



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

**ELABORACIÓN DE UNA FÓRMULA MAGISTRAL TIPIFICADA
PARA EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES BACTERIANAS
TÓPICAS**

Trabajo de Integración Curricular

Tipo: Trabajo Experimental

Presentado para optar al grado académico de:

BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA

AUTORA: DIANA JADALY CARGUA PILCO

DIRECTORA: BQF. AIDA ADRINA MIRANDA BARROS MSc.

Riobamba-Ecuador

2023

© 2023, Diana Jaldy Cargua Pilco

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

Yo, Diana Jadaly Cargua Pilco, declaro que el presente Trabajo de Integración Curricular 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 autora asumo la responsabilidad legal y académica de los contenidos de este Trabajo de Integración Curricular; el patrimonio intelectual pertenece a la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo.

Riobamba, 23 de junio del 2023

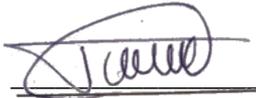


Diana Jadaly Cargua Pilco

060499075-4

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

El Tribunal del Trabajo de Integración Curricular certifica que: El Trabajo de Integración Curricular; Tipo: Trabajo Experimental, **ELABORACIÓN DE UNA FÓRMULA MAGISTRAL TIPIFICADA PARA EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES BACTERIANAS TÓPICAS**, realizado por la señorita: **DIANA JADALY CARGUA PILCO**, ha sido minuciosamente revisado por los Miembros del Tribunal del Trabajo de Integración Curricular, el mismo que cumple con los requisitos científicos, técnicos, legales, en tal virtud el Tribunal Autoriza su presentación.

	FIRMA	FECHA
BQF. Valeria Isabel Rodríguez Vinuesa MSc. PRESIDENTE DEL TRIBUNAL		2023-06-23
BQF. Aida Adriana Miranda Barros MSc. DIRECTOR DEL TRABAJO DE INTEGRACIÓN CURRICULAR		2023-06-23
BQF. Diego Renato Vinuesa Tapia MSc. ASESOR DEL TRABAJO DE INTEGRACIÓN CURRICULAR		2023-06-23

DEDICATORIA

Este trabajo está dedicado a mis padres Fanny y Marcos, a quienes les debo todo lo que soy, por ser mi guía, soporte y refugio, porque a pesar de las dificultades siempre me han apoyado y han confiado en mí en todo momento. A mi hermana Jesy porque ha sido mi pilar, un apoyo constante en mi crecimiento personal y sobretodo mi mayor inspiración. A mi sobrino Nico por ser la mayor bendición en mi vida porque a pesar de su corta edad siempre me ha brindado su apoyo y cariño. A mi familia y amigos por sus consejos y compañía durante todos estos años.

Diana

AGRADECIMIENTO

Mi gratitud a la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, a la Escuela de Bioquímica y Farmacia, y a sus docentes por la formación académica que me han brindado durante estos años. Agradezco de manera especial a los Bioquímicos Farmacéuticos Aida Miranda, Yolanda Buenaño y Diego Vinuesa por su paciencia, orientarme y ayudarme durante el desarrollo de este trabajo. A mis amigos Erika y Diego por nunca dejarme sola, motivándome a no decaer en el proceso, muchas gracias.

Diana

ÍNDICE DE CONTENIDO

ÍNDICE DE TABLAS.....	x
ÍNDICE DE ILUSTRACIONES.....	xi
ÍNDICE DE ANEXOS.....	xii
RESUMEN.....	xiii
ABSTRACT.....	xiv
INTRODUCCIÓN.....	1

CAPÍTULO I

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

CAPÍTULO II

2. MARCO TEÓRICO.....	4
2.1. La piel.....	4
2.2. Infecciones bacterianas de la piel.....	4
2.2.1. <i>Infecciones de piel más comunes</i>	5
2.2.1.1. <i>Impétigo</i>	5
2.2.1.2. <i>Foliculitis bacteriana</i>	5
2.2.1.3. <i>Furunculosis</i>	5
2.2.1.4. <i>Celulitis</i>	6
2.2.1.5. <i>Panadizo periungueal</i>	6
2.2.2. <i>Tratamiento con antibióticos</i>	6
2.3. Fórmulas magistrales.....	7
2.3.1. <i>Fórmula magistral tipificada</i>	8
2.3.2. <i>Fórmula magistral de uso tópico</i>	8
2.4. Formas farmacéuticas semisólidas.....	8
2.5. Cremas.....	9
2.6. Clindamicina.....	9

2.6.1.	<i>Estructura</i>	10
2.6.2.	<i>Mecanismo de acción</i>	11
2.6.3.	<i>Indicaciones terapéuticas</i>	11
2.6.4.	<i>Vía de administración</i>	11
2.6.5.	<i>Efectos adversos</i>	11

CAPÍTULO III

3.	MARCO METODOLÓGICO	13
3.1.	Lugar de investigación	13
3.2.	Enfoque y alcance de la investigación	13
3.2.1.	<i>Enfoque de la investigación</i>	13
3.2.2.	<i>Alcance</i>	13
3.3.	Diseño de la investigación	13
3.4.	Tipo de diseño	14
3.5.	Tipo de investigación	14
3.6.	Identificación de variables	14
3.7.	Fases de investigación	14
3.8.	Equipos materiales y reactivos	15
3.8.1.	<i>Equipos</i>	15
3.8.2.	<i>Materiales</i>	15
3.8.3.	<i>Reactivos</i>	15
3.9.	Metodología	16
3.9.1.	<i>Recepción y almacenamiento de materias primas</i>	16
3.9.1.1.	<i>Recepción y registro</i>	16
3.9.2.	<i>Formulación y elaboración de la Fórmula Magistral Tipificada tópica</i>	16
3.9.2.1.	<i>Elaboración de la crema base</i>	17
3.9.3.	Control de calidad del producto terminado	18
3.9.3.1.	<i>Evaluación de los caracteres organolépticos</i>	18
3.9.3.2.	<i>Control de parámetros físicos y químicos</i>	18
3.9.3.3.	<i>Control microbiológico (RFE 5.1.4)</i>	19
3.9.4.	Ensayo de actividad antibacteriana	22
3.9.4.1.	<i>Obtención y activación de las cepas bacterianas</i>	22
3.9.4.2.	<i>Preparación del inóculo bacteriano</i>	22
3.9.4.3.	<i>Preparación del Agar Müller - Hinton</i>	23
3.9.4.4.	<i>Preparación de las concentraciones de la crema (emulsión o/w)</i>	23
3.9.4.5.	<i>Inoculación bacteriana en las placas</i>	23

3.9.4.6.	<i>Lectura e interpretación de los halos de inhibición</i>	24
3.9.5.	<i>Etiquetado PN/L/ PG/008/00</i>	24
3.9.5.1.	<i>Información de la etiqueta</i>	24

CAPÍTULO IV

4.	ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS	25
4.1.	Elaboración de la crema base	25
4.1.1.	<i>Evaluación de los caracteres organolépticos</i>	25
4.1.2.	<i>Resultados del control de parámetros físicos y químicos</i>	27
4.1.3.	<i>Control microbiológico</i>	28
4.2.	Ensayo de actividad antibacteriana	29

CONCLUSIONES	34
---------------------------	----

RECOMENDACIONES	35
------------------------------	----

BIBLIOGRAFÍA

ANEXOS

INDICE DE TABLAS

Tabla 1-2:	Bacterias comunes en infecciones tópicas.....	6
Tabla 2-2:	Antibióticos tópicos y sistémicos.....	7
Tabla 3-2:	Ventajas del uso de las preparaciones magistrales.....	7
Tabla 4-2:	Ventajas del uso de las preparaciones magistrales.....	8
Tabla 5-2:	Estructura de la Clindamicina.....	10
Tabla 1-3:	Equipos usados según el ensayo efectuado.....	15
Tabla 2-3:	Reactivos usados según el ensayo efectuado.....	15
Tabla 3-3:	Método y medio de cultivo para determinación de hongos.....	20
Tabla 4-3:	Método y medio de cultivo para determinación de mesófilos.....	20
Tabla 5-3:	Método y medio de cultivo para determinación <i>P. aureoginosa</i>	21
Tabla 6-3:	Método y medio de cultivo para determinación de <i>S. aureus</i>	21
Tabla 7-3:	Método y medio de cultivo para determinación de <i>E. coli</i>	22
Tabla 8-3:	Escala interpretativa de Duraffourd y Lapraz	24
Tabla 1-4:	Formulaciones de crema base.....	25
Tabla 2-4:	Resultado de los caracteres organolépticos de las formulaciones.....	25
Tabla 3-4:	Formulación de crema final (emulsión o/w) a diferentes concentraciones.....	27
Tabla 4-4:	Resultado de los parámetros físicos y químicos de la formulación final.....	27
Tabla 5-4:	Control microbiológico de la fórmula magistral final.....	28
Tabla 6-4:	Actividad antibacteriana de la fórmula magistral tópica frente a <i>S. aureus</i>	29
Tabla 7-4:	Actividad antibacteriana de fórmula magistral tópica frente a <i>S. epidermidis</i>	31
Tabla 8-4:	Actividad antibacteriana de la fórmula magistral tópica frente a <i>P. aureoginosa</i>	32

INDICE DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1-2:	Anatomía de la piel.	4
Ilustración 2-2:	Estructura de la clindamicina.....	10
Ilustración 1-3:	Fases de la investigación.....	14
Ilustración 1-4:	Antibiograma de fórmula magistral frente a <i>S. aureus</i>	29
Ilustración 2-4:	Antibiograma de la fórmula magistral frente a <i>S. epidermidis</i>	30
Ilustración 3-4:	Antibiograma de la fórmula magistral frente a <i>P. aureoginosa</i>	32

INDICE DE ANEXOS

ANEXO A: RECEPCIÓN Y REGISTRO DE MATERIA PRIMA

ANEXO B: FORMATO DE REGISTRO DE MATERIAS PRIMAS

ANEXO C: ELABORACIÓN DE LA FORMULA MAGISTRAL TIPIFICADA

ANEXO D: AGREGACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO A LA CREMA BASE

ANEXO E: CONTROL DE CALIDAD MICROBIOLÓGICO

RESUMEN

El trabajo de titulación tuvo como objetivo elaborar una fórmula magistral tipificada para el tratamiento de infecciones bacterianas tópicas. La investigación fue de tipo aplicada, y de diseño experimental, para la cual se receptó las materias primas, se elaboró la crema base modificando los componentes y cantidad de la Emulsión aceite en agua (O/W) aniónica descrita en el Formulario Nacional de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) hasta encontrar la formulación con los mejores atributos, en esta se añadió el principio activo; clindamicina en concentraciones de 1 %, 1,5 % y 2%. A continuación, se realizó el control de calidad físico-químico y microbiológico de la formulación magistral tópica siguiendo los lineamientos establecidos en la Norma INEN 2867 (Servicio ecuatoriano de normalización) y en el Formulario Nacional. A través del método in vitro de difusión en agar, se evaluó la actividad de la crema frente a *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, y *Pseudomona aureoginosa*. En lo que refiere a los resultados del trabajo experimental se obtuvo que la formulación 7 con 18 g de alcohol cetílico, 6 g de cetiol V, 3 g de lauril sulfato de sodio, 2 g de propilenglicol, 0,02 g de propil parabeno, 0,2 de metil parabeno y 70,78 ml de agua fue la ideal y cumplió con las especificaciones organolépticas, físico químicas y microbiológicas. Las tres concentraciones de la formulación presentaron actividad antibacteriana frente a *S. aureus*, *S. epidermidis*, y *P. aureoginosa* puesto que los halos de inhibición se encontraron de 34 mm-36 mm, 11,5 mm-13 mm y 10 mm-12 mm respectivamente. Se concluyó que la concentración de la formulación al 1,5 % es la más adecuada para cumplir con el efecto terapéutico deseado. Se recomienda evaluar la actividad antibacteriana de forma cuantitativa para establecer la cantidad puntual a la que ocasiona este efecto.

Palabras clave: <BIOQUÍMICA Y FARMACIA>, <FÓRMULA MAGISTRAL TIPIFICADA>, <CLINDAMICINA>, <ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA>, <CONTROL DE CALIDAD>, <INFECCIONES BACTERIANAS TÓPICAS>.

1447-DBRA-UPT-2023



ABSTRACT

The titling work aimed to develop a typified master formula for treating topical bacterial infections. The research was of applied type and of experimental design, for which the raw materials were received; the base cream was elaborated by modifying the components and quantity of the anionic oil-in-water emulsion (O / W) described in the National form of the Spanish Agency of Medicines and Health Products (AEMPS) until finding the formulation with the best attributes, the active substance was added to it; clindamycin in concentrations of 1%, 1.5%, and 2%. Next, the topical magistral formulation's physicochemical and microbiological quality control followed the guidelines established in the INEN 2867 Standard (Ecuadorian standardization service) and the national form. Through the in vitro agar diffusion method, the cream's activity against *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermis*, and *Pseudomonas aureoginosa* was evaluated. Regarding the results of the experimental work, obtained formulation 7 with 18g of cetyl alcohol, 6g of thiol V, 3 g of sodium lauryl sulfate, 2g of propylene glycol, 0.02g of propylparaben, 0.2 of methylparaben and 70.78 ml of water was ideal and met the organoleptic specifications. Physical, chemical, and microbiological. The three concentrations of the formulation showed antibacterial activity against *S. aureus*, *S. epidermis*, and *P. aureoginosa* since the inhibition halos were found to be 34 mm - 36 mm, 11.5 mm-13mm, and 10 mm-12mm, respectively. It concludes that the concentration of the 1.5% formulation is the most appropriate to meet the desired therapeutic effect. It recommends evaluating the antibacterial activity quantitatively to establish the point amount at which it causes this effect.

