



31
24

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS PROFESIONALES
" Z A R A G O Z A "

DESARROLLO DE UNA FORMA FARMACEUTICA
SEMISOLIDA PARA IBUPROFEN Y CARISOPRODOL

TESIS PROFESIONAL

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A :

MARIA DEL CONSUELO PEREZ MORA

TESIS CON
FALLA LE ORIGEN

MEXICO, D. F.

1991



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

INTRODUCCION

I. FUNDAMENTACION DEL TEMA	1
A. Antecedentes.....	1
B. Preformulación.....	3
1. IMPORTANCIA DE LOS ESTUDIOS DE PREFORMULACION.....	4
2. ETAPAS DE PREFORMULACION.....	5
a. Determinación de propiedades fisicoquímicas.....	5
1) Solubilidad.....	6
2) Punto de fusión.....	6
3) Cristalinidad y Polimorfismo.....	7
4) Caracterización de partículas finas.....	7
b. Estudios de estabilidad.....	8
1) Estabilidad en solución.....	8
2) Estabilidad en estado sólido.....	9
C. Formulación.....	11
1. IMPORTANCIA DEL DESARROLLO DE NUEVAS FORMULACIONES.	11
2. DESARROLLO DE FORMULAS.....	13
D. Emulsiones.....	14
1. ASPECTOS GENERALES.....	14
2. DEFINICION.....	16
3. CLASIFICACION.....	16

4. COMPONENTES.....	18
a. Fase Oleosa.....	18
b. Agentes emulsificantes.....	19
1) Tensioactivos.....	20
2) Coloides hidrofílicos.....	22
3) Sólidos finamente divididos.....	22
c. Conservadores.....	23
d. Antioxidante.....	25
e. Principio Activo.....	26
5. PREPARACION DE EMULSIONES.....	26
a. Equipo.....	27
1) Agitadores mecánicos.....	27
2) Homogenizadores.....	28
3) Ultrasonificadores.....	29
4) Molino coloidal.....	29
6. PROPIEDADES DE LAS EMULSIONES.....	30
a. Apariencia.....	30
b. Tamaño de partícula.....	30
c. pH.....	31
d. Viscosidad.....	32
7. ESTABILIDAD DE EMULSIONES.....	32
a. Cremado y Sedimentación.....	33
b. Agregación y Coalescencia.....	34
c. Inversión.....	35
E. Estudios de Estabilidad Acelerada.....	35
1. ASPECTOS GENERALES.....	35
2. FORMAS DE DEGRADACION FARMACEUTICA.....	36

a.	Rutas de degradación química.....	37
b.	Rutas de degradación física.....	37
1)	Polimorfismo.....	37
2)	Vaporización.....	38
3)	Envejecimiento.....	38
4)	Adsorción.....	38
3.	PRUEBAS DE ESTABILIDAD.....	38
a.	Química del fármaco.....	39
b.	Métodos analíticos.....	39
c.	Posible territorio de venta.....	40
d.	Variación entre lotes.....	40
e.	Envases.....	41
4.	LA ECUACION DE ARRHENIUS Y PRUEBAS DE ESTABILIDAD ACCELERADA.....	41
5.	FACTORES QUE AFECTAN LA ESTABILIDAD.....	42
a.	pH.....	42
b.	Solventes.....	43
c.	Solubilidad.....	43
d.	Aditivos.....	44
1)	Sales amortiguadoras.....	44
2)	Tensioactivos.....	44
e.	Otros factores.....	44
F.	Monografías.....	45
1.	CAPISOPRODOL.....	45
a.	Nombre químico.....	45
b.	Estructura química.....	45
c.	Fórmula molecular.....	45

d. Peso molecular.....	45
e. Apariencia.....	45
f. Solubilidad.....	45
g. Punto de fusión.....	46
h. Propiedades farmacológicas.....	48
2. IBUPROFEN.....	47
a. Nombre químico.....	47
b. Estructura química.....	48
c. Fórmula molecular.....	48
d. Peso molecular.....	48
e. Apariencia.....	48
f. Solubilidad.....	48
g. Punto de fusión.....	48
h. Propiedades Farmacológicas.....	49
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	51
III. OBJETIVOS.....	53
IV. HIPOTESIS.....	54
V. DESARROLLO EXPERIMENTAL.....	55
A. Material y Equipo.....	55
B. Métodos.....	56
1. PRUEBAS DE INCOMPATIBILIDAD.....	58
2. GRANULOMETRIA DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS.....	57
3. SOLUBILIDAD DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS.....	58
4. FABRICACION DE LA CREMA.....	59
5. ESTABILIDAD ACELERADA.....	60
VI. RESULTADOS.....	64
VII. DISCUSION DE RESULTADOS.....	74

A. Preformulación.....	74
B. Formulación.....	79
C. Estabilidad Acelerada.....	82
VIII. CONCLUSIONES.....	84
IX. SUGERENCIAS.....	86
BIBLIOGRAFIA.	

INDICE DE TABLAS

TABLA 1.	Confrontación de Carisoprodol con diferentes excipientes.....	64
TABLA 2.	Confrontación de Ibuprofén con diferentes excipientes.....	65
TABLA 3	Confrontación de Ibuprofén con Carisoprodol.....	65
TABLA 4	Solubilidad de Carisoprodol en solventes de interés farmacéutico.....	66
TABLA 5	Solubilidad de Carisoprodol en solventes de interés farmacéutico a 70°C.....	66
TABLA 6	Solubilidad de Carisoprodol en mezclas de disolventes a 70°C.....	67
TABLA 7	Solubilidad de Ibuprofén en disolventes de interés farmacéutico.....	67
TABLA 8	Solubilidad de Ibuprofén en disolventes de interés farmacéutico a 70°C.....	67
TABLA 9	Solubilidad de Ibuprofén en mezclas de disolventes a 70°C.....	68
TABLA 10	Formulación tentativa para la crema de Ibuprofén con Carisoprodol.....	68

INDICE DE FIGURAS

FIGURA 1	Distribución de tamaño de partícula de Carisoprodol.....	69
FIGURA 2	Distribución de tamaño de partícula de Ibuprofén.....	70
FIGURA 3	Microfotografía de los cristales de Carisoprodol en suspensión después de 3 meses a temperatura ambiente.....	71
FIGURA 4	Microfotografía de los cristales de Carisoprodol en suspensión después de 3 meses a 37°C.....	72
FIGURA 5	Microfotografía de los cristales de Carisoprodol en suspensión después de 2 meses a temperatura ambiente.....	72
FIGURA 6	Microfotografía de los cristales de Carisoprodol en suspensión después de 2 meses a 37°C.....	73
FIGURA 7	Microfotografía de los cristales de Carisoprodol pulverizado.....	73

INTRODUCCION

En el presente trabajo se establece el desarrollo de una formulación para una forma farmacéutica que contiene a Ibuprofén principio activo con actividad analgésica, antiinflamatoria, y Carisoprodol un relajante muscular.

Ibuprofén, un derivado del ácido propiónico, se encuentra generalmente en formas de dosificación oral para el tratamiento de artritis reumatoide, osteoartritis y dolores leves postoperatorios. Por su parte Carisoprodol pertenece al grupo de fármacos relajantes musculares que actúan a nivel central cuyo uso se recomienda para el alivio de dolores asociados con dolores musculares, fracturas, dislocaciones y torceduras.

La formulación desarrollada corresponde a una crema, específicamente una emulsión aceite en agua. Como ya se mencionó, ambos principios activos se encuentran solamente en tabletas y cápsulas por lo que es de interés para el laboratorio la obtención de una forma farmacéutica semisólida que puede ser de utilidad en el campo deportivo.

Con el fin de obtener una crema físicamente estable se cubrieron los siguientes puntos:

- A. Preformulación.
- B. Formulación.
- C. Estabilidad acelerada.

La etapa de preformulación comienza con la caracterización completa del principio activo, investigando sus propiedades fisicoquímicas, determinando también con cuales excipientes es compatible, todo ello con la finalidad de dirigir los resultados obtenidos al diseño de una forma de dosificación más adecuada.

Los estudios realizados durante esta etapa comprendieron pruebas de incompatibilidad entre Ibuprofén y Carisoprodol así como confrontaciones con diversos excipientes empleados comunmente en la producción de emulsiones de interés farmacéutico. Se realizaron también pruebas de solubilidad para los ingredientes activos ya que se pretendía mantenerlos en solución, sin embargo debido al comportamiento observado posteriormente solo fue posible mantener a Ibuprofén en solución dentro de la fase oleosa, mientras que Carisoprodol se incorporó en suspensión en la fase acuosa.

También dentro de los estudios de preformulación se realizó la determinación de tamaño de partícula por microscopia y por tamizado para los activos, observando una gran dispersión, especialmente para Carisoprodol.

La etapa de formulación, involucra la inclusión de un principio activo dentro de una forma farmacéutica efectiva y conveniente para un uso determinado. Durante esta etapa se probaron varias alternativas con el fin de obtener un producto que cumpla ciertas características de acuerdo con la forma farmacéutica seleccionada.

Durante la formulación se fabricó un número elevado de lotes siguiendo un procedimiento sencillo en el cual se prepararon tres fases; la acuosa en la cual se adicionaron los ingredientes

solubles en agua; la fase oleosa la cual tiene los componentes solubles en ella, ambas fases se calentaron a 75° C; la tercera corresponde a la dispersión de Carisoprodol. La fase acuosa se adicionó a la oleosa y posteriormente se agregó la suspensión del activo a una temperatura menor.

Las pruebas realizadas en los estudios de estabilidad se hicieron bajo condiciones de temperatura y humedad extremas. Esto es, 37° y humedad relativa (H.R.) de 80%, 45° y H.R. 50%, 60° y H.R. 50%, a temperatura y humedad ambientales, y a 50°C. Las características evaluadas son color, olor, consistencia, formación de grumos, observación de aparición o crecimiento de cristales de los principios activos, así como las variaciones de pH.

Este trabajo muestra la secuencia de experimentos realizados y sus resultados, así como la conclusión de que la mezcla de activos no presenta cambios significativos y que las variaciones son aceptables para el objetivo que se persigue y dentro del concepto del desarrollo del medicamento.

I. FUNDAMENTACION DEL TEMA

A. Antecedentes

Las formulaciones farmacéuticas son el medio por el cual diversos principios activos se convierten en preparaciones seguras y efectivas. Durante el período en el cual la mayoría de los fármacos eran de origen natural, la tecnología farmacéutica se dividió en dos etapas; primero la extracción a partir de materiales naturales para obtener un producto galénico, como los extractos líquidos o tinturas; la segunda, en la cual varias formas galénicas con otras sustancias químicas o excipientes proporcionaban medicamentos que podían ser dispensados. En este tiempo la mayoría de los trabajos científicos en farmacia se dirigieron a la primera etapa, estudiándose en detalle muchos procesos de extracción. (1)

Entre estas dos etapas se desarrollaron gradualmente un grupo de formulaciones publicadas en Farmacopeas Nacionales o libros de referencia similares, los cuales representan el primer intento serio de formulación. Originalmente éstos se basaban en propiedades medicinales populares de aquellos días o en la prescripción hecha por clínicos bien conocidos.

El incremento en la demanda de productos medicinales llevó a la

producción en gran escala y a la necesidad de lotes uniformes y estables sometidos a un control de calidad, todo ello dió como resultado un estudio más cuidadoso de las formulaciones originales con miras a eliminar los defectos técnicos más obvios.

La formulación ahora se convierte en una investigación de laboratorio prioritaria a la etapa de ensayo clínico, en la cual la seguridad y la eficacia de un fármaco debe asegurarse y posteriormente ratificarse con resultados de pruebas en animales de experimentación. Al mismo tiempo el farmacéutico debe obtener en detalle las propiedades físicas y químicas del nuevo compuesto.

(2)

Generalmente la información requerida debe incluir lo siguiente.

1. La constitución del compuesto, así como sus propiedades físicas, tal como su solubilidad en solventes de uso común en farmacia. Estabilidad al calor y a la luz, cualquier tendencia a oxidación o reacción con excipientes comunes. El efecto de pH, especialmente si se requiere en solución.

2. Reporte de nuevos compuestos relacionados, indicando porcentajes de pureza y proporción de cualquier impureza determinada específicamente. Análisis de tamaño de partícula sobre todo cuando el fármaco es altamente insoluble.

3. Posibles peligros tóxicos, ya sea por inhalación o por contacto con la piel. El análisis de cualquier nuevo excipiente que pueda influir en la absorción, potencia o toxicidad del compuesto.

4. La dosis terapéutica, posible vía de administración y el

tipo de paciente. (3)

De esta manera ha ido creciendo el interés por desarrollar nuevas formulaciones que sean capaces de satisfacer las necesidades actuales. Es por ello que dadas las condiciones económicas que prevalecen en nuestro país el Desarrollo Farmacéutico juega un papel preponderante en el crecimiento de la Industria Farmacéutica y el desarrollo tecnológico. El llevar a cabo el desarrollo de nuevas formulaciones o bien la reformulación de algunas ya existentes es de vital importancia en nuestros días.

(4)

El Desarrollo Farmacéutico, puede estar orientado a la creación de nuevas metodologías y a través de él se pueden satisfacer los requerimientos particulares de formas farmacéuticas ya existentes o de nuevas formas para un principio activo dado.

B. Preformulación

La etapa de preformulación comienza cuando son sintetizados nuevos fármacos que garantizan utilidad farmacológica. Estos estudios involucran la aplicación de principios biofarmacéuticos y de los parámetros fisicoquímicos del principio activo, teniendo como objetivo el diseño de una forma farmacéutica óptima. (5)

Durante esta etapa son investigados el efecto de algunos excipientes, pH, temperatura, solubilidad en medio acuoso, pKa, velocidad de disolución, determinando la estabilidad química y usando los resultados obtenidos para el diseño de la forma de

dosificación mas adecuada. Por otra parte pueden llevarse a cabo estudios preliminares in vivo de manera simultanea, tal es el caso de absorción, metabolismo, unión a proteínas, distribución y eliminación del fármaco; estos estudios generalmente son realizados en animales. (8)

Cuando se desea desarrollar un producto a partir de un principio activo conocido, es importante realizar algunas pruebas para obtener parte de la información que, o bien, no fue publicada o no fue posible localizar o que dadas las características específicas de la misma es necesario obtener experimentalmente en el laboratorio.

De esta manera el objetivo primordial de los estudios de preformulación es reunir la mayor cantidad de información que permita el diseño de una forma de dosificación segura y eficaz. (9)

1. IMPORTANCIA DE LOS ESTUDIOS DE PREFORMULACION

La preformulación permite elegir y diseñar la forma farmacéutica más apropiada de acuerdo con las propiedades determinadas para el principio activo bajo estudio, permite seleccionar los excipientes compatibles con él, da información sobre la estabilidad del activo en forma libre y sobre posibles modificaciones moleculares.

