coeficientes de modelos estimados para relaciones- Viscosidad.....	85
Ilustración 4-9:	Análisis de Varianza de Relaciones- Viscosidad	85
Ilustración 4-10:	Análisis de Varianza de medias- Viscosidad	86
Ilustración 4-11:	Análisis de Varianza de relaciones señal ruido- Viscosidad.....	86
Ilustración 4-12:	Análisis de respuestas para medias- Viscosidad	86
Ilustración 4-13:	Análisis de efectos principales para relaciones- Viscosidad	87
Ilustración 4-14:	Análisis de efectos principales para medias- Viscosidad	88

RESUMEN

El presente trabajo tuvo como objetivo elaborar una formulación oficial semisólida de urea para fines de hidratación tópica. La mayoría de productos en forma farmacéutica del gel realizados a base de Urea son importados del exterior, aumentando su costo y dificultando la accesibilidad a la población lo cual se acompaña del escaso conocimiento de su aplicación para la resequead de la piel y afecciones cutáneas, por consiguiente surge la necesidad de obtener un producto con propiedades queratolíticas e hidratantes, de tal manera que se realizó tres formulaciones con concentraciones de 5%, 8% y 10%, respectivamente, para su formulación se usó Carbopol, Glicerina y Trietilamina como excipientes. La metodología implementada tuvo un enfoque cuantitativo de remediación, se utilizó un diseño experimental de tipo longitudinal ya que se manejaron variables descritas y se trataron con varias formulaciones para obtener los diferentes resultados para este trabajo; la población en estudio fueron las formulaciones que se hicieron en distintas concentraciones, acompañado del uso de diferentes envases. De tal manera que fue fundamental el control de calidad y estudio de estabilidad para cumplir con los lineamientos y parámetros que deben cumplir un gel. Mediante esta metodología se logró formular y elaborar el gel de urea, cumpliendo con las directrices de calidad y mediante un diseño de polígonos ortogonales de Taguchi se reflejó las mejores condiciones de formulación óptima desarrollada para esta investigación, la cual parte del ajuste experimental realizado a partir de la fórmula magistral de Gel de Urea adaptando las variaciones en tres campos de factores críticos para establecer aquellos que pueden generar grandes cambios en la estabilidad y calidad del producto, tal fue el resultado para la combinación de Urea con concentración del 5%, fué la mejor combinación independientemente de los factores de adición de TEA o tipo de envase.

Palabras clave: <FÓRMULA OFICIAL>, <HIDRATACIÓN TOPICA>, <QUERATOLÍTICO>, <GLICERINA>, <TRIETILAMINA>, <CONTROL DE CALIDAD>, <ESTUDIO DE ESTABILIDAD>.

1347-DBRA-UPT-2023



ABSTRACT

The objective of this work was to elaborate a semi-solid officinal formulation of urea for topical moisturizing purposes. Most of the products in pharmaceutical form of gel made from Urea are imported from abroad, increasing their cost and making their accessibility difficult for the population, which is accompanied by the scarce knowledge of their application for skin dryness and cutaneous affections, therefore the need arises to obtain a product with keratolytic and moisturizing properties, in such a way that three formulations were made with concentrations of 5%, 8% and 10%, respectively, for their formulation Carbopol, Glycerin and Triethylamine were used as excipients. The methodology implemented had a quantitative approach to remediation, an experimental design of longitudinal type was used since described variables were handled and several formulations were treated to obtain the different results for this work; the population under study were the formulations that were made in different concentrations, accompanied by the use of different containers. Thus, quality control and stability studies were essential to comply with the guidelines and parameters that a gel must meet. By means of this methodology, it was possible to formulate and elaborate the urea gel, complying with the quality guidelines and by means of a Taguchi orthogonal polygonal design, the best conditions of optimal formulation developed for this research were reflected, which is based on the experimental adjustment made from the master formula of Urea Gel, adapting the variations in three fields of critical factors to establish those that can generate great changes in the stability and quality of the product, such was the result for the combination of Urea with 5% concentration, it was the best combination regardless of the factors of addition of TEA or type of packaging.

Keywords: <OFFICINAL FORMULA>, <TOPICAL MOISTURIZING>, <KERATOLYTIC>, <GLYCERIN>, <TRIETHYLAMINE>, <QUALITY CONTROL>, <STABILITY STUDY>.

1347-DBRA-UPT-2023



Edgar Mesias Jaramillo Moyano

060349739-7

INTRODUCCIÓN

Este proyecto de investigación se enfoca en la elaboración de una formulación a base de Urea con propiedades Queratolíticas e hidratantes ya que a pesar de sus funciones importantes como la de hidratante tópico no es un producto que se encuentre con facilidad en las distribuidoras farmacéuticas, ya sea por su alto costo o por su escaso conocimiento de las aplicaciones terapéuticas en afecciones dermatológicas y cutáneas las cuales dentro de su etiología es importante mencionar la disposición geográfica de nuestro país, Ecuador, dado que se expone a la mayor cantidad de radiación solar así como también climas tan severos como el de la sierra en donde la resequedad de la piel como consecuencia de las temperaturas variables a lo largo del día forman un cúmulo de factores primordiales para el envejecimiento prematuro de la piel, añadiendo a esto la fragilidad de la misma, afectan negativamente la salud en general como resultado una disminución de las funciones naturales expone al individuo a una tensión mecánica y aún estrés que derivará en afecciones tópicas. En consecuencia, de lo anterior, están también los incontables mensajeros químicos que se acumulan bajo la piel debido al constante estrés que estos producen dando una reacción negativa en el estado como un individuo. La piel es uno de los órganos más extensos y también es un buen indicador de la salud general de un individuo por ello necesita varios cuidados como son la limpieza e hidratación diaria lo cual es el enfoque primordial de esta formulación semisólida que se va a elaborar la misma que debe cumplir los lineamientos y directrices para su control de calidad y su estudio de estabilidad para lograr de esta manera una formulación óptima y adecuada para la correcta aplicación cutánea cumpliendo con las pruebas físico-químicas y organolépticas las cuales deben alinearse a los parámetros que debe cumplir un gel.

CAPÍTULO I

1. DIAGNÓSTICO DEL PROBLEMA

1.1. Planteamiento del problema

La principal problemática a tratar circunda acerca de la deficiencia o poco abastecimiento de los geles a base de urea debido a su costo y, así también; a su poca distribución entre el conocimiento de la población, a pesar de sus funciones importantes como la de hidratante tópico no es uno que se encuentre con facilidad, aún en climas tan severos como el de la sierra en donde la resequedad de la piel sumado a las temperaturas variables a lo largo del día forman un cúmulo de factores primordiales para el envejecimiento prematuro de la piel.

La piel es uno de los órganos del cuerpo más importantes que tenemos y es la primera barrera de protección tanto física como biológica de ella depende que nuestra salud se mantenga y por otro lado que nuestro estado de ánimo se vea elevado ya que a razón de ésta y gracias a esta se produce vitamina D que nos ayudan en nuestras funciones habituales dentro o fuera de la ciudad sin embargo, la intemperie a la que se somete el cuerpo en ambientes irritantes, llenos de agentes contaminantes, y factores externos son los causantes de un detrimento en la salud de la piel.

La fragilidad de la piel se ve sometido a todos los días a una constante prueba en contra del clima en contra de la humedad que afectan negativamente la salud en general como resultado una disminución de las funciones naturales expone al individuo a una tensión mecánica y aún estrés que derivará en afecciones tópicas. Sumado al anterior están también los incontables mensajeros químicos que se acumulan bajo la piel debido al constante estrés que estos producen dando una reacción negativa en el estado como un individuo.

Una de las causas de la problemática es elaborar una formulación para el órgano más grande del cuerpo humano, hablamos de la piel, una de las partes más sensibles y extensas del organismo, es un buen indicador de la salud general de un individuo por ello necesita varios cuidados como son la limpieza e hidratación diaria tomando en cuenta las diferentes variables que existen de la piel en tono coloración nivel de grasa y aspecto en general la salud de la piel es en conclusión una de las más importantes a mantener, debido a todo lo anterior el objetivo o la respuesta de este estudio es elaborar una fórmula oficial de gel a base de urea al 15% que sea beneficioso para la población

1.2. Justificación

Una de las funciones más primordiales dentro de la práctica farmacéutica es la preparación de fórmulas magistrales u oficiales estos representan el núcleo central de la profesión como tal es un servicio que se debe ofrecer proveer y asegurar hacia la población a la cual se dirige el esfuerzo de nuestro trabajo. a partir de aquí se puede mencionar que en términos generales la disponibilidad de algunos medicamentos se limita a la oferta de las grandes empresas farmacéuticas que controlan el medio ofreciendo un producto limitado con un público objetivo en adición a esto otros profesionales prefieren una visión de túnel hacia la oferta comercial de los productos farmacéuticos dando muy poco realce o muy poca importancia a la formulación por profesionales. para poner en perspectiva la importancia de las preparaciones oficinales o magistrales nos centramos en 3 puntos que son: la personalización de medicamentos hacia el usuario el aseguramiento de formas personalizadas disponibles para cada usuario y la relación costo beneficio para la comunidad.

Hoy en día la actividad representa un gran centro de interés, pero la facultad sanitaria de un estado la capacidad de elaborar estas formas farmacéuticas no disponibles por un mercado cerrado en donde las dosis no son las más adecuadas para cada paciente se vuelve cada día más un sector importante a desarrollar y a mantener.

La hidratación de la piel es un problema que supera el 80% de los casos mencionados dentro de las consultas en centros de salud entre el 40 y el 60% coinciden con unas de las afecciones que principalmente afectan a la piel como tal la finalidad de este estudio es primero dar a conocer la importancia de la hidratación de la piel junto con su cuidado sumado al tratamiento con un gel de urea para combatir la resequeidad que es común en climas severos como lo es el de la Sierra ecuatoriana.

En el corredor interandino se destaca la característica de climas fríos y una variabilidad en la exposición solar con picos agudos en altibajos en consecuencia la resequeidad de la piel es un denominador común para la población y una de las razones fundamentales para promover el cuidado de la misma de esta manera se pueden prever enfermedades más graves que tienen todo su origen en una resequeidad inicial, se tiene que dar mucha más preocupación que un punto de enfoque claro hacia esta problemática de la sociedad.

Este proyecto tiene como propósito el comprobar que el cuidado de la piel favorece en gran manera al aporte farmacéutico hacia la comunidad especialmente cuando esta se especifica en la resequeidad como otra parte importante está el destacar la importancia que tiene el cuidado de la

piel y dar una respuesta a esta en forma de una forma oficial semisólida de urea en gel del 15% que ofrece grandes beneficios como hidratante y queratolítico se justifica la importancia de este proyecto ya que a partir de la fundamentación de los principios y técnicas de las formulaciones farmacéuticas se puede llegar a producir bienes materiales que favorezcan la hidratación de la piel de los pacientes al mismo tiempo el desarrollo de este proyecto beneficiará a las personas que sufren de resequedad de la piel ya que esta formulación de urea en gel al 5, 8 Y 10% tiene como principal característica la hidratación profunda de las distintas capas de la piel y su gran facilidad de aplicación permite la cobertura en amplias zonas en una gran cantidad de casos aplicables. Sumado a todo lo anterior se ve clara la necesidad de elaborar la ejecución de este proyecto con su respectivo control de calidad de la fórmula oficial semisólida de urea al 5, 8 Y 10% usada para el tratamiento de rehidratación de la piel mismo que se llevará a cabo dentro de los laboratorios de la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo en la carrera de Bioquímica y Farmacia proyecto que resulta viable debido a su ejecución práctica, complementación técnica y ejecución son posibles.

Ubicar la problemática tratada en este estudio en un tiempo de actualidad, su importancia y necesidad urgente son 1 de los temas que se lograrán cumplir a través de la investigación y recopilación de información en los Marcos metodológicos y teóricos, así como la explicación de la posibilidad adjunta de este proyecto de beneficiar a la comunidad.

1.3. Objetivos de la investigación

1.3.1. Objetivo general

Elaborar una formulación oficial semisólida de urea para fines de hidratación tópica.

1.3.2. Objetivos específicos

- Diseñar la formulación en base a la filosofía del riesgo y los criterios del lineamiento ICH Q8 para el establecimiento del perfil de calidad del producto objetivo, atributos críticos de materiales y parámetros críticos de proceso.
- Preparar una serie de formulaciones previamente establecidas mediante la aplicación del diseño de polígonos ortogonales de Taguchi para la determinación de la influencia de los factores de formulación y la selección de la formulación óptima.
- Realizar el control de calidad de la formulación optimizada para la verificación del cumplimiento de especificaciones.

CAPÍTULO II

2. MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes

En España, en la ciudad de Barcelona en el año 2014, en el Hospital de la Santa Cruz y San Pablo de Barcelona, el Departamento de Dermatología, recomienda que además de los cuidados dirigidos a mantener las mejores condiciones de la piel, es beneficioso aplicar tópicamente aquellos componentes que son necesarios para restablecer la diferenciación epidérmica normal (Barco & Giménez, 2014). Actualmente se defiende a la aplicación de principios activos que penetren rápidamente en la piel y actúen en el interior de la epidermis con el objetivo de estimular las vías de producción de lípidos intercorneocitarios (Barco & Giménez, 2014).

Los preparados tópicos diseñados para el tratamiento de la piel seca son sustancias emolientes o hidratantes que se presentan en forma de leches o cremas, es decir, emulsiones Ac/A (mayor concentración de aceite que de agua) o A/Ac (mayor concentración de agua que de aceite) (Barco & Giménez, 2014).

En un segundo estudio sobre “Fisiopatología y manejo de la xerosis y alteraciones orales en pacientes con trisomía 21” realizado en Barcelona, España en el 2017 aclara que la terapia de mantenimiento para la xerosis es fundamental para aumentar la calidad de vida de estos pacientes, que es necesario mejorar la hidratación de la piel frente al entorno y evitar factores provocadores de sequedad, como detergentes agresivos y jabones con la utilización de productos emolientes que se adapten a las necesidades de la piel a tratar (Piquero, Serra, Rozas, & Monserrat, 2017).

Otro estudio realizado por la Universidad Nacional de Loja en Ecuador sobre “Xerosis en adultos mayores de los centros geriátricos de la ciudad de Loja” por el Médico Santiago Encalada en el año 2020 dentro de centros geriátricos del distrito, aclara que el uso tradicional de emolientes simples usando lípidos no fisiológicos tales como vaselina y aceite mineral crea una capa oclusiva fina, que reduce la pérdida de agua de la del estrato corneo (Encalada, 2020). El conocimiento actual apoya el uso de ingredientes adicionales, tales como humectantes y lípidos fisiológicos, que penetran rápidamente la epidermis y tienen una acción más fisiológica para restaurar la diferenciación epidérmica. Entre esos humectantes están: Urea, glicerina, lactato de amonio, gelatina, ácido hialurónico y ceramidas (Encalada, 2020).

En el artículo “Xerosis: más allá de la piel seca” afirma el doctor Sanmartín que la hidratación restaura la elasticidad del estrato córneo, por lo que la piel aparece más firme y fuerte adquiriendo un mejor aspecto, más sano y rejuvenecido con una hidratación activa, destinada a aportar agua, bien del ambiente exterior o bien desde la dermis a la capa córnea (Nieto, 2015). Incorporan a las formulaciones ingredientes como la glicerina, la urea (un clásico en lo que se refiere a la hidratación y reparación de las pieles más secas), pantenol, siliconas, ceras, aceites, vitaminas liposolubles, colágeno, elastina, algas y caviar (Nieto, 2015).

Por otro lado, dentro de los estudios realizados en el territorio resaltamos un estudio realizado en la provincia de Chimborazo en el 2018 que delata cómo la población de las zonas rurales sufre de enfermedades dermatológicas al punto de constituir una tercera parte de las consultas realizadas en el mismo año (GAD municipal Santo Domingo de los Tsachilas et al. 2020) en ello se involucraron a 263 adultos de las zonas de Calpi y Cacha, lo más preocupante aún es que estas personas no tienen un conocimiento sobre la prevención de las mismas.

Por otro lado, bajo el rigor del instituto nacional de estadísticas y censo del Ecuador las enfermedades dermatológicas constituyen una de las cinco causas de consulta médica en el primer nivel de atención, de nuevo con mayor prevalencia del grupo rural como fue mencionado en estudio realizado por Katherine Villafuerte et. al. (GAD municipal Santo Domingo de los Tsachilas et al. 2020), esto en base a la epidemiología del país a grandes rasgos ya que los estudios no están tan avanzados o adentrados dentro de la preocupación pública o privada para ser parte de las observaciones científicas.

Por último, las opciones de calidad de cuidado en otros países son bastas, tanto como para sobrecojer al país inundado con varias opciones de tratamiento farmacológico importados, la opción nacional es poca e infructífera en muchos casos comerciales lo que conlleva a que sean los mismos empresarios quienes cierran las opciones de mercantilización en promoción de la farmacia.

2.2. Referencias teóricas

2.2.1. Ecuador

El Ecuador es un país Sudamericano que cuenta con una de las condiciones climáticas más resaltables para los países de la línea ecuatorial, esta supone que estamos expuestos a la mayor cantidad de radiación solar posible en el planeta por disposición geográfica, tanto como ventajas

como en desventajas estas existen para crear un ambiente en el que se desenvuelve la sociedad moderna.

sición en el espacio con respecto a otros países su condición regional es algo destacable ya que existen cuatro regiones particulares como son: Costa, Sierra, Oriente y región insular. Todas ellas distintas entre sí atadas a una cultura madre que da origen a las distintas tradiciones vivas de la nación. (Flasco Andes Una mirada al Ecuador 2015, p. 15)

Tabla 2-1: Situación del Ecuador

Ecuador	
Superficie territorial	256 370 km ²
Superficie Fronteras	2385 km
Densidad Poblacional	18 000 062 habitantes
Huso Horario	(UTC-5 a UTC-6)

Fuente: (Ecuador 2022, p. 10).

Gracias a las condiciones medioambientales se puede contar con una economía pujante impulsada por la producción agrícola de las grandes extensiones de tierra productiva, la misma que es manejada por los habitantes en zonas rurales, como es de esperarse estas condiciones son las menos óptimas y más bien representan un inconveniente en la salud de los mismos, estos están expuestos constantemente a las injerencias del clima, a los agentes químicos que se usan en el cultivo todo sumado a la falta de conocimiento sobre la prevención de las enfermedades dermatológicas entrega un cultivo de problemas resumidos en infecciones a la piel o alteraciones cutáneas crónicas.

2.2.2. Problema base

Ecuador consiste una zona de conflicto cultural y académico, tras los estragos de nuestra historia fragmentada y en parte borrada, que conformaron el caldo de cultivo idóneo para una gran desigualdad, se siguen perpetrando los mismos errores en los protagonistas actuales, de variante actitud nos enfrentamos todos los días al goce de discriminar al otro por su cuna. Los ecuatorianos somos agentes de nuestro tiempo y cultura, la última es una amalgama de la que solo escogemos a capricho lo que nos conviene de acuerdo con la narrativa actual.

Luego, está nuestro problema de falta de sentido de comunidad, no en todos, en el que mientras estemos bien en sentido particular haciendo lo mínimo no existe voluntad que quiera colaborar con otros ni ayudarlos, segregando más sectores de la sociedad excluyente. Esto concluye en la

deriva del bienestar social en donde pocas acciones o conocimientos son ejecutadas efectivamente, encerrándose en grupos selectos que atrapados por su propia limitante no pueden avanzar tecnológica ni culturalmente.

2.2.3. Efectos

Dichos problemas de base fuerzan a que la sociedad funcione de una manera particular en donde para empezar, los conocimientos sobre prevención de las enfermedades o incluso su remediación se ven limitados a una falla estructural dentro del sistema de formación académica; todos ellos fundamentan poco y experimentan aún peor, para luego respaldarse dentro de los estómagos de grandes industrias farmacéuticas dictantes de los métodos de tratamiento disponibles. Los profesionales se convierten en extensiones del sistema industrial que solo ofrece productos y no servicios; esto se puede ver claramente dentro del caso de los medicamentos huérfanos.

En este caso es evidente la intervención que haría un profesional entrado en materias, proveyendo un servicio a la comunidad, de tipo personalizado, ofreciendo los mejores resultados en la teoría, pero en la práctica basta con dispensar aquello que está disponible en el mercado sin miramientos ni objeciones al marco profesional, porque al final de cuentas funciona. Otro caso aparte es el financiamiento de estas operaciones que funcionan bajo el marco capitalista puro viendo el beneficio sobre sus competidores y sobre sus compradores.

La confluencia social en el Ecuador es determinante en su dinámica diaria, más claro es cómo se manejan los sectores rurales y urbanos siendo los últimos quienes tienen la ubicación estratégica dentro de la sociedad en donde pueden recibir este tratamiento directo de las grandes compañías farmacéuticas, por otro lado no solo las regiones rurales tienen que movilizarse hacia los centros urbanos por atención médica, sino que están sometidos al desconocimiento de prevención de padecimientos y enfermedades. Las cosas van sumando los efectos negativos que azotan a nuestra comunidad, para al final terminar en graves consecuencias para la salud, casi irremediable es el estado en los que se encuentran todo por esa desconexión que existe entre las regiones sociales, porque a de verse envuelta tanta gente inocente que trabaja en las bases de la cadena productiva en consecuencias del mal desempeño de la sociedad. (GAD municipal Santo Domingo de los Tsachilas et al. 2020, p. 12-16)

Un último factor que nos doblega, es el mismo medio ambiente omnipresente en nuestras vidas es una constante con la trabajamos y bajo la que vivimos, no habría mucho que decir de este caso ya que estamos en una de las regiones con mayor estabilidad climática con sus claros registros prominentes en cuanto al registro de radiación; la piel se acostumbra al sofoco del día y la

tranquilidad de la noche helada con los cuidados necesarios y la resolución necesaria es posible vivir de manera apacible. Pero para añadir más contexto a la situación debemos decir que la contaminación medioambiental es la que debe preocupar, esta que no solo daña directamente al medio sino también al usuario. Los daños no solo se limitan a la piel como mayor agente expuesto, sino a los órganos, sistemas y a los conjuntos internos del cuerpo creando una maraña de perjurios que se acumulan como pequeñas molestias del día a día hasta que revientan en una gran convulsión de úlceras llameantes de dolor. El deber de todo cuidador no es el de remediar sino el de prevenir la herida ante la amenaza del filo, como se ha escrito esto no es lo que sucede.

Así que terminamos con varias determinantes que influyen en el trato al paciente en el Ecuador, resumiendo estos aspectos nos encontramos con los siguientes:

- Determinantes políticos
- Determinantes económicos
- Determinantes sociales
- Determinantes medioambientales

Para los efectos de esta investigación de este proyecto se tomarán en cuenta las determinantes de tipo social y medioambiental en el contexto epidemiológico.

2.2.4. Informe dermatológico en el Ecuador

Para poder hablar de los problemas dermatológicos que suceden en el territorio nacional es necesario de ponernos de acuerdo en cómo vamos a abordar este tema, es claro que partiremos de su importancia dentro de la salud para la población, en cómo afecta a la mayoría de la misma y cómo esto se contrasta con los valores alrededor del mundo, para ello utilizaremos el contexto que nos aporta el sitio de investigación y recopilación estadística del Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) en su reporte de Global Burden Disease.

