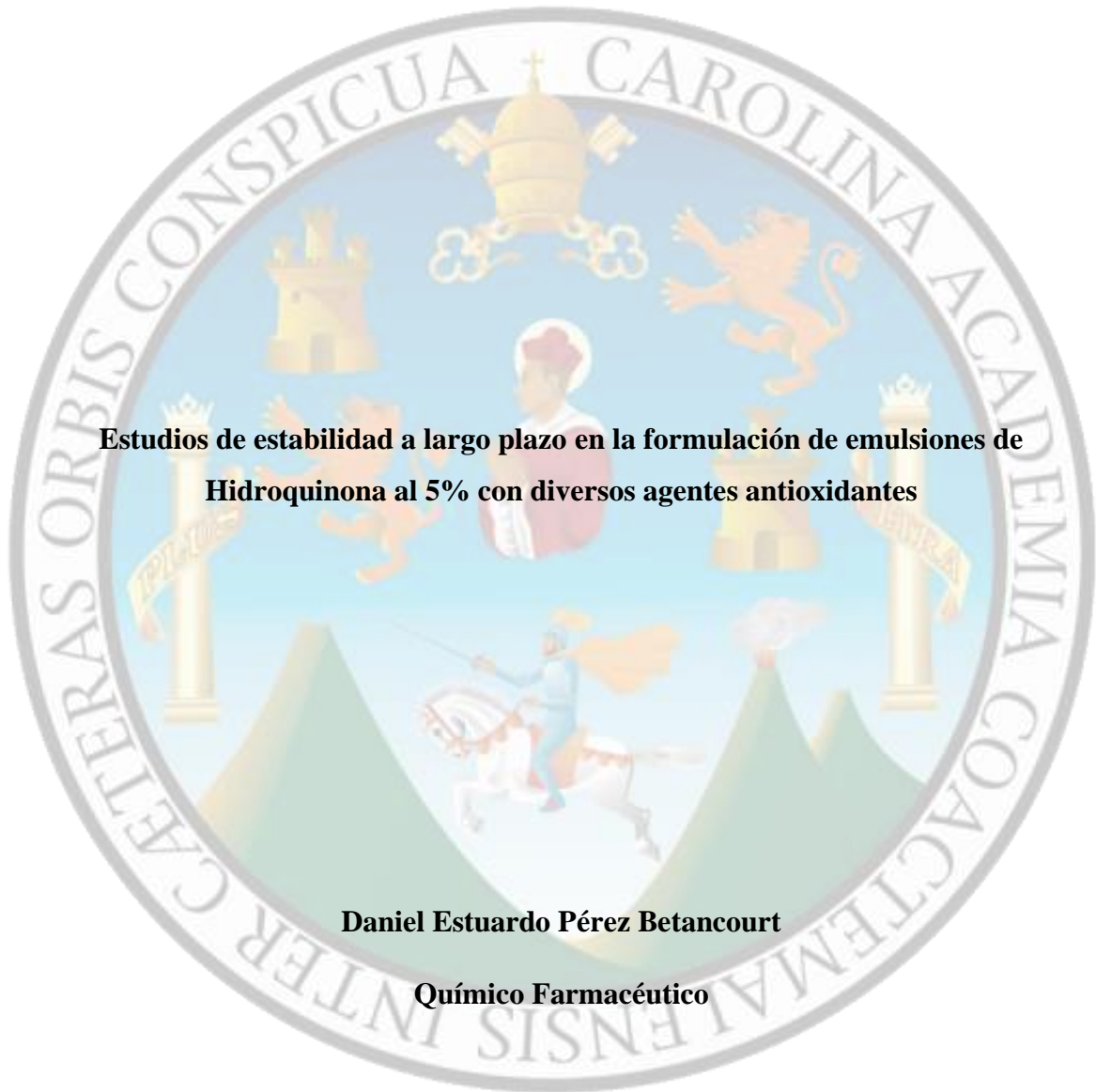


**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA**  
**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA**



**Estudios de estabilidad a largo plazo en la formulación de emulsiones de  
Hidroquinona al 5% con diversos agentes antioxidantes**

**Daniel Estuardo Pérez Betancourt**

**Químico Farmacéutico**

**Guatemala, septiembre de 2021**

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA**  
**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA**

**Estudios de estabilidad a largo plazo en la formulación de emulsiones de  
Hidroquinona al 5% con diversos agentes antioxidantes**

**Informe de Tesis**

**Presentado por:**

**Daniel Estuardo Pérez Betancourt**

**Para optar al título de**

**Químico Farmacéutico**

**Guatemala, septiembre de 2021**

## **JUNTA DIRECTIVA**

M. A Pablo Ernesto Oliva Soto	Decano
Licda. Miriam Roxana Marroquín Leiva	Secretaria
Dr. Juan Francisco Pérez Sabino	Vocal I
Dr. Roberto Enrique Flores Arzú	Vocal II
Lic. Carlos Manuel Maldonado Aguilera	Vocal III
Br. Giovanni Rafael Funes Tovar	Vocal IV
Br. Carol Merari Caceros Castañeda	Vocal V

## DEDICATORIA

**A Dios**, porque es a quien le debo todo lo que tengo y todo lo que soy, por ser el forjador de mi camino, el que me acompaña y siempre me levanta de mi continuo tropiezo, por ser el creador de las personas que más amo, mi madre, hermanos, tíos y amigos.

**A mi madre** Yaneth Betancourt, te dedico este logro. Te agradezco por apoyarme en todo y porque nunca me dejaste solo durante toda mi carrera, gracias por enseñarme a nunca rendirme, por motivarme a seguir adelante. Gracias mami por ser la mujer más valiente y decidida del mundo, gracias por darme tu amor infinito y por querer lo mejor para mí en todo momento.

**A mis hermanos** Rubí y Erick (Q.E.P.D), por ser mi ejemplo a seguir y por ser los mejores hermanos que Dios me pudo dar. Hermanito, quien desde el cielo me acompañas, este acto es dedicado especialmente para vos.

**A mi abuelita**, Olivia García, (Q.E.P.D), que siempre quise que viera este logro y espero desde el cielo esté orgullosa de la persona que me he convertido. La llevaré siempre en mi corazón.

**A mis tíos**, Aracely, Xiomara, Salomón y Leticia, gracias por quererme como su hijo y por apoyarme en todo momento, por brindarme una mano cuando más lo necesitaba, este logro es de ustedes también.

**A mis primos**, Cristian, Elke, Sylvanna, Andry, Carlos Emilio, Walter, William y Christian, por recibirme siempre con una sonrisa y verme como un hermano más.

**A Millie**, quien es mi ser de luz, mi alegría y por estar siempre a mi lado.

**A mis amigos**, Eliseo, Majo, Alex, Wendy, Pao, Sender, Joel, César, Mónica, Rodrigo, Magdita, por ser la familia que yo elegí, por estar siempre a mi lado y compartir los momentos más importantes de mi vida.

## AGRADECIMIENTOS

A la **Universidad de San Carlos de Guatemala**, mi alma mater, lugar donde forjé todos mis conocimientos para llegar a ser un profesional.

A la **Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia**, por ser mi hogar durante toda mi carrera, quien me brindó los conocimientos, mis amigos y experiencias para ejercer mi amada carrera.

A mis **catedráticos**, por ser fuente de los conocimientos que me ayudarán a ser un profesional de éxito.

A mi **asesora, Licenciada Claudia Elizabeth Cajas Estrada**, por recibirme con una sonrisa y un corazón en sus manos cuando le pedí que fuera mi asesora, así como por compartir sus valiosos conocimientos, su paciencia y apoyo en cada momento de la elaboración de mi trabajo de investigación.

A mi **coasesora, Licenciada Bequer Asbel Velásquez Quiroz**, por ser una parte muy importante en mi trabajo de investigación, gracias por todos sus consejos, por brindarme su apoyo y conocimiento durante mi EPS y trabajo de investigación.

A mi **revisor, Licenciado Francisco Estuardo Serrano Vives**, por su apoyo en la realización de este trabajo de investigación.

A la **Unidad de Físicoquímico de Medicamentos del Laboratorio Nacional de Salud**, quienes me abrieron las puertas al realizar mi EPS, así como brindarme su apoyo en la realización de mi fase experimental de mi trabajo de investigación.

# ÍNDICE

1. RESUMEN.....	1
2. INTRODUCCIÓN.....	2
3. ANTECEDENTES .....	3
3.1 Antecedentes .....	3
3.2 Marco teórico.....	4
3.2.1 Pigmentación de la piel.....	4
3.2.2 Emulsiones .....	6
3.2.3 Hidroquinona .....	9
3.2.4 Antioxidantes .....	12
3.2.5 Evaluación de la efectividad del antioxidante.....	14
4. JUSTIFICACIÓN .....	16
5. OBJETIVOS.....	17
5.1 Objetivo general .....	17
5.2 Objetivos específicos.....	17
6. HIPÓTESIS .....	18
7. MATERIALES Y MÉTODOS.....	19
7.1 Universo .....	19
7.2 Muestra de trabajo.....	19
7.3 Recursos Humanos.....	19
7.4 Recursos Materiales .....	19
7.4.1 Cristalería .....	19
7.4.2 Equipo .....	20
7.4.3 Materia Prima y Reactivos.....	20
7.4.4 Papelería y equipo de oficina .....	21
7.4.5 Otros materiales.....	21
7.5 Metodología y Procedimiento .....	21
7.5.1 Fórmula cuali-cuantitativa crema de hidroquinona al 5% con base de Beeler, sin antioxidante.....	21
7.5.2 Fórmula cuali-cuantitativa crema de hidroquinona al 5% con antioxidante(s).....	22
7.5.3 Elaboración de crema de hidroquinona al 5% .....	23

7.5.3.1	Fase Oleosa.....	23
7.5.3.2	Fase Acuosa.....	23
7.5.3.3	Mezcla de fases.....	23
7.5.4	Control de calidad de emulsiones de hidroquinona al 5% .....	24
7.5.4.1	Apariencia.....	24
7.5.4.2	Aroma.....	24
7.5.4.3	Textura.....	24
7.5.4.4	pH de la emulsión .....	25
7.5.4.5	Límite microbiano .....	25
7.5.5	Análisis experimental .....	25
7.5.5.1	Ensayos de estabilidad a largo plazo .....	25
7.5.5.2	Prueba visual (aspecto).....	26
7.5.5.3	Prueba de pH.....	26
7.5.5.4	Valoración de la hidroquinona por espectrofotometría.....	26
7.5.5.4.1	Preparación estándar .....	26
7.5.5.4.2	Preparación de valoración .....	27
7.5.5.4.3	Procedimiento .....	27
7.5.6	Análisis estadístico .....	27
8.	RESULTADOS.....	28
9.	DISCUSIÓN .....	38
10.	CONCLUSIONES.....	41
11.	RECOMENDACIONES .....	42
12.	REFERENCIAS .....	43
13.	ANEXOS.....	47

## 1. RESUMEN

Esta investigación nace a partir de la inestabilidad que presenta la hidroquinona en las emulsiones en donde se puede observar una oxidación si no se utiliza el antioxidante adecuado, por lo que se realizaron nueve combinaciones de emulsiones de hidroquinona de la siguiente manera: emulsión sin antioxidante, emulsión con BHT, emulsión con BHT y vitamina E, emulsión con BHT y vitamina C, emulsión con BHT y sulfito de sodio, emulsión con BHT y bisulfito de sodio, emulsión con BHT y metabisulfito de sodio, emulsión con BHT y EDTA, emulsión con BHT y BHA.

La emulsión sin antioxidante fue utilizada como muestra control ya que determinó el tiempo de oxidación de la hidroquinona sin la adición de algún antioxidante, permitiendo evaluar la acción de los antioxidantes mencionados con anterioridad al retardar la oxidación de la emulsión de hidroquinona.

Las emulsiones fueron evaluadas por sus propiedades fisicoquímicas según su apariencia, pH y cuantificación de hidroquinona por UV-Visible, así como por conteo microbiológico a través de la determinación de mohos y levaduras, mesófilos aerobios y agentes patógenos. Posterior a ello, se realizaron pruebas de estabilidad cada dos días en donde se comparó con un estándar inicial la degradación de la hidroquinona con los diversos agentes antioxidantes, con el fin de identificar el antioxidante más eficaz ante la degradación de la hidroquinona.

Al concluir el estudio se determinó por medio de un análisis de varianza de una vía que la combinación de vitamina C, sulfito de sodio, bisulfito de sodio y metabisulfito de sodio presentaron buena estabilidad, manteniéndola por un período de 6 semanas. La emulsión con BHT mantuvo su estabilidad por dos semanas al igual que la emulsión sin antioxidante, mientras que la emulsión con BHT y vitamina E mantuvo su estabilidad una semana y media.



## 2. INTRODUCCIÓN

La hidroquinona (HQ) es sinónimo de benceno-1,4-diol o quinol y también el 1,4-dihidroxibenceno, el cual es un compuesto orgánico aromático que es un tipo de fenol, que tiene la fórmula química  $C_6H_4(OH)_2$ . Se usa comúnmente en productos para el cuidado de la piel como agente blanqueador para reducir el color de la piel, al disminuir la producción de melanina. El mecanismo de acción de la hidroquinona en el proceso biológico se basa en la inhibición de la formación de melanina (Sael et al., 2015). La inhibición de la síntesis de tirosinasa (enzima clave responsable de la producción de melanina), el efecto inhibitorio sobre esta enzima, la destrucción de melanocitos por la producción de radicales libres y la interferencia con los orgánulos que contienen melanina (melanosomas) son fundamentales para hacer de este ingrediente un agente de despigmentación efectiva (Lemmel, 2002).

Puesto que la hidroquinona es inestable ante la oxidación, es necesario utilizar agentes antioxidantes, siendo el más utilizado el butilhidroxitolueno (BHT). No obstante, la estabilidad no es prolongada, por lo que se estudiará la combinación de antioxidantes y sinergistas más utilizados -butilhidroxianisol (BHA), vitamina E, vitamina C, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), bisulfito, metabisulfito y sulfito de sodio- en formulaciones magistrales para alargar la vida útil del producto.

La importancia de esta investigación fue determinar la acción de los sistemas antioxidantes con butilhidroxitolueno, realizando un estudio de estabilidad a largo plazo por medio de la evaluación de sus características fisicoquímicas, organolépticas y microbiológicas, con lo cual establece el mejor antioxidante para la formulación.

### 3. ANTECEDENTES

#### 3.1 Antecedentes

Se han realizado diversos trabajos de investigación sobre estabilidad en formulaciones farmacéutica de diversos principios activos, entre los cuales destacan:

3.1.1 Agosto 2012, Salazar, D. y Salguero, D., “Evaluación de la estabilidad fisicoquímica y microbiológica de tres fórmulas magistrales, elaboradas por la Farmacia Satélite de Pediatría del Hospital Roosevelt”. Se realizó con el propósito de establecer evidencia tangible de la estabilidad fisicoquímica y microbiológica de tres fórmulas magistrales: furosemida, claritromicina y metoclopramida en la Farmacia Satélite de Pediatría del Hospital Roosevelt, llevando a cabo el estudio de estabilidad a largo plazo o tiempo real, evaluando desde el día denominado como uno (día de preparación), hasta el día que la concentración no cumpliera con las especificaciones propuestas; encontrando que el tiempo de estabilidad de las fórmulas magistrales de furosemida, claritromicina y metoclopramida eran de 2 horas, 3, 5 días respectivamente.

3.1.2 Mayo 2012, Gutiérrez E., “Estudio de estabilidad en anaquel en formulaciones magistrales orales de rifampicina y etambutol preparadas en el Departamento de Farmacia Interna del Hospital Roosevelt”. Estudio en el cual se determinó la estabilidad en anaquel de las formulaciones magistrales orales preparadas en el Departamento de Farmacia Interna del Hospital Roosevelt a base de tabletas de etambutol y cápsulas de rifampicina. Evaluando propiedades organolépticas, concentración del principio activo en tres tiempos diferentes y microbiológica, se determinó para la rifampicina que a todas las concentraciones estudiadas la concentración de principio activo se mantuvo dentro de los parámetros establecidos por la USP. Y al calcular el tiempo de vida útil por medio de un análisis de regresión lineal, éste fue mayor en todos los casos al tiempo que duró el estudio. Para el etambutol, la concentración menor a 100 mg/mL no resultó estable durante el tiempo que duró el estudio.

3.1.3 Mayo 2006, Lemus, P., “Análisis comparativo de estabilidad acelerada y estabilidad a largo plazo de jarabe de ambroxol en dos diferentes concentraciones, adultos y niños”. Investigación en la cual se evaluaron dos concentraciones de ambroxol en jarabe (30 mg/15mL y 15mg/15mL) de una determinada casa farmacéutica, las cuales se sometieron a un análisis comparativo de estabilidad, tanto a corto como a largo plazo. Según los resultados obtenidos, se logra concluir que el efecto de la estabilidad a corto plazo para todas las variables analizadas es el mismo que el de la estabilidad a largo plazo, de manera que puede ser considerada como predictiva de la segunda.

## **3.2 Marco teórico**

### **3.2.1 Pigmentación de la piel**

El color de la piel depende en gran parte de las propiedades de la epidermis que actúa como un filtro biológico. Para dar el color de la piel se combinan tres factores principales: las células de la dermis y epidermis suministran un fondo natural de color blanco amarillento, los vasos sanguíneos superficiales de la piel contribuyen a un tono rojo a azul, cuya intensidad depende del número y estado de la dilatación de los vasos sanguíneos y su proximidad a la superficie. Sin embargo, la contribución más importante es la de los pigmentos carotenos y dentro de ellos, el más significativo, las melaninas marrones a negras, responsables del color de las diferentes razas (Medina et al., 2015).