La estabilidad química es de suma importancia ya que la administración de productos de degradación puede resultar en

niveles subterapéuticos en plasma o en posibles reacciones tóxicas dependiendo de la actividad farmacológica de esos productos.

Los efectos de temperatura, humedad, pH, y otros factores sobre la estabilidad del fármaco deben conocerse para que permitan elegir la vía de administración, el proceso de manufactura y la formulación de la forma farmacéutica apropiada. (4)

2. ETAPAS DE PREFORMULACION

La preformulación se inicia con la recepción de un nuevo fármaco o uno ya existente pero que se requiere en otra forma de dosificación, se realiza la revisión bibliográfica determinando las propiedades fisicoquímicas del principio activo. Enseguida se realizan los estudios de estabilidad del mismo, así como la incompatibilidad con los excipientes de uso común en farmacia. Los resultados obtenidos permitirán el diseño de una forma farmacéutica que incluya los componentes que proporcionen la máxima estabilidad, seguridad y eficacia del producto. (4)

a. Determinación de las Propiedades Fisicoquímicas

La recopilación de información sobre propiedades como solubilidad, punto de fusión, punto de ebullición, pH, pKa, polimorfismo, higroscopicidad, cristalinidad, densidad, coeficiente de partición, etc., puede llevar a la evaluación de la forma más estable para el principio activo de manera que entre al proceso de desarrollo farmacéutico en su forma molecular más

adecuada.

Si durante estos estudios se detectó algún problema de disolución o absorción del fármaco debido a sus propiedades se pueden realizar experimentos encaminados a determinar la magnitud del problema y buscar la solución en una posible modificación de la molécula formando una sal, un solvato, un polimorfo o un profármaco. (8)

A continuación se presentan algunas propiedades importantes para el desarrollo de este trabajo; cabe señalar que no son todas las investigadas en un estudio completo pero sí las más importantes en este caso.

1) Solubilidad. Los estudios de solubilidad en preformulación se enfocan a los sistemas solvente-fármaco involucrados en la liberación del fármaco. Generalmente en este punto de estudio aún no se encuentra definida la vía de administración, sin embargo el perfil de solubilidad del fármaco y el posible mecanismo de solubilización son fundamentales para el posterior desarrollo de la formulación.

Estos estudios incluyen la determinación de pK_a , dependencia de la solubilidad con la temperatura, perfil de solubilidad-pH, producto de solubilidad, mecanismo de solubilización y velocidad de disolución. También se puede incluir la investigación sobre el efecto de varias sales, hidratos y formas cristalinas en la solubilidad de un fármaco. (9,10)

2) Punto de fusión. La determinación del punto de fusión es importante en la caracterización de un compuesto, además de contribuir a la elección de la forma farmacéutica y el proceso de

manufactura. (9)

3) Cristalinidad y Polimorfismo. La caracterización de la forma sólida involucra la verificación de que el sólido es el compuesto químico esperado, la determinación de su estructura interna y la descripción de su hábito cristalino.

Es necesario determinar si el sólido es cristalino o amorfo, éstos últimos presentan generalmente una mayor velocidad de disolución por poseer mayor energía termodinámica que las formas cristalinas.

El polimorfismo es la capacidad de ciertos compuestos para cristalizar en más de una especie cristalina. Los cambios de estabilidad y solubilidad debidos al polimorfismo pueden tener un gran impacto en la biodisponibilidad y en el programa de desarrollo de un medicamento.

Muchas propiedades fisicoquímicas sufren variaciones con la estructura del principio activo sólido, incluyendo punto de fusión, densidad, dureza, forma de cristal, propiedades ópticas y presión de vapor. La caracterización de las formas polimórficas y solvatadas involucra el análisis cuantitativo de estas propiedades.

Los métodos más empleados para la caracterización de formas polimórficas son Microscopía Electrónica, Análisis Térmico Diferencial (DTA), y Difracción de rayos X. (7)

4) Caracterización de partículas finas. La homogeneidad de una formulación y los procesos controlados por el área superficial tales como disolución y reactividad química son afectados por el tamaño, forma y morfología de la superficie de las partículas

de un fármaco. En general, un principio activo o excipiente puede probarse durante la preformulación con un tamaño de partícula muy pequeño para facilitar la preparación de muestras homogéneas y el área superficial para interacciones.

La caracterización puede realizarse empleando un microscopio óptico con ocular calibrado y escala micrométrica, midiendo algunos cientos de partículas y reportando el rango de tamaños como un histograma. Otro método empleado es el Coulter counter; sin faltar la determinación por tamizado. (1)

b. Estudios de Estabilidad.

En la etapa de preformulación los estudios de estabilidad generalmente se enfocan a cuantificar la estabilidad química de nuevos fármacos. Estos estudios incluyen experimentos en estado sólido y en solución bajo condiciones de manipulación, formulación, almacenaje y administración.

Entre los factores más importantes que afectan la estabilidad y que son críticos para el diseño de formas de dosificación se incluye temperatura y pH.

Un aspecto importante que debe contemplarse para realizar estudios de estabilidad de un principio activo es la disponibilidad de procedimientos analíticos que permitan realizar su cuantificación y cuando se requiera, también métodos para fármaco degradado y sin degradar. (2,3)

1) Estabilidad en solución El principal objetivo de esta fase es identificar las condiciones necesarias para obtener una solución estable, involucra el efecto del pH, fuerza iónica,

cosolventes, luz, temperatura y oxígeno.

La estabilidad en solución generalmente comienza con experimentos que permiten confirmar la degradación a pH y temperatura extremos, por ejemplo ácido clorhídrico 0.1 Normal, agua destilada, e hidróxido de sodio 0.1 Normal, todos a una temperatura de 90°C. Estas muestras degradadas intencionalmente pueden usarse para confirmar un ensayo de especificidad así como para estimar la máxima velocidad de degradación. (8)

Los experimentos iniciales deben generar un perfil completo de pH para identificar el pH de máxima estabilidad. Generalmente se utilizan amortiguadores acuosos para producir soluciones con un amplio rango de valores de pH con niveles constantes de principio activo, en ocasiones puede ser necesario el uso de cosolventes para alcanzar la concentración necesaria del activo para la sensibilidad analítica, o bien para producir condiciones iniciales definidas.

Una vez obtenido el perfil de pH y los datos de estabilidad generados para cada condición de pH y temperatura se realiza el análisis cinético que permite determinar la constante de degradación aparente. Las constantes de velocidad para una temperatura dada se grafican como una función del pH, obteniendo de la curva resultante un mínimo que representa el pH de máxima estabilidad. (2)

2) Estabilidad en estado sólido. En esta etapa del estudio se identifican las condiciones de almacenaje estable para un fármaco en estado sólido así como los excipientes compatibles para una formulación. Estos estudios pueden ser afectados severamente por

cambios en la pureza o cristalinidad.

En general, las reacciones en estado sólido son mucho más lentas y más difíciles de interpretar que las reacciones en solución, esto debido al reducido número de contactos moleculares entre fármaco y excipientes. El análisis cinético de la degradación en estado sólido se basa en la cuantificación de activo intacto. (2)

Para el estudio se puede requerir más de un método específico para el compuesto intacto; deben detectarse cambios polimórficos, decoloraciones de la superficie debidas a reacciones de oxidación o con los excipientes.

Generalmente se requieren muestras en viales cerrados que se exponen directamente a varias temperaturas, humedades e intensidades de luz por dos semanas. Después de cumplir el tiempo fijado las muestras son retiradas y analizadas por varios métodos para determinar la estabilidad química, cambios polimórficos, decoloración, etc.

Una vez obtenidos los datos se realiza el análisis cinético, obteniendo así el orden de la reacción de degradación, la constante de velocidad de la reacción y la vida media del fármaco.

Al concluir el estudio y contar con los datos de incompatibilidad con los excipientes más comunes puede proponerse una forma de dosificación apropiada con una formulación tentativa y seguir el desarrollo del medicamento. (3)

C. Formulación

La etapa de formulación comprende la inclusión de un principio activo dentro de una forma farmacéutica, efectiva y conveniente para un uso deseado. (4)

Para que cumpla su propósito es recomendable tener un reporte completo de los estudios de preformulación, así como los métodos de análisis empleados apoyados por la bibliografía correspondiente.

Durante la formulación se prueban varias alternativas con el fin de llegar a obtener un producto con ciertas características establecidas para cada forma farmacéutica, o bien elegidas por el propio formulador. En este punto se redujo la lista de excipientes a ser empleados y se conoce la constante de velocidad de degradación, así como algunos de los factores que aceleran la velocidad de reacción, lo que permite proponer métodos de estabilización y pruebas claves para el estudio y desarrollo de una nueva formulación. (5)

1. IMPORTANCIA DEL DESARROLLO DE NUEVAS FORMULACIONES

Actualmente existen diversos activos en diferentes formas farmacéuticas que cubren parte de las crecientes necesidades en el rubro de medicamentos e insumos para la salud. Sin embargo es innegable que se requiere desarrollar nuevas formulaciones eficaces y seguras que garanticen además mayor biodisponibilidad y que

sirvan como alternativas a las ya existentes.

Por tal razón el Desarrollo Farmacéutico en nuestro país juega un papel preponderante en el crecimiento de la Industria Farmacéutica. El formular nuevos medicamentos o reformular otros ya existentes, es cada vez más necesario.

La adquisición de excipientes de importación es en ocasiones un factor que limita la elaboración de un medicamento, de ahí la necesidad de sustituirlos por aquellos existentes en el país sin disminuir por ello la calidad y efectividad del producto final.

Por esta razón el Desarrollo Farmacéutico debe encaminarse a la utilización de materias primas nacionales considerando también las necesidades reales de la población respecto a medicamentos.

El desarrollo de nuevos productos farmacéuticos implica un largo camino por recorrer, que lleva consigo riesgos que pueden propiciar un alto costo del producto final.

En general los grandes laboratorios transnacionales y algunos nacionales cuentan con un departamento de Desarrollo Farmacéutico, lo que les permite obtener productos de mejor calidad a costos bajos, repercutiendo a su vez en la economía de dichas empresas.

En nuestro país el Desarrollo Farmacéutico, está siendo impulsado indirectamente por el establecimiento de nuevas especificaciones oficiales internacionales y del sector salud que obligan a la mayoría de los laboratorios farmacéuticos a invertir en la creación de departamentos de desarrollo.

Por todo lo expuesto, se hace evidente la necesidad y conveniencia del desarrollo de nuevas formulaciones empleando las

materias primas disponibles, implementando metodologías y encaminando adecuadamente los recursos humanos, dirigiendo este esfuerzo a la obtención de productos de elevada calidad a un costo accesible a la población.

2. DESARROLLO DE FORMULAS

Este punto se refiere al diseño de nuevas formulaciones empezando con lotes a nivel laboratorio, para ello se requiere un ingrediente activo farmacológicamente, los excipientes o vehículos empleados deben ser químicamente inertes y no tener ningún efecto farmacológico en las cantidades empleadas. Estas sustancias son empleadas para fabricar la forma farmacéutica o medicamento de un tamaño, volumen, forma y consistencia adecuada para poder ser administrados a un paciente.

Durante este proceso de desarrollo es importante observar posibles interacciones del principio activo con los excipientes de la formulación o una posible degradación.

Los primeros lotes que se fabrican son muy pequeños con el objeto de familiarizarse con el comportamiento de los componentes de la forma farmacéutica que se está preparando y hacer las modificaciones que se consideren adecuadas.

Es importante que conjuntamente se sometan los pequeños lotes a pruebas de estabilidad ya que de esta manera se pueden seleccionar la o las formulaciones más viables y realizar posteriormente un estudio de estabilidad completo para dicho producto. (10,11)

D. Emulsiones

1. ASPECTOS GENERALES

Actualmente la formulación farmacéutica demanda agentes terapéuticos en forma tal que proporcionen biodisponibilidad, estabilidad física y química, que sea de fácil administración y estéticamente atractiva. Cuando las tabletas y soluciones satisfacen estos requerimientos son preferidas por su estabilidad física inherente, pero si estas formas de dosificación tienen limitaciones, el formulador puede recurrir a las emulsiones para cumplir sus objetivos. De ahí el interés en el estudio de las emulsiones como un vehículo para la liberación de un fármaco al organismo receptor encontrando algunas características ventajosas en ellas, frecuentemente encaminadas a la biodisponibilidad. Las emulsiones también ofrecen ventajas en el diseño de sistemas capaces de proporcionar velocidades controladas de liberación de un principio activo y de otros que protegen a compuestos susceptibles de oxidación o hidrólisis. (4)

La aceptación del paciente es sin duda una de las razones más importantes de la popularidad de las emulsiones como una forma de dosificación oral y tópica. Muchos agentes medicinales tienen sabor y textura desagradables y pueden hacerse aceptables cuando son formulados dentro de emulsiones.

Entre los usos de las emulsiones podemos citar la terapia tópica, ya que pueden ser fácilmente aplicadas en la piel, y generalmente son menos perceptible que una forma no emulsificada lo que contribuye a su aceptación. (4)

Además el formulador puede controlar la viscosidad, apariencia y consistencia de las emulsiones dermatológicas.

La mayoría de las emulsiones constan de dos líquidos y su estabilidad es fácil de entender desde el punto de vista teórico. Una emulsión es formada con dos líquidos inmiscibles, que pueden ser aceite y agua, agitados mecánicamente; durante la agitación ambos líquidos tienden a formar gotas pero cuando ésta cesa se separan en dos fases. Si se adiciona un compuesto estabilizante, por ejemplo un emulsificante, una de las fases se vuelve continua y la otra permanece en forma de gotas; la fase continua es también llamada externa y rodea o contiene inmersa a la fase dispersa o interna constituida por gotas.

El proceso de formación de la fase continua es rápido y no es relevante para la estabilidad de la emulsión. La estabilidad es una medida de la duración en que las gotas permanecen dispersas ya que después de un lapso de tiempo tienden a coalescer con otras y separarse como una fase.

El factor decisivo en la formación de una emulsión es la agitación mecánica y por lo tanto el equipo implicado en ella. En casos en que algún componente es sólido a temperatura ambiente, o alguna de las fases es muy viscosa se recurre al calentamiento durante la agitación esto con el fin de obtener una dispersión más eficiente. (4)

2. DEFINICION

El término emulsión se define como un sistema heterogéneo de un líquido disperso en otro en forma de gotas que generalmente exceden 0.1 micras de diámetro. Los dos líquidos son inmiscibles, químicamente no reactivos, y forman sistemas caracterizados por su inestabilidad termodinámica. El material disperso en pequeñas partículas o que existe en forma de pequeños glóbulos es llamado fase interna, dispersa o discontinua; el otro material es conocido como fase externa, continua o medio de dispersión. (1,3,4)

3. CLASIFICACION

Las emulsiones pueden clasificarse de acuerdo con la vía de administración que siguen como Dermatológicas, Orales y Parenterales, sin embargo la clasificación más utilizada se basa en su composición.