Keywords: <BIOCHEMISTRY AND PHARMACY>, <TYPIFIED MAGISTRAL FORMULA>, <CLINDAMYCIN>, <ANTIBACTERIAL ACTIVITY>, <QUALITY CONTROL>, <TOPICAL BACTERIAL INFECTIONS>.



Edison Renato Ruiz López

0603957044

INTRODUCCIÓN

Las fórmulas magistrales tipificadas son preparaciones de medicamentos individualizados que tienen como finalidad brindar tratamiento terapéutico a un paciente en específico como alternativa a los medicamentos industrializados que no presentan la forma farmacéutica o dosis requerida por este. En la actualidad, la formulación magistral continúa teniendo un papel muy importante en el tratamiento de distintas afecciones, especialmente las desarrolladas a nivel cutáneo, pues durante décadas ha sido considerada como la única ruta de elaboración adecuada de los medicamentos de uso tópico (Palacios 2021, p. 1).

La piel es el órgano más extenso de nuestro cuerpo, que al estar expuesto al medio externo es más vulnerable al ataque de agentes patógenos incluyendo ciertas cepas de bacterias desencadenantes de procesos infecciosos a nivel de este órgano (Alcivar 2021, p. 1).

Las infecciones bacterianas cutáneas se hallan entre las infecciones más comunes atendidas en las unidades de salud a nivel mundial razón por la que se busca proveer a los pacientes de un tratamiento con antibióticos adecuado, generalmente las infecciones leves se tratan únicamente con fármacos de vía de administración tópica, mientras que las más graves comúnmente suelen requerir tratamientos combinados (Callejas et al., 2022, p. 1).

El tratamiento con antibióticos tópicos tiene varias ventajas; el antibiótico se libera en concentraciones altas directamente en el área de infección, su absorción sistémica es mínima lo cual reduce el riesgo de efectos adversos a nivel sistémico, tienen una toxicidad más selectiva que les permite destruir las células bacterianas o inhibir su desarrollo respetando las células del huésped y minimizan la inducción de resistencia bacteriana (Sáenz y Sánchez 2005, p. 8).

En algunas guías se sugiere incluir clindamicina, fármaco aprobado por la FDA para tratar este tipo de infecciones por sus beneficios, ya que su uso es menos restringido por consideraciones de seguridad, a diferencia de otros antibióticos como la minociclina, la doxiciclina, la trimetoprima/sulfametoxazol, y la linezolidina (Hasan et al., 2019, p. 1), pues las opiniones de expertos que sugieren el empleo de este fármaco se basa en evidencia clínica limitada pero comprobada en estudios realizados en animales y observacionales en humanos (Álvarez y Palacios 2021, p. 1).

CAPÍTULO I

1. DIAGNÓSTICO DEL PROBLEMA

1.1. Planteamiento del problema

Las infecciones bacterianas cutáneas representan una de las enfermedades infecciosas más habituales (Williamson et al., 2017, pp. 827-860) y constituyen un problema clínico importante a nivel mundial. En los Estados Unidos, más de 11 millones de infecciones de piel y tejidos blandos se producen anualmente causadas principalmente por *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes*. Sin embargo, el grupo de los bacilos Gram negativos son otro agente etiológico importante sobre todo en pacientes hospitalizados.

En el Ecuador, según cifras del Instituto Nacional de Estadísticas y Censos constituyen una de las primeras cinco causas de asistencia médica en el primer nivel de atención de salud, con mayor incidencia en población rural. Durante el año 2018 se reportó que estas enfermedades constituyeron el 17,5% del total de casos atendidos en el primer nivel de atención de salud; siendo la quinta causa de asistencia a consultas médicas (Villafuerte et al., 2020, p. 23). Las bacterias que producen con mayor frecuencia este tipo de infecciones son las Gram positivas, generalmente *S. aureus* reportado en brotes de foliculitis y celulitis en grupos de pacientes jóvenes y sanos (Burbano et al., 2020, pp. 19-29).

A pesar de la existencia de una gran cantidad de medicamentos antimicrobianos y antibióticos industrializados, destinados al tratamiento de infecciones bacterianas cutáneas, no resuelven todas las situaciones terapéuticas personalizadas requeridas en cuanto a formas farmacéuticas, dosis, vehículos y no siempre están autorizados o disponibles para cubrir las necesidades especiales de cada paciente (Austin et al., 2017, pp. 1678-1689). Es aquí donde el medicamento personalizado, en este caso una fórmula magistral tópica muestra su importancia en la terapéutica actual.

1.2. Justificación

En el ámbito comunitario como hospitalario las infecciones bacterianas de la piel son una causa frecuente de morbilidad (Russo et al., 2016, pp. 27-37). En los últimos años a nivel mundial se ha descrito un incremento en la incidencia de infecciones de piel y tejidos blandos producidos por agentes etiológicos bacterianos, que sin duda alguna afectan la calidad de vida de quienes las padecen, razón por la cual se busca revertir la morbilidad por esta causa (Gbinigie et al., 2019, pp. 1-7). Actualmente el *Staphylococcus aureus* y otras bacterias Gram positivas y Gram negativas, son resistentes a muchos antibióticos de uso común porque han sufrido cambios genéticos que les

permiten sobrevivir a pesar de la exposición a algunos antibióticos, haciendo que los médicos adecuen el tratamiento farmacológico para los pacientes (Wingfield 2021, p. 1). Siendo necesaria la elaboración de fármacos que se adapten al grado de la patología y faciliten la adherencia al tratamiento.

La fórmula magistral tipificada de uso tópico elaborada, se constituirá como una alternativa viable para cumplir con este objetivo, presentando mayor facilidad de aplicación debido a la vía de administración utilizada y por lo tanto al menor riesgo de efectos adversos sistémicos (Sánchez 2013, pp. 738–756). Otro punto importante es que, el principio activo que le otorgará el poder antibacteriano a la crema será tomado de una forma farmacéutica ya existente; clindamicina de 300mg la cual cuenta con la aprobación de la FDA por los beneficios que brinda, en relación a otros antibióticos. A nivel del mercado farmacéutico local, servirá como herramienta para optimizar y complementar a medicamentos industriales ya existentes que permitan tratar las infecciones bacterianas cutáneas localizadas.

Es importante mencionar que esta formulación aporta ventajas adicionales en el tratamiento de infecciones de piel y tejidos blandos, permitiendo el empleo de tópicos que usen principios activos ya disponibles en el mercado, modificando las concentraciones de estos y empleando otros vehículos.

1.3. Objetivos

1.3.1. Objetivo general

Elaborar una Fórmula Magistral Tipificada para el tratamiento de infecciones bacterianas tópicas.

1.3.2. Objetivos específicos

- Formular una crema con propiedades antibacterianas.
- Evaluar el efecto antibacteriano de la fórmula magistral tipificada a través de métodos in vitro.
- Realizar control de calidad del producto terminado siguiendo los lineamientos establecidos en el Formulario Nacional.

CAPÍTULO II

2. MARCO TEÓRICO

2.1. La piel

La piel es el órgano más grande del cuerpo, que conforma la cubierta externa del ser humano, cubre una superficie de alrededor de 2 m² y un peso de 4-5 kg (aproximadamente el 6% del peso corporal total), es uno de los órganos más importantes debido a sus variadas funciones que le permiten, al mismo tiempo, separar al organismo del medio ambiente externo y facilitar su comunicación con él (García y Alonso, 2021, p. 2).

Además, es considerada como una de las primeras líneas de defensa frente a la invasión de microorganismos. La piel se encuentra conformada por tres capas principales con diferentes estructuras subyacentes: (a) la epidermis, (b) la dermis y (c) la hipodermis o tejido subcutáneo.

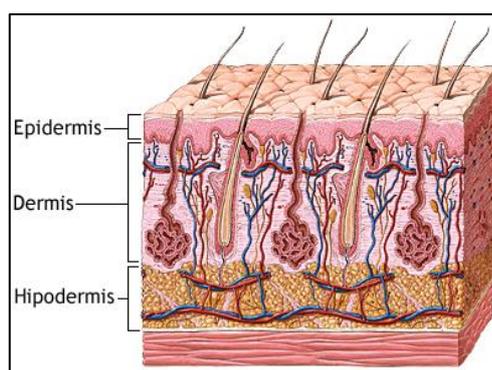


Ilustración 1-2: Anatomía de la piel.

Fuente: Enciclopedia médica A.D.A.M, 2020

2.2. Infecciones bacterianas de la piel

La piel sana hospeda una amplia gama de bacterias conocidas como microbioma y dependiendo de factores bacterianos, ambientales y del huésped, esta población bacteriana puede resultar ser protectora o dañina. Las rupturas en la piel intencionales o accidentales permiten la invasión de bacterias patógenas que ocasionan infecciones de piel (Williamson et al., 2017, pp. 827-860).

Las infecciones de la piel y tejidos blandos son muy comunes, si se presentan como infecciones simples suelen ser monomicrobianas y se muestran con hallazgos clínicos localizados. Por el contrario, las infecciones complicadas pueden ser monomicrobianas o polimicrobianas y pueden

presentarse con un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (Ramakrishnan et al., 2015, pp. 474–483).

El manejo está determinado de acuerdo a la gravedad y la ubicación de la infección y por las comorbilidades del paciente. La mayoría de las infecciones adquiridas en la comunidad son causadas por *Staphylococcus aureus* (Ramakrishnan et al., 2015, pp. 474–483).

Los niños son la población que se ve afectada con mayor frecuencia por infecciones bacterianas de la piel y los tejidos blandos con un espectro variable, que va desde una afectación exclusiva de la piel (impétigo) hasta una infección más profunda del tejido subcutáneo (celulitis) (Galli et al., 2019, pp. 532–551).

2.2.1. Infecciones de piel más comunes

2.2.1.1. Impétigo

Es una infección bacteriana común de la piel causada por *Staphylococcus aureus*, se caracteriza por su apariencia; pues se manifiesta como lesiones costrosas de color miel (Johnson, 2020, pp. 262–269). Es la más común en niños de dos a cinco años de edad, pero puede afectar a personas de cualquier edad (Hartman et al., 2014, pp. 229-235).

Un tercio de las infecciones de piel y tejidos blandos en viajeros que regresan son atribuibles al impétigo, generalmente secundario a picaduras de mosquitos infectados, eccemas y lesiones (Gómez et al., 2017, 723–728).

2.2.1.2. Foliculitis bacteriana

Es una infección que cursa con afectación superficial de los folículos pilosos, se suelen observar pequeñas lesiones papulosas perifoliculares (Vila, 2003, pp. 78-81).

Existen factores de riesgo que favorecen la aparición de foliculitis como son la inmunodeficiencia de cualquier origen, diabetes, enfermedades cutáneas pruriginosas, oclusión de una zona de piel, entre otras (Gómez et al., 2017, 723–728).

2.2.1.3. Furunculosis

Es la infección purulenta de los folículos pilosos. Según la Organización Mundial de la Salud, la

furunculosis, es una de las infecciones cutáneas más frecuentes en los países en desarrollo (Nasim et al., 2020, pp. 2043–2045).

Se produce una inflamación folicular con perifoliculitis más frecuente en zonas de piel áspera de individuos predispuestos. Se manifiesta con uno o más nódulos eritematosos, calientes, dolorosos, de hasta 1 o 2 cm de diámetro centrados por una pústula o zona necrótica y que pueden acompañarse de linfangitis (Vila, 2003, pp. 78-81).

2.2.1.4. *Celulitis*

Es un proceso inflamatorio que compromete al tejido celular subcutáneo y a la dermis. Los pacientes suelen presentar placas mal delimitadas eritematosas, normalmente duras, dolorosas y calientes. Los bordes de la lesión de celulitis no son definidos y se produce después de que la integridad protectora de la epidermis se haya visto comprometida, permitiendo el acceso de bacterias (Clebak y Malone, 2018, pp. 433-454).

2.2.1.5. *Panadizo periungueal*

Es la infección aguda de una parte del dedo, se presenta con piel roja, muy dolorosa y edematosa, que al desarrollarse genera una zona purulenta en el fondo del surco que compromete la raíz de la uña, está originada por la manipulación de los denominados padrastros a través de objetos contaminados (INFAC, 2018, p. 61).

2.2.2. *Tratamiento con antibióticos*

Generalmente el tratamiento con antibióticos es empírico, y para su selección se considera los siguientes criterios:

- Etiología de la infección, perfil de sensibilidad y resistencia a los antibióticos locales de las bacterias implicadas.

