

56
Reje.

RECEBIDA EN
BIBLIOTECA



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA

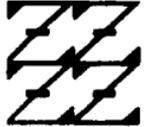
ESTUDIO DE FACTORES QUE INFLUYEN EN LA
ESTABILIDAD FISICA DE DIFERENTES FORMAS
FARMACEUTICAS SEMISOLIDAS TOPICAS,
CONTENIENDO DICLOFENAC DIETILAMONIO

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A :
MARIA DEL CARMEN SANCHEZ MARILES

U N A M
FES
ZARAGOZA



MEXICO, D. F.,

OCTUBRE DE 1984

LO FIRMADO EN
MI NOMBRE REPRESENTA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



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.

**AGRADEZCO DE ANTEMANO , A LA GENTE DEL CENTRO A.F DE ESTUDIOS
TECNOLOGICOS S.A., LA OPORTUNIDAD DE REALIZAR ESTE PROYECTO
DE TESIS EN SUS INSTALACIONES.**

**Q.F.B JUAN ANGELES URIBE
Q.F.B JUAN CHAVARIN GONZALEZ
Q.F.B OSCAR CERVANTES MENDOZA**

A MIS PADRES

Graciela y José Luis

A QUIENES AMO Y RESPETO INFINITAMENTE

A MIS HERMANOS

Ramón, José Juan y Gerardo

**DE QUIENES HE APRENDIDO LOS MEJORES VALORES DE LA VIDA, AMOR,
JUSTICIA Y ESPIRITU DE SUPERACION**

A MIS AMIGOS

**LETICIA, ROSA MARIA Y OSCAR, POR TODO SU APOYO Y POR EL REGALO
DE SU AMISTAD. A TODOS AQUELLOS QUE DE ALGUNA MANERA
CONTRIBUYERON A LA REALIZACION DE ESTE TRABAJO**

JURADO

PRESIDENTE	Q.F.B. RAMON RODRIGUEZ HERNANDEZ
VOCAL	Q.F.B JOSE ANGEL ROJAS ZAMORANO
SECRETARIO	Q.F.B ANGELICA PEREZ MORA

INDICE

INTRODUCCION	1
CAPITULOS	
1. FUNDAMENTACION DEL TEMA	3
1.1 FORMAS FARMACEUTICAS TOPICAS	3
1.1.1 Características de principios activos usados en formas farmacéuticas tópicas	4
1.1.2 Criterios para el desarrollo de formas farmacéuticas tópicas	5
1.1.3 Formas farmacéuticas topicas semisólidas	7
1.1.3.1 EMULSIONES	7
1.1.3.2 GELES	8
1.1.3.3 EMULGELES	9
1.1.4 Componentes de formas farmacéuticas semisólidas	10
1.1.4.1 FASE OLEOSA	10
1.1.4.2 FASE ACUOSA	11
1.1.4.3 ANTIOXIDANTES	11
1.1.4.4 EMULSIFICANTES	12
1.1.4.5 GELIFICANTES	16
1.1.4.6 CONSERVADORES	18
1.2 TECNICAS DE SOLUBILIZACION DE FARMACOS	20
1.2.1 Solubilización de fármacos por cosolventes	20
1.2.2 Solubilización de fármacos por tensoactivos	21
1.3 PREPARACION DE FORMAS FARMACEUTICAS TOPICAS SEMISOLIDAS	22
1.3.1 Formación	22
1.3.2 Métodos generales de preparación	23
1.3.3 Equipo	24
1.4 FORMAS DE DEGRADACION EN PRODUCTOS FARMACEUTICOS	27
1.4.1 Rutas de degradación química	28
1.4.2 Rutas de degradación física	28
1.5 ESTABILIDAD	30
1.5.1 Estabilidad física de semisólidos	32
1.5.1.1 ESTABILIDAD FISICA DE EMULSIONES	33
1.5.1.2 ESTABILIDAD FISICA DE GELES	35
1.5.1.3 ESTABILIDAD FISICA DE EMULGELES	35
1.5.2 Factores que afectan la estabilidad	36

1.6 CRITERIOS PARA EVALUAR LA ESTABILIDAD FISICA DE DIFERENTES FORMAS FARMACEUTICAS SEMISOLIDAS	39
1.6.1 Apariencia y textura	39
1.6.2 Medidas de tensión superficial e interfacial	40
1.6.3 Métodos de viscosidad	40
1.6.4 Medida del tamaño de glóbulo y distribución del tamaño de partícula	43
1.6.5 Medida de conductividad eléctrica	44
1.6.6 Determinación del tipo de emulsión	44
	45
1.7 MONOGRAFIA	
1.7.1 Propiedades físicas	45
1.7.2 Propiedades químicas	46
1.7.3 Propiedades farmacológicas	47
	49
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	
3. OBJETIVOS	51
4. HIPOTESIS	52
5. PARTE EXPERIMENTAL	53
5.1 MATERIAL	53
5.2 EQUIPO	54
5.3 METODOLOGIA	55
5.3.1 Fabricación de formas farmacéuticas	55
5.3.2 Estudios de estabilidad	60
5.3.2.1 EVALUACION DE LA ESTABILIDAD FISICA	68
5.3.2.2 EVALUACIÓN QUIMICA	74
	75
6. RESULTADOS Y DISCUSION	
7. CONCLUSIONES	98
8. PROPUESTAS	100
9. BIBLIOGRAFIA	101

INDICE DE FIGURAS

FIGURA 1.	Emulsión simple	7
FIGURA 2.	Emulsión múltiple	7
FIGURA 3.	Diagrama de flujo del estudio de estabilidad	61
FIGURA 4.	Diagrama de flujo de emulsiones o/w	63
FIGURA 5.	Diagrama de flujo de geles acuosos	65
FIGURA 6.	Diagrama de flujo de emulgeles	67
FIGURA 7.	Emulsión o/w con buffer de fosfatos	83
FIGURA 8	Emulsión o/w con hidróxido de sodio	85
FIGURA 9	Emulgel, prueba "W"	96

INDICE DE TABLAS

TABLA 1.	EFEECTO DE LA CONCENTRACION DE EDTA DISODICO Y DIFERENTES CONDICIONES DE ALMACENAJE EN EMULSIONES O/W	76
TABLA 2.	EFEECTO DE DIFERENTES ANTIOXIDANTES Y DIFERENTES CONDICIONES DE ALMACENAJE EN EMULSIONES O/W	78
TABLA 3.	EFEECTO DE LA CONCENTRACION DE ACIDO CITRICO Y DIFERENTES CONDICIONES DE ALMACENAJE EN EMULSIONES O/W	80
TABLA 4.	EFEECTO DE DIFERENTES ALCALINIZANTES EN EMULSIONES O/W	82
TABLA 5.	EFEECTO DE LA CONCENTRACION DE HIDROXIDO DE SODIO Y DIFERENTES CONDICIONES DE ALMACENAJE EN EMULSIONES O/W	84
TABLA 6.	EFEECTO DE pH EN EMULSIONES O/W	86
TABLA 7.	EFEECTO DE EDTA DISODICO Y DIFERENTES CONDICIONES DE ALMACENAJE EN GELES ACUOSOS	88
TABLA 8.	BISULFITO DE SODIO 0.02% Y BHA 0.02%	89
TABLA 9.	EFEECTO DE LA CONCENTRACION DE COSOLVENTES Y DIFERENTES CONDICIONES DE ALMACENAJE EN GELES ACUOSOS	91
TABLA 10.	PROPILENGLICOL 25% Y ALCOHOL ISOPROPILICO 20%	92
TABLA 11.	CONCENTRACIONES EMPLEADAS EN DIFERENTES EXCIPIENTES EN EMULGELES	93
TABLA 12.	EMULGELES, VARIABLES A T.A	95
TABLA 13.	ESTABILIDAD DE EMULSIONES O/W, GELES ACUOSOS Y EMULGELES	97

INTRODUCCION

Las formas farmacéuticas semisólidas están ampliamente distribuidas en el campo farmacéutico donde se emplean como sistemas de liberación de fármacos en la administración tópica. Estos sistemas pueden ser capaces de asegurar velocidades controladas de liberación de fármacos susceptibles de oxidación o hidrólisis (4,6,8). Así como, poseer ciertas ventajas tales como fácil empleo, dispersión y administración de fármacos con sabor desagradable (8); que no se observan cuando están formulados en otras formas de dosificación.

Un caso de interés, es el tratamiento de trastornos dolorosos de origen reumático e inflamatorio, mediante el empleo de formas farmacéuticas tópicas que contienen Diclofenac Dietilamonio (DDA), derivado del ácido fenilacético, utilizado como agente antiinflamatorio y analgésico. Aplicaciones tópicas como geles y emulsión-geles han demostrado tener excelentes propiedades de penetración percutánea, así como absorción; teniendo de esta manera, adecuada eficacia terapéutica y bajo riesgo de efectos secundarios sistémicos (9,18,26).

No obstante, las formas farmacéuticas semisólidas son sistemas termodinámicamente inestables (1,4,12). De esta manera, el estudio y la determinación de la estabilidad en estos sistemas es de considerable importancia para poder garantizar la venta de los productos en el mercado, con una vida útil que permita su distribución con la potencia requerida.

Por lo que el objetivo de este trabajo fue el de evaluar la estabilidad física de tres formas farmacéuticas semisólidas: emulsiones o/w, geles acuosos y emulgeles; mediante el

estudio de algunos factores de formulación, como son: sistemas de cosolvencia, pH y antioxidantes bajo diferentes condiciones de almacenaje (Estabilidad Acelerada), durante tres meses. Las propiedades físicas evaluadas son: apariencia, color, olor, pH y recristalización. Adicionalmente se evaluó la estabilidad química en algunas muestras. El trabajo experimental se desarrolló en el Departamento de Formulaciones del Centro A.F de Estudios Tecnológicos S.A. (CAFET) y la parte química de este estudio fue apoyada por el Departamento de Desarrollo Analítico del mismo centro.

1. FUNDAMENTACION DEL TEMA.

1.1 FORMAS FARMACEUTICAS TOPICAS

Una forma farmacéutica tópica es aquella que es aplicada directamente sobre la superficie externa del cuerpo ya sea por extensión, frotación y/o dispersión (1).

Estas, frecuentemente son sistemas dispersos en el cual una fase es distribuida, en unidades pequeñas, en una segunda fase (la fase continua o vehículo). Como se muestra en la siguiente tabla, la fase dispersa y la fase continua pueden ser sólidos, líquidos o gases.

TIPOS DE SISTEMAS DISPERSOS

FASE DISPERSA	FASE CONTINUA	TIPO
gas	gas	-
líquido	gas	Aerosol líquido *
sólido	gas	Aerosol sólido *
gas	líquido	Espuma
líquido	líquido	Emulsión *
sólido	líquido	Suspensión *
gas	sólido	Espuma sólida
líquido	sólido	Emulsión sólida
sólido	sólido	Suspensión sólida

* = Sistemas de interés farmacéutico.

Las formas farmacéuticas para uso tópico incluyen, entre otros: ungüentos, pastas, emulsiones, geles, suspensiones, espumas y aerosoles. Estas preparaciones son aplicadas en la piel, donde generalmente sirven como vehículos de fármacos de acción tópica, como emolientes, protectores o bien como oclusivos (2,3).

Cuando un fármaco es aplicado tópicamente difunde con la ayuda del vehículo a través del tejido superficial de la piel. Se reconocen en general tres mecanismos de entrada: a través de la región folicular, de los ductos sudoríparos, o del estrato córneo (2).

1.1.1 Características de principios activos usados en formas farmacéuticas tópicas.

Una extensa variedad de principios activos son utilizados en terapia tópica y la transferencia de fármacos a través de la piel se ve favorecida por las siguientes reglas (2,3):

1. Las moléculas liposolubles son más fácilmente transferidas a través de la piel que las moléculas hidrofílicas.
2. Las sustancias polares no son fácilmente absorbidas.
3. Las moléculas sin ionizar pasan a través de las membranas lipídicas en cantidades significativas.
4. Las moléculas pequeñas penetran más rápido que moléculas grandes.
5. Los materiales de alto peso molecular muestran variable penetración.
8. Las moléculas grandes, tales como proteínas y polisacáridos son poco absorbibles.

Los fármacos que normalmente se administran por vía tópica, entre otros, son (2) :

- Antibacterianos y germicidas.
- Antiinflamatorios.