La melanina se sintetiza en células dendríticas conocidas como melanocitos, que normalmente se encuentran en la capa basal de la epidermis. Dentro de los melanocitos, la melanina está ligada a una proteína de matriz para formar melanosomas. El control de la producción de melanina se debe, tanto al efecto estimulante directo de la luz ultravioleta, como a la hormona estimulante del melanocito (MSH, del inglés melanocyte stimulatory hormone) secretada por la glándula pituitaria anterior. Los estrógenos también ejercen un efecto localizado que se evidencia especialmente durante el embarazo (Fragoso et al., 2015).

La hipermelanosis cutánea (melasma) es un problema más común de lo que se cree, afectando además la percepción estética de las personas y su autoestima. Se presenta con mayor frecuencia en las mujeres, las cuales representan el 90 % del total de casos. Aparece en todos los tipos raciales, pero ocurre con más frecuencia en las personas con fototipos de piel IV a VI y que vivan en zonas de alta radiación ultravioleta, es especialmente prominente entre los asiáticos e hispanos (Medina et al., 2015).

Existen dos formas para aclarar el color de la piel y reducir la pigmentación: decolorar la melanina ya formada o prevenir que se forme nueva melanina. Generalmente, los productos actuales logran ambos objetivos (Medina et al., 2015).

La piel morena difiere de la blanca en tener cantidades sustanciales de pigmento de melanina en la capa córnea externa; ésta puede ser decolorada bien por oxidación con peróxido de hidrógeno o, con más frecuencia, químicamente reducida a su forma leuco, que es incolora, utilizando, por ejemplo, hidroquinona (Medina et al., 2015).

La capa epidérmica será lentamente reemplazada por un proceso natural de queratinización. La forma leuco o reducida de melanina es susceptible de re-oxidación por radiación ultravioleta y por esto, la presencia de un agente filtro solar es muy deseable en una preparación tópica para aclarar la piel. La formación de nueva melanina en las capas basales de la piel se puede inhibir aplicando un agente apropiado, con el resultado de que la epidermis nuevamente regenerada tiene un contenido inferior de pigmento y por ello es de color más claro (Medina et al., 2015).

La base del tratamiento del melasma es el uso de despigmentantes tópicos, entre los que se incluyen los agentes oxidantes, la hidroquinona, el catecol y sus derivados, el ácido ascórbico y sus derivados, entre otros (Arellano et al., 2007).

Los tratamientos para los desórdenes de hiperpigmentación han tenido un impacto significativo en varios aspectos de la vida tales como el psicológico, social y cultural. Sin embargo, a pesar de su aparente eficacia, algunos productos se han asociado con numerosas complicaciones cutáneas y sistémicas, dando como resultado regulaciones

más estrictas en la preparación y distribución de este tipo de productos (Medina et al., 2015).

### **3.2.2 Emulsiones**

Las emulsiones consisten en dispersiones coloidales heterogéneas en las que un líquido se dispersa en otro líquido inmiscible con el anterior, al que se denomina fase continua. La fase dispersa suele denominarse fase interna y la fase continua como fase externa. La dimensión del tamaño de gota dispersa suele encontrarse en un intervalo en torno a los 10-100 micrómetros (Tejada, 2016). En la mayoría de las emulsiones una de las fases es acuosa y la otra un aceite polar; es por ello que existen dos tipos de emulsiones, las cuales se pueden clasificar en:

#### **3.2.2.1 Emulsiones lipófilas**

Son emulsiones de agua dispersa en grasas, llamadas *water in oil* (W/O). Ideales para formular fármacos liposolubles. Cuando se aplican sobre la piel, y por el efecto del cambio de temperatura, se evapora el agua incorporada, provocando una sensación refrescante y la grasa se absorbe (García y Ortonobes, 2015).

#### **3.2.2.2 Emulsiones hidrófilas**

Son emulsiones de grasa en agua, llamadas *oil in water* (O/W). Son las más adecuadas para formular fármacos hidrosolubles. Tienen efecto evanescente: después de su aplicación, pierden el agua rápidamente sin dejar ningún residuo apreciable (Pasquali y Bregni, 2006).

Las emulsiones poseen propiedades fisicoquímicas entre ellas podemos mencionar la conductividad, viscosidad, estabilidad, tamaño de gotas, distribución de tamaños y proceso de emulsión las cuales se describirán a continuación:

#### **3.2.2.3 Conductividad**

Debido a la naturaleza dispersa de las emulsiones, la fase continua es la que va a ser capaz de transportar carga eléctrica, y la fase dispersa no. Por tanto,

una emulsión con fase externa acuosa (con presencia de electrolitos) va a tener una alta conductividad, mientras que una emulsión con fase externa orgánica va a tener una conductividad muy baja. Esta característica permite identificar el tipo de emulsión, ya sea O/W, W/O o inclusive múltiple (Reyes y Di Scipio, 2012).

#### **3.2.2.4 Viscosidad**

La viscosidad es definida básicamente como la resistencia a la deformación que presenta un fluido sometido a un esfuerzo cortante. La viscosidad de las emulsiones depende de las características de la misma: viscosidad de la fase externa, proporción de fase interna, tamaño de gotas, viscosidad de la fase interna, efectos electro-viscosos, efectos de formulación. El comportamiento reológico de los fluidos está sujeto a la forma en la que ocurre la deformación cuando es aplicado un esfuerzo de corte. Las variables que afectan el comportamiento reológico de las emulsiones obedecen al siguiente orden de importancia: el contenido de fase interna ( $\phi$ ), el tamaño y la distribución de tamaños de gota, la viscosidad y comportamiento reológico de la fase continua, la temperatura, la viscosidad de la fase interna y, por último, de haberlas, las interacciones no hidrodinámicas entre las gotas. Con respecto al contenido de fase interna, habitualmente el comportamiento para bajas concentraciones ( $\phi < \phi_{75\%}$ ), el comportamiento es altamente no newtoniano y se evidencian características viscoplásticas y viscoelásticas (Reyes y Di Scipio, 2012).

#### **3.2.2.5 Estabilidad**

La estabilidad a pesar de estar estrictamente definida en referencia a la variación de la cantidad y del tamaño de las gotas, en la práctica se prefiere utilizar el volumen de las fases separadas. Cuando se observa la estabilidad en referencia al volumen de fase continua separado, se le llama clarificación; en referencia al volumen de fase dispersa separado, se le llama coalescencia. Se

puede reportar este valor como el tiempo que tarda en separarse un volumen fijo, o como el volumen separado en un tiempo fijo. Los mecanismos que actúan son variados y van a determinar la cinética de separación. Los análisis de estabilidad basados en la fracción separada se basan en el hecho de que, después de un tiempo, estos sistemas se separan típicamente en tres zonas: una zona central emulsionada y otras dos zonas; la fase interna coalescida y la fase externa clarificada (Reyes y Di Scipio, 2012).

### **3.2.2.6 Distribución de tamaño de gota**

Las emulsiones tienen una distribución de tamaños de gota que obedece a los factores de composición, formulación y protocolo de emulsificación bajo los que se preparó la emulsión. Esta distribución viene a determinar otras propiedades como la viscosidad, la estabilidad, entre otras. Por ejemplo, mientras menores sean las gotas, más viscosa y estable será la emulsión. Además, esta distribución puede contener una o varias “modas”, que consisten en máximos en las frecuencias de tamaños de gota; así, puede hablarse de distribuciones monomodales y bimodales (Reyes y Di Scipio, 2012).

### **3.2.2.7 Proceso de emulsión**

El término protocolo de emulsión se refiere a los distintos factores que intervienen en el proceso de elaboración de una emulsión. Su desarrollo ha sido mayormente empírico, pero se ha comenzado a tratar de sistematizarla. Una clasificación de los factores que afectan la emulsión es la siguiente:

#### **3.2.2.7.1 Variables de formulación fisicoquímica**

Naturaleza de los componentes de la emulsión (fase acuosa, fase oleica, agente emulsionante), así como la temperatura del sistema.

### 3.2.2.7.2 Variables de composición

Proporción de los distintos componentes

### 3.2.2.7.3 Factores flujo-mecánicos

Energía aplicada, tipo de dispositivo a utilizar, protocolo aplicado, entre otros.

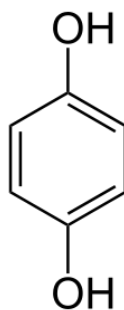
(Reyes y Di Scipio, 2012).

## 3.2.3 Hidroquinona

### 3.2.3.1 Propiedades Fisicoquímicas

La hidroquinona (p-Difenol; 1,4-Dihidroxibenceno; Hidroquinol; Quinol; Benceno-1,4-diol) (Figura No. 1), se presenta como pequeñas agujas cristalinas translúcidas, prácticamente inodoras y fácilmente pulverizables. Se oscurecen por la acción de la luz y el oxígeno del aire. Muy soluble en agua hirviendo, soluble en agua fría, soluble en alcohol y glicerina. Posee un punto de fusión: 171-174°C (Draelos, 2006).

**Figura No. 1** Estructura de la Hidroquinona



Fuente: Draelos, 2006.



### **3.2.3.2 Acción despigmentante**

La hidroquinona es un agente despigmentante tópico, estructuralmente relacionado con la monobenzona, un potente agente despigmentante. La hidroquinona se utiliza para el blanqueo temporal de condiciones hiperpigmentadas de la piel como cloasma (melasma), pecas, y lentigos. Deben utilizarse concomitantemente protectores solares con hidroquinona tópica y por este motivo varias preparaciones comerciales contienen protector solar. La hidroquinona inhibe la formación de melanina al bloquear la oxidación enzimática de la tirosina para ocasionar 3,4-dihidroxifenilalanina en los melanocitos. También se inhiben otros procesos metabólicos de los melanocitos (Godse, 2009; Alía, 2009).

### **3.2.3.3 Mecanismo de acción**

La hidroquinona, un compuesto fenólico actúa mediante la inhibición de la oxidación enzimática de la tirosina y fenol oxidasas. Se une covalentemente a histidina o interactúa con el cobre en el sitio activo de la tirosinasa. También inhibe la síntesis de ARN y ADN, alterando la formación de melanosomas, por lo tanto, dañar selectivamente melanocitos. Estas actividades suprimen los procesos metabólicos de los melanocitos que inducen disminución gradual de la producción de pigmentos de melanina (Draelos, 2007; Couteau y Coiffard, 2016).

### **3.2.3.4 Autooxidación**

La autooxidación es la capacidad del oxígeno para reaccionar con la estructura molecular de una sustancia; este proceso generalmente implica una serie de cambios dentro de la estructura química, los cuales se desarrollan en diferentes tiempos de reacción. La estabilidad de fármacos propensos a oxidarse puede verse influenciada por el oxígeno atmosférico. Se dice, entonces, que ocurre autooxidación cuando la sustancia es atacada por el oxígeno molecular (Sáenz, 1999).

La autooxidación es generalmente llamada rancidez y podemos dividirla en dos tipos:

#### **3.2.3.4.1 Rancidez cetónica**

La rancidez cetónica ocurre en ácidos grasos que contienen menos de 14 átomos de carbono y es el resultado de la acción de ciertos mohos en la presencia de humedad y sustancias nitrogenadas. Esta rancidez resulta en la formación de cetona que es detectable por el olor que emite y su presencia se demuestra químicamente de una forma sencilla. Esta rancidez puede ser prevenida con la adición de preservantes a las preparaciones cosméticas (Ponce, 2002).

#### **3.2.3.4.2 Rancidez oxidativa**

La rancidez oxidativa forma una parte más importante en la práctica. Esta ocurre mayormente en ácidos grasos insaturados y lleva a la ruptura de la molécula de ácido graso en el punto del doble enlace. Los fragmentos formados son aldehídos que son los responsables del mal olor y de la irritación que causan los ácidos grasos rancios en la piel. La rancidez oxidativa es un proceso de oxidación causado por el oxígeno atmosférico y resulta principalmente por el contacto de la grasa o el aceite con el aire. Existen varios factores que pueden acelerar este proceso tales como la presencia de trazas de metales pesados, el efecto de la luz, la presencia de una pequeña cantidad de grasa ya oxidada, la presencia de ácidos grasos libres, el efecto de factores que aceleran la formación de ácidos grasos libres provenientes de grasas neutras y el almacenamiento a elevadas temperaturas (Ponce, 2002).

La Hidroquinona es muy propensa a oxidarse por ser un p-difenol. Desde 1830 se conoce la autooxidación, pero no fue sino hasta la década de los 50 que se estableció el mecanismo de reacción por radicales libres. Los radicales libres

son átomos o moléculas que poseen un par de electrones desapareados (Sáenz, 1999).

### **3.2.4 Antioxidantes**

Es fundamental el uso de antioxidantes para lograr emulsiones de hidroquinona estables frente a la oxidación. Los antioxidantes basan su acción al interaccionar con los radicales libres o debido a su poder reductor. Los antioxidantes sinergistas, cuya función es la de reaccionar con las posibles trazas metálicas existentes formando complejos (Castaño y Hernández, 2018).

#### **3.2.4.1 Antioxidantes Fenólicos**

Este grupo de compuestos son llamados antioxidantes primarios o verdaderos. Los más comúnmente usados en la formulación de productos farmacéuticos son el butilhidroxitolueno (BHT) y butilhidroxianisol (BHA), así como la vitamina E; estos antioxidantes reaccionan con los radicales libres (Avello y Suwalsky, 2006).

##### **3.2.4.1.1 Butilhidroxitolueno (BHT) y Butilhidroxianisol (BHA)**

Estos antioxidantes se emplean en emulsiones con alto contenido de hidroquinona (5 – 10 %). Se incorpora disuelto en unas gotas de alcohol a las emulsiones de hidroquinona una vez elaboradas y a temperatura ambiente. La existencia de trazas metálicas y la exposición a la luz pueden causar su oscurecimiento lo que conlleva la pérdida progresiva de su poder antioxidante (Delgado et al., 2015).

##### **3.2.4.1.2 Vitamina E**

Es un lípido isoprenoide sustituido. Es una de las primeras barreras de la peroxidación de los ácidos grasos. Actúan interrumpiendo reacciones de cadena con radicales libres como resultado de su capacidad de transferir el hidrógeno fenólico a un radical peroxilo libre, quedando, a la vez, en la forma de radical libre fenoxi o fenoxilo,

en reacciones intermedias no reversibles. Se incorpora directamente a las emulsiones de hidroquinona una vez elaborada y a temperatura ambiente. Presenta una excelente tolerancia cutánea. Se emplea en concentraciones del 0.1-0.5% (Benítez, 2006).

### **3.2.4.2 Antioxidantes Reductores**

Este tipo de antioxidantes actúan de una manera preventiva, pues son fácilmente oxidados y/ o sufren autooxidación. Todos consumen oxígeno por lo que, protegen al fármaco y a los excipientes. Algunos agentes reductores como el ácido ascórbico, bisulfito, metabisulfito y sulfito de sodio son capaces de descomponer peróxidos y de romper reacciones de oxidación en cadena (Salager y Fernandez, 2004).

#### **3.2.4.2.1 Bisulfito, Metabisulfito y Sulfito de Sodio**

Estos son preservantes químicos utilizados principalmente como antioxidantes para prevenir o disminuir la oxidación de las emulsiones de hidroquinona, así como otros productos de interés. Actúa como agente reductor. Se incorpora reduciéndolo a polvo fino en un mortero y añadiendo la emulsión de hidroquinona previamente elaborada y a temperatura ambiente (Vettorazzi, 2001).

### **3.2.4.3 Agentes quelantes o secuestrantes**

Pequeñas cantidades de iones metálicos pueden catalizar el proceso de iniciación de las reacciones autooxidación. Una estrategia particularmente efectiva para disminuir este efecto es la adición de agentes quelantes a la formulación (Xu et al., 2013).

#### **3.2.4.3.1 Ácido etilendiaminotetraacético (EDTA)**

Es el agente secuestrante por excelencia, usado en la práctica farmacéutica. Este agente es usado en combinación con antioxidantes fenólicos, por su efecto sinérgico. Una de las razones por las que se

usa muy frecuentemente en formulaciones, es por la pequeña cantidad que se necesita para obtener resultados efectivos (entre 0.002 a 0.05%) (Xu et al., 2013).

#### **3.2.4.4 Antioxidantes no fenólicos**

##### **3.2.4.4.1 Vitamina C (Ácido Ascórbico)**

Antioxidante sinérgico que actúa como quelante de trazas metálicas formando complejos. Presenta una configuración de lactona, en la que los grupos hidroxilos asociados al doble enlace funcionan como agentes con alto potencial reductor, lo que permite, incluso, participar en la reducción directa del oxígeno, funcionando, así como sustrato donante en las reacciones de las peroxidasas. Se incorpora disuelto en unas gotas de agua a las emulsiones de hidroquinona una vez elaboradas y a temperatura ambiente (Benítez, 2006).

#### **3.2.5 Evaluación de la efectividad del antioxidante**

La estabilidad oxidativa de una emulsión puede ser determinada al almacenar muestras del producto a las condiciones normales de uso y examinarlas periódicamente, así como métodos de laboratorio que son de gran utilidad para su evaluación (RTCA, 2010).

##### **3.2.5.1 Estudios de estabilidad a largo plazo**

Son aquellos estudios en que se evalúan las características físicas, químicas, biológicas y microbiológicas del producto farmacéutico durante el período de vencimiento, bajo condiciones controladas de almacenamiento (RTCA, 2010).