Tabla 1-2: Bacterias comunes en infecciones tópicas

Bacterias habituales en infecciones de la piel	
Gram positivas	<i>S. aureus</i>
	<i>S. pyogenes</i>
Gram negativas	<i>Pseudomona aeruginosa</i>

Fuente: INFAC, 2018

Realizado por: Cargua, Diana, 2023.

- Comorbilidad, edad, entre otras, es decir, características del paciente.
- Extensión, localización y profundidad de la infección bacteriana
- Particularidades del antibiótico como vía de aplicación o administración, espectro de acción, posología y metabolismo de este.

Tabla 2-2: Antibióticos tópicos y sistémicos

Tópicos	Sistémicos
Ácido fusídico	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Amoxicilina más ácido clavulánico ✓ Penicilina V ✓ Amoxicilina ✓ Clindamicina ✓ Cefadroxilo ✓ cefuroxima
Mupirocina	

Fuente: INFAC, 2018

Realizado por: Cargua, Diana, 2023.

2.3. Fórmulas magistrales

En el Anexo 2 de la Normativa Técnica Sanitaria para el Control y Funcionamiento de farmacias y botiquines privados, se define a la fórmula magistral como la preparación ejecutada bajo la guía u orientación del farmacéutico o del bioquímico farmacéutico, con el propósito de atender a una prescripción facultativa dirigida a un paciente en concreto para atender a una prescripción facultativa dirigida a un paciente en específico, siguiendo las buenas practica de preparación y control de calidad (ARCSA 2017, p. 3).

Tabla 3-2: Ventajas del uso de las preparaciones magistrales

Se dispone de dosis únicas de medicamentos que no existen en el mercado
Hace posible la elaboración de diversas formas farmacéuticas dermatológicas no disponibles en el mercado.
Brinda el beneficio de excluir de fórmulas generales excipientes que producen una reacción alérgica o que no son tolerables para los pacientes.
Sirve para elaborar medicamentos que han dejado de fabricar las industrias farmacéuticas.
Puede contribuir a mejorar la adherencia a los tratamientos.
Mejora el aumentos de los recursos terapéuticos disponibles y suministro de medicamentos huérfanos

Fuente: Ortiz, 2016

Realizado por: Cargua, Diana, 2023.

2.3.1. *Fórmula magistral tipificada*

Es aquella fórmula o preparación magistral de uso frecuente que puede describirse y encontrarse en un Formulario (ARCSA 2017, p. 3)

2.3.2. *Fórmula magistral de uso tópico*

Las fórmulas magistrales de aplicación tópica constituyen el grupo más especial, tradicional y de mayor apreciación en la formulación magistral (Colcha 2018, p. 7).

2.4. Formas farmacéuticas semisólidas

Son un conjunto diverso de preparados farmacéuticos dirigidos a su uso tópico, es decir, a ser colocados sobre la piel, caracterizados por poseer consistencia semisólida y por ser mucho más viscosos que el agua. Es importante mencionar que tienen la particularidad de permitir que los medicamentos que estén contenidos en esta forma farmacéutica penetren en la piel y mucosas ejerciendo acción terapéutica local (López 2017, p. 183).

A continuación, se muestra de forma resumida la clasificación de las formas semisólidas y sus principales características:

Tabla 4-2: Ventajas del uso de las preparaciones magistrales

FORMAS SEMISÓLIDAS	CARACTERÍSTICAS	
	Polvo	Posee actividad superficial, por lo cual no traspasa la capa córnea. Indicaciones: Refrescante, secante y antiinflamatorio superficial en áreas intertriginosas.
	Pasta	De consistencia elevada, con alto porcentaje de sólidos absorbentes, se presentan dos tipos de pastas; la grasa (se absorbe mínimamente) y acuosa (posee acción superficial). Indicaciones: Lesiones exudativas de tipo agudo o subagudo, idóneo para los pliegues
	Crema o emulsión	Tiene poca capacidad oclusiva y es de absorción media, además posee acción refrescante Indicaciones: Lesiones agudas, subagudas o húmedas Áreas de piel fina, pieles normales.
	Pomada	Absorción alta, capacidad oclusiva media Acción emoliente y lubricante Indicaciones: Lesiones secas, crónicas o escamosas Áreas

		de piel gruesa, hiperqueratósicas o secas .
	Gel	Absorción baja/media coloca el fármaco superficialmente Indicaciones: Heridas exudativas, lesiones agudas, Áreas pilosas y cara, pieles grasas

Fuente: López, 2017

Realizado por: Cargua, Diana, 2023.

2.5. Cremas

Se define a la crema como la forma farmacéutica semisólida en emulsión, que contiene >20% de agua y volátiles y/o <50% de ceras, polietilenglicoles, o hidrocarburos, como vehículo para la aplicación externa sobre la piel (Mayba y Gooderham, 2017, p. 2).

Estas son emulsiones semisólidas, y suelen ser muy estables por lo cual, no necesitan aplicaciones frecuentes, a su vez son muy poco irritantes, de fácil aplicación y retiro, razón por la que son de gran utilidad en la provisión de medicamentos a superficies epiteliales (Brown et al., 2018, p. 2).

Las cremas presentan propiedades emolientes y humectantes, a diferencia de las pomadas son mas untables y menos grasas (Mayba y Gooderham, 2017, p. 2). Se conocen dos tipos de cremas que se describen a continuación:

Emulsión O/W: Son cremas oleosas, lo cual las hace más ideales para fármacos hidrosolubles, la fase externa es agua y la interna es grasa

Emulsión W/O: Son cremas evanescentes, lo cual las hace adecuadas para fármacos liposolubles, la fase externa es grasa y la interna es agua.

2.6. Clindamicina

Es un antibiótico derivado de la lincomicina, perteneciente al grupo de las lincosaminas, empleado en el tratamiento de infecciones causadas por anaerobios, presenta actividad ante cocos Gram positivos y bacilos Gram negativos, su actividad preponderantemente es bacteriostática, sin embargo, a concentraciones altas puede ser bactericida (Sánchez 2017, p. 17).

2.6.1. Estructura

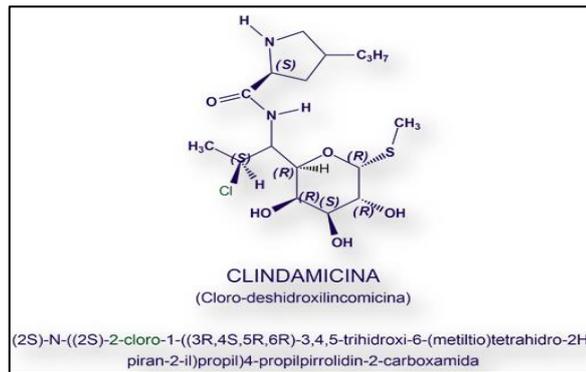


Ilustración 2-2: Estructura de la clindamicina

Fuente: López, 2020

La clindamicina tiene dos estructuras químicas importantes, que le proveen de distintas características químicas y físicas, las cuales resultan ser imprescindibles al momento de desarrollar formulaciones con este principio activo (Sánchez 2022, p. 17).

Tabla 5-2: Estructura de la Clindamicina

	Clindamicina fosfato	Clindamicina clorhidrato
Estructura química		
Aspecto	Polvo cristalino blanquecino, de sabor amargo y es inodoro	Polvo cristalino blanquecino, inodoro o tenue similar al mercaptano. Ante la presencia de luz y de aire es o permanece estable
Peso molecular	504,96 g/mol	479, 47 g/mol
Solubilidad	Insoluble en benceno, éter y cloroforno, muy poco soluble en acetona, poco soluble en alcohol deshidratado y muy soluble en agua.	Insoluble en acetona, soluble en alcohol, muy soluble en dimetilformamida, metanol y agua.

Fuente: Sánchez, 2012

Realizado por: Cargua, Diana, 2023.

2.6.2. Mecanismo de acción

Su actividad antibacteriana la ejerce a través del bloqueo de forma selectiva de la síntesis de proteínas ribosomales procariotas, actúa sobre la subunidad ribosómica 50S interfiriendo con la formación de los enlaces peptídicos, (Dotel et al., 2019, p. 1).

2.6.3. Indicaciones terapéuticas

La FDA aprobó a la clindamicina para tratar lo siguiente:

- Infecciones de piel y tejidos blandos
- Septicemia
- Infecciones intraabdominales como los abscesos y peritonitis
- Infecciones articulares y oseas
- Infecciones del tracto respiratorio inferior; neumonía, absceso pulmonar y empiema
- Enfermedad inflamatoria pélvica grave y vaginosis bacteriana
- Acné vulgar

A pesar de no ser un tratamiento de primera línea la clindamicina se usa habitualmente en infecciones de piel y tejidos blandos que no resultan ser muy complicadas. Su uso en este tipo de infecciones se debe a su alta eficacia contra MRSA. Además, por la disponibilidad, eficacia y costo, este fármaco es una opción para el tratamiento ambulatorio (Murphy et al., 2018).

2.6.4. Vía de administración

- Vaginal: Para la administración intravaginal se halla disponible en forma de óvulos y crema.
- Tópica: Se la encuentra como loción, gel, espuma o solución destinadas generalmente al tratamiento del acné vulgar. Se recomienda su aplicación dos veces al día.
- Oral: Está disponible en forma de cápsula de 300 mg, 150 mg y 75 mg o en jarabe de 75 mg/5 ml
- Intramuscular e intravenosa (Murphy et al., 2018).

2.6.5. Efectos adversos

Al utilizar clindamicina por vía tópica se pueden experimentar efectos tales como; eritema, ardor, exfoliación, prurito. En cuanto a los efectos más comunes por vía de administración vía oral se hallan las náuseas, diarrea, vómito, y colitis pseudomembranosa como resultado de la pérdida de

una gran parte de la flora saludable del tracto gastrointestinal por efecto del fármaco en mención.

A nivel de la vía de administración vaginal los efectos más comunes son prurito y candidiasis vaginal (Murphy et al., 2018).

CAPÍTULO III

3. MARCO METODOLÓGICO

3.1. Lugar de investigación

El actual trabajo se llevó a cabo en la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, en los laboratorios de la Facultad de Ciencias:

- Laboratorio de Tecnología Farmacéutica: Recepción y registro de las materias primas.
- Laboratorio de Productos Naturales: Elaboración de la Fórmula Magistral Tipificada y control de calidad de la Formulación terminada.
- Laboratorio de Microbiología: control microbiológico y pruebas in vitro para comprobación de la actividad antibacteriana de la Fórmula Magistral Tipificada.

3.2. Enfoque y alcance de la investigación

3.2.1. *Enfoque de la investigación*

Tiene un enfoque cuantitativo porque se usa procedimientos estandarizados y validados por investigaciones previas y control de calidad, en el cual permite lograr un conocimiento muy particular y comprobable del objeto de estudio.

3.2.2. *Alcance*

El alcance de esta investigación experimental tiene como resultado la obtención de una fórmula magistral tipificada de uso tópico demostrando su poder antibacteriano que sea de utilidad para el tratamiento de infecciones bacterianas a nivel de la piel.

3.3. Diseño de la investigación

Diseño experimental, basado en la determinación de la actividad antibiótica de la Fórmula Magistral Tipificada a través de pruebas in vitro, en el que se puede identificar la causa y el efecto al problema del estudio en donde se pueden ir analizando y determinando ideas más profundas para realizar futuras investigaciones.

3.4. Tipo de diseño

El diseño de investigación es longitudinal porque implica más de dos mediciones o tratamiento al trabajo experimental en donde se va manipulando el producto hasta encontrar el ideal.

3.5. Tipo de investigación

La investigación fue de tipo aplicada puesto que para el desarrollo de la fórmula magistral tópica se efectuaron procesos respaldados en bases teóricas aplicando los conocimientos obtenidos de diferentes áreas, con el propósito de implementarlos de forma práctica, proporcionando así una solución a la problemática planteada inicialmente.