- Antipruríficos y anestésicos locales.
- Citotóxicos.
- Antitranspirantes.
- Queratolíticos y cáusticos.
- Queratoplásticos.
- Rubefacientes.
- Colorantes y decolorantes.
- Depilatorios
- Otros.

1.1.2 Criterios para el desarrollo de formas farmacéuticas tópicas.

Durante la etapa de preformulación se deben considerar, entre otros, los siguientes factores :

1. Interacciones p.a.-excipientes.
2. Interacciones excipiente-excipiente.
3. Propiedades fisicoquímicas del p.a y excipientes.

Para el desarrollo de formas de dosificación tópica se deben tomar en cuenta los siguientes criterios fisicoquímicos (2):

1. Estabilidad de principios activos en la formulación.
2. Estabilidad de excipientes de la formulación.
3. Propiedades reológicas-consistencia.
4. Pérdida de agua y otros componentes volátiles.
5. Cambios de fase, homogeneidad/separación de fases, sudado (sangría).
6. Tamaño de partícula o glóbulo y su distribución en la fase continua.
7. pH aparente.
8. Contaminación por partículas extrañas.

En el desarrollo de una forma de dosificación tópica, el formulador debe garantizar (4):

A. Que el fármaco sea liberado en el sitio esperado y en concentraciones adecuadas (biodisponibilidad).

B. Que las reacciones secundarias sean mínimas.

C. Que las propiedades organolépticas le permitan tener la apariencia estética conveniente para la aceptación del paciente.

Algunos criterios organolépticos y funcionales relevantes que deben ser considerados en el desarrollo de productos de administración tópica, son los siguientes (2):

1. Apariencia visual:

- (a) consistencia cremosa.
- (b) consistencia fluida.

2. Olor:

- (a) desarrollo de olor picante.
- (b) pérdida de fragancia.

3. Propiedades de aplicación:

- (a) áspera o suave.
- (b) facilidad o dificultad de aplicación.
- (c) pastosa y polvosa.

4. Sensación residual después de la aplicación:

- (a) aceitosa o viscosa en el área tratada
- (b) irritación.
- (c) olor en la piel.
- (d) facilidad de lavado.
- (e) formación de películas.
- (f) pegajosa

1.1.3 Formas farmacéuticas tópicas semisólidas.

Algunas formas de dosificación tópicas semisólidas empleadas comunmente son las siguientes :

1.1.3.1 EMULSIONES. Una emulsión es un sistema de dos fases que consiste en una dispersión de un líquido en otro, en el cual es inmiscible, estabilizado por un tercer componente, el agente emulsificante. Los materiales son generalmente agua y aceite o grasas. El líquido que es referido como la fase discontinua o interna, es dispersada como finos glóbulos en la otra, la fase externa o continua. El rango de diámetro de los glóbulos es de 0.5 a 100 μm (5).

Las emulsiones son generalmente referidas como emulsiones aceite en agua (o/w) cuando la fase interna, dispersa o discontinua es la fase oleosa y en donde la fase acuosa es la fase externa o continua . A la inversa, son emulsiones agua en aceite (w/o) (figura 1).

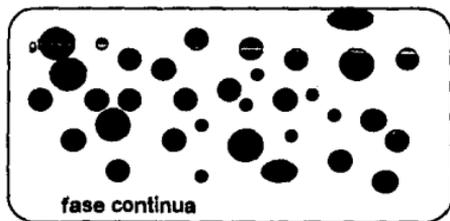


Figura 1. Representación esquemática de una emulsión simple, mostrando la fase continua y discontinua (4).

Además, hay algunas emulsiones complejas en donde una de las fases es una emulsión. Por ejemplo, las emulsiones aceite en agua en aceite (o/w/o) consisten de glóbulos de una emulsión primaria o/w dispersados en una fase continua de aceite (4,6) (figura 2).

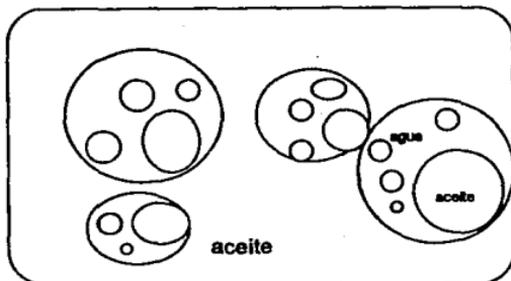


Figura 2. Representación esquemática de una emulsión múltiple, mostrando las diferentes fases que la componen (4).

Las emulsiones son ampliamente utilizadas y representan una formulación efectiva para la resolución de problemas en la liberación de fármacos. Ellas pueden ser aplicadas en la piel (tópicamente), ingeridas (fármacos, nutrientes, etc), y aplicadas parenteralmente. Las emulsiones para uso oral y tópico son aceptadas debido a que el desagradable sabor o tacto del fármaco puede ser enmascarado, distribuyéndolo en la fase interna de una emulsión y rodeándolo de una fase externa inerte (4,6).

1.1.3.2 GELES. Los geles son sistemas semisólidos de suspensiones preparadas con pequeñas partículas inorgánicas o con grandes moléculas orgánicas interpenetradas por un líquido y poseen un diámetro de partícula de 1 a 100 nm (6).

Según su naturaleza coloidal, los geles son divididos en geles inorgánicos y orgánicos. Del mismo modo, la naturaleza del solvente determina si el gel es un hidrogel (en donde el medio de dispersión es agua) o un organogel (con una fase dispersora no acuoso). Los geles sólidos con baja concentración de fase dispersora, son conocidos como xerogeles (6).

El uso de geles y agentes gelificantes está ampliamente distribuido en el campo farmacéutico donde se emplean como sistemas de liberación en administración oral o bien para fármacos aplicados en la piel, membranas, mucosas, ojos y para aplicación intramuscular (6).

1.1.3.3 EMULGELES. Las emulgeles son emulsiones de lípidos en un gel acuoso, y combinan las propiedades de un gel con las de una crema. Debido a su fase grasa emulsificada, pueden ser frotadas con facilidad, como si fuera una crema de base oleosa, pero sin dejar residuos grasos sobre la piel (9).

1.1.4 Componentes de formas farmacéuticas semisólidas

La diversidad de productos y usos de cada forma farmacéutica, hace realizar una relación de las características deseables en cada caso, mediante la elección apropiada de los componentes de dicha formulación.

Geles. Un número de polímeros son utilizados para disponer la red estructural que es la base de un sistema de gel. Los polímeros utilizados para preparar geles farmacéuticos incluyen gomas naturales tales como tragacanto, pectina, agar y ácido alginico; materiales sintéticos y semisintéticos como metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, y derivados de ácido acrílico. El polímero gelificante es normalmente utilizado en concentraciones menores del 10% y generalmente en el orden de 0.5% a 2.0%. Aunque muchos de estos funcionan en medios acuosos, diversos polímeros pueden gelificar en líquidos no polares (1).

Emulsiones. Una gran variedad de excipientes naturales y sintéticos son empleados en la formulación de emulsiones, tales como: alcoholes grasos, aceites y ceras, ácidos grasos, ésteres grasos, polioles/poliglicoles, humectantes, y otros (4).

Emulgeles. También existe una gran variedad de excipientes naturales y sintéticos que son empleados en la formulación de emulgeles, tales como derivados de ácido acrílico, ácidos grasos, humectantes, etc.

1.1.4.1 COMPONENTES DE LA FASE OLEOSA.

La fase oleosa contribuye a las propiedades emolientes y lubricantes de una emulsión. También sirve como agente oclusivo y actúa como una barrera para evitar la deshidratación de la piel. La selección de la fase oleosa es determinada por varios factores, incluyendo el uso y

propiedades físicas deseables del producto, la toxicidad potencial del aceite, la consistencia requerida del producto y algunas posibles incompatibilidades. Los componentes preferentemente aceites, grasas y ceras, están comprendidas en una de las siguientes categorías (1,5): a) derivados de petrolato sólidos y líquidos, b) alcoholes alifáticos, c) ácidos alifáticos, d) esterres alifáticos, e) aceites y ceras naturales, y f) aceites y ceras sintéticos.

1.1.4.2 COMPONENTES DE LA FASE ACUOSA.

La fase acuosa consiste de agua y componentes solubles en agua como humectantes, cosolventes, conservadores, colores, agentes quelantes, viscosantes, etc. Los humectantes evitan la pérdida de agua o secamiento de la emulsión y muchos logran atrapar humedad del medio ambiente. Ejemplo de ellos son: glicerina, sorbitol, propilenglicol, butilenglicol, etc. Los cosolventes son utilizados para solubilizar material insoluble en agua como fragancias, conservadores y activos (5).

1.1.4.3 ANTIOXIDANTES.

La introducción de un antioxidante en la formulación de una forma farmacéutica puede ser necesaria para proteger, no solamente al ingrediente activo, sino además a los componentes de la formulación que sean sensibles al oxígeno atmosférico. La oxidación ocurre espontáneamente bajo condiciones que generalmente involucran reacciones de radicales libres. Esta descomposición puede ser significativa en emulsiones porque el proceso de emulsificación puede introducir aire en el producto y porque hay una gran área de contacto interfacial entre el agua y el aceite (4).

Algunos antioxidantes funcionan como retardantes, en la que disminuyen la velocidad de oxidación, otras veces funcionan como inhibidores, induciendo o prolongando el período de tiempo para que ocurra la oxidación (6).

El sistema de antioxidantes está determinado por los componentes de la formulación, y la selección depende de diversos factores tales como toxicidad, irritación, potencia, compatibilidad, olor, decoloración, solubilidad, seguridad y estabilidad. Los antioxidantes son clasificados en tres grupos. El primer grupo comprende a los antioxidantes verdaderos, los cuales probablemente inhiben la oxidación por radicales libres bloqueando la cadena de reacción. Ejemplos son tocoferoles, alquilgalatos, butilhidroxianisol (BHA), y butilhidroxitolueno (BHT). Estos son comunmente usados en concentraciones en el intervalo de 0.001 a 0.1%. El segundo grupo de antioxidantes comprende agentes reductores, los cuales tienen un potencial redox más bajo que la sustancia química, de manera que son más fácilmente oxidables. Ellos frecuentemente reaccionan con radicales libres. Ejemplos son ácido ascórbico e isoascórbico, sales de potasio y sodio de ácidos sulfurosos. El tercer grupo comprende los antioxidantes sinérgicos. Estos agentes secuestrantes o quelantes poseen pequeños efectos antioxidantes, pero probablemente aumentan la acción de otro antioxidante al reaccionar con iones de metales pesados que catalizan la oxidación. Ejemplos de ellos son: ácido cítrico, ácido tartárico, EDTA disódico, lecitina y ésteres de ácido tiodipropiónico (4).

1.1.4.4 EMULSIFICANTES.

Los emulsificantes son compuestos que generalmente consisten de una cadena hidrocarbonada con un grupo polar en la terminal. La cadena hidrocarbonada es soluble en aceite y el grupo polar en agua. A su vez, el emulsificante prefiere residir en la interfaz. Su presencia estabiliza la interfaz de los glóbulos que forman la fase dispersada por disminución de la tensión interfacial cuando un emulsificante es introducido en una mezcla termodinámicamente inestable. La afinidad de tales agentes de superficie activa (tensoactivos) en la región interfacial facilitan la formación de una

película rígida del emulsificante en la interface, la cual actúa como una barrera mecánica contra la adhesión y coalescencia del glóbulo. De esta manera, la estabilidad de la emulsión aumentará así como la viscosidad superficial para dar un valor al incremento de la película. Este comportamiento cambia cuando la concentración es incrementada arriba de cierto valor conocida como concentración crítica micelar (cmc) (4).

En la actualidad existe una amplia variedad de agentes emulsificantes. La selección de estos materiales se ve afectada por factores tales como el HLB (Balance hidrofílico-lipofílico), temperatura de inversión de fases, solubilidad, toxicidad, resistencia al ataque químico o microbiológico y costo del emulsificante. El emulsificante se sitúa en la fase en la cual es más soluble. Por esta razón, un emulsificante con un valor de HLB bajo es adicionado a la fase oleosa y si tiene un HLB alto es adicionado a la fase acuosa. La concentración del emulsificante debe ser adecuada para cubrir la interface y tener una temperatura de fase de inversión alta (1,5).