De acuerdo con la reglamentación vigente del país, establece que las condiciones para realizar estudios de estabilidad a largo plazo son las siguientes: Se efectúan en tres lotes pilotos o en tres lotes de producción en

condiciones naturales o normales controladas de almacenamiento por un período mínimo, igual al período de caducidad tentativo (RTCA, 2010).

**Tabla 1.** Condiciones para realizar estudios de estabilidad a largo plazo

<b>Período</b>	<b>Frecuencia de análisis</b>
<b>Primer año</b>	Inicial, 3, 6, 9, 12 meses
<b>Segundo año</b>	18-24 meses
<b>Tercer año</b>	Cada 12 meses hasta un máximo de 5 años

Fuente: Comité del Reglamento Técnico Centroamericano (2010), página 5.

No obstante, el RTCA 11.01.04.10, establece que se aceptarán otras frecuencias de análisis siempre y cuando se demuestre el período de validez propuesto para el producto, así como establece que en productos líquidos y semisólidos puede obviarse el requerimiento de la humedad relativa controlada, para la realización de este tipo de estudios.

#### 4. JUSTIFICACIÓN

Al momento de elaborar una emulsión de hidroquinona se debe de tomar en cuenta los agentes antioxidantes que debe presentar la misma ya que sin ellos la emulsión presenta inestabilidad. Los agentes antioxidantes más comúnmente utilizados en las formulaciones de emulsiones son los antioxidantes fenólicos (butilhidroxitolueno (BHT), butilhidroxianisol (BHA), vitamina E), antioxidantes reductores (bisulfito, metabisulfito y sulfito de sodio), agentes quelantes o secuestrantes (ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) o sus sales), antioxidantes no fenólicos (ácido ascórbico). Estos antioxidantes son muy frecuentemente utilizados en formulaciones debido a que se utiliza una pequeña cantidad para obtener los resultados efectivos con respecto a su actividad, así como su bajo costo.

La cuantificación química, las propiedades microbiológicas, fisicoquímicas y otras propiedades de un medicamento pueden cambiar con el tiempo, desde su fabricación hasta el momento de su utilización. Por lo cual, la finalidad de este estudio es evaluar la estabilidad a largo plazo de las emulsiones de hidroquinona elaboradas con los diversos agentes antioxidantes mencionados con anterioridad, tanto de forma individual como combinados, para determinar el sistema antioxidante más estable para la emulsión.

Después de formular las emulsiones, se observa la estabilidad de estas durante 7 semanas, ya que al cabo de una semana se puede visualizar y medir la oxidación de las emulsiones por medio de espectrofotometría para comprobar si el uso de antioxidantes solos o en combinación con butilhidroxitolueno (BHT) aumenta la estabilidad de la emulsión de hidroquinona al 5%.

## **5. OBJETIVOS**

### **5.1 Objetivo general**

- Demostrar que los estudios de estabilidad a largo plazo ayudan a predecir el comportamiento de los antioxidantes contra la oxidación en emulsiones de hidroquinona al 5%.

### **5.2 Objetivos específicos**

- Evaluar las propiedades físicas de las formulaciones de hidroquinona al 5%.
- Analizar las emulsiones de hidroquinona elaboradas desde el punto de vista microbiológico según lo establecido medicamentos no estériles.
- Determinar la estabilidad a largo plazo de las emulsiones a través de la cuantificación de hidroquinona en espectrofotometría UV-VIS.
- Comparar la estabilidad de las emulsiones de hidroquinona al 5% elaboradas a partir de diversos antioxidantes por medio del aspecto visual que estas presenten.
- Establecer el antioxidante más adecuado que evite la oxidación prematura de las emulsiones de hidroquinona al 5%.



## **6. HIPÓTESIS**

La combinación de antioxidantes propuestos retarda la oxidación de la emulsión de hidroquinona al 5% permitiendo que se conserven las propiedades físicas, químicas y la calidad microbiológica durante un tiempo no menor de 30 días.

## 7. MATERIALES Y MÉTODOS

### 7.1 Universo

Todas las emulsiones de hidroquinona utilizadas para despigmentación.

### 7.2 Muestra de trabajo

162 emulsiones de hidroquinona al 5% con agentes antioxidantes distribuidas en 3 lotes para cada formulación, cada lote conformada por 6 emulsiones (18 emulsiones sin antioxidante, 18 emulsiones con butilhidroxitolueno, 18 emulsiones con butilhidroxitolueno y vitamina E, 18 emulsiones con butilhidroxitolueno y vitamina C, 18 emulsiones con butilhidroxitolueno y sulfito de sodio, 18 emulsiones con butilhidroxitolueno y bisulfito de sodio, 18 emulsiones con butilhidroxitolueno y metabisulfito de sodio, 18 emulsiones con butilhidroxitolueno y EDTA, 18 emulsiones con butilhidroxitolueno y butilhidroxianisol).

### 7.3 Recursos Humanos

Autor: Daniel Estuardo Pérez Betancourt

Asesora: Licenciada Claudia Elizabeth Cajas Estrada

Coasesora: Licenciada Bequer Asbel Velásquez Quiroz

Revisor: Licenciado Francisco Estuardo Serrano Vives

### 7.4 Recursos Materiales

#### 7.4.1 Cristalería

- Vaso de precipitado de 500 mL
- Vasos de precipitado de 250 mL
- Micropipetas de vidrio
- Varillas de vidrio
- Probeta de 50 mL
- Vidrios de reloj
- Erlenmeyer de 50 mL
- Balones aforados de 25 y 50 mL

- Pipeta de 25 mL

#### **7.4.2 Equipo**

- Balanza semianalítica
- Balanza analítica
- Homogenizador
- Estufa eléctrica
- Baño maría
- Potenciómetro
- Espectrofotómetro

#### **7.4.3 Materia Prima y Reactivos**

- Ácido etilendiaminotetraacético (EDTA)
- Alcohol cetílico
- Bisulfito de sodio
- Butilhidroxitolueno (BHT)
- Butilhidroxianisol (BHA)
- Cera blanca
- Hidroquinona
- Laurilsulfato sódico
- Metabisulfito de sodio
- Propilenglicol
- Sulfito de sodio
- Vitamina C (Ácido ascórbico)
- Vitamina E
- Agua purificada
- Alcohol (96°)
- Metanol

#### 7.4.4 Papelería y equipo de oficina

- Computadora
- Memoria USB
- Hojas
- Tinta
- Impresora
- Lapicero
- Fotocopias
- Fólder con gancho

#### 7.4.5 Otros materiales

- Cámara fotográfica
- Tarros plásticos
- Espátula

### 7.5 Metodología y Procedimiento

#### 7.5.1 Fórmula cuali-cuantitativa crema de hidroquinona al 5% con base de Beeler, sin antioxidante.

No.	No. CAS	De Nombre de materia prima	la Porcentaje de fórmula	Función
1	123-31-9	Hidroquinona	5%	Agente despigmentante débil
2	64-17-5	Alcohol (96°)	1%	Solvente/Preservante
<b>Base de Beeler</b>				
3	36653-82-4	Alcohol cetílico	15%	Agente para rigidez, emulsificante y mojado
4	8012-89-3	Cera blanca	1%	Agente para rigidez, estabilizante y mojado
5	52-55-6	Propilenglicol	10%	Humectante, solvente y plastificante
6	151-21-3	Laurilsulfato sódico	2%	Emulsificante y solubilizaste
7	7732-18-5	Agua purificada	c.s.p	Cosolvente

### 7.5.2 Fórmula cuali-cuantitativa crema de hidroquinona al 5% con antioxidante(s).

No.	No. CAS	Nombre de materia prima	la Porcentaje de fórmula	Función
1	123-31-9	Hidroquinona	5%	Agente despigmentante débil
2	64-17-5	Alcohol (96°)	1%	Solvente/Preservante
3		Opción a utilizar*	0.1%	Antioxidante
<b>Base de Beeler</b>				
4	36653-82-4	Alcohol cetílico	15%	Agente para rigidez, emulsificante y mojado
5	8012-89-3	Cera blanca	1%	Agente para rigidez, estabilizante y mojado
6	52-55-6	Propilenglicol	10%	Humectante, solvente y plastificante
7	151-21-3	Laurilsulfato sódico	2%	Emulsificante y solubilizaste
8	7732-18-5	Agua purificada	c.s.p	Cosolvente

**\*Opción a utilizar:** Para todas las formulaciones de las emulsiones se utilizó la misma cantidad de antioxidante (0.1%) en donde las opciones fueron las siguientes:

- Opción 2: Emulsión con butilhidroxitolueno;
- Opción 3: Emulsión con butilhidroxitolueno y vitamina E;
- Opción 4: Emulsión con butilhidroxitolueno y vitamina C;
- Opción 5: Emulsión con butilhidroxitolueno y sulfito de sodio;
- Opción 6: Emulsión con butilhidroxitolueno y bisulfito de sodio;
- Opción 7: Emulsión con butilhidroxitolueno y metabisulfito de sodio;
- Opción 8: Emulsión con butilhidroxitolueno y EDTA;
- Opción 9: Emulsión con butilhidroxitolueno y butilhidroxianisol.

### **7.5.3 Elaboración de crema de hidroquinona al 5%**

#### **7.5.3.1 Fase Oleosa**

- En un vaso de precipitados se pesó y fundió en baño maría a 70°C el alcohol cetílico y la cera blanca.
- Se mezcló mediante agitación hasta fundir todas las materias primas.

#### **7.5.3.2 Fase Acuosa**

- Se pesó el laurilsulfato sódico y se disolvió en el agua purificada, se añadió el propilenglicol y se mezcló mediante agitación.
- Se calentó en baño maría a la misma temperatura que la fase oleosa.

#### **7.5.3.3 Mezcla de fases**

- Cuando se fundió la fase oleosa, se retiraron los dos vasos de precipitado del baño maría.
- Se añadió lentamente la fase acuosa sobre la fase oleosa. Se agitó con el homogeneizador hasta formar la crema.
- Se dejó enfriar la crema.
- Se añadió en la crema en pequeñas porciones la hidroquinona previamente mezclada con el antioxidante utilizado (ácido etilendiaminotetraacético, bisulfito de sodio, butilhidroxianisol, metabisulfito de sodio, sulfito de sodio, vitamina C o vitamina E).
- Se disolver el butilhidroxitolueno en alcohol al 96°.
- Se mezclar el butilhidroxitolueno con la crema previamente añadida de antioxidante hasta lograr perfecta homogeneización.
- Se realizar 3 lotes de emulsiones las cuales contenían 6 unidades cada lote de emulsiones con o sin antioxidantes como se describe a continuación:
  - Opción 1: Emulsión sin antioxidante.
  - Opción 2: Emulsión con butilhidroxitolueno.

- Opción 3: Emulsión con butilhidroxitolueno y vitamina E.
  - Opción 4: Emulsión con butilhidroxitolueno y vitamina C.
  - Opción 5: Emulsión con butilhidroxitolueno y sulfito de sodio.
  - Opción 6: Emulsión con butilhidroxitolueno y bisulfito de sodio.
  - Opción 7: Emulsión con butilhidroxitolueno y metabisulfito de sodio.
  - Opción 8: Emulsión con butilhidroxitolueno y EDTA.
  - Opción 9: Emulsión con butilhidroxitolueno y butilhidroxianisol.
- Para todas las formulaciones se incorporó la misma cantidad de antioxidante en las diferentes opciones, así como en el mismo momento especificado en la mezcla de las fases.
  - Se envasaron las cremas en un lugar protegido de la luz.

#### **7.5.4 Control de calidad de emulsiones de hidroquinona al 5%**

##### **7.5.4.1 Apariencia**

La emulsión debe cumplir con los siguientes puntos: Tener un color blanco homogéneo, no debe estar pardo ni marrón aún durante el almacenamiento prolongado. Debe presentar una sola fase, y no debe presentar signos visibles de separación de las fases. Debe estar libre de crecimientos de mohos o algas. Debe estar libre de grumos o partículas sólidas.

##### **7.5.4.2 Aroma**

La emulsión debe poseer un aroma que cumpla con las especificaciones: No debe tener olores extraños, irritantes o rancios. Estas condiciones se deben mantener aun durante el almacenamiento prolongado.

##### **7.5.4.3 Textura**

Aspecto cremoso libre de grumos, suave al tacto.

#### 7.5.4.4 pH de la emulsión

La determinación del pH de la emulsión se puede hacer de forma directa. Se toma el recipiente y se sumerge el electrodo del potenciómetro. Anotar resultado. La emulsión cumple si el rango del pH está entre 4.0 – 6.0.

(Siekavizza, 2006)

#### 7.5.4.5 Límite microbiano

Las muestras se enviaron para su análisis microbiano al Laboratorio de Análisis Físicoquímicos y Microbiológicos (LAFYM), ubicado en el centro histórico, antiguo edificio de la Facultad de Farmacia, 3ª. Calle 6-47 Zona 1, ciudad de Guatemala.

**Tabla 2:** Especificación de límites microbianos medicamentos no estériles

	<b>Determinación</b>	<b>Especificación (UFC/g)</b>
	Mesófilos aeróbios	$\leq 10^3$
	Levaduras	$\leq 10^2$
Medicamentos no estériles	<i>Staphylococcus aureus</i>	Ausente
	<i>Escherichia coli</i>	Ausente
	<i>Pseudomona aeruginosa</i>	Ausente

Fuente: USP 34, 2011.

### 7.5.5 Análisis experimental

#### 7.5.5.1 Ensayos de estabilidad a largo plazo

Se colocaron las muestras formuladas en una estantería por 7 semanas (1.75 meses) a temperatura ambiente  $25^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ . Al inicio se midió el límite microbiano, pH y propiedades organolépticas (color y olor) y valoración de la hidroquinona por espectrofotometría UV-VIS, posterior a ello se realizaron estudios de cuantificación con cierta periodicidad de muestreo (cada 2 días, durante 7 semanas o 1.75 meses), se estableció el tiempo del estudio de estabilidad según el apartado 2.2.5.1 “Estudios de estabilidad a largo plazo” de los antecedentes, obtenido del RTCA 11.01.4.10.



Se documentó el comportamiento de las emulsiones a través de fotografías semanales, mientras que se calculó el porcentaje de hidroquinona en las emulsiones por medio de espectrofotometría UV-visible (no menos de 94.0% y no más de 106.0%). La toma de pH, se realizó al momento de que las muestras ya no cumplan con las especificaciones anteriormente mencionadas en la cuantificación.

#### **7.5.5.2 Prueba visual (aspecto)**

Al momento de tener la crema de hidroquinona al 5% envasadas en recipientes protegidos de la luz se tomó una fotografía inicial a todas las cremas para ver la coloración inicial. Semanalmente durante 7 semanas, se evaluaron visualmente la actividad antioxidante de los agentes utilizados por medio de fotografías, hasta transcurrir 1.75 meses de evaluación o hasta que dejen de cumplir con las especificaciones de cuantificación.

#### **7.5.5.3 Prueba de pH**

La determinación del pH de la emulsión se puede hacer de forma directa. Se tomó el recipiente y se sumergió el electrodo del potenciómetro. Se anotaron los resultados. La emulsión cumple si el rango del pH está entre 4.0 – 6.0.

#### **7.5.5.4 Valoración de la hidroquinona por espectrofotometría**

##### **7.5.5.4.1 Preparación estándar**

Se disolvió en 50 mL de metanol una cantidad de 13.3mg de Hidroquinona estándar, se realizó una dilución de 1 mL de la solución anterior en 20 mL de metanol hasta obtener una solución con una concentración conocida de aproximadamente 13.2  $\mu\text{g}$  por mL.

#### **7.5.5.4.2 Preparación de valoración**

Se transfirió una porción de emulsión pesada aproximadamente 200 mg, que equivale aproximadamente a 10 mg de hidroquinona, se trituró la emulsión con metanol, se diluyó a volumen de 50 mL. Se pipeteó 1 mL de esta solución y se transfirieron a un matraz volumétrico de 20 mL, se agregó metanol a volumen y se mezcló.

#### **7.5.5.4.3 Procedimiento**

Se determinó concomitantemente las absorbancias de la preparación estándar y de la preparación de valoración en celdas de 1 centímetro a la longitud de onda de máxima absorbancia aproximadamente a 293 nm (rango 243-343 nm), con un espectrofotómetro apropiado y se utilizó metanol como blanco. Se calculó la cantidad, en mg, de hidroquinona, en cada g de la emulsión tomada, por la fórmula:

$$200(C/W)(A_u/A_s)$$

En donde C es la concentración, en mg por mL, de Hidroquinona USP en la preparación estándar, W es el peso, en g, de emulsión tomada; y  $A_u$  y  $A_s$  son las absorbancias de la preparación de valoración y de la preparación estándar, respectivamente, el porcentaje debe de estar entre 94.0% a 106.0% (USP 30, 2007).

### **7.5.6 Análisis estadístico**

Para determinar que los resultados tienen validez y que existe una diferencia significativa estadística entre los antioxidantes utilizados para la formulación de las cremas los datos se analizaron por medio de análisis de varianza de una vía, con un nivel de error  $\alpha=0.05$ .

El análisis descriptivo de las propiedades organolépticas, pH y degradación de hidroquinona se presentaron en forma de tablas comparativas.