3.6. Identificación de variables

Variable dependiente: Actividad antibacteriana

Variable independiente: Fórmula magistral tipificada de Clindamicina

3.7. Fases de investigación

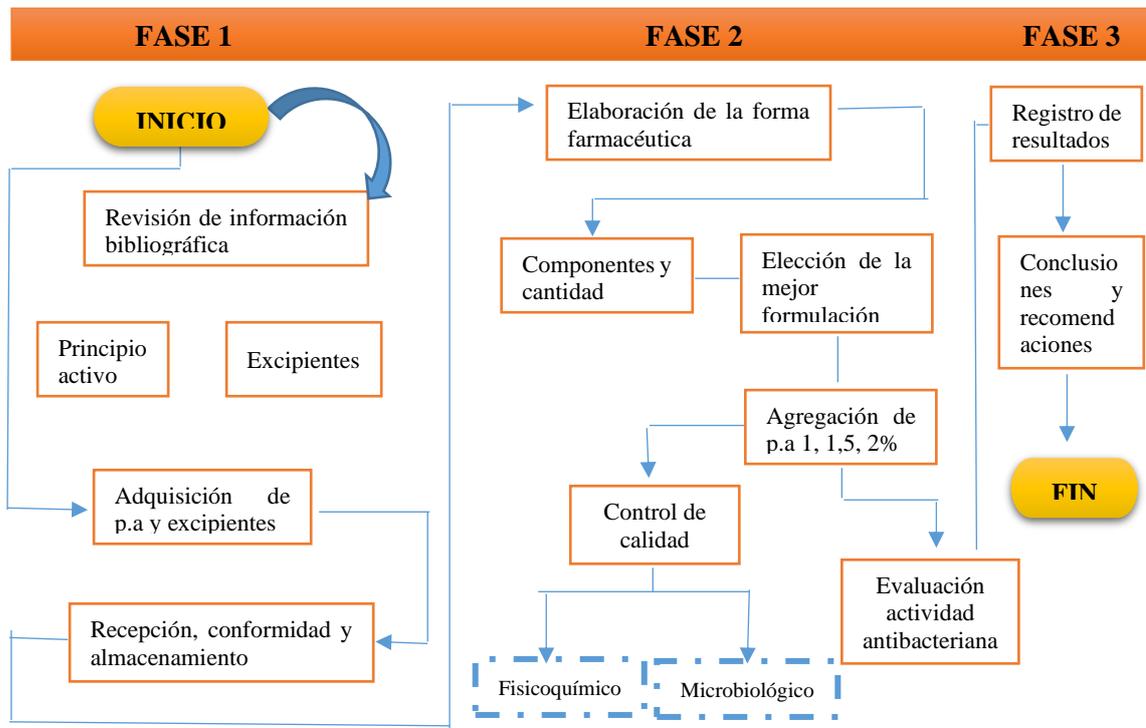


Ilustración 1-3: Fases de la investigación

Realizado por: Cargua, Diana, 2023.

3.8. Equipos materiales y reactivos

3.8.1. Equipos

Tabla 1-3: Equipos usados según el ensayo efectuado

Ensayo	Equipos utilizados
Formulación de la crema	Baño maría Balanza analítica
Control de calidad de la crema	Picnómetro Tiras reactivas Incubadora Cámara de flujo laminar Vortex Autoclave

Realizado por: Cargua, Diana, 2023.

3.8.2. Materiales

- Vidrio reloj
- Vasos de precipitación de 50 ml, 100 ml, 250 ml y 600 ml.
- Varilla de agitación
- Probeta de 100 ml
- Termómetro
- Pipetas de 10 ml
- Espátulas
- Cajas Petri
- Envases de plástico
- Jeringas de 5ml
- Discos en blanco
- Hisopos estériles

3.8.3. Reactivos

Tabla 2-3: Reactivos usados según el ensayo efectuado

Ensayo	Reactivos
Formulación de la crema	Alcohol cetílico Cetiol Lauril sulfato de sodio Propilenglicol

Control de calidad de la crema	Azul de metileno Caldo cerebro corazón Agua de peptona Agar Manitol Agar Saboraud Agar Plate Count Agar (PCA)
Actividad antibacteriana	Agar Müller Hinton

Realizado por: Cargua, Diana, 2023.

3.9. Metodología

3.9.1. *Recepción y almacenamiento de materias primas*

Las materias primas fueron adquiridas en la Casa del Químico, y se almacenó el material evitando contacto con luz y humedad.

3.9.1.1. *Recepción y registro*

Recepción: Se comprobó que lo recibido corresponde con el material requerido. Para ello se verificó que el material recibido coincidía con lo indicado en el comprobante de entrega. Después de esta primera inspección, las materias primas se registraron inmediatamente.

Registro: Se anotaron los datos mínimos que identifican cada componente como; nombre del producto, proveedor, número de lote indicado por el proveedor, número de control de calidad del proveedor, la fecha de recepción, cantidad y fecha de caducidad.

3.9.2. *Formulación y elaboración de la fórmula magistral tipificada tópica*

Para la elaboración de la fórmula magistral tópica se establecieron distintas formulaciones de la crema variando los componentes y su cantidad, hasta hallar la fórmula que presente los mejores atributos.

De igual manera con el fin de asegurar las propiedades terapéuticas antibacterianas del producto final, se utilizó diferentes concentraciones de clindamicina empleada como principio activo de la preparación.

3.9.2.1. *Elaboración de la crema base*

Primero se limpió y desinfectó con alcohol al 96% las superficies de los mesones del Laboratorio de Productos Naturales, así como también cada uno de los materiales, posterior a ello se preparó la crema base considerando como guía los componentes de la Emulsión O/W aniónica tomada del apartado FN/2003/EX/007 del Formulario Nacional.

A continuación, se describe el proceso de elaboración de la crema base, emulsión aniónica que sirve de vehículo del principio activo, provee de una consistencia adecuada y brinda mayor absorbilidad a la formulación:

- Se pesaron los componentes de la fase oleosa comprendidos por alcohol cetílico y Cetiol, también se pesó el Lauril sulfato de sodio, Propilenglicol, el agua destilada, el metil y propil parabeno componentes de la fase acuosa.
- Se programó el baño maría para que no sobrepase los 65°C y posteriormente se colocó la fase oleosa y acuosa para que sus componentes se disuelvan.
- Se midió la temperatura hasta que las fases lleguen a 60°C.
- Se sacó del baño maría las dos fases de la formulación y se agregó la fase acuosa sobre la oleosa.
- Se mezcló en sentido horario, inicialmente con gran rapidez hasta que la mezcla quede homogénea y a medida que esta se iba enfriando se agitó con más lentitud.
- Finalmente se dejó enfriar y se envasó.

Se elaboraron 7 formulaciones y se ajustaron las cantidades de componentes de la crema base con la finalidad de mejorar la apariencia y características del producto como se indica en la Tabla 2-4. Adicional a esto se realizó el análisis organoléptico a las 7 formulaciones con la finalidad de verificar cual es la que cuenta con las mejores características.

- *Elaboración de la fórmula magistral tópica con el principio activo*

Después del desarrollo de las siete formulaciones de la crema base, se eligió la que mejores atributos presentó y en esta se ajustó la concentración del principio activo. Para esta formulación final se efectuó lo siguiente:

- Se empezó pesando todas las capsulas de clindamicina una por una en una balanza analítica calibrada.
- Luego se pesó el polvo y empaque primario de las cápsulas por separado para saber cuánto de polvo se tenía en realidad.

- Se pesó 1 g, 1,5 g y 2 g del principio activo, es decir, se ajustó la clindamicina a tres porcentajes 1 %, 1,5 % y 2 %.
- El principio activo en sus diferentes concentraciones fue disuelto en 20 ml agua de la fase acuosa, se dejó reposar por aproximadamente 5 min y seguidamente con la ayuda de un embudo y papel filtro se filtró el contenido.
- Se colocó el principio activo en la fase acuosa de la crema base pocos minutos antes de poner esta junto con la fase oleosa.
- Se mezclaron las dos fases en sentido horario colocando la fase acuosa sobre la oleosa, inicialmente con gran rapidez hasta que la mezcla quede homogénea y a medida que esta se iba enfriando se agitó con más lentitud.
- Finalmente se dejó enfriar por completo y se envasó en el material de acondicionamiento.

Este procedimiento se realizó para cada una de las concentraciones del principio activo que se empleó.

3.9.3. Control de calidad del producto terminado

3.9.3.1. Evaluación de los caracteres organolépticos

Para la evaluación de los caracteres organolépticos se tomó una cantidad representativa de muestra de la crema y se evaluó su color, olor, textura y aspecto a partir del uso de los sentidos. En las tres cremas con los tres porcentajes de clindamicina se valoraron los siguientes parámetros para que pueda ser considerado un producto óptimo con una mayor aceptación:

Determinación organoléptica: Se evaluó mediante la percepción sensorial directa.

Determinación de burbujas y grumos: Se colocó una cantidad de crema sobre un portaobjetos y se extendió, se observó la presencia de burbujas o grumos.

3.9.3.2. Control de parámetros físicos y químicos

- *Determinación de extensibilidad, según procedimiento PN/L/CP/003/00*

Para realizar este ensayo se utilizaron dos placas de cristal entre las cuales se colocó, 0,5 g de la emulsión.

Procedimiento:

- Se colocó la caja de cristal sobre una hoja de papel milimetrado. Se puso la placa y se trazaron diagonales.
- Se colocó la muestra de la emulsión en el punto de intersección.
- Se situó otra caja de cristal sobre la inferior durante 1 minuto, y por efecto de la presión la emulsión se extiende.
- Se observó el diámetro formado y se representó la extensibilidad en mm²
- *Determinación del signo de la emulsión, según procedimiento PN/L/CP/002/00*

El signo de la emulsión se puede determinar por distintos métodos como por conductividad, coloración y dilución. Sin embargo, para nuestro estudio se ha considerado el siguiente ensayo:

Coloración: Para este método se utilizó azul de metileno como colorante. Si la emulsión es de tipo O/W el colorante se dispersa en la crema, pero si es del tipo W/O el colorante lo repele.

Procedimiento: En una caja Petri se depositó una pequeña cantidad de la emulsión, se añadió una gota de azul de metileno sin mezclar y se observó el signo de la emulsión.

Densidad: Se pesó el picnómetro vacío, con agua y también con la crema, se aplicó la fórmula y se determinó la densidad de la crema.

- *Control de pH, según procedimiento PN/L/ CP/001/00*

Determinación con tiras reactivas: En el control de este parámetro se utilizaron tiras reactivas. Salvo excepciones y en cuyo caso se especificará en la correspondiente monografía del Formulario Nacional, la lectura del pH se realizará sobre la muestra problema sin previo tratamiento.

- Se introdujo una varilla de vidrio en la muestra de la emulsión.
- Se humedeció la tira reactiva de pH con la varilla que tuvo contacto con la muestra.
- Se deja reposar por un momento la tira reactiva, posteriormente se comparó el color de la tira con el estándar de la caja de tiras.
- Finalmente se registró el resultado.

3.9.3.3. Control microbiológico (RFE 5.1.4)

Para el desarrollo de este análisis se esterilizaron los materiales que se iban a emplear, luego se etiquetaron de forma adecuada las cajas Petri y tubos con los datos necesarios para su correcta

identificación.

La muestra se preparó pesando 1g de la crema al 1 %, al 1,5 % y al 2 %, posteriormente se puso en un tubo y se añadió 9 ml de agua de peptona en cada tubo.

- *Determinación de hongos*

Tabla 3-3: Método y medio de cultivo para determinación de hongos

MÉTODO	MEDIO DE CULTIVO
Recuento en placa	Agar Sabouraud

Realizado por: Cargua, Diana, 2023.

Procedimiento:

- Se pesó el agar Sabouraud y se hidrató el agar, medio de cultivo para hongos
- Seguidamente se esterilizó en el autoclave a una temperatura de 120°C durante 15 minutos
- Se añadió a cada caja petri 20 mL del agar antes de que solidifique.
- Se preparó la muestra de crema y luego se sembró en cada placa 100 microlitros de la dilución de las cremas, se dejó secar las superficies de las placas unos minutos.
- Se sellaron las placas, y se incubaron sin invertirlas durante 48 horas, es decir, 3 días. Finalmente, pasado el tiempo de incubación se verificó la presencia o ausencia de hongos.

- *Recuento de aerobios mesófilos según NTE INEN – ISO 21149*

Tabla 4-3: Método y medio de cultivo para determinación de mesófilos

MÉTODO	MEDIO DE CULTIVO
Recuento en placa	Caldo agua de peptona y Agar PCA

Realizado por: Cargua, Diana, 2023.

Procedimiento:

- Se adicionó 20 ml del medio de cultivo en las placas Petri.
- Se mezcló la muestra preparada con el agar, con movimientos de vaivén hasta 5 veces en dirección de las agujas del reloj, y en sentido opuesto.
- Se pipeteó 100 microlitros de las diluciones de las cremas en los tres porcentajes para la siembra, se vertió los 100 microlitros en el centro de la caja con el agar ya solidificado y se expandió por toda la placa con un asa de Drigalski.

- Luego se invirtió las placas e incubó a $30^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$, durante 24 horas \pm 3 horas.
- *Determinación de Pseudomona aeruginosa a según NTE INEN – ISO 22717*

Tabla 5-3: Método y medio de cultivo para determinación de *P. aeruginosa*

MÉTODO	MEDIO DE CULTIVO
Recuento en placa	Agar soya tripticasa

Realizado por: Cargua, Diana, 2023.

Procedimiento:

- Se añadió a cada una de las placas 18 a 20 mL de agar soya tripticasa.
- Se pipeteó 100 microlitros de las muestras preparadas cada una se puso sobre el agar soya tripticasa ya solidificado.
- Transcurrido un tiempo se dejó enfriar sobre una superficie plana y una vez que se solidificó el agar, se invirtió las placas petri y se incubó a 38°C por 48 ± 2 horas.
- *Recuento de Staphylococcus aureus según NTE INEN – ISO 22718*

Tabla 6-3: Método y medio de cultivo para determinación de *S. aureus*

MÉTODO	MEDIO DE CULTIVO
Recuento en placa	Agar Manitol

Realizado por: Cargua, Diana, 2023.