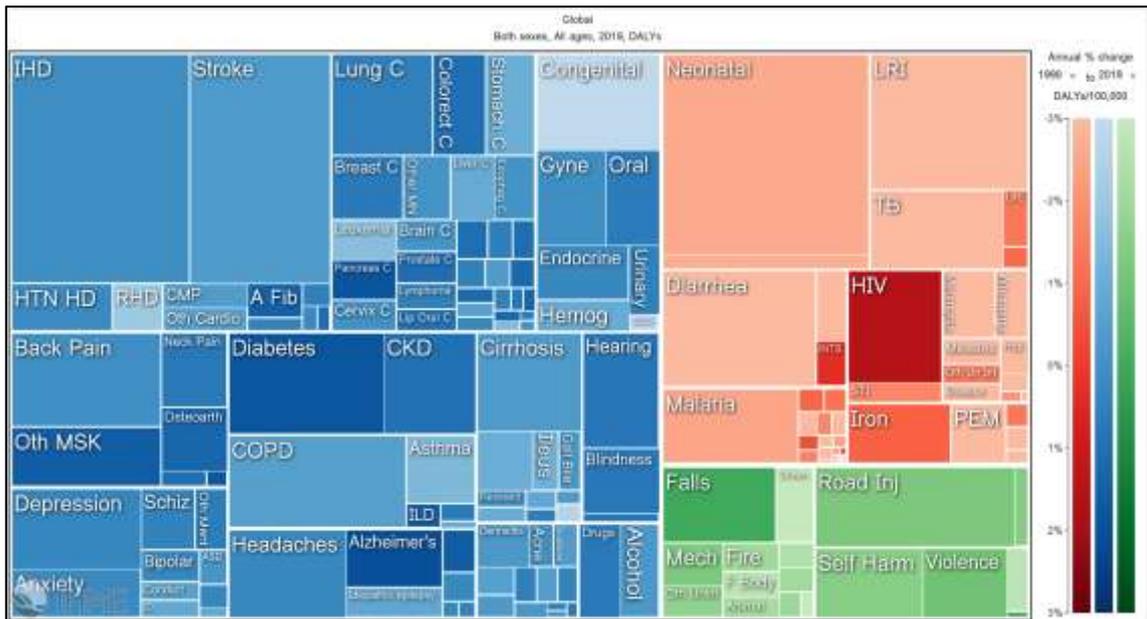


Ilustración 2-1: Enfermedades en el Mundo

Fuente: («GBD Compare» [sin fecha], p. 1)

En la recopilación de información se trabajan los datos bajo la medida de años de vida ajustados por discapacidad (DALYs; disability-adjusted years of life), lo que quiere decir es una expresión de los años perdidos por causa de una enfermedad, discapacidad o muerte prematura, de vida podemos sacar como datos:

Tabla 2-2: Resumen del informe de Global Disease Burden

Global disease burden		
Dermatitis	0.39% (0.25%-0.59%)	-0.21%
Enfermedades virales dérmicas	0.19% (0.13%-0.26%)	-0.52%
Enfermedades bacterianas dérmicas	0.087% (0.067%-0.1%)	-0.19%
Enfermedades fúngicas dérmicas	0.13% (0.052%-0.25%)	0.43%
Psoriasis	0.14% (0.11%-0.17%)	-0.41%
Prurito	0.031% (0.015%-0.055%)	0.6%
Otras enfermedades dérmicas y subcutáneas	0.14% (0.072%-0.25%)	0.5%

Fuente: Health Metrics and Evaluation.

En Ecuador el cuadro se resume en lo siguiente:

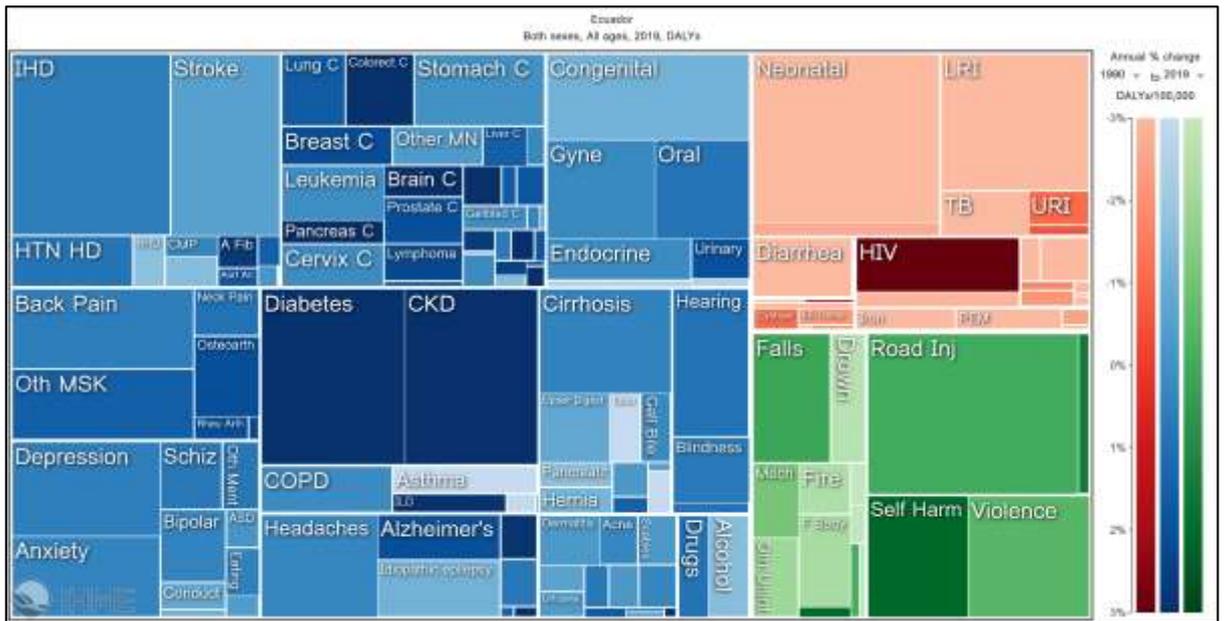


Ilustración 2-2: Enfermedades en el Ecuador por Informe GDB

Fuente: Health Metrics and Evaluation

Tabla 2-3: Resumen del informe de Global Disease Burden

Global Disease Burden Ecuador		
Dermatitis	0.5% (0.31%-0.77%)	-0.27%
Enfermedades virales dérmicas	0.21% (0.14-0.3)	-0.58%
Enfermedades bacterianas dérmicas	0.066% (0.043%-0.084%)	1.68%
Enfermedades fúngicas dérmicas	0.27% (0.11%-0.56%)	0.37%
Psoriasis	0.22% (0.16%-0.28%)	-0.22%
Prurito	0.033% (0.016%-0.059%)	0.55%
Otras enfermedades dérmicas y subcutáneas	0.18% (0.09-0.32%)	0.76%

Fuente: Health Metrics and Evaluation

Como se puede apreciar en los resultados estadísticos, a nivel global varía considerablemente comparándolos con los datos del país, ajustándonos a la estimación que en el Ecuador son más notorios los casos de Psoriasis y prurito para nuestro interés resaltamos la importancia de este tipo de estudio, este que es capaz de ofrecer una respuesta clara, efectiva y asequible para la población que padece estas condiciones.

Por otro lado, dentro de los estudios realizados en el territorio se resaltan aquellos que son capaces de darnos una perspectiva del sector farmacológico en el campo real. Como por ejemplo tenemos un estudio realizado en la provincia de Chimborazo en el 2018 que delata cómo la población de las zonas rurales sufre de enfermedades dermatológicas al punto de constituir una tercera parte de las consultas realizadas en el mismo año (GAD municipal Santo Domingo de los Tsáchilas et al. 2020) en ello se involucraron a 263 adultos de las zonas de Calpi y Cacha reuniendo información acerca de su estado se establece que las enfermedades dermatológicas han prevalecido en los últimos seis meses y lo más preocupante aún es que estas personas no tienen un conocimiento sobre la prevención de las mismas.

Por otro lado, bajo el rigor del instituto nacional de estadísticas y censo del Ecuador las enfermedades dermatológicas constituyen una de las cinco causas de consulta médica en el primer nivel de atención, de nuevo con mayor prevalencia del grupo rural como fue mencionado en estudio realizado por Katherine Villafuerte et. al. (GAD municipal Santo Domingo de los Tsachilas et al. 2020, p. 6-10), como además se señala que las condiciones medioambientales de las zonas estudiadas son otro factor importante por considerar en el agravamiento de padecimientos dérmicos; podemos enlistar a las bajas temperaturas, presión atmosférica alta, elevada humedad relativa, etc.

En contrapartida a los avances de las anomalías dérmicas se suman los profesionales para por base educar a la población de los riesgos a los que se enfrentan día a día, como se resalta en el caso de la educación social realizada en Cuenca sobre el riesgo solar, como se preveía por estudios realizados en el 2003 la gente no le da la importancia necesaria a las quemaduras solares y se exponen a las mismas ásperas condiciones de vacaciones largas riesgosas, mal uso de la ropa y en general un bajo conocimiento de la radiación solar. Las indicaciones generales para prevenir estas incidencias peligrosas son las siguientes:

- Participación social
- Educación propositiva
- Popularización de la ciencia

Estos son los campos de mayor incidencia para la prevención efectiva, aunque por ahora también está por barajar una opción adicional, la de concurrir en un tratamiento farmacológico con efectividad garantizada al alcance de todos, aquí es en donde entra la cosmetología.

2.2.5. Piel

La piel es considerado el órgano de mayor extensión superficial que existe para un organismo, aproximadamente se puede hablar de cerca de 2 metros cuadrados con un peso de 3.5-10 kg y un

grosor de 0.3-5 mm (Bröckel, Meier y Wagner 2013, p. 25), como tal este es la primera barrera de defensa en contra del medio exterior, este no es imbatible y sin embargo tiene gran resistencia gracias a la regeneración constante que tiene, aunque pueda jugar en su contra y desgastarlo con el tiempo, aunque en la época actual ya no solo se compromete a estar cubriendo el exterior, además, hoy en día tiene que ser capaz de sobrevivir a la contaminación humana y a la radiación creada por los nosotros mismos.

La estructura general de la piel (cutis) es la misma cualquiera que sea la topografía: comprende la epidermis, un epitelio multiestratificado, y la dermis, un tejido de sostén compuesto principalmente por colágeno. Los dermatólogos añaden la hipodermis (subcutis), situada inmediatamente por debajo y a menudo inseparable de la dermis, ambas de origen mesodérmico. La piel incluye anexos: las glándulas sudoríparas, los folículos pilosebáceos y el aparato ungueal. Se distingue la piel lampiña o glabra, desprovista de folículos pilosebáceos, de las palmas y plantas, el glande, del clítoris y el bermellón del labio, y el resto del tegumento, con folículos de número y tamaño variable. La piel está en continuidad con la mucosa oral y genital a través de zonas de transición denominadas semimucosas. La observación microscópica de la piel necesita técnicas de toma de muestras, fijación y tinción histoquímica e inmunohistoquímica, complementadas si es necesario por la biología molecular, incluso en tejido fijado.

Con un enfoque global se citan los principales factores a cuidar dentro de la observación individual de la piel para la selección de un tratamiento:

- Factores genéticos
- Género
- Tipo
- Edad
- Peso
- Grosor de la zona (plantas, palmas o cara)
- Condición inicial
- Uso Intencional (Texturizante, protector o rejuvenecedor)

2.2.5.1. *Epidermis*

Es la capa más externa de la piel, con una capacidad de regeneración propia de una zona tan expuesta a las inclemencias del clima. Está constituida en varias capas celulares, en dependencia de la ubicación que se analice, colocadas como ladrillos una encima de otra, mucho más gruesa en zonas de roce o contacto como en manos y pies en contraste como en zonas como los párpados.

- Queratocitos; Célula escamosa productora de queratina, proteína estructural de la capa superficial de la piel, cabello y uñas.
- Melanocitos; Célula productora de melanina, pigmento natural de la piel responsable de la protección solar.
- Células de Langerhans; Elementos celulares responsables de las respuestas inmunitarias como la respuesta a los injertos o el procesamiento de antígenos.
- Células de Merkel; células responsables de la recepción del tacto, situadas en las capas basales de la epidermis.

2.2.5.2. *Dermis*

Se encuentra distribuida en la mayor proporción en la piel, es la almohadilla que une la epidermis al organismo interno. Esta capa distingue dos capas morfológicas, la dermis papilar, porción rica en elementos celulares y la dermis reticular, compuesta por numerosas fibras y escasas células.

2.2.5.3. *Hipodermis*

Capa más profunda de la piel, o llamado tejido subcutáneo o panículo adiposo. Constituida por adipocitos, células grasas, dispuestas en lóbulos separados entre sí por haces de fibras colágenas y elásticas que reciben el nombre de trabéculas.

2.2.5.4. *Funciones de la piel*

Entre las funciones de la piel tenemos:

- Protectora o Barrera; como capa interactiva del organismo con el ambiente permite la salida de sustancias biológicas, así como impide la entrada de sustancias nocivas como bacterias, contaminantes, e incluso la radiación solar.
- Termorregulación; Cumple la función de regular la temperatura interna del organismo, e incluso de proteger en caso de cambios ambientales.
- Tacto; La cantidad de terminaciones nerviosas y receptoras que se localizan en la piel, conforman el sentido del tacto
- Secreción y excreción; A través de las glándulas sudoríparas y las sebáceas, se eliminan las sustancias sobrantes del metabolismo.

2.2.6. Cuidado de la piel

El desarrollo de una técnica para el cuidado de la piel diario es único para cada individuo, esto debido a los factores que se deben tener en consideración a la hora de tomar las decisiones pertinentes; enlistamos un par de los aspectos que se toman en cuenta:

- Tipo de piel
- Condiciones dermatológicas previas
- Grado de daño solar
- Estilo de vida
- Condiciones laborales

Una vez claras las condiciones base se puede elegir los instrumentos adecuados para el cuidado de la piel, una rutina básica de cuidado debe de incluir:

- Limpiador facial
- Humectante
- Protector solar

Adicionalmente a lo anterior se pueden incluir astringentes, cremas para los ojos, aunque estos no son esenciales. Dentro de estos adicionales podemos incluir una recomendación acerca de los productos que cuiden durante el día y que restauren la piel durante la noche respectivamente.

Los limpiadores son agentes diseñados para la remoción de polvo, maquillaje, poluciones, sebo, etc. Los ciclos de cuidado deben de constituirse alrededor de las rutinas de la noche y la mañana, existen diferentes tipos de limpiadores que pueden recomendarse para cada tipo generalmente se consideran aquellos que tiene un pH cercano al de la piel humana (5.5-7). Los astringentes están diseñados para remover cualquier residuo graso que haya quedado luego de la limpieza inicial, muy buenos en el tipo de piel grasa, por otro lado, estos pueden representar un problema para los usuarios de piel seca o sensible ya que puede empeorar su condición. Los humectantes son vitales para la piel debido a la necesidad primaria de mantenerse hidratada manteniendo la función de barrera protectora, ayudan en los casos de piel seca por excelencia y en general mejoran el aspecto general. Por último, los fotoprotectores son esenciales para el cuidado, existen combinaciones con humectantes que son lo más apropiado para el estilo de vida expuesto a las injerencias de los rayos ultravioletas, de nuevo es mejor acondicionar el mejor protector solar para cada tipo de piel, así como condición ambiental, los protectores resistentes al agua son mejores para la vida en campo abierto mientras que aquellos con humectantes adicionales pueden ser mejor en la vida bajo techo. (Cribier 2021, p. 1-14)

2.2.7. *Hidratación de la piel*

2.2.7.1. *Hidratación*

La hidratación diaria es vital para una piel sana, pero este hábito no es bien acogido en la mayoría de la población en donde se ve relegado a un acto poco eficiente y narcisista. La piel es el órgano más grande del cuerpo y requiere atención regular para mantenerse joven, libre de imperfecciones y saludable. Para comprender la importancia de hidratar la piel se destacan algunos puntos.

El agua es el componente fundamental de los organismos así que se encuentra en tres estados:

Constitutiva, formando parte del organismo

Humedad, en el ambiente

Cristalización, en los sólidos

Para la piel es importante destacar la función de constitución y la de humedad, esta última es la que se absorbe del ambiente reflejando la cantidad absorbida en el aspecto general

2.2.7.2. *Importancia de la hidratación*

Para la eficiente administración de fármacos por vía tópica es fundamental que exista una buena hidratación del estrato córneo, la primera barrera de protección en contra de agentes bacterianos, rayos UV y también de contaminantes ambientales debe de encontrarse en las mejores condiciones posibles sin distinción en condiciones externas, las enfermedades y afecciones son más propensas en estados de debilidad, además se encuentra también la posibilidad de administrar fármacos por esta vía, en las situaciones pertinentes es una opción que no se puede subestimar.(Mahto 2018, p. 38)

2.2.7.3. *Beneficios de la Hidratación*

La hidratación de la piel incurre en muchos grados, el primero la humectación en un factor proporcional mientras más aporte de agua se le dé a la piel mejor aspecto tiene, lo que por tanto previene la resequedad o descamaciones o la comezón; segundo, la elasticidad es ayudada por la hidratación previniendo la aparición de arrugas o líneas de edad incluyendo a las líneas de distinto origen; el tercero complementa la función de barrera como se menciono es el primer paso fronterizo contra los agentes externos; el cuarto, la curación, una piel bien hidratada puede ayudar promoviendo la curación de la misma, en casos como el eczema, psoriasis o acné; el quinto tiene que ver con la inflamación en proporción inversa una piel que tiene hidratación es menos propensa a la inflamación en consecuencia desalentando la aparición de enrojecimiento o irritación y el

sexto es que mejora la apariencia de la piel en general, haciéndola ver más joven y saludable. (Mahto 2018, p. 40)

2.2.7.4. *Tipos de hidratación*

Existen diferentes tipos de hidratación, entre ellos:

- **Hidratación externa:** Se refiere a la hidratación de la piel desde el exterior, como por ejemplo mediante el uso de cremas hidratantes, lociones y otros productos para el cuidado de la piel que se aplican tópicamente.
- **Hidratación interna:** Se refiere a la hidratación de la piel desde el interior, por ejemplo, mediante la ingesta de agua y otros líquidos. Esto es importante, ya que beber suficiente agua ayuda a que las células de la piel funcionen correctamente y mantengan su estructura.
- **Hidratación humectante:** Es un tipo de hidratación que utiliza humectantes (sustancias que atraen y retienen el agua) para ayudar a la piel a retener la humedad. Suele estar presente en las cremas hidratantes y puede ayudar a mantener la piel hidratada durante más tiempo.
- **Hidratación oclusiva:** Este tipo de hidratación se consigue aplicando un producto oclusivo (como vaselina o cera de abejas) sobre la piel. Esto crea una barrera que impide que el agua se evapore de la superficie de la piel.
- **Hidratación lipídica:** Este tipo de hidratación se consigue aplicando sobre la piel productos que contienen lípidos (como aceites y mantecas). Estos lípidos ayudan a reparar la barrera cutánea y a retener la humedad.

Es importante tener en cuenta que los distintos tipos de hidratación pueden ser más adecuados para diferentes tipos y condiciones de piel, la consulta con un profesional es encarecidamente recomendada para determinar el mejor enfoque para las necesidades específicas del paciente. Además, una combinación de distintos tipos de hidratación puede ser más eficaz que el uso de un solo método. (Riebl y Davy 2013, p. 32)

2.2.8. *Opciones de tratamiento*

2.2.8.1. *Preventivo*

El tratamiento preventivo está dirigido a mantener una salud de la piel a través de diferentes opciones de revitalización, cuidado y/o mantenimiento de la apariencia de esta, para ello lo más usado son tres tipos de formulaciones como lo son los hidratantes, los limpiadores y los protectores solares. Estos como se había referido con anterioridad conforman la triada mínima de

cuidada diario, aparte de ello se adicionan cremas o rejuvenecedores en ciclos de día o noche que no son tan esenciales.

2.2.8.2. *Farmacológico*

El tipo de tratamiento farmacológico está dirigido efectivamente a los problemas que ocurren en la piel a nivel que afecta a la salud del paciente, estos están dirigidos exclusivamente al tipo de enfermedad que aqueja al paciente, como tal cuentan con uno o más ingredientes activos que cumplen la función farmacológica efectiva; y en contrapeso pocos ingredientes complementarios a fin de incurrir en interacciones o efectos secundarios no deseados, totalmente fuera de cuestión están los aromatizantes o los colorantes.

2.2.8.3. *Cosmetológico*

Los rituales humanos han existido y han sido preservados juntamente con la cultura, estos por supuesto también incluyen las prácticas de limpieza, embellecimiento y perfumería. Sin embargo, el crecimiento exponencial de técnicas y procesos no se vio en alza hasta la llegada del siglo 20 con la llegada de nuevos ingredientes y con ello las regulaciones que protegerán al consumidor de manera que muchos de los tratamientos cosmetológicos mantienen mucha de la teoría y la práctica con la que se inició la profesión.

Con el avance de las regulaciones se ha progresado en el conocimiento popular desde la percepción inicial de la cosmetología como una fábrica de sueños hasta considerarse una rama farmacológica efectiva, más aún en los últimos años centrándose en la cosmetología pragmática también conocida como cosmeceútica.

Actualmente, el objetivo fundamental va más allá de mejorar la apariencia y olor del usuario, se tiene que adicionar el propósito de beneficiar al mismo. Hoy en día la alta competitividad del mercado ha orillado a las manufactureras a proveer de más calidad y mayor eficacia comprometiéndose al mismo tiempo en la estabilidad del precio; otorgando a sus productos funciones biológicas a los productos, centrándose en los materiales brutos con mayor biodisponibilidad, seguridad, eficacia, innovación, mientras se mantienen asequibles. El centro de atención está en lo ofrecido para mejorar la hidratación de la piel, reducir los signos de envejecimiento, y proteger la piel del ambiente.

El juego apoyado por un sector industrial y científico innovador ha reducido las variables a los existentes protagonistas específicos, luego del principio activo sofisticado, purificado y

disponible está la importancia de un vehículo capaz de proveer el sostén necesario para que el principio activo tenga el tiempo y la oportunidad de actuar como es debido.

Tanto sea para la apariencia o para la salud, la piel siempre ha sido uno de los mejores referentes sociales y científicos, por ello su cuidado es tan importante, mucho más si consideramos que es uno de los órganos más extensos que tenemos y dependemos de él para nuestra salud, así se han desarrollado distintos productos que protegen, revitalizan, o remedian nuestra piel pero esta no es tarea fácil el solo poner a disposición los productos para que el público los aplique sin discriminación, por supuesto que debe de haber una terapia personalizada ya que cada piel es única y se somete a tareas únicas con ambientes diferentes; no podemos ser incoherentes en su cuidado y tener en cuenta por lo menos lo más básico del cuidado dermatológico y por mucho tiempo mantener una salud consistente. El mejor camino para seguir es establecer las bases.(Bowe y Loberg 2018, p. 96)

2.3. Formulaciones cosméticas

Las formulaciones necesitan de un manejo de mano de la reología que cuidadora tres campos específicos durante la producción de las formas farmacéuticas:

- Rendimiento energético, de mezclado y formulación
- Estabilidad de la formulación a largo término
- Facilidad de aplicación dependiendo de la forma farmacéutica (incluye la dispensación desde el envase, buen untado y sensación al tacto).

Estas son las consideraciones iniciales y se irán ajustando a los diferentes propósitos que se puede pensar en los productos cosméticos y farmacéuticos, siempre en función de su naturaleza como por ejemplo la de un gel, una crema o un inyectable.(Draelos y Thaman 2006, p. 56)

Las formulaciones pueden estar fabricadas en bases diferentes como agua y aceite y en sus entrelazos, presentarse como cremas, lociones y gel, todo en variantes entre dos compuestos anteriormente descritos dando las características de humectación y penetración. Las recomendaciones para una aplicación con el propósito de hidratación son del 5-10% de Urea y en casos más extremos se recomienda en porcentajes del 15-20%, incluso para zonas con callosidades como pies codos y rodillas un 30%, en el extremo de necesidad queratolítico están las uñas engrosadas y callosidades severas con aplicaciones de 50%. («Gel de Baño Urea» [sin fecha]; «Urea ISDIN, una molécula con resultados probados en hidratación y exfoliación» [sin fecha])

2.3.1. Situación de dispensación

Los productos que se venden en una dependencia de farmacia constituyen un margen considerable de las ventas del total generado, por ejemplo en el 2011 los despachos generaron 302.9\$ millones

en ventas comparado con las ventas de 425\$ millones en spas y salones de belleza de acuerdo a lo mencionado por Kline & Company en el libro *Cosmeceuticals and Cosmetic Practice* de Patricia K.Farris. Sin contar el ambiente internauta que ofrece productos en línea en gran vastedad, aunque esto también puede ser un problema ya que estos productos se venden a mayores concentraciones con efectos notables, pero a un costo al largo plazo; los profesionales deberían ser los encargados de promover el uso responsable si como las indicaciones apropiadas para cada producto.(Román Collazo et al. 2020, p. 4)

Y entre todo este dilema repercute uno más básico, uno de tipo moral, los profesionales orillan a los pacientes a ser más receptivos ante las promociones de los despachos, poniendo el beneficio mercantil sobre el interés del paciente. Es importante destacar la participación de los profesionales a favor de la comunidad, ellos deben de tener consideración sobre los productos con respaldo científico, asequibles y clínicamente comprobados; además de conocer las alternativas disponibles para el tratamiento.

2.3.2. Diseño del producto

La producción desde la larga escala hasta la pequeña escala está mediada por los deseos del consumidor y guiada por un equipo de profesionales trabajando en conjunto no solo en la formulación y estabilidad sino incluso en el empaque y comercialización, de poco es de ayuda un elemento que no es conocido en su medio de ahí la importancia de la publicidad que se encuentra fuera de los alcances de este estudio, pero es algo necesario de admitir. Durante el desarrollo del diseño se busca formas novedosas, eficiencia superior, y cooperación con el usuario final.