## 8. RESULTADOS

**Tabla No. 1** Análisis organoléptico inicial de las emulsiones de hidroquinona al 5%.

Muestra	Propiedades Organolépticas		
	Aspecto		
	Especificaciones	Resultado	
<b>Emulsión antioxidante sin</b>	Emulsión homogénea de color blanco	Emulsión homogénea de color blanco	
<b>Emulsión con butilhidroxitolueno (BHT)</b>	Emulsión homogénea de color blanco	Emulsión homogénea de color blanco	
<b>Emulsión con butilhidroxitolueno y vitamina E</b>	Emulsión homogénea de color blanco	Emulsión homogénea de color blanco	
<b>Emulsión con butilhidroxitolueno y ácido ascórbico (vitamina C)</b>	Emulsión homogénea de color blanco	Emulsión homogénea de color blanco	
<b>Emulsión con butilhidroxitolueno y sulfito de sodio</b>	Emulsión homogénea de color blanco	Emulsión homogénea de color blanco	
<b>Emulsión con butilhidroxitolueno y bisulfito de sodio</b>	Emulsión homogénea de color blanco	Emulsión homogénea de color blanco	
<b>Emulsión con butilhidroxitolueno y metabisulfito de sodio</b>	Emulsión homogénea de color blanco	Emulsión homogénea de color blanco	
<b>Emulsión con butilhidroxitolueno y EDTA</b>	Emulsión homogénea de color blanco	Emulsión homogénea de color blanco	
<b>Emulsión con butilhidroxitolueno y butilhidroxianisol (BHA)</b>	Emulsión homogénea de color blanco	Emulsión homogénea de color blanco	

Los datos anteriores corresponden a las características organolépticas de los productos terminados en donde se observó que las emulsiones fueran homogéneas (no presentando rompimiento en sus fases) así como el color fuera constante en todas.

**Tabla No. 2** Análisis de pH inicial y final de las emulsiones de hidroquinona al 5%

Muestra		Propiedades Físicoquímicas		
		Especificaciones	pH Inicial Resultado	pH Final Resultado
Emulsión antioxidante	sin	4.0 – 6.0	5.595	7.428
Emulsión butilhidroxitolueno (BHT)	con	4.0 – 6.0	5.451	7.124
Emulsión butilhidroxitolueno y vitamina E	con	4.0 – 6.0	5.567	7.598
Emulsión butilhidroxitolueno y ácido ascórbico (vitamina C)	con	4.0 – 6.0	4.823	6.989
Emulsión butilhidroxitolueno y sulfito de sodio	con	4.0 – 6.0	5.028	6.758
Emulsión butilhidroxitolueno y bisulfito de sodio	con	4.0 – 6.0	5.468	6.841
Emulsión butilhidroxitolueno y metabisulfito de sodio	con	4.0 – 6.0	5.473	7.025
Emulsión butilhidroxitolueno y EDTA	con	4.0 – 6.0	5.661	7.667
Emulsión butilhidroxitolueno y butilhidroxianisol (BHA)	con	4.0 – 6.0	5.605	7.259

Los datos anteriores corresponden a una de las características fisicoquímicas del producto terminado, en el cual se observó el pH inicial para constatar que cumple con las especificaciones establecidas, mientras que el pH final se tomó al finalizar el estudio fisicoquímico de las emulsiones.

**Tabla No. 3** Resultado de las pruebas microbiológicas realizadas a las emulsiones de hidroquinona al 5%

	<b>Pruebas microbiológicas</b>				
	<b>Resultado</b>				
	Mesófilos aerobios (UFC/g)	Mohos y Levaduras (UFC/g)	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomona aeruginosa</i>
<b>Especificación</b>	≤10 <sup>3</sup>	≤10 <sup>2</sup>	A	A	A
<b>Emulsión sin antioxidante</b>	<10	<10	A	A	A
<b>Emulsión con butilhidroxitolueno (BHT)</b>	<10	<10	A	A	A
<b>Emulsión con butilhidroxitolueno y vitamina E</b>	<10	<10	A	A	A
<b>Emulsión con butilhidroxitolueno y ácido ascórbico (vitamina C)</b>	<10	<10	A	A	A
<b>Emulsión con butilhidroxitolueno y sulfito de sodio</b>	<10	<10	A	A	A
<b>Emulsión con butilhidroxitolueno y bisulfito de sodio</b>	<10	<10	A	A	A
<b>Emulsión con butilhidroxitolueno y metabisulfito de sodio</b>	<10	<10	A	A	A
<b>Emulsión con butilhidroxitolueno y EDTA</b>	<10	<10	A	A	A
<b>Emulsión con butilhidroxitolueno y butilhidroxianisol (BHA)</b>	<10	<10	A	A	A

\*UFC/g: Unidades Formadoras de Colonias por gramo; ≤: menor o igual a; <: menor a; A: ausente.

Como parte de la metodología en la fase de experimentación en las pruebas de las emulsiones, se comprobó su calidad microbiológica, evaluando los parámetros establecidos en el RTCA 71.03.45:07, que indica que los cosméticos deben cumplir con recuento de mesófilos aerobios, mohos y levaduras, según los parámetros anteriores en donde se observa que las muestras cumplen con las especificaciones del RTCA. Los productos cumplen con la ausencia de microorganismos patógenos, según la especificación del RTCA, comprobando así la calidad microbiológica de las emulsiones.

**Tabla No. 4** Análisis organoléptico semanal de las emulsiones de hidroquinona al 5%

Emulsión antioxidante	sin/con	Propiedades Organolépticas						
		Especificación de color	Aspecto					
			Resultado					
		Semana 2	Semana 3	Semana 4	Semana 5	Semana 6	Semana 7	
Emulsión antioxidante	sin	Blanco	Café claro	Café	Café oscuro	Café oscuro	Café oscuro	Café oscuro
Emulsión con butilhidroxitolueno (BHT)	con	Blanco	Café claro	Café	Café oscuro	Café oscuro	Café oscuro	Café oscuro
Emulsión con butilhidroxitolueno y vitamina E	con	Blanco	Café claro	Café	Café oscuro	Café oscuro	Café oscuro	Café oscuro
Emulsión con butilhidroxitolueno y ácido ascórbico (vitamina C)	con	Blanco	Blanco	Blanco	Blanco	Blanco	Beige claro	Beige
Emulsión con butilhidroxitolueno y sulfito de sodio	con	Blanco	Blanco	Blanco	Blanco	Blanco	Blanco	Blanco
Emulsión con butilhidroxitolueno y bisulfito de sodio	con	Blanco	Blanco	Blanco	Blanco	Blanco	Blanco	Blanco
Emulsión con butilhidroxitolueno y metabisulfito de sodio	con	Blanco	Blanco	Blanco	Blanco	Blanco	Blanco	Blanco
Emulsión con butilhidroxitolueno y EDTA	con	Blanco	Café claro	Café oscuro	Café oscuro	Café oscuro	Café oscuro	Café oscuro
Emulsión con butilhidroxitolueno y butilhidroxianisol (BHA)	con	Blanco	Café claro	Café	Café oscuro	Café oscuro	Café oscuro	Café oscuro

Los datos anteriores corresponden al análisis de control de calidad del aspecto realizado a las emulsiones de hidroquinona al 5% sin y con antioxidante, observando cambios de coloración semanales en la mayoría de ellas.

**Tabla No. 5** Datos del estándar de hidroquinona

<b>Estándar de hidroquinona</b>	
<b>Potencia</b>	99.3%
<b>Peso estándar</b>	13.3 mg
<b>Concentración final</b>	0.0132 mg/mL
<b>Absorbancias del estándar</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0.3333nm</li> <li>• 0.3340nm</li> <li>• 0.3339nm</li> <li>• 0.3344nm</li> <li>• 0.3348nm</li> </ul>
<b>Promedio</b>	0.3341
<b>Desviación estándar</b>	0.0006
<b>Coefficiente de variación</b>	0.16853

#: Porcentaje de pureza del estándar; mg: miligramos pesados del estándar; mg/mL: concentración final representada en miligramos por mililitro; nm: nanómetros.

En esta tabla se observan los datos obtenidos del estándar de hidroquinona, los cuales son útiles para realizar la cuantificación de las emulsiones de hidroquinona al 5%.

**Tabla No. 6** Peso en miligramos de las emulsiones de hidroquinona al 5% tomadas.

		Análisis Físicoquímico																			
		Cuantificación																			
		Cantidad de muestra tomada en miligramos (mg)																			
Emulsión	sin/con	Lectura	Lectura	Lectura	Lectura	Lectura	Lectura	Lectura	Lectura	Lectura	Lectura	Lectura	Lectura	Lectura	Lectura	Lectura	Lectura	Lectura	Lectura	Lectura	Lectura
antioxidante		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Emulsión	sin	210.8	226.6	220.8	247.8	223.1	253.8	227.4	212.5	265.5	219.3	224.1	214.9	227.7	214.2	224.6	218.9	207.7	215.3	215.8	239.7
antioxidante																					
Emulsión	con	212.6	263	225.1	228.9	235.7	226.1	241.9	227.9	249.5	215.3	215.5	206.8	219.1	229.1	210.1	207.6	214.1	215.9	221.4	265.4
butilhidroxitolueno																					
(BHT)																					
Emulsión	con	310.8	257.7	217.9	215.2	251.8	235.9	245.4	217.9	221.9	213.5	218.6	211.3	223.4	213.1	207.6	219.3	223.3	218.4	245.3	306.2
butilhidroxitolueno																					
y vitamina E																					
Emulsión	con	259.2	290.9	208.5	227.1	209.9	208.7	221.3	212.8	265.8	207.1	215.3	214.4	217.8	206.4	226.8	216.5	219.5	211.3	216.4	232.2
butilhidroxitolueno																					
y ácido ascórbico																					
(vitamina C)																					
Emulsión	con	214.5	227.8	223.7	219.8	205.3	203.3	209.8	216.3	216.4	203.5	210.5	207.1	221.8	209.5	224.9	212.4	214.9	214.1	202.6	234
butilhidroxitolueno																					
y sulfito de sodio																					
Emulsión	con	212.5	246.8	204.5	203.4	215.4	215.6	223.7	211.7	214.4	212	215.8	222.3	223.5	210.8	204.9	208	225.5	220.8	215.3	235.8
butilhidroxitolueno																					
y bisulfito de sodio																					
Emulsión	con	201.8	233.8	217.9	217.5	232.1	221.1	214.9	209.4	241.3	205.4	224.7	215.8	217.5	215.6	215.4	219.2	206.2	218.7	230.4	221.7
butilhidroxitolueno																					
y metabisulfito de sodio																					
Emulsión	con	213.8	236.8	229	214.8	224.7	217.8	233.1	228.9	225.9	221.1	225.9	214.1	209.2	217.8	218.2	212.4	210.3	214.5	210.3	238.4
butilhidroxitolueno																					
y EDTA																					
Emulsión	con	229.6	261.3	211.2	201.6	210.4	221.1	240.8	224.5	237.1	218.3	218.4	211.7	216.4	222	202.9	217.8	205.8	207.2	219.5	234.3
butilhidroxitolueno																					
y butilhidroxianisol																					
(BHA)																					

Los datos anteriores corresponden a la parte de pesaje del análisis físicoquímico realizado a las emulsiones de hidroquinona al 5% sin y con antioxidante, observando los pesos que se tomaron en cada lectura para la obtención de los resultados en la valoración.



**Tabla No. 7** Absorbancia de la preparación de valoración de las emulsiones de hidroquinona al 5% tomadas en el espectrofotómetro UV-VIS.

Emulsión antioxidante	sin/con	Análisis Físicoquímico																			
		Cuantificación																			
		Resultado en nanómetros (nm)																			
		Lectura 1	Lectura 2	Lectura 3	Lectura 4	Lectura 5	Lectura 6	Lectura 7	Lectura 8	Lectura 9	Lectura 10	Lectura 11	Lectura 12	Lectura 13	Lectura 14	Lectura 15	Lectura 16	Lectura 17	Lectura 18	Lectura 19	Lectura 20
Emulsión antioxidante	sin	0.2738	0.2831	0.2701	0.2949	0.2648	0.2988	0.2671	0.2466	0.3061	0.2510	0.2551	0.2432	0.2566	0.2408	0.2521	0.2411	0.2280	0.2345	0.2330	0.2567
Emulsión butilhidroxitolueno (BHT)	con	0.2837	0.3276	0.2774	0.2745	0.2788	0.2663	0.2836	0.2653	0.2894	0.2483	0.2473	0.2359	0.2487	0.259	0.2369	0.2315	0.2369	0.2377	0.2406	0.2853
Emulsión butilhidroxitolueno y vitamina E	con	0.4089	0.3190	0.2645	0.2538	0.2942	0.2735	0.2836	0.2502	0.2531	0.2430	0.2410	0.2375	0.2501	0.2381	0.2317	0.2428	0.2456	0.2383	0.2656	0.3294
Emulsión butilhidroxitolueno y ácido ascórbico (vitamina C)	con	0.3345	0.3697	0.2639	0.2870	0.2649	0.2628	0.2776	0.2656	0.3297	0.2564	0.2648	0.2626	0.2653	0.2506	0.2743	0.2608	0.2624	0.2518	0.2561	0.2735
Emulsión butilhidroxitolueno y sulfito de sodio	con	0.2841	0.2907	0.2830	0.2781	0.2591	0.2563	0.2635	0.2709	0.2702	0.2528	0.2605	0.2551	0.2721	0.2562	0.2739	0.2573	0.2589	0.2564	0.2412	0.2770
Emulsión butilhidroxitolueno y bisulfito de sodio	con	0.2841	0.3145	0.2593	0.2578	0.2716	0.2710	0.2808	0.2648	0.2663	0.2625	0.2655	0.2726	0.2733	0.2570	0.2491	0.2509	0.2706	0.2636	0.2555	0.2776
Emulsión butilhidroxitolueno y metabisulfito de sodio	con	0.2700	0.3047	0.2777	0.2755	0.2930	0.2784	0.2701	0.2625	0.3013	0.2548	0.2782	0.2656	0.2667	0.2634	0.2620	0.2655	0.2481	0.2613	0.2732	0.2607
Emulsión butilhidroxitolueno y EDTA	con	0.2797	0.2850	0.2746	0.2528	0.2608	0.2514	0.2685	0.2624	0.2576	0.2511	0.2550	0.2411	0.2347	0.2441	0.2439	0.2375	0.2317	0.2346	0.2284	0.2571
Emulsión butilhidroxitolueno y butilhidroxianisol (BHA)	con	0.3059	0.3273	0.2597	0.2530	0.2504	0.2623	0.2848	0.2649	0.2793	0.2562	0.2545	0.2459	0.2502	0.2562	0.2332	0.2474	0.2382	0.2313	0.2437	0.2574

Los datos anteriores corresponden a los obtenidos en el análisis físicoquímico realizado a las emulsiones de hidroquinona al 5% sin y con antioxidante, observando las absorbancias que se tomaron en cada lectura para la obtención de los resultados en la valoración.

**Tabla No. 8** Resultado de valoración de las emulsiones de hidroquinona al 5% por espectrofotometría UV-VIS.

		Análisis Físicoquímico																				
		Cuantificación																				
Emulsión antioxidante	sin/con	Especificaciones	Resultado en porcentaje (%)																			
			Lectura 1	Lectura 2	Lectura 3	Lectura 4	Lectura 5	Lectura 6	Lectura 7	Lectura 8	Lectura 9	Lectura 10	Lectura 11	Lectura 12	Lectura 13	Lectura 14	Lectura 15	Lectura 16	Lectura 17	Lectura 18	Lectura 19	Lectura 20
Emulsión antioxidante	sin	94.0% - 106.0%	102.7	98.8	96.7	94.1	93.8	93.1	92.9	91.8	91.2	90.5	90.0	89.5	89.1	88.9	88.7	87.1	86.8	86.1	85.4	84.7
Emulsión butilhidroxitolueno (BHT)	con	94.0% - 106.0%	105.5	98.5	97.4	94.8	93.5	93.1	92.7	92.0	91.7	91.2	90.7	90.2	89.7	89.4	89.1	88.2	87.5	87.0	85.9	85.0
Emulsión butilhidroxitolueno y vitamina E	con	94.0% - 106.0%	104.0	97.9	96.0	93.2	92.4	91.7	91.4	90.8	90.2	90.0	89.2	88.9	88.5	88.3	88.2	87.5	87.0	86.3	85.6	85.1
Emulsión butilhidroxitolueno y ácido ascórbico (vitamina C)	con	94.0% - 106.0%	102.0	100.5	100.1	99.9	99.8	99.6	99.2	98.7	98.1	97.9	97.2	96.8	96.3	96.0	95.6	95.2	94.5	94.2	93.6	93.1
Emulsión butilhidroxitolueno y sulfito de sodio	con	94.0% - 106.0%	104.7	100.9	100.0	100.0	99.8	99.7	99.3	99.0	98.7	98.2	97.8	97.4	97.0	96.7	96.3	95.8	95.3	94.7	94.1	93.6
Emulsión butilhidroxitolueno y bisulfito de sodio	con	94.0% - 106.0%	105.7	100.8	100.3	100.2	99.7	99.4	99.2	98.9	98.2	97.9	97.3	97.0	96.7	96.4	96.1	95.4	94.9	94.4	93.8	93.1
Emulsión butilhidroxitolueno y metabisulfito de sodio	con	94.0% - 106.0%	105.8	103.0	100.8	100.1	99.8	99.6	99.4	99.1	98.7	98.1	97.9	97.3	96.9	96.6	96.2	95.8	95.1	94.5	93.8	93.0
Emulsión butilhidroxitolueno y EDTA	con	94.0% - 106.0%	103.5	95.2	94.8	93.1	91.8	91.3	91.1	90.6	90.2	89.8	89.2	89.0	88.7	88.6	88.4	88.0	87.1	86.5	85.9	85.3
Emulsión butilhidroxitolueno y butilhidroxianisol (BHA)	con	94.0% - 106.0%	105.4	99.0	97.2	94.5	94.1	93.8	93.5	93.3	93.1	92.8	92.1	91.8	91.4	91.2	90.9	89.8	89.2	88.3	87.8	86.9