Procedimiento:

- Se prepararon las placas de con agar manitol.
- Se preparó las muestras de las muestras de las cremas el homogeneizado y las diluciones con la muestra.
- Se inocularon las placas con 100 microlitros de las muestras.
- Se extendieron las muestras con el asa de Drigalski o extensor de vidrio, flameando cada vez luego de su uso. Se dejó abiertas las placas frente al mechero, durante unos minutos hasta que se sequen.
- Posteriormente, se incubaron en posición invertida a 37°C , por 24 horas.

- *Recuento de Escherichia coli según NTE INEN-ISO 21150*

Tabla 7-3: Método y medio de cultivo para determinación de *E. coli*

MÉTODO	MEDIO DE CULTIVO
Recuento en placa	EMB

Realizado por: Cargua, Diana, 2023

Procedimiento:

- Se prepararon las placas de con agar EMB.
- Se preparó las muestras de las muestras de las cremas el homogeneizado y las diluciones con la muestra.
- Se inocularon las placas con 100 microlitros de las muestras de la crema.
- Se extendieron las muestras con el asa de Drigalski, flameando cada vez luego de su uso.
- Posteriormente, se incubaron en posición invertida a 37°C, por 24 horas.

3.9.4. *Ensayo de actividad antibacteriana*

Para determinar la actividad antibacteriana in vitro de la formulación magistral tipificada tópica a distintas concentraciones del principio activo se utilizaron 2 grupos de estudio por cada microorganismo: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* y *Pseudomona aureoginosa*, a través del método de difusión en agar.

3.9.4.1. *Obtención y activación de las cepas bacterianas.*

Las cepas bacterianas de *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* y *Pseudomona aureoginosa* se obtuvieron en el laboratorio de Microbiología de la ESPOCH. La activación de las cepas bacterianas se realizó en el ambiente de laboratorio de microbiología para ello se utilizaron tubos con caldo cerebro-corazón que fueron incubadas a 37° C por 24 horas. Luego de este proceso se inoculó el contenido de los tubos a cajas de agar manitol para *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis* mientras que para la *Pseudomona aureoginosa* se inoculó en cajas con agar PCA.

3.9.4.2. *Preparación del inóculo bacteriano*

Para ello se aislaron colonias de *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* y *Pseudomona aureoginosa* de la placa sembrada previamente, con la ayuda de un asa de henle se

tomaron 3 a 5 cepas y se colocaron en un tubo con 5 ml de suero fisiológico, ajustando el inóculo a una turbidez equivalente al 0.5 de la escala de Mac Farland (1×10^8 UFC/mL) en agua destilada o en agua estéril. Finalmente se agitó suavemente durante 15-20 segundos.

3.9.4.3. Preparación del agar Müeller - Hinton

Para la preparación del agar se procedió de acuerdo a las instrucciones de la casa comercial del medio de cultivo descrito en el frasco, se disolvió el agar en agua destilada, se hizo el doble de agar puesto que se iba a realizar el antibiograma por duplicado para cada bacteria. Luego se autoclavó a 121°C por 15 minutos, para su posterior vertido en placas Petri estériles.

3.9.4.4. Preparación de las concentraciones de la crema (emulsión o/w)

La crema antimicrobiana tiene una concentración al 1% (1 gramo de clindamicina en 99 ml de la crema base), al 1,5% (1,5 gramos de clindamicina en 98,5 ml de la crema base) y al 2% (2 gramos de clindamicina en 98 ml de la crema base).

Procedimiento: En un tubo de ensayo se agregó 1 g de la crema en sus distintas concentraciones y se diluyó con 1 ml de agua destilada.

3.9.4.5. Inoculación bacteriana en las placas

El sembrado se realizó en placas de agar Müeller-Hinton, previamente en estas se sembró el inóculo bacteriano tomado de los tubos con la ayuda del hisopo, a una concentración equivalente al 0.5 de la escala de MacFarland (1×10^8 UFC/mL).

Procedimiento:

1 Se colocaron cinco discos en blanco en cada caja Petri con agar Müeller Hinton por cada placa.
2. En el primer disco se colocó 20 microlitros de la disolución de la crema al 1 %, en el segundo 20 microlitros de la disolución de la crema al 1,5 % y en la tercera 20 microlitros de la disolución de la crema al 2 %.

En el cuarto disco se colocó 20 microlitros de la loción de clindamicina utilizada como control positivo y en el último disco se colocó la misma cantidad de agua destilada empleada como control negativo. Luego de esto se colocó en la incubadora a 37°C durante 24 horas.

3.9.4.6. Lectura e interpretación de los halos de inhibición

Trascurrido el tiempo de incubación, con ayuda de una regla se procedió a medir el diámetro de los halos de inhibición. La lectura e interpretación se determinó en función al resultado del diámetro de inhibición según la escala de Duraffourd y Lapraz 1983:

Tabla 8-3: Escala interpretativa de Duraffourd y Lapraz (1983)

Escala	Diámetros de halos de inhibición
Nula (-)	Inferior a 8 mm
Sensible (+)	8-14 mm
Muy sensible (++)	14-20 mm
Sumamente sensible (+++)	Superior a 20 mm

Fuente: Duraffourd y Lapraz, 1983

Realizado por: Cargua, Diana, 2023

3.9.5. Etiquetado PN/L/ PG/008/00

Contenido que identifica al producto y se ubica en el envase o empaque primario. Para su elaboración se consideran los modelos incluidos en el Formulario Nacional o se puede elaborar modelos propios según las necesidades (AEMPS 2020, p. 94).

3.9.5.1. Información de la etiqueta

La información que deberá ser colocada en la etiqueta debe ser expresada en caracteres fácilmente legibles, visibles, e indelebles con la siguiente información:

- Denominación de la fórmula magistral tipificada
- Composición cuantitativa y cualitativa completa de los principios activos y excipientes
- Forma farmacéutica y vía de administración
- Fecha de elaboración y de caducidad.
- Condiciones de conservación.
- Oficina de farmacia o servicio farmacéutico dispensador: nombre, dirección y número de teléfono.
- Advertencias (AEMPS 2020, p. 94).

CAPÍTULO IV

4. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

4.1. Elaboración de la crema base

Tabla 1-4: Formulaciones de crema base

FASES	MATERIAS PRIMAS	F1 (%)	F2 (%)	F3 (%)	F4 (%)	F5 (%)	F6 (%)	F7 (%)
Fase Oleosa	Alcohol cetílico	24	20	12	8	8	9	18
	Cetiol	6	15	6	6	6	8	6
Fase Acuosa	Lauril sulfato de sodio	3	3	3	3	3	3	3
	Glicerina	0	0	0	5	0	3	0
	Propilenglicol	0	0	0	0	5	0	2
	Metil parabeno	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
	Propil parabeno	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
	Agua purificada	66,78	61,78	78,78	76,78	76,78	79,78	70,78

Realizado por: Cargua, Diana, 2023.

Para la elaboración de la crema se realizaron siete formulaciones que contemplan las fases: oleosa y acuosa. Como se observa en la tabla 1-4 las 7 formulaciones de crema presentaron valores permitidos dentro de la fórmula farmacéutica, puesto que el porcentaje de agua para cada formulación constituye el 66,78 %, 61,78 %, 78,78 %, 76,78 %, 76,78 %, 79,78 % y 70,78 % respectivamente, estos valores se encuentran sustentados con la Farmacopea Argentina séptima edición, donde se manifiesta que las formas farmacéuticas para uso externo de consistencia semisólida emulsionadas y relativamente fluidas, correspondientes a cremas deben contener hasta un 80% de agua sobre una base grasa en este caso (Farmacopea Argentina 2013, p. 234). Las 7 formulaciones de crema cumplen con este requisito por tal motivo se continuó con el proceso de control de calidad referente a la evaluación de los caracteres organolépticos.

4.1.1. Evaluación de los caracteres organolépticos

Tabla 2-4: Resultado de los caracteres organolépticos de las formulaciones

PARÁMETRO	FORMULACIONES						
	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7
Color	Blanco brillante	Blanco	Blanco	Blanco	Blanco	Blanco	Blanco

Olor	Inodora	Inodora	Inodora	Inodora	Inodora	Inodora	Inodora
Untuosidad	Media	Media	Media	Aceptable	Aceptable	Aceptable	Aceptable
Aspecto	Homogène o	Homogène o	Homogène o	Heterogéneo	Heterogéneo	Heterogéneo o	Homogène o
Presencia de burbujas y grumos	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Presencia	Presencia	Presencia	Ausencia

Realizado por: Cargua, Diana, 2023.

En la tabla 2-4 se muestran los resultados obtenidos del análisis organoléptico de las 7 formulaciones de la crema, donde se evaluaron múltiples parámetros como color, olor, untuosidad, aspecto, presencia de burbujas y grumos. Todas las formulaciones preparadas presentaron un color blanco y no tuvieron un olor en particular. En cuanto a la untuosidad la F1, F2 y F3 tienen untuosidad media puesto que en estas formulaciones no se utilizó ningún componente que ayude a mejorar esta característica. Sin embargo, la untuosidad de las formulaciones F4, F5, F6 y F7 es aceptable debido a la glicerina empleada en la formulación de la F4 y F6, y por el Propilenglicol usado en la F5 y F7.

En cuanto al aspecto, las formulaciones F1 y F2 tienen un aspecto homogéneo y a su vez tienen consistencia semidura, forman rápidamente la emulsión debido a la cantidad de emulsionante. Por su parte la F4, F5 y F6 presentan un aspecto de carácter heterogéneo y una consistencia semilíquida, probablemente debido a la cantidad de emulsionante empleado. Mientras que la F7 presenta un aspecto homogéneo, consistencia semisólida, buena absorción esto se debe a que la cantidad de los componentes de la fase acuosa y oleosa son los indicados para la formación de la crema oleosa en agua. Los resultados presentados en esta tabla concuerdan con los resultados obtenidos por Coba en su estudio acerca de la elaboración de una crema antiinflamatoria, (Coba 2022, p. 50).

Por lo mencionado anteriormente, se descartan las formulaciones F1, F2, F3, F4, F5 y F6, y se opta por la formulación F7 ya que cumple con los requisitos y se encuentran dentro de los valores de referencia de una forma farmacéutica semisólida. Es de vital importancia indicar que en la Formulación 7 se añadió el principio una vez señalada esta formulación como la más adecuada, presentando así la Formula final en la tabla 3-4.

Tabla 3-4: Formulación de crema (o/w) con diferentes concentraciones de principio activo

FASES	MATERIAS PRIMAS	F7 1% (%)	F7 1,5% (%)	F7 2% (%)
Fase Oleosa	Alcohol cetílico	18	18	18
	Cetiol	6	6	6
Fase Acuosa	Lauril sulfato de sodio	3	3	3
	Clindamicina	1	1,5	2
	Propilenglicol	2	2	2
	Metil parabeno	0,2	0,2	0,2
	Propil parabeno	0,02	0,02	0,02
	Agua purificada	70,78	70,78	70,78

Realizado por: Cargua, Diana, 2023.

Como se detalla en la Tabla 3-4 a la formulación 7 se le agregó el principio activo porque presento los atributos que se deseaba para la crema, en esta se añadió la clindamicina en tres concentraciones distintas, siendo así esta la formulación final de la crema. No se observaron cambios de carácter organolépticos al momento de agregar el principio activo. Por tal motivo, se continuó con el control de los parámetros físicos y químicos.

4.1.2. Resultados del control de parámetros físicos y químicos

Tabla 4-4: Resultado de los parámetros físico-químicos de la formulación final

PARÁMETRO			
	F 1%	F 1,5%	F 2%
pH	6	5,5	5,5
Densidad	0.99 g/Ml	0.99 g/Ml	0.99 g/Ml
Signo de la emulsión	O/W	O/W	O/W

Realizado por: Cargua, Diana, 2023.

En la Tabla 4-4 se muestran los resultados del análisis fisicoquímico de la Formulación final de la crema donde se evaluaron los siguientes parámetros: El valor de pH para la formulación al 1 % es de 6, al 1,5 % es de 5,5 y la de 2% también tiene un valor de 5,5 %. El pH es un parámetro importante ya que el tratarse de una crema tópica, esta debe tener un pH similar a la de la piel, tomando en cuenta que el pH de la piel se halla entre 4,5-7, al relacionarlos con nuestros valores la crema de clindamicina cumple con esta característica.

En un estudio realizado acerca de los valores de pH en cremas de uso corporal el autor menciona

que el pH neutro hace que la función barrera de la piel se vaya debilitando al cambiar su manto ácido (González 2018, p. 43).

Asimismo, se indica que utilizar productos con un pH muy ácido, es decir, superior, podría traer consecuencias graves pues alteraría la flora natural de la piel, lo cual desfavorecería la función protectora de este órgano, como consecuencia, la piel se volvería más seca o sensible. Ante lo expuesto, la fórmula magistral tópica si cumple con la normativa de cosméticos según la USP # 35 en donde se indica que las cremas tienen un pH ácido (Coba, 2022, p. 50).

Mientras que la densidad de la formulación está dentro de los valores de referencia para cremas que es de 0,90-1,01 g/ml y dio como signo de emulsión O/W, es decir presentara una mejor absorción y humectación en la piel (Coba 2022, p. 50). Por todo lo mencionado anteriormente, la formulación cumple con todos los requisitos aceptables de calidad, es por ello que esta formulación es la indicada para continuar con el proceso de investigación, control de calidad y su verificación de la actividad antibacteriana.