Una formulación estable debe contener por lo menos tres componentes, la fase dispersa, el medio de dispersión, y el agente emulsificante. Invariablemente, uno de los líquidos no miscibles es acuoso y el segundo es oleoso; que la fase acuosa o la oleosa sea la fase dispersa depende del agente emulsificante empleado y de las cantidades relativas de las dos fases líquidas. Por lo tanto una emulsión donde el aceite esta disperso en gotitas en

toda la fase acuosa es del tipo aceite en agua; cuando el agua es la fase dispersa y el aceite es el medio de dispersión la emulsión es agua en aceite.

Además de estos dos tipos básicos de emulsión existen sistemas más complejos llamados emulsiones múltiples, destinadas generalmente a demorar la liberación de un componente activo. En este tipo de emulsiones hay tres fases presentando la forma agua/aceite/agua, es decir, que pequeñas gotas individuales de aceite de una emulsión aceite en agua encierran pequeñas gotas de agua; el sistema análogo aceite/agua/aceite encierra gotas de aceite en glóbulos de agua estabilizados en una fase oleosa continua.

Las emulsiones aceite en agua ocasionalmente pueden cambiar al tipo agua en aceite y viceversa, este cambio es conocido como inversión de fases. Teóricamente, la fase dispersa puede ocupar hasta el 74% del volumen y arriba de este valor la emulsión puede invertirse. Sin embargo en la práctica esto no ocurre siempre, se ha observado que la inversión depende de la concentración de emulsificante, y en general altas concentraciones permiten la incorporación de fase interna antes de que tome lugar la inversión del tipo de emulsión.

Las emulsiones del tipo aceite en agua son fáciles de lavar, menos grasosas y en consecuencia menos obvias al tacto que las del tipo agua en aceite. Al aplicar en la piel, parte de la fase continua se evapora incrementando la concentración del fármaco soluble en agua en la capa adherida, el gradiente de concentración a través del estrato corneo es aumentado promoviendo la absorción

percutánea. Para minimizar la precipitación de fármaco y favorecer la biodisponibilidad la formulación puede incluir un cosolvente no volátil miscible con agua como el propilenglicol. (12.18)

4. COMPONENTES

Una emulsión es, como se mencionó anteriormente, un sistema disperso que contiene por lo menos dos fases líquidas no miscibles y un tercer componente indispensable, el agente emulsificante que es adicionado para mejorar su estabilidad evitando la coalescencia. Otros componentes presentes que pueden ayudar a mejorar la apariencia, eficacia o estabilidad del producto incluyen conservadores, antioxidantes, agentes viscosantes, y cuando la emulsión tiene fines terapéuticos uno o más principios activos. (1.4)

a. Fase oleosa

Para formar una emulsión se requiere la presencia de dos líquidos inmiscibles y uno de ellos es generalmente de naturaleza oleosa. Estos materiales son seleccionados después de considerar el uso que se le dará a la emulsión, las propiedades físicas deseadas para el producto, la toxicidad del aceite, la consistencia requerida y las posibles incompatibilidades con otros componentes de la formulación.

Para productos farmacéuticos la fase oleosa puede incluir un ingrediente activo que se distribuirá entre ambas fases de acuerdo con su coeficiente de partición aceite/agua. La absorción del principio activo puede depender de la solubilidad en la fase

oleosa por lo que también debe considerarse para seleccionar adecuadamente el material.

Las sustancias que han sido utilizadas con este propósito incluyen hidrocarburos como aceite mineral, petrolato, polioxiétilenos; ésteres como aceites vegetales, grasas animales, lanolina y productos sintéticos; alcoholes de cadena larga de origen natural y sintético; ácidos grasos de cadena larga; polioxipropilenos; silicones; ceras animales y vegetales. (43)

La elección del volumen o proporción de la fase oleosa depende de otros factores como la consistencia requerida, y la solubilidad del ingrediente activo en ella.

b. Agentes emulsificantes

Los emulsificantes son aditivos simples que generalmente constan de una cadena hidrocarbonada con un grupo polar terminal. La cadena hidrocarbonada es soluble en la fase oleosa y el grupo polar en agua, como resultado de su estructura. Estos agentes actúan en la interfase reduciendo la tensión interfacial, lo que conduce a la estabilización de las gotitas en la fase dispersa.

Es posible diferenciar tres clases de agentes emulsificantes: Los tensoactivos, los coloides hidrofílicos, y los sólidos finamente divididos, aunque estos dos últimos son generalmente empleados como agentes auxiliares de emulsificación.

La elección del agente más adecuado puede ser influenciada por su costo, toxicidad, y resistencia al ataque químico o microbiológico. Además pueden considerarse algunas de sus propiedades deseables tal como la reducción de la tensión

superficial, su rápida adsorción alrededor de las gotitas dispersas en forma de película condensada no adherente que impida la coalescencia, impartir a las gotitas un potencial eléctrico suficiente para asegurar la repulsión mutua, aumentar la viscosidad de la emulsión, y ser efectivo en una concentración relativamente baja. Obviamente no todos los agentes emulsificantes poseen estas cualidades en el mismo grado y además dependen en parte de las propiedades de las dos fases no miscibles del sistema que se considera. (4)

1) Tensoactivos. Los tensoactivos son compuestos orgánicos de peso molecular relativamente alto que se dividen o clasifican de acuerdo con su comportamiento iónico en aniónicos, catiónicos, anfotéricos, y no iónicos.

El tipo iónico está compuesto de un grupo lipofílico y uno hidrofílico, se denominan aniónico o catiónico dependiendo de la naturaleza del ión del grupo activo. Estos agentes de superficie activa aniónicos y catiónicos no son compatibles ya que debido a su carga iónica opuesta tienden a neutralizarse anulando su efecto tensoactivo.

Los tensoactivos no iónicos pueden combinarse con otros del mismo tipo y con aniónicos, catiónicos o anfotéricos. El tipo no iónico se ve menos afectado por la acción de electrolitos que los agentes aniónicos.

Los anfotéricos tienen la propiedad de comportarse como aniónico o catiónico dependiendo del pH del medio en que se encuentre.

- Agentes aniónicos.

Son jabones de alcalis o aminas que son empleados generalmente en la preparaci3n de emulsiones aceite en agua para uso externo ya que son irritantes internamente.

Generalmente se combinan con un agente auxiliar para formar un sistema emulsificante requerido en casi todas las cremas semis3lidas y unguentos.

Ejemplos de ellos son jabones, polipeptidos condensados, monoglic3ridos sulfatados, alquilsulfatos, trioleilfosfatos, duodecibencensulfonatos, sulfosuccinatos.

- Agentes cati3nicos.

En estos tensoactivos el cati3n es generalmente una amina o una sal de amonio cuaternario de alto peso molecular. Muchos de ellos tienen marcada actividad bactericida sobre organismos grampositivos y gramnegativos, aunque son menos efectivos contra esporas, virus y hongos.⁽¹⁸⁾

Son usados en gran variedad de productos, son m3s t3xicos que otros tensoactivos, como ejemplos podemos citar a las alcoxiálquilaminas y cloruro de benzalconio.

- Agentes no i3nicos.

Los agentes no i3nicos no poseen carga y presentan un alto grado de compatibilidad con compuestos ani3nicos, cati3nicos y anfot3ricos.⁽⁴⁾

Su baja toxicidad permite usarlos en productos parenterales, adem3s pueden emplearse en un amplio rango de pH y en la preparaci3n de emulsiones orales.

Entre estos podemos mencionar a los polialcoxi3teres, polialcoxi3steres, polialcoxi3midas, 3steres de sorbit3n, gliceril

ésteres y alcoholes grasos.

- Agentes anfotéricos.

Contienen un grupo ácido y uno básico en la misma molécula, pero su uso es limitado.

Como ejemplos podemos citar a los *N*-alquilaminoácidos y a la lecitina. (11)

2) Coloides hidrofílicos. Son polímeros sensibles al agua, es decir, que se hinchan o solubilizan en ella se pueden emplear como emulsificantes primarios, al favorecer la formación de emulsiones aceite en agua debido a que forman excelentes barreras hidrofílicas, son preferidos, como auxiliares de otros emulsificantes y como agentes viscosantes.

Estos polímeros son arcillas de origen natural y sintético empleadas generalmente para dar viscosidad a la emulsión o para suspender sólidos en algunas preparaciones. Las más comúnmente empleadas son las bentonitas, estas se hinchan en presencia de agua aumentando la viscosidad del medio acuoso a un pH de 8.

Algunas gomas naturales y polímeros hidrofílicos sintéticos utilizados para estabilizar emulsiones incluyen goma arábica, karaya, tragacanto, carragen, alginatos, guar, xantana, derivados de la celulosa, gelatina, etc.

Las gomas pueden exhibir algún tipo de incompatibilidad o inestabilidad dependiendo de la presencia de cationes, del pH, o de otros polímeros presentes. (12)

3) Sólidos finamente divididos Estos sólidos presentan buenas características como emulsificantes, especialmente cuando se combinan con un tensoactivo o macromoléculas que aumentan la

viscosidad.

Entre los más empleados podemos mencionar a los sólidos inorgánicos polares como los hidróxidos de metales pesados, algunos pigmentos y arcillas no hinchables, y los sólidos no polares como el carbón o el gliceriltriesterato.⁽⁴⁾

c. Conservadores.

Las emulsiones son especialmente susceptibles a la contaminación por hongos y levaduras lo que puede traer como consecuencia la decoloración o separación de las fases de la emulsión, además de peligros tóxicos para el consumidor.

Componentes tales como los polipéptidos, carbohidratos y esteroides proporcionan un medio de cultivo ideal para muchos tipos de microorganismos. Debido a esto es necesario incluir algún conservador o una mezcla de ellos en la formulación.

Las fuentes de contaminación microbiana pueden ser muchas, por ejemplo las materias primas particularmente las de origen natural, el agua empleada en la fabricación, el equipo usado para su manufactura o llenado, el material de empaque, el incumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura por parte del personal de planta.

Alternativamente puede ser resultado de la invasión de microorganismos oportunistas, o bien el mismo consumidor puede inocular el producto durante su uso.

En vista de que cualquiera de estas posibilidades puede llevar a la contaminación del producto es importante proteger a la emulsión mediante el uso de un conservador o un sistema de

conservadores. (13)

Al igual que otros ingredientes de la formulación, el sistema antimicrobiano debe poseer ciertas características, baja toxicidad, estabilidad al calor y almacenaje, ser compatible químicamente, de costo razonable, además de tener sabor, olor y color aceptables. También debe ser eficaz contra la variedad de contaminantes más comunes como hongos, levaduras y bacterias.

La concentración requerida en una emulsión depende de su capacidad para interactuar con el microorganismo y de la fase en que reside, esto puede ser en la acuosa, en la oleosa o en ambas, por tanto debe estar disponible, a niveles efectivos en ambas fases. Debido a esto generalmente se incluye un conservador soluble en la fase acuosa y otro en la fase oleosa.

Entre los problemas más complejos que suelen presentarse por el uso de conservadores está la interacción con algunos de los componentes de la formulación provocando su inactivación. Otros factores que pueden afectar su disponibilidad son el pH, que ejerce mayor influencia sobre compuestos con grupos ácidos o fenólicos ya que son completamente inactivos en forma de aniones, el volumen de las fases, el grado de aereación durante la preparación, y especialmente la presencia de saborizantes o perfumes pueden alterar las propiedades antimicrobianas.

Frecuentemente la combinación de conservadores muestra un aumento en la efectividad de su acción ya que amplían el espectro de actividad antimicrobiana o presentan un comportamiento sinérgico. La elección de un conservador para una emulsión es muchas veces empírica, requiriendo un análisis microbiológico

riguroso para determinar si el producto es adecuadamente preservado. (4)

d. Antioxidante

Muchas preparaciones farmacéuticas sufren deterioro durante su almacenaje debido a que el ingrediente activo o algún componente de la formulación se oxida en presencia de pequeñas cantidades de oxígeno atmosférico. Esta descomposición puede ser significativa en emulsiones ya que durante el proceso de emulsificación puede introducirse aire en el producto.

El sistema antioxidante es determinado por los componentes de la formulación, y la selección de compuestos depende de factores como toxicidad, irritabilidad, potencia, compatibilidad, olor, solubilidad, y estabilidad. Frecuentemente se utilizan dos antioxidantes buscando su efecto sinérgico.

Los antioxidantes son clasificados en tres grupos. El primero comprende a los auténticos antioxidantes que probablemente inhiben la oxidación al reaccionar con los radicales libres bloqueando la reacción en cadena. Entre estos se encuentran tocoferoles, alquilgalatos, butilhidroxitolueno y butilhidroxianisól; son comunmente usados en concentraciones de 0.001 a 0.1%.

El segundo grupo esta comprendido por los agentes reductores, tienen un bajo potencial redox por lo que son más rápidamente oxidados aunque también pueden reaccionar con radicales libres. Ejemplos son los ácidos ascórbico e isoascórbico, sales de sodio y potasio del ácido sulfuroso.

El tercer grupo de antioxidantes incluye a los sinérgicos, son

agentes quelantes o secuestrantes que poseen bajo efecto antioxidante pero ayudan a los auténticos al reaccionar con iones de metales pesados que catalizan la oxidación. (3)

Entre ellos se encuentra el ácido cítrico, tartárico, edeato disódico, lecitina y ésteres del ácido tiopropiónico.

e. Principio Activo

El ingrediente activo es una sustancia de origen natural o sintético que posee alguna actividad farmacológica que se caracteriza por sus propiedades físicas y químicas.

Dentro de las emulsiones lo podemos encontrar en cualquiera de las fases, esto depende de su solubilidad y de su coeficiente de partición principalmente, puede estar en solución o como partículas suspendidas. La cantidad presente está en función de su potencia y del nivel terapéutico que se pretende alcanzar. (4)

5. PREPARACION DE EMULSIONES

En el proceso de emulsificación, el método de adición de la fase oleosa o acuosa, la velocidad de adición, la temperatura de cada fase, y la velocidad de enfriamiento después del mezclado, tienen un efecto considerable en la distribución de tamaños de las gotas, viscosidad y estabilidad de la emulsión final.

En la preparación de emulsiones aceite en agua, la fase oleosa es generalmente adicionada a la fase acuosa. Sin embargo se prefiere la técnica de inversión en la cual se adiciona la fase

acuosa a la oleosa; por este proceso inicialmente se forma una emulsión agua en aceite, al aumentar el volumen de agua llega el punto en el que se invierte el sistema dando origen a la emulsión aceite en agua.