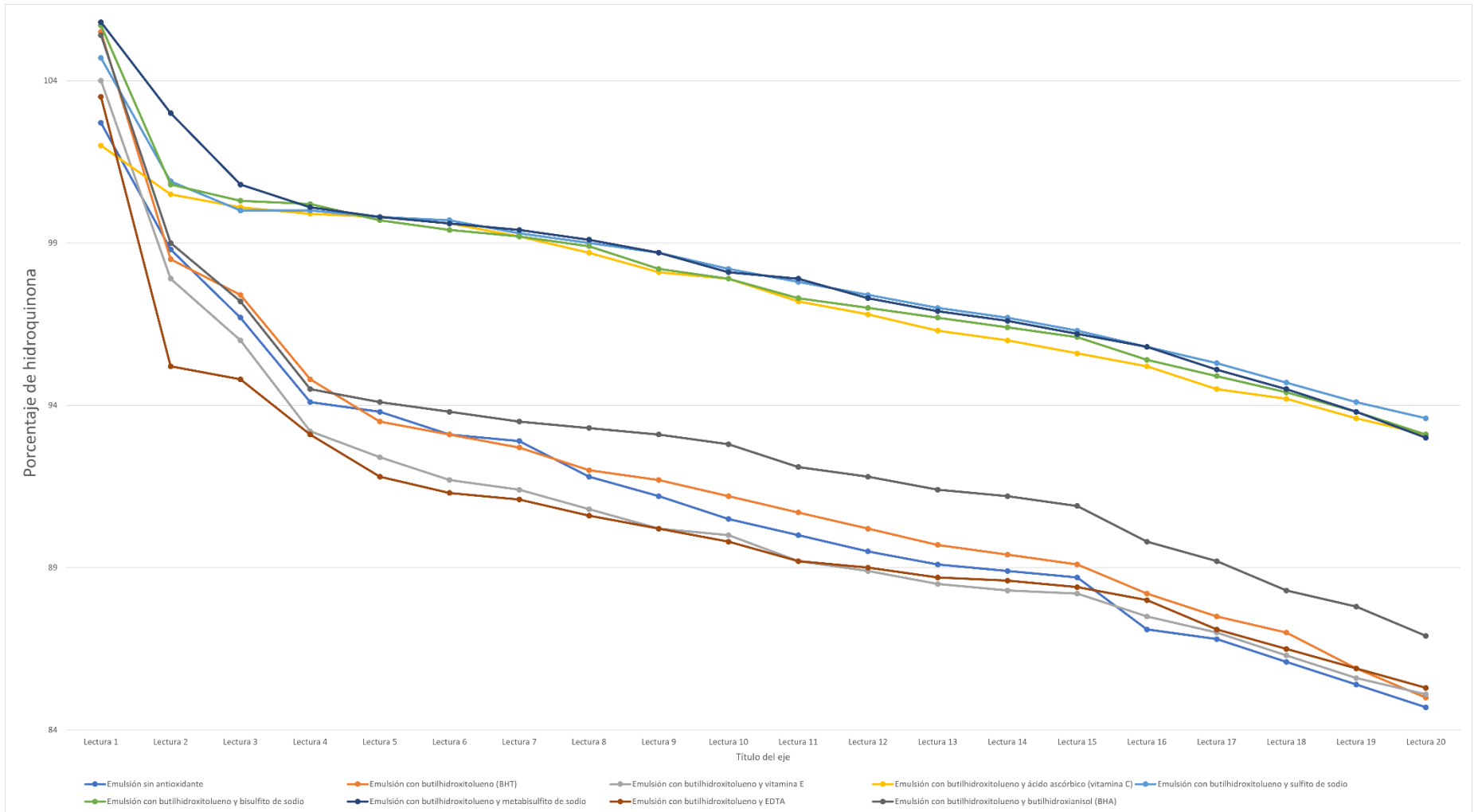
Los datos anteriores corresponden a los porcentajes de valoración del análisis físicoquímico realizado a las emulsiones de hidroquinona al 5% sin y con antioxidante.

**Tabla No. 9** Análisis de varianza de una vía de las emulsiones de hidroquinona al 5%.

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
<b>Entre grupos</b>	1950.26811	8	243.783514	16.7926702	2.94704E-18	1.99289988
<b>Dentro de los grupos</b>	2482.451	171	14.5172573			
<b>Total</b>	4432.71911	179				

En la tabla se muestran los resultados estadísticos que se realizaron utilizando el análisis de varianza de una vía, teniendo un nivel de error  $\alpha=0.05$ . Obteniendo como resultado la aceptación de la hipótesis de investigación donde alguna de la combinación de antioxidantes propuestos retarda la oxidación de la emulsión de hidroquinona al 5%, la cual permite conservar sus propiedades físicas, químicas durante un tiempo no menor de 30 días.

**Gráfica No. 1** Comparación de resultados en la valoración de las emulsiones de hidroquinona al 5%



En esta gráfica se ilustran los porcentajes de la valoración de las emulsiones de hidroquinona al 5% con diversos antioxidantes. Observando el comportamiento de la degradación de la hidroquinona a lo largo del proceso experimental.

## 9. DISCUSIÓN

El presente trabajo de investigación evaluó la estabilidad a largo plazo en la formulación de emulsiones de Hidroquinona al 5% con diversos agentes antioxidantes, en donde se realizó el análisis fisicoquímico y microbiológico de las formulaciones.

Los parámetros evaluados durante el análisis organoléptico y fisicoquímico fueron el aspecto inicial y semanal, así como el pH inicial y final de las emulsiones, y valoración de la hidroquinona.

Al momento de iniciar con el estudio de la estabilidad de las emulsiones de hidroquinona al 5% se evaluó el aspecto de estas (ver tabla No. 1), en donde se puede observar que todas las emulsiones cumplen con las especificaciones correspondientes siendo estas emulsiones homogéneas de color blanco.

El pH es fundamental al momento de realizar las emulsiones de hidroquinona ya que según la USP debe encontrarse en un rango de 4.0 a 6.0, esto se debe a que, si las emulsiones de hidroquinona se encuentran arriba de este rango, la tendencia a oxidación del principio activo es mucho mayor. Al observar la tabla No.2, el pH inicial en todas las emulsiones se encuentra en el rango establecido, pero al momento de finalizar el estudio se observa que el pH ya no cumple con las especificaciones, esto se debe a que la hidroquinona sufre un proceso de oxidación durante el estudio de estabilidad, asimismo cabe mencionar que algunas emulsiones se encuentran arriba de pH 7.5, debido a que los antioxidantes tienen a poseer un pH arriba de 6.0 llegando a degradar la hidroquinona.

Se comprobó la calidad microbiológica de las emulsiones de hidroquinona evaluando en base a los parámetros determinados por el RTCA 71.03.45:07 y la USP para estas emulsiones. En la tabla No. 3 y anexo No. 2 se observan los resultados obtenidos de las pruebas microbiológicas, en las que se puede concluir que todas las emulsiones de hidroquinona analizadas cumplen con el recuento de mesófilos aerobios, recuento de mohos y levaduras, así como el análisis de microorganismos patógenos, según la especificación del RTCA,

comprobando así la calidad microbiológica de las emulsiones de hidroquinona al 5% sin y con antioxidantes.

El análisis del aspecto semanal de las emulsiones de hidroquinona se realizó debido a que estas visualmente pueden sufrir oxidación por lo que es importante observar que cumpla con la especificación de color blanco el cuál es una característica muy importante al momento de evaluar los resultados, es por ello que en la tabla No. 4 se observa que al iniciar la segunda semana, cinco de las nueve emulsiones presentaron cambio de coloración (café claro) en la emulsión, conforme pasaron las semanas hasta llegar a la semana 7, solo tres de las nueve emulsiones no presentaron oxidación en su aspecto, cumpliendo en dicho parámetro hasta la semana 7 (ver anexo No. 1).

La cuantificación o valoración de la hidroquinona es indispensable para observar la oxidación fisicoquímica de este principio activo, por lo que se realizó la cuantificación de hidroquinona por medio de espectroscopía UV-Visible, en donde este análisis se realizó con cristalería actínica ya que la hidroquinona es un compuesto fotosensible. Al momento de realizar la cuantificación se pesó una cantidad adecuada de estándar de hidroquinona (tabla No.5 y anexo No. 4), así como una cantidad mayor a 200 mg de emulsión (tabla No.6), realizando las diluciones correspondientes para el análisis. Seguidamente se leyó a un rango de longitud de onda de 243 nm a 343 nm, siendo 293nm la absorbancia máxima de este compuesto (tabla No. 7 y anexo No. 5). Para obtener el porcentaje de hidroquinona en las muestras analizadas, se calculó en base a la concentración de hidroquinona en la preparación del estándar, el peso tomado en la emulsión y las absorbancias obtenidas en la preparación de la valoración, las cuales deben permanecer en un rango de 94.0% a 106.0% que pueden observarse en los resultados de la tabla No. 8, en donde al cabo de 20 lecturas en un lapso de 7 semanas, la hidroquinona sufre oxidación fisicoquímica, pero cabe resaltar que tres de las nueve emulsiones de hidroquinona propuestas no salen del rango de aceptación de cuantificación hasta la lectura 18, comprobando así que el uso de algunos antioxidantes pueden retardar la oxidación de la hidroquinona al 5%.

En la gráfica No. 1 se puede observar el comportamiento de degradación de mejor manera, ya que visualiza cómo la hidroquinona sufre un proceso de oxidación, perdiendo así sus

propiedades como principio activo, cabe resaltar que cuatro de los nueve antioxidantes se comportan de manera muy similar, a lo cual tres de ellos son químicamente muy parecidos (sulfito de sodio, bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio), mientras que la vitamina C, a pesar de sus propiedades ácidas, mantiene estable el principio activo.

Consecutivamente, se efectuó un análisis estadístico con los resultados obtenidos en la cuantificación de las emulsiones de hidroquinona, en donde se utilizó en análisis de varianza de una vía con el propósito de verificar si existe una diferencia significativa estadística entre los antioxidantes utilizados para la formulación de las emulsiones.

Los resultados del análisis de varianza de una vía se observan en la tabla No. 9, los cuales indican un resultado de aceptación de la hipótesis de investigación, donde la combinación de antioxidantes propuestos tales como la emulsión de BHT con vitamina C, emulsión de BHT con sulfito de sodio, emulsión de BHT con bisulfito de sodio y la emulsión de BHT con metabisulfito de sodio retarda la oxidación de la emulsión de hidroquinona al 5%, la cual permite conservar sus propiedades físicas, químicas durante un tiempo no menor de 30 días.

## 10. CONCLUSIONES

- Todas las emulsiones de hidroquinona al 5% con diversos agentes antioxidantes cumplen con las especificaciones iniciales tanto fisicoquímicas como microbiológicas.
- El pH es fundamental para la elaboración y mantener la estabilidad de la hidroquinona, ya que esta es más estable a pH ligeramente ácidos.
- Se encontró que los antioxidantes utilizados tales como vitamina C, sulfito de sodio, bisulfito de sodio y metabisulfito de sodio presentaron buena estabilidad por un período de 6 semanas.
- Al comparar las emulsiones de hidroquinona por su aspecto (color y apariencia), sólo las emulsiones que contenían sulfito de sodio, bisulfito de sodio y metabisulfito de sodio se mantuvieron como emulsión homogénea de color blanco.
- Con base a los resultados obtenidos en el análisis de varianza de una vía, se acepta el trabajo de investigación ya que la combinación de algunos agentes antioxidantes propuestos retarda la oxidación de la emulsión de hidroquinona al 5%.



## 11. RECOMENDACIONES

- Comprobar la estabilidad de la hidroquinona con la combinación de los siguientes antioxidantes: BHA + Vitamina C, BHT + sulfito de sodio, BHT + bisulfito de sodio, BHT + metabisulfito de sodio, a diferentes concentraciones para observar si al cambiar la concentración de antioxidante puede retardar aún más la oxidación de la hidroquinona.
- Proponer la utilización de los antioxidantes antes mencionados para retardar la oxidación de las emulsiones de hidroquinona que se les dispensa a los pacientes de los hospitales públicos, y si en dado caso los pacientes presentaran reacciones alérgicas al sulfito, bisulfito y metabisulfito de sodio, utilizar como alternativa la vitamina C, ya que esta cuenta con propiedades las cuales neutralizan los radicales libres que causan estrés oxidativo en la piel.

## 12. REFERENCIAS

- Alía, E. (2009). Estudios de la eficacia en una emulsión de hidroquinona al 5%. *Revista Farmacia Profesional*, 23(1), 64-67.
- Arellano, I., Arias, I., Barba, J., Elizondo, A., García, A., Garza, E., Juárez, L., León, G., López, M., Mercadillo, P., Muñoz, H., Ocampo, J., Ortiz, Y., Podoswa, N., Ríos, M., Rodríguez, M. (2007). Melasma: Consenso del grupo mexicano para el estudio de los trastornos pigmentarios. *Revista Dermatología Cosmética, Médica y Quirúrgica*, 5(2), 112-122.
- Avello, M., Suwalsky, M. (2006). Radicales libres, antioxidantes naturales y mecanismos de protección. *Revista Atenea*, 494(1), 161-172.
- Benítez, D. (2006). Vitaminas y oxidorreductasas antioxidantes: defensa ante el estrés oxidativo. *Revista Cubana de Investigación Biomédica*, 25(2), 1-8.
- Castaño, C., Hernández, P. (2018). Activos antioxidantes en la formulación de productos cosméticos antienvjecimiento. *Revista Ars Pharmaceutica*, 59(2), 77-84.
- Couteau, C., Coiffard, L. (2016). Overview of skin whitening agents: drugs and cosmetic products. *Journal Cosmetics*, 3(27), 1-16.
- Delgado, A., Palacio, O., Aperador, W. (2015). Efecto de butilhidroxitolueno (BHT) en la estabilidad oxidativa de un lubricante a base de aceite de ajonjolí. *Revista Información Tecnológica*, 26(4), 81-88.
- Draelos, D (2006). *Cosmecéuticos*. Editorial Wiley-Blackwell: USA.
- Draelos, Z. (2007). Skin lightening preparations and the hydroquinone controversy. *Dermatologic Therapy*, 20(1), 308-313.
- Fragoso, C., Tirano, A., Ponce, R. (2015). Eficacia y seguridad de la combinación de arbutina 5% + ácido glicólico 10% + ácido kójico 2% en crema contra hidroquinona 4% en el tratamiento del melasma facial en mujeres con fototipo III-IV de Fitzpatrick. *Revista mexicana de Dermatología*, 59(4), 263-270.



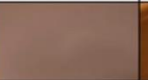






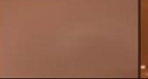


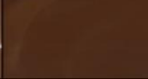
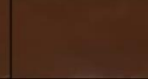





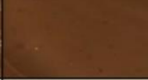
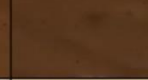






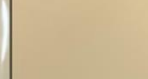
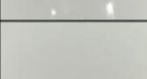
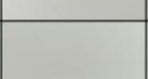
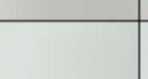

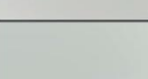
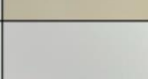
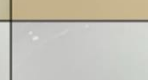

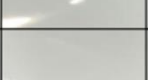

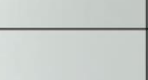
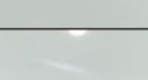

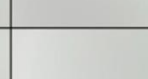
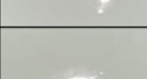
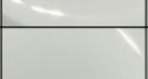
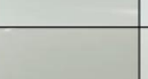
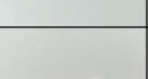
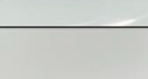
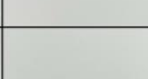
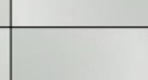
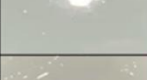
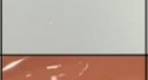
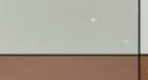

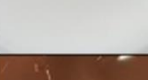
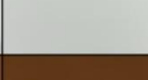
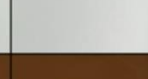






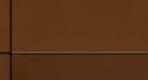
- García, B., Ortonobes, S. (2015). Ungüentos, pomadas, cremas, geles y pastas: ¿Es todo lo mismo?. *AEPAP*, 8(4), 183-187.
- Godse, K. (2009). Triple combinación de hidroquinona, tretinoína y furoato de mometasona con ácido glicólico en melasma. *Indian Journal Dermatology*, 54(1), 92-93.
- Gutiérrez E. (2012) *Estudio de estabilidad en anaquel en formulaciones magistrales orales de rifampicina y etambutol preparadas en el Departamento de Farmacia Interna del Hospital Roosevelt*. (Tesis de pregrado). Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala.
- Lemmel, J. (2002). Sustancias despigmentantes y métodos de aclaramiento del color de la piel. *OFFARM*, 21(9), 79-86.
- Lemus, P. (2006). *Análisis comparativo de estabilidad acelerada y estabilidad a largo plazo de jarabe de ambroxol en dos diferentes concentraciones, adultos y niño*. (Tesis de pregrado). Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala.
- Medina, A., Valencia, L., Arredondo, M. (2015). Evaluación de la eficacia de un producto despigmentante en gel en voluntarios diagnosticados con melasma. *Revista CES MEDICINA*, 29(1), 7-21.
- Pasquali, R., Bregni, C. (2006). Balance hidrofílico-lipofílico (HLB) del colesterol y sus aplicaciones en emulsiones del tipo aceite en agua. *Revista Acta Farmacéutica Bonaerense*, 25(2), 239-244.
- Ponce, L. (2002). Estudios de estabilidad de productos cosméticos. *Revista GCI Latinoamérica*, 1(1), 10-18.
- Reyes, P., Di Scipio, S. (2012). Caracterización físico-química de emulsiones de aceite de maíz en agua. *Revista de la Facultad de Ingeniería*, 27(1), 56-69.