4.1.3. Control microbiológico

Tabla 5-4: Control microbiológico de la fórmula magistral final

Ensayos microbiológicos	Valor de referencia	Resultados
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	Ausencia de <i>Pseudomona aeruginosa</i> en 1 g o ml	Ausencia
<i>Staphylococcus aureus</i>	Ausencia de <i>Staphylococcus aureus</i> en 1 g o ml.	Ausencia
Aerobios mesófilos	Límite máximo 5×10^2 ufc/g o mL	Ausencia
<i>Escherichia coli</i>	Ausencia de <i>Escherichia coli</i>	Ausencia
Mohos y levaduras	< 100 ufc/g	Ausencia

Realizado por: Cargua, Diana, 2023.

En la tabla 5-4 se muestra los resultados del control microbiológico realizado a la fórmula magistral elaborada en este trabajo. Existe ausencia *Pseudomona aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, aerobios mesófilos y hongos. Tomando en cuenta los valores referenciales establecidos en la norma INEN: NTE INEN 2867 2015-03 para el recuento de *Pseudomona aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, aerobios mesófilos, mohos y levaduras, nos indica que para los tres primeros microorganismos mencionados debe haber ausencia de ellos en el producto para que pueda encontrarse conforme a los lineamientos de buenas prácticas de manufactura. Mientras que para el recuento de aerobios mesófilos el límite máximo es de 5×10^3 ufc*/g o ml y finalmente para el recuento de hongos el valor de referencia es de < 100 ufc/g (INEN 2015, p. 3). Al no observarse ningún crecimiento microbiológico en este ensayo se reportó como ausencia, lo cual es indicador de que la fórmula magistral ha cumplido

con las normas de calidad y es apta para su uso.

4.1.4. Ensayo de actividad antibacteriana

La codificación para los resultados fue la siguiente: 1 % simboliza la formulación magistral tópica de clindamicina al 1 %; 1,5 % representa la formulación magistral tópica de clindamicina al 1,5 %; 2 % es la codificación para la formulación magistral tópica de clindamicina al 2 %; C+ representa la formulación tópica comercial empleada como control positivo; y C- simboliza el control negativo, en este caso agua destilada.

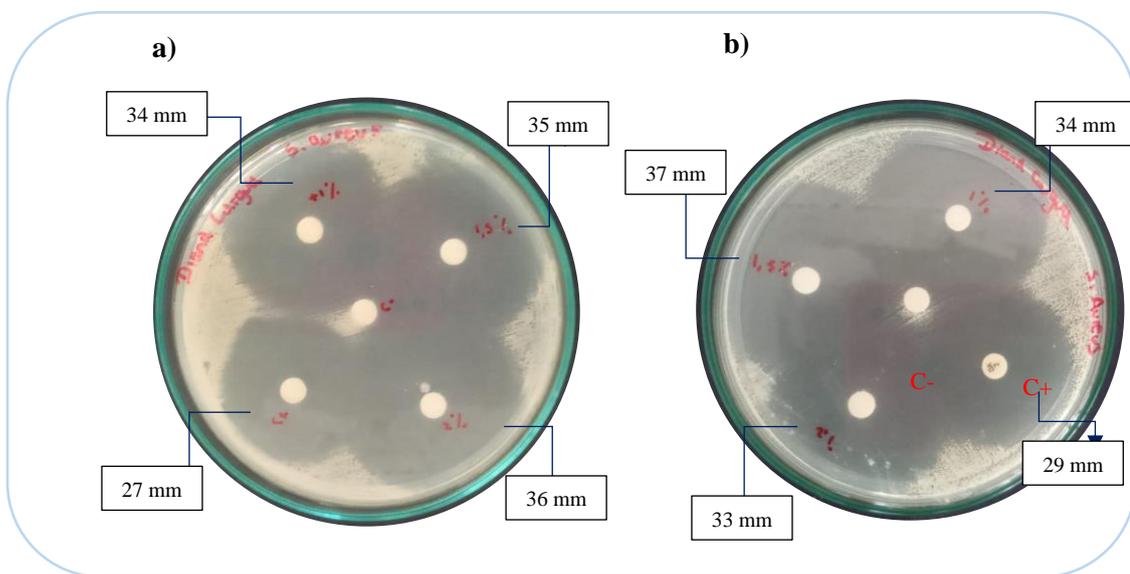


Ilustración 1-4: Antibiograma de la fórmula magistral frente a *S. aureus*.

Fuente: Cargua, Diana, 2023.

Tabla 6-4: Actividad antibacteriana de la fórmula magistral tópica frente a *S. aureus*

Bacteria	Formulación	Nº de repetición	Diámetros de los halos de inhibición (mm)	Media	Escala
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 %	1	34	34	Sumamente sensible
		2	34		
	1,5 %	1	35	36	Sumamente sensible
		2	37		
	2 %	1	36	34,5	Sumamente sensible
		2	33		
	C+	1	27	28	Sumamente sensible
		2	29		
	C-	1	0	0	Nula
		2	0		

Realizado por: Cargua, Diana, 2023.

En la tabla 6-4 se muestran los resultados de la determinación de la actividad antibacteriana de la fórmula magistral tópica al 1 %, 1,5 % y 2 % frente al *Staphylococcus aureus*. (Giormesis, 2021).

Para el control positivo se usó una loción de clindamicina al 1% para la primera repetición y clindamicina en discos en la segunda repetición. Es importante indicar que, en este estudio, al realizar el ensayo por duplicado se sacó la media de los halos obtenidos de las dos repeticiones. De las tres formulaciones; la formulación de la crema al 1, 5 % fue la que mostró mayor halo de inhibición con 36 mm, mientras que la formulación de la crema al 1% presentó 34 mm siendo esta la de menor diámetro de inhibición. Es importante indicar que la formulación en sus tres concentraciones presentó mayor diámetro de inhibición con respecto a la loción comercial de clindamicina con un halo de 27 mm.

Los resultados concuerdan con los estudios de Pareja, realizada en el 2015, donde se manifiesta que la clindamicina si posee actividad antibacteriana frente a *S. aureus* con un nivel de sensibilidad correspondiente al 66,4 % (Pareja 2015, p. 99). Respecto a formulaciones donde se pruebe como tal una fórmula magistral de clindamicina no se han hallado estudios que pruebe la actividad antibacteriana frente a este microorganismo. Sin embargo, en una investigación similar en la cual se evalúa la actividad antibacteriana de la clindamicina frente a *S. aureus* utilizando el mismo método de difusión en placa o Kirby Bauer publicado por Ramírez y Prieto en el 2019 se menciona que la clindamicina en disco es activa frente a *S. aureus* inhibiéndolo en un diámetro de 23 mm (Ramírez y Prieto, 2019, p. 21).

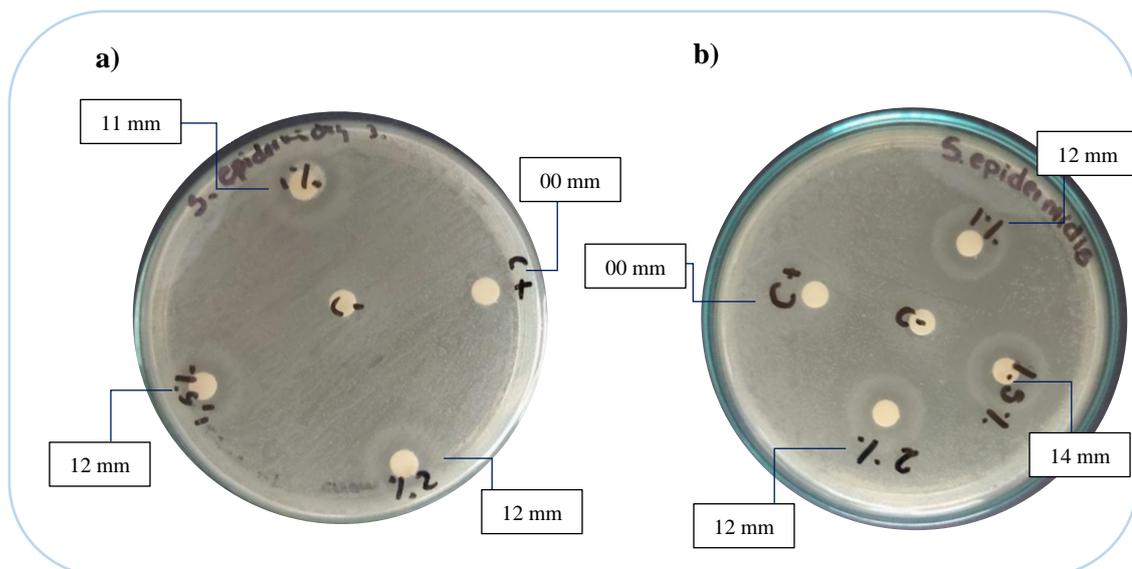


Ilustración 2-4: Antibiograma de la fórmula magistral frente a *S. epidermidis*

Fuente: Cargua, Diana, 2023.

Tabla 7-4: Actividad antibacteriana de la fórmula magistral tópica frente a *S. epidermidis*

Bacteria	Formulación	Nº de repetición	Diámetros de los halos de inhibición (mm)	Media	Escala
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1 %	1	11	11,5	Sensible
		2	12		
	1,5 %	1	12	13	Sensible
		2	14		
	2 %	1	12	12	Sensible
		2	12		
	C+	1	0	0	Nula
		2	0		
	C-	1	0	0	Nula
		2	0		

Realizado por: Cargua, Diana, 2023.

El *S. epidermidis* es una bacteria comensal de la piel humana, sin embargo, también puede presentarse como un patógeno oportunista causando infecciones de tipo nosocomial que cada vez se incrementan principalmente en pacientes hospitalizados (Rendboe et al., 2020, p. 1).

Los resultados obtenidos en este estudio y presentados en la tabla 12-4 muestra la presencia de actividad antibacteriana de las cremas en sus tres concentraciones concordando con los resultados expuestos por otros autores. Montúfar y otros en el 2016 realizaron hallazgos importantes respecto a la sensibilidad del *S. epidermidis* frente a varios antibióticos, entre ellos, la clindamicina, en su estudio esta inhibió en un 55 % de los casos estudiados a la bacteria en mención (Montúfar et al., 2016, pp. 3-8).

Por otra parte, en la investigación de Castillo se evaluó la resistencia y sensibilidad a clindamicina, presentando 52,8 % de resistencia y 48,2 % de sensibilidad en *S. epidermidis*, coincidiendo también con un estudio ejecutado en el Hospital Universitario de Maracaibo, Venezuela donde se encontró un 48,2 % de sensibilidad a clindamicina (Castillo, 2021, p. 37).

Los halos de inhibición formados e interpretados según la escala de Duraffourd y Lapraz (1983) han permitido determinar que la fórmula magistral elaborada posee actividad antibacteriana frente a *S. epidermidis*, siendo la formulación de 1,5 % la que mayor diámetro de inhibición presentó con 13mm, seguida por la de concentración al 2 % con un halo de 12 mm y finalmente la formulación de 1 % con 11,5 mm de diámetro, estos halos al ser interpretados, resultaron ubicarse en la escala de sensible ya que todos se encontraron dentro del rango que los categoriza como Sensible que corresponde a un valor de 8-14 mm.

Sin embargo, el control positivo no mostró halos de inhibición manifestando así que tiene actividad antibacteriana nula, esto puede deberse a que la loción de clindamicina comercial utilizada como control positivo tiene como principio activo clindamicina fosfato y para la fórmula magistral se empleó clindamicina en cápsulas que contiene clindamicina clorhidrato.

La diferencia se halla en que el fosfato de clindamicina es un pro fármaco de la clindamicina por lo cual no posee actividad antibacteriana in vitro, pero tiene la capacidad de convertirse en el fármaco original in vivo, por hidrólisis del éster de la fosfatasa, es decir, se transforma en clindamicina clorhidrato (Li et al., 2016, p. 1).