Cuando se prepara una emulsion agua en aceite, la fase acuosa se adiciona lentamente a la fase oleosa agitando constantemente. Generalmente estas emulsiones son posteriormente homogenizadas para subdividir los glóbulos en la fase interna incrementando con ello su estabilidad y proporcionandoles brillo.

La práctica común es preparar la fase oleosa conteniendo todos los ingredientes solubles en ella, calentando 50 a 100°C arriba del punto de fusión más alto de los ingredientes. La fase acuosa se calienta a la misma temperatura y posteriormente ambas fases se mezclan. La temperatura no debe exceder generalmente de los 85°C ya que puede resultar en la degradación de los componentes más sensibles. La agitación debe permanecer constante durante la adición de una fase a otra, cuando se ha formado la emulsión se enfría el producto para pasar después a ser empacado. La velocidad de enfriamiento es importante ya que determina la textura y la consistencia final del producto. (8,13)

a. Equipo

Existen varios tipos de equipo para la emulsificación, se divide generalmente en cuatro categorías: Agitadores mecánicos, homogenizadores, ultrasonificadores y molinos coloidales.

1) Agitadores mecánicos. A través del uso de agitadores mecánicos se puede formar una emulsión por medio de varias

propelas montadas en un eje, que es colocado directamente en el sistema a emulsificar. Cuando se usa propiamente con agentes emulsificantes adecuados, la agitación con propelas da como resultado un tamaño de partícula tan fino como un homogenizador o un molino. El mezclador tipo propela puede ser ajustado manualmente en la vasija de mezclado para alcanzar la máxima turbulencia. El ángulo de entrada y la profundidad de la propela pueden ser variadas para prevenir la aereación; la velocidad de la propela también es muy importante ya que una alta velocidad puede introducir aire al producto, pero un mezclado muy lento puede no formar una emulsión satisfactoria.

Si se requiere una agitación vigorosa se pueden emplear mezcladores tipo turbina, necesitan poca energía y son capaces de manejar grandes cantidades de producto al igual que el tipo propela.

La mayor utilidad de estos agitadores es para el mezclado de emulsiones que se preparan por fusión de ceras seguido de enfriamiento lento. (4)

2) Homogenizadores. La dispersión uniforme de un fármaco insoluble en un semisólido, así como la disminución en el tamaño de agregados puede alcanzarse al pasar un ungüento o una crema a través de un homogenizador o un molino.

La disminución del tamaño de partícula tiene lugar cuando el material es forzado a pasar a través de un orificio graduado ejerciendo cierta presión.

La homogenización se realiza principalmente con dos fines, mezclar los ingredientes de la emulsión y al pasarlos a través del

homogenizador producir el producto final, o bien, pasar la emulsión que ya ha sido preparada para disminuir el tamaño de partícula y obtener un mayor grado de uniformidad y estabilidad.

Desde el punto de vista reológico, la homogenización generalmente incrementa la consistencia de una emulsión semisólida debido al aumento de partículas emulsificadas. Otros productos mantienen su viscosidad si no son homogenizados.

La consistencia puede ser afectada por el número de pasos a través del homogenizador, la presión usada y el tipo de válvula del homogenizador. (4.18)

3) Ultrasonificadores. La energía ultrasónica puede utilizarse para producir emulsiones. Este equipo es útil para preparar emulsiones fluidas de viscosidad moderada y tamaño de partícula extremadamente pequeño. Se basa en el principio de Pohlman, la dispersión es forzada a través de un orificio a una presión moderada y se hace incidir sobre una hoja. El rango de presión requerida es aproximadamente de 150 a 350 psi y provoca la vibración rápida de la hoja produciendo una nota ultrasónica. (4)

4) Molino coloidal. Las preparaciones que contienen sólidos suspendidos requieren un molino para asegurar un tamaño fino de partícula del material en suspensión. El molino coloidal se usa frecuentemente para homogenizar suspensiones y emulsiones con tamaños de partícula menores a una micra. Se utilizan también para moler sólidos primariamente y para la dispersión de suspensiones que contienen sólidos pobremente humectados, así como para preparar emulsiones relativamente viscosas.

El molino coloidal consta de un rotor y un estator con una superficie cónica, entre ellos existe un espacio libre de 0.058mm a 0.762mm. La velocidad del rotor es de 20,000 rpm. como máximo. El material debe ser premolido tan fino como sea posible para evitar daños al molino. (48)

6. PROPIEDADES DE LAS EMULSIONES

a. Apariencia

Las emulsiones pueden variar en su apariencia debido a su viscosidad, características de flujo, brillo, suavidad, textura, y opacidad; también son variables en cuanto a la sensación al aplicarlas debido a su carácter graso, adhesividad, humectabilidad y su tiempo de secado.

Estas propiedades, incluyendo la estabilidad y tipo de emulsión, dependen de las propiedades físicas y químicas de las fases oleosa y acuosa, del volumen de ambas, la concentración del agente emulsificante, el orden de adición de los ingredientes, temperatura de emulsificación, tipo de equipo usado, método y velocidad de enfriamiento. (49)

b. Tamaño de partícula

La viscosidad y apariencia de las emulsiones es controlada en parte por el tamaño de partícula de la fase dispersa y de la proporción, de la misma. Si el tamaño de partícula es mayor a una micra la emulsión es blanca lechosa, esta impresión visual de

blancura se debe a la dispersión de la luz y a la diferencia de índices de refracción de la fase dispersa y el medio de dispersión. Cuando disminuye el tamaño de las partículas dispersas la emulsión cambia de blanco lechoso a transparente. Si la fase dispersa es reducida por abajo de 0.1 micras, como resultado se obtienen microemulsiones o emulsiones micelares. 46

El tamaño de partícula de una emulsión generalmente se expresa como el diámetro de los glóbulos de la fase interna; si el tamaño no es uniforme se emplea el tamaño de partícula más frecuente.

El tamaño encontrado depende del tipo y cantidad de emulsificante, de la cantidad de trabajo aplicado para la preparación de la emulsión, y del orden de adición de los ingredientes. La sedimentación o cremado y la atracción entre partículas es mínima bajo condiciones adecuadas.

Cuando el tamaño de partícula de la fase dispersa disminuye la emulsión se vuelve más estable; en realidad, este parámetro permite monitorear la estabilidad de la emulsión via microscopio. 47

El análisis de tamaño de partícula se realiza por varios métodos, el más ampliamente utilizado es la determinación del tamaño de gota por observación de la emulsión usando un microscopio óptico común equipado con micrómetro.

c. pH

El pH tiene gran importancia para las emulsiones farmacéuticas. La piel generalmente posee un pH en un rango de 4 a 8 y cuando éste es alterado por la aplicación de un producto tópico tiende a

ajustarlo dentro de dicho intervalo. Con el fin de preservar este pH muchas emulsiones son ajustadas a estos valores. (4,18)

d. Viscosidad

La viscosidad es probablemente una de las propiedades más importantes de las emulsiones, sus variaciones son generalmente obvias al consumidor. Sus cambios frecuentemente indican otros cambios en el producto que pueden disminuir su efectividad. Las fluctuaciones de esta propiedad durante el almacenaje son el mayor problema de una emulsión.

La viscosidad o consistencia juega un papel importante en la valoración del producto por parte del paciente, e influyen en su aceptabilidad. Es un parámetro importante para las emulsiones tópicas por el tipo de envase requerido.

Esta propiedad puede ser controlada por el incremento de la viscosidad en alguna de las fases. En el caso de emulsiones aceite en agua puede obtenerse adicionando gomas naturales y sintéticas, arcillas y ciertos emulsificantes. Para emulsiones agua en aceite se emplean jabones de metales polivalentes, ceras de alto punto de fusión y resinas.

Existen diversos tipos de viscosímetros para determinar esta propiedad. (8,13,16)

7. ESTABILIDAD DE LAS EMULSIONES

Una emulsión bien formulada debe satisfacer varios criterios,

probablemente el requisito más importante es que la emulsión debe poseer buena estabilidad física, ya que sin ella puede formar nuevamente dos fases separadas. Sin embargo, la estabilidad química de los diversos componentes de la emulsión también merece atención ya que estos materiales pueden ser más propensos a la degradación en estado emulsionado que cuando existen como fase definida. En este caso nos enfocaremos únicamente a la estabilidad física.

La estabilidad física de una emulsión depende de muchos factores, entre ellos las propiedades del agente emulsificante.

Los tres factores asociados a la estabilidad física son, el movimiento de las gotitas dispersas hacia arriba o abajo en relación con la fase continua lo que se denomina cremado o sedimentación respectivamente, la floculación y posible coalescencia de las gotas de la fase dispersa para formar las fases separadas, y la inversión por la cual una emulsión aceite en agua se transforma en agua en aceite y viceversa. (2,4,19)

a. Cremado y sedimentación

La formación de crema o cremado es el movimiento hacia arriba de las gotitas con respecto a la fase dispersa, y la sedimentación, el proceso inverso, se refiere al movimiento hacia abajo de las partículas o glóbulos.

Estos procesos se pueden presentar en cualquier emulsión y ello depende de las densidades de la fase dispersa y continua, ambos procesos son indeseables en un producto farmacéutico en el que la homogeneidad es esencial para la administración de dosis correctas

y uniformes. Además los dos provocan un acercamiento entre las partículas que puede conducir al sistema a la coalescencia, que representa un problema más serio por ser un fenómeno irreversible.

La velocidad con la cual una gotita o partícula esférica sedimenta en un líquido está regida por la ley de Stokes, cuya ecuación señala los factores que influyen en la velocidad de sedimentación o cremado, entre los que se encuentran el diámetro de las gotitas suspendidas, la viscosidad del medio de dispersión, y la diferencia de densidad entre las fases.

Entre los métodos empleados para disminuir o evitar estos procesos está la reducción del tamaño de partícula, sin embargo es difícil hacerlo a menos de 0.1 micras. Un método más empleado es aumentar la viscosidad de la fase continua. (2)

b. Agregación y Coalescencia

La formación de crema y la sedimentación son indeseables, sin embargo no siempre separan la emulsión ya que las gotas dispersas mantienen su individualidad y vuelven a dispersarse agitando suavemente. En términos de estabilidad son más graves los procesos de agregación y coalescencia.

En el primer caso las gotitas se acercan pero no llegan a fusionarse, mientras que en la coalescencia las gotas se fusionan completamente disminuyendo el número de éstas hasta llegar a la separación de las fases. La agregación precede a la coalescencia en las emulsiones, pero ésta no siempre sigue a la primera que es reversible hasta cierto punto, no obstante puede acelerar la formación de crema o la sedimentación ya que el agregado se

comporta como una sola gota.

La agregación se relaciona con el potencial eléctrico de las gotas, mientras que la coalescencia depende de las propiedades estructurales de la película interfacial. Si la emulsión se estabilizó con emulsificantes de tipo tensoactivo existen películas monomoleculares que por su elasticidad y cohesividad evitan la coalescencia. (19)

c. Inversión

Una emulsión se invierte cuando pasa del tipo aceite en agua a agua en aceite y viceversa. Este fenómeno puede presentarse por la adición de un electrolito o al cambiar la relación fase volumen.

La inversión de fases puede evitarse disminuyendo la tensión superficial utilizando el agente emulsificante más adecuado en la formulación, en la concentración adecuada. (4,12)

E. Estudios de Estabilidad Acelerada

1. ASPECTOS GENERALES

En el diseño y evaluación de una forma de dosificación, la estabilidad de un ingrediente activo es el criterio tal vez más importante en la aceptación de una formulación. Existen varias formas de inestabilidad que pueden conducir al rechazo de un producto.

La degradación química del principio activo lleva a la pérdida substancial de la cantidad terapéutica en la forma de dosificación. Puede darse el caso de que la cantidad degradada no sea significativa pero que se formen productos tóxicos. La inestabilidad también puede traer como consecuencia la baja biodisponibilidad por la pérdida de producto o por la formación de productos tóxicos de degradación, esto puede provocar a su vez la disminución en la eficacia de la forma de dosificación. Este fenómeno también puede tener origen en cambios físicos o químicos de los excipientes independientemente de la degradación del ingrediente activo.

Los cambios en la apariencia física de la forma farmacéutica también son importantes, por ejemplo, el moteado en las tabletas, el cremado en las emulsiones o el "caking" en las suspensiones. Aún cuando la eficacia terapéutica no siempre es afectada por estos cambios, la apariencia puede provocar la pérdida de confianza al producto por parte del consumidor. (8)

2. FORMAS DE DEGRADACION FARMACEUTICA

La mayoría de los fármacos son moléculas orgánicas y sus reacciones de degradación son similares a las descritas para compuestos en química orgánica, pero generalmente involucran al componente activo en concentraciones relativamente bajas.

La descomposición del fármaco es generalmente mediada por la reacción con medios químicos relativamente inertes o por estímulos

como agua, oxígeno o luz.

Las reacciones a temperatura ambiente y en ocasiones bajo refrigeración, requieren de meses o años para llevarse a cabo.

Las rutas de degradación se describen como químicas cuando se forman nuevas entidades químicas como resultado de la descomposición del fármaco, y como físicas cuando la pérdida de fármaco no produce productos químicos diferentes. (1)

a. Rutas de degradación química

Existen diversas rutas químicas por las cuales un fármaco puede degradarse. Entre ellas podemos mencionar la solvólisis, oxidación, fotólisis, deshidratación, racemización, y algunas incompatibilidades. (1,2)

b. Rutas de degradación física

1) Polimorfismo Los polimorfos son formas cristalinas diferentes del mismo compuesto, generalmente son preparados por cristalización del fármaco de diferentes disolventes bajo diversas condiciones.

Debido a la diferencia en su energía cristalina el polimorfo más energético puede transformarse en el más estable. La importancia de estos cambios radica en que pueden exhibirse diferencias significativas en parámetros fisicoquímicos como solubilidad y punto de fusión. De esta manera la conversión de un polimorfo en otro dentro de una forma de dosificación puede ocasionar cambios drásticos en las características físicas del fármaco. (1,3)

2) Vaporización. Algunos fármacos y adyuvantes farmacéuticos poseen una presión de vapor a temperatura ambiente suficientemente alta que les permite volatilizarse del envase que los contiene causando la pérdida de fármaco. Esta no es estrictamente una vía de degradación, pero es un fenómeno que puede afectar la efectividad del producto. (19)

3) Envejecimiento. Este es un proceso a través del cual se presentan cambios en las características de desintegración y disolución de algunas formas de dosificación que han sufrido cambios fisicoquímicos inexplicables en las propiedades de los componentes inertes o del principio activo. Al haber cambios en el comportamiento de desintegración y disolución en consecuencia se modifica la absorción del fármaco, de esta manera al presentarse cambios por el envejecimiento del producto, pueden presentarse problemas en la biodisponibilidad del fármaco. (20)

4) Adsorción. Ciertos compuestos químicos poseen una alta afinidad por la superficie del envase que los contiene y tienden a adsorberse en ella. Esto depende de la actividad termodinámica relativa de las especies en solución comparada con la de la superficie. (20)

Algunos conservadores son susceptibles de este fenómeno, entre ellos los parabenos, fenol, y ácido p-hidrobenzoico.