- Reglamento Técnico Centroamericano. (2010). *Productos farmacéuticos. Estudios de estabilidad de medicamentos para uso humano 11.01.04:10*. Recuperado de: [https://www.ministeriodesalud.go.cr/empresas/normativas/DRS\\_Anexo\\_resolucion\\_20256\\_2010.pdf](https://www.ministeriodesalud.go.cr/empresas/normativas/DRS_Anexo_resolucion_20256_2010.pdf)
- Sael, S., Abudl, O., Al-Hariri, F. (2015). Assessment on hydroquinone levels insome skin lightening creams available in Aden markets. *University of Aden Journal Natural*, 19(2), 355-363.
- Saenz, G. (1999). *Aportación al estudio del efecto de diferentes antioxidantes y del acondicionamiento primario sobre la estabilidad de formulaciones magistrales dermatológicas del ácido retinoico asociado con hidroquinona* (Tesis de pregrado). Facultad de farmacia, Universidad de Costa Rica, Costa Rica.
- Salager, J., Fernandez, A. (2004). *Surfactantes Aniónicos*. PPGEA-FONACIT: Venezuela.
- Salazar, D. y Salguero, D. (2012) *Evaluación de la estabilidad fisicoquímica y microbiológica de tres fórmulas magistrales, elaboradas por la Farmacia Satélite de Pediatría del Hospital Roosevelt*. (Tesis de pregrado). Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala.
- Siekavizza, R. (2006). *Propuesta normativa sobre especificaciones de producto terminado para cremas cosméticas de tipo limpiadora que comercializan en Guatemala* (Tesis de pregrado). Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala.
- Tejada, C. (2016). *Emulsionantes y fabricación de cosméticos* (Tesis de pregrado). Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla, España.
- USP 30. (2007). *USP 30-NF25*. United States Pharmacopeial Convention: USA.
- USP 34. (2011). *USP 34-NF29*. United States Pharmacopeial Convention: USA.

- Vettorazzi, S. (2001). *Determinación de la presencia de sulfito de sodio anhidro en embutidos crudos de tipo artesanal de consumo popular en los principales mercados de la capital*. (Tesis de pregrado). Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala.
- Xu, D., Wang, X., Jiang, J., Yuan, F., Decker, A., Gao, Y. (2013). Influence of pH, EDTA,  $\alpha$ -tocopherol, and WPI oxidation on the degradation of B-carotene in WPI-stabilized oil-in-water emulsions. *Food Science and Technology*, 54(1), 236-241.

### 13. ANEXOS

**Anexo No. 1** Aspecto semanal de las emulsiones de hidroquinona al 5%

Emulsión sin/con antioxidante	Propiedades Organolépticas						
	Aspecto						
	Resultado						
	Inicial	Semana 2	Semana 3	Semana 4	Semana 5	Semana 6	Semana 7
Emulsión sin antioxidante							
Emulsión con butilhidroxitolueno (BHT)							
Emulsión con butilhidroxitolueno y vitamina E							
Emulsión con butilhidroxitolueno y ácido ascórbico (vitamina C)							
Emulsión con butilhidroxitolueno y sulfito de sodio							
Emulsión con butilhidroxitolueno y bisulfito de sodio							
Emulsión con butilhidroxitolueno y metabisulfito de sodio							
Emulsión con butilhidroxitolueno y EDTA							
Emulsión con butilhidroxitolueno y butilhidroxianisol (BHA)							

## Anexo No. 2 Informes de resultados de análisis microbiológico



Laboratorio de Análisis Físicoquímicos  
y Microbiológicos - LAFYM  
3a. Calle 6-47, Zona 1  
Centro Histórico, Guatemala Ciudad  
Tel: 2253-1319  
Email: lafymusac@gmail.com

Empresa : DANIEL PÉREZ  
N° de la muestra : 12042 (Protocolo firmado)  
Temperatura : Ambiente  
Muestra : COSMÉTICO  
Fecha de toma de la muestra : 26/06/2021 10:00  
Fecha de recepción : 10/08/2021 10:41  
Número de lote : CREMA DE HIDROQUINONA AL 5% SIN ANTIOXIDANTE  
Captación : Captado por personal ajeno a LAFYM en un envase que no es de LAFYM  
Nota : LOTE 1ASA FECHA DE FABRICACION 06/2021 FECHA DE VENCIMIENTO N.A.

### ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO DE COSMÉTICOS

ANÁLISIS	RESULTADO	DIMENSIONAL	RTCA 71.03.45-07
Recuento total de mesófilos aerobios	< 10 UFC/g	UFC/g	≤ 10 <sup>3</sup>
Recuento de Mohos y Levaduras	< 10 UFC/g	UFC/g	≤ 10 <sup>2</sup>
<i>Escherichia coli</i>	Ausencia	Sin dimensionales	Ausencia
<i>Staphylococcus aureus</i>	Ausencia	Sin dimensionales	Ausencia
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ausencia	Sin dimensionales	Ausencia

\*Métodos de Referencia: Pharmacopea USP.Límites microbiológicos: RTCA/Reglamento técnico centroamericano

**Conclusión:**  
La muestra recibida y analizada en el laboratorio cumple con los límites recomendados, por lo que se considera satisfactoria.

Nomenclatura utilizada:  
UFC/g Unidades Formadoras de Colonia por gramo  
UFC/ml Unidades Formadoras de Colonia por mililitro

Licda. Ana Rosa García, QB.  
*[Firma]*

Licda. Ana E. Rojas García  
QUÍMICA BIÓLOGA  
COL. 2323

Este Resultado se refiere únicamente a la muestra analizada.  
El informe de ensayo no debe ser reproducido total o parcialmente, sin la aprobación escrita del Laboratorio.



Laboratorio de Análisis Físicoquímicos  
y Microbiológicos - LAFYM  
3a. Calle 6-47, Zona 1  
Centro Histórico, Guatemala Ciudad  
Tel: 2253-1319  
Email: lafymusac@gmail.com

Empresa : DANIEL PÉREZ  
N° de la muestra : 12043 (Protocolo firmado)  
Temperatura : Ambiente  
Muestra : COSMÉTICO  
Fecha de toma de la muestra : 26/06/2021 10:00  
Fecha de recepción : 10/08/2021 10:48  
Número de lote : CREMA DE HIDROQUINONA AL 5% CON BHT  
Captación : Captado por personal ajeno a LAFYM en un envase que no es de LAFYM  
Nota : LOTE 2ABHT FECHA DE FABRICACION 06/2021 FECHA DE VENCIMIENTO N.A.

### COSMÉTICOS

ANÁLISIS	RESULTADO	DIMENSIONAL	RTCA 71.03.45-07
Recuento total de mesófilos aerobios	< 10 UFC/g	UFC/g	≤ 10 <sup>3</sup>
Recuento de Mohos y Levaduras	< 10 UFC/g	UFC/g	≤ 10 <sup>2</sup>
<i>Escherichia coli</i>	Ausencia	Sin dimensionales	Ausencia
<i>Staphylococcus aureus</i>	Ausencia	Sin dimensionales	Ausencia
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ausencia	Sin dimensionales	Ausencia

\*Métodos de Referencia: Pharmacopea USP.Límites microbiológicos: RTCA/Reglamento técnico centroamericano

**Conclusión:**  
La muestra recibida y analizada en el laboratorio cumple con los límites recomendados, por lo que se considera satisfactoria.

Nomenclatura utilizada:  
UFC/g Unidades Formadoras de Colonia por gramo  
UFC/ml Unidades Formadoras de Colonia por mililitro

Licda. Ana Rosa García, QB.  
*[Firma]*

Licda. Ana E. Rojas García  
QUÍMICA BIÓLOGA  
COL. 2323

Este Resultado se refiere únicamente a la muestra analizada.  
El informe de ensayo no debe ser reproducido total o parcialmente, sin la aprobación escrita del Laboratorio.



Laboratorio de Análisis Físicoquímicos  
y Microbiológicos - LAFYM  
3a. Calle 6-47, Zona 1  
Centro Histórico, Guatemala Ciudad  
Tel: 2253-1319  
Email: lafymusac@gmail.com

Empresa : DANIEL PÉREZ  
N° de la muestra : 12045 (Protocolo firmado)  
Temperatura : Ambiente  
Muestra : COSMÉTICO  
Captación : Captado por personal ajeno a LAFYM en un envase que no es de LAFYM  
Nota : LOTE 3ABE FECHA DE FABRICACION 06/2021 FECHA DE VENCIMIENTO N.A.

Fecha de toma de la muestra : 26/06/2021 10:00  
Fecha de recepción : 10/08/2021 10:54  
Número de lote : CREMA DE HIDROQUINONA AL 5% CON BHT + VIT. E

COSMETICOS

ANÁLISIS	RESULTADO	DIMENSIONAL	RTCA 71.03.45:07
Recuento total de mesófilos aerobios	< 10 UFC/g	UFC/g	≤ 10 <sup>3</sup>
Recuento de Mohos y Levaduras	< 10 UFC/g	UFC/g	≤ 10 <sup>2</sup>
<i>Escherichia coli</i>	Ausencia	Sin dimensionales	Ausencia
<i>Staphylococcus aureus</i>	Ausencia	Sin dimensionales	Ausencia
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ausencia	Sin dimensionales	Ausencia

\*Métodos de Referencia: Pharmacopea USP.Límites microbiológicos: RTCA/Reglamento técnico centroamericano

**Conclusión:**  
La muestra recibida y analizada en el laboratorio cumple con los límites recomendados, por lo que se considera satisfactoria.

Nomenclatura utilizada:  
UFC/g Unidades Formadoras de Colonia por gramo  
UFC/mL Unidades Formadoras de Colonia por mililitro

Licda. Ana Rosa de García, Q.B.  
Firma

Licda. Ana E. Rojas García  
QUÍMICA BIÓLOGA  
COL. 2323

Este Resultado se refiere únicamente a la muestra analizada.  
El informe de ensayo no debe ser reproducido total o parcialmente, sin la aprobación escrita del Laboratorio.



Laboratorio de Análisis Físicoquímicos  
y Microbiológicos - LAFYM  
3a. Calle 6-47, Zona 1  
Centro Histórico, Guatemala Ciudad  
Tel: 2253-1319  
Email: lafymusac@gmail.com

Empresa : DANIEL PÉREZ  
N° de la muestra : 12049 (Protocolo firmado)  
Temperatura : Ambiente  
Muestra : COSMÉTICO  
Captación : Captado por personal ajeno a LAFYM en un envase que no es de LAFYM  
Nota : LOTE 4ABC FECHA DE FABRICACION 06/2021 FECHA DE VENCIMIENTO N.A.

Fecha de toma de la muestra : 26/06/2021 10:00  
Fecha de recepción : 10/08/2021 11:02  
Número de lote : CREMA DE HIDROQUINONA AL 5% CON BHT + VIT. C

COSMETICOS

ANÁLISIS	RESULTADO	DIMENSIONAL	RTCA 71.03.45:07
Recuento total de mesófilos aerobios	< 10 UFC/g	UFC/g	≤ 10 <sup>3</sup>
Recuento de Mohos y Levaduras	< 10 UFC/g	UFC/g	≤ 10 <sup>2</sup>
<i>Escherichia coli</i>	Ausencia	Sin dimensionales	Ausencia
<i>Staphylococcus aureus</i>	Ausencia	Sin dimensionales	Ausencia
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ausencia	Sin dimensionales	Ausencia

\*Métodos de Referencia: Pharmacopea USP.Límites microbiológicos: RTCA/Reglamento técnico centroamericano

**Conclusión:**  
La muestra recibida y analizada en el laboratorio cumple con los límites recomendados, por lo que se considera satisfactoria.

Nomenclatura utilizada:  
UFC/g Unidades Formadoras de Colonia por gramo  
UFC/mL Unidades Formadoras de Colonia por mililitro

Licda. Ana Rosa de García, Q.B.  
Firma

Licda. Ana E. Rojas García  
QUÍMICA BIÓLOGA  
COL. 2323

Este Resultado se refiere únicamente a la muestra analizada.  
El informe de ensayo no debe ser reproducido total o parcialmente, sin la aprobación escrita del Laboratorio.




**Laboratorio de Análisis Físicoquímicos  
y Microbiológicos - LAFYM**

3a. Calle 6-47, Zona 1  
Centro Histórico, Guatemala Ciudad  
Tel: 2253-1319  
Email: lafymusac@gmail.com

Empresa : DANIEL PÉREZ  
N° de la muestra : 12047 (Protocolo firmado)  
Temperatura : Ambiente  
Muestra : COSMÉTICO  
Captación : Captado por personal ajeno a LAFYM en un envase que no es de LAFYM  
Nota : LOTE 5ABSN FECHA DE FABRICACION 06/2021 FECHA DE VENCIMIENTO N.A.

Fecha de toma de la muestra : 26/06/2021 10:00

Fecha de recepción : 10/08/2021 10:58

Número de lote : CREMA DE HIDROQUINONA AL 5% CON BHT + SULF Na

**COSMETICOS**

ANÁLISIS	RESULTADO	DIMENSIONAL	RTCA 71.03.45:07
Recuento total de mesófilos aerobios	< 10 UFC/g	UFC/g	< 10 <sup>3</sup>
Recuento de Mohos y Levaduras	< 10 UFC/g	UFC/g	< 10 <sup>2</sup>
<i>Escherichia coli</i>	Ausencia	Sin dimensionales	Ausencia
<i>Staphylococcus aureus</i>	Ausencia	Sin dimensionales	Ausencia
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ausencia	Sin dimensionales	Ausencia

\*Métodos de Referencia: Pharmacopea USP.Límites microbiológicos: RTCA/Reglamento técnico centroamericano

**Conclusión:**

La muestra recibida y analizada en el laboratorio cumple con los límites recomendados, por lo que se considera satisfactoria.

**Nomenclatura utilizada:**

UFC/g Unidades Formadoras de Colonia por gramo  
UFC/mL Unidades Formadoras de Colonia por mililitro

Licda. Ana Rosa de la Cruz García, QB.  
Firma

Licda. Ana E. Rojas García  
QUÍMICA BIÓLOGA  
COL. 2323

Este Resultado se refiere únicamente a la muestra analizada.  
El informe de ensayo no debe ser reproducido total o parcialmente, sin la aprobación escrita del Laboratorio.


**Laboratorio de Análisis Físicoquímicos  
y Microbiológicos - LAFYM**

3a. Calle 6-47, Zona 1  
Centro Histórico, Guatemala Ciudad  
Tel: 2253-1319  
Email: lafymusac@gmail.com

Empresa : DANIEL PÉREZ  
N° de la muestra : 12044 (Protocolo firmado)  
Temperatura : Ambiente  
Muestra : COSMÉTICO  
Captación : Captado por personal ajeno a LAFYM en un envase que no es de LAFYM  
Nota : LOTE 6ABBN FECHA DE FABRICACION 06/2021 FECHA DE VENCIMIENTO N.A.

Fecha de toma de la muestra : 26/06/2021 10:00

Fecha de recepción : 10/08/2021 10:50

Número de lote : CREMA DE HIDROQUINONA AL 5% CON BHT + BISULF Na.

**COSMETICOS**

ANÁLISIS	RESULTADO	DIMENSIONAL	RTCA 71.03.45:07
Recuento total de mesófilos aerobios	< 10 UFC/g	UFC/g	< 10 <sup>3</sup>
Recuento de Mohos y Levaduras	< 10 UFC/g	UFC/g	< 10 <sup>2</sup>
<i>Escherichia coli</i>	Ausencia	Sin dimensionales	Ausencia
<i>Staphylococcus aureus</i>	Ausencia	Sin dimensionales	Ausencia
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ausencia	Sin dimensionales	Ausencia

\*Métodos de Referencia: Pharmacopea USP.Límites microbiológicos: RTCA/Reglamento técnico centroamericano

**Conclusión:**

La muestra recibida y analizada en el laboratorio cumple con los límites recomendados, por lo que se considera satisfactoria.

**Nomenclatura utilizada:**

UFC/g Unidades Formadoras de Colonia por gramo  
UFC/mL Unidades Formadoras de Colonia por mililitro

Licda. Ana Rosa de la Cruz García, QB.  
Firma

Licda. Ana E. Rojas García  
QUÍMICA BIÓLOGA  
COL. 2323

Este Resultado se refiere únicamente a la muestra analizada.  
El informe de ensayo no debe ser reproducido total o parcialmente, sin la aprobación escrita del Laboratorio.