Los agentes emulsificantes pueden ser clasificados como (4,7):

A) Tensoactivos Sintéticos. Un tensoactivo es un compuesto anfifílico, formado por una fracción hidrofóbica y una cabeza hidrofílica. La porción hidrofílica puede ser disuelta en la fase acuosa del sistema, y la porción hidrofóbica puede ser disuelta o estar en contacto con la fase insoluble en agua. El equilibrio entre las propiedades hidrofóbicas e hidrofílicas de un tensoactivo son codificadas por el sistema HLB. El HLB es el balance hidrofílico-lipofílico del tensoactivo. Muchos de los tensoactivos aniónicos y no iónicos tienen valores de HLB en el rango de 1 a 20; un valor de HLB de 1 indica solubilidad oleosa y un valor de HLB de 20, indica solubilidad acuosa. Cuantitativamente se puede expresar este balance entre las partes hidrofílicas y

lipofílicas de la molécula tensoactiva, usando una escala numérica, como se indica en la siguiente tabla (1,4):

INTERVALO DE HLB Y USO DE TENSOACTIVOS

3-6	emulsificante agua en aceite
6-9	agente humectante
8-18	emulsificante aceite en agua
13-15	detergente
15-18	agente solubilizante

Además, los tensoactivos deben poseer las siguientes características: (a) ser solubles al menos en una fase del sistema, (b) formar monocapas en la interfase, (c) presentar concentraciones equilibradas en las interfases y forman miscelas a concentraciones específicas, (d) adsorberse rápidamente en la superficie del glóbulo con la terminación polar y la molécula orientada hacia la fase acuosa y la terminación no polar hacia la fase oleosa, (e) reducir la tensión superficial a 5 dinas/cm o menos, (f) impartir suficiente potencial electrocinético a los glóbulos de la emulsión, (g) utilizarse en pequeñas concentraciones, y (h) exhibir una o más de las siguientes características: detergencia, espumosis, humectación, emulsificación, solubilización y dispersibilidad. Así como, ser barato, no tóxico, seguro y manejable, entre otros (4).

Son clasificados como agentes aniónicos, catiónicos, no iónicos o anfotéricos, según la carga que posean. En **agentes aniónicos**, la porción lipofílica está cargada negativamente, en **agentes catiónicos** está cargada positivamente, mientras que los emulsificantes **no iónicos** no muestran ionización. Los emulsificantes aniónicos incluyen varios jabones monovalentes, polivalentes y orgánicos tales como el oleato de trietanolamina y sulfonatos como el lauril sulfato de sodio y requieren un pH de 8. Aminas de alto peso molecular y sales de amonio cuaternario, $R_4N^+X^-$, pueden ser empleadas

como emulsificantes catiónicos. Son más tóxicos que los demás agentes y generalmente actúan como agentes emulsificantes, antibacterianos y son efectivos sobre un intervalo de pH de 3 a 7.

Agentes del tipo no iónico incluyen ésteres de sorbitán y los derivados de polioxietileno. Estos agentes no disociados son compatibles con compuestos aniónicos, catiónicos y anfotéricos. Por su baja toxicidad y por su efectividad a un rango de pH de 3 a 10 pueden ser utilizados para productos de uso oral, parenteral y tópico.

Los tensoactivos en soluciones diluidas acuosas existen primeramente como monómeros, pero a elevadas concentraciones un número de moléculas tensoactivas pueden agregarse para formar micelas, estas miscelas consisten de aproximadamente 50 a 100 moléculas de tensoactivo y son geoméricamente idealizadas como entidades esféricas o estructuras perfectamente laminares. En éstos las cadenas hidrocarbonadas están en la parte interna y los grupos polares están en la superficie. La concentración crítica micelar (CMC) es el término utilizado para referir que es la concentración de tensoactivo en la cual las miscelas empiezan a formarse. La micela tiene un diámetro de aproximadamente de 50 Å. Este valor es solamente el 1% de la longitud de onda de la luz visible, y por lo tanto, las miscelas no pueden ser detectadas ópticamente; una solución de miscelas es, por ello, transparente (4,6).

El uso de tensoactivos se basa en su capacidad para emulsificar, suspender o solubilizar fármacos y finalmente en su tendencia para incrementar la absorción del fármaco. Este último efecto de tensoactivos es dependiente de la capacidad de los tensoactivos para interaccionar con el fármaco y alterar las propiedades de barrera de las membranas, a través de la cual los fármacos pueden difundir, facilitando así su administración oral y parenteral. Los tensoactivos son además

utilizados para incrementar la aceptación del fármaco por el paciente en productos tópicos y orales, por modificar su textura, su sabor y otras características (4).

B) Emulsificantes Naturales. Ejemplos de emulsificantes naturales son lanolina, lecitina, acacia, tragacanto, agar, cera de abeja y pectina. Estos materiales forman coloides hidrofílicos cuando son adicionados al agua y generalmente producen emulsiones o/w.

C) Sólidos Finamente Dispersos. Estos materiales muestran ser buenos emulsificantes, especialmente en combinación con tensoactivos y/o macromoléculas que incrementen la viscosidad.

El grupo de compuestos usados más frecuentemente son arcillas coloidales. la bentonita, el silicato de aluminio y magnesio coloidal.

D) Proteínas. Ejemplos de ellas son la gelatina, yema de huevo, y caseína. Estas sustancias producen emulsiones o/w.

E) Alcoholes de Alto Peso Molecular. Sustancias tales como alcohol estearílico y monoestearato de glicerilo. Son empleadas primeramente como agentes espesantes y estabilizantes para emulsiones o/w de lociones y ungüentos de uso externo.

1.1.4.5 GELIFICANTES.

Idealmente los agentes gelificantes para uso farmacéutico y cosmético deben ser inertes, seguros y no reaccionar con otros componentes de la formulación. Además de que deben proporcionar al producto una naturaleza semisólida y pueden ser clasificados de la siguiente manera (5).

A) Gomas Naturales. Están formadas por cadenas de polisacáridos y son utilizadas ampliamente en productos alimenticios y

farmacéuticos. Ejemplos de ellas son: goma acacia, goma karaya y goma xantana.

Las gomas empleadas como formadoras de gel pueden producir el efecto deseado como una simple dispersión en agua (por ejemplo, tragacanto) o a través de una interacción química (por ejemplo, alginato de sodio y calcio).

B) Carbómeros. El más utilizado es conocido bajo el nombre comercial de Carbopol 934 P, que es usado como agente espesante en una gran variedad de productos farmacéuticos y cosméticos.

El carbómero forma geles a una concentración tan baja como 0.5%. En medio acuoso, el polímero, el cual contiene ácidos libres forma el gel por neutralización con una base apropiada.

En un sistema acuoso, una base inorgánica simple, por ejemplo, el hidróxido de amonio y el hidróxido de sodio, o bien, sales básicas como el carbonato de sodio, pueden ser empleados.

El pH debe ajustarse a un valor neutro, ya que la formación de la gel va a estar afectada por la neutralización y el pH.

C) Derivados de celulosa. Son utilizados como agentes viscosantes y soluciones gelificantes. Estos incluyen metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxietilcelulosa e hidroxipropil celulosa.

D) Polietilenos. Varias formas de polietileno y sus copolímeros son utilizados para elaborar geles en líquidos hidrofóbicos.

Para formar geles, es necesario dispersar el polímero a elevadas temperaturas (aproximadamente a 80°C) y después enfriar rápidamente para precipitar finos cristales, los cuales van a constituir la matriz.

E) Sólidos Dispersados Coloïdalmente. Funcionan como agentes espesantes en diferentes medios líquidos. La formación del gel depende del establecimiento de una red en la cual las partículas coloidales del sólido son conectadas de una forma asimétrica.

Algunos ejemplos de este tipo de agentes son: sílica microcristalina, celulosa coloidal, entre otros.

F) Tensoactivos. Geles claros pueden ser producidos por combinación de aceite mineral, agua y altas concentraciones de tensoactivos no iónicos (aproximadamente 20 a 40%).

G) Otros Gelificantes. Varias ceras son empleadas como gelificantes en medios no polares. Ejemplos de ellas son la cera de abeja, la cera carnauba y la cera de ésteres cetílicos.

1.1.4.6 CONSERVADORES.

La contaminación microbiológica (bacterias, esporas, levaduras y hongos) puede ocurrir durante el desarrollo, la producción o uso del producto. Por lo tanto, la selección de los conservadores utilizados en productos semisólidos es de suma importancia por sus implicaciones fisicoquímicas, biológicas y toxicológicas, afectando así la aceptabilidad estética por parte del consumidor. Muchos componentes en preparaciones semisólidas, tales como los carbohidratos, las proteínas, los esteroides, las gomas, las vitaminas, los lípidos y los fosfátidos sirven como soporte para el crecimiento de una gran variedad de microorganismos (3).

Los principales conservadores utilizados para sistemas dispersos son: cloruro de benzalconio, ácido benzoico, parabenos, nitrato de fenil mercurio y bromuro de cetiltrimetilamonio (1).

La interacción de conservadores antimicrobianos con los demás componentes de la formulación y con el envase, pueden influir en su eficacia, produciendo los siguientes problemas: solubilización, coeficiente de partición, disociación (efecto de pH), complejación, adsorción o fenómenos de precipitación. Algunas características que debe mantener un conservador, son las siguientes (5): a) amplio espectro de actividad, b) pocas incompatibilidades físicas o químicas, c) ser efectivo en un amplio intervalo de pH, d) no ser tóxico ni irritante, entre otros.

Un sistema de conservadores generalmente involucra el uso de una combinación de ellos para asegurar la integridad microbiana del producto semisólido en caso de que uno de los conservadores sea inactivado por un contaminante (5).

1.2 TECNICAS DE SOLUBILIZACION DE FARMACOS

La solubilización es definida como el proceso de preparación de una solución visualmente clara de una sustancia, que no es soluble en el solvente (4).

La solubilidad del fármaco determina la concentración presente en el sitio de absorción, y el coeficiente de partición agua/aceite que influye en la velocidad de transporte. El uso de cosolventes y tensoactivos es de gran utilidad para resolver problemas de solubilización acuosa de fármacos poco solubles (3,23).

Los factores que limitan la solubilización de los fármacos con el uso de tensoactivos, son (23): 1) la capacidad limitada de las miscelas para un fármaco, 2) posibles efectos adversos del tensoactivo en el cuerpo, y 3) la solubilización de otros excipientes, tales como conservadores, y colorantes en la formulación.

1.2.1 Solubilización de fármacos por cosolventes.

En muchas formas farmacéuticas puede ser necesario incorporar solventes miscibles en agua para incrementar la solubilidad acuosa del fármaco. Estos solventes son generalmente alcoholes de bajo peso molecular, tales como etanol, propilenglicol y glicerina o alcoholes poliméricos como son los polietilenglicoles (1).

La selección de un sistema apropiado de cosolventes puede asegurar la solubilidad de todos los componentes de la formulación. Consecuentemente esto asegurará la mínima irritación del tejido en el sitio de administración (2).

Mezclas de cosolventes tales como etanol, propilenglicol, polietilenglicol, glicerina, etc. son utilizados en terapia tópica para producir soluciones saturadas del fármaco en el vehículo acuoso y así maximizar el gradiente de concentración a través de la membrana del estrato córneo (2).

1.2.2 Solubilización de fármacos por tensoactivos.

Los tensoactivos pueden ser usados para producir soluciones o dispersiones de fármacos insolubles en agua. De igual manera, los tensoactivos pueden ser usados para estabilizar físicamente al fármaco puesto que tienen la capacidad de solubilizar compuestos por inclusión en miscelas y hacer posible su aplicación penetrando en las membranas del cuerpo para realizar su función farmacológica, ya que los fármacos poco solubles tienen poca difusión en el sitio de absorción (4).

Los fármacos solubles en aceite e insolubles en agua son frecuentemente más estables cuando son solubilizados por miscelas tensoactivas en agua que cuando se disuelven molecularmente en aceite (4).

1.3 PREPARACION DE FORMAS FARMACEUTICAS TOPICAS

SEMISOLIDAS

Dentro de la preparación de semisólidos hay diferentes excipientes que son utilizados como vehículos en sistemas tópicos. Así pues, la formación, el método de fabricación empleado y el equipo van a depender de la selección de estos excipientes.

1.3.1 Formación.

El tipo de emulsión es determinada por varios factores (4):

- A. Proporción de volúmenes de fase
- B. Orden de adición o tipo de emulsificante
- C. Solubilidad del emulsificante

La formación del gel depende de la interacción entre las unidades de la fase coloidal, inorgánica u orgánica, estableciendo una malla estructural, la cual dará cierta viscosidad, inmovilizando de esta manera el líquido de la fase continua. De este modo, los geles exhiben características intermedias de líquido y sólido (6).