3. PRUEBAS DE ESTABILIDAD

En el desarrollo de un nuevo medicamento, las pruebas de

estabilidad representan uno de los aspectos más importantes. Estas generalmente involucran al menos dos etapas, primero las pruebas aceleradas a un prototipo y segundo, el almacenaje bajo las posibles condiciones de uso.

El alcance de las pruebas debe ser tan amplio como sea posible, pero los principales peligros o cambios generalmente pueden ser previstos si se conocen las propiedades químicas y físicas del fármaco, excipientes, y material de empaque.

Cuando se planea un esquema de pruebas de estabilidad deben considerarse algunos factores inherentes al fármaco y a las condiciones de su venta. (6)

a. Química del fármaco

Antes de diseñar las pruebas de estabilidad, es esencial entender la química del fármaco, y particularmente conocer su ruta de degradación bajo condiciones tales como calor, humedad, cambios de pH, y oxidación.

También es importante conocer posibles impurezas y estudiar su efecto catalítico en la descomposición. (12)

b. Métodos analíticos

Es esencial tener un método analítico específico para el principio activo con el fin de realizar su cuantificación, es común el uso de métodos indicativos de estabilidad. En algunos casos también se requieren métodos de ensayos biológicos y métodos para cuantificar los posibles productos de degradación. (13)

c. Posible territorio de venta

Parte de la información básica para el desarrollo de una formulación satisfactoria incluye el territorio en el que se venderá el producto. Es importante establecer las condiciones de temperatura y humedad extremas a las que posiblemente esté expuesto el producto durante su almacenamiento y venta y de esta manera ajustar adecuadamente las pruebas de estabilidad. (12)

El frío extremo puede impedir o retrasar cambios químicos pero puede causar molestos y frecuentemente peligrosos cambios físicos, tal como cristalización de soluciones, cambios en el tamaño de partícula de suspensiones, y el congelamiento de la fase acuosa en un sistema disperso.

Las temperaturas elevadas aceleran cambios que son particularmente más serios si son acompañados por una alta humedad relativa, como ocurre con los países tropicales.

En la práctica, esto normalmente señala las fluctuaciones de temperatura que pueden presentarse entre el día y la noche. (13)

d. Variación entre lotes

Es un error común tomar un prototipo y asumir que su comportamiento de estabilidad puede ser característico de un producto.

Las muestras tomadas para prueba deben ser representativas de un lote, además es conveniente realizarlas al menos por duplicado buscando mayor confiabilidad en el estudio.

e. Envases

El envase es obviamente una parte integral del producto por lo que todo material propuesto debe incluirse en el esquema de pruebas de estabilidad. Es importante determinar si el envase es responsable de cualquier cambio observado por lo que debe contarse con una muestra control en un material inerte como las ámpulas de vidrio. (13)

4. LA ECUACION DE ARRHENIUS Y PRUEBAS DE ESTABILIDAD ACCELERADA

La clásica ecuación de Arrhenius está dada por la siguiente expresión $\ln k_1/k_2 = Ea/R (1/T_2 - 1/T_1)$ en donde Ea es la energía de activación, 1 y 2 son los subíndices que denotan diferentes condiciones de temperatura, R es la constante de los gases, k es una constante dependiente de la temperatura y T es la temperatura absoluta.

Al graficar $\ln k$ como una función de $1/T$ se obtiene una relación lineal. (14)

De esta manera es posible conducir experimentos cinéticos a temperaturas elevadas y obtener constantes de velocidad estimadas para temperaturas bajas por extrapolación en la curva de Arrhenius. Este procedimiento se conoce como las pruebas de estabilidad acelerada y se apoya con un estudio a temperatura ambiente.

La magnitud de la energía de activación depende del tipo de

reacción y se obtiene de la pendiente de la recta, además es independiente de la temperatura, debemos recordar que la temperatura es un parámetro que no cambia el mecanismo de una reacción sin embargo, en ocasiones esto puede no ser valido observando comportamientos no lineales para formas farmacéuticas.

Existen varios factores que parecen influir y explican dicho comportamiento no lineal. A temperaturas elevadas puede haber una redistribución o evaporación de la humedad presente en la forma farmacéutica o en su envase.

Puede presentarse una vía degradativa adicional por arriba de una temperatura umbral, o bien la participación de algunos ingredientes en la degradación es dependiente de la temperatura. Otro factor podría ser que algunas formas farmacéuticas, tal como cremas, ungüentos y emulsiones sean alteradas en su forma física a temperaturas elevadas por ejemplo pueden sufrir licuefacción, provocando con ello cambios en el mecanismo de reacción. (1,10,11)

5. FACTORES QUE AFECTAN LA ESTABILIDAD

Una forma de intentar mejorar la estabilidad de un fármaco que se degrada fácilmente es a través del estudio de los factores que lo afectan.

a. pH

El pH de la solución del fármaco puede afectar drásticamente su estabilidad. Dependiendo del tipo de reacción y su mecanismo, un

cambio de sólo una unidad de pH puede cambiar en más de 10 veces el valor de la constante de velocidad de reacción.

Cuando el fármaco es formulado en solución es indispensable construir un perfil de pH y obtener un valor óptimo para su estabilidad. (18)

d. Solvente

En muchas formas farmacéuticas puede ser necesaria la incorporación de solventes miscibles con agua para solubilizar al ingrediente activo. Estos solventes generalmente son alcoholes de bajo peso molecular como etanol, propilenglicol, y glicerina, o alcoholes poliméricos como los polietilenglicoles. Su efecto puede ser complicado y difícil de predecir. Además de alterar los coeficientes de actividad de las moléculas reactantes y el estado de transición, las variaciones del sistema solvente pueden traer consigo cambios en parámetros fisicoquímicos como pKa, tensión superficial, y viscosidad, afectando indirectamente la velocidad de la reacción, y en algunos casos generando una reacción adicional. (19)

c. Solubilidad

Algunos fármacos son muy inestables en soluciones acuosas ya que son susceptibles a hidrolizarse. Un método útil para estabilizar dichos compuestos en formas farmacéuticas líquidas es preparar su sal insoluble y formularlos en suspensiones. Al disminuir la solubilidad del ingrediente activo en una suspensión disminuye la cantidad disponible para la hidrólisis. (20)

d. Aditivos

1) Salas amortiguadoras. En algunas soluciones es necesario el uso de sales amortiguadoras para mantener el pH óptimo de la formulación. Estas sales pueden afectar la velocidad de degradación del fármaco por varios caminos, puede ser por aumento de la fuerza iónica, cambios en el valor de pka, y en algunos casos provocan catálisis ácida o básica. (19)

2) Tensoactivos. La adición de agentes desuperficie activa pueden acelerar o retardar la degradación de un fármaco. Puede presentarse catálisis micelar, pero en algunos casos el tensoactivo funciona como estabilizador. (4)

e. Otros Factores

Factores como luz y humedad pueden afectar adversamente la estabilidad de un fármaco. Aunque se ha estudiado menos que los efectos de pH y temperatura, la relación entre la intensidad de la luz y la degradación es muy importante y existen relaciones matemáticas que la describen.

El efecto de la humedad se asocia con reacciones de hidrólisis debidas a la presión de vapor del agua en el sistema. Las condiciones de humedad se relacionan con las reacciones de descarboxilación. (20)

F. MONOGRAFÍAS

1. CARISOPRODOL

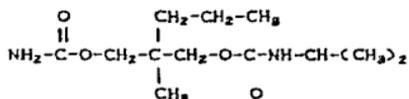
a. Nombre químico:

N-Isopropilmeprobamato

2-Carbamoiloximetil-2-isopropilcarbamoiloximetilpentano

2-Metil-2-propiltrimetilencarbamatoisopropilcarbamato

b. Estructura química:



c. Fórmula molecular:



d. Peso molecular:

260.3 g/mol

e. Apariencia:

Polvo blanco cristalino con ligero olor característico y sabor amargo.

f. Solubilidad:

Soluble 1 en 2083 de agua, 1 en 2.5 de alcohol y acetona, 1 en

2.3 de cloroformo. Insoluble en aceites vegetales.

g. Punto de fusión:

91° - 94° C

h. Propiedades Farmacológicas:

Es un fármaco relajante muscular que actúa a nivel del sistema nervioso central, posee actividad anticolinérgica débil, también tiene propiedades analgésicas y antipiréticas.

Se sugiere su uso en dolor asociado a espasmo muscular agudo tal como tortícolis, fracturas, dislocaciones y torceduras.

Su administración puede reducir la actividad espontánea y el tono de los músculos esqueléticos.

Los relajantes musculares de acción central como Carisoprodol suelen producir somnolencia, vahídos, cefalalgia, visión borrosa, debilidad, letargo, ataxia, y nistagmo como efectos secundarios. También se observan náuseas, vómito, pirosis, y molestias abdominales, especialmente después de las dosis orales grandes.

Las reacciones de hipersensibilidad incluyen erupciones dérmicas prurito, y en casos raros reacciones anafilactoides y leucopenia.

La inyección intravenosa o la ingestión de dosis grandes puede producir hipotensión, taquicardia, parálisis flácida, depresión respiratoria y muerte.

Absorción, metabolismo, y eliminación.

Se absorbe en el tracto gastrointestinal después de su administración oral; es metabolizado en el hígado principalmente a

meprobamato, hidroximeprobamato y sus conjugados glucurónidos. Menos del 1% de la dosis es excretado en la orina como fármaco inalterado en 24 horas y aproximadamente 5% como meprobamato en el mismo período.

Atraviesa la placenta y es distribuido en cantidad sustancial en la leche materna. (22)

No existen datos reportados de absorción percutánea por lo que habrá que evaluarse dicha característica al finalizar el desarrollo de la formulación. Se conocen diversas formas de evaluar la absorción que puede ser *in vitro* o *in vivo*, sin embargo en algunos casos la correlación entre ambos métodos es muy baja, pero en otros casos (la minoría) se presenta un alto grado de correlación de los mismos.

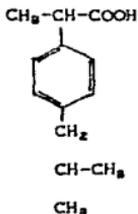
Debe considerarse por otro lado el alto costo que representa una evaluación *in vivo*, por lo que es conveniente realizar las primeras pruebas por el proceso *in vitro*. (21,22,23)

2. IBUPROFEN

a. Nombre químico:

Ácido 2-(4-isobutilfenil)propiónico.

b. Estructura química:



c. Fórmula molecular:



d. Peso molecular:

206.3 g/mol

e. Apariencia:

Polvo o cristales blancos o casi blancos, con ligero olor y sabor característico.

f. Solubilidad:

Prácticamente insoluble en agua, soluble 1 en 1.5 de alcohol, 1 en 1 de cloroformo, 1 en 2 de éter, y 1 en 1.5 de acetona, soluble en soluciones acuosas de hidróxidos y carbonatos.⁽²³⁾

g. Punto de fusión:

75° - 78° C

h. Propiedades Farmacológicas:

Ibuprofén es un derivado del ácido fenilpropiónico que posee propiedades antiinflamatorias, antipiréticas y analgésicas, es un inhibidor de prostaglandinsintetasas.

Es empleado en el tratamiento de artritis reumatoide, osteoartritis, dismenorrea, migraña, y dolor postoperatorio.

En dosis bajas, el Ibuprofén quizá brinde alivio del dolor sin efecto antiinflamatorio objetivo. En comparación con la aspirina, causa menos hemorragia oculta y menores quejas de molestias gastrointestinales. Sin embargo, se ha informado de exacerbaciones de úlcera péptica y no se ha comprobado plenamente su eficacia ni su inocuidad para tratamiento a largo plazo.⁽²²⁾

Los efectos adversos que se han observado incluyen disturbios gastrointestinales, como ulceración y sangrado, dolor de cabeza, vértigo, erupciones de la piel, prurito, edema, depresión, adormecimiento, insomnio, visión borrosa y otras reacciones oculares. Ocasionalmente ocurren reacciones de hipersensibilidad, anomalías hepáticas y renales, agranulocitosis y trombocitopenia.⁽²²⁾

Absorción, metabolismo, y eliminación.

Ibuprofén es fácil y casi completamente absorbido en el tracto gastrointestinal después de su administración oral, alcanzando su concentración máxima en la circulación en una hora y media. Más del 80% de la dosis es excretada en la orina en 24 horas, incluyendo aproximadamente 9% de la dosis como el ácido 2-hidroxi metabolito, 17% como hidroxil metabolito conjugado,

aproximadamente 16% como el 2-carboxi metabolito, y menos del 10% de la dosis se excreta inalterado.

Para el caso de Ibuprofén si existen reportes de absorción percutánea *in vitro*, planteándose también la posibilidad de hacer el estudio *in vivo*. (US.21.22.23)

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente la mayoría de los agentes analgésicos antiinflamatorios se encuentran disponibles en formas de dosificación orales, pero también es cierto que éstos generalmente traen consigo efectos secundarios estando entre los más importantes los trastornos gastrointestinales. (21)

Los derivados del ácido propiónico, entre los que se incluye Ibuprofén, representan un nuevo grupo de agentes efectivos de utilidad semejante a la aspirina. Estos fármacos ofrecen ventajas sobre la aspirina, indometacina, y derivados de la pirazolona para muchos pacientes ya que son mejor tolerados. Sin embargo, los derivados del ácido propiónico comparten casi todas las características nocivas de este grupo de fármacos. (21)

Ibuprofén fue el primero de estos agentes que entró en uso general, no obstante se emplea para un efecto sistémico, ya que no se encontraron reportes de una forma de dosificación tópica en el mercado, por lo que pensamos es importante el desarrollo de una forma farmacéutica que lo contenga y se administre por dicha vía.

Entre los padecimientos para los cuales es comunmente empleado como agente terapéutico Ibuprofén, se encuentra la artritis reumatoide, padecimiento encontrado con mayor frecuencia en personas de edad avanzada. También se emplea en dolores que van

desde leves hasta postoperatorios. (21,20)

Todo ello hace más atractivo desarrollo de este producto. Por otro lado un campo en el cual podría tener aplicación sería en el deportivo, ya que se dispondría de un agente analgésico y antiinflamatorio de efecto local, que también incluya un relajante muscular sugerido en dolores asociados con espasmos musculares, fracturas, dislocaciones y torceduras tal como Carisoprodol. El producto representaría una gran ventaja para este tipo de padecimientos considerando que no se tiene conocimiento de que exista en el mercado una crema que contenga ambos principios activos.