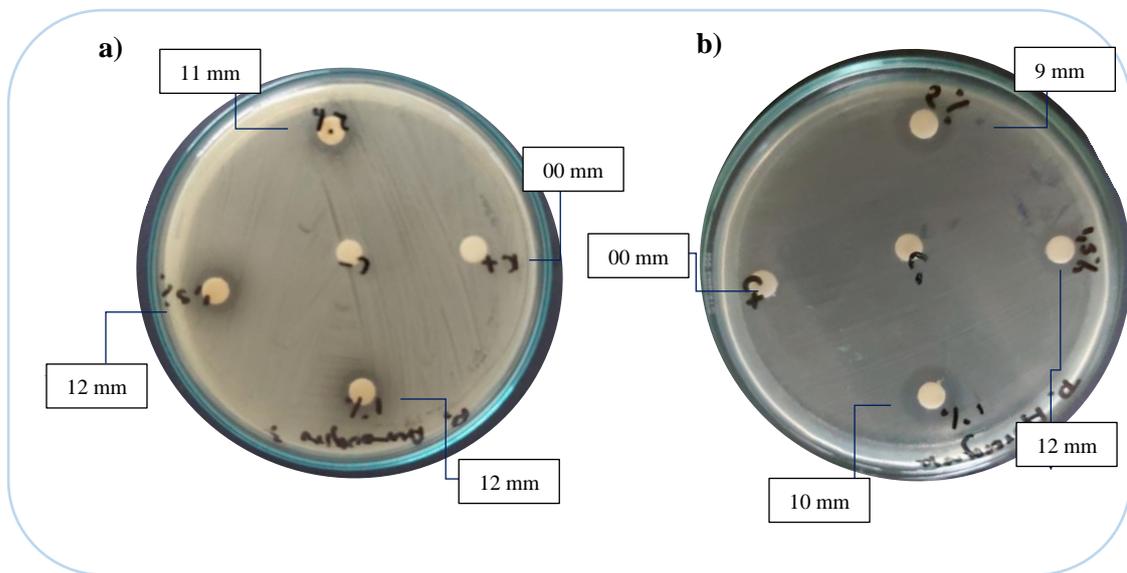


Ilustración 3-4: Antibiograma de la fórmula magistral frente a *P. aureoginosa*.

Fuente: Cargua, 2022

Tabla 8-4: Actividad antibacteriana de la fórmula magistral tópica frente a *P. aureoginosa*

Bacteria	Formulación	Nº de repetición	Diámetros de los halos de inhibición (mm)	Media	Escala
<i>Pseudomona aureoginosa</i>	1 %	1	12	11	Sensible
		2	10		
	1,5 %	1	12	12	Sensible
		2	12		
	2 %	1	11	10	Sensible
		2	09		
	C+	1	0	0	Nula
		2	0		
	C-	1	0	0	Nula
		2	0		

Realizado por: Cargua, Diana, 2023.

En la tabla 13-4 se presentan los resultados del antibiograma, realizado para probar la actividad antibacteriana de la formulación tópica desarrollada en este trabajo, frente a *Pseudomona aureoginosa*, bacteria gram negativa que se encuentra comúnmente en heridas infectadas luego de quemaduras, cortes o cirugías, ocasionando daño a nivel de la piel (Kassam et al., 2017, p. 1).

Como se detalla en la tabla; las tres concentraciones de la fórmula magistral presentaron halos de inhibición frente a *P. aureoginosa*, mostraron halos de diámetros que se encontraron dentro de la escala de 8-14mm que los ubicó como Sensible. La fórmula magistral con concentración de clindamicina al 1,5 % en este caso es la que muestra mayor actividad inhibitoria con una media de 12 mm, seguido de la fórmula al 1 % con un halo de 11 mm y finalmente está la crema con clindamicina al 2% que presenta el menor halo de inhibición correspondiente a 10 mm, el control positivo no presentó actividad antibacteriana inhibitoria por lo cual en la escala se lo cataloga como Nula.

No se hallaron los estudios suficientes en donde se pruebe la acción inhibitoria de la clindamicina frente a *P. aureoginosa* puesto que el antibiótico en mención no es usado como tratamiento de elección para infecciones ocasionadas por este patógeno, Sin embargo, en la investigación realizada por Luján en el 2020 acerca de la susceptibilidad de diversos antibióticos en *P. aureoginosa* se indica que la clindamicina tiene una baja sensibilidad ante esta bacteria que corresponde a tan solo el 25 % e incluso se llegaron a obtener valores del 0 % de sensibilidad (Luján et al., 2020, p. 83), pero no se mencionan como tal el diámetro de inhibición presentados en el antibiograma, por lo cual no se ha podido comparar con exactitud los resultados obtenidos en este estudio.

Es preciso indicar que en este ensayo de actividad antibacteriana frente a las 3 bacterias antes mencionadas el microorganismo con mayor susceptibilidad o sensibilidad a la formulación es el *S. aureus* y el mayor porcentaje de inhibición en los tres casos es de la formulación que contiene clindamicina en un 1,5 % lo cual le ubica como la concentración más adecuada para su posterior uso.

CONCLUSIONES

- Se formuló una crema de clindamicina a tres concentraciones distintas; 1 %, 1,5 % y 2 % de fase externa oleosa y fase interna acuosa o emulsión O/W, empleando como ingredientes Alcohol cetílico, Lauril sulfato de sodio, Propilenglicol, Cetiol, Agua destilada, Propil y metil parabeno. La formulación de la crema base establecida en este estudio es una modificación de la formulación de la Emulsión O/W aniónica tomada del apartado FN/2003/EX/007 del Formulario Nacional, se hicieron variaciones en concentraciones y componentes para obtener una crema base compatible con el principio activo, y con las mejores características fisicoquímicas, organolépticas y microbiológicas que garantizaron su calidad.
- Mediante el método in vitro de difusión en agar o Kirby Bauer se evaluó el efecto antibacteriano de la fórmula magistral en sus tres concentraciones frente a *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, y *Pseudomona aureoginosa* presentando mayor halo de inhibición el *S. aureus* con 34 mm, 36 mm y 34,5 mm, siendo sumamente sensible ante la fórmula magistral tópica, mientras que la *Pseudomona aureoginosa* presentó menor sensibilidad con halos de 11 mm, 12 mm y 10 mm. La concentración de la formulación que contiene clindamicina al 1,5 % es la que mayor diámetro de inhibición tiene considerándola, como la concentración más adecuada para cumplir con el efecto terapéutico deseado.
- Se realizó el control de calidad del producto terminado siguiendo los lineamientos establecidos en el Formulario Nacional y la Norma INEN 2867, demostrando que la fórmula magistral de clindamicina al 1%, 1,5 % y 2 % presenta características organolépticas aceptables, y cumple con los parámetros físico químicos y microbiológicos esperados de una formulación semisólida.

RECOMENDACIONES

- Se recomienda de manera imprescindible realizar estudios que evalúen la actividad antibacteriana de la fórmula magistral tópica de forma cuantitativa con el fin de establecer la cantidad puntual a la que ocasiona el efecto terapéutico.
- Elaborar la crema con otra forma farmacéutica del principio activo distinta a la empleada en este estudio para verificar la actividad antibacteriana y compararla con la obtenida en esta investigación.
- Se recomienda la elaboración de POE's que faciliten la reproducibilidad en la preparación y control de calidad de la fórmula magistral tópica.
- Durante la elaboración de la crema se recomienda el uso de equipo de protección de forma adecuada y constante de manera que se garantice la inocuidad del producto.

BIBLIOGRAFÍA

ALCIVAR, Y. *Elaboración de una guía de formulaciones magistrales tipificadas tópicas para la farmacia del Hospital Pediátrico "Alfonso Villagómez Román" de Riobamba* [en línea] 2021. Disponible en: <http://dspace.esPOCH.edu.ec/handle/123456789/15417>

AEMPS. *Formulario Nacional* [en línea] 2020. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/laAEMPS/2020/docs/formularionacional-tercera-edicion.pdf?x54046>.

ALVAREZ, J y PALACIOS, J. *Efectividad de clindamicina en pacientes con bacteriemia por Staphylococcus aureus meticilino sensible en un hospital de cuarto nivel de la ciudad de Medellín* [en línea] 2021. Disponible en: https://bibliotecadigital.udea.edu.co/bitstream/10495/20691/1/AlvarezJosePalaciosJair_2021_ClindamicinaStaphylococcusAureus

ARCSA. *Instructivo externo Funcionamiento de Farmacias y Botiquines* [en línea], 2017. Disponible en: https://www.controlsanitario.gob.ec/wp-content/uploads/downloads/2017/08/IE-D.2.2-EST-01.V.2.0_Funcionamiento_Farmacias_socializacion-1.pdf

AUSTIN, A et al. *Update on the Management of Infectious Keratitis.* *Ophthalmology* [en línea], 2017. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.opthta.2017.05.012>

BROWN, T et al. *Semi-Solid and Solid Dosage Forms for the Delivery of Phage Therapy to Epithelia.* *Pharmaceuticals (Basel)*. [en línea], 2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5874722/pdf/pharmaceuticals-11-00026.pdf>

BURBANO, L et al. *Microorganismos más frecuentes en infecciones cutáneas en el Hospital Provincial General Ambato.* [en línea] 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.37135/ee.04.09.05>

CALLEJAS, A et al. *Protocolo terapéutico empírico de las infecciones de la piel y partes blandas, Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado* [en línea], 2022. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S030454122200049X>

CLEBAK, K. y MALONE, M. *Skin Infections. Primary Care: Clinics in Office Practice* [en línea], 2018. Disponible en: [doi:10.1016/j.pop.2018.05.004](https://doi.org/10.1016/j.pop.2018.05.004)

COLCHA, E. *Evaluación de la necesidad para la implementación del servicio de formulación magistral en la farmacia del Hospital Básico Clínica Metropolitana de Riobamba.* [en línea] 2018. Disponible en: <http://dspace.esPOCH.edu.ec/bitstream/123456789/9500/1/56T00816.pdf>.

DOTEL, R et al. *CASSETTE: terapia adyuvante con clindamicina para la evaluación del tratamiento de Staphylococcus aureus grave: protocolo de estudio para un ensayo controlado aleatorio* [en línea], 2019. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3452-y>

GALLI, L et al. *Common Community-acquired Bacterial Skin and Soft-tissue Infections in Children: an Intersociety Consensus on Impetigo, Abscess, and Cellulitis Treatment.* *Clinical therapeutics* [en línea], 2019. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2019.01.010>

GARCÍA, J y ALONSO, P. *Anatomía y fisiología de la piel.* *Pediatría Integral* [en línea], 2021. Disponible en: https://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2021/xxv03/07/n3-156e1-13_RB_JesusGarcia.pdf

GBINIGIE, O et al. *Limited evidence for diagnosing bacterial skin infections in older adults in primary care: systematic review.* *BMC Geriatria* [en línea], 2019. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12877-019-1061-y>

GIORMEZIS, N et al. *Aparición de un clon de Staphylococcus aureus sensible a la meticilina y resistente a la mupirocina asociado con infecciones de la piel y los tejidos blandos en Grecia* [en línea], 2021. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12866-021-02272-5>

GÓMEZ, P et al. *Infecciones bacterianas de la piel.* [en línea], 2017. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/documentos/2017/9/11/118714.pdf>

GONZÁLEZ, M. *Estudio exploratorio de los valores de pH en cremas corporales de primera opción en estantería* [en línea], 2018. Disponible en: <https://rcfb.uanl.mx/index.php/rcfb/article/view/158>

HARTMAN, H et al. *Impetigo: diagnosis and treatment.* *American family physician* [en línea], 2014. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25250996/>

INEN. *Productos cosméticos. Requisitos* [en línea], 2015. Disponible en:

https://www.normalizacion.gob.ec/buzon/normas/nte_inen_2867.pdf

INFAC. *Manejo de las infecciones cutáneas bacterianas.* [en línea], 2018. Disponible en: https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2018/es_def/adjuntos/INFAC_Vol_26_7_infecciones%20cut%C3%A1neas.pdf

JOHNSON, M. *Impetigo.* *Advanced emergency nursing journal* [en línea], 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/TME.0000000000000320>

LI, H et al. *Clindamycin hydrochloride and clindamycin phosphate: two drugs or one? A retrospective analysis of a spontaneous reporting system* [en línea], 2017. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00228-016-2161-7>

LÓPEZ, B et al. *Ungüentos, pomadas, cremas, geles y pastas: ¿es todo lo mismo?* [en línea], 2017. Disponible en: https://fapap.es/files/639-1294-RUTA/FAPAP_4_2015_Unguentos_pomadas.pdf

LÓPEZ, T et al. *Lincomicina y Clindamicina* [en línea], 2020. Disponible en: <http://www.info-farmacia.com/medico-farmaceuticos/revisiones-farmaceuticas/lincomicina-y-clindamicina>

MAYBA, J. y GOODERHAM, M. *A Guide to Topical Vehicle Formulations.* *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery* [en línea], 2017. Disponible en: [doi:10.1177/1203475417743234](https://doi.org/10.1177/1203475417743234)

MONTÚFAR, F et al. *Bacteremia por Staphylococcus coagulasa negativo con concentración inhibitoria mínima para vancomicina ≥ 2* [en línea], 2015. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-infectio-351-articulo-bacteremia-por-staphylococcus-coagulasa-negativo-S0123939215000739>

NASIM, A et al. *Furunculosis and its complications: A cause of morbidity in renal transplant recipients: A retrospective observational study from Sindh Institute of Urology and Transplantation Karachi.* *JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association* [en línea], 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.5455/JPMA.28650>

ORTIZ, J. *La formulación magistral del siglo XXI.* [en línea], 2016. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/documentos/2016/3/8/96694.pdf>

PALACIOS, A. *Estabilidad de formulaciones magistrales a nivel hospitalario* [en línea] 2019.