Muchas veces los geles proveen una liberación más rápida del fármaco, cualquiera que sea la solubilidad del fármaco en agua, en comparación con las cremas y ungüentos (8).

Las emulgeles pueden ser descritas como sistemas semisólidos que consisten principalmente de una fase oleosa dispersada dentro de una matriz sólida de un gel acuoso (29,30),

1.3.2 Métodos Generales De Preparación.

En la preparación de emulsiones o/w, la fase oleosa es generalmente adicionada a la fase acuosa. Aunque, muchas veces se prefiere la técnica de inversión, que consiste en adicionar la fase acuosa a la fase oleosa. Por este proceso de inversión, una emulsión w/o es formada inicialmente y la viscosidad tenderá a incrementarse así como la fase acuosa interna, hasta el llamado punto de inversión, en donde una emulsión o/w es formada (4).

Generalmente la fase oleosa de la emulsión contiene todos los excipientes solubles en aceite y se calienta aproximadamente de 5°C a 10°C arriba del punto de fusión de los excipientes de punto de fusión alto. La fase acuosa es normalmente calentada a la misma temperatura, y después las dos fases son mezcladas. Las fases son generalmente mezcladas a temperatura de 70°C a 72°C, para obtener un mezclado íntimo de las fases líquidas. Después de que la emulsión es formada a una elevada temperatura, la velocidad de enfriamiento es de suma importancia para la textura y consistencia final de la emulsión. De esta manera, la eficacia de la emulsificación es determinada por la formación y estabilización de glóbulos, lo cual depende de: (a) la intensidad y duración de la agitación; (b) el tipo y concentración de tensoactivos; (c) La forma de adición de tensoactivo y de las fases aceite y agua; y (d) la temperatura.

Los fármacos solubles e insolubles puede ser adicionados en la fase continua teniendo cuidado que las altas temperaturas no degraden la sustancia activa, o pueden ser adicionados en solución después de que fué formada la emulsión y enfriada.

Generalmente estas emulsiones son homogenizadas para subdividir los glóbulos de la fase interna, lo cual incrementa la estabilidad y mejora el brillo de la emulsión.

La preparación de un gel puede involucrar un proceso de fusión o puede requerir un procedimiento especial, dependiendo del agente gelificante involucrado. Sistemas de tragacanto pueden ser preparadas a bajas temperaturas, debido a una extrema sensibilidad al calor de esta goma natural. Por otra parte, es más fácil dispersar metilcelulosa en agua caliente que en agua fría. Los carbopoles son gelificados por un único procedimiento. El polímero es dispersado en un medio ácido. De esta manera, cuando la dispersión es uniforme, la gelación es inducida por neutralización del sistema con una base inorgánica o con una amina (trietanolamina) (1).

Dentro de la preparación de una emulgel hay normalmente dos operaciones involucradas. La etapa inicial comprende la formación de un gel acuoso y la etapa final la emulsificación de una fase oleosa. Dependiendo de la naturaleza de los componentes, la preparación de las emulgeles puede requerir un proceso especial (29,30).

1.3.3 Equipo

Todos los métodos usados para romper la fase interna en glóbulos depende de la "fuerza" y de algún tipo de agitación. Varios equipos son disponibles para efectuar el proceso de emulsificación y producción de emulsiones. El equipo puede ser dividido en cuatro categorías (3,4): (1) agitadores mecánicos, (2) ultrasonificadores, (3) molinos coloidales, (4) homogenizadores.

1. Agitación mecánica. Una emulsión puede ser agitada por medio de varias propelas montadas en un eje, las cuales son puestas en el sistema emulsificador. Cuando se utilizan agentes emulsificantes adecuados, la agitación con propelas produce un tamaño de partícula tan fino como el obtenido con un homogenizador o un molino. Los mezcladores tipo propela son

adecuados para trabajar con emulsiones de viscosidad baja y puede ser adaptado manualmente en el sistema emulsificador para permitir máxima turbulencia. El ángulo de entrada de la propela y la profundidad de la propela pueden ser adaptados para prevenir la aereación. Los mezcladores tipo turbina son utilizados en el laboratorio para preparaciones de viscosidad moderada con agitación vigorosa. La velocidad de la propela es muy importante. Altas velocidades de agitación pueden introducir aire en el producto y bajas velocidades no pueden formar la emulsión.

La intensidad de la agitación requerida depende del volumen total del líquido a ser mezclado, de la viscosidad del sistema y de la tensión interfacial aceite-agua. Los mezcladores tipo turbina son utilizados en el laboratorio para preparaciones de viscosidad moderada con agitación vigorosa.

Los agitadores tipo propela y tipo turbina requieren una mínima energía y son capaces de manejar grandes cantidades de producto. Su mayor utilidad es en el mezclado suave de emulsiones que tienen que ser preparadas fundiendo ceras seguidas por un enfriamiento lento.

El grado de agitación es controlado por la velocidad de rotación de la propela. La eficiencia del mezclador es controlada por el tipo de propela, su posición en el contenedor, la presencia de paletas y de la forma del sistema emulsificador.

2. Ultrasonificadores. Las emulsiones farmacéuticas pueden obtenerse también por medio de ultrasonificadores, los cuales utilizan energía ultrasónica. Son utilizados para la preparación de emulsiones fluidas de viscosidad moderada y tamaño de glóbulo pequeño .

El equipo se basa en el principio de Pohlman (3): la dispersión es forzada a través de un orificio a una presión moderada permitiendo la incidencia de ésta sobre una cuchilla. Las presiones requeridas son del orden de 150 a 350 lb/plg² causando la vibración rápida de la cuchilla para producir una nota ultrasónica.

3. Molinos coloidales. Los molinos coloidales son utilizados frecuentemente para la preparación farmacéutica de suspensiones y emulsiones con tamaño de partícula menores de una micra, para la mezcla y/o molienda de sólidos y para la preparación de emulsiones relativamente viscosas.

4. Homogenizadores. En un homogenizador la dispersión uniforme de un fármaco insoluble en un semisólido y la dispersión de dos líquidos, así como la reducción del tamaño de grumos de un ungüento o crema es favorecida por forzar su mezcla a través de un pequeño orificio bajo presiones elevadas (500 a 5000 lb/plg²)

La importancia de la homogenización deriva en que es utilizada para homogenizar y producir un producto final a partir de una mezcla de excipientes o bien para disminuir el tamaño de partícula y obtener así un mayor grado de uniformidad y estabilidad.

La homogenización frecuentemente incrementa la consistencia de una emulsión semisólida por que incrementa el número de partículas emulsificadas. La consistencia también es afectada por el número de veces que pasa el producto a través del homogenizador, la presión y el tipo de válvula empleada.

1.4 FORMAS DE DEGRADACION EN PRODUCTOS

FARMACEUTICOS

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 involucra al componente activo en concentraciones relativamente bajas (1).

Cada fármaco tiene características químicas y físicas únicas. Estas características son usadas como referencias para identificación de las mismas y no determinan únicamente las pruebas analíticas, los métodos empleados para identificación y ensayo, sino además tienen importancia en la estabilidad, efectividad y seguridad de la forma farmacéutica (7).

La descomposición del fármaco es generalmente mediada por la reacción con medios químicos relativamente inertes o por efecto de agua, oxígeno o luz. Así de esta manera, las reacciones de hidrólisis, oxidación y fotólisis constituyen algunas de las más importantes rutas de degradación farmacéutica.

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

Las rutas de degradación químicas ocurren cuando se forman nuevas entidades como resultado de la descomposición del fármaco, y como físicas cuando hay cambios de: color, estructura cristalina, estado físico, hidratación, consistencia y viscosidad, entre otros (1,33).

1.4.1 Rutas de degradación química.

Químicamente los fármacos son alcoholes, aldehídos, cetonas, ésteres, ácidos, sales, alcaloides y otros; cada grupo funcional tiene diferentes susceptibilidades hacia una estabilidad química.

Las diferentes rutas químicas por las cuales el fármaco puede degradarse, son: hidrólisis, solvólisis, oxidación, fotólisis, deshidratación, racemización y otros más.

1.4.2 Rutas de degradación física.

POLIMORFISMO. Los polimorfos son diferentes formas cristalinas del mismo compuesto, generalmente son preparados por cristalización del fármaco en diferentes solventes bajo diversas condiciones.

Debido a la diferencia en su energía de enlace del cristal, el polimorfo más energético tiende a 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. Muchos fármacos usados en preparaciones tópicas existen en diferentes estados polimórficos, de esta manera, tanto su actividad fisiológica y disponibilidad pueden ser modificados drásticamente.

VAPORIZACION. Algunos fármacos y excipientes farmacéuticos poseen una presión de vapor a temperatura ambiente suficientemente alta que les permite volatilizarse del envase que las contiene, causando la pérdida de ellos. Esta no es estrictamente una vía de degradación, pero es un fenómeno que puede afectar la efectividad del producto.

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 complejos en las propiedades de los componentes inertes o del principio activo. Al existir cambios en el comportamiento de desintegración y disolución se modifica la absorción del fármaco.

ADSORCION. Ciertos compuestos químicos poseen una alta afinidad a la superficie del envase que las contiene y tienden a adsorberse en ellos. Esto depende de la actividad termodinámica relativa de las especies en solución comparada con la de la superficie de ella.

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

1.5 ESTABILIDAD

Muchos factores inciden sobre la estabilidad de un medicamento, como la actividad del o los componentes activos, la interacción potencial entre los componentes activos e inactivos, el proceso de elaboración, la forma posológica, el sistema de recipiente, revestimiento y cierre, las condiciones ambientales durante el transporte, almacenamiento y manipulación, y el tiempo transcurrido desde la elaboración hasta el uso del producto. Por lo tanto, la pérdida de estabilidad en estos sistemas farmacéuticos puede ser atribuida a tres diferentes mecanismos de degradación: química, física y microbiológica (7,8). Los cambios físicos en el sistema pueden tener tres consecuencias (10,11):

1. Modificar la apariencia y propiedades organolépticas del producto (cambio de color, textura e irritabilidad).
2. Modificar la uniformidad de la dosis (coagulación, coalescencia y cremado).
3. Modificar la biodisponibilidad del producto (recristalización y crecimiento de cristal).

La integridad química del fármaco y otros excipientes orgánicos debe ser evaluada en función del tiempo para establecer la vida de anaquel del producto. La vida de anaquel del producto se refiere al período de tiempo en el cual el medicamento es efectivo, seguro y confiable. Una degradación menor del 10% de la cantidad etiquetada, del principio activo, se considera como un mínimo nivel de potencia aceptable durante la vida de anaquel o vida efectiva del producto. Esto asume que la formación de productos de descomposición son inactivos y no producen efectos indeseables (1).

La fecha de caducidad del medicamento o el tiempo en que se espera que estos productos no cumplan más con los estándares

de calidad, es importante tanto para el paciente como para el médico y el fabricante (1).

En la vida de anaquel de un medicamento considera de manera específica la estabilidad química del fármaco, la formación de algún producto de degradación tóxico, la estabilidad de los excipientes tales como conservadores y la biodisponibilidad. El efecto del empaque primario en la vida de anaquel del producto debe ser considerado en este período (1):

La estabilidad química de un medicamento es frecuentemente estimada mediante técnicas de estabilidad acelerada. Para elevadas temperaturas, es frecuente usar la ecuación de Arrhenius para predecir la estabilidad química esperada bajo condiciones normales o temperatura ambiente. La ecuación de Arrhenius es la siguiente:

$$K = Ae^{-E_a/RT}$$

En donde K es la constante de velocidad de reacción, A es la constante de Arrhenius (asociada con la entropía de reacción y/o factores de colisión), E_a es la energía de activación, R es la constante molar de los gases y T es la temperatura absoluta. La ecuación de Arrhenius es utilizada para establecer la vida de anaquel tentativa en función de la temperatura. No obstante, en ensayos analíticos específicos, el farmacéutico notará algún cambio cualitativo en el producto durante su almacenaje. Algunos indicadores cualitativos de estabilidad química en formulaciones de sistemas dispersos son (1):

- El desarrollo o cambio de color (oxidación de grasas naturales, aceites y lanolinas). Frecuentemente los productos

cambian a un color pardo con el tiempo indicando cambios oxidativos en los constituyentes de la base.

- El desarrollo de olor desagradable por la excesiva oxidación de materiales grasos (rancidez).
- Modificación de la textura. Debida a la variación en la relación de fases.
- Cambios de pH en diferentes productos los cuales pueden indicar descomposiciones químicas de naturaleza hidrolítica.