Para el desarrollo del producto como tal vamos a partir de la idea del mismo, de lo que ofrece y cómo lo ofrece de esta manera podemos seguir al siguiente estrato que sería su composición, de tal manera consideramos lo siguiente:

- Ingredientes Activos
- Aditivos
- Compuestos Auxiliares

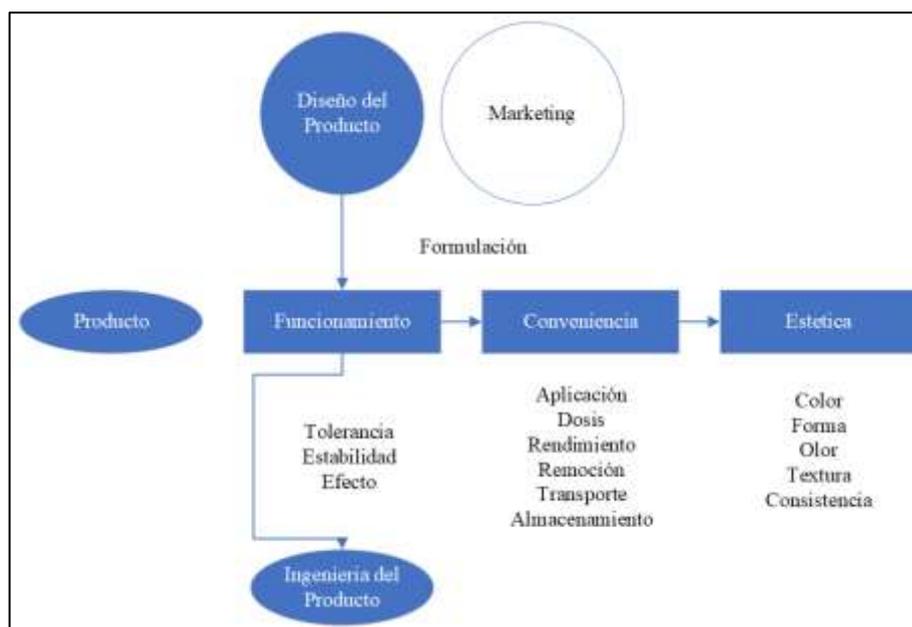


Ilustración 2-3: Diagrama del diseño del Producto

Fuente: (Bröckel, Meier y Wagner 2013, p. 24)

Con el camino de la producción básica fuera de las dudas queda enfocarse hacia el producto que se va a diseñar. Como tal se pueden ejercer tres clases de productos para ser aplicados en la dermatología, y son:

- Cosméticos
- Cosmecéuticos
- Farmacéuticos

Se cita el ejemplo de las cremas que dependiendo de su formulación se encuentran en uno y otro grupo, si la fórmula farmacéutica en cuestión está perfumada está diseñada para el embellecimiento y por tanto es un cosmético puro, por otro lado, aquellas que estén diseñadas para mantener la salud de la piel son Cosmecéuticos.

Se ilustra con un cuadro, respecto a las características más sobresalientes sobre las diferencias entre los tres tipos descritos arriba:

Tabla 2-4: Características de los productos farmacéuticos

Características distintivas de un producto			
Parámetro	Cosmético	Cosmecéutico	Fármaco
Industria	Cosmética	Cosmética	Farmacéutica
Propósito	Belleza	Salud	Remediación
Funciones	Cuidado Humectación	Cuidado/Prevención/ Terapia concomitante	Eczema Dermatitis

		Humectante Picazón Acné Daño Solar Tratamiento médico	Psoriasis Queratosis Seborreica Inflamación Heridas Roces Infecciones
--	--	---	--

Fuente: (Bröckel, Meier y Wagner 2013, p. 25)

Realizado por: Paul Silva 2023.

Como siempre no se puede hacer absoluciones sobre este tema ya que las definiciones no alcanzan a cerrarse y limitarse, muchos de los conceptos en la vida real tienden a solaparse, aunque de poca ayuda es bueno diferenciar estos principios para guiar la investigación y el uso responsable. Las formulaciones cosméticas cumplen con un objetivo de curar pequeñas alteraciones superficiales ya que en su composición pueden ocupar ingredientes activos como aceites o vitaminas, pero esto también compromete el diseño efectivo produciendo limitantes, se traduce a que si se pretende limitar efectos secundarios no deseados se tiene que reducir la cantidad de elementos secundarios a incorporar.

2.3.3. *Formulas farmacéuticas dérmicas*

Dentro del mercado los productos que ofrecen el cuidado de la piel, así como el embellecimiento de sus componentes faciales son de gran demanda derivando así una gran variedad de oportunidades de aplicación como la de desodorante, perfumante o revitalizante.

Como por ejemplo podemos citar algunos ejemplos de principios activos que actúan dentro de los cosméticos más comunes:

Tabla 2-5: Efectos de los productos dérmicos

Efectos de productos dérmicos	
Estructura	Ácido Hialurónico de onagra
Anti-Edad	Hidrolizados de proteínas de hexapéptidos
Protección Solar	Dióxido de titanio Oxido de Zinc
Limpieza	Aceite de almendras con Etanol
Humectante	Glicerol Urea
A condicionante Barrera dérmica	Ácido Láctico Aceite de Borraja
Curativo	Aceite de Lavanda Pantenol

Fuente:(Bröckel, Meier y Wagner 2013, p. 27)

Realizado por: Paul Silva 2023.

Dentro de todas las opciones establecidas existe un factor en común, todas ellas deben de tener una aplicación satisfactoria y menormente tienen una acción al corto plazo; estos nos dejan con opciones claras en cuanto a formulación farmacéutica, un buen ejemplo son las cremas como una emulsión de aceite en agua, con pequeñas dosis de principio activo y comparablemente más compuestos secundarios que sostienen la formulación.

Estos compuestos secundarios son de apoyo, tales son:

- Preservantes
- Emulsificantes
- Espesantes
- Aromatizantes
- Colorantes
- Materiales base, etc.

Aprovechando estas cualidades que son incorporadas a partir del diseño se puede explotarlas en ventas, ya que nos dirigimos a un público que se convence de una compra a partir de la fragancia en un cosmético, luego por una sustancia de interés (principio activo), y en último lugar en su efecto general (humectante, emoliente, astringente).

Recogiendo las utilidades buscadas para el tratamiento de los cosméticos dérmicos podemos enumerar las siguientes:

- Curativas
- Cuidado
- Humectantes
- Refrescante
- Rejuvenecedora
- Suavizante
- Suplementaria
- Estimulante
- Revitalizante
- Antiséptica
- Antiinflamatoria
- Antioxidante
- Astringente
- Fotoprotectora

2.4. Formulaciones hidratantes

Las formulaciones de tipo hidratante pueden funcionar en dos niveles, tópico o sistémico, con este alcance en mente es que logra formular y dispensar correctamente las fórmulas magistrales sin embargo puede existir alguna diferencia comercial sin embargo todo se reduce a los principios activos, su vehículo y su presentación todo girando en torno a la necesidad del paciente.

Para aplicaciones tópicas existen grandes cantidades de marcas farmacéuticas que tienen ofertas y propuestas para las aplicaciones ya descritas anteriormente, aunque grande todo el cumulo de productos se reduce formulaciones base que veremos a continuación:

- Pomadas
- Cremas
- Lociones
- Aceites humectantes
- Espumas
- Soluciones
- Polvos
- Geles

2.4.1. Geles

Un gel es un sistema coloidal donde la fase continua es sólida y la dispersa es líquida. Los geles presentan una densidad similar a los líquidos, sin embargo, su estructura se asemeja más a la de un sólido por tal motivo puede exhibir propiedades viscoelásticas de un sólido o líquido dependiendo de su la fuerza del gel respectiva, como un punto medio para su definición se llaman “semisólidos” o de otro modo una dispersión de líquido en sólido. Ciertos geles presentan la capacidad de pasar de un estado coloidal a otro, es decir, permanecen fluidos cuando son agitados y se solidifican cuando permanecen inmóviles. Esta característica se denomina tixotropía. (Tokita, Tanaka y Nishinari 2009, p. 42) El proceso por el cual se forma un gel se denomina gelación. Reemplazando el líquido con gas es posible crear Aero geles, materiales con propiedades excepcionales como densidades muy bajas, elevada porosidad y excelente aislamiento térmico.

- Hidrogeles (acuosos): Son una red de cadenas de polímero hidrófilo, en forma coloidal, en la que el agua es el medio de dispersión. Los hidrogeles son muy absorbentes (que puede contener más de 99,9 % de agua), y pueden ser polímeros naturales o sintéticos. Los hidrogeles también tienen un grado de flexibilidad muy similar al tejido natural, debido a su contenido de agua significativa.
- Organogeles (orgánicos): Son similares a los hidrogeles, pero con un disolvente orgánico como medio dispersante en lugar de agua.

- Xerogeles (sólidos): Son geles sólidos que han perdido o ha sido extraído el disolvente en condiciones ambientales.
- Aerogeles (sólidos): Son geles sólidos a los que se les ha extraído el disolvente mediante condiciones supercríticas.

Una clasificación alternativa más conveniente sería la siguiente:

- Gel basado en macromoléculas (polímeros)
- Gel basado en materiales de partículas sólidas

Los primeros a su vez pueden ser ejemplificados a través de geles producidos por solapamiento o enlace de cadenas poliméricas, producidos con asociación de cadenas poliméricas, producidos por reticulación física o química de cadenas poliméricas. Adicionalmente los geles particulados más comunes están basados en arcillas hinchables y óxidos finamente divididos. (Bröckel, Meier y Wagner 2013). Así mismo, el autor también menciona la existencia de un tercer grupo que existe gracias a la acción de los surfactantes y surfactantes iónicos, usualmente en concentraciones arriba del 30%. (Tokita, Tanaka y Nishinari 2009)

2.4.1.1. Parámetros de los geles

Para la formulación de los geles existen multitud de variables que se pueden manipular a partir de sus constituyentes, para empezar a comprender las variables involucradas se analizará sus cambios más sobresalientes en base a una formulación simple.

Tabla 2-6: Tipos de consistencia para el gel en base carbopol 940

Consistencia del Gel en base del carbómero 940	
Fluida	0.2
Semi fluida	0.5
Media	1.0
Media Alta	1.5
Alta	2

Realizado por: Paul Silva 2023.

Extensibilidad

El aumento de la extensibilidad puede responder a la adición de polioles, como por ejemplo usando propilenglicol hasta una concentración del 20%.

Transparencia

El aumento de la transparencia responde a la incorporación de polioles como:
Propilenglicol

Glicerina

Polietilenglicol

Todos los anteriores se pueden agregar en concentraciones del 5-15%; adicionalmente el uso de EDTA como agente secuestrante al 0.1% se ocupa de las trazas metálicas que dan turbidez.

Grumos

La aparición de grumos se puede deber a una inadecuada dispersión, necesidad de cambio de pH para el gelificante o a la poca inhibición del agente gelificante con el agua.

Agregados

Las causas posibles para la aparición de agregados, transparentes ya gelificados, pero no integrados en el seno del gel, pueden ser un inadecuado tiempo de agitación (deficiente, irregular o variante), cambio del pH para el agente gelificante.

Consistencia

La consistencia puede variar en los cambios de pH que sufre el agente gelificante, estos necesitan llegar a un nivel para actuar. Como ejemplo tenemos: Al añadir el carbómero al 1% en solución acuosa comenzamos con un pH de 2/3 y subsecuentemente al añadir trietanolamina se obtienen los siguientes escenarios;

Llegar hasta pH 5, gel semi fluido

Llegar hasta pH 7, gel optimo, consistencia media.

Llegar hasta pH mayor a 9, gel fluido, tendencia a la rotura. (Alía Fernández-Montes 2011)

2.4.1.2. Tipos de principios activos

Los principios activos por agregarse tienen sus propias condiciones en base a su naturaleza, de manera que sigue que:

Tabla 2-7: Principios activos para formulación en Gel

Principios activos en Gel		
Tipo	Procedimiento	Ejemplos
PA hidrosolubles	Los PA se disuelven en la solución acuosa, luego el agente gelificante y termina con la gelificación. Para evitar interacciones las soluciones acuosas de estos PA	Urea Ácido Kójico Hidroquinona Borax Biotina Vitamina B6

	suelen agregarse una vez el gel está terminado, como en el caso de lo PA hidrosolubles en estado líquido.	
PA baja hidrosolubilidad	En este caso el PA se solubiliza en el solubilizante adecuado y entonces se agrega en el gel ya elaborado.	Timol Mentol Betametasona dipropionato Ácido Salicílico
PA liposolubles líquidos	Se añaden sobre le gel elaborado.	Aceite vegetal Vitaminas liposolubles
PA pulverulento insoluble	Los polvos se reducen en mortero lo más finamente posible, se agrega propilenglicol hasta formar una pasta, luego se agrega batiendo con intención de homogeneidad el gel elaborado a temperatura ambiente y en porciones de 5-10 g	Óxido de cinc Corticoides tópicos

Fuente: (Alfá Fernández-Montes 2011, p. 54)

2.4.1.3. Gel de urea

Una de las cosas más importantes a considerar cuando se trata de un tratamiento médico es el costo. Por eso es tan importante que se desarrollen nuevos materiales que sean asequibles y efectivos. Un ejemplo de ello es el gel de urea. Se ha demostrado que el gel de urea es un potencial tratamiento eficaz para varias afecciones diferentes. Por ejemplo, puede ayudar a curar heridas y mejorar la apariencia de las cicatrices.

El propósito de gel de urea es el de hidratar la piel y aportar con la suavidad en tratamiento diario, los objetivos del tratamiento son de conseguir una hidratación inmediata, intensa y duradera con un amplio rango de aplicación para los usuarios.

Este tipo de forma farmacéutica tiene como ventaja la aplicación rápida y extensa con una efectividad inmediata, como la crema de urea, son buenas aliadas en climas especialmente secos como sucede en la época de invierno o en casos hormonales como los de la menopausia.

El gel de Urea tiene algunas opciones dentro el mercado ecuatoriano, la mayoría de ellas se enfoca en productos traídos del exterior por tal motivo los precios son superiores por términos de importación. Dicho efecto nos trae dos conclusiones: en otros países esta terapia está ampliamente distribuida y aceptada como para ser un producto de interés de exportación y que dentro de la

nación no existe competencia real. («UREADIN GEL DE BAÑO UREA AL 5% – Farmacia Dermatológica Quito, Ecuador – Medypiel» [sin fecha], p. 2)

Algunas de las ofertas existentes dentro del Ecuador, a través de tiendas en línea, se enlistan:

Tabla 2-8: Opciones del Mercado de Gel de Urea

Opciones dermatológicas						
Denominación	Tipo	Concentración	Precio (\$)	Presentación	Procedencia	Referencia
Gel de Ducha Urea	Gel	10%	9.42	Único	Instituto Español	(«Gel de Ducha Urea» [sin fecha])
Ureadin Gel de Baño	Gel	5%	18.48	Único	Laboratorio Colombiano	(«UREADIN GEL DE BAÑO UREA AL 5% – Farmacia Dermatológica Quito, Ecuador – Medypiel» [sin fecha])
Clear 40 gel de urea humectante	Gel	40%	22.97	Único	Laboratorio Estado Unidense	(«Clear 40, 40% Urea Gel, 8 oz con árbol de té y aceite de coco,» [sin fecha])
Loción de Urea y ceramidas	Loción	10%	20.76	Combinado	Laboratorio Alemán	(https://promokit.eu [sin fecha])
Gel de ducha hidratante	Gel	10%	17.75	Único	Laboratorio Defan con respaldo de OCEAN S.A Polonia	(«Oillan Med+ Urea 5% Shower Gel Limpiador de 150 ml Dermashop» [sin fecha])
Gel de colágeno y Urea	Gel	s/n	17.33	Combinado	Laboratorio Ecuatoriano	(«Gel Colágeno y Urea» [sin fecha])

Fuente: (Ecuador 2006).

Realizado por: Paul Silva 2023.

Por lo visto, se tiene que destacar algunas cosas, la mayoría de los productos son de importación gracias a compañías radicadas en Ecuador que lo hacen posible, y otras como el laboratorio Defan

que, aunque con bases en el Ecuador tiene el apoyo comercial de una industria polaca como OCEAN S.A. En el otro extremo se encuentra una modesta industria ecuatoriana que no ofrece un gel puro sino más bien en combinación como en otros casos.

Aunque dentro de lo observado es de extrañarse que no exista un impulso oficial por la industria ecuatoriana, mientras que persiste las indicaciones de las fórmulas oficinales están no cuentan con el apoyo o popularidad suficiente para ser consideradas como oferta compatible dentro del mercado, esto solo nos deja con nichos de necesidad específicos que pueden cubrirse con facilidad con el debido profesionalismo de otra manera se queda a merced de la oferta extranjera con demanda obligada a su voluntad de mercado.

En el Cuadro Nacional de Medicamentos dentro del capítulo de medicamentos dermatológicos podemos encontrar que en efecto existe un pasaje que nos confirma la necesidad y reconocimiento de la Urea como tratamiento para el Ecuador.

Se establece dentro de la clasificación, lo siguiente:

Tabla 2-9: Clasificación del Gel de Urea dentro del Cuadro Nacional de Medicamentos

D02	D02A	D02AE	D02AE01	
Emolientes y protectores	Emolientes y protectores	Productos con Urea	Urea	Semisólido de 5-20%

Fuente: (Ecuador 2006).

Realizado por: Paul Silva 2023.

2.4.1.4. *Formulación magistral*

Se define como un medicamento individualizado para un único cliente preparado bajo la supervisión de un Farmaceuta o bajo su dirección, dispensado a través de un tipo de servicio farmacéutico cumpliéndose la prescripción detallada de las sustancias medicamentosas que incluye. Incluimos la definición de fórmula magistral tipificada, es la fórmula magistral descrita en el formulario nacional por razón de su frecuencia de uso. Así también lo que significa un preparado oficial; Medicamento elaborado y garantizado por un farmacéutico o bajo su dirección, dispensado bajo el servicio farmacéutico, descrito en el formulario Nacional, no requiere receta médica. (Granda 2004).

Para la elaboración de una fórmula magistral se tomarán en cuenta ciertos aspectos como se describen a continuación:

- Elaboración

- Control y registro

Estas son las bases y a partir de que podemos ver como la naturaleza del PA influenciara la elaboración más adelante, para ejemplificar vamos a poner a un PA ácido (ácido glicólico, ácido salicílico, etc.) que obligará al gelificante, como el Carbopol, no sea obtenido por neutralización de lo contrario la adición del PA acido romperá el gel, licuándolo, en efecto el gel elaborado solo era estable a pH neutro o cercano a este.

Una vez establecida la importancia del cuidado en adición de PA ácidos, se provee una forma de adición en gel para este caso utilizando el carbopol en formulación ácida: La gelificación se producirá por la formación de enlaces en puentes de hidrógeno del Carbopol más los hidrogeniones de un poliol (Propilenglicol 30-35%) y por último la adición del PA ácido. («Magistral preparations - Cosmetic and pharmaceutical ...» [sin fecha], p. 1)

Tabla 2-10: Formulación Base para Gel de Urea 5%

Formulación de un Gel de Urea al 5%	
Carbopol 940	3 g
Propilenglicol	35 g
Urea	5 g
Agua destilada csp	100 g

Fuente por: (Alfá Fernández-Montes 2004b).

Realizado por: Paul Silva 2023.

La descripción para la preparación es la siguiente:

Tabla 2-11: Elaboración de una Formula Base para Gel de Urea 5%

Formulación de un Gel de Urea 5%	
1	Pesar el propilenglicol en un vaso de precipitación
2	Medir el agua destilada en una probeta y añadirla al vaso de precipitación anterior.
3	Agitar la mezcla hasta completa disolución.
4	Pesar el Carbopol 940.
5	Añadir el carbopol en pequeños intervalos manteniendo la agitación.
6	Una vez añadido todo el carbopol se continúa agitando hasta completa disolución, luego dejar reposar tapado y fuera de la luz por 24 h
7	Pasadas las 24h, agitar hasta obtener un gel homogéneo.
8	Para adicionar la Urea se tiene que agregar en forma de solución luego de pesarla.
9	Añadir la solución de Urea sobre el gel preparado hasta incorporarlo perfectamente

Fuente: (Alfá Fernández-Montes 2004b).

Realizado por: Paul Silva 2023.

Una materia importante le sigue a continuación y es la de los registros, que en cada país son diferentes, en España se puede dar un buen ejemplo del protocolo a seguir en los locales que ofrecen la formulación magistral. La documentación exigida es la siguiente:

- Registro y especificaciones de la materia prima

Se registran los datos de: Nombre del producto, proveedor, Número de lote, número de envases, número de control de calidad del proveedor y fecha de caducidad, recepción, aceptación. Esta información es la que viene atada en forma etiquetas o boletines en las materias primas, siempre se debe de exigir al proveedor y proseguir con su archivo en la farmacia.

Para la materia prima se deben de contar con la información recíproca de las monografías que constan en la Farmacopea, como: Condiciones de conservación, Toxicidad, Precauciones en la manipulación, peligrosidad, Identificación, pureza, impurezas y descripción de procesos analíticos. (Karam, Fares y Al-Majeed 2021, p. 3)

- Registro del material de Acondicionamiento

Los datos que se utilizan son prácticamente los mismos que se usaron para la materia prima.

- Guía de Elaboración, Control y registro.

Una vez esclarecidos los primeros pasos en el control de la formulación se procede a elaborar la fórmula propuesta completando la guía de elaboración, control y registro. Aquí se describe la manera como se ejecuta el protocolo de elaboración.

- Control de Calidad

Depende de cada una de las opciones disponibles y de sus registros correspondientes en los formularios nacionales, aquí se debe de generar un numero de control de calidad que se usara en la guía de elaboración, control y registro.

- Prospecto y Etiquetado

Finalmente, se completa el accionar con un prospecto de la medición formulada, esta es la información global que ayudara al paciente a la comprensión del producto personalizado garantizando su correcto uso, aplicación, identificación, conservación.

Para el etiquetado pueden ocurrir dos escenarios, uno en donde se aplica una etiqueta con todos los datos, completo, y uno abreviado.(Alía Fernández-Montes 2004a)

2.4.2. Diseño experimental

El diseño de experimentos (DOE; *Design of experiments*) es un método estadístico que se utiliza para probar y optimizar el rendimiento de un sistema o proceso variando sistemáticamente los factores que pueden afectar al resultado. El objetivo del DOE es identificar la combinación óptima de factores que producirá el mejor rendimiento o el resultado deseado.

Los pasos básicos de un DOE incluyen

1. Definir el problema y los objetivos
2. Identificar los factores que pueden afectar al resultado
3. Determinar los niveles de los factores que se van a probar.
4. Diseñar el experimento, incluyendo el número de ejecuciones y la combinación específica de los niveles de los factores que se probarán.
5. Realizar el experimento y recoger los datos
6. Analizar los datos para identificar la relación entre los factores y el resultado.
7. Utilizar los resultados para optimizar el rendimiento del sistema o proceso.

Existen varios tipos de DOE, entre los que se incluyen:

- Diseño factorial completo: Este tipo de DOE prueba todas las combinaciones posibles de factores y niveles.
- Diseño factorial fraccionado: Este tipo de DOE prueba una fracción de las posibles combinaciones de factores y niveles.
- Metodología de superficie de respuesta (RSM; *Response Surface Methodology*): Este tipo de DOE utiliza un modelo matemático para optimizar el rendimiento de un sistema o proceso identificando la combinación óptima de factores que producirá el mejor resultado.

El DOE es una potente herramienta que puede utilizarse en una amplia gama de industrias y aplicaciones, como el desarrollo de productos, la fabricación, la atención sanitaria y la investigación. Permite probar de forma eficaz y sistemática diferentes factores y sus interacciones, lo que puede dar lugar a mejoras significativas en el rendimiento y el ahorro de costes.

Es importante señalar que el DOE debe ser planificado y ejecutado por un estadístico formado o un experimentador que conozca bien el proceso o sistema estudiado, así como las técnicas estadísticas que se utilizan en el análisis. Además, el DOE debe utilizarse en combinación con otras herramientas estadísticas, como el método Taguchi y el control estadístico de procesos (CEP), para obtener una comprensión completa del proceso o producto. (Montgomery 2013, p. 53)

2.4.3. Taguchi

El método Taguchi (también conocido como diseño de experimentos Taguchi o DOE Taguchi) es un método estadístico desarrollado por el Dr. Genichi Taguchi en Japón en la década de 1950.

El método se utiliza para optimizar el rendimiento de un sistema o proceso, minimizando al mismo tiempo el impacto de los factores de ruido (variables incontrolables que pueden afectar al rendimiento de un sistema o proceso).

Los métodos Taguchi se utilizan para diseñar experimentos con el fin de probar múltiples factores que pueden afectar a un proceso o sistema, e identificar la combinación óptima de factores para un resultado deseado. Para ello se utiliza un diseño factorial fraccional, que permite probar un gran número de factores con un número menor de experimentos.

El método Taguchi utiliza la relación señal/ruido (S/N) como medida de rendimiento, en lugar de medidas tradicionales como la media y la desviación estándar. Esto permite identificar los ajustes óptimos de los factores que más influyen en la relación señal/ruido y minimizar el impacto de los factores de ruido. (Ross 1996)

El método Taguchi se ha utilizado ampliamente en la industria manufacturera para optimizar el rendimiento de productos y procesos, y se ha aplicado a una amplia gama de industrias, como la aeroespacial, la automovilística, la electrónica y la sanitaria.