Disponible en: <http://www.dspace.uce.edu.ec/bitstream/25000/25181/1/FCQ-CQF-PALACIOS%20ALEX.pdf>

PAREJA, A. *Staphylococcus aureus resistente a la meticilina en el hospital son Llätzer (2003-2012): Incidencia, colonización y sensibilidad* [en línea] 2015. Disponible en: https://dspace.uib.es/xmlui/bitstream/handle/11201/149077/Pareja_Bezares_Antonio.pdf?sequence=1

RAMAKRISHNAN, et al. *Skin and Soft Tissue Infections*". *American family physician* [en línea], 2015. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26371732/>

RAMÍREZ, V. y PRIETO, A. *Evaluación del halo de inhibición de la planta Otholobium mexicanum frente a Staphylococcus aureus ATCC 25923.* [en línea] 2019. Disponible en: <https://repository.udca.edu.co/bitstream/handle/11158/1412/TESIS%20FINAL%20%204.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

RENDBOE, A et al. *El Epidomo: un enfoque específico de especie para evaluar la estructura de la población y la heterogeneidad de la colonización e infección por Staphylococcus epidermidis* [en línea], 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12866-020-02041-w>

RUSSO, A et al. *Current and future trends in antibiotic therapy of acute bacterial skin and skin-structure infections.* [en línea], 2016. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1198-743X\(16\)30095-7](https://doi.org/10.1016/S1198-743X(16)30095-7)

SÁENZ, E. y SÁNCHEZ, L. *Antibióticos tópicos. Dermatología Peruana* [en línea], 2005, Disponible en: https://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/dermatologia/v15_n1/pdf/a02.pdf

SALATIN, S et al. *A brief overview on nano-sized materials used in the topical treatment of skin and soft tissue bacterial infections. Expert opinion on drug delivery* [en línea], 2019, Disponible en: <https://doi.org/10.1080/17425247.2020.1693998>

SÁNCHEZ, J. *Reacciones adversas de clindamicina en el programa de farmacovigilancia distrital de Bogotá* [en línea], 2018, Disponible en: <https://repository.udca.edu.co/bitstream/handle/11158/649/REACCIONES%20ADVERSAS%20DE%20CLINDAMICINA%20EN%20EL%20PROGRAMA%20DE%20FARMACOVIGILANCIA%20DISTRITAL%20DE%20BOGOT%C3%81%202014%20.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

SÁNCHEZ, M et al. *La formulación magistral en la terapéutica dermatológica actual. Actas Dermo-Sifiliográficas* [en línea], 2013. Disponible en: [10.1016/j.ad.2012.03.007](https://doi.org/10.1016/j.ad.2012.03.007)

SÁNCHEZ, G. y MARTÍNEZ, N. *Estudio de preformulación y formulación de gel tópico para tratamiento contra el acné a base de Clindamicina fosfato.* [en línea], 2022, Disponible en: <https://repository.udca.edu.co/flip/index.jsp?pdf=/bitstream/handle/11158/4723/1.%20Documento%20final.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

VILA, A y PUIG, L. *Foliculitis y forunculosis Clínica y tratamiento. Farmacia Profesional* [en línea], 2003. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-foliculitis-forunculosis-clinica-tratamiento-13042393>

WILLIAMSON, D et al. *Antibacterianos y antisépticos tópicos actuales y emergentes: agentes, acción y patrones de resistencia* [en línea], 2017. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/CMR.00112-16>

WINGFIELD, R. *Introducción a las infecciones bacterianas de la piel. Manual Merck* [en línea], 2021. Disponible en: <https://www.merckmanuals.com/es-us/hogar/trastornos-de-la-piel/infecciones-bacterianas-de-la-piel/introducci%C3%B3n-a-las-infecciones-bacterianas-de-la-piel>



ANEXOS

ANEXO A: RECEPCIÓN Y REGISTRO DE MATERIA PRIMA



Registro de materias primas



Materias primas que se receiptaron



Revisión y recepción de materias principio activo y demás componentes



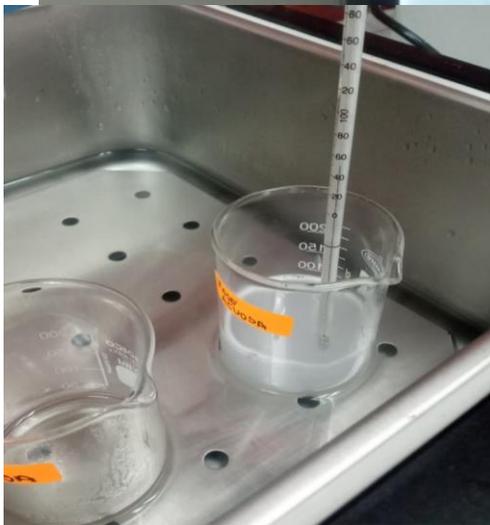
ANEXO B: FORMATO DE REGISTRO DE MATERIAS PRIMAS

Registro de materias primas

Registro interno		Nombre del producto			
Proveedor		Lote			
Control de calidad					
Fecha de recepción		Cantidad		Número de envases	
Decisión final:			Fecha:		Firma:



Pesaje de los componentes a emplearse en la formulación de la crema



Fase acuosa y oleosa en el Baño María

Medición de temperatura de las fases



Cremas preparadas



ANEXO D: AGREGACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO A LA CREMA BASE



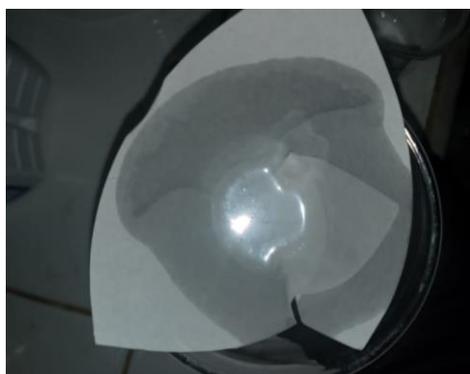
Cápsulas de clindamicina de 300mg



Pesaje de las cápsulas clindamicina



Clindamicinas pesadas por unidad

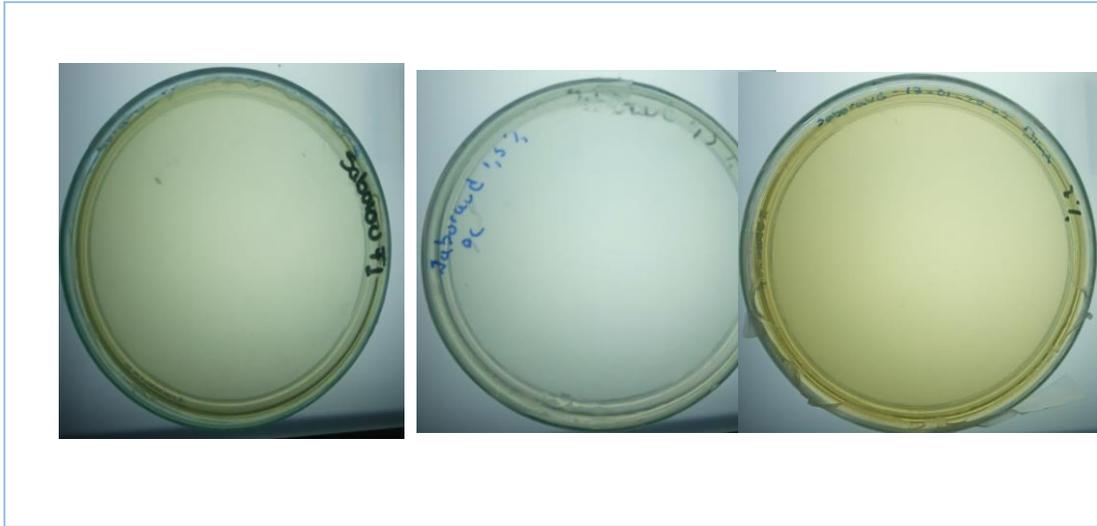


Filtrado de la clindamicina activo

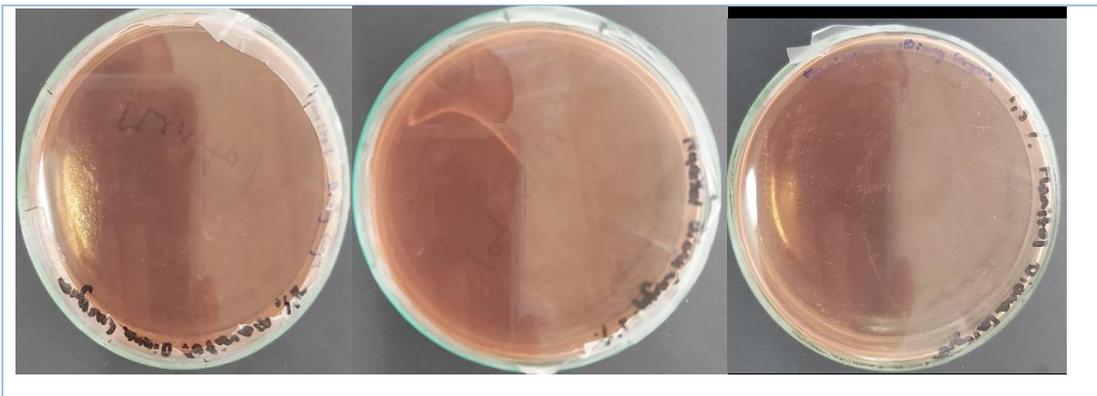


Formulaciones con el principio

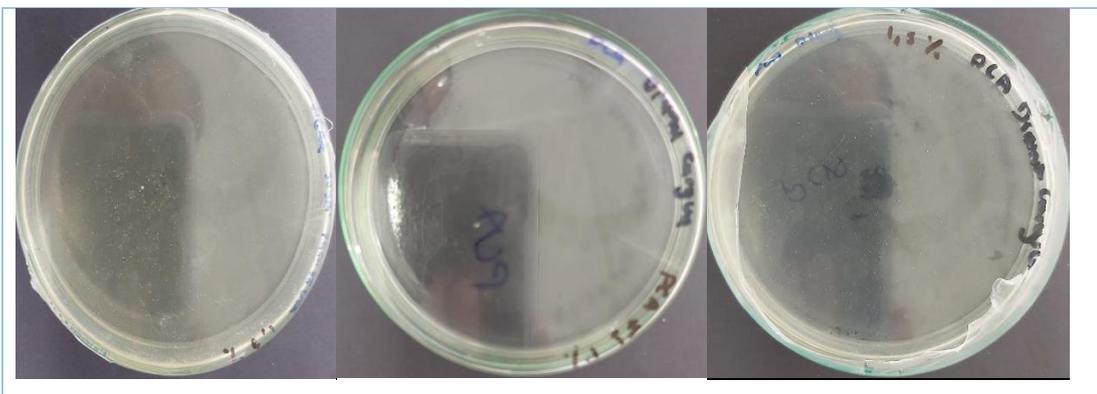
ANEXO E: CONTROL DE CALIDAD MICROBIOLÓGICO



Ausencia de hongos en la crema en sus tres porcentajes



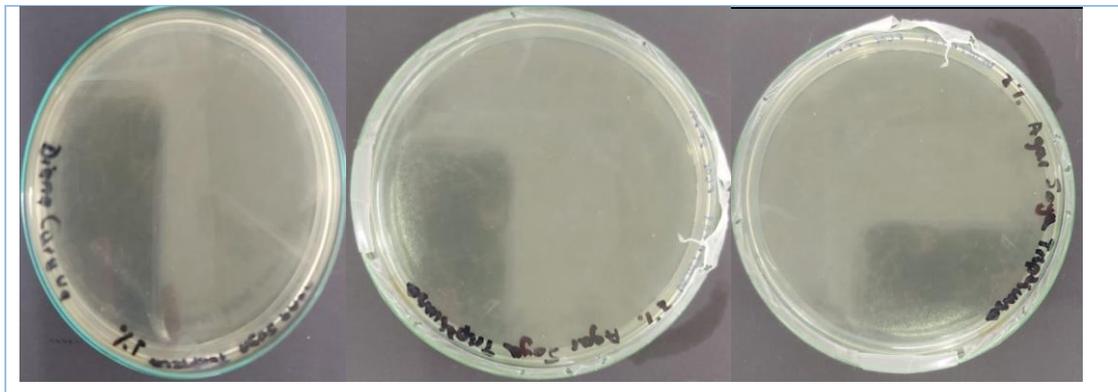
Ausencia de *Staphylococcus aureus* en la crema en sus tres porcentajes



Ausencia de *Pseudomonas aureoginosa* en la crema en sus tres porcentajes



Ausencia de *E. coli* en la crema en sus tres porcentajes



Ausencia de aerobios mesófilos en la crema en sus tres porcentajes



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: 21 / 08 / 2023

INFORMACIÓN DEL AUTOR/A (S)
Nombres – Apellidos: Diana Jadaly Cargua Pilco
INFORMACIÓN INSTITUCIONAL
Facultad: Ciencias
Carrera: Bioquímica y Farmacia
Título a optar: Bioquímica Farmacéutica
f. Analista de Biblioteca responsable: Ing. Rafael Inty Salto Hidalgo

ESPOCH - DBRAI
PROCESOS TÉCNICOS Y ANÁLISIS
BIBLIOGRÁFICO Y DOCUMENTAL

10 JUL 2023
REVISIÓN DE RESUMEN Y BIBLIOGRAFÍA
Por: Diana Cargua Hora: 16:07

1447-DBRA-UPT-2023