1.5.1 Estabilidad física de semisólidos

Las formas farmacéuticas semisólidas son sistemas dispersos termodinámicamente inestables, como resultado del exceso de energía libre interfacial del sistema. Esta inestabilidad puede manifestarse en cambios de tamaño de glóbulo o partícula, cambios en la naturaleza particulada (cambios en el hábito cristalino y polimorfismo) de la fase dispersa y separación física de fases, las cuales conducen a cambios en apariencia, consistencia, redispersabilidad y funcionamiento del producto. Otros cambios son la evaporación de agua u otros componentes volátiles debido a un largo almacenaje con material de empaque inapropiado lo que puede manifestarse en una disminución en el peso correspondiente. Algunas veces el sistema entero se contrae y tenderá a separarse de la pared del contenedor. Este tipo de fenómenos es visto en cremas y geles. Los cambios más críticos son los cambios en apariencia y consistencia, los cuales afectan la aceptación y funcionamiento del producto (1,4,12).

Un gran número de efectos adversos ocasionados por el crecimiento de microorganismos en productos semisólidos pueden ser enumerados. Entre otros se encuentran:

decoloración, formación de olor y/o gas que pueden causar la salida del contenido, cambio de las propiedades reológicas del producto y rompimiento de emulsiones (15).

De esta manera, un medicamento tendrá que satisfacer el criterio de estabilidad química, toxicológica, terapéutica y física. En algunos casos la eficacia terapéutica de la forma farmacéutica no se afecta por los cambios físicos pero probablemente el paciente sí pierde la confianza en el medicamento.

1.5.1.1 ESTABILIDAD FISICA DE EMULSIONES. Cuando dos líquidos son agitados mecánicamente, ambas fases inicialmente tienden a formar glóbulos. Cuando la agitación es parada, el glóbulo coalescerá rápidamente, y entonces los dos líquidos tenderán a separarse. Esto quiere decir que la estabilidad de las dos fases de la emulsión es determinada por las propiedades de la interface. La adición de tensoactivos o polímeros cambia estas propiedades interfaciales, esto es, no solamente la tensión interfacial sino además las propiedades en la solución continua cercana a la interface (4).

La estabilidad física de una emulsión está caracterizada por ausencia de: *coalescencia, sedimentación de la fase interna, cremado, floculación e inversión de fases*. Así mismo, se mantendrá la elegancia del producto con respecto a la apariencia, color, olor y otros atributos físicos. La inestabilidad más frecuente es debida a la separación gravitacional conduciendo a la sedimentación, cremado y coalescencia. De estos procesos, uno de los más importantes es la *separación de fases*, la cual, en una emulsión, se manifiesta inicialmente por cremación o sedimentación (separación reversible de la emulsión en regiones diluidas y concentradas). Entre los factores que influyen en la *cremación* se encuentran : variación de tamaño de glóbulo, diferencia de densidades entre fases y modificación de la viscosidad. El cremado o sedimentación provoca que los

glóbulos de la fase interna se unan y produzcan fenómenos secundarios. El primero es la **floculación**, la cual es definida como la asociación de partículas dentro de una emulsión o suspensión para formar grandes agregados siendo fácilmente redispersados por agitación, los cuales no muestran evidencia de coalescencia. En realidad, en el caso de algunas suspensiones y emulsiones, la floculación es una característica deseable. Por otra parte, si la fase interna **coalesce** (destrucción irreversible de la emulsión) para formar partículas grandes (no agregados) pueden resultar emulsiones inadecuadas donde grandes glóbulos o cristales son formados dando un producto inaceptable para el consumidor. Desde el punto de vista de estabilidad, hay una correlación entre la viscosidad de la emulsión y el tamaño de glóbulo. El tamaño de glóbulo es el primer indicador de cremación y rompimiento. El comportamiento reológico de una emulsión depende del tamaño del glóbulo (3,9,10,12).

Gran parte de los factores que gobiernan la estabilidad física de una emulsión son descritos por la ley de Stokes (5):

$$V = \frac{d^2 (\Delta P)g}{18n}$$

Donde,

- V = velocidad de sedimentación de glóbulos dispersos
- g = constante gravitacional
- d = diámetro de glóbulos dispersos
- ΔP = diferencia de densidades entre la fase dispersa y fase continua
- n = viscosidad de la fase externa

Por lo tanto, la estabilización de una emulsión puede llevarse a cabo por: a) incremento de la viscosidad de la fase externa, b) disminución del tamaño de partícula, y c) obtención de una distribución de tamaño de partícula uniforme de la fase dispersa.

1.5.1.2 ESTABILIDAD FISICA DE GELES. Los sistemas de geles pueden experimentar problemas de inestabilidad, tales como una separación de fases ya sea en el líquido (como una sinérisis) o en el sólido (como una sedimentación particulada), también pueden sufrir una disminución de viscosidad o consistencia cambiando de semisólidos a líquidos viscosos (6).

Un gran número de pruebas que son utilizadas para examinar productos semisólidos, en general pueden ser utilizadas para geles. Estas pruebas exponen al producto a condiciones drásticas para determinar el rango de condiciones bajo las cuales el producto puede permanecer estable. Los ciclos térmicos pueden ser usados para detectar si puede ocurrir sinérisis o separación de fases. El almacenaje de las muestras a varias temperaturas dan información acerca de los requerimientos de almacenaje para una gel. Las temperaturas no deben ser muy altas, probablemente no más de 45-50°C. Los resultados de almacenaje a elevadas temperaturas pueden no tener correlación con los resultados de almacenaje a temperatura ambiente por largo tiempo debido a la posibilidad de que ocurran cambios de fase a elevadas temperaturas, las cuales no se permiten a temperatura ambiente (1).

1.5.1.3 ESTABILIDAD FISICA DE EMULGELES. Los cambios físicos que se manifiestan en una emulgel, son similares a los de una gel y emulsión, principalmente en sus características reológicas, tal como se mencionan en los puntos 1.5.1.1 y 1.5.1.2 (29,30).

1.5.2 Factores que afectan la estabilidad.

La estabilidad de un medicamento es el efecto final de la estabilidad de cada componente que forma al mismo. Los factores que afectan la estabilidad general, son de tres tipos: (1) externos (medio ambiente), tales como temperatura, luz, gases y humedad; (2) internos, por ejemplo, pH, complejación y crecimiento microbiano; y (3) contenedores, en los que se incluye la composición, porosidad y posibles interacciones de éstos con el contenido (28).

De esta manera, algunos de los principales factores que pueden afectar la estabilidad física son los siguientes:

pH. Un importante factor que debe ser considerado en la formulación es el pH, ya que la solubilidad y la velocidad de descomposición de muchos fármacos, requieren un pH determinado. Muchos productos precipitan cuando son mezclados con otros productos, los cuales cambian el pH.

Solvente. En muchas formas de dosificación farmacéutica, puede ser necesario incorporar solventes miscibles en agua para solubilizar el fármaco. Estos solventes son generalmente alcoholes de bajo peso molecular, tales como etanol, propilenglicol y glicerina o alcoholes poliméricos tales como polietilenglicoles.

Solubilidad. El fármaco por cualquier ruta de administración debe poseer alguna solubilidad acuosa para que posea una eficacia terapéutica; compuestos insolubles pueden exhibir absorción deficiente e incompleta y esto produce una mínima respuesta terapéutica.

Algunas veces un cambio en el disolvente o un ajuste de pH es suficiente para modificar la solubilidad del fármaco.

Tensoactivos. La adición de agentes de superficie activa pueden acelerar o desacelerar la degradación del fármaco

porque la catálisis miscelar puede proporcionar un modelo de reacciones enzimáticas y acelerar la velocidad de reacción (1).

Antioxidantes y agentes quelantes. Estos son usados para proteger al fármaco de alguna autooxidación. Los antioxidantes actúan por rompimiento de la reacción en cadena de radicales libres por la formación de productos oxidativamente inactivos. Los agentes quelantes actúan por la formación de un complejo con iones de metales pesados, los cuales frecuentemente son requeridos para iniciar reacciones de oxidación (1).

Temperatura. La estabilidad de un medicamento está influenciada por temperaturas extremas. Químicamente, el calor puede inducir oxidación, reversiones polimórficas y descomposición del fármaco en un medicamento. Así mismo, acelerar cambios físicos como son: cambios de color, separación de fases en emulsiones, incrementar la sedimentación en suspensiones, aumentar el tiempo de desintegración de tabletas, etc. Estos cambios pueden ser debidos a la sublimación del sólido, a la pérdida de solvente de una solución o a la descomposición química de una forma farmacéutica líquida o sólida.

A la inversa, hay ciertos medicamentos que no deben ser expuestos a bajas temperaturas o congelación. Las bajas temperaturas, aunque si bien no son responsables para incrementar las velocidades de descomposición química, pueden ser responsables de cambios físicos en los medicamentos y así, de esta manera, afectar la eficacia terapéutica y la apariencia del producto. Algunos de estos cambios incluyen formación de cristales en la solución debido a la poca solubilidad, separación de fases en emulsiones, incremento de sedimentación en suspensiones y otras más (28).

La velocidad de degradación de muchos fármacos está estrechamente ligada a la temperatura. El aumento de ésta produce un marcado aumento en la velocidad de reacción. La ecuación de Arrhenius, mencionada anteriormente, expresa la influencia de la temperatura en la velocidad de reacción y predice que la velocidad de muchas reacciones químicas se duplica por un aumento de 10°C en la temperatura, aunque esta regla puede servir para ciertas preparaciones, no es aplicable para emulsiones (3).

1.6 CRITERIOS PARA EVALUAR LA ESTABILIDAD DE

DIFERENTES FORMAS FARMACEUTICAS SEMISOLIDAS

La integridad física y química de los sistemas tópicos no es diferente de las otras formas de dosificación. Sin embargo, hay algunas consideraciones propias y adecuadas para tales sistemas semisólidos. Los criterios para evaluar la inestabilidad de sistemas dispersos deben ser aceptables inicialmente. Esto quiere decir, que estén dentro de las especificaciones prescritas y que permanezcan inalterables dentro de la vida de anaquel del producto (1).

Algunos criterios para evaluar la inestabilidad de sistemas dispersos, son los siguientes:

1.6.1 Apariencia y textura. Estas pueden modificarse y dependen de la viscosidad, tamaño de partícula de la fase dispersa, relación de volúmenes de las fases oleosa y acuosa, tensoactivos usados, orden de adición de ingredientes, temperatura de emulsificación, método y velocidad de enfriamiento. Las propiedades de apariencia y textura incluyen: humedad, consistencia, grumosidad, untuosidad, capacidad de dispersión y tiempo de secado. La inestabilidad de sistemas dispersos se evalúa visualmente, utilizando una clasificación numérica convencional donde 9 es dado para estabilidad y 0 para sistemas dispersos completamente separados. Tal clasificación es la siguiente (6):

- 9 No hay separación visual, distribución completamente homogénea.
- 8 No hay separación visual, distribución virtualmente homogénea.
- 7 Separación muy indistinta, en el fondo y en la superficie capa turbia.
- 6 Separación indistinta, en el fondo y en la superficie capa turbia
- 5 Separación distinguible, en el fondo y en la superficie capa turbia.
- 4 Dispersión homogénea en el fondo, capa clara en la superficie. O viceversa.
- 3 Separación distinguible, capa clara en la superficie o en el fondo sin coalescencia.
- 2 Separación distinguible con ligera coalescencia.
- 1 Separación distinguible con gran coalescencia.
- 0 Separación y coalescencia completa.

1.6.2 Medidas de tensión superficial e interfacial. Son realizadas por la determinación de la energía libre superficial e interfacial. De este modo, la tensión superficial es expresada como dinas/cm y la energía libre superficial es expresada como ergios/cm².

Los métodos más comunmente usados para determinar la tensión superficial e interfacial son (6):

- Elevación por capilaridad o gota pendiente.
- Placa de Wilhelmy.
- Anillo (separación).
- Gota (volumen).
- Volumen de gota.
- Presión máxima de burbuja.

En el método de presión máxima de burbuja se mide la presión necesaria para formar una burbuja de aire en el líquido y en el método de separación del anillo se mide la fuerza requerida para despegar un anillo o una placa de la superficie del líquido (Placa de Wilhelmy). En estos métodos se determina el trabajo requerido para formar una nueva superficie de líquidos.