Es importante señalar que el método Taguchi es una poderosa herramienta para la experimentación y el desarrollo de productos, pero debe utilizarse en combinación con otros métodos y herramientas estadísticas, como el diseño de experimentos (DOE) y el control estadístico de procesos (SPC; *statistical process control*) para obtener una comprensión completa del proceso o producto.

2.4.3.1. Filosofía Taguchi

La filosofía Taguchi es un enfoque para la mejora de la calidad en la ingeniería de productos y procesos. Fue desarrollado por Genichi Taguchi, un ingeniero japonés, en la década de 1950. La filosofía Taguchi se basa en el concepto de que la calidad de un producto o proceso depende no solo de los parámetros específicos que se utilizan en su fabricación o producción, sino también de las variaciones en esos parámetros.

El objetivo de la filosofía Taguchi es lograr la calidad óptima mediante la minimización de las variaciones en los parámetros. Esto se logra mediante la identificación y el control de las causas subyacentes de las variaciones y la selección de los parámetros y niveles adecuados para producir un producto o proceso de calidad consistente.

La filosofía Taguchi también se enfoca en la medición y el control de la calidad en términos de funciones objetivo, como la eficiencia, la fiabilidad y la economía, en lugar de medir la calidad en términos de las características específicas del producto.

En resumen, la filosofía Taguchi es un enfoque holístico para la mejora de la calidad que se enfoca en la minimización de las variaciones en los parámetros y la medición y control de la calidad en términos de funciones objetivo.

Para resumir, se enfoca en:

- La calidad debe diseñarse en el producto y no ser inspeccionada en él.
- La calidad se consigue mejor minimizando la desviación de un objetivo. El producto debe diseñarse de tal forma que sea inmune a factores ambientales incontrolables.
- El coste de la calidad debe medirse en función de la desviación de la norma, y las pérdidas deben medirse en todo el sistema.

2.4.3.2. *Aplicación del modelo*

Para establecer una guía general para aplicar el método de polígonos ortogonales de Taguchi en la formulación de un gel podemos dejar en claro los puntos clave a estudiar:

- Identificación de factores críticos: El primer paso es identificar los factores que afectan la calidad del gel. Estos factores pueden incluir:
 - la concentración de los ingredientes activos
 - la viscosidad
 - la pH
 - la estabilidad, etc.
- Definición de la variable objetivo: Seleccione la variable objetivo que desea optimizar, como:
 - la eficacia terapéutica
 - la estabilidad
 - la consistencia, etc.
- Selección de niveles de experimentación: Seleccione los niveles de experimentación para cada factor crítico. Por ejemplo, puede elegir tres concentraciones diferentes para el ingrediente activo.
- Diseño de la matriz de experimentación: Utilice la matriz de polígonos ortogonales para diseñar la experimentación. Esta matriz combinará los niveles de experimentación de manera ortogonal para maximizar la eficiencia y minimizar la interferencia de los factores.
- Realización de experimentos: Realice los experimentos según el diseño de la matriz. Asegúrese de controlar cuidadosamente los factores no críticos para minimizar su influencia en los resultados.
- Análisis de resultados: Analice los resultados de los experimentos y determine qué factores tienen un impacto significativo en la variable objetivo.

- Optimización de la formulación: Use los resultados del análisis para optimizar la formulación del gel. Ajuste los factores críticos para mejorar la calidad y el desempeño del gel.

2.4.3.3. Diseño de la matriz ortogonal

Para realizar un diseño ortogonal para Taguchi podemos fijarnos en el siguiente ejemplo de aplicación:

- Identificar las variables críticas: Antes de realizar el diseño, es necesario identificar las variables críticas que afectan la característica de calidad que se está evaluando. Por ejemplo, si se está evaluando la eficacia de un producto, las variables críticas podrían ser la concentración del principio activo, la viscosidad del producto y la temperatura de almacenamiento.
- Establecer los niveles de cada variable: Para cada variable crítica, es necesario establecer los niveles que se utilizarán en el experimento. Por ejemplo, para la concentración del principio activo, los niveles podrían ser bajo, medio y alto.
- Crear la matriz Ortogonal: La matriz Ortogonal es una tabla que muestra las combinaciones de niveles para cada variable. En un diseño Ortogonal de tres factores, cada combinación de niveles se evaluará una sola vez para minimizar la interacción entre las variables y obtener resultados precisos.

A continuación, se muestra un ejemplo de una matriz Ortogonal de tres factores con dos niveles para cada variable:

En Excel

Tabla 2-12: Disposición de un diseño Ortogonal de Taguchi

Experimento	Concentración	Viscosidad	Temperatura
1	Bajo	Bajo	Bajo
2	Bajo	Bajo	Alta
3	Bajo	Alto	Bajo
4	Bajo	Alto	Alta
5	Alto	Bajo	Bajo
6	Alto	Bajo	Alta
7	Alto	Alto	Bajo
8	Alto	Alto	Alta

Fuente: (Silva Paúl, 2023).

Realizado por: Paul Silva 2023.

- Realizar los experimentos: Una vez que se ha creado la matriz Ortogonal, se pueden realizar los experimentos para evaluar el efecto de cada variable sobre la característica de calidad.

- Analizar los resultados: Finalmente, se deben analizar los resultados de los experimentos para determinar cuáles de las variables tienen un impacto significativo en la característica de calidad y tomar acciones para mejorarla.

2.4.4. ICH Q8

ICH Q8 es una directriz publicada por el Consejo Internacional para la Armonización de los Requisitos Técnicos de los Productos Farmacéuticos de Uso Humano (ICH) que orienta sobre el concepto de desarrollo farmacéutico. Es una de las directrices de calidad de la ICH, que proporciona un marco para el desarrollo, registro y aprobación posterior de productos farmacéuticos.

Q8 es el acrónimo de "Pharmaceutical Development" (desarrollo farmacéutico) y ofrece orientación sobre las distintas fases del desarrollo farmacéutico, desde el concepto del producto hasta su comercialización. La directriz abarca temas como

- Espacio de diseño
- Atributos críticos de calidad
- Diseño del proceso
- Validación del proceso
- Control de cambios en el producto y el proceso

La directriz también ofrece recomendaciones sobre cómo vincular el diseño del producto al proceso de fabricación y cómo garantizar la coherencia en la producción del producto farmacéutico. La directriz ICH Q8 está pensada para utilizarse junto con otras directrices de la ICH, como la Q9 Gestión del riesgo de la calidad y la Q10 Sistema de calidad farmacéutica, con el fin de ofrecer un enfoque global del desarrollo farmacéutico.

El objetivo de la directriz Q8 de la ICH es ofrecer un enfoque coherente del desarrollo farmacéutico que dé lugar a productos de alta calidad, seguros y eficaces, que satisfagan las necesidades de los pacientes y de los profesionales sanitarios. También pretende mejorar la eficiencia del proceso de desarrollo farmacéutico, reduciendo el tiempo y los costes y garantizando al mismo tiempo el cumplimiento de la normativa. (EMA 2018, p. 1)

2.4.4.1. Desarrollo de los lineamientos de ICH Q8

Para formular un gel bajo los lineamientos de ICH Q8, se deben seguir los siguientes pasos:

- Identificación de las necesidades terapéuticas: Primero, es necesario comprender las necesidades terapéuticas del paciente y las características que debe tener el gel para cumplir con estas necesidades.

- Selección de los ingredientes activos: Una vez identificadas las necesidades terapéuticas, es necesario seleccionar los ingredientes activos adecuados para formular el gel. Es importante considerar factores como la solubilidad, la compatibilidad con otros ingredientes y la estabilidad a largo plazo.
- Optimización de la formulación: Se debe utilizar un enfoque sistemático para optimizar la formulación, incluyendo la identificación y control de los factores críticos que afectan la eficacia y la estabilidad del gel. Un enfoque común para optimizar la formulación es el uso de un diseño Ortogonal de Taguchi para identificar y controlar los factores críticos.
- Evaluación de la calidad y la estabilidad: Se deben realizar pruebas rigurosas para evaluar la calidad y la estabilidad del gel formulado, incluyendo la determinación de la concentración de los ingredientes activos, la viscosidad, el pH y la apariencia.
- Validación de la formulación: Finalmente, es necesario validar la formulación, incluyendo la realización de pruebas clínicas para evaluar la eficacia y la seguridad del gel en seres humanos.

Es importante tener en cuenta que la formulación de un gel bajo los lineamientos de ICH Q8 es un proceso complejo que requiere un enfoque sistemático y riguroso. Además, es necesario cumplir con los requisitos reguladores y de calidad apropiados para garantizar la seguridad y eficacia del gel formulado.

2.4.5. *Proceso operativo estandarizado*

Un proceso operativo estandarizado (POE) es un conjunto de instrucciones escritas que describen un proceso o actividad específicos, incluidos los pasos que hay que dar, los materiales y equipos necesarios y los procedimientos para realizar la tarea de forma segura y eficaz. Los POE están diseñados para garantizar que un proceso se realiza de forma coherente y de conformidad con la normativa y las normas del sector.

Los POE se utilizan habitualmente en las industrias manufacturera, sanitaria y de investigación, pero pueden emplearse en cualquier organización que necesite garantizar la coherencia y el cumplimiento de sus procesos. Algunas de las ventajas de los POE son:

- Garantizar la coherencia: Los POE garantizan que un proceso se realice de forma coherente, lo que puede ayudar a mejorar la calidad del producto o servicio final.
- Mejora de la seguridad: Los POE pueden ayudar a garantizar que un proceso se realiza de forma segura, lo que puede reducir el riesgo de accidentes y lesiones.
- Facilitar la formación: Los POE pueden utilizarse para formar a los nuevos empleados sobre los procedimientos adecuados para una tarea, lo que puede ayudar a garantizar que el proceso se realice correctamente desde el principio.

- Mejorar el cumplimiento: Los POE pueden ayudar a garantizar que un proceso se realiza de acuerdo con las regulaciones y normas de la industria, lo que puede ayudar a reducir el riesgo de multas u otras sanciones.
- Mejora de la eficacia: Los POE pueden ayudar a mejorar la eficiencia de un proceso al describir la forma más eficiente de realizar una tarea.

Los POE deben revisarse y actualizarse periódicamente para garantizar que reflejan las prácticas, reglamentos y normas del sector vigentes. También deben ponerse a disposición de todos los empleados responsables de realizar la tarea, y todo el personal debe seguirlos de forma coherente y estricta. (Akyar 2012, p. 1)

2.4.5.1. Proceso Operativo Estandarizado para Gel

Propósito: El propósito de este POE es describir el procedimiento para la preparación de geles de forma coherente y segura, garantizando que el producto final cumpla las especificaciones deseadas y sea seguro para su uso.

Ámbito de aplicación: Este POE se aplica a la preparación de geles en el laboratorio o en el entorno de fabricación.

Responsabilidades:

- La persona responsable de la preparación del gel es responsable de seguir este POE.
- El supervisor es responsable de garantizar que se sigan estos POE y de impartir formación sobre su uso.
- El director del laboratorio es responsable del cumplimiento general de este POE y de garantizar que se revise y actualice según sea necesario.

Materiales y equipos:

- Vaso de precipitación
- Varilla de agitación
- Papel filtro
- Trípode
- Gotero
- Termómetro
- Pipeta Volumétrica
- Probeta
- Piseta
- Espátula
- Embudo
- Picnómetro

- Pie de Rey
- Carbopol 940
- Trietanolamina
- Urea
- Agua Destilada
- Agua Potable
- Glicerina
- TEA
- Máquina de alto corte
- Balanza grado Analítica
- pHmetro
- viscosímetro
- Computadora
- Cámara de análisis
- Refractómetro
- Calculadora

Procedimiento:

- Selección de ingredientes
 - Seleccionar los ingredientes en función de las propiedades deseadas del gel final (por ejemplo, viscosidad, claridad, estabilidad).
 - Verificar que los ingredientes son de alta calidad y están dentro de sus fechas de caducidad.
 - Compruebe que los ingredientes se almacenan y manipulan de acuerdo con las instrucciones del fabricante.
- Composición
 - Medir la cantidad adecuada de gelificante y neutralizante según las proporciones recomendadas para el gel específico que se está preparando.
 - Añadir lentamente el gelificante al agua destilada sin dejar de remover.
 - Añadir lentamente el agente neutralizante a la mezcla sin dejar de remover.
 - Seguir removiendo hasta que la mezcla se convierta en un gel transparente.
 - Utilizar un medidor de pH para medir el pH del gel y ajustar según sea necesario para alcanzar el pH deseado.
 - Verter el producto final dentro del envase de distribución.
- Almacenamiento
 - Una vez preparado el gel, páselo a un recipiente limpio y etiquételo con la fecha, los ingredientes y el número de lote.

2.5. Control de calidad

Para asegurar la calidad dispuesta en cada producto lo que se tiene que hacer es ejecutar ciertas pruebas o ensayos y estos obedecen a tres corrientes diferentes:

Ensayos Físicos

Ensayos analíticos (PA)

Ensayos microbiológicos

De los tres expuestos se cubrirán los ensayos de tipo físico para fines de esta investigación ya que los demás requieren un nivel de complejidad agregada que no se dispone en los servicios de atención farmacéutica que puede elaborar las fórmulas magistrales.

2.5.1. Control de calidad de formulaciones

El control de calidad de los geles una vez formulados suele incluir varias pruebas diferentes para garantizar que el gel es adecuado para el uso previsto. Estas pruebas pueden incluir

Tabla 2-13: control de calidad de formulaciones

Tipos de pruebas	
Inspección visual:	El gel debe examinarse visualmente para detectar cualquier defecto, como burbujas o grietas.
Medición del pH:	El pH del gel debe estar dentro del rango apropiado para su uso previsto.
Medición de la viscosidad:	La viscosidad del gel debe estar dentro del rango apropiado para su uso previsto.
Resistencia del gel:	El gel debe tener la resistencia suficiente para soportar el peso del material que va a contener.
Prueba de esterilidad:	El gel debe ser estéril y estar libre de microorganismos.
Prueba de compatibilidad:	El gel debe ser compatible con cualquier otro material con el que vaya a entrar en contacto, como medicamentos o colorantes.
Caducidad:	El gel debe tener una larga vida útil y mantener sus propiedades durante el almacenamiento.

Fuente: (Tokita, Tanaka y Nishinari 2009, p. 75).

Realizado por: Paul Silva 2023.

Es importante señalar que las medidas específicas de control de calidad dependerán del tipo de gel y de su uso previsto, como tal los geles de uso tópico tienen menor robustez a los cambios que le puedan suceder como por el contrario sus contrapartes en geles de uso interno.

2.5.1.1. *Inspección Visual*

Al describir un gel, el color, el sabor y el olor pueden aportar información importante sobre su aspecto, calidad y usos potenciales.

Color: Un gel puede tener diversos colores, como transparente, opaco o de un tono específico. El color del gel puede indicar el tipo de ingredientes utilizados y si el gel es puro o se ha mezclado con otros ingredientes.

Adhesividad: La adhesividad de un gel puede indicar lo bien que se adhiere a las superficies. Un gel muy adhesivo se pegará bien a las superficies, mientras que un gel menos adhesivo no se pegará tan bien.

Sabor: Normalmente, los geles no están destinados a ser consumidos, por lo que el sabor no es un parámetro primordial a tener en cuenta. Sin embargo, si el gel contiene ingredientes destinados a ser ingeridos, su sabor puede dar una indicación de la calidad y pureza de los ingredientes. Como tal no exhibe ninguna característica resaltante.

Consistencia: La consistencia de un gel puede variar de espesa y gelatinosa a fina y fluida. La consistencia puede indicar el tipo de ingredientes utilizados y la concentración del agente gelificante.

Claridad: La claridad de un gel puede variar de transparente a opaco. Un gel transparente puede indicar que está elaborado con ingredientes de alta calidad, mientras que un gel opaco puede indicar que contiene impurezas o ha sido contaminado.

Viscosidad: La viscosidad de un gel puede indicar la resistencia del gel a fluir. Un gel de alta viscosidad será espeso y más difícil de verter, mientras que un gel de baja viscosidad será fino y más fácil de verter.

Olor: El olor del gel puede indicar el tipo de ingredientes utilizados y si el gel es puro o se ha mezclado con otros ingredientes. Un gel con un olor agradable puede indicar que está elaborado con ingredientes de alta calidad, mientras que un olor desagradable puede indicar que el gel contiene impurezas o ha sido contaminado.

2.5.2. *Estabilidad del medicamento*

La estabilidad de un medicamento se refiere a la capacidad del fármaco para mantener sus propiedades químicas y físicas a lo largo del tiempo. Esto incluye su potencia, pureza y composición. Un fármaco estable conservará su efecto terapéutico previsto, mientras que un fármaco no estable puede perder su potencia o contaminarse, lo que puede dar lugar a una disminución de la eficacia o incluso a efectos secundarios perjudiciales. (Allen y Ansel 2013, p. 228)

Hay varios factores que pueden afectar a la estabilidad de un fármaco, entre ellos:

Tabla 2-14: factores que pueden afectar a la estabilidad de un fármaco

Factores que afectan la estabilidad de un fármaco	
La temperatura:	Los cambios de temperatura pueden provocar reacciones químicas que degraden el medicamento.
Humedad:	Una humedad elevada puede hacer que el medicamento absorba humedad, lo que puede provocar cambios en sus propiedades químicas y físicas.
La luz:	La exposición a la luz puede provocar reacciones químicas que degraden el medicamento.
Oxígeno:	La exposición al oxígeno puede provocar reacciones químicas que pueden degradar el medicamento.
pH:	El pH del medicamento puede afectar a su estabilidad.
Caducidad:	La vida útil de un medicamento es la cantidad de tiempo que puede almacenarse y mantener sus propiedades y calidad previstas.
Interacción con otras sustancias:	El fármaco puede interactuar con otras sustancias y perder sus propiedades.

Realizado por: Paul Silva 2023.

Para garantizar la estabilidad de un medicamento, es importante almacenarlo adecuadamente (es decir, en un lugar fresco y seco, alejado de la luz solar directa, etc.) y utilizarlo dentro de la fecha de caducidad. Además, el fabricante debe realizar pruebas de estabilidad e indicar en el etiquetado la vida útil y las condiciones de almacenamiento.

2.5.2.1. Vida de estante

La vida útil es la cantidad de tiempo que un producto, como un gel, puede almacenarse y mantener sus propiedades y calidad previstas. La vida útil de un gel puede verse afectada por varios factores, entre ellos:

Tabla 2-15: Características de la vida útil

Características de la Vida Útil	
Ingredientes:	Los ingredientes utilizados en el gel pueden afectar a su estabilidad y vida útil. Por ejemplo, los geles que contienen agua tienen más probabilidades de estropearse o degradarse con el tiempo que los geles que no contienen agua.

Las condiciones de almacenamiento:	La temperatura, la humedad y la exposición a la luz de la zona de almacenamiento pueden afectar a la vida útil del gel. Los geles deben almacenarse en un lugar fresco y seco, lejos de la luz solar directa.
Envasado:	El envase utilizado para el gel puede afectar a su vida útil. Los geles envasados en recipientes herméticos tendrán una vida útil más larga que los envasados en recipientes que permiten la entrada de aire y humedad.
Presencia de conservantes:	La presencia de conservantes en el gel puede prolongar su vida útil al impedir el crecimiento de microorganismos.

Realizado por: Paul Silva 2023.

La vida útil de un gel también dependerá del uso al que se destine. Por ejemplo, los geles de uso tópico tienen una vida útil más corta que los de uso interno. Un detalle importante es que los geles de uso comercial indican dentro de su empaque, primario o secundario, y es un derecho como responsabilidad del Usuario revisar esta información antes de ser usado.

2.5.2.2. Pruebas para la vida Útil

Existen varias pruebas que pueden realizarse para determinar la vida útil de un gel, entre ellas:

Tabla 2-16: Tipos de pruebas

Tipos de Pruebas	
Prueba de envejecimiento acelerado:	Esta prueba consiste en exponer el gel a condiciones extremas, como altas temperaturas y/o humedad, para simular los efectos del envejecimiento durante un periodo de tiempo más corto. Esto permite determinar más rápidamente la vida útil del gel.
Prueba de estabilidad:	Esta prueba consiste en almacenar el gel en diversas condiciones, como diferentes temperaturas y niveles de humedad, para determinar cómo cambian las propiedades del gel con el paso del tiempo. Esto permite determinar la vida útil del gel en diferentes condiciones de almacenamiento.
Prueba de desafío microbiano:	Esta prueba consiste en introducir microorganismos en el gel para determinar su capacidad de resistencia al deterioro. Esto permite determinar la vida útil del gel en diferentes condiciones ambientales.
Análisis químico:	Esta prueba consiste en analizar la composición química del gel a lo largo del tiempo para determinar si hay cambios que puedan afectar a su vida útil
Pruebas físicas:	Esta prueba consiste en medir las propiedades físicas del gel, como la viscosidad, el pH y el aspecto, a lo largo del tiempo para determinar si hay algún cambio que pueda afectar a su vida útil.

Realizado por: Paul Silva 2023.

En rasgos generales estos son los tipos de pruebas que se pueden realizar sin embargo se debe recordar que estas varían en dependencia de del tipo de gel, tipo de uso, legislación pertinente, etc.

2.6. Urea

Es un compuesto de origen orgánico que se produce a partir del metabolismo de las proteínas ingeridas, que ha sido usado en la dermatología durante centurias, reconocidas sus propiedades como un agente emoliente y queratolítico, en condiciones asociadas como por ejemplo con la piel seca y escamada. De los casos más exitosos de tratamiento se pueden encontrar la:

- Ictiosis
- Psoriasis
- Dermatitis atópica / eczema
- Dermatitis inducida por radiación
- Dermatitis seborreica
- Onicomycosis
- Queratosis
- Prurito
- Uñas distróficas

Esto como agente principal, en colaboración con otros principios activos complementa su acción como agente penetrante. Dentro de los efectos adversos reportados esta la irritación moderada, en virtud de lo anterior se puede establecer a la Urea como un compuesto tópico seguro y tolerable sin toxicidad sistémica.

Los problemas relacionados con la piel han sido reportados desde el registro de la escritura antropológica, estos solucionados de varias formas entre distintas culturas han visto dentro de la Urea un denominador común efectivo para el tratamiento tópico, no solo en el pasado más bien a demostrado ser un bien de explotación científica en evolución.

Pero no se debe olvidar como los agentes más elementales pueden ser olvidados en perspectiva con los avances de la ciencia, estos que son sólidos y efectivos se ven opacados por sistemas complejos de altos matices interdisciplinarios; más sin embargo no se debe obnubilar ni caer en desesperación cuando dichos proyectos fallan en las terapias a las que fueron destinados, cuando no se muestran efectivos debemos retornar a las bases mismas de las ciencias que nos ofrecen resultados y respuestas como en el primer día en que fueron establecidas, este es el caso de la Urea.(Muñoz y Fernández 2012, p. 86)

Para identificarla en el mundo científico usamos las siguientes etiquetas:

Tabla 2-17: Identificadores de urea

Identificadores de Urea	
INCI (International Nomenclature of Cosmetic Ingredients)	Urea
EINECS/ELINCS (European Inventory of Existing Chemical Substances)	200-315-5
Aditivo alimenticio	E927b
Origen	Sintético

Fuente: («Urea ISDIN, una molécula con resultados probados en hidratación y exfoliación» [sin fecha])

Realizado por: Paul Silva 2023.

2.6.1. *Propiedades*

2.6.2. *Composición química*

La Urea es un compuesto orgánico químicamente estructurado por un grupo carbonil unido a dos aminas residuales, $\text{CO}(\text{NH}_2)_2$, se encuentra en mayor proporción en la orina, en el sudor y en la materia fecal. Es el principal producto terminal del metabolismo de las proteínas en los mamíferos, como los humanos. La orina humana contiene unos 20 g/L; un adulto elimina de 25 a 39 g diariamente. (Muñoz y Fernández 2012, p. 26)

Tabla 2-18: Propiedades químicas

Propiedades Químicas	
Formula	$\text{CH}_4\text{N}_2\text{O}$
Masa molar	60.06 g/mol
Densidad	1.32 g/cm ³
Punto de fusión	133°C
Acidez	0.18pKa
Apariencia	Blanco
Solubilidad en	Agua/glicerol/etanol

Realizado por: Paul Silva 2023.

2.6.2.1. *Bioquímica*

Dentro de la fisiología, la urea cumple un rol importante dentro de la depuración del organismo, este es el que se encarga de la excreción de compuestos nitrogenados. Como tal es una de las

fuentes de mayor cantidad de nitrógeno disponible, muy útil dentro del campo de la agricultura en donde es mejor utilizada por las plantas en la síntesis de sus propias proteínas, siendo proporcionalmente responsable de la producción de hojas, brotes y crecimiento en general.