Laboratorio de Análisis Físicoquímicos  
y Microbiológicos - LAFYM  
3a. Calle 6-47, Zona 1  
Centro Histórico, Guatemala Ciudad  
Tel: 2253-1319  
Email: lafymusac@gmail.com

Empresa : DANIEL PÉREZ Fecha de toma de la muestra : 26/06/2021 10:00  
N° de la muestra : 12046 (Protocolo firmado) Fecha de recepción : 10/08/2021 11:00  
Temperatura : Ambiente Número de lote : CREMA DE HIDROQUINO AL 5% CON BHT + META Na.  
Muestra : COSMÉTICO  
Captación : Captado por personal ajeno a LAFYM en un envase que no es de LAFYM  
Nota : LOTE 7ABMN FECHA DE FABRICACION 06/2021 FECHA DE VENCIMIENTO N.A.

COSMETICOS

ANÁLISIS	RESULTADO	DIMENSIONAL	RTCA 71.03.45:07
Recuento total de mesófilos aerobios	< 10 UFC/g	UFC/g	≤ 10 <sup>3</sup>
Recuento de Mohos y Levaduras	< 10 UFC/g	UFC/g	≤ 10 <sup>2</sup>
<i>Escherichia coli</i>	Ausencia	Sin dimensionales	Ausencia
<i>Staphylococcus aureus</i>	Ausencia	Sin dimensionales	Ausencia
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ausencia	Sin dimensionales	Ausencia

\*Métodos de Referencia: Pharmacopea USP.Límites microbiológicos: RTCA/Reglamento técnico centroamericano

**Conclusión:**  
La muestra recibida y analizada en el laboratorio cumple con los límites recomendados, por lo que se considera satisfactoria.

Nomenclatura utilizada:  
UFC/g Unidades Formadoras de Colonia por gramo  
UFC/mL Unidades Formadoras de Colonia por mililitro

Licda. Ana Rosa de García, QB.  
*Fecha*

Licda. Ana E. Rojas García  
QUÍMICA BIÓLOGA  
COL. 2323

Este Resultado se refiere únicamente a la muestra analizada.  
El informe de ensayo no debe ser reproducido total o parcialmente, sin la aprobación escrita del Laboratorio.



Laboratorio de Análisis Físicoquímicos  
y Microbiológicos - LAFYM  
3a. Calle 6-47, Zona 1  
Centro Histórico, Guatemala Ciudad  
Tel: 2253-1319  
Email: lafymusac@gmail.com

Empresa : DANIEL PÉREZ Fecha de toma de la muestra : 26/06/2021 10:00  
N° de la muestra : 12046 (Protocolo firmado) Fecha de recepción : 10/08/2021 10:56  
Temperatura : Ambiente Número de lote : CREMA DE HIDROQUINO AL 5% CON BHT + EDTA  
Muestra : COSMÉTICO  
Captación : Captado por personal ajeno a LAFYM en un envase que no es de LAFYM  
Nota : LOTE 8ABEDTA FECHA DE FABRICACION 06/2021 FECHA DE VENCIMIENTO N.A.

COSMETICOS

ANÁLISIS	RESULTADO	DIMENSIONAL	RTCA 71.03.45:07
Recuento total de mesófilos aerobios	< 10 UFC/g	UFC/g	≤ 10 <sup>3</sup>
Recuento de Mohos y Levaduras	< 10 UFC/g	UFC/g	≤ 10 <sup>2</sup>
<i>Escherichia coli</i>	Ausencia	Sin dimensionales	Ausencia
<i>Staphylococcus aureus</i>	Ausencia	Sin dimensionales	Ausencia
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ausencia	Sin dimensionales	Ausencia

\*Métodos de Referencia: Pharmacopea USP.Límites microbiológicos: RTCA/Reglamento técnico centroamericano

**Conclusión:**  
La muestra recibida y analizada en el laboratorio cumple con los límites recomendados, por lo que se considera satisfactoria.

Nomenclatura utilizada:  
UFC/g Unidades Formadoras de Colonia por gramo  
UFC/mL Unidades Formadoras de Colonia por mililitro

Licda. Ana Rosa de García, QB.  
*Fecha*

Licda. Ana E. Rojas García  
QUÍMICA BIÓLOGA  
COL. 2323

Este Resultado se refiere únicamente a la muestra analizada.  
El informe de ensayo no debe ser reproducido total o parcialmente, sin la aprobación escrita del Laboratorio.



Laboratorio de Análisis Físicoquímicos  
y Microbiológicos - LAFYM  
3a. Calle 6-47, Zona 1  
Centro Histórico, Guatemala Ciudad  
Tel: 2253-1319  
Email: lufymosac@gmail.com

Empresa : DANIEL PÉREZ  
N° de la muestra : 12050 (Protocolo firmado)  
Temperatura : Ambiente  
Muestra : COSMÉTICO  
Fecha de toma de la muestra : 26/06/2021 10:00  
Fecha de recepción : 10/08/2021 11:04  
Número de lote : CREMA DE HIDROQUINO AL 5% CON BHT + BHA  
Captación : Captado por personal ajeno a LAFYM en un envase que no es de LAFYM  
Nota : LOTE 9ABHTA FECHA DE FABRICACION 06/2021 FECHA DE VENCIMIENTO N.A.

COSMETICOS

ANÁLISIS	RESULTADO	DIMENSIONAL	RTCA 71.03.45-07
Recuento total de mesófilos aerobios	< 10 UFC/g	UFC/g	10 <sup>3</sup>
Recuento de Mohos y Levaduras	< 10 UFC/g	UFC/g	10 <sup>2</sup>
<i>Escherichia coli</i>	Ausencia	Sin dimensionales	Ausencia
<i>Staphylococcus aureus</i>	Ausencia	Sin dimensionales	Ausencia
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ausencia	Sin dimensionales	Ausencia

\*Métodos de Referencia: Pharmacopea USP. Límites microbiológicos: RTCA/Reglamento técnico centroamericano

Conclusión:

La muestra recibida y analizada en el laboratorio cumple con los límites recomendados, por lo que se considera satisfactoria.

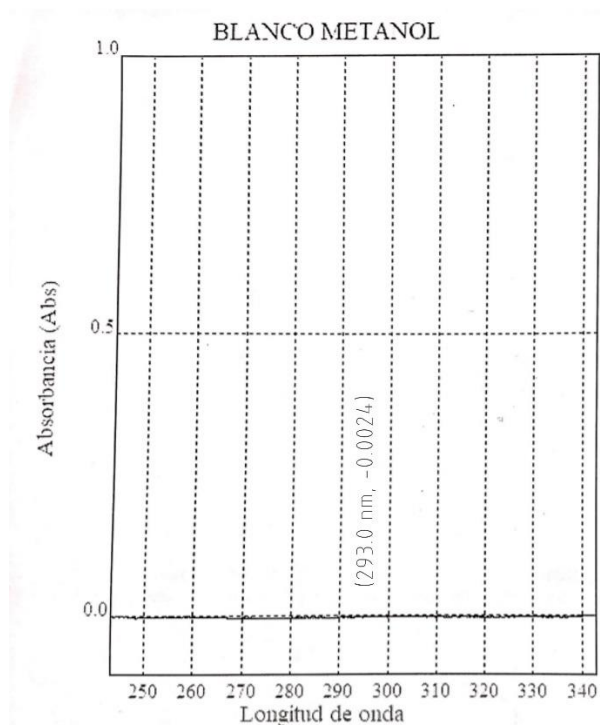
Nomenclatura utilizada:

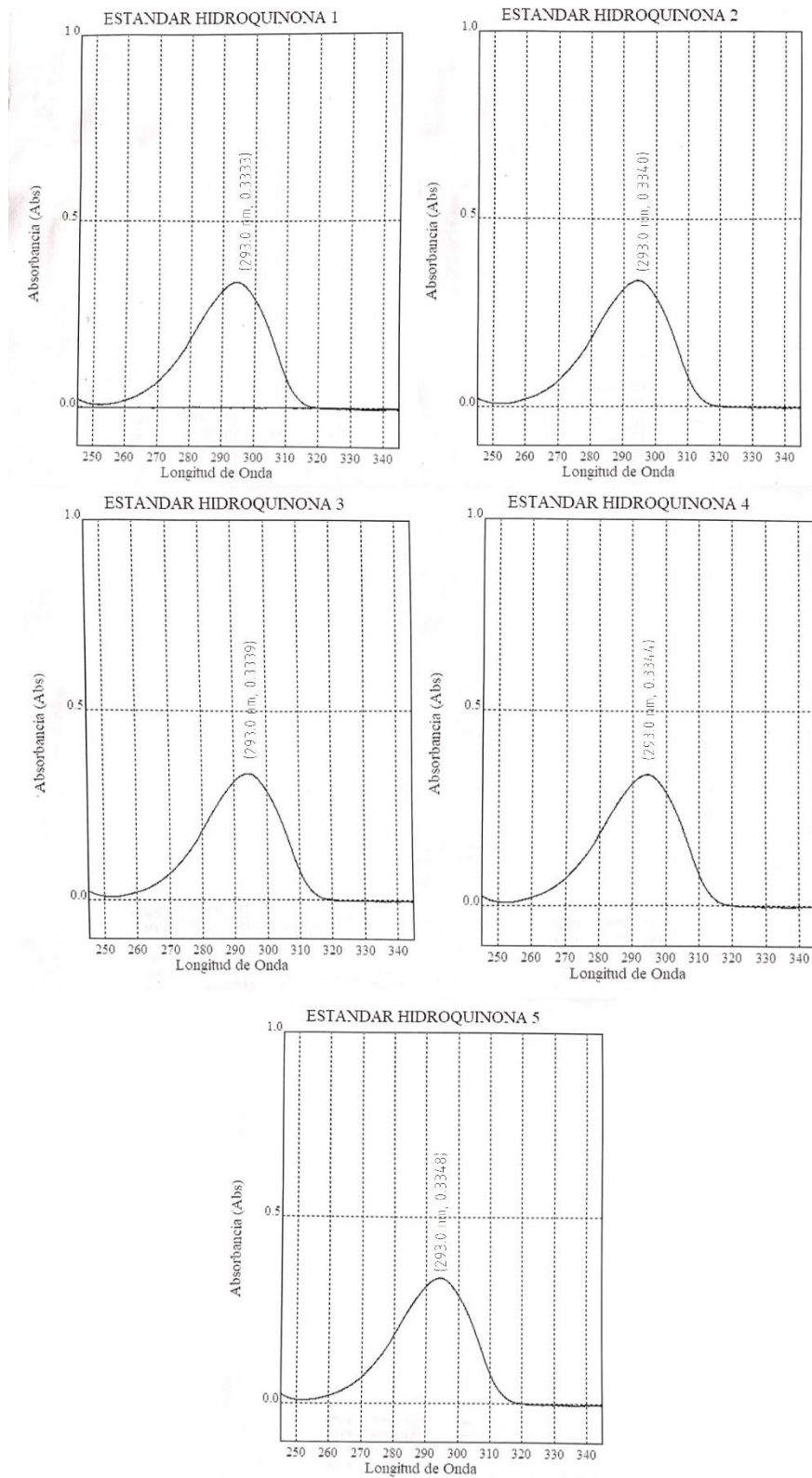
UFC/g Unidades Formadoras de Colonia por gramo  
UFC/ml Unidades Formadoras de Colonia por mililitro

Licda. Ana Rosa García, QB.  
Licda. Ana E. Rojas García  
QUÍMICA BIÓLOGA  
COL. 2193

Este Resultado se refiere únicamente a la muestra analizada.  
El informe de ensayo no debe ser reproducido total o parcialmente, sin la aprobación escrita del Laboratorio.

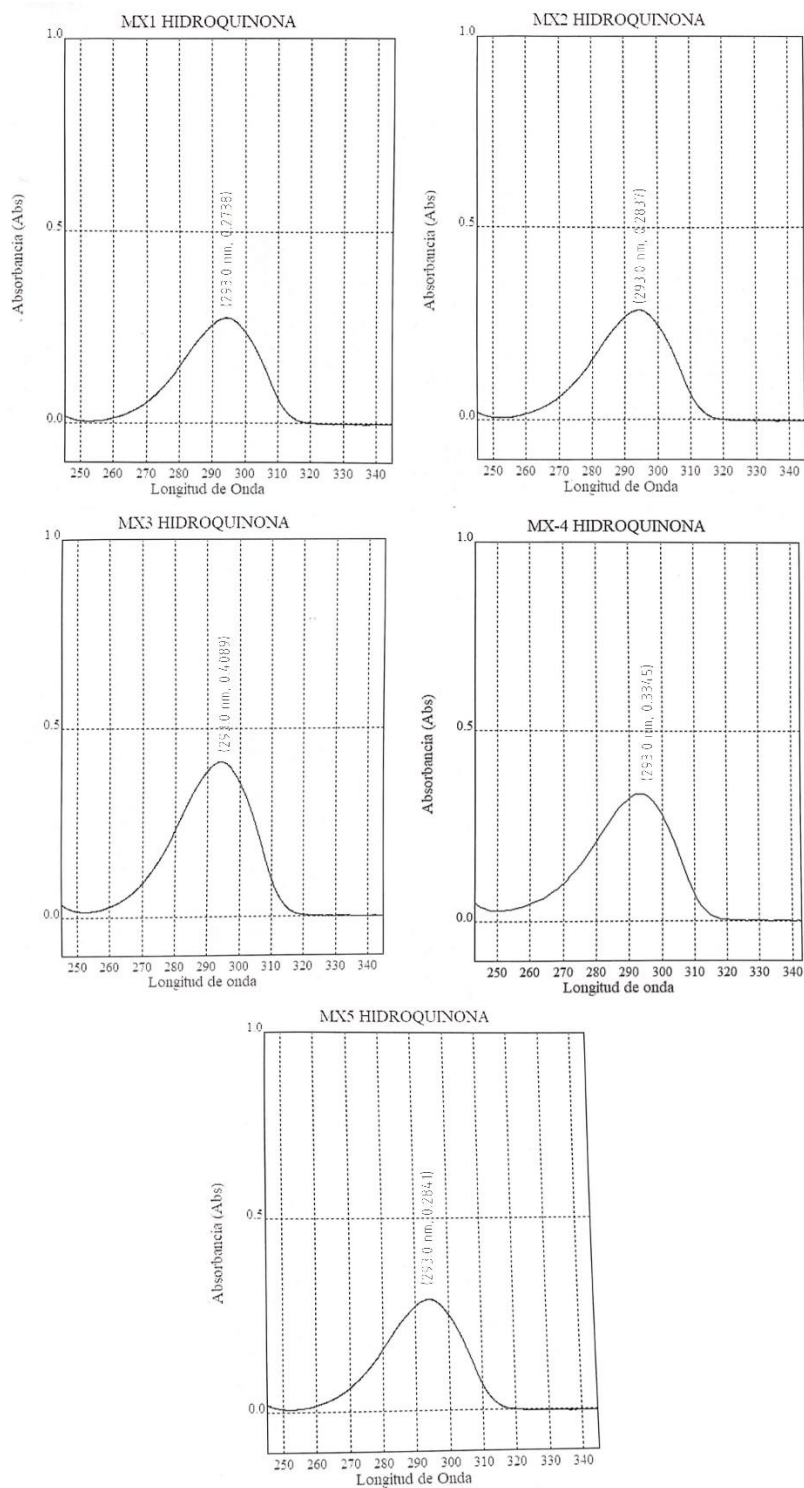
Anexo No. 3 Espectro UV-Visible del metanol utilizado como blanco

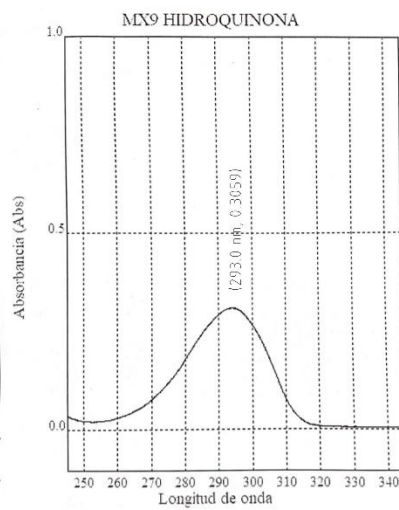
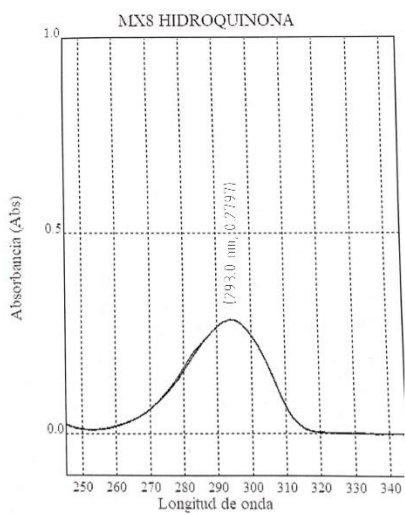
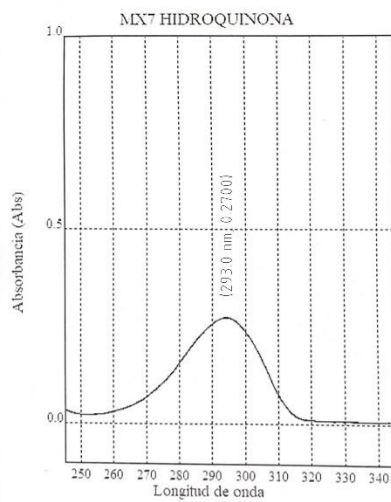
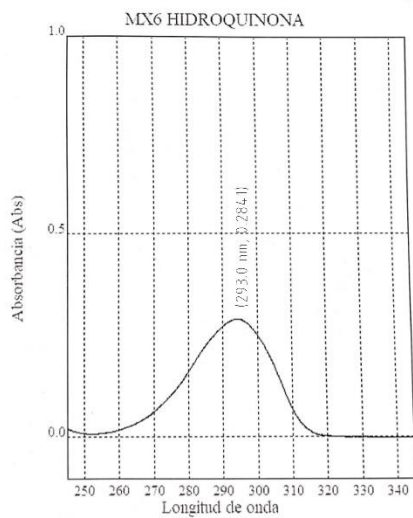