Otro método se basa en la elevación de un líquido por un tubo capilar. Aunque este método es lento para medir la tensión superficial, tiene una alta precisión. Mejores resultados se obtienen cuando el tubo capilar tiene pequeños diámetros (6).

1.6.3 Métodos de viscosidad. El término "semisólidos" implica un carácter reológico definido. Macroscópicamente tales sistemas retienen su forma hasta que actúa sobre ellos una fuerza externa, con la cual ellos pueden ser deformados fácil y permanentemente (2).

Los semisólidos para uso externo son sistemas que tienen una estructura tridimensional la cual es suficiente para impartir una consistencia semisólida o con cuerpo. La naturaleza de la estructura solidificante es diferente para cada sistema, pero

la importancia de ella es común para todas. Algún cambio en la estructura de los semisólidos puede ser considerada como una forma de inestabilidad o una indicación de algún tipo de inestabilidad.

La viscosidad es una medida de la resistencia a fluir para cambiar de forma debido a la fricción interna. Es un parámetro importante en semisólidos para uso tópico, por consiguiente la viscosidad no debe cambiar apreciablemente con el tiempo. La unidad de viscosidad es el "poise", que se define como la fuerza necesaria para producir una velocidad de 1 cm/seg entre dos planos paralelos de líquido cada uno de 1 cm² de área y separados por una distancia de 1 cm. En la práctica se emplea el centipoise, que es la centésima parte del poise (1).

El flujo característico, para sustancias puras de bajo peso molecular y soluciones, es el flujo Newtoniano en el que la velocidad de flujo es directamente proporcional a la fuerza de corte. Muchos sistemas farmacéuticos dispersos no siguen el comportamiento Newtoniano, pero siguen algunos de los siguientes tipos (6): *Plástico, Pseudoplástico, Tixotrópico y Dilatante.*

El flujo **Plástico**, es encontrado en cuerpos que se caracterizan por presentar una cierta resistencia inicial a fluir o deformarse. Es decir, no fluyen bajo la influencia de una pequeña fuerza, sino que se necesita sobrepasar un cierto valor para que comience a fluir. El flujo plástico es frecuentemente observado en suspensiones floculadas.

El flujo **Pseudoplástico**, es encontrado en los sistemas coloidales, soluciones de agentes viscosantes, tales como gelatina, carboximetil celulosa y otros mucílagos. En este tipo de flujo, la viscosidad disminuye cuando el material se somete a agitación.

El flujo **Dilatante** es un fenómeno inverso al flujo pseudoplástico. Los cuerpos que lo presentan aumentan su viscosidad cuando se agitan, retornando a un estado de mayor fluidez cuando se dejan en reposo. Suspensiones con un elevado contenido sólido algunas veces muestran fluido dilatante.

La **Tixotropía** es un fenómeno que presentan algunos cuerpos no Newtonianos (plástico, pseudoplástico y dilatante) que al ser agitados experimentan una ruptura en su estructura, la que recuperan al ser dejados nuevamente en reposo (14).

Una gran variedad de técnicas son utilizadas para medir las propiedades de viscosidad en sistemas dispersos. Los procedimientos pueden ser clasificados como absolutos y relativos (6).

Los métodos usados para medir la viscosidad absoluta son: métodos rotacionales (viscosímetro Couette y Brookfield) y métodos de viscosidad superficial.

Los **métodos de rotación** dependen de la medida de las fuerzas de corte entre dos cilindros rotatorios. El viscosímetro Couette consiste de un recipiente exterior que contiene la muestra, recubierto para el control de temperatura, acoplado a un motor impulsor. Mientras que el de Brookfield consiste de un motor síncronico el cual impulsa una aguja a través de la muestra cuya viscosidad será medida. Puesto que en este aparato se tiene un gran número de modelos de aguja y diferentes velocidades de rotación, se pueden medir diferentes sistemas dispersos.

Los **métodos de viscosidad superficial**, miden viscosidades superficiales e interfaciales por el uso de un capilar superficial de dos dimensiones o por la medición de la velocidad de humedad de la oscilación de un disco en la superficie de la muestra.

Los viscosímetros de capilar miden la viscosidad relativa mediante un registro de presión la cual impulsa el fluido a través de un tubo capilar bajo gravedad o por la velocidad del líquido que fluye a través de un pequeño orificio. Los aparatos comunmente utilizados son Ostwald y Saybolt.

1.6.4 Medida del tamaño de glóbulo y distribución del tamaño de partícula. Los glóbulos o partículas finas son descritos en términos de concentración, tamaño y distribución de tamaño. El tamaño de glóbulo o partícula puede afectar la apariencia del producto y depende del método de manufactura y de la fórmula usada. Variaciones en el tamaño de partícula causan diferencias en la dispersión, absorción y reflexión de la luz, en las propiedades reológicas y en la estabilidad del sistema disperso. Los métodos utilizados para determinar el tamaño de glóbulo o partícula son: microscópicos, de sedimentación, ópticos (incluyendo dispersión de luz), espectroturbidimetría, reflectancia, desalojamiento electrolítico y contadores automáticos (Coulter Counter) (6).

El método más utilizado para determinar la distribución del tamaño de glóbulo es el método microscópico en el cual puede ajustarse un micrómetro ocular. Esta técnica realiza el conteo de glóbulos de diferente tamaño y la curva de distribución de tamaño de glóbulo. En la otra manera, el contador Coulter requiere que la emulsión este diluida con solución electrolítica y mide los cambios en la conductividad eléctrica provocados por las partículas emulsificadas en solución electrolítica.

El método de sedimentación es utilizado para medir la cremación de una emulsión. La mayor parte de los métodos que dependen de este fenómeno miden el cambio de densidad.

Los métodos de desalojamiento electrolítico son apropiados para emulsiones o/w, en donde la fase continua es o puede ser conducida eléctricamente. Para medir el tamaño de partícula

eléctricamente, la muestra es suspendida en una solución electrolítica.

Los métodos ópticos miden el tamaño de glóbulo o partícula por la medición de la luz transmitida, la cual atraviesa el sistema disperso. La apariencia de una emulsión como una función del tamaño de glóbulo de la fase dispersada es como se indica a continuación (4):

<u>TAMAÑO DE GLOBULO (μm)</u>	<u>APARIENCIA</u>
> 1	blanca
0.1 - 1	blanca-azulada
0.05 - 0.1	opalescente, semitransparente
< 0.5	transparente

1.6.5 Medida de conductividad eléctrica. Son utilizadas para diferenciar emulsiones w/o y o/w con el fin de investigar el grado de dispersión en estudios de preformulación, así como de estudios de inversión de fases y estudios de estabilidad por cremado (6).

La conductividad eléctrica es cuantificada por mediciones de:

- Potencial Zeta.
- Constante dieléctrica.

1.6.6 Determinación del tipo de emulsión. Los métodos utilizados para identificar el tipo de emulsión son (6):

- Método de solubilidad con un colorante.
- Método de dilución.
- Método de conductividad.
- Método fluorescente.
- Método de papel filtro.

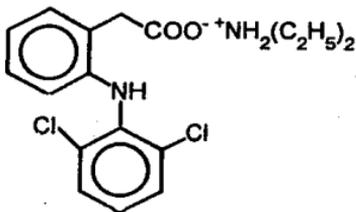
1.7 MONOGRAFIA

1.7.1 PROPIEDADES FISICAS

Nombres Químicos (32).

- Sal de ácido bencenoacético, 2-(2,6-diclorofenil)-amino con N-etiletamina (1:1).
- Etanamina, N-etil-, 2-(2,6-diclorofenil)amino encenoacetato.
- Dietilamonio 2-(2,6-dicloroanilino) fenilacetato.
- Sal de Diclofenac dietilamonio

Estructura Química (14).



Fórmula Molecular (14).



Peso Molecular (14).

389.9 g/mol

Apariencia (14).

Polvo cristalino de color blanco, con olor picante

Solubilidad

Libremente soluble en etanol, soluble en propilenglicol y prácticamente insoluble en agua.

Punto de Fusión (14).

110-115°C (con descomposición)

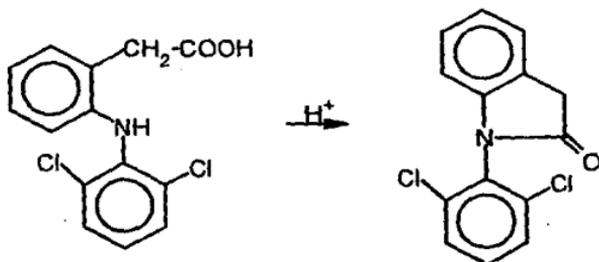
1.7.2 PROPIEDADES QUIMICAS

De acuerdo con los grupos funcionales que posee en su estructura el DDA es susceptible a sufrir dos principales reacciones de degradación:

A) Esterificación del ácido carboxílico en medio ácido. El ácido carboxílico de DDA y los grupos alcohólicos de excipientes pueden formar el correspondiente éster en presencia de un catalizador ácido (19,20,21) ,



B) **Ciclización de la amina secundaria en medio ácido.** Una posible reacción involucra un mecanismo de ataque nucleofílico del grupo amino aromático sobre el grupo carboxílico no ionizado para la correspondiente formación de una Indolina (20,22):



1.7.3 PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Diclofenac Dietilamonio (DDA) es una sal de amina de diclofenac que tiene excelentes propiedades de penetración percutánea y absorción, es utilizado como agente antiinflamatorio y analgésico en aplicaciones tópicas. Los estudios farmacocinéticos, las investigaciones farmacológicas y las experiencias clínicas han demostrado que la sustancia activa, aplicada tópicamente, penetra en la piel, se acumula en el tejido subcutáneo y reduce las reacciones inflamatorias agudas.

Es contraindicado en personas con hipersensibilidad al diclofenac, al ácido acetilsalicílico y otros antiinflamatorios no esteroideos. Sólo debe aplicarse en la

piel intacta y no sobre heridas cutáneas o abiertas. Se evitará que entre en contacto con los ojos y mucosas. No ingerirlo.

En algunas ocasiones puede presentar reacciones secundarias, como son: prurito, enrojecimiento, erupción o irritación (9,18).

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En los últimos decenios, el desarrollar formulaciones óptimas para uso tópico de fármacos antiinflamatorios no esteroideos representan un gran reto para el desarrollo tecnológico de la industria farmacéutica, particularmente para aquellos fármacos que muestran un alto efecto del primer paso y graves efectos secundarios, especialmente de naturaleza gastrointestinal, daños renales y cardíacos, cuando se administran por vía oral o parenteral. Así pues, para evitar o disminuir estos efectos las "formas de dosificación tópica" parecen ser las más apropiadas (24).

Diclofenac Dietilamonio (DDA) es una sal de amina de diclofenac, que es utilizada como agente antiinflamatorio y analgésico, ejerciendo así una actividad terapéutica en problemas reumatológicos e inflamatorios agudos. La actividad biológica de DDA en aplicaciones tópicas como geles y emulsión-geles, han demostrado tener excelentes propiedades de penetración percutánea y absorción con lo cual presenta elevadas concentraciones locales y alta eficacia terapéutica local con riesgo muy bajo de efectos secundarios sistémicos ofreciendo así ventajas sobre la Indometacina y Prednisolona para muchos pacientes (9,18,26).

De esta manera, las preparaciones tópicas de DDA se pueden utilizar para el tratamiento de trastornos dolorosos localizados de origen reumático, como son (9):

- ✓ Inflamaciones de origen traumático de vainas, ligamentos, músculos y articulaciones, por ejemplo distorsiones, luxaciones y distensiones;
- ✓ Formas localizadas de reumatismo extraarticular, por ejemplo tendovaginitis, síndrome hombro-mano y bursitis.

En este trabajo se analizará la estabilidad física de diferentes formulaciones (emulsiones, geles y emulgeles), la cual se considera de gran importancia por las siguientes razones (8) :

✓ El producto farmacéutico debe mantener un aspecto fresco y elegante todo el tiempo que permanezca en los estantes;

✓ Asegurar la uniformidad de dosis del fármaco activo en función del tiempo. El aspecto turbio o una separación de fases puede conducir a un patrón posológico alterado; y

✓ El paciente debe recibir el componente activo durante toda la vida de almacenamiento pronosticada para el medicamento.