Dentro del cuerpo humano este forma parte, en pequeñas proporciones, de corazón, pulmón, hígado y órganos reproductores. La urea es metabolizada en el hígado a través del ciclo de la Urea en los mamíferos en base a los aminoácidos ingeridos en la dieta diaria en forma de proteína, esta puede terminar en la orina, en donde forma el 80% del nitrógeno presente, o en las heces, pero en menor cantidad. (Muñoz y Fernández 2012, p. 65)

2.6.2.2. *Síntesis*

Dentro de los procesos capaces de sintetizar urea, a parte del biológico, se encuentran el proceso de Wöhler, la síntesis de Bosch-Meiser, el proceso KM-CDR, etc. Los procesos se diferencian a través del manejo de los componentes secundarios en cada etapa, en el primer método que estableció Friedrich Wöhler se produce urea a través del amoníaco sintético y el dióxido de carbono; en el segundo método utiliza dos reacciones, la primera trata la conversión del carbamato de amonio utilizando amoníaco líquido con dióxido de carbono gaseoso para terminar con la conversión de urea en una descomposición endotérmica liberando el producto deseado más agua. (Muñoz y Fernández 2012, p. 54)

2.6.2.3. *Usos y aplicaciones*

La urea ha tenido grandes aplicaciones dentro de varias áreas de interés humano, estos pueden ir desde la agricultura hasta las bondades ofrecidas en la dermatología. Como un ejemplo tenemos su efecto como proteolítico en el descaramiento de heridas como además su uso como agente bacteriostático en heridas.

En ejemplos más amplios tenemos:

Antiestático: Reduce la carga estática neutralizando la carga eléctrica de la superficie

Regulador del pH: Estabiliza el pH de los cosméticos

Humectante: mantiene el contenido de agua de un cosmético, así como el de la piel.

Acondicionador: Mantiene en buena condición la piel.

2.6.2.4. *Industria química*

Dentro de la industria se puede encontrar en varias áreas por su versatilidad y utilidad funcional dentro de los procesos de producción en masa en productos como:

- Plásticos

- Adhesivos
- Resinas
- Tintas
- Textiles
- Metales
- Tabaco
- Productos farmacéuticos
- Cosméticos
- Etc.

2.6.2.5. *Fertilizante*

La urea producida es principalmente utilizada como fertilizante, es la opción fundamental para el cultivo de cualquier clase, gracias a su aporte de nitrógeno incomparable a otras fuentes aporta los nutrientes necesarios para el crecimiento óptimo de plantas, en especial visto en los brotes, tallos y hojas. Este es colocado de manera directa sobre la tierra, con especial atención a su disposición ya que de otra manera el amoníaco se vaporiza resultando en pérdidas muy grandes. («Glosario: Urea» [sin fecha], p. 1)

2.6.2.6. *Suplemento alimenticio*

Esta es la principal forma de aporte de nitrógeno para el ganado de distinta clase, ya que al tener partes constitutivas fundamentales para el ensamble de proteínas dentro de los seres vivos se torna la forma más efectiva de incorporarla a la dieta, esto mezclándolo junto a la dieta cotidiana asegura buenos resultados. («Glosario: Urea» [2018], p. 1)

2.6.2.7. *Drogas estupefacientes*

A parte de las bases fundamentales para la producción de fármacos cabe destacar su uso dentro de las operaciones de escala mundial en el ritmo del narcotráfico, poniendo especial atención ya que es usado como adulterante para la fabricación de drogas como la metanfetamina. Dentro de la historia de los países se puede contar como la tenencia de recursos naturales puede someter o apoderar a una nación y esto no es excepción para las drogas de tráfico, países de alta adquisición económica pero con poco respaldo de recursos se ven atraídos a la idea de formar su propia droga antes de recurrir a la necesidad de traerla de otros países, este fenómeno no solo ha traído grandes miserias a los países productores durante décadas sino que ha condenado el progreso; con la

introducción de las drogas de síntesis química esto solo provoca nuevos horizontes de explotación aberrante, el problema no cambia solo aumenta de matices. («Glosario: Urea» [sin fecha], p. 1)

2.6.2.8. Complementarias

Como existen grandes aplicaciones para este compuesto por sus cualidades se puede destacar una de las más destacables en el último siglo, que corresponde al uso de la urea AUS32 aditivo que se utiliza para reducir las emisiones de dióxido de nitrógeno en la combustión de los motores de Diesel a través del método de reducción catalítica conocido como RCA. («Glosario: Urea» [sin fecha], p. 1)

2.6.2.9. Dermatología

El mecanismo de acción de la Urea se escapa de la precisión científica aun hoy en día, pero podemos tener una idea de los que ocurre realmente en su accionar, dados los efectos queratolíticos presumimos que son debidos a la ruptura de enlaces de hidrógenos en el estrato corneo, aflojando la queratina epidérmica, de esta forma aumenta los sitios de unión en los que se puede encontrar el agua. Otra forma de verlo es que al unir y reordenar el agua de los estratos más superficiales ayuda visiblemente en su humectación.

Estos efectos queratolíticos pueden ayudar en afecciones hiperqueratósicas como piel seca y áspera, dermatitis, psoriasis, xerosis, ictiosis, eccema, queratosis, queratosis pilaris, queratosis palmaris, queratodermia, durezas y durezas, uñas dañadas, encarnadas y desvitalizadas. Otra función evidente es la de descaramiento y promoción de la cicatrización normal de hiperqueratosis en lesiones superficiales, particularmente donde la cicatrización se retrasa por infección local, tejido necrótico, restos fibrinosos o purulentos o escaras. (Mahto 2018, p. 19)

A parte de lo mencionado la Urea puede exhibir los efectos antiinflamatorios y antibacteriales en pequeñas dosis hasta las concentraciones más altas en donde se convierte en queratolítico. Mencionando su importancia podemos citar su presencia en diferentes afecciones cutáneas.

Tabla 2-19: Ausencia de urea comparada con piel sana

Ausencia de Urea comparada con piel sana	
Afección	Falta de Urea %
Piel Seca	50%
Psoriasis	60%
Neuro dermatitis	70%

Fuente: (Bröckel, Meier y Wagner [sin fecha]).

Realizado por: Paul Silva 2023.

Como en cualquier procedimiento farmacéutico, aquello de lo que falta en el cuerpo debe de suministrarse desde afuera.

2.6.3. Propiedades farmacológicas

2.6.3.1. Queratolítico

Los estudios a través del tiempo han demostrado las capacidades de la Urea en los campos de queratolítosis/ emoliente a través de estos campos:

- Reducción de la pérdida de agua del estrato transdérmico
- Hidratación del estrato corneo
- Reportes clínicos

Como tal la urea cambia las propiedades de la piel, siendo más específicos nos damos cuenta de que estos cambios incluyen la inducción transformativa de las proteínas en campos como el desdoblamiento, solubilización y desnaturalización. A través de estos procesos es como se puede afectar la disposición cuaternaria de la queratina en la piel, al romper los enlaces de hidrógenos, sin provocar daños en la barrera natural de la piel; este efecto es el que provoca que la piel se vuelva más delgada, como en una hipótesis también se planteaba que el efecto de la urea podía incurrir en la síntesis de nuevas células epiteliales al influir en el ADN.

A través de la combinación con otros componentes, como el ácido salicílico, se predice el aumento de su propiedad queratolítica aumentando la eficacia de las terapias tópicas. (Muñoz y Fernández 2012, p. 42)

2.6.3.2. Mejoramiento de la penetración

Los estudios realizados sobre este campo demuestran que la Urea puede mejorar la penetración de algunas drogas por vía tópica, como esteroides tópicos o antifúngicos de la misma clase, como tal estas sustancias pueden permear la barrera protectora que es la piel. Los estudios concomitantes del uso de la urea con esteroides tópicos arrojan resultados alentadores, en un estudio realizado con dos bases de urea, en un estudio realizado con dos bases de urea, crema base de urea y una base estabilizante emulsificada de urea ambas al 10%, sobre la piel de cerdo demostró que la primera tiene una capacidad mejorada en su efectividad. Un segundo estudio demuestra que el uso de urea al 10% aumenta la penetración de la hidrocortisona y el acetónido de triamcinolona por un factor del 50%. (Muñoz y Fernández 2012, p. 53)

2.6.4. *Tratamientos disponibles*

La Urea ofrece dos posibilidades de tratamiento en dependencia de su vía de administración, tenemos:

Parenteral. Actúa como diurético osmótico que reduce la presión intracraneal en el edema cerebral o en el caso glaucoma

Tópica. Actúa como hidratante en combate contra la xerosis y al eliminar la onicomycosis en uñas distróficas

2.6.5. *Productos con urea*

Las manufactureras producen varios y bastantes productos con Urea para diferentes.

Tabla 2-20: Productos con urea

Nombre Comercial	Mano factura	Formulación	Vehículo
Carmol 40	Doak dermatologics	40% urea	Loción, crema, gel
U-ker a	TaroPharma	40% urea	Crema emoliente
Urealac	Hi-tech Pharmacal Co.	50% urea	Suspensión Tópica con ácido láctico y ácido salicílico
Umecta	Innocutis	40% urea	Emulsión, suspensión tópica, suspensión de esmalte para uñas con aplicador
Vanamide	Dermik Laboratories	40% urea	Crema
Kerol	Doak Dermatologics	50% urea	Emulsión en undecilenato de zinc y ácido láctico
RE U40	River's Edge	40% urea	Espuma

Realizado por: Paul Silva 2023.

2.6.6. *Indicaciones y dosificación*

En dependencia de su aplicación se sigue:

Tabla 2-21: Administración intravenosa

PX	Dosis g/kg	Tipo
Adultos	0.5-1.5	Infusión
Niños > 2 años	0.5-1.5	Infusión lenta
Niños < 2 años	0.1	Infusión lenta

Realizado por: Paul Silva 2023.

Tabla 2-22: Administración tópica

PX	Dosis %	Tipo
Adultos y niños	10-20-30	Infusión

Realizado por: Paul Silva 2023.

2.6.7. *Contraindicaciones*

En el caso de administración oral los efectos sobre los sistemas hematológicos, nervioso central o digestivo se previenen estando por debajo del 30% de concentración de Urea sin exceder los 4ml/min además de contar con la debida hidratación en el paciente, la posición horizontal también es recomendable. Como el caso diurético de urea es usado se debe prever el desequilibrio electroquímico con los signos de hipovolemia y similares, de aquí se deduce que la Urea esta contraindicada en pacientes con deshidratación, insuficiencia hepática y hemorragias intracraneal activa, dependiendo sus casos peculiares. (Muñoz y Fernández 2012, p. 89)

2.7. **Excipientes**

2.7.1. *Carbopol*

El compuesto Carbopol es el nombre comercial con el que es conocido el también llamado carbómero es un polímero polivinilcarboxílico que tiene como características principales el de funcionar como un agente suspensor y estabilizador para emulsiones, más bien dicho es un agente gelificante, o para el enmascaramiento del sabor; adicionalmente es un modificador reológico o espesante, funciona como aglutinante de tabletas y como agente de bioadhesión también es reconocido.

Su mayor uso es el de aplicarse en la preparación de geles, suspensiones, soluciones, semisólidos y en solidos orales. Destaca la función dentro de la aplicación en formulas tópicas en concentraciones de 0.5-3%; en la misma concentración en dosis orales con liberación inmediata y en un rango de 5-10% en formulaciones de liberación prolongada finalmente en soluciones y suspensiones orales se allá entre el 0.2-1%. También ayuda a crear una textura suave y cremosa, y puede mejorar la untabilidad y la sensación del producto final.

(«Carbopol® 974P NF Polymer - Liberación oral controlada y formulaciones para disimular sabores, aplicaciones mucosas y tópicas - Lubrizol» [sin fecha])

El carbómero es un polvo blanco que es hidrófobo (intolerante al agua) y necesita neutralizarse con un álcali, como la trietanolamina (TEA), para formar un gel transparente. Algunos de los productos en que se puede destacar su uso es en:

- Geles de peinado

- Champús y acondicionadores
- Baños de burbujas
- Pasta de dientes
- Desinfectantes para manos
- Lociones y cremas
- Maquillaje y protectores solares

2.7.2. *Trietanolamina (TEA)*

La trietanolamina, también conocida como 2,2',2''-nitrilotrietanol o trihidroxiethylamina, se utiliza para regular el pH al actuar como una base en preparados cosméticos para una gran variedad de productos, como:

- Lociones para la piel
- Geles
- Cremas hidratantes
- Champús
- Espumas de afeitar
- Champús y acondicionadores
- Baños de burbujas
- Pasta de dientes
- Desinfectantes de manos
- Lociones y cremas
- Maquillaje y protectores solares

La trietanolamina (TEA) es un compuesto orgánico que se utiliza habitualmente en la industria cosmética y del cuidado personal como ajustador del pH, emulsionante y tensioactivo. Es un líquido incoloro y viscoso que suele utilizarse junto con carbómeros (como Carbopol) como agente neutralizante para formar geles transparentes. La TEA es una base fuerte, y es capaz de neutralizar los grupos de ácido carboxílico de los carbómeros, lo que les permite formar geles. El proceso de gelificación aumenta la viscosidad de la solución, y el pH del producto final se ajusta al nivel deseado. La TEA también se utiliza como emulsionante, lo que significa que ayuda a mezclar de forma estable ingredientes a base de agua y aceite. Esto permite crear productos con una textura suave y consistente. Además, la TEA puede actuar como tensioactivo, lo que significa que puede ayudar a reducir la tensión superficial de los líquidos, permitiendo una mejor extensión y humectación.

Una particularidad de las aminas es que pueden crear nitrosamidas, dada la naturaleza de la TEA cabe destacar que las concentraciones en que se aplica no representan algún riesgo para la salud adicionalmente se estipula que las nitrosamidas no pueden penetrar la piel.

(«Pharmaskincare» 2009) («Triethanolamine» [sin fecha])

2.7.3. Glicerina

La glicerina o glicerol es un líquido de aspecto incoloro, viscoso a temperatura de 25°C, utilizado en cosmética como protector epidérmico y humectante ayudado a mantener la hidratación de la piel coadyuvando al problema como el acné y la dermatitis. Básicamente es un alcohol con tres grupos hidroxilos. Se debe a que el glicerol es usado por mucho tiempo por la humanidad que sabemos que no presenta ningún riesgo para la salud, respecto a su toxicidad podemos decir que la dosis letal media en ratas es de 12600mg por kg. (PubChem [sin fecha], p. 1)

2.8. Problemas dermatológicos

2.8.1. Ictiosis

Es complicación dermatológica que reúne un conjunto de características como lo es la piel seca, gruesa y escamosa. La forma más común que se adquiere toma el nombre de *Ichthyosis vulgaris* aunque existen otras formas de piel escamosa ictiosiforme. La urea aplicada tópicamente ha demostrado ser efectiva en el tratamiento de esta particular forma dermatológica, respaldada por la opinión profesional, como contraste de estudio tenemos la eficacia de control sintomática de la patología anteriormente descrita de la Urea al 10% contrapuesta al 1% de la crema de hidrocortisona, incluso contra una pomada de ácido salicílico al 2% y humectantes basados en parafina.

Los beneficios pueden ser resultado de la unión de propiedades de la urea, entre las que destacamos la queratolítica, humectante, barrera protectora y antimicrobial.

2.8.2. Xerosis

Este término hace referencia a la piel seca, en cuyos casos estos sean particulares no solo limitándose sino también incluyendo las membranas bucales u oftálmicas. La administración típica corresponde a una concentración del 10% ayudando al proceso de humectación, un beneficio adicional se puede ver en la reducción de la pérdida de agua transdérmica, este mismo es uno de los elementos de evaluación usados en la medición de humectación de la piel.

En un estudio se puede apreciar como la crema es un vehículo más apropiado que el uso de espuma. (Draelos y Thaman 2006, p. 85)

2.8.3. *Dermatitis ectópica*

Esta patología puede ser referida como Eczema, se trata de una condición crónica de salud que afecta la piel resultando en enrojecimiento, picazón, resequedad y en algunos casos incluso asociar infecciones. Dentro de los estudios recopilados se puede ver como mejora la condición humectante de la piel, juntamente con la pérdida de agua transdérmica. La aplicación de la urea en concentraciones del 10% demuestra ser una buena opción, aunque siempre se puede aumentar el uso de hidrocortisona al 1% o incluso el uso combinado de betametasona-17-valerato siendo igualmente efectivas aumentando el rango aplicable. (Draelos y Thaman 2006, p. 85)

2.8.4. *Dermatitis de contacto*

Reconocible por su forma de sarpullido que provoca picazón, enrojecimiento, dolor o inflamación luego del contacto con una sustancia, esta fue una reacción estudiada bajo parámetros de doble ciego buscando las relaciones de efectividad de crema al 1% hidrocortisona, 10% urea, 1% ácido láctico en contra de crema al 0.05% de betametasona-17, dipropionato-21 (DiproDerm). Los resultados alegan que la efectividad de las ultimas cremas es significativamente mejor que las primeras, pero se sugiere tener precaución debido a que se tratan de cremas con esteroides que al largo plazo pueden generar una dermatofobia. (Draelos y Thaman 2006, p. 85)

2.8.5. *Psoriasis/ dermatitis seborreica*

Condición médica que refiere la acumulación de células cutáneas que consecuentemente forman escamas y manchas secas que producen comezón. Al aplicarse urea en esta zona aumenta la hidratación, al mismo tiempo la capacidad de hidratación y la pérdida de agua transdérmica, se destaca la combinación con dithranol. La terapia con el componente en solitario al 10% fue encontrada inofensiva sin efectos secundarios más allá de limitados y ocasionales picazones y enrojecimientos; un detalle a destacar es que la adición de dithranol puede colorear la piel y la ropa de un tono café purpureo. (Draelos y Thaman 2006, p. 85)

2.8.6. *Prurito*

Aun no existe el suficiente respaldo científico acerca de la efectividad de la Urea en el tratamiento del prurito, en uno de los pocos estudios realizado establece la respuesta en pacientes contra

placebos en el contexto de prurito inducido por tripsina como irritante midiendo la duración de la sensación de la picazón; como resultado se obtiene que efectivamente la urea provee un efecto profiláctico en cada caso. (Draeos y Thaman 2006, p. 87)

CAPÍTULO III

3. MARCO METODOLÓGICO

3.1. Descripción de procesos

3.1.1. Lugar y pruebas de ensayo

El presente proyecto tuvo lugar en:

- Laboratorio de Tecnológica Farmacéutica de la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo
- Laboratorio del Bioterio de la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo
- Laboratorio de Bromatología de la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo

3.1.2. Adquisición

- La Urea fue adquirida como reactivo de laboratorio con grado analítico
- El Carbopol fue adquirido como reactivo de laboratorio con grado analítico
- El Glicerol fue adquirido como reactivo de laboratorio con grado analítico
- El agua destilada fue adquirida como reactivo de laboratorio
- La TEA fue adquirida como reactivo de laboratorio con grado analítico

3.1.3. Procesamiento de materiales

Todos los materiales fueron adquiridos y manejados bajo los estándares de compra y almacenamiento de tipo analítico, registrados bajo las órdenes para el mantenimiento de calidad y línea de proceso.

3.1.4. Factores de estudio

3.1.4.1. Variables Independientes

- Temperatura de almacenamiento
- pH del gel en las fases de almacenamiento
- Concentración del principio activo
- Cantidad de TEA agregada
- Tipo de envase

3.1.4.2. *Variables Dependientes*

- Factores organolépticos inherentes durante las fases de almacenamiento
- Viscosidad

3.2. **Métodos, técnicas e instrumentos de investigación**

3.2.1. *Métodos de investigación*

El presente trabajo se basó en un diseño experimental, se utilizó un diseño experimental porque este trabajo maneja variables y por ende se necesita corroborar o descartar hipótesis.

3.2.2. *Técnicas de investigación*

- La elaboración y su control de calidad manejado bajo las condiciones de diseño es una técnica de investigación que se utilizó durante el presente trabajo ya que esta técnica permitió la manipulación de las variables y de esta manera tener varios resultados, además que con el fin de obtener productos de calidad se realizaron varias formulaciones hasta obtener los productos adecuados.
- La observación es una técnica de investigación fundamental para todo tipo de investigación por lo que fue indispensable para el presente trabajo siendo que mediante la observación se logró obtener algunos parámetros clave para conseguir el gel idóneo que cumpla con los estándares químicos y microbiológicos.

3.2.3. *Materiales para la formulación*

Los materiales Base para la investigación corresponden a los materiales de uso de laboratorio con su respectivo grado analítico como se sucede en caso de la Urea.

3.2.4. *Materiales, reactivos y sustancias*

Tabla 3-1: Materiales, reactivos y Sustancias

Materiales
Envases
Vaso de precipitación
Varilla de agitación
Papel filtro

Trípode
Gotero
Termómetro
Pipeta Volumétrica
Probeta
Piseta
Espátula
Embudo
Picnómetro
Pie de Rey
Reactivos
Carbopol 940
Trietanolamina
Urea
Sustancias
Agua Destilada
Agua Potable
Glicerina
TEA
Equipos
Máquina de alto corte
Balanza grado Analítica
pHmetro
viscosímetro
Computadora
Cámara de análisis
Refractómetro
Calculadora

Fuente: (Alía Fernández-Montes 2004b).

Realizado por: Paul Silva 2023.

3.2.5. *Instrumentos de investigación*

Los instrumentos de investigación son herramientas o métodos utilizados por los investigadores para recopilar datos y analizar información con el fin de responder a una pregunta de investigación o probar una hipótesis se han utilizado los siguientes instrumentos de investigación.

- Estudios de observación
- Pruebas y evaluaciones

- Experimentos
- Estudios de casos experimental
- Fuentes de datos secundarias (artículos de revistas científicas, experiencias de laboratorio, memorias de trabajo, libros académicos, protocolos de trabajo)

La elección del instrumento de investigación dependió de la pregunta de investigación, el tipo de datos necesarios y la población estudiada, para continuar con el proceso hemos seleccionado los estudios de observación, pruebas, evaluaciones y experimentos en la parte práctica mientras que para el apoyo bibliográfica se ha escogido fuentes de datos secundarias

3.2.6. Inspección visual

Al describir un gel, el color, el sabor y el olor pueden aportar información importante sobre su aspecto, calidad y usos potenciales.

Color: Un gel puede tener diversos colores, como transparente, opaco o de un tono específico. El color del gel puede indicar el tipo de ingredientes utilizados y si el gel es puro o se ha mezclado con otros ingredientes conjuntamente se puede enfocar en la claridad de un gel, esta puede variar de transparente a opaco. Un gel transparente puede indicar que está elaborado con ingredientes de alta calidad, mientras que un gel opaco puede indicar que contiene impurezas o ha sido contaminado.