Por otra parte, las emulsiones son formas farmacéuticas muy usadas ya que se aplican fácilmente y son menos perceptibles que una forma no emulsificada lo que contribuye a su aceptación. (20)

III. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Desarrollar una forma farmacéutica semisólida que contenga a los principios activos Ibuprofén y Carisoprodol.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Realizar los estudios de preformulación que permitan seleccionar los excipientes más adecuados para el desarrollo de la forma farmacéutica semisólida que contenga a Ibuprofén y Carisoprodol.

- Desarrollar una formulación para una forma farmacéutica semisólida que contenga a Ibuprofén y Carisoprodol.

- Llevar a cabo estudios de estabilidad que permitan evaluar las características físicas del producto obtenido y proponer las modificaciones pertinentes.

IV. HIPOTESIS DE TRABAJO

La aplicación correcta de la metodología establecida en los procesos de desarrollo, así como el trabajo experimental en las etapas de preformulación y formulación, permitirá llegar a la obtención de una formulación para una forma farmacéutica semisólida que cumpla con las especificaciones oficiales y las del propio laboratorio.

V. DESARROLLO EXPERIMENTAL

A. Material y Equipo

MATERIAL	DESCRIPCION
Vasos de precipitados Pyrex.	250 y 500 ml.
Pipetas graduadas Pyrex.	1, 2, 5, y 10 ml.
Pipetas Pasteur.	
Tubos de ensayo con tapón de baquelita Pyrex.	Diversos tamaños.
Morteros con pistilo PIMSA.	Porcelana.
Portaobjetos.	
Probetas Pyrex.	50 y 100 ml.
Barras magnéticas Bel-art.	Diversos tamaños.
Termómetro Taylor.	-20 a 150 Grados C.
Espátulas Cromo-Níquel.	
Picnómetro para semisólidos Pyrex.	
Tubos colapsibles de estaño.	

EQUIPO	DESCRIPCION
Estufas para estabilidad.	Hotpack M 317522.
Homogenizador de pistón.	Erweka.
Balanza analítica digital.	Mettler PM200.
Microscopio óptico.	Wild Heerbrugg.
Ro-Tap.	Erweka.
Potenciómetro.	Beckman pHmeter 45.
Agitador tipo propela caframo.	Wiarion Ont.
Parrillas de calentamiento.	Thermolyne Nuova.

B. Métodos

1. PRUEBAS DE INCOMPATIBILIDAD

Para este estudio se sometieron ambos principios activos y los excipientes seleccionados como posibles componentes de la formulación a condiciones extremas de temperatura y humedad.

Los criterios seguidos en la selección de excipientes fueron la existencia de éstos en el laboratorio, o bien aquéllos de fácil adquisición, su costo, y los reportes encontrados en la bibliografía.

Estas pruebas se llevaron a cabo empleando el siguiente procedimiento: Hacer una mezcla física de Ibuprofén y

Carisoprodol en una proporción 1:1 (p/p) en un frasco ámbar con tapón de rosca. Para cada excipiente a probar, preparar una mezcla en la misma proporción con cada uno de los principios activos empleando el mismo material de empaque.

Someter las muestras a temperaturas de 37° 80% H.R., 45° 50% H.R. y 60° 50% H.R., realizar la evaluación visual cada 15 días, durante 3 meses.

Mantener un control para cada mezcla principio activo-excipiente, excipientes y principio activo solos a temperatura ambiente.

2. GRANULOMETRIA DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS

Esta determinación se realizó mediante el procedimiento de tamizado en el equipo Ro-Tap y por el método microscópico.

Para el primer caso el procedimiento es el siguiente: Pesar cada uno de los tamices y la base, registrando su peso, colocarlos ordenadamente (Malla 20, 40, 60, 80, 100, 325, y base) y montar el equipo.

Pesar 100 gramos del principio activo a caracterizar, habiendo determinado previamente su contenido de humedad por infrarrojo (IR). Adicionar el principio activo en el tamiz superior, colocar la tapa y asegurar la serie de tamices. Encender el equipo y llevar a cabo el procedimiento durante 5 minutos.

Una vez transcurrido el tiempo, pesar nuevamente cada tamiz, registrar el peso y por diferencia determinar la cantidad retenida

en cada tamiz.

Para la determinación por microscopía, se siguió el procedimiento descrito a continuación.

Preparar un portaobjetos limpio, colocar una gota de aceite mineral, a continuación agregar una pequeña muestra de polvo cuyas partículas se desea medir, distribuir uniformemente en la gota de aceite y esperar a que se fije.

Llevar al microscopio la preparación y medir con el micrómetro 30 partículas al azar.

Realizar la operación para un mínimo de 10 placas midiendo un total de 300 partículas.

Los resultados obtenidos para ambos métodos se someten a un sencillo tratamiento para obtener el porcentaje presente de cada tamaño de partícula. Finalmente graficar los resultados.

3. SOLUBILIDAD DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS

El procedimiento empleado para determinar la solubilidad de los principios activos en los diferentes disolventes de utilidad farmacéutica fué el siguiente:

Colocar 10 ml. de cada disolvente a probar en un frasco de vidrio con tapón de baquelita, pesar 525 mg. del principio activo para cada disolvente. Adicionar el ingrediente activo en cada frasco, tapar bien y agitar magnéticamente de manera continua durante 24 horas a temperatura ambiente.

Pesar un papel filtro, filtrar a través de él la

mezcla obtenida, secar el papel filtro sobre un vidrio de reloj a una temperatura de 50° C dentro de la estufa durante 3 horas. Pesar nuevamente el papel filtro y por diferencia de peso determinar la cantidad de activo no solubilizada.

4. FABRICACION DE LA CREMA

Después de haber realizado el discernimiento de los posibles excipientes útiles para el desarrollo de la formulación, se llevo a cabo la producción de lotes a nivel laboratorio y a nivel piloto siguiendo el procedimiento descrito a continuación.

Fase A.

Colocar el vehículo oleoso en un vaso de precipitados de 500 ml. (tarado) y calentar hasta 75° C, disolver en él a Ibuprofén, el agente emulsificante soluble en la fase oleosa y el antioxidante; mantener la temperatura y agitación constantes durante 30 minutos.

Fase B.

En otro vaso de precipitados colocar el agua y calentar a 75°C, disolver en ella a los conservadores y al agente emulsificante respectivo; mantener temperatura y agitación constantes durante 30 minutos.

Fase C.

Colocar el resto de agua en un vaso de precipitados, tamizar el agente viscosante (Carbopol 934P .) por malla no. 24 y

• Acido Poliacrílico.

dispersarlo lentamente con agitación vigorosa. Tamizar a Carisoprodol por malla no. 200 y dispersarlo lentamente en el gel formado con el Carbopol.

Adicionar la fase B a la fase A lentamente con agitación vigorosa a una temperatura de 75° C, mantener temperatura y agitación constantes por 30 minutos más.

Permitir enfriar lentamente la mezcla anterior manteniendo agitación constante, cuando se alcance una temperatura alrededor de 45°C adicionar la fase C lentamente, agitar 15 minutos más. Adicionar la Trietanolamina y aforar con agua destilada, mantener la agitación hasta alcanzar la temperatura ambiente. Homogenizar en el equipo Erweka 2 veces.

5. ESTABILIDAD ACELERADA

En base a los resultados obtenidos en la etapa de formulación, que condujeron a la obtención de la formulación tentativa reportada en la página 58, se llevo a cabo el estudio de estabilidad acelerada, en el cual se determinó la influencia de la temperatura en las propiedades físicas del producto terminado.

El procedimiento realizado fué el siguiente:

Colocar muestras de 25 gramos en tubos de vidrio con tapón de baquelita y en tubos colapsibles de estaño para cada lote (un total de 24 muestra), etiquetar cada tubo para identificarlos correctamente, incluyendo el nombre del producto, número de lote, fecha, y la temperatura correspondiente.

Someter las muestras por duplicado a la temperatura señalada de acuerdo al siguiente esquema.

TEMPERATURA	MESES			
(°C)	0	1	2	3
5		x	x	x
TA.	x	x	x	x
37		x	x	x
45		x	x	x
X: Corresponde a la evaluación visual.				

Realizar la evaluación visual por períodos de un mes al menos durante 3 meses. Tomar las muestras a temperatura ambiente como control, haciendo la observación inicial de las características de la crema.

Para las pruebas no isotermicas (ciclaje), colocar muestras por duplicado en una caja de cartón, someter a temperatura de 50C durante 48 horas, al término de este tiempo someter las muestras a 37°C durante 48 horas. Repetir la operación hasta cumplir 15 ciclos.

Realizar la evaluación visual cada 5 ciclos.

a. Evaluación visual

La evaluación visual de la crema incluye las siguientes características: Color, olor, consistencia, y formación de grumos, además de determinar si existe crecimiento de los cristales que se

encuentran en suspensión y/o recristalización del activo en solución.

1) Color. Tomar una muestra de crema bajo condiciones ambientales de temperatura como referencia y comparar con ésta una muestra de cada temperatura de prueba. Registrar cualquier cambio.

2) Olor. Tomar una muestra de crema bajo condiciones de temperatura ambiente como referencia y comparar con las muestras a las diferentes condiciones de prueba. Registrar cualquier cambio.

3) Consistencia. Tomar una muestra bajo condiciones de temperatura ambiente y comparar una muestra de crema de cada temperatura de prueba. Registrar cualquier cambio.

4) Formación de grumos. Hacer un frotis de crema sobre un portaobjetos y observar si hay grumos en la preparación. Comparar cada muestra con el control.

5) Crecimiento de cristales. Hacer un frotis de crema para cada muestra y observar al microscopio, comparar el tamaño de los cristales con la muestra control.

Observar si hay recristalización del activo en solución. (su tamaño es mucho mayor al de los cristales que se encuentran en suspensión)

b. Determinación de p_H.

Colocar 4 gramos de crema en un vaso de precipitados y agregar 20 ml. de agua destilada, agitar constantemente hasta que desaparezcan los grumos observando una dispersión homogénea. Realizar las lecturas de p_H empleando un potenciómetro Beckman con el electródo de respuesta rápida.

c. Determinación de densidad

Pesar el picnómetro para semisólidos vacío y registrar su peso. Llenar el picnómetro con agua y pesar nuevamente, secar perfectamente el picnómetro y llenarlo cuidadosamente con la crema, evitando la formación de burbujas de aire, pesar el picnómetro nuevamente.

Realizar los cálculos correspondientes y determinar los valores para la densidad de la crema.

VI. RESULTADOS

En las tablas 1, 2 y 3 se muestran los resultados obtenidos para las confrontaciones realizadas entre los principios activos y cada uno de los excipientes propuestos.

EXCIPIENTE	TEMPERATURA °C			
	TA.	37	45	60
Emulsificante A	-	-	-	-
Emulsificante B	-	-	-	-
Metil parabeno.	-	-	-	-
Propil parabeno.	-	-	-	-
Gelato de propilo.	-	+	+	+
Bisulfito de sodio.	-	-	-	-
Butilhidroxianisol.	-	+	++	+++
Butilhidroxitolueno.	-	-	-	-
Alcohol cetílico.	-	-	-	-
Alcohol estearílico.	-	-	-	-
Carbopol 934F.	-	-	+	+
Trietanolamina.	-	-	-	-
Glicerina.	-	-	-	-
Propilenglicol.	-	-	-	-
Vehículo oleoso C.	-	-	-	-
Agua destilada.	-	-	-	-
* Gel. (Carbopol-trietanolamina)	-	-	-	-

Tabla 1. Confrontación de CarisoprodoI con diferentes excipientes. Observaciones realizadas después de 3 meses bajo condiciones de estabilidad acelerada.

Claves: - No existe interacción.
 + Indicia de interacción.
 ++ Interacción definida.
 +++ Interacción extrema.

(*) El gel está formado por dispersión de Carbopol en agua destilada neutralizando con trietanolamina. Dentro de la formulación se encuentran neutralizados.

EXCIPIENTE	TEMPERATURA °C			
	TA.	37	45	60
Emulsificante A.	-	-	-	-
Emulsificante B.	-	-	-	+
Metil parabeno.	-	-	-	+
Propil parabeno.	-	-	-	-
Galato de propilo.	-	-	-	+
Bisulfito de sodio.	-	-	+	++
Butilhidroxianisol.	-	+	+	++
Butilhidroxitolueno.	-	-	+	+++
Alcohol cetílico.	-	-	-	+
Alcohol estearílico.	-	-	-	+
Carbopol D34P.	-	-	+	+
Trietanolamina.	+	++	++	+++
Glicerina.	-	-	-	-
Propilenglicol.	-	-	-	-
Vehículo oleoso C.	-	-	-	-
Agua destilada.	-	-	-	-
*Gel. (Carbopol+trietanolamina)	-	-	-	+

Tabla 2. Confrontación de Ibuprofén con diferentes excipientes. Observaciones realizadas después de 3 meses bajo condiciones de estabilidad acelerada.

PRINCIPIO ACTIVO	TEMPERATURA °C			
	TA.	37	45	60
Carisoprodol	-	-	-	-

Tabla 3. Confrontación de Ibuprofén con Carisoprodol. Observación realizada después de 3 meses bajo condiciones de estabilidad acelerada.

En las tablas 4 a 9 se muestran los resultados obtenidos para las pruebas de solubilidad realizadas para cada principio activo con los disolventes de uso común en farmacia.

DISOLVENTE	SOLUBILIDAD
Acetate de sesamo	-
Acetate mineral	-
Disolvente C	-
Glicerina	-
Propilenglicol	+

Tabla 4. Solubilidad de Carisoprodol en disolventes de interés farmacéutico. Resultados obtenidos a temperatura ambiente.

Claves: - Insoluble + Soluble

DISOLVENTE	SOLUBILIDAD
Acetate de sesamo	-
Acetate mineral	-
Disolvente C	-
Glicerina	-
Propilenglicol	+
Polietilenglicol 4000	+
Polietilenglicol 6000	+
Polietilenglicol 8000	+

Tabla 5. Solubilidad de Carisoprodol en solventes de interés farmacéutico. Resultados obtenidos a 70°C.

MEZCLA	PROPORCIÓN	SOLUBILIDAD
Polietilenglicol 4000 + Propilenglicol	1:1	+
Polietilenglicol 6000 + Propilenglicol	1:1	+
Polietilenglicol 8000 + Propilenglicol	1:1	+
Polietilenglicol 4000 + Propilenglicol	1:4	+
Polietilenglicol 6000 + Propilenglicol	1:4	+
Polietilenglicol 8000 + Propilenglicol	1:4	+

Tabla 6. Solubilidad de Carisoprodol en mezclas de disolventes. Resultados obtenidos a 70°C.