Por lo tanto, evaluar la estabilidad física de un semisólido tiene gran importancia, no únicamente sobre la apariencia externa del medicamento, sino también en la funcionalidad y eficacia terapéutica del producto. De hecho, las propiedades físicas a evaluar son diversas y dependen directamente del tipo de forma farmacéutica, por lo que deben estudiarse en forma individual. Por otra parte, los componentes de la formulación pueden modificar la acción terapéutica del fármaco activo y el aspecto físico de la formulación. Del mismo modo, la biodisponibilidad se verá afectada de manera considerable si no se utilizan los excipientes que aseguren una transferencia máxima del fármaco a través de la piel.

Considerando lo anterior es importante contar con preparaciones farmacéuticas tópicas de DDA físicamente estables, puesto que de esta manera serán aceptadas por el consumidor y cumplirán con una mejor eficacia terapéutica.

3. OBJETIVOS

GENERAL:

Evaluar algunos factores de formulación que afectan la estabilidad física de diferentes formas farmacéuticas semisólidas tópicas (emulsiones o/w, geles y emulgeles), conteniendo Diclofenac Dietilamonio.

PARTICULARES:

Evaluar el efecto sobre la estabilidad física de los siguientes factores:

- Sistema de cosolvencia.
- Ajuste de pH con bases orgánicas e inorgánicas y soluciones amortiguadoras.
- Concentración de antioxidantes.
- Condiciones de almacenaje.

4. HIPOTESIS

Evaluando algunos factores críticos de formulación, tales como: sistemas de cosolvencia, pH, concentración de excipientes y diferentes condiciones de almacenaje; será factible conocer la estabilidad física de las formas farmacéuticas semisólidas tópicas estudiadas.

5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1 MATERIAL

DESCRIPCION	CAPACIDAD
Vasos de precipitados Pyrex	250, 500 ml
Pipetas graduadas Pyrex	5, 10 ml
Pipetas Pasteur	
Tubos de ensayo con tapón de bakelita	Diversos tamaños
Portaobjetos	
Probetas Pyrex	100 ml
Baras magnéticas Bert-arl	Diversos tamaños
Termómetro Taylor	-20 a 150 °C
Espátulas cromo-níquel	Diversos tamaños
Tubos colapsibles de estaño con cubierta de barniz epóxico y tapa de polietileno	25 X 155 mm
Agitadores de hélice tipo marino	5 cm. de diámetro

5.2 EQUIPO

DESCRIPCION	DATOS
Cámaras de estabilidad	Hotpack M317522
Homogenizador de pistón	Erweka tipo KUI
Balanza analítica digital	Mettler PM200
Microscopio óptico	Leite
Potenciómetro	Beckman pH Meter 45
Agitador de hélice	Heidolph, tipo 50206
Parrillas de calentamiento	Thermolyne Nuova II
Homogenizador de pistón	Erweka
Refrigerador	Ojeda RV 2P-30 de 3°- 7°C

5.3 METODOLOGIA

5.3.1 Fabricación de Formas Farmacéuticas

Tomando como base las formulaciones y procedimientos, para un solo lote, ya establecidos por el Centro y materia prima (aprobado por el Departamento de Control de Calidad). Se fabricarán lotes de 200g. de cada formulación de acuerdo a los siguientes procedimientos:

A) PREPARACION DE EMULSIONES O/W

FORMULACION I:

Diclofenac Dietilamonio (DDA)

Fase acuosa:

emulsificante	A
antioxidante	B
cosolvente	C
complejante	D
agua purificada	

Fase oleosa:

emulsificante	E
antioxidante	F
aceites	G + H

Método de Preparación:

FASE ACUOSA. En un vaso de precipitados disolver el tensoactivo hidrofílico en una determinada cantidad de agua purificada y calentar a una temperatura de 70° a 75°C, en baño maría, y agitar con una velocidad de 700 rpm con un agitador de hélice.

FASE OLEOSA. En un recipiente previamente tarado, disolver y fundir los excipientes **A + E + F + G + H**, a una temperatura de 70° a 75°C, en baño maría, manteniendo la temperatura y agitación constante.

EMULSIFICACION. Adicionar lentamente la fase acuosa a la fase oleosa con agitación adecuada, ambas a una temperatura de 70° a 75°C; en baño maría, mantener la temperatura y agitación (700 rpm) constantes por 30 minutos.

Enfriar lentamente con agitación adecuada y a una temperatura de aproximadamente 45°C, adicionar el principio activo previamente disuelto en el cosolvente **C**, asimismo, los excipientes **B + D** disueltos en una mínima cantidad de agua purificada, ambos a una temperatura de 45°C. Posteriormente aforar con agua purificada y mantener la agitación hasta alcanzar la temperatura ambiente. Homogenizar en el equipo Erweka una sola vez.

B) PREPARACION DE GELES ACUOSOS

FORMULACION 2:

Diclofenac Dietilamonio (DDA)

Fase acuosa:

cosolventes	C + I
agente gelificante	J
base	K
antioxidante	B
complejante	D
agua purificada	

Método de Preparación:

1. Disolver el principio activo en un sistema de cosolventes C+I.
2. Dispersar lentamente, en agua purificada, con agitación vigorosa el agente gelificante J, tamizar previamente por una malla No. 24, a temperatura ambiente y mezclar con agitador de hélice a 700 r.p.m. Cuando la dispersión es uniforme, inducir la gelación por neutralización del sistema con una base K. Dejar reposar para permitir el desprendimiento de burbujas de aire introducidas por la agitación. Incorporar los excipientes necesarios B + D, previamente disueltos en el vehículo y mezclar con agitador de hélice a 700 r.p.m para favorecer la dispersión total.
3. Adicionar la solución obtenida en el paso "1" al gel obtenido en el paso "2" y mezclar con agitación adecuada, durante 10 minutos. Aforar con agua purificada y mantener la agitación constante por 5 minutos.

C) PREPARACION DE EMULGELES

FORMULACION 3:

Diclofenac Dietilamonio (DDA)

Fase acuosa:

cosolvente	C
agente gelificante	J
base	K
complejante	D
antioxidante	B
agua purificada	

Fase oleosa:

aceites	G + H
agente emulsificante	L
antioxidante	F

Método de preparación:

1. Disolver el principio activo en el cosolvente **C**, así como los excipientes **D + B**, previamente disueltos en una mínima cantidad de agua purificada.
2. Dispersar lentamente, en agua purificada, con agitación vigorosa el agente gelificante **J**, tamizar previamente por una malla No. 24, a temperatura ambiente y mezclar con agitador de hélice a 700 r.p.m. Cuando la dispersión es uniforme, inducir la gelación por neutralización del sistema con una base **K**. Dejar reposar para permitir el desprendimiento de burbujas de aire introducidas por la agitación.
3. Disolver y fundir los excipientes **G + H + L + F**, en baño maría a una temperatura de 70°C, manteniendo la temperatura y velocidad de agitación a 700 rpm.
4. Adicionar con agitación vigorosa la fase oleosa, obtenida en el paso "3", a la gel obtenida en el paso "2", ambas a

70°C. Mantener la temperatura y agitación constante por 10 minutos.

Enfriar lentamente con agitación adecuada y a una temperatura de aproximadamente 45° a 50°C, adicionar la solución obtenida en el paso "1", previamente calentada a 45°C. Posteriormente aforar con agua purificada y mantener la agitación hasta alcanzar la temperatura ambiente.

5.3.2 Estudios de estabilidad

A) ESTUDIO DE ESTABILIDAD

Iniciar el estudio de estabilidad física en las diferentes formas farmacéuticas semisólidas tópicas que contienen DDA. Posteriormente, seleccionar algunos factores de formulación para cada forma farmacéutica. Estas, como producto terminado serán sometidas a un Estudio de Estabilidad Acelerada, bajo diferentes condiciones de temperatura y humedad (5°C, temperatura ambiente de 15° a 30°C, 45°C/50% H.R y 5°/45°C), durante tres meses y se realizará la evaluación física, y en algunos casos, química, en las diferentes muestras (figura 3).

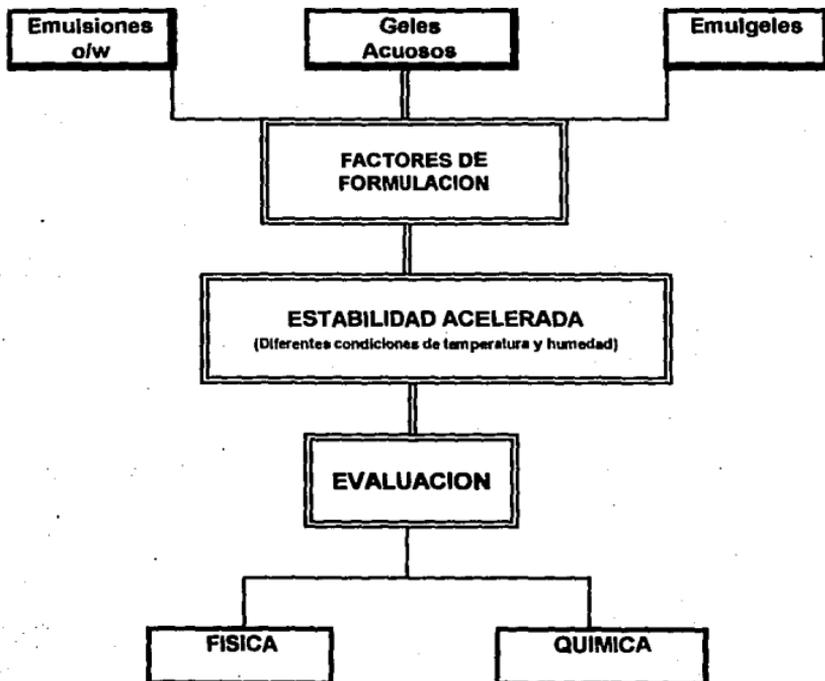


FIGURA 3. DIAGRAMA DE FLUJO DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD

B) ESTABILIDAD FISICA DE EMULSIONES O/W.

Iniciar el Estudio de Estabilidad en emulsiones o/w, a partir de la **Formulación 1**. Seleccionar los factores de formulación en éstas y someter las muestras a un estudio de Estabilidad Acelerada, bajo diferentes condiciones de temperatura y humedad (5°C, temperatura ambiente de 15° a 30°C, 45°C/50% H.R. y 5°/45°C), durante tres meses. Posteriormente realizar la evaluación física y química (figura 4).

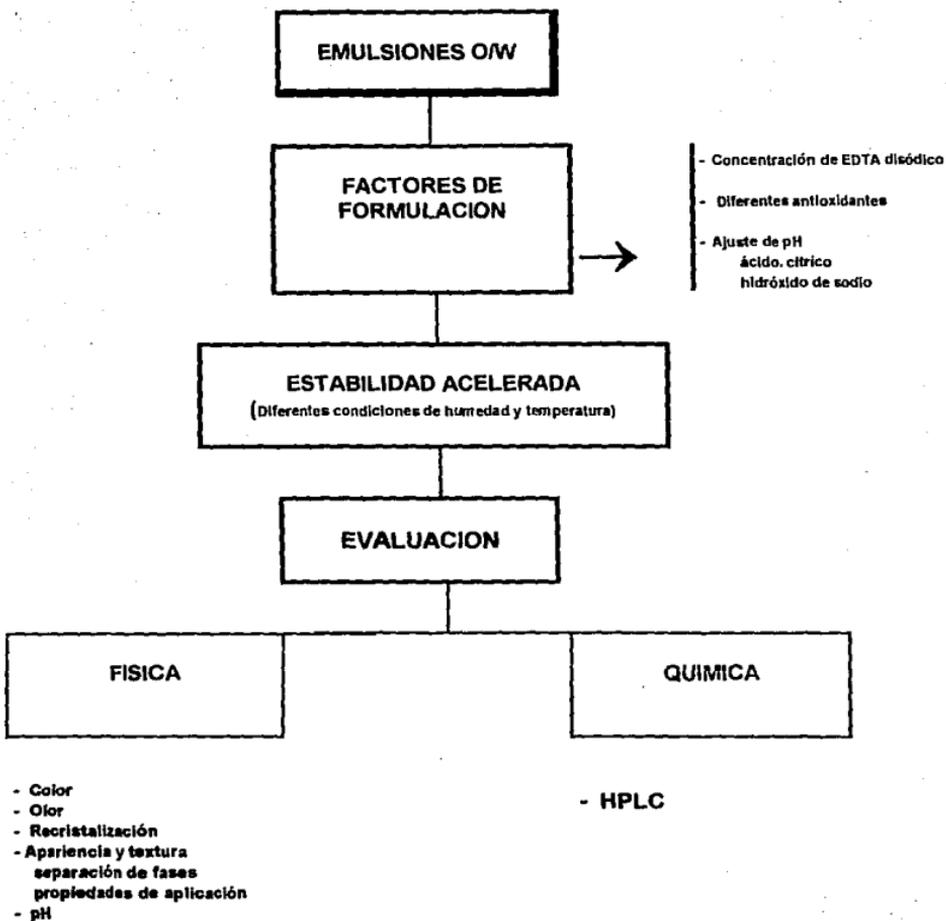


FIGURA 4. DIAGRAMA DE FLUJO DE EMULSIONES O/W

C) ESTABILIDAD FISICA DE GELES ACUOSOS.