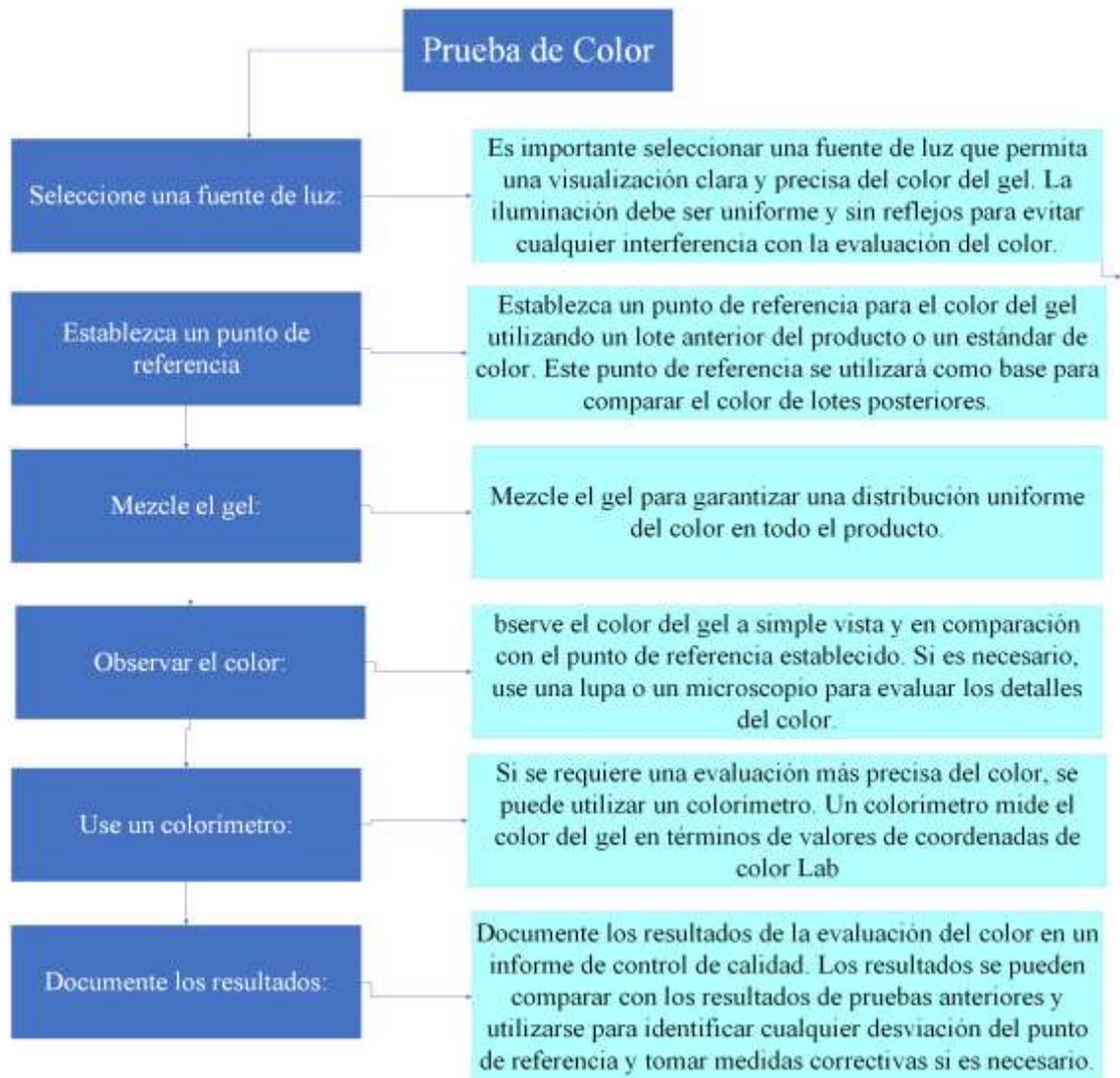
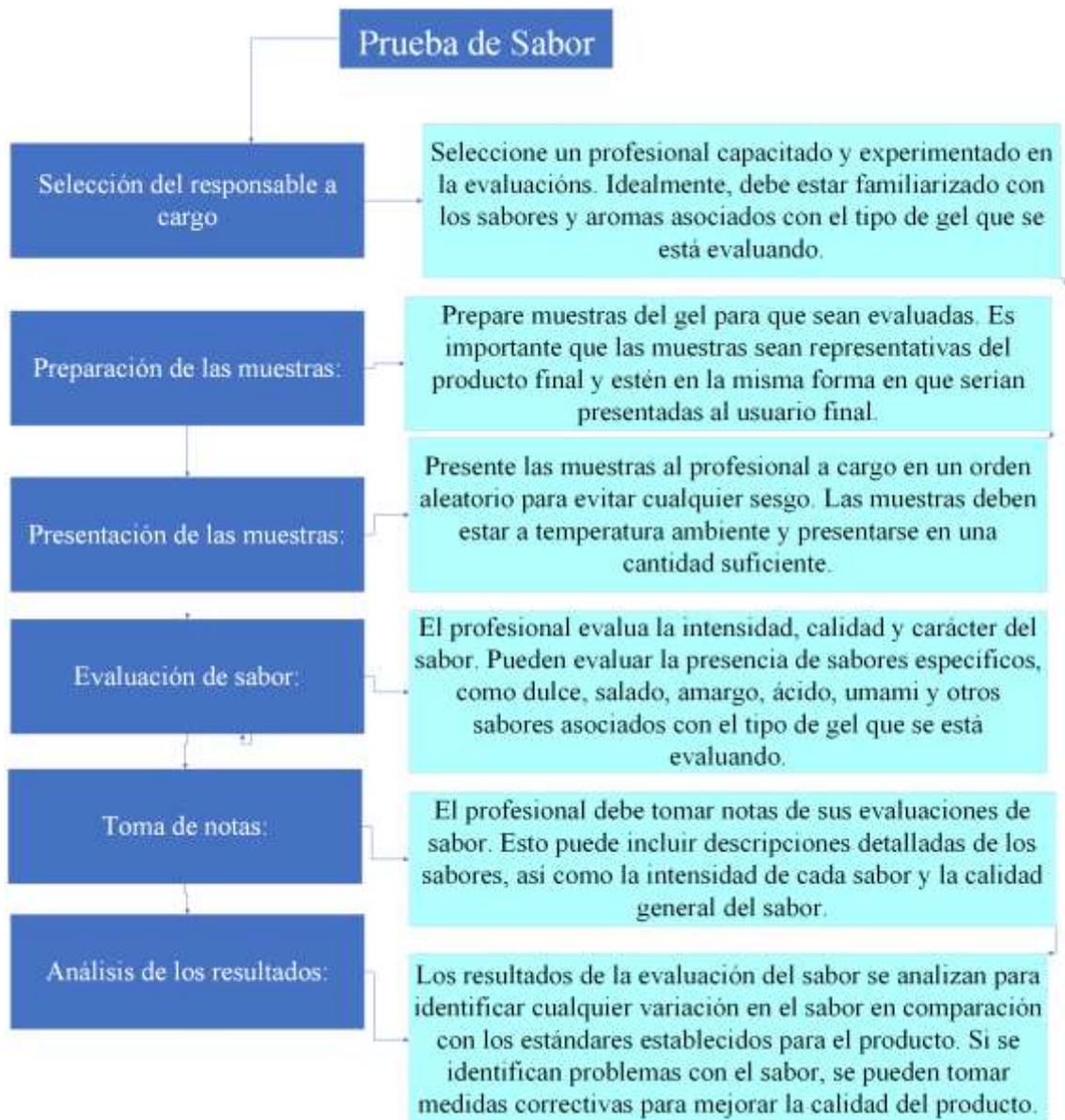


Ilustración 3-1: Diseño para la prueba de Color

Realizado por: Paul Silva 2023.

Sabor: Normalmente, los geles no están destinados a ser consumidos, por lo que el sabor no es un parámetro primordial a tener en cuenta. Sin embargo, si el gel contiene ingredientes destinados a ser ingeridos, su sabor puede dar una indicación de la calidad y pureza de los ingredientes. Como tal no exhibe ninguna característica resaltable.



Ilustraci3n 3-2: Dise1o para la prueba de Sabor

Realizado por: Paul Silva 2023.

Olor: El olor del gel puede indicar el tipo de ingredientes utilizados y si el gel es puro o se ha mezclado con otros ingredientes. Un gel con un olor agradable puede indicar que est1 elaborado con ingredientes de alta calidad, mientras que un olor desagradable puede indicar que el gel contiene impurezas o ha sido contaminado.

Consistencia: La consistencia de un gel puede variar de espesa y gelatinosa a fina y fluida. La consistencia puede indicar el tipo de ingredientes utilizados y la concentraci3n del agente gelificante.

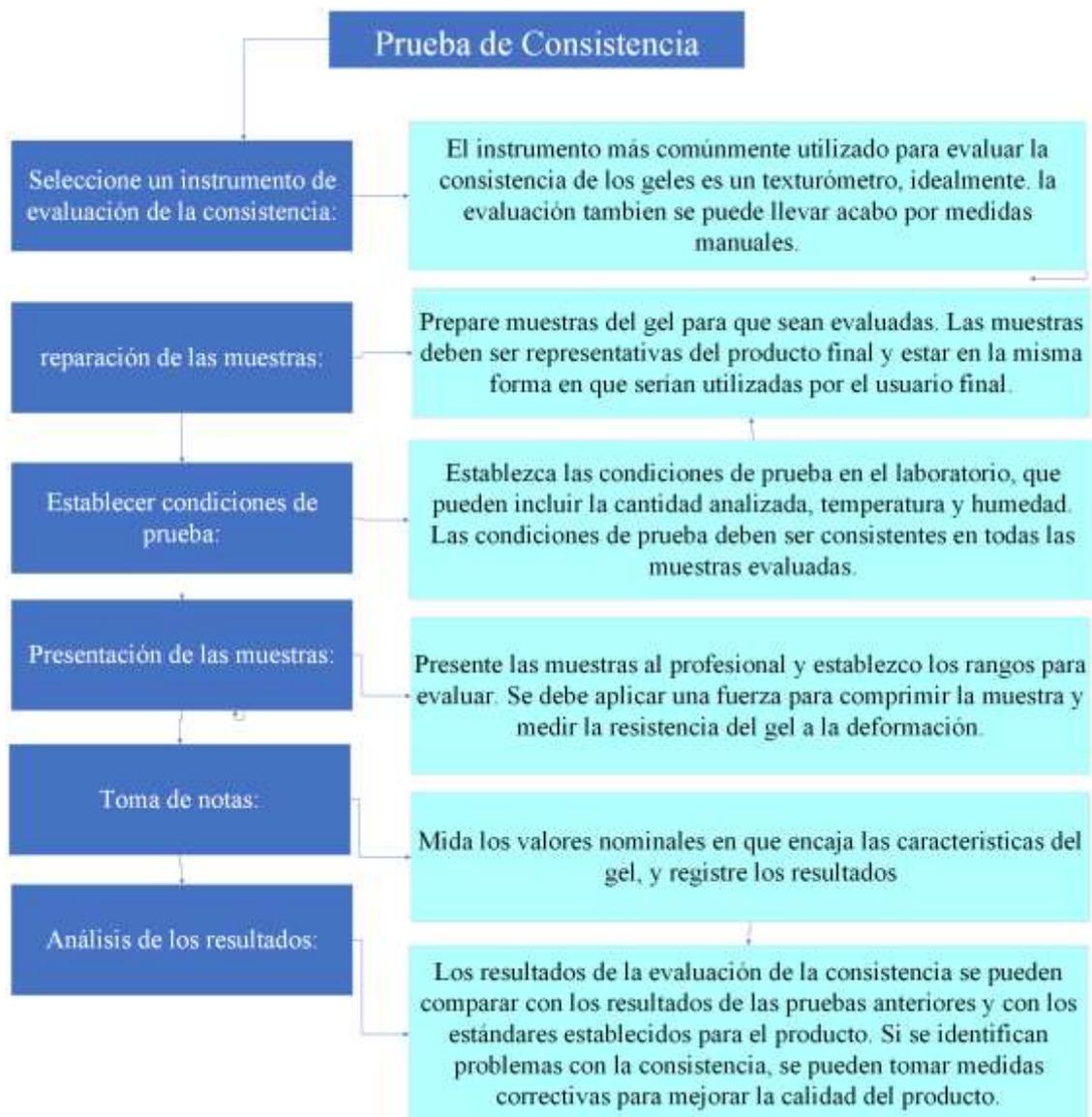


Ilustración 3-3: Diseño para la prueba de Consistencia

Realizado por: Paul Silva 2023.

Viscosidad: La viscosidad de un gel puede indicar la resistencia del gel a fluir. Un gel de alta viscosidad será espeso y más difícil de verter, mientras que un gel de baja viscosidad será fino y más fácil de verter.

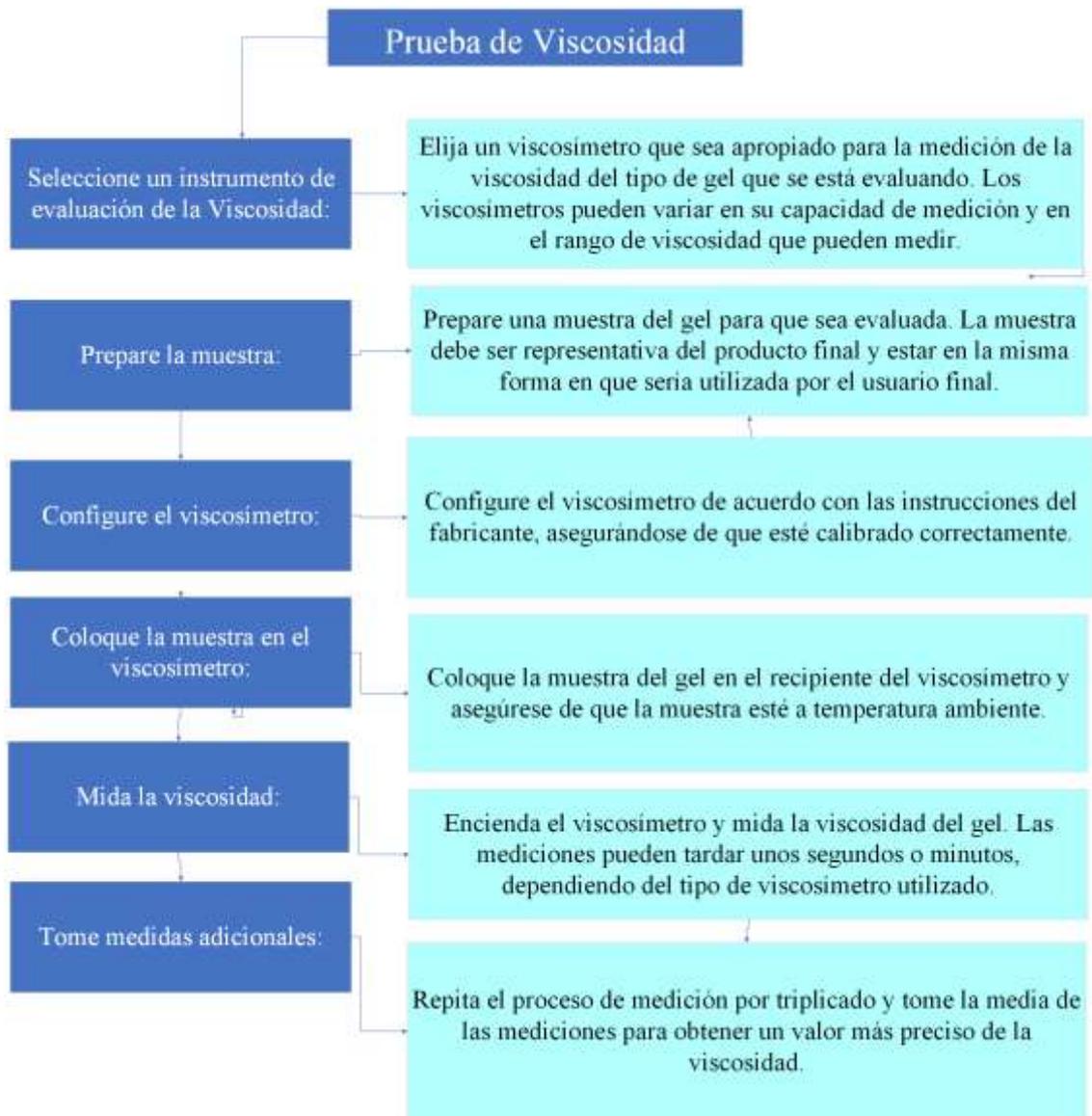


Ilustración 3-4: Diseño para la prueba de Viscosidad

Realizado por: Paul Silva 2023.

pH: El pH en un gel se refiere a la medida de la acidez o alcalinidad del gel. El pH se mide en una escala que va de 0 a 14, donde un valor de 7 es neutral, valores por debajo de 7 indican acidez y valores por encima de 7 indican alcalinidad.



Ilustración 3-5: Diseño para la prueba de pH

Realizado por: Paul Silva 2023.

Extensibilidad: La extensibilidad en geles se refiere a la capacidad de un gel para estirarse o deformarse bajo una carga o fuerza aplicada. Es una medida de la cantidad de deformación que un gel puede soportar sin romperse y es una propiedad importante a considerar en la evaluación de la textura y la consistencia de un gel.

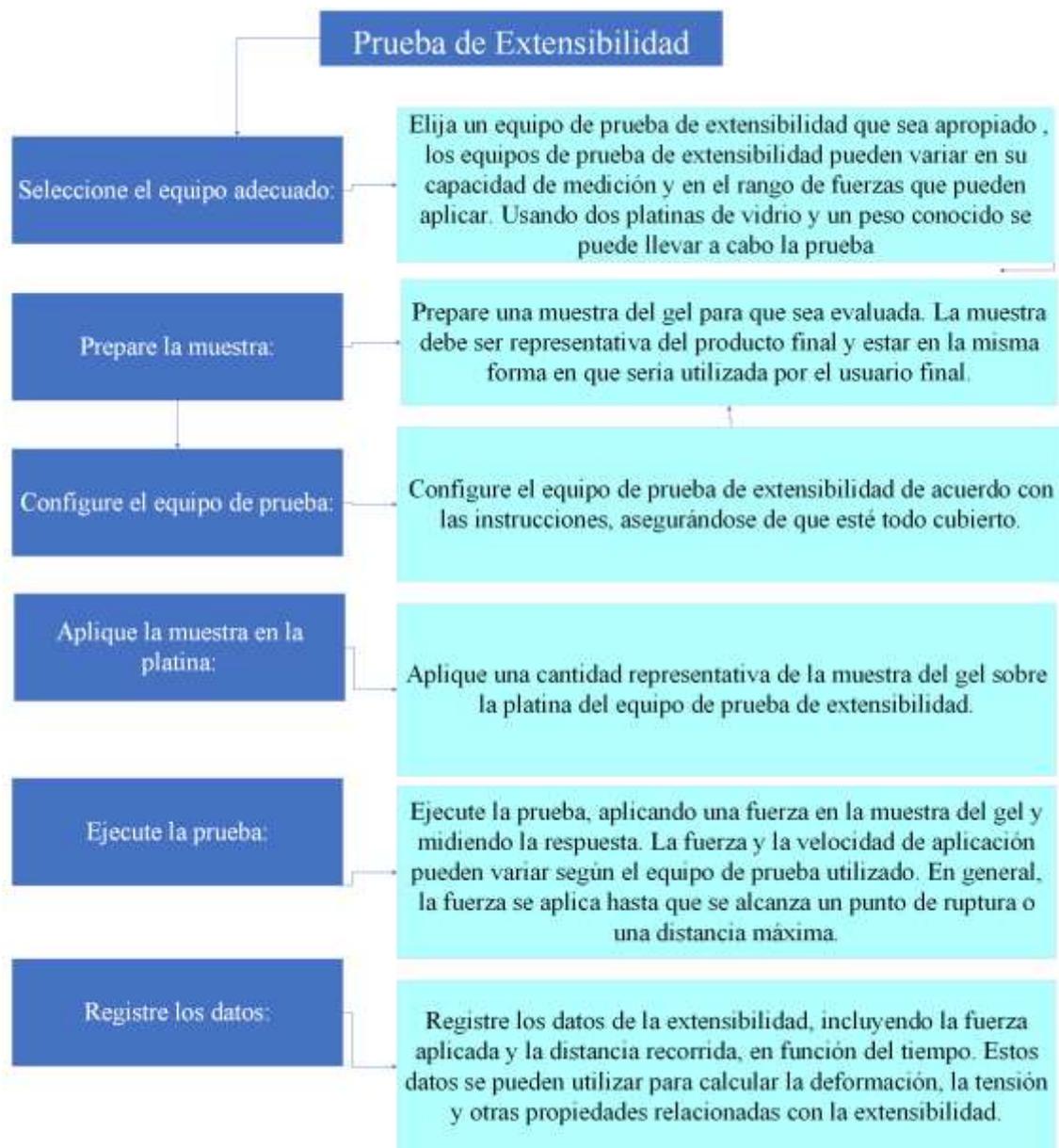


Ilustración 3-6: Diseño para la prueba de Extensibilidad

Realizado por: Paul Silva 2023.

3.2.7. *Proceso de preparación de gel*

Se procede de la siguiente forma:

Tabla 3-2: Proceso para la elaboración de Gel de Urea

Elaboración del gel de Urea	
1	Pesar en balanza analítica: Carbopol Glicerina Urea
2	Medir la cantidad adecuada de:

	Agua
3	Dispersar el Carbopol en una solución glicerinada de agua
4	Agregar paulatinamente el Carbopol hasta completa disolución
5	Envasar de 12-24H sin sol ni humedad
6	Agregar TEA hasta alcanzar pH estable o Gelificación
4	En caso de utilizar equipo de corte; agregar el carbopol paulatinamente hasta completa homogenización. Agregar TEA hasta llegar pH 7 o gelificación

Realizado por: Paul Silva 2023.

Los casos en donde se dispone de equipo para homogenizar se disponen de más tiempo para la elaboración de los ensayos posteriores ya que se elimina el periodo de reposo necesario para la homogenización del carbopol en la solución de agua glicerinada.

3.2.8. Control de calidad

3.2.8.1. Control de calidad Urea

El control de calidad de la Urea se realiza de acuerdo con el análisis retrospectivo de los lineamientos de almacenamiento y cuidado de reactivo dentro del laboratorio, al ser un reactivo puro de grado de análisis dentro de la investigación se deduce su nivel de calidad asociado.

3.2.8.2. Determinación de la Cantidad adecuadas para la formulación

Para preparar tres lotes de gel de Urea se procede la siguiente forma:

Tabla 3-3: Proceso para la elaboración de tres formulaciones

Preparación de Gel de Urea al 5%	
Componentes	Cantidades
Carbopol	4.275 g
TEA	6.5 ml
Glicerina	36 g
Urea	28.5 g
Agua	c.s.p 570 ml
Preparación de Gel de Urea al 8%	
Componentes	Cantidades
Carbopol	4.275 g
TEA	5.3 ml
Glicerina	36 g
Urea	45.6 g

Agua	c.s.p 570 ml
Preparación de Gel de Urea al 10%	
Componentes	Cantidades
Carbopol	4.275 g
TEA	3.7 ml
Glicerina	36 g
Urea	57 g
Agua	c.s.p 570 ml

Realizado por: Paul Silva 2023.

3.2.8.3. *Determinación Organoléptica*

- Referente al Olor

Se prosigue de la siguiente manera:

Tabla 3-4: Proceso para la determinación de Olor

Determinación Olor	
1	Recortar una tira de papel de aproximadamente 1cm de ancho y 5 cm de largo
2	Sumergir dentro del gel
3	Apreciar el olor emanado
4	Anotar resultados

Realizado por: Paul Silva 2023.

- Referente al Color

Se prosigue de la siguiente manera:

Tabla 3-5: Proceso para la determinación de Color

Determinación Color	
1	Colocar una muestra de gel en un tubo de ensayo
2	Llenar aproximadamente hasta 1/3 de la capacidad máxima
3	Determinar el color en contraste con una superficie blanca
4	Prestar atención a Traslucidez, Partículas, Sedimentación, Separación, etc.
5	Anotar resultados

Realizado por: Paul Silva 2023.

- Referente al Sabor

Se prosigue de la siguiente manera:

Tabla 3-6: Proceso para la determinación de Sabor

Determinación Sabor	
1	Colocar una muestra de gel la palma de la mano
2	Establecer contacto momentáneo con la punta de la lengua
3	Identificar el sabor del gel
5	Anotar resultados

Realizado por: Paul Silva 2023.

3.2.8.4. *Determinación del índice de refracción*

Se prosigue de la siguiente manera:

Tabla 3-7: Proceso para la determinación del Índice de Refracción

Determinación del Índice de Refracción	
	Calibración
1	Colocar sobre el prisma del Equipo una gota de agua destilada con una pizeta
2	Ajustar la zona del espectro visible ubicándose en la línea límite del campo visual
3	Colocar la intersección del retículo sobre la línea delimitante del campo claro/oscuro mediante la manilla del compensador cromático
4	Terminar con la Calibración
	Ensayo del Índice de refracción
1	Colocar una gota de la muestra sobre el prisma del equipo
2	Cerrar el prisma y enfocar la luz por medio del espejo
3	Proceder de la misma forma que con el agua
4	Repetir las lecturas por triplicado
5	Anotar Resultados

Realizado por: Paul Silva 2023.

Las lecturas no deben de diferir más allá de un orden de milésimas

3.2.8.5. *Determinación del pH*

Se prosigue de la siguiente manera:

Tabla 3-8: Proceso para la determinación del pH

Determinación del pH	
	Calibración del Equipo
1	Colocar al equipo en modo calibración
2	Tener al alcance las soluciones estándar junto con agua destilada
3	Limpiar el bulbo de análisis
4	Medir las soluciones estándar en orden ascendente.

5	Terminar la calibración del Equipo
	Ensayo de pH
1	Colocar una muestra de gel en un vaso de precipitación pequeño
2	Introducir el bulbo de análisis del pHmetro en la muestra
3	Realizar la medición lavando el bulbo entre mediciones
4	Anotar Resultados

Realizado por: Paul Silva 2023.

3.2.8.6. *Determinación de extensibilidad*

Se prosigue de la siguiente manera:

Tabla 3-9: Proceso para la determinación de la extensibilidad

Determinación de extensibilidad	
1	Pesar una cantidad de 0.2-0.02 g de muestra de gel
2	Colocar sobre una superficie de vidrio
3	Se presiona con una segunda superficie de vidrio encima
4	Colocamos una pesa de peso conocido, 100 g, encima por un minuto
5	El área originada es la variable de estudio
6	Anotar resultados

Realizado por: Paul Silva 2023.