**Anexo No. 4 Espectro UV-Visible del estándar de hidroquinona**

## Anexo No. 5 Espectro UV-Visible inicial y final de las emulsiones de hidroquinona al 5%

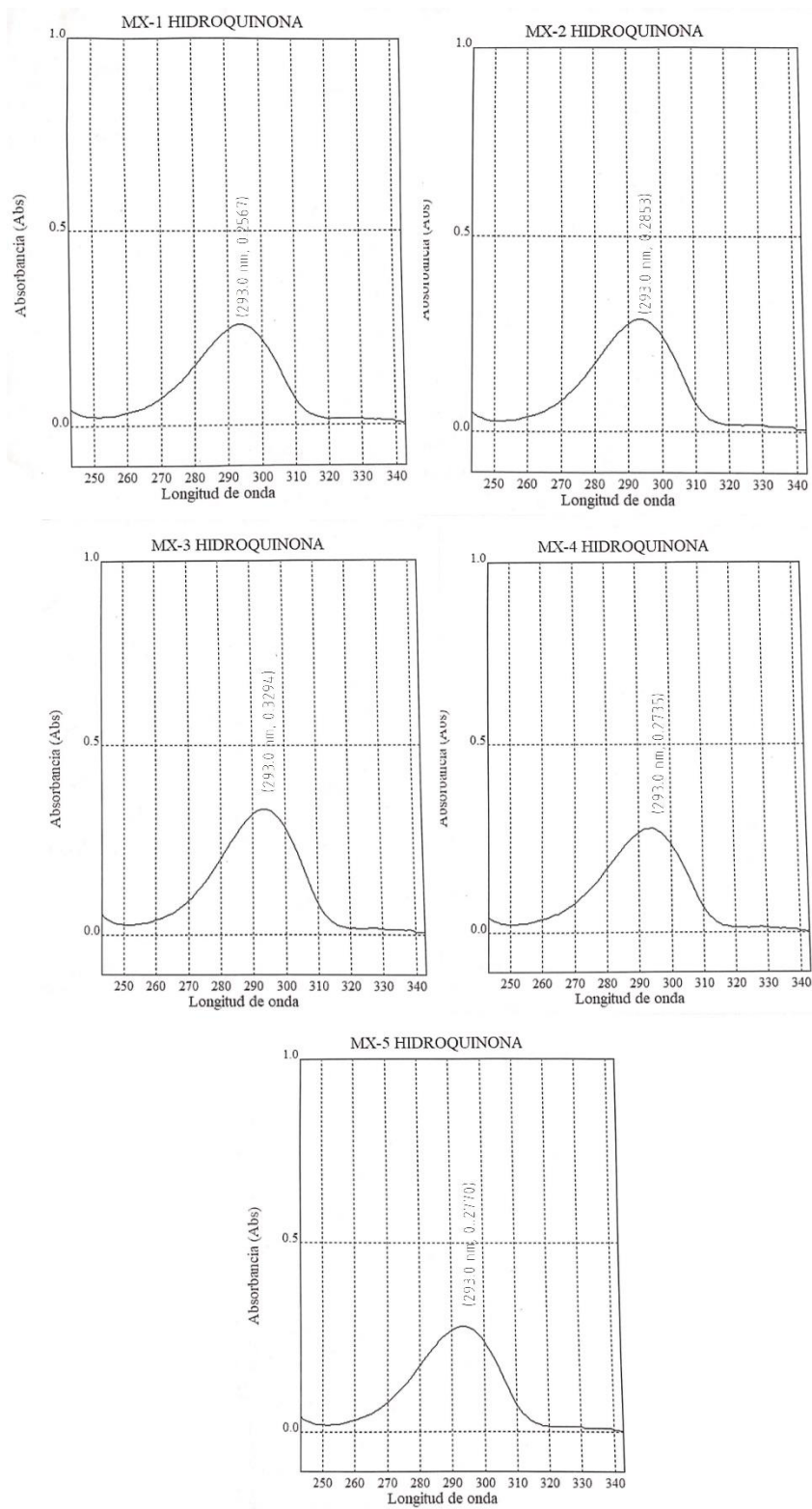
## INICIAL

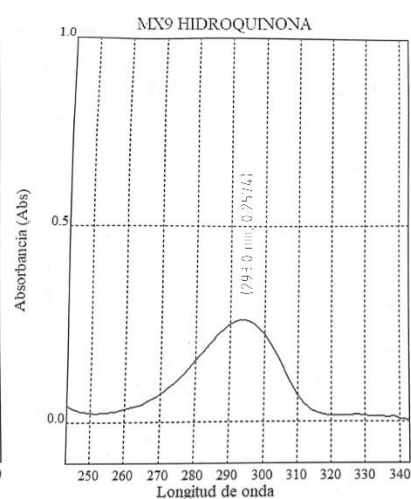
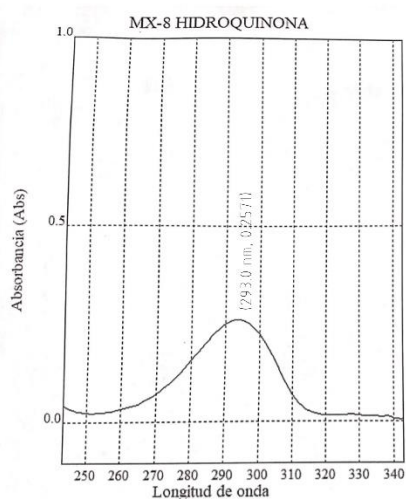
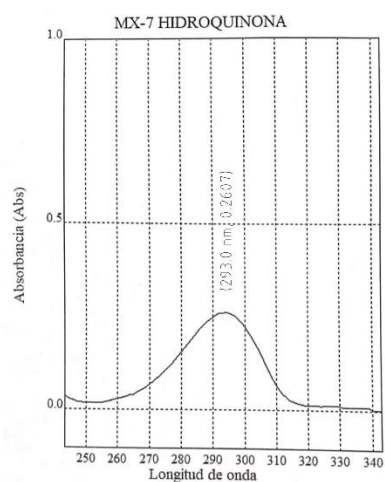
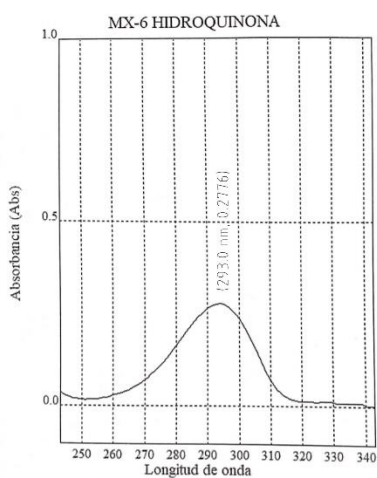






## FINAL





Título del espectro	Opción de la emulsión a que corresponde
<b>MX-1 HIDROQUINONA</b>	Emulsión sin antioxidante
<b>MX-2 HIDROQUINONA</b>	Emulsión con butilhidroxitolueno
<b>MX-3 HIDROQUINONA</b>	Emulsión con butilhidroxitolueno y vitamina E
<b>MX-4 HIDROQUINONA</b>	Emulsión con butilhidroxitolueno y vitamina C
<b>MX-5 HIDROQUINONA</b>	Emulsión con butilhidroxitolueno y sulfito de sodio
<b>MX-6 HIDROQUINONA</b>	Emulsión con butilhidroxitolueno y bisulfito de sodio
<b>MX-7 HIDROQUINONA</b>	Emulsión con butilhidroxitolueno y metabisulfito de sodio
<b>MX-8 HIDROQUINONA</b>	Emulsión con butilhidroxitolueno y EDTA
<b>MX-9 HIDROQUINONA</b>	Emulsión con butilhidroxitolueno y butilhidroxianisol



## Anexo No. 6 Certificados de calidad de materias primas

**EASTMAN**  
Register at [WWW.EASTMAN.COM](http://WWW.EASTMAN.COM)

## CERTIFICATE OF ANALYSIS

30 JUL 2019

Material Description: Eastman(TM) Hydroquinone, Photographic Grade, 20 KG (44.0 LB), Bag

Batch / Lot : TS190709

Characteristic	Value	Lower Limit	Upper Limit
Production Date	31.03.2019	Expiry Date	31.03.2023
Free-flowing White Crystals	Passes		
pH	4,32	4,10	4,70
Absorptivity @ 700 nm, ml/g*cm	0,005		0,070
Absorptivity @ 520 nm, ml/g*cm	0,021		0,120
Absorptivity @ 455 nm, ml/g*cm	0,042		0,190
Yellowness Index	18,6		35,0
Assay, %	100,14	99,40	101,00
Water (Karl Fisher), %	0,46		0,60
Iron (as Fe), ug/g	< 1		10

If you have received this material from a distributor, please contact the distributor for further information.  
If you have questions related to Eastman shipments, please call 800-EASTMAN (800-327-8626) for assistance.

*Myra N. Crawford*

Myra N. Crawford  
Quality Assurance Manager



QUIMICOS Y PRODUCTOS VARIOS  
6TA. AV. 22-47 ZONA 12 REFORMITA  
PBX: 2226-4300  
WHATSAPP: 4632-0805  
WWW.QUIMIPROVA.COM



## CERTIFICADO DE CALIDAD

### METABISULFITO DE SODIO FOOD GRADE

#### ESPECIFICACIONES

PROPERTY	LIMIT	UNIT	RESULT	TEST METHOD
Appearance of solution	clear + colourl	-	clear + colourl	Europ. Pharmacop.
Na2S2O5	min. 97.2	g/100 g	99.5	ANSI-4.276
SO2	min. 65.5	g/100 g	61.1	calculated
Thiosulfat	max. 0.05	g/100 g	< 0.05	USP NF
pH value (10% solution)	4.0 - 4.5	pH	4.2	DIN 19268-2007
chloride	max. 50	mg/kg	< 20	IC
Heavy metals as Pb	max. 10	mg/kg	< 10	ICP-OES
As	max. 1	mg/kg	< 1	ICP-OES
Cr	max. 1	mg/kg	< 1	ICP-OES
Cu	max. 1	mg/kg	< 1	ICP-OES
Cd	max. 1	mg/kg	< 1	ICP-OES
Fe	max. 5	mg/kg	< 1	ICP-OES
Hg	max. 0.1	mg/kg	< 0.1	ICP-OES
Ni	max. 1	mg/kg	< 1	AAS (cold vapour)
Pb	max. 1	mg/kg	< 1	ICP-OES
Se	max. 1	mg/kg	< 1	ICP-OES
Sb	max. 1	mg/kg	< 1	ICP-OES
Zn	max. 1	mg/kg	< 1	ICP-OES
NA2S03+NA2S04	remainder	g/100 g	remainder	calculated

INFORMACION PROPORCIONADA POR PROVEEDOR

Joint (FAO/WHO) Expert Committee on Food Additives (JECFA) in the Codex Alimentarius as well as the ones contained in the Food Chemical Codex. The purity of this product fulfills in each case the specification limits of the effective edition of the European Pharmacopoeia, the US Pharmacopoeia, the British Pharmacopoeia and Japanese Pharmacopoeia as well as the DIN EN 12321:2012 norm for chemicals used for treatment of water intended for human consumption.

For use as a food additive, Sodium Metabisulfite Food Grade has a limited license according to E-No. 228. Quality Control E-CMI/Q.

#### EMPAQUE

SACO DE 25 KILOS



#### DATOS DEL CLIENTE

NOMBRE	QUIMIPROVA S.A.
No. DE FACTURA & ENVIO	A2 531
CANTIDAD	2000 KG
FECHA	28/01/2021
OBSERVACIONES	



# SHANDONG TIANLI PHARMACEUTICAL CO., LTD.

Chenming Industrial Park, Shouguang, Shandong Province, China  
Tel: 0086-536-2238606 Fax: 0086-536-2238639

## CERTIFICATE OF ANALYSIS

Product Name: Ascorbic Acid Quantity: 18325KG  
Batch No.: 012001061 Date of Certificate: JAN.26, 2020  
Date of Manufacture: JAN.20 Date of Expiry: JAN.24, 2023

Items	Standard	Results
Appearance	White crystalline powder	White crystalline powder
Identification	Positive	Positive
Clarity of solution	Clear	Clear
Color of solution	≤BY <sub>7</sub>	<BY <sub>7</sub>
Assay	99.0~100.5%	99.4%
Loss on Drying	≤0.4%	0.04%
Residue on ignition	≤0.1%	0.03%
Sulphate Ash	≤0.1%	0.03%
Specific rotation	+20.5°~+21.5°	+20.87°
pH(with 2% water solution)	2.4-2.8	2.50
PH(with 5% water solution)	2.1-2.6	2.35
Melting range	Between 190°C and 193°C	190.3°C
Heavy metals (as Pb)	≤3ppm	<3ppm
Iron	≤2ppm	<2ppm
Copper	≤2ppm	<2ppm
Impurity E	≤0.2%	<0.2%
Arsenic	≤3ppm	<3ppm
Lead	≤2ppm	<2ppm
Cadmium	≤1ppm	<1ppm
Mercury	≤1ppm	<1ppm
Organic volatile impurities	Meets the requirements	conform
Related Substances	Impurity C≤0.15% Impurity D≤0.15% Any Other Unspecific Impurities Impurity≤0.10% Total Impurity≤0.2%	Complies
Total Plate Count	≤1,000cfu/g	<1,000cfu/g

According to EP8.0/E300/USP39

Tester: Jiang Meiping

Checked by: Li Jianting

Approved by: Mu Yonghua


**ZHEJIANG NHU COMPANY LTD.**

ADD: HIGH-TECH INDUSTRY ZONE(SECOND), XINCHANG COUNTY, ZHEJIANG PROVINCE P.R. CHINA

## Certificate of Analysis

Invoice No.: 60879

Date: Feb. 20, 2020

Commodity	:	Vitamin E 50%
Product Code	:	SLEF02
Appearance	:	White of whitelike granular powder
Identification	:	Positive
Loss on Drying	:	≤5.0%
Assay	:	≥50%
Sieve Analysis	:	≥90% Through Sieve No. 20 (US)
*Heavy Metal	:	≤10mg/kg
*Arsenic	:	≤2mg/kg
*Pb	:	≤2mg/kg
Manufacture Date	:	Feb. 12, 2020
Certificate Date	:	Feb. 12, 2020
Expiry Date	:	Feb. 11, 2022
Total quantity	:	19,000 KGS
Container No.	:	HASU 7895221

**Results of Analysis**

Lot No.	Quantity	Assay	Los son Drying	Identification	Sieve Analysis
EF2002120	6000 KGS	50.3%	1.7%	Positive	99.8%
EF2002121	7000 KGS	50.5%	1.7%	Positive	99.8%
EF2002122	6000 KGS	50.7%	1.6%	Positive	99.8%

\*- Test verified on random samples.

Analyzed by: 潘勇

Checked by:

Approved by:

QC. Manager: Jinshu Yang





Doc No. : ACD/F/P3/04  
 Issue No. : 01  
 Rev. No. : 00

BUYER: SINOPIA SOCIEDAD ANONIMA. DATE: 27/12/2020  
 GUATEMALA.  
 Invoice no.: U5/2003/E/0020 DATE: 17/12/2020



### CERTIFICATE OF ANALYSIS

PRODUCT : BUTYLATED HYDROXY ANISOLE

P.O.NO. : 044630 DATE: 10/12/2020

	<u>SPECIFICATION</u>	<u>RESULT</u>
Batch No.		10007203532
Mfg. Date		DEC 2020
Best Before Use		NOV 2021
Quantity		200 Kgs.
Appearance	White or slightly yellow Waxy Solid/flakes	White Waxy Solid
Identification	Passes	Pass
Assay	98 % Min.	99.05%
Melting Point	48°C - 63°C	58.3°C
Arsenic	2 ppm Max.	0.0248ppm
Heavy Metals (as pb)	10 ppm Max.	< 3 ppm
Sulphated ash	0.01 % Max.	0.0052%
Solubility	It is freely soluble in alcohol And propylene glycol and Insoluble in water.	Passes
Free from extraneous matter Or foreign particles	Passes test	Passes

Yasho Industries Ltd.

  
 (Mr. DINESH K. PATEL.)  
 Sr. Q.C. MANAGER

YASHO INDUSTRIES LIMITED  
 (FORMERLY KNOWN AS YASHO INDUSTRIES PVT. LTD.)

Unit No. 1 : Plot # 2514-2515, Phase IV, G.I.D.C., Vapi - 396195, Gujarat, INDIA



---

**Br. Daniel Estuardo Pérez Betancourt**

**Autor**



---

**Licda. Claudia Elizabeth Cajas Estrada**

**Asesora**



---

**Licda. Bequer Asbel Velásquez Quiroz**

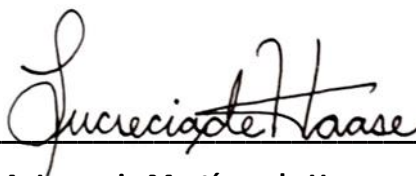
**Coasesora**



---

**Lic. Francisco Estuardo Serrano Vives**

**Revisor**



---

**M.A. Lucrecia Martínez de Haase**

**Directora de Escuela de Química Farmacéutica**



---

**M.A. Pablo Ernesto Oliva Soto**

**Decano**