DISOLVENTE	SOLUBILIDAD
Aceite de sesamo	-
Aceite mineral	-
Disolvente C	+
Glicerina	+
Propilenglicol	-

Tabla 7. Solubilidad de Ibuprofén en disolventes de interés farmacéutico. Resultados a temperatura ambiente.

DISOLVENTE	SOLUBILIDAD
Aceite de sesamo	-
Aceite mineral	-
Disolvente C	+
Glicerina	-
Propilenglicol	-
Polietilenglicol 4000	+
Polietilenglicol 6000	+
Polietilenglicol 8000	+

Tabla 8. Solubilidad de Ibuprofen en disolventes de interés farmacéutico. Resultados obtenidos a 70°C.

MEZCLA	PROPORCIÓN	SOLUBILIDAD
Polietilenglicol 4000 + Propilenglicol	1:1	*
Polietilenglicol 4000 + Propilenglicol	1:1	*
Polietilenglicol 8000 + Propilenglicol	1:1	*
Polietilenglicol 4000 + Propilenglicol	1:4	*
Polietilenglicol 4000 + Propilenglicol	1:4	*
Polietilenglicol 8000 + Propilenglicol	1:4	*

Tabla 9. Solubilidad de Ibuprofén en disolventes de interés farmacéutico. Resultados obtenidos a 70°C.

En las figuras 1 y 2 se muestra la distribución de tamaño de partícula para ambos principios activos.

En la siguiente tabla se muestra la formulación final obtenida para el desarrollo de la crema con Ibuprofén y Carisoprodol.

INGREDIENTES
1. Ibuprofén
2. Carisoprodol
3. Emulsificante A
4. Metil parateno
5. Propil parabeno
6. Emulsificante B
7. Vehículo oleoso C
8. Carbopol D34F
9. Trietanolamina
10. Butilhidroxitolueno
11. Agua destilada

Tabla 10. Formulación tentativa para la crema de Ibuprofén con Carisoprodol.

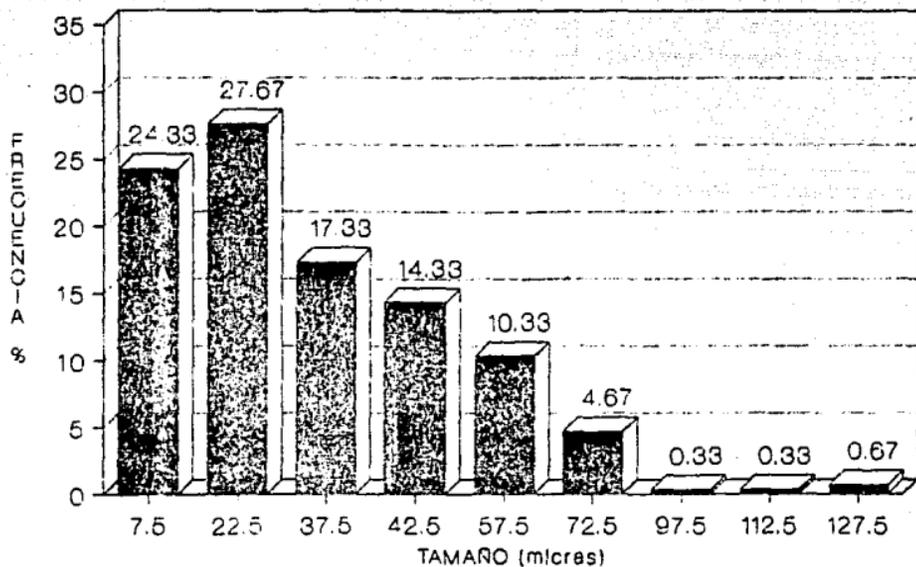


Figura 1. Distribución del tamaño de partícula de Carisoprodo. Método Microscópico. (Análisis No. 10450)

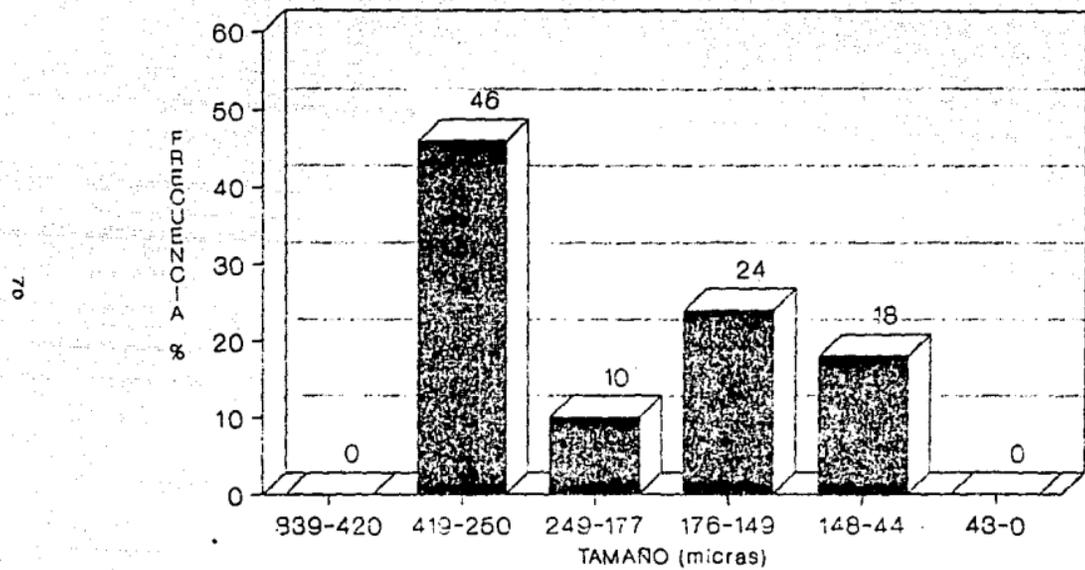


Figura 2. Distribución del tamaño de partícula de ibuprofén. Método de tamices. (Análisis No. 11340)

En las figuras 3 a 7 se muestran los cristales de Carisoprodol en suspensión.



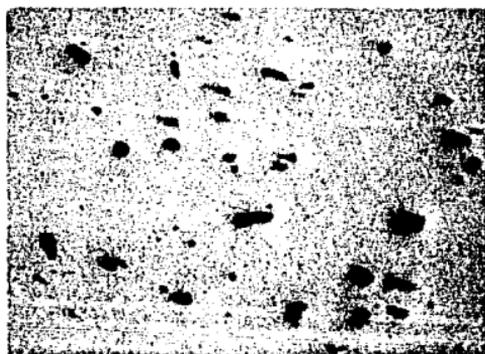
890-8270 TA. CARISOPRODOL

18-11-88 10X

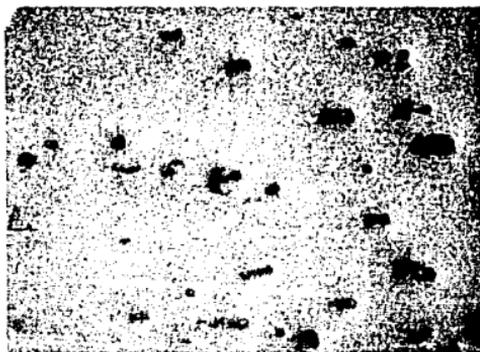
Fig. 3. Microfotografía de los cristales de Carisoprodol en suspensión después de 3 meses a temperatura ambiente.



LOTE 090-0270 37° 3 meses. Carisoprodol.
Fig. 4. Microfotografía de los cristales de Carisoprodol
en suspensión después de 3 meses a 37°C.

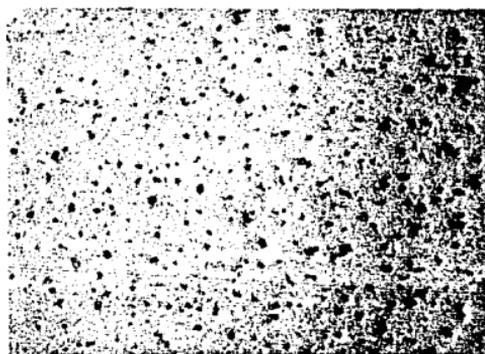


LOTE 090-0274 74
Fig. 5. Microfotografía de los cristales de Carisoprodol
en suspensión después de 2 meses a temperatura
ambiente.



LORA 070-0374 37° 10X

Fig. 6. Microfotografía de los cristales de Carisoprodol en suspensión después de 2 meses a 37°C.



LORA 001-0005 Carisoprodol Pulverizado. 10X

Fig. 7. Microfotografía de los cristales de Carisoprodol micropulverizado.

VI. DISCUSION DE RESULTADOS

A. Preformulación

De acuerdo con los resultados mostrados en la Tabla 1 Carisoprodol es compatible con la mayoría de los excipientes probados, aún cuando parece ser incompatible con el agente antioxidante Galato de propilo y BHA sin embargo la alternativa posible resultó ser Butilhidroxitolueno. Como se puede observar las muestras se sometieron hasta 80°C, sin embargo los resultados a esta temperatura no son significativos ya que la forma farmacéutica desarrollada es un semisólido. (8)

En cuanto al agente viscosante Carbopol 934P se observan indicios de interacción a 45°C, pero en realidad dentro de la formulación este excipiente se encuentra disperso en agua destilada y neutralizado con Trietanolamina. En la misma Tabla se observa que el Gel es estable hasta 45°C después de 3 meses por ello al incluir estos excipientes en la formulación no debe haber problemas de incompatibilidad como se observó posteriormente al realizar las pruebas de estabilidad acelerada.

En la Tabla 2 observamos los datos obtenidos para Ibuprofén y los excipientes propuestos. Este compuesto posee un grupo ácido y presenta algunos problemas de incompatibilidad, por ejemplo con Butilhidroxianisol a 37°C hay indicios de interacción no así con

los otros antioxidantes que parecen interactuar hasta 45°C, sin embargo en la formulación final aparece Butilhidroxitolueno como antioxidante, esto es porque dentro de la formulación completa ofrece mejores resultados que sus análogos. Esto se observó en lotes de prueba en los cuales se incluyó cada agente antioxidante e incluso una mezcla de Galato de propilo, Butilhidroxianisol y Butilhidroxitolueno en una concentración de 0.003%. (24)

Después de 3 meses bajo estabilidad acelerada el mejor resultado se obtuvo para la muestra que contenía a Butilhidroxitolueno como antioxidante aún a 80°C.

Para Ibuprofén al igual que con Carisoprodol hay indicios de interacción con el agente viscosante Carbopol a 45°C, también interacciona con Trietanolamina aún a temperatura ambiente, se piensa puede ser debido a una reacción entre un ácido (Ibuprofén) y una amina (Trietanolamina). Sin embargo cuando se forma el Gel (neutralizamos a Carbopol con Trietanolamina) no existe interacción ni a 45°C. Debido a que dentro de la formulación realmente encontramos neutralizados ambos excipientes, el resultados que debemos considerar es este último.

Ahora, refiriéndonos a los principios activos, como se aprecia en la Tabla 3 al confrontar ambos ingredientes, no existe interacción a una temperatura de 45°C después de 3 meses. Bajo condiciones de temperatura extrema de 80°C existen indicios de interacción; cabe aclarar que al observar las muestras se encontró que ambos activos parecen fundirse a dicha temperatura, no obstante no hay cambio de color ni de olor.

Adicionalmente se tienen datos de que Ibuprofén es muy estable

ya que en un estudio anterior se sometieron muestras en metanol a 80°C durante 72 horas y no se detectó ningún producto de degradación por Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución. Es importante recordar que las muestras sometidas a estabilidad acelerada para confrontaciones activo-excipientes se prepararon en una proporción 1:1 y que dentro de la formulación no se sigue dicha relación por lo que los cambios podrían ser de menor magnitud. Esto es con la finalidad de identificar excipientes que aun bajo dicha proporción no interaccionen y de esta manera asegurar que bajo las condiciones de uso en la formulación no habría problemas.

En vista de que no se presentaron problemas realmente graves con los excipientes bajo estudio se seleccionaron los componentes de la formulación incluyendo emulsificante, uno para cada fase, conservadores, un agente antioxidante, el agente viscosante y el vehiculo oleoso. Para este último también se consideraron los resultados encontrados en las pruebas de solubilidad.

En el punto referente a la solubilidad encontramos que Carisoprodol es insoluble en la mayoría de los solventes probados, es poco soluble en propilenglicol a temperatura ambiente incrementando su solubilidad al elevar la temperatura, sin embargo la cantidad requerida para mantener en solución al principio activo es muy alta y al realizar pruebas con pequeños lotes (200 gramos) se observó que la concentración utilizada trae consigo inestabilidad a la crema con tendencia a la separación de fases.

Por otra parte parece que los disolventes Polietilenglicol 4000, 6000 y 8000 solubilizan a Carisoprodol pero a 70°C ya que

los tres son sólidos a temperatura ambiente por lo que es necesario fundirlos, pero al enfriarse tiene lugar la recristalización del principio activo. Las mezclas de disolventes Polietilenglicol 4000, 8000 y 8000 con Propilenglicol en las proporciones señaladas en las Tablas 8 y 9 solubilizan a Carisoprodol por lo que se fabricaron pequeños lotes para evaluar este sistema de cosolventes. Los lotes obtenidos presentaron problemas de cristalización por lo que se descartó la posibilidad de utilizar dicho sistema.

Todos los disolventes probados se seleccionaron considerando la disponibilidad en el laboratorio, su aplicabilidad a formas farmacéuticas tópicas, su toxicidad y su compatibilidad con el principio activo, así como su capacidad para mejorar la absorción percutánea.

Después de analizar estos resultados se consideró la posibilidad de mantener en suspensión a Carisoprodol ya que el único cosolvente disponible que logra solubilizarlo como ya se mencionó es Propilenglicol, pero la concentración requerida no permite obtener un producto con estabilidad física aceptable.

(3,6,15)

Es conveniente aclarar que no se cuantificó el principio activo solubilizado para cada disolvente ya que para la prueba se utilizó la relación en la cual se encuentra Carisoprodol dentro de la formulación y en caso de que el volumen empleado no fuera capaz de solubilizarlo se descartó el disolvente.

Para el caso de Ibuprofén se encontró que el vehículo oleoso C es capaz de solubilizarlo a temperatura ambiente. Los lotes

realizados para probar dicho éster como vehículo oleoso mostraron que es capaz de mantener en solución al ingrediente activo en la proporción empleada. Además se tienen reportes de que dicho disolvente es un facilitador de la absorción percutánea. Adicionalmente si el principio activo se encuentra en solución la absorción se ve favorecida en mayor grado. (15,16,25,26)

De esta manera el resultado obtenido de estas pruebas condujo a la elección del Vehículo oleoso C.