3.2.8.7. *Determinación viscosidad*

Se prosigue de la siguiente manera:

Tabla 3-10: Proceso para la determinación de la viscosidad

Determinación de Viscosidad	
1	Preparar una muestra de gel
2	Se introduce dentro del Viscosímetro
3	Anotamos la respuesta del equipo

Realizado por: Paul Silva 2023.

3.2.8.8. *Determinación presencia de grumos*

Se prosigue de la siguiente manera:

Tabla 3-11: Proceso para la determinación de presencia de Grumos

Determinación de presencia de grumos	
1	Tomar una muestra de gel con los dedos
2	Aplicar sobre el dorso de la mano
3	Observar la presencia o la ausencia de grumos
4	Anotar resultados

Realizado por: Paul Silva 2023.

3.2.8.9. *Determinación Untuosidad*

Se prosigue de la siguiente manera:

Tabla 3-12: Proceso para la determinación de Untuosidad

Determinación de Untuosidad	
1	Tomar una muestra de gel con los dedos
2	Aplicar sobre el dorso de la mano
3	Observar si existe rastros de oleosidad
4	Anotar resultados

Realizado por: Paul Silva 2023.

3.2.8.10. *Determinación de Termorresistencia*

Se prosigue de la siguiente manera:

Tabla 3-13: Proceso para la determinación de la Termorresistencia

Determinación de termorresistencia	
1	Preparar una muestra de gel
2	Colocar en una cámara a 37°C por doce horas
3	Anotar resultados

Realizado por: Paul Silva 2023.

3.2.8.11. *Análisis microbiológico*

Se prefiere que no existan cambios de tipo químico o físico en la muestra al finalizar la prueba. Los análisis microbiológicos consisten en comprobar varios aspectos como es la capacidad de conservación, condiciones de higiene durante la producción y la posible presencia de microorganismos (Iriarte R, 2006)

3.2.9. Necesidades terapéuticas

Para seguir con los lineamientos de la ICH Q8 se ha propuesto seguir con las siguientes necesidades terapéuticas que deben considerarse para la producción de gel de Urea.

- Concentración de urea requerida para un tratamiento efectivo
- Nivel de hidratación requerido para la piel
- Consideraciones de seguridad, como irritación o reacciones alérgicas
- Consideraciones de estética, como textura y apariencia del gel
- Consideraciones de usabilidad, como la aplicación y el tiempo de secado
- Consideraciones de durabilidad, como la estabilidad a largo plazo y la resistencia a la separación
- Consideraciones de costo y accesibilidad

3.2.10. Diseño Taguchi

Establecemos un diseño Taguchi L3 de 3*3 con tres repeticiones para las siguientes variables críticas a fin de establecer la relación con la densidad y la estabilidad de la formulación propuesta para el gel de Urea:

Tabla 3-14: Establecimiento de la Prueba ortogonal Taguchi

Experimento	Concentración	Envasado	pH	Extensibilidad	Estabilidad	Viscosidad
1	5%	Envasado Opaco	6			
2	5%	Envasado Opaco	6			
3	5%	Envasado Opaco	6			
4	8%	Envasado Traslucido	5			
5	8%	Envasado Traslucido	5			
6	8%	Envasado Traslucido	5			
7	10%	Dispensador	4			
8	10%	Dispensador	4			
9	10%	Dispensador	4			

Realizado por: Paul Silva 2023.

Mediante el siguiente arreglo se pretende estudiar tres factores dependientes a través de la manipulación de los factores independientes con el propósito de establecer la mejor formulación para el gel de Urea.

3.2.11. Control de estabilidad

Para diseñar un control de estabilidad de quince días para un gel, es importante establecer los siguientes pasos:

Determinar los parámetros de calidad del gel: Es importante conocer los parámetros de calidad críticos del gel, como la apariencia, el pH, la viscosidad, la densidad, la estabilidad y la actividad biológica, si corresponde.

Seleccionar el protocolo de almacenamiento: El protocolo de almacenamiento debe ser elegido de acuerdo con las condiciones de almacenamiento a las que el gel será expuesto en la vida real. Los parámetros de almacenamiento comunes son la temperatura y la humedad relativa.

Realizar el estudio de estabilidad: La estabilidad del gel se evalúa mediante la realización de estudios de estabilidad, que implican la medición de los parámetros de calidad en un período de tiempo determinado. En este caso, el estudio de estabilidad se realizará durante quince días.

Selección de la metodología de prueba: La metodología de prueba se elige en función de los parámetros de calidad críticos del gel. En general, los parámetros de calidad se miden mediante pruebas físicas, químicas y biológicas.

Establecer los puntos de tiempo de prueba: El intervalo de tiempo entre las pruebas es importante para asegurarse de que se identifiquen los cambios en la calidad del gel. En este caso, se realizarán pruebas en el día 0, día 5, día 10 y día 15.

Realizar las pruebas de estabilidad: Durante el período de quince días, se llevarán a cabo las pruebas de estabilidad de acuerdo con la metodología de prueba elegida y los puntos de tiempo de prueba establecidos.

Analizar los resultados: Los resultados de las pruebas se analizan para identificar cualquier cambio en los parámetros de calidad críticos del gel. Si se observan cambios significativos, se pueden tomar medidas correctivas, como ajustar la formulación del gel o el protocolo de almacenamiento.

Documentar los resultados: Los resultados del estudio de estabilidad se documentan y se incluyen en el informe de estabilidad del gel. El informe proporciona información valiosa para el control de calidad y para la toma de decisiones en el desarrollo de productos.

3.3. Normas y enfoque

3.3.1. Normas

3.3.2. Enfoque de investigación

El presente trabajo se realizó bajo un enfoque cuantitativo, pues se realiza la investigación *IN VITRO* mediante varios procesos de elaboración, de manera experimental y se usa procesos de análisis estadísticos y se determinó la inocuidad de este producto mediante análisis químicos y microbiológicos, los cuales trabajan con valores numéricos.

3.4. Alcance de investigación

El presente trabajo se realizó con un alcance exploratorio y correlacional, ya que existen pocos estudios del tema de este trabajo y fue necesario realizar varias formulaciones para obtener un producto idóneo y que cumpla con todas las condiciones, además se considera que tiene un alcance correlacional porque este trabajo utiliza variables tanto dependiente como independiente.

3.5. Diseño de investigación

3.5.1. Según la manipulación o no de la variable independiente

Este trabajo se realizó con un diseño experimental, ya que se manejan variables tanto dependiente como independiente obteniendo resultados diferentes al momento de manipular alguna de las variables.

3.5.2. Según las intervenciones en el trabajo de campo

Este trabajo se realizó bajo un estudio longitudinal, ya que implican varias formulaciones para cada producto, obteniendo como resultado varios datos tanto de los análisis bromatológicos como microbiológicos.

3.6. Tipo de estudio

El presente trabajo se realizó bajo un tipo de estudio transversal, ya que se elabora este producto en base a las necesidades de estudio de la formulación magistral.

3.7. Muestra

En la preparación de un gel, la muestra tratada se refiere a la mezcla líquida que contiene los agentes gelificantes, los ingredientes activos y otros componentes que se transformarán en un gel. La elección de la muestra depende de la formulación específica del gel y de su uso previsto, así como de las propiedades físicas y químicas que se planificaron para el producto final. La muestra se preparó utilizando métodos, como mezclar, calentar, enfriar y ajustar el pH, con el fin de obtener la estructura y la estabilidad deseadas del gel. Una vez preparada la muestra, se someterá a pruebas y caracterizaciones mediante diversas técnicas, como la microscopía o la inspección visual, para evaluar sus propiedades y su idoneidad para el uso previsto.

CAPÍTULO IV

4. RESULTADOS Y DISCUSIONES

Los resultados con datos extraídos de los experimentos durante las diferentes fases de este proyecto serán dispuestos en este capítulo.

4.1. Determinación organoléptica

Las pruebas organolépticas se realizan en geles porque estas características son un aspecto importante de la aceptabilidad y la satisfacción del paciente con el producto.

4.1.1. Color

Tabla 4-1: Resultados de las pruebas de Color

PRUEBA		COLOR					
PORCENTAJE	TEA	Envasado	Día 1	Día 3	Día 6	Día 9	Día 15
5	3,5	1	Traslúcido	Traslucido	Traslucido	Traslucido	Traslucido
5	4	2	Traslucido	Traslucido	Traslucido	Traslucido	Traslucido
5	4,5	3	Traslucido	Traslucido	Traslucido	Traslucido	Traslucido
8	3,5	2	Opaco	Opaco	Opaco	Opaco	Opaco
8	4	3	Opaco	Opaco	Opaco	Opaco	Opaco
8	4,5	1	Opaco	Opaco	Opaco	Opaco	Opaco
10	3,5	3	Opaco	Opaco	Opaco	Opaco	Opaco
10	4	1	Opaco	Opaco	Opaco	Opaco	Opaco
10	4,5	2	Opaco	Opaco	Opaco	Opaco	Opaco

Realizado por: Paul Silva 2023.

El resultado del color fue homogéneo en todo sentido, resaltando la translucidez de las primeras formulaciones, estas tienen una claridad y facilidad al traspaso de la luz; esto puede ser un indicador de la concentración aplicada, al aumentar la concentración de Urea en la formulación se tornaba más opaca la formulación sin embargo hay que notar que el nivel con el que se hacían opacas no difería mucho entre la formulación con el 8% al 10%. A medida que se hacía las investigaciones respecto a la variación de la formulación con forma a la estabilidad hasta los quince días no se observaron cambios relevantes entre formulaciones estos mantuvieron condiciones iniciales.

4.1.2. Sabor

Tabla 4-2: Resultados de las pruebas de Sabor

EXPERIMENTO		SABOR					
%	TEA	Envasado	Día 1	Día 3	Día 6	Día 9	Día 15
5	3,5	1	Ácido	Ácido	Ácido	Ácido	Ácido
5	4	2	Ácido	Ácido	Ácido	Ácido	Ácido
5	4,5	3	Ácido	Ácido	Ácido	Ácido	Ácido
8	3,5	2	Ácido	Ácido	Ácido	Ácido	Ácido
8	4	3	Ácido	Ácido	Ácido	Ácido	Ácido
8	4,5	1	Ácido	Ácido	Ácido	Ácido	Ácido
10	3,5	3	Ácido	Ácido	Ácido	Ácido	Ácido
10	4	1	Ácido	Ácido	Ácido	Ácido	Ácido
10	4,5	2	Ácido	Ácido	Ácido	Ácido	Ácido

Realizado por: Paul Silva 2023.

Para todos los niveles de formulación no se encontró gran diferencia entre los resultados organolépticos en el sabor, todos tienen la misma distinción de acidez con pequeñas diferencias poco perceptibles. A través de la prueba de estabilidad no hubo mayor cambio en el sabor de la formulación, hasta los quince días no desarrollo anomalías en el sabor de las formulaciones.

4.1.3. Olor

Tabla 4-3: Resultados de las pruebas de Olor

PRUEBA		OLOR					
CONCENTRACIÓN	TEA	Envasado	Día 1	Día 3	Día 6	Día 9	Día 15
5	3,5	1	Suigéneri	Suigéneri	Suigéneri	Suigéneri	Suigéneri
5	4	2	Suigéneri	Suigéneri	Suigéneri	Suigéneri	Suigéneri
5	4,5	3	Suigéneri	Suigéneri	Suigéneri	Suigéneri	Suigéneri
8	3,5	2	Suigéneri	Suigéneri	Suigéneri	Suigéneri	Suigéneri
8	4	3	Suigéneri	Suigéneri	Suigéneri	Suigéneri	Suigéneri
8	4,5	1	Suigéneri	Suigéneri	Suigéneri	Suigéneri	Suigéneri
10	3,5	3	Suigéneri	Suigéneri	Suigéneri	Suigéneri	Suigéneri
10	4	1	Suigéneri	Suigéneri	Suigéneri	Suigéneri	Suigéneri
10	4,5	2	Suigéneri	Suigéneri	Suigéneri	Suigéneri	Suigéneri

Realizado por: Paul Silva 2023.

Para todos los casos el nivel de olor percibido es bajo y tiene que ver con los ingredientes utilizados, no contiene trazas de aromas ajenos a la formulación más bien toma unas características de su género y tampoco se detectó ninguna anomalía durante la formulación para creer que hubo

oportunidad de obtener contaminación cruzada gracias al nivel de seguridad para la formulación dentro del laboratorio.

4.1.4. Apariencia

Tabla 4-4: Resultados de las pruebas de Apariencia

EXPERIMENTO			APARIENCIA				
%	TEA	Envasado	Día 1	Día 3	Día 6	Día 9	Día 15
5	3,5	1	Untuoso	Untuoso	Untuoso	Untuoso	Untuoso
5	4	2	Untuoso	Untuoso	Untuoso	Untuoso	Untuoso
5	4,5	3	Untuoso	Untuoso	Untuoso	Untuoso	Untuoso
8	3,5	2	Untuoso	Untuoso	Untuoso	Untuoso	Untuoso
8	4	3	Untuoso	Untuoso	Untuoso	Untuoso	Untuoso
8	4,5	1	Untuoso	Untuoso	Untuoso	Untuoso	Untuoso
10	3,5	3	Untuoso	Untuoso	Untuoso	Untuoso	Untuoso
10	4	1	Untuoso	Untuoso	Untuoso	Untuoso	Untuoso
10	4,5	2	Untuoso	Untuoso	Untuoso	Untuoso	Untuoso

Realizado por: Paul Silva 2023.

Las pruebas de realizadas arrojaron que todos los geles tienen un untuosidad al tacto perceptible inmediatamente por la ausencia de arenosidades aparentes, cuando son esparcidas por el dorso de la mano; así mismo no existe presencia de grumos en las formulaciones debido al uso de maquinaria de alto corte que homogeniza con gran nivel las partículas del gel, de otra manera esta podría ser una complicación en el modelo tradicional.

4.1.5. Parámetros físicos

4.1.5.1. Índice de pH

Se mide el pH con el equipo, este una vez este ha sido calibrado con el pH 4 y pH 7 de los reactivos estandarizados. Colocamos el nivel adecuado de Gel en un vaso para introducir el electrodo listo para la prueba, homogenizar con delicadeza y anotar los resultados, destacamos el uso de agua destilada entre los intervalos de prueba y el seguimiento en orden creciente para las formulaciones en cuanto a concentración.

Tabla 4-5: Resultados de las pruebas Taguchi en pH

Experimento						Resultado
Concentración	TEA	Envasado	R1	R2	R3	pH
5	3,5	1	5,513	5,068	5,334	5,31
5	4	2	5,356	5,241	5,062	5,22
5	4,5	3	5,361	5,028	4,852	5,08
8	3,5	2	5,346	4,883	4,925	5,05
8	4	3	5,301	4,143	4,676	4,71
8	4,5	1	5,488	5,164	4,719	5,12
10	3,5	3	4,969	4,858	4,995	4,94
10	4	1	4,163	4,813	4,93	4,64
10	4,5	2	4,692	4,817	4,699	4,74

Realizado por: Paul Silva 2023.

La prueba nos arroja los datos para el pH en cada una de las formulaciones posibles para tal caso a medida que aumenta la concentración de Urea los niveles de acidez aumentan en potencias. Para los límites establecidos para la USP 42 se encuentran dentro de los límites admisibles, estos límites son entre 4 -7 pH.

4.1.5.2. Índice de refracción

Tabla 4-6: Resultados de las pruebas Taguchi en Índice de refracción

Experimento						Resultado
Concentración	TEA	Envasado	R1	R2	R3	mm
5	3,5	1	1,337	1,330	1,290	1,32
5	4	2	1,313	1,295	1,293	1,30
5	4,5	3	1,320	1,286	1,328	1,31
8	3,5	2	1,444	1,444	1,414	1,43
8	4	3	1,431	1,442	1,411	1,43
8	4,5	1	1,411	1,430	1,414	1,42
10	3,5	3	1,477	1,500	1,487	1,49
10	4	1	1,475	1,491	1,469	1,48
10	4,5	2	1,489	1,479	1,489	1,49

Realizado por: Paul Silva 2023.

4.1.5.3. Índice de viscosidad

Para la prueba utilizamos el equipo viscosímetro con el gel en cantidad suficiente en un vaso, al ajustar su temperatura a 25°C y tomar la medida de lectura del equipo

Tabla 4-7: Resultados de las pruebas Taguchi en Viscosidad

Experimento						Resultado
Concentraci	TEA	Envasado	R1	R2	R3	cp
5	3,5	1	54,337	54,330	54,290	54,32
5	4	2	54,313	54,295	54,293	54,30
5	4,5	3	54,320	54,286	54,328	54,31
8	3,5	2	54,444	54,444	54,414	54,43
8	4	3	54,431	54,442	54,411	54,43
8	4,5	1	54,411	54,430	54,414	54,42
10	3,5	3	54,477	54,500	54,487	54,49
10	4	1	54,475	54,491	54,469	54,48
10	4,5	2	54,489	54,479	54,489	54,49

Realizado por: Paul Silva 2023.

4.1.5.4. Índice de extensibilidad

La prueba se realiza con la intención de determinar su capacidad de distribuirse por la piel en grado superficial en uniformidad. Pesando aproximadamente una cantidad entre los 0,2 gramos con un espacio de error de 0,02 g, a 25°C

Tabla 4-8: Resultados de las pruebas Taguchi en Extensibilidad

Experimento						Resultado
Concentraci	TEA	Envasado	R1	R2	R3	mm
5	3,5	1	4,43	4,40	4,43	4,42
5	4	2	4,40	4,40	4,44	4,42
5	4,5	3	4,41	4,42	4,42	4,42
8	3,5	2	4,43	4,44	4,41	4,43
8	4	3	4,41	4,40	4,43	4,42
8	4,5	1	4,44	4,43	4,41	4,43
10	3,5	3	4,42	4,41	4,42	4,42
10	4	1	4,42	4,41	4,43	4,42
10	4,5	2	4,40	4,44	4,41	4,42

Realizado por: Paul Silva 2023.

Los resultados demostraron ser homogéneos en cada corrida, la formulación dentro de este rango parece no afectar en mayor medida a la extensibilidad de las formulaciones, dichos rangos permanecen dentro del límite que estipula un valor no mayor a 4.5mm.

4.1.6. Análisis microbiológico

Tabla 4-9: Análisis microbiológico

Parámetro	Unidades	Valor
Aerobios mesófilos	UFC/g	1×10^2
Coliformes	NMP/g	<3
Mohos y levaduras	UFC/g	1×10^2
E. Coli	A/P	A

Realizado por: Paul Silva 2023.

Los resultados demostraron ausencia bacteriana lo que nos indica un correcto proceso en el cual no hubo contaminación cruzada y estuvo dentro de los parámetros que nos indica las directrices.

4.1.7. Determinación de Taguchi

4.1.7.1. Análisis para Taguchi en función del pH

Para analizar las gráficas tenemos que primero establecer la variable que maximiza la respuesta, en este caso el pH, dado que la Urea de por sí tiene un pH ácido en un diseño de gel dependiente de la acidez se establece que el valor más grande es mejor se use $-10 \cdot \log(\sum(1/Y^2)/n)$ para minimizar los riesgos de un gel demasiado ácido para su uso ya que los rangos se encuentran dentro de 4-7 pH.

Coeficientes de modelos estimados para Relaciones SN

Término	Coef	EE del coef.	T	P
Constante	13,9316	0,1044	133,481	0,000
Concentr 5	0,3899	0,1476	2,642	0,118
Concentr 8	-0,0269	0,1476	-0,182	0,872
TEA 3,5	0,2143	0,1476	1,452	0,284
TEA 4,0	-0,2220	0,1476	-1,504	0,272
Envasado 1	0,0708	0,1476	0,479	0,679
Envasado 2	0,0449	0,1476	0,304	0,790

Ilustración 4-1: Coeficientes de modelos estimados para relaciones SN- pH

Realizado por: Paul Silva 2023.

Ya que estamos trabajando con un valor de confianza del 95% se toman los valores P que estén por debajo del 0.05 siendo estos los valores que se tornan críticos para la variable respuesta. En

este caso para todos los experimentos ninguna variable provoca variación significativa sobre la variable respuesta,

Análisis de Varianza de Relaciones SN

Fuente	GL	SC Sec.	SC Ajust.	MC Ajust.	F	P
Concentración	2	0,85365	0,85365	0,42682	4,35	0,187
TEA	2	0,28576	0,28576	0,14288	1,46	0,407
Envasado	2	0,06115	0,06115	0,03058	0,31	0,762
Error residual	2	0,19608	0,19608	0,09804		
Total	8	1,39664				

Ilustración 4-2: Análisis de Varianza de relaciones SN- pH

Realizado por: Paul Silva 2023.

Para el análisis de varianza en señal ruido, al fijarnos sobre los factores no son significativos ya que ninguno cumple con su p valor es mayor al 0.05. Siendo que ninguno es capaz de incidir sobre la variable respuesta. El valor del factor de envasado debemos acotar que, al ser un valor tan alto, se debe a que el rango de variación entre envases es significativo por lo que al usar este tipo limitado de factor no nos da respuesta sobre la variable. Si queremos que este factor llegue a tener un valor significativo se podría trabajar con un tipo muy distinto entre envasados a manera que pueda afectar la respuesta.

Análisis de Varianza de Medias

Fuente	GL	SC Sec.	SC Ajust.	MC Ajust.	F	P
Concentración	2	0,27995	0,27995	0,13998	4,54	0,181
TEA	2	0,09014	0,09014	0,04507	1,46	0,406
Envasado	2	0,02160	0,02160	0,01080	0,35	0,741
Error residual	2	0,06170	0,06170	0,03085		
Total	8	0,45340				

Ilustración 4-3: Análisis de Varianza de Medias- pH

Realizado por: Paul Silva 2023.

Para el análisis de la varianza de medias podemos ver como los factores de concentración, TEA y envasado no son significativos para la respuesta.

Tabla de respuesta para relaciones de señal a ruido

Más grande es mejor

Nivel	Concentración	TEA	Envasado
1	14,32	14,15	14,00
2	13,90	13,71	13,98
3	13,57	13,94	13,82
Delta	0,75	0,44	0,19
Clasificar	1	2	3

Ilustración 4-4: Análisis de respuestas para relaciones de señal ruido- pH

Realizado por: Paul Silva 2023.

Tabla de respuesta para medias

Nivel	Concentración	TEA	Envasado
1	5,202	5,099	5,021
2	4,961	4,854	5,002
3	4,771	4,980	4,909
Delta	0,431	0,245	0,112
Clasificar	1	2	3

Ilustración 4-5: Análisis de Respuestas para medias- pH

Realizado por: Paul Silva 2023.

Para el análisis de respuesta para señales a ruido y para medias podemos constatar que el porcentaje de concentración es la variable más importante para generar una variación sobre la respuesta de pH ya que esta identificada con el número Uno, por lo que se tiene que tener cuidado con esta variable si se quiere generar valores de pH deseables. El segundo término sería la cantidad de TEA agregada y finalmente se podría trabajar sobre el tipo de embasamiento.

Análisis de Gráficas

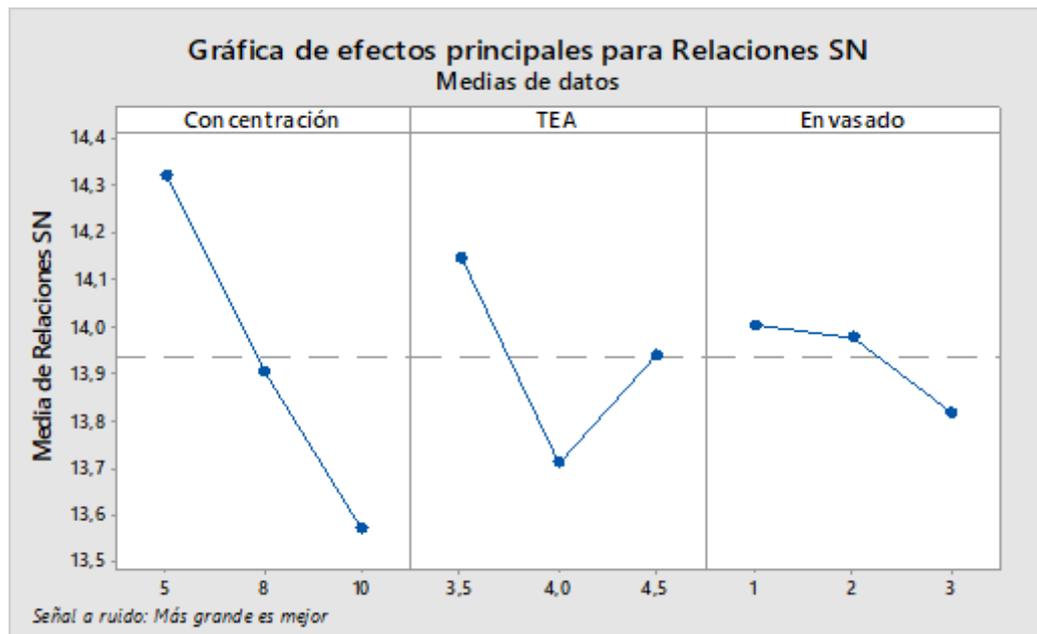


Ilustración 4-6: Análisis de efectos principales para relaciones- pH

Realizado por: Paul Silva 2023.

Para analizar las gráficas podemos establecer los valores que generan mayor respuesta sobre la media son lo que generan mayor variación, poniendo atención a los puntos que se alzan por sobre el eje. Entonces si queremos generar mejores resultados debemos trabajar sobre estas condiciones; el porcentaje de concentración de Urea como se observa en la primera parte de la gráfica, con un valor de 3.5 ml de TEA y finalmente usar un tipo de envasado uno; observando que para el envasado no existe mucha diferencia, por lo tanto, sería poco significativo usar cualquier tipo de envase.

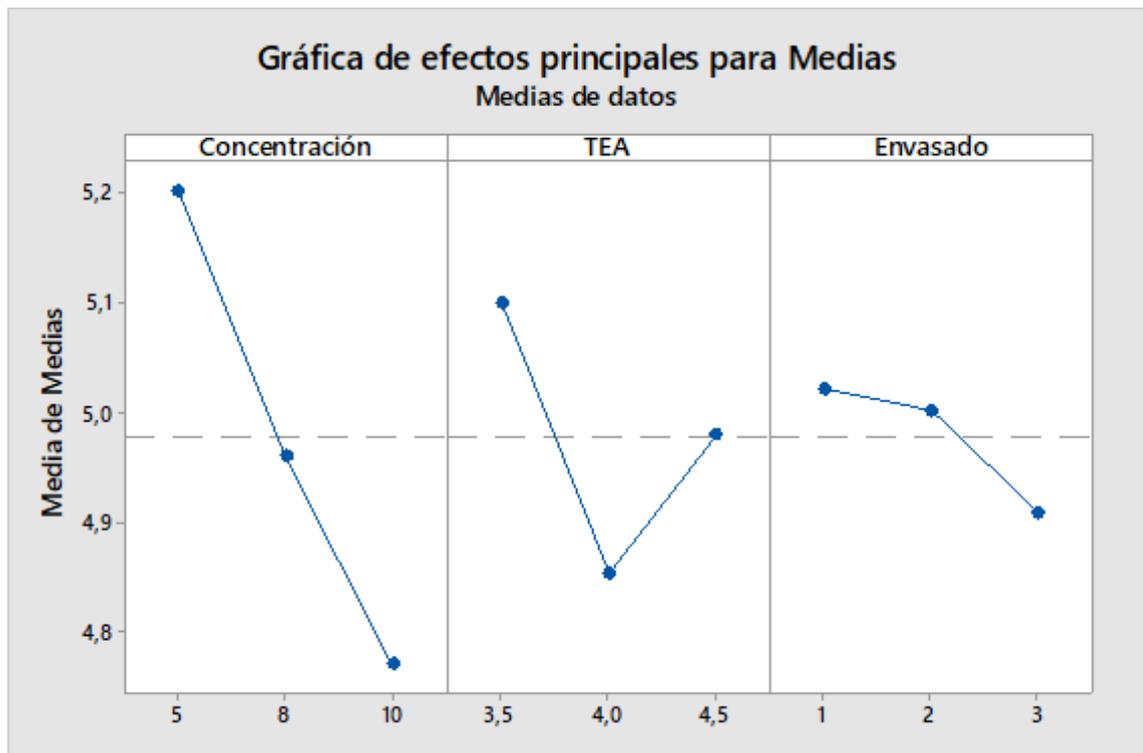


Ilustración 4-7: Análisis de efectos principales para medias- pH

Realizado por: Paul Silva 2023.

Para el análisis de la gráfica de efectos principales para media podemos constatar que el valor para la concentración de Urea sigue siendo el valor que genera más cambios para la formulación en la variable respuesta. Para obtener mejores señales de respuesta se podría aplicar un modelo estadístico distinto o al ajustar el modelo.

4.1.7.2. Análisis para Taguchi en función de la viscosidad

Para analizar las gráficas tenemos que primero establecer la variable que maximiza la respuesta, en este caso la viscosidad, dado que el gel fue formulado en una dependencia de la adición de TEA para generar su fluidez ideal se elegirá el valor más bajo es mejor séase $-10 \cdot \text{Log}(\text{sum}(Y^2)/n)$ para minimizar los riesgos de un gel demasiado viscoso para su uso diseñado.

Coeficientes de modelos estimados para Relaciones SN

Término	Coef	EE del coef.	T	P
Constante	-34,7131	0,000407	-85373,970	0,000
Concentr 5	0,0155	0,000575	26,903	0,001
Concentr 8	-0,0032	0,000575	-5,535	0,031
TEA 3,5	-0,0011	0,000575	-1,859	0,204
TEA 4,0	0,0008	0,000575	1,314	0,319
Envasado 1	0,0003	0,000575	0,490	0,673
Envasado 2	0,0001	0,000575	0,109	0,923

Ilustración 4-8: Análisis de coeficientes de modelos estimados para relaciones- Viscosidad

Realizado por: Paul Silva 2023.

El valor de confianza establecido es de 95%, por tanto, los valores de P por debajo del 0.05 son significantes para la elección de los valores críticos que responden a la variable respuesta. El valor de concentración de 5% de Urea para todas las formulaciones que lo utilizaron si resultan significativas siendo que este es un valor que se tiene que manejar para obtener mejores resultados en cuanto a la viscosidad, para los demás valores analizados no representan valores lo bastante influyentes para generar un cambio en la variable de respuesta.

Análisis de Varianza de Relaciones SN

Fuente	GL	SC Sec.	SC Ajust.	MC Ajust.	F	P
Concentración	2	0,001201	0,001201	0,000601	403,68	0,002
TEA	2	0,000005	0,000005	0,000003	1,83	0,354
Envasado	2	0,000001	0,000001	0,000000	0,20	0,831
Error residual	2	0,000003	0,000003	0,000001		
Total	8	0,001210				

Ilustración 4-9: Análisis de Varianza de Relaciones- Viscosidad

Realizado por: Paul Silva 2023.

En el análisis de varianza en señal/ruido, los valores significantes para P están en concentración de la Urea adicionada, corroborando la información con el cuadro anterior podemos decir que los valores de 5% son importantes para el diseño de futuras Formulas farmacéuticas, como en tal caso sea necesario variar mucho más ligeramente dentro del rango de 5% de adición de Urea; para los valores de TEA agregada no son lo suficientemente significativos, por tanto los valores deben de ser más dispersos entre sí para esperar generar una variación significativa.

Análisis de Varianza de Medias

Fuente	GL	SC Sec.	SC Ajust.	MC Ajust.	F	P
Concentración	2	0,047108	0,047108	0,023554	404,56	0,002
TEA	2	0,000213	0,000213	0,000107	1,83	0,353
Envasado	2	0,000024	0,000024	0,000012	0,21	0,830
Error residual	2	0,000116	0,000116	0,000058		
Total	8	0,047461				

Ilustración 4-10: Análisis de Varianza de medias- Viscosidad

Realizado por: Paul Silva 2023.

Para el análisis de varianza de medias se mantiene la insignificancia de poder de variación de la adición de TEA y mucho menos el tipo de Envasado, solo la variable de concentración es un buen objetivo de mayor investigación para el desarrollo.

Tabla de respuesta para relaciones de señal a ruido

Más pequeño es mejor

Nivel	Concentración	TEA	Envasado
1	-34,70	-34,71	-34,71
2	-34,72	-34,71	-34,71
3	-34,73	-34,71	-34,71
Delta	0,03	0,00	0,00
Clasificar	1	2	3

Ilustración 4-11: Análisis de Varianza de relaciones señal ruido- Viscosidad

Realizado por: Paul Silva 2023.

Tabla de respuesta para medias

Nivel	Concentración	TEA	Envasado
1	54,31	54,41	54,41
2	54,43	54,40	54,41
3	54,48	54,40	54,41
Delta	0,17	0,01	0,00
Clasificar	1	2	3

Ilustración 4-12: Análisis de respuestas para medias- Viscosidad

Realizado por: Paul Silva 2023.

Para el análisis de respuesta para señales a ruido y para medias podemos constatar que el porcentaje de concentración es la variable más importante para generar una variación sobre la respuesta de viscosidad ya que esta identificada con el número Uno, por lo que se tiene que tener cuidado con esta variable si se quiere generar valores de viscosidad deseables o empezar a

manipular sobre estos rangos para generar valores deseados. El segundo término sería la cantidad de TEA agregada y finalmente se podría trabajar sobre el tipo de embasamiento.

Análisis de Gráficas

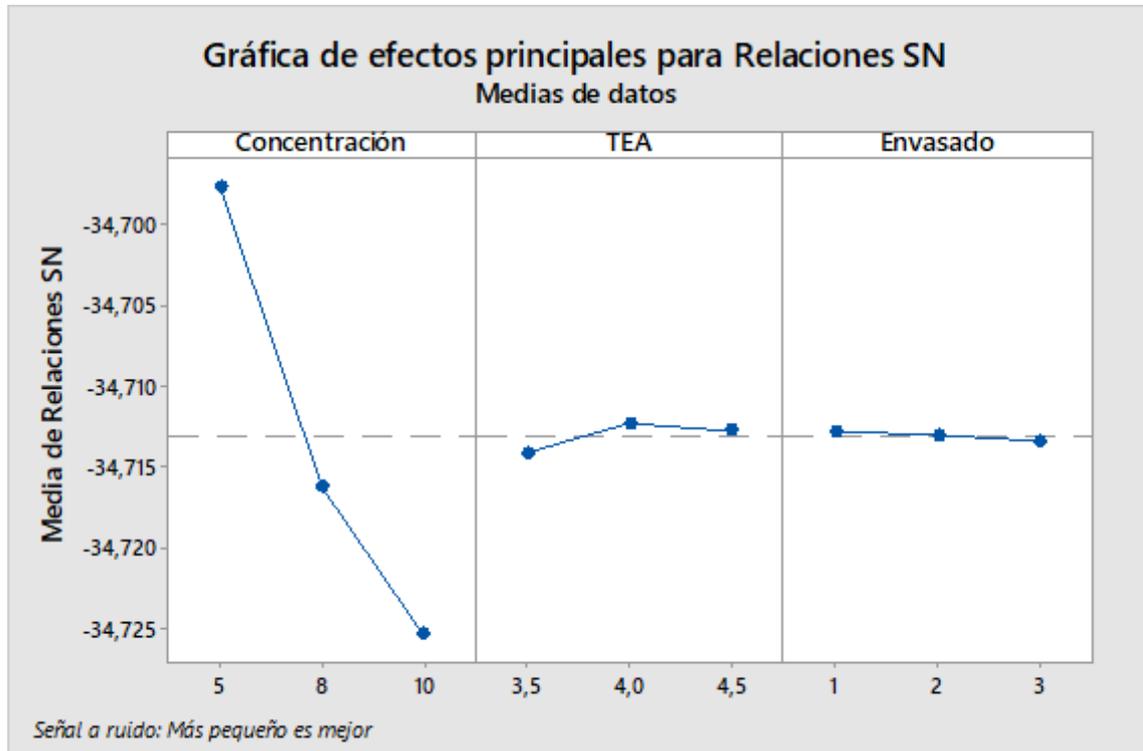


Ilustración 4-13: Análisis de efectos principales para relaciones- Viscosidad

Realizado por: Paul Silva 2023.

Al analizar la gráfica podemos señalar que la variable de concentración es la que genera más poder de cambio sobre la respuesta, con el mayor eje de relación el 5% de concentración de Urea por otro lado los valores para la adición de TEA y de tipo de envase no son generadores de cambio y más bien su tendencia a la linealidad con el eje de las X delata que no tienen influencia dentro de los rangos analizados, como por ejemplo todos los valores están o demasiado cerca para poder ser influyentes lo que obliga a investigar rangos más abiertos o que desde una perspectiva de formulación no tiene influencia en la respuesta de viscosidad.

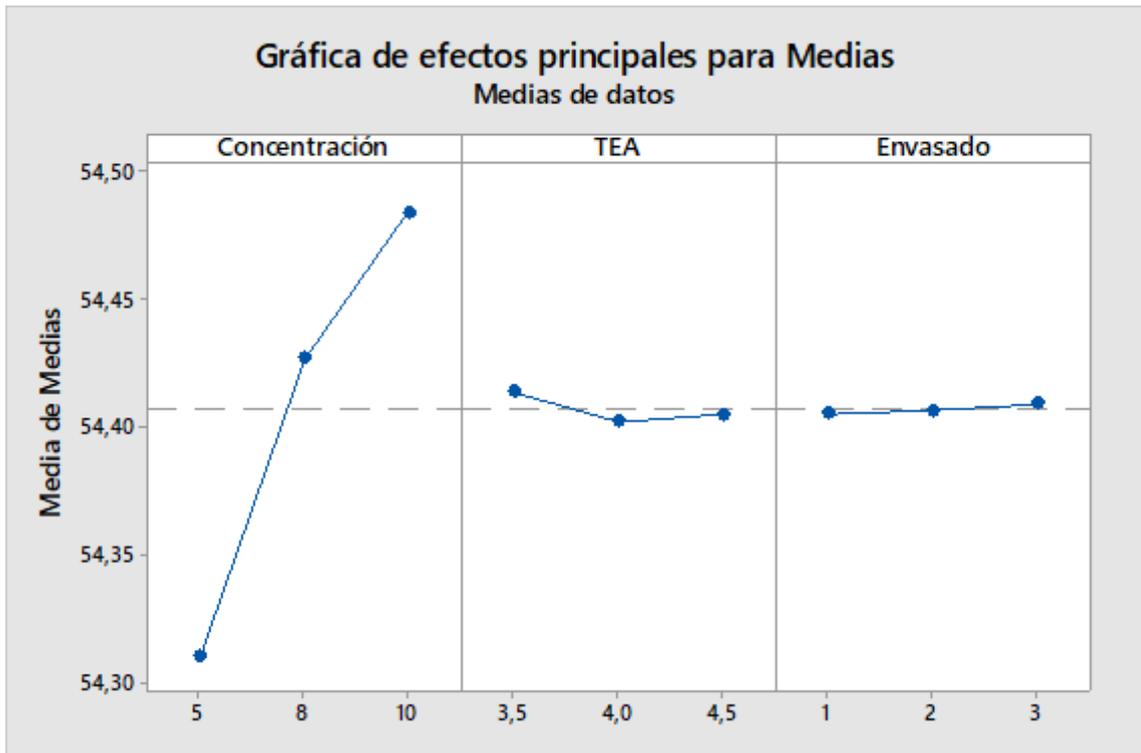


Ilustración 4-14: Análisis de efectos principales para medias- Viscosidad

Realizado por: Paul Silva 2023.

Para el análisis de la gráfica de efectos principales para media podemos constatar que el valor para la concentración de Urea sigue siendo el valor que genera más cambios para la formulación en la variable respuesta. Para obtener mejores señales de respuesta se podría aplicar un modelo estadístico distinto o al ajustar el modelo.

CONCLUSIONES

La formulación óptima desarrollada para esta investigación parte del ajuste experimental realizado a partir de la fórmula magistral de Gel de Urea adaptando las variaciones en tres campos de factores críticos para establecer la aquellos que pueden generar grandes cambios en la estabilidad y calidad del producto, tal fue el resultado para la combinación de Urea con concentración del 5%, es la mejor combinación independientemente de los factores de adición de TEA o tipo de envase.

El diseño de Taguchi reflejó las mejores condiciones que se pueden establecer para los productos diseñados dándonos claros puntos de factores críticos que se pueden controlar para establecer mejores resultados de calidad en la formulación, con tres factores analizados durante tres repeticiones alcanzamos valores de confiabilidad suficiente para avanzar más dentro de la investigación de formulaciones optimas.

Para el desarrollo de la formulación semisólida de urea, se elaboró el diseño de un Procedimiento operativo estandarizado tomando como modelo general el POE para el Laboratorio de fórmulas magistrales y oficinales de la facultad de Ciencias, ESPOCH, describiendo el procedimiento de elaboración del gel de Urea junto con materiales técnicos para asegurar el seguimiento y aseguramiento de calidad por etapas.

RECOMENDACIONES

Realizar variaciones con márgenes más extensos en las variables de TEA y Envases para generar valores de variación que puedan afectar a la variable respuesta.

La determinación en Taguchi puede ser expandida a un estudio multifactorial de 8 niveles con el propósito de mejorar resultados en menor espacio de tiempo.

El seguimiento de la cadena de procesos debe ser ejecutado bajo cadena de registros escritos que puedan mantener la robustez de los análisis de calidad y devolver indicios claros de problemas en intervalos discretos.

BIBLIOGRAFÍA

AKYAR, I., *Standard Operating Procedures (What Are They Good For?)* [en línea]. S.l.: IntechOpen. [Consulta: 3 febrero 2023]. ISBN 978-953-51-0868-9. Disponible en: <https://www.intechopen.com/chapters/37593>.

ALÍA FERNÁNDEZ-MONTES, E., 2004a. Fichas prácticas. *Farmacia Profesional*, vol. 18, no. 3, pp. 78-81. ISSN 0213-9324.

ALÍA FERNÁNDEZ-MONTES, E., 2004b. Formulario visual. *Farmacia Profesional*, vol. 18, no. 6, pp. 61-65. ISSN 0213-9324.

ALÍA FERNÁNDEZ-MONTES, E., Curso básico. Recursos tecnológicos y procedimientos en formulación magistral dermatológica. *Farmacia Profesional*, vol. 25, no. 3, pp. 53-55. ISSN 0213-9324.

ALLEN, L. & ANSEL, H.C., *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. S.l.: Lippincott Williams & Wilkins. ISBN 978-1-4511-8876-9.

BOWE, W. & LOBERG, K., *The beauty of dirty skin: the surprising science to looking and feeling radiant from the inside out*. Unabridged. New York: Hachette Audio. ISBN 978-1-4789-7589-2.

BRÖCKEL, U., MEIER, W. & WAGNER, G., *Product Design and Engineering Formulation of Gels and Pastes*. S.l.: s.n.

BRÖCKEL, U., MEIER, W. & WAGNER, G., *Product design and engineering: formulation of gels and pastes*. Weinheim: Wiley-VCH. ISBN 978-3-527-65477-2.

CARBOPOL® 974P NF POLYMER - Liberación oral controlada y formulaciones para disimular sabores, aplicaciones mucosas y tópicas - Lubrizol. [en línea], [sin fecha]. [Consulta: 17 enero 2023]. Disponible en: <https://espanol.lubrizol.com/Health/Pharmaceuticals/Excipients/Carbopol-Polymer-Products/Carbopol-974P-NF-Polymer>.

CRIBIER, B., Histología de la piel normal y lesiones histopatológicas elementales. *EMC - Dermatología*, vol. 55, no. 2, pp. 1-14. ISSN 17612896. DOI 10.1016/S1761-2896(21)45139-3.

DRAELOS, Z.K. & THAMAN, L.A., *Cosmetic formulation of skin care products*. New York: Taylor & Francis. Cosmetic science and technology, 30. ISBN 978-0-8493-3968-4. TP983.3 .C67 2006

EMA, ICH Q8 (R2) Pharmaceutical development - Scientific guideline. *European Medicines Agency* [en línea]. [Consulta: 3 febrero 2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q8-r2-pharmaceutical-development-scientific-guideline>.

FLACSOANDES Una mirada al Ecuador. *FlacsoAndes* [en línea], [sin fecha]. [Consulta: 5 noviembre 2022]. Disponible en: <https://biblio.flacsoandes.edu.ec/libros/114432-opac>.

GAD MUNICIPAL SANTO DOMINGO DE LOS TSACHILAS, Consideraciones Medioambientales En Enfermedades Dermatológicas. Escuela Superior Politécnica De Chimborazo, *Revista de Investigación Talentos*, vol. 7, no. 1, pp. 22-30. ISSN 13908197, 26312476. DOI 10.33789/talentos.7.1.120.

GBD COMPARE. *Institute for Health Metrics and Evaluation* [en línea], [sin fecha]. [Consulta: 3 noviembre 2022]. Disponible en: <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>.

GLOSARIO: UREA. [Consulta: 3 febrero 2023]. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/opinions_layman/es/blanqueadores-dentales/glosario/tuv/urea.htm.

GRANDA, E., Formulación magistral. *Farmacia Profesional*, vol. 18, no. 10, pp. 8-11. ISSN 0213-9324.

KARAM, M., FARES, H. & AL-MAJEED, S., Quality Assurance Framework for the Design and Delivery of Virtual, Real-Time Courses. *Information*, vol. 12, no. 2, pp. 93. ISSN 2078-2489. DOI 10.3390/info12020093.

MAGISTRAL PREPARATIONS - Cosmetic and pharmaceutical ... [en línea], [sin fecha]. [Consulta: 3 febrero 2023]. Disponible en: <https://dermaviduals.de/english/publications/base-creams/magistral-preparations.html>.

MAHTO, A., *The skincare bible: your no-nonsense guide to great skin*. London: Penguin Books Ltd. ISBN 978-0-241-30910-0.

MONTGOMERY, D.C., *Design and analysis of experiments*. Eighth edition. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc. ISBN 978-1-118-14692-7. QA279 .M66 2013

MUÑOZ, C.M. & FERNÁNDEZ, A.M., *Urea: synthesis, properties and uses*. [Hauppauge] New York: Nova Biomedical. Chemical engineering methods and technology. ISBN 978-1-62257-032-4. QD315 .U74 2012

PAÍS, F., 1.3. Indicadores sociales. , pp. 10. 2018.

PHARMASKINCARE: The Ultimate Vitamins & Liposomes Technology for Perfect Skin! || Facial Page. [en línea], 2009. [Consulta: 17 enero 2023]. Disponible en: <https://web.archive.org/web/20090223190708/http://pharmaskincare.com/ingredients.asp#Triethanolamine>.

PUBCHEM, Glycerol. [en línea]. [Consulta: 17 enero 2023]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/753>.

RIEBL, S.K. & DAVY, B.M., The Hydration Equation: Update on Water Balance and Cognitive Performance. *ACSM's health & fitness journal*, vol. 17, no. 6, pp. 21-28. ISSN 1091-5397. DOI 10.1249/FIT.0b013e3182a9570f.

ROMÁN COLLAZO, C.A., URGILEZ PESANTEZ, P.C., et. al. Consideraciones éticas en la dispensación de medicamentos en farmacias de Ecuador. *Revista Habanera de Ciencias Médicas* [en línea], vol. 19, no. 5. [Consulta: 3 febrero 2023]. ISSN 1729-519X. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1729-519X2020000600015&lng=es&nrm=iso&tlng=es.

ROSS, P.J., *Taguchi techniques for quality engineering: loss function, orthogonal experiments, parameter and tolerance design*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill. ISBN 978-0-07-053958-7. TS156 .R67 1996

TOKITA, M., TANAKA, T. & NISHINARI, K., *Gels: structures, properties, and functions: fundamentals and applications; [a collection of papers read at the Toyochi Tanaka Memorial Symposium on Gels held on 10 - 12 September 2008 in Tokyo]*. Dordrecht Heidelberg: Springer. Progress in colloid and polymer science, 136. ISBN 978-3-642-00864-1.

TRIETHANOLAMINE. [Consulta: 17 enero 2023]. Disponible en: <https://webbook.nist.gov/cgi/cbook.cgi?ID=102-71-6>.

UREA ISDIN, una molécula con resultados probados en hidratación y exfoliación. *Isdin* [en línea], [sin fecha]. [Consulta: 6 julio 2022]. Disponible en: <https://www.isdin.com/es-MX/cuidado-facial/urea-isdin-para-hidratacion-exfoliacion-facial/https://www.isdin.com/es-MX/cuidado-facial/urea-isdin-para-hidratacion-exfoliacion-facial/>.

UREADIN GEL DE BAÑO UREA AL 5%. Farmacia Dermatológica Quito, Ecuador – Medypiel. [Consulta: 27 octubre 2022]. Disponible en: <https://medypiel.com/product/ureadin-gel-de-bano-urea-al-5/>.





epoch

Dirección de Bibliotecas y
Recursos del Aprendizaje

**UNIDAD DE PROCESOS TÉCNICOS Y ANÁLISIS BIBLIOGRÁFICO Y
DOCUMENTAL**

REVISIÓN DE NORMAS TÉCNICAS, RESUMEN Y BIBLIOGRAFÍA

Fecha de entrega: 08 / 08 / 2023

INFORMACIÓN DEL AUTOR/A (S)
Nombres – Apellidos: Brayan Paul Silva Chipantiza.
INFORMACIÓN INSTITUCIONAL
Facultad: Ciencias.
Carrera: Bioquímica y Farmacia.
Título a optar: Bioquímico Farmacéutico.
f. Analista de Biblioteca responsable: Ing. Rafael Inty Salto Hidalgo

1347-DBRA-UPT-2023