La granulometría de los principios activos se realizó con la finalidad de caracterizarlos y aunque inicialmente se pretendía mantenerlos en solución es una política del laboratorio hacer la distribución del tamaño de partícula.

En el caso de Ibuprofén este se mantiene en solución por lo que no tiene mayor importancia práctica la distribución del tamaño de partícula; por otra parte al no conseguir solubilizar a Carisoprodol es importante conocer su granulometría ya que debe mantenerse en suspensión dentro del sistema. Como podemos observar en la Figura 1, la mayor parte del sólido tiene un tamaño promedio de 25 micras, determinado por microscopía sin embargo los valores son muy dispersos. Este punto es muy importante ya que cuando se tienen partículas insolubles suspendidas su tamaño juega un papel muy importante en la estabilidad del sistema. Generalmente cuando se tiene un tamaño adecuado de las partículas en suspensión se retarda la sedimentación del sólido y la dosis se mantiene homogénea durante mayor tiempo. (25,27)

Adicionalmente para nuestro sistema es relevante que el tamaño de cristal sea de tal magnitud que permita su absorción a través

ESTA TESTIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

de las barreras dermatológicas.

De acuerdo con los resultados obtenidos el tamaño de los cristales es muy heterogéneo por lo que se piensa es conveniente el tamizado del principio activo, aunque tal vez el mayor problema sea la formación de aglomerados por las constantes fisicoquímicas del activo.

B. Formulación

Considerando los resultados obtenidos en la etapa de preformulación se seleccionaron los excipientes mostrados en la Tabla 10. Las proporciones en las cuales se encuentran no se reportan por ser datos confidenciales del laboratorio.

Inicialmente se realizaron pruebas con los Alcoholes Cetílico y Estearílico, sin embargo al fabricar lotes con Carbopol y someterlos a estabilidad acelerada se observó que presentan mayor estabilidad a la temperatura que los lotes fabricados con los primeros.

En cuanto a la proporción de cada uno de los componentes se consideró la información reportada en la literatura y se tomó como punto de partida una formulación previamente propuesta para Ibuprofén. A partir de ahí se realizaron diversas modificaciones de acuerdo a las características que se obtenían para cada lote.

La cantidad de cada uno de los principios activos fué

determinada por el laboratorio en base a sus políticas y al estudio de mercadotecnia realizado previamente en combinación con Dirección Médica.

Los agentes emulsificantes se seleccionaron considerando su compatibilidad con ambos principios activos, uno de ellos soluble en la fase acuosa (Emulsificante A) y otro en la fase oleosa (Emulsificante B) observando en los lotes fabricados que hay una emulsificación adecuada y que el tamaño de glóbulo es homogéneo además de ser estable bajo las condiciones de estabilidad acelerada.

El Carbopol está reportado en la literatura como un excipiente muy estable que proporciona buenas características a los productos que lo contienen. (13,20,20)

En este caso el resultado lo confirma, el producto obtenido es de color blanco, consistencia muy suave, fácil de aplicar y extender sobre la piel, su aspecto es terso y brillante, esto sin duda es un factor muy importante en la aceptabilidad del producto por parte del consumidor.

En cuanto al sistema conservador podemos decir que la proporción elegida da buenos resultados, además de ser un sistema comúnmente empleado en esta forma farmacéutica.

El agente antioxidante como ya se mencionó es Butilhidroxitolueno y aunque en las pruebas de incompatibilidad con los principios activo hay indicios de interacción con uno de dichos activos, dentro de la formulación final da buenos resultados, aun mejores que los otros antioxidantes evaluados.

Para llegar a esta formulación previamente se hicieron pruebas

con otras, en las cuales inicialmente se trato de solubilizar a Carisoprodol dentro de la fase acuosa lo que se consiguió empleando un cosolvente pero después de 48 horas se presentaba el problema de recristalización. También se hicieron diversas variaciones del proceso y temperatura de emulsificación, sin embargo no se consiguió alcanzar la solubilización permanente del principio activo. En vista de ello se recurrió a mantenerlo en suspensión, pero al someter muestras a condiciones de estabilidad acelerada se observó crecimiento del tamaño de cristales, aproximadamente al doble del tamaño inicial pero unicamente a temperaturas superiores a 37°C. Esto se puede observar en las figuras 3 y 4, en las cuales se presentan los cristales de Carisoprodol en suspensión a temperatura ambiente y después de someter a 37°C después de 3 meses. Respecto a este punto es conveniente mencionar que al estar presentes ambos principios activos se ve modificada su solubilidad. Este efecto se observó mas claramente al fabricar lotes que contenian unicamente a Carisoprodol en suspensión; después de 2 meses bajo condiciones extremas de temperatura (45°C) no se observó crecimiento de cristales. En las figuras 5 y 6 se observa que aún a 37°C el tamaño de cristal permanece constante. En vista de este resultado se piensa en una posible interacción entre ambos principios activos que trae como consecuencia un incremento en su solubilidad.

C. Estabilidad acelerada

En lo referente a este punto los resultados presentados corresponden al segundo mes de estabilidad ya que hasta el momento de escribir el presente trabajo no se ha llegado al término de dicho estudio. Sin embargo existe el apoyo de lotes anteriores, en los cuales se completaron los 3 meses de estudio y los cambios observados son similares. Se debe considerar que generalmente las variaciones encontradas después de un mes prevalecen hasta el tercero.

En cuanto a la apariencia física de la crema permanece invariable después de 2 meses a 50°C y a temperatura ambiente, bajo ambas condiciones no se modifica la solubilidad del ingrediente activo y por lo tanto no existe recristalización del mismo.

También debe señalarse que el tamaño de glóbulo permanece constante lo que es un indicio de la estabilidad del sistema.

En cuanto a pH, no existen variaciones significativas (después de someter las muestras a condiciones de estabilidad acelerada), esto es importante ya que el producto se mantiene dentro del rango de pH de la piel como se diseñó inicialmente.

Los únicos cambios drásticos en cuanto color, olor y consistencia de la crema se observaron a 80°C, no obstante reiteramos que estos resultados no pueden ser significativos para una forma farmacéutica semisólida. Las temperaturas realmente importantes para este estudio son 50, 37°, 45°C y bajo estas condiciones los cambios observados tampoco fueron significativos, sobre todo en cuanto a olor y consistencia. Se observó un ligero

oscurecimiento a 37°C, sin embargo debe considerarse que las muestras mantenidas a temperatura ambiente durante 7 meses no presentaban cambio alguno, por lo que tal resultado no llega a ser significativo.

Un aspecto importante que podría influir en dicho cambio es el material de empaque empleado para las pruebas, ya que se ha observado que cuando se emplean tubos colapsibles de estaño el cambio de color es imperceptible aún a 45°C después de 3 meses, cuando se emplean tubos de vidrio este es más notorio, lo que se atribuye a un posible efecto de la luz sobre la formulación.

Además de las pruebas bajo condiciones isotérmicas, se realizaron pruebas de ciclaje de 5° - 37°C durante 15 ciclos, de 48 horas cada uno, los resultados en esta parte del estudio son satisfactorios ya que no hubo variaciones en el olor, color, consistencia, pH ni recristalización.

Es conveniente señalar que para tratar de favorecer la absorción del activo en suspensión se recurrió a la disminución del tamaño de partícula empleando para ello un micropulverizador, obteniendo la distribución de cristales observada en la figura 7. Cabe señalar que al momento de reportar este trabajo no se ha completado el estudio de estabilidad de los lotes fabricados con el principio activo pulverizado. Se espera que los resultados finales sean favorables.

VIII. CONCLUSIONES

1. Al finalizar el estudio para el desarrollo de la crema con Ibuprofén y Carisoprodol podemos decir que ambos principios activos son compatibles dentro de la formulación propuesta y a su vez con el resto de los componentes de la misma, sin perder de vista una posible reacción ácido-base entre ellos.
2. Los estudios de preformulación permitieron seleccionar los excipientes que exhibieron mejores características y llevaron a la obtención de una formulación estable físicamente y que cumple con las especificaciones establecidas al inicio del trabajo.
3. La solubilidad de ambos principios activos en la mayoría de los disolventes de interés farmacéutico evaluados es baja, por lo que es difícil encontrar un sistema en el cual ambos se mantengan en solución.
4. Existe un efecto sinérgico en el comportamiento de la solubilidad cuando están presentes ambos principios activos por lo que es realmente difícil evitar el crecimiento de cristales de Carisoprodol a temperaturas superiores a 37°C.

5. Por sus características fisicoquímicas y la distribución del tamaño de partícula es conveniente reducir el tamaño de la misma para Carisoprodol antes de fabricar los lotes de crema.
6. De acuerdo con los resultados observados durante el desarrollo de la formulación podemos decir que el volumen empleado para el vehículo oleoso influye en las características del producto final y en su comportamiento ante las pruebas de estabilidad acelerada.
7. La temperatura es uno de los factores durante el proceso que tiene mayor influencia en el crecimiento de cristales de Carisoprodol. (Alrededor de 45°C)
8. El producto se mantiene en el rango de pH encontrado generalmente en la piel después de ser sometido a condiciones de estabilidad acelerada en un período de 3 meses.
9. De acuerdo con los resultados obtenidos para las pruebas de ciclaje 5° - 37°C la formulación es estable a éstas.
10. Es importante evaluar el material de empaque ya que los resultados pueden ser influenciados por el tipo de empaque empleado para las pruebas de estabilidad.

IX SUGERENCIAS

En base a los resultados obtenidos se sugiere realizar un estudio de absorción *in vitro* para determinar la cinética de absorción de los principios activos. También sería interesante determinar como influye el tamaño de los cristales suspendidos en el proceso de absorción ya que esto puede dar pauta a una posterior modificación del tamaño de gránulo del activo en suspensión. Por otra parte, se vería el efecto del Vehículo Oleoso en la absorción percutánea, y a partir del resultado obtenido proponer cambios para favorecerla, o bien en un momento dado buscar la manera de retardarla para un efecto de liberación sostenida.

Una vez realizado el estudio *in vitro* es importante, si existe la posibilidad, llevar a cabo el estudio *in vivo* ya que en ocasiones no existe una correlación entre ambos.

Es conveniente señalar que al momento de reportar este trabajo se inició ya un estudio en el que se pretende evaluar la absorción *in vitro* para Ibuprofén en productos transdérmicos empleando para ello piel de animales, y se planea a futuro realizar pruebas *in vivo*.

Por otra parte se considera que debe evaluarse qué tan significativos son los resultados obtenidos para temperaturas extremas en los estudios de estabilidad para formas de dosificación semisólidas ya que a temperatura ambiente no se modifican las características iniciales del producto después de un período de tiempo mayor. (12 meses)

BIBLIOGRAFIA

1. Banker, G.S., Rhodes, T., "Modern Pharmaceutics", Marcel Dekker, Inc., New York, 227-259, 351-355 (1979)
2. Vagiessen, G.J., Kaiser, D.G., Reischer, R.J., and Wechter, Journal of Pharmaceutical Sciences, 65,(2),(1976)
3. Lachman, L., Lieberman, H.A., and Kaning, H.A., "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy", 3th. ed, Lea and Febiger, Philadelphia, 171-195, 502-532, (1986)
4. Lieberman, H.A., Rieger, M., and Banker, G.S., "Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems", Vol 2, Marcel Dekker, Inc., New York, 335-369, (1989)
5. Kenneth, C.J., "Solubility and Related Properties", Vol 28, Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Marcel Dekker, Inc., New York, 3-59, (1988)
6. Yalkowsky, H., "Techniques of Solubilization of Drugs", Vol 12, Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Marcel Dekker Inc., New York, 91-134, (1986)

7. Byrn, S.R., "Solid - State Chemistry of Drugs", Academic Press, New York, 147-152, (1982)
8. Connors, K.A., Amidon, G.L., and Kennon, L., "Chemical Stability of Pharmaceuticals", John Wiley and Sons, New York, 3-28, (1979)
9. Guy, R.H., and Hadgraft, J., Pharmacy International, 5, 112-116, (1985)
10. Tojo, K., and Chien, Y.W., Journal of Pharmaceutical Sciences, 76, (2), 123-126, (1987)
11. Van Bos, M., and Schancht, E., Acta. Pharm. Technol., 33, (3), 120-125, (1987)
12. Gonnaro, R.A., "Remington's Pharmaceutical Sciences", 17th. ed., Mack Publishing Co., Pennsylvania, 445-460, (1985)
13. Lieberman, A., Rieger, M., and Banker, G., "Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems", Vol 1, Marcel Dekker Inc., New York, 199-240, (1989)
14. Brucks, R., Nanavaty, M., Jung, D., and Siegel, F., Pharmaceutical Research, 6, (8), 1345-1357, (1989)

15. Brian, W.B., "Dermatological formulations: Percutaneous Absorption", Marcel Dekker Inc., 145-213, (1986)
16. Rosano, H.L., and Clausse, M., "Microemulsion Systems", Vol 24, Surfactant science series, Marcel Dekker Inc., New York, 120-145, (1987)
17. Chandrasekhar, S., "Liquid Crystals", Cambridge University Press, Great Britain, 43-59, (1980)
18. Patel, U., and Banakar, U.V., Il Farmaco, 45, (5), 559-568, (1990)
19. Guy, R.H., Pharmacy International, 8, s/n, 125-126, (1985)
20. Towito, U., and Abed, L., Pharm. Acta. Helv., 80, (7), 193-198, (1985)
21. Goodman, A., Gilman, A., "The Pharmacological Basis of Therapeutics", 8th. ed, Mcmillan Publishing Co., USA, 710-712, (1980)
22. Martindale, "The Extra Pharmacopoeia", 29th. ed, The Pharmaceutical Press, London, 20-21, 123, (1989)
23. The Merck Index, Tenth ed., Merck Co. Inc., Rahways, New York, (1983)

24. American Pharmaceutical Association, "Handbook of Pharmaceutical Excipients". The Pharmaceutical Society of Great Britain, USA, 187, (1985)
25. Muktadir, A., Babar, A., Cutie, A.J., and Plakogiannis, F.M., Drug Development and Industrial Pharmacy, 12, (14), 2521-2540, (1985)
26. Okamoto, H., Muta, K., Hashida, M., and Sezati, H., Pharmaceutical Research, 7, (1), 54-68, (1990)
27. Parikh, N.H., Babar, A., Placogiannis, F.M., Pharm. Acta. Helv., 60, (2), 34-38, (1985)
28. Monovich, R.E., Gillespie, W.R., Disanto, A.R., and Albert, K.S., Journal of Pharmaceutical Science, 71, (9), 167-194, (1982)
29. Provost, C.L., Hertbos, H., and Kinget, R., Drug Development and Industrial Pharmacy, 15, (1), 25-49, (1989)