Iniciar el Estudio de Estabilidad en geles acuosos, a partir de la Formulación 2. Seleccionar los factores de formulación en éstas y someter las muestras a un estudio de Estabilidad Acelerada, bajo diferentes condiciones de temperatura y humedad (5°C, temperatura ambiente de 15° a 30°C, 45°C/50% H.R y 5°/45°C), durante tres meses. Posteriormente realizar la evaluación física y química (figura 5).

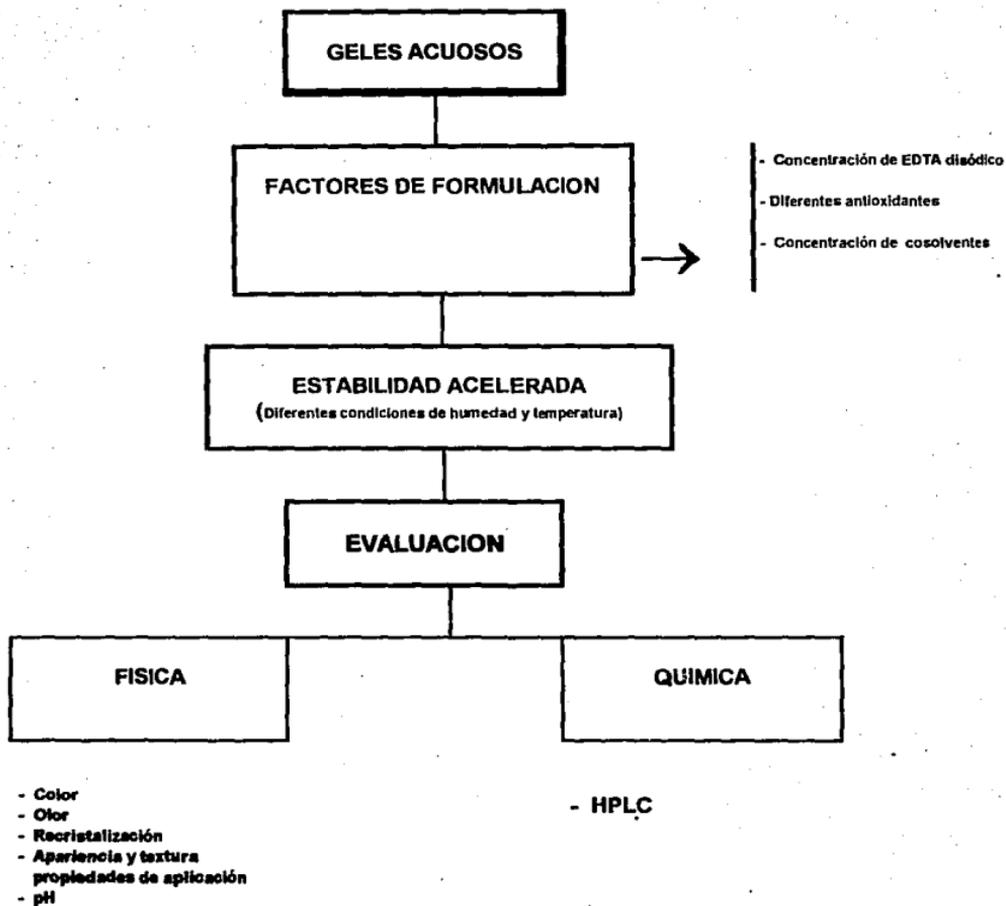


FIGURA 5. DIAGRAMA DE FLUJO DE GELES ACUOSOS

D) ESTABILIDAD FISICA DE EMULGELES.

Iniciar el Estudio de Estabilidad en emulgeles, a partir de la **Formulación 3**. Seleccionar los factores de formulación en éstas y someter las muestras a un estudio de Estabilidad Acelerada, bajo diferentes condiciones de temperatura y humedad (5°C, temperatura ambiente de 15° a 30°C, 45°C/50% H.R y 5°/45°C), durante tres meses. Posteriormente realizar la evaluación física y química (figura 6).

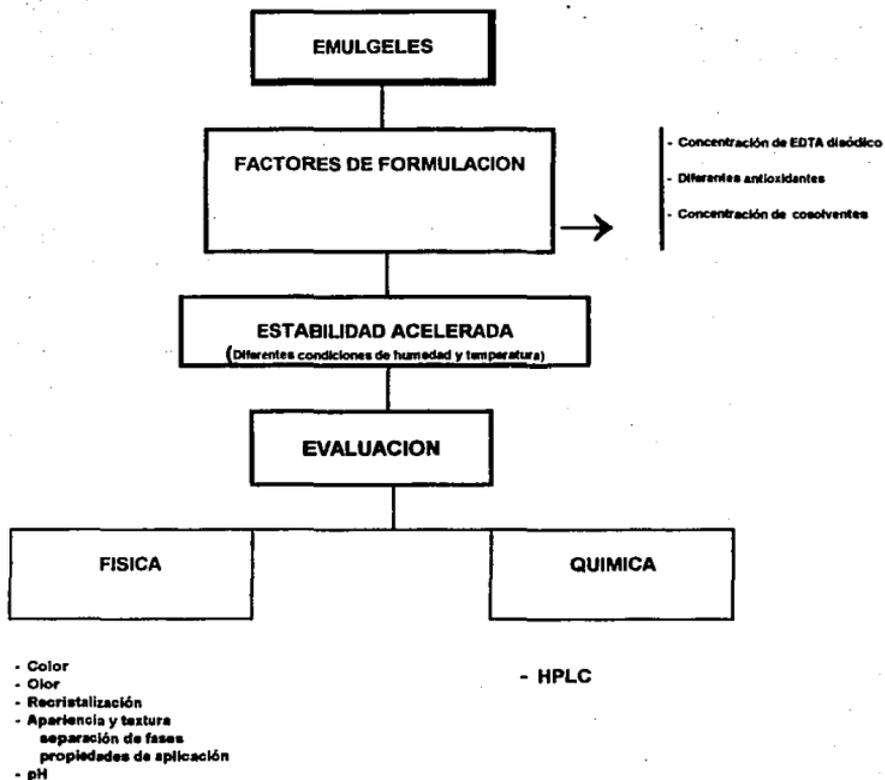


FIGURA 6. DIAGRAMA DE FLUJO DE EMULGELES

5.3.2.1 EVALUACION DE LA ESTABILIDAD FISICA

Evaluar la estabilidad física de cada forma farmacéutica como producto terminado de la siguiente manera:

VARIABLE	METODO	ESPECIFICACIONES
APARIENCIA Y TEXTURA:		
✓separación de fases	Visual	9 (emulsión y emulgel)
✓propiedades de aplicación	Visual	- Facilidad de aplicación (emulsión o/w, gel y emulgel) - Cremosa (emulsión o/w y emulgel) - Gelatinosa (gel)
COLOR	Visual	- Blanca (emulsión o/w y emulgel) - Opaca (gel)
OLOR	Organoléptico	- Inodora (emulsión o/w y emulgel) - Isopropanol (gel)
pH	Potenciométrico	7-8 (emulsión o/w, gel y emulgel)
RECRISTALIZACION	Microscópico	= (emulsión o/w, gel y emulgel)

9 = No hay separación visual, distribución completamente homogénea.

= = Ausencia de cristales

1. SEPARACION DE FASES. Efectuar la evaluación de la manera como se indica en la clasificación numérica del punto 1.6.1, mencionada anteriormente. Evaluando mediante la observación visual de las muestras (aproximadamente 4g) de emulsión o/w y emulgel, contenidas en tubos de vidrio con tapón de bakelita. Posteriormente, registrar las muestras sometidas a las diferentes condiciones de prueba y observar que éstas tengan una distribución completamente homogénea.

2. PROPIEDADES DE APLICACION. Colocar una pequeña muestra (aproximadamente 2g.) de cada semisólido y frotar suavemente sobre la piel. En este caso, las emulsiones o/w y emulgeles al inicio y término del estudio deben presentar facilidad de aplicación y consistencia cremosa. Mientras que los geles acuosos deben presentar facilidad de aplicación y consistencia gelatinosa. Después de un determinado tiempo a las diferentes condiciones de prueba las formulaciones pueden sufrir modificaciones en su estructura y dar lugar a: consistencia fluida, grumosidad y dificultad de aplicación, entre otros.

3. COLOR. Realizar macroscópicamente mediante la observación visual de una muestra (aproximadamente 2g.) del semisólido extendido sobre una superficie de una hoja blanca de papel. Registrar el color inicial de la muestra y tomarlo como referencia para compararlo con las muestras sometidas a las diferentes condiciones de prueba. Así, por ejemplo, en emulsiones o/w y emulgeles, el color inicial del producto terminado es **blanco**, pero a las diferentes condiciones de prueba, pueden cambiar a **color rosa, crema o gris**; debido a un tipo de degradación química o física. De igual manera, los geles acuosos que inicialmente son **color opacos** pueden cambiar a **color amarillo o rosa**. Registrar cualquier cambio.

4. OLORES. Registrar el olor inicial de la muestra y tomarlo como referencia para compararlo con las muestras sometidas a diferentes condiciones de prueba. En este caso, las emulsiones o/w y emulgeles, inicialmente presentan un olor inodoro, pero a las diferentes condiciones de prueba, puede manifestarse un olor a rancio, debido a algún tipo de degradación química o física. Mientras que los geles acuosos presentan inicialmente un olor característico a isopropanol, éstos con el tiempo pueden perder su olor.

5. pH. Colocar 4 g de muestra de cada forma farmacéutica, sometidas a las diferentes condiciones de prueba en un vaso de precipitado y agregar 20 ml de agua purificada previamente hervida, y agitar magnéticamente hasta obtener una dispersión homogénea. Realizar las lecturas de pH con un electrodo combinado (calomel).

6. RECRISTALIZACIÓN. Tomar una pequeña muestra (aproximadamente 10 mg) de cada forma farmacéutica sometidas a las diferentes condiciones de prueba. Primero extender una capa fina de cada semisólido sobre un portaobjeto y después poner un cubreobjeto sobre éste. Observar al microscopio la presencia (+) ó ausencia (-) de cristales. Registrar cualquier cambio.

MATERIAL DE EMPAQUE

Las muestras se acondicionarán en tubos de estaño con cubierta de barniz epóxico colocando 45g de muestra para cada lote (uno por lote).

También se colocaron muestras de 4g. de cada lote (uno por lote) en tubos de ensayo con tapón de bakelita para realizar la evaluación de separación de fases.

Etiquetar cada tubo para identificarlo con los correspondientes datos: nombre del producto, No. de lote, fecha y la temperatura correspondiente.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO (34)

Introducir todas las muestras de cada forma farmacéutica en cajas de cartón 30 X 10 cm., blancas, identificadas con los datos mencionados anteriormente. Así, de esta manera someterlas a un Estudio de Estabilidad Acelerada, bajo las siguientes condiciones de temperatura y humedad: 5°C, temperatura ambiente (15° a 30°C), 45°C/50% H.R y ciclos térmicos de 5°/45°C; en cámaras de estabilidad y refrigerador.

Para las pruebas de ciclaje (5/45°C), someter las muestras a temperatura de 5°C durante 24 horas y después a 45°C otras 24 horas. Repetir la operación hasta cumplir 5 ciclos (10 días).

TOMA DE MUESTRA

Realizar la evaluación física, organoléptica y microscópica de acuerdo al siguiente calendario de muestreo o hasta que se detecte un cambio físico apreciable en las muestras (cambio de color, separación de fases, presencia de cristales, olor a

rancio, etc) y tomar como referencia o control la observación inicial de las características de las muestras una vez terminadas de fabricar.

CALENDARIO DE MUESTREO: Evaluación física, organoléptica y microscópica.

TEMPERATURA		Temp.	5°C	45°C	5/45°C
		ambiente (15°-30°C)			
	INICIAL	X			
	1a	X	X	X	X
1	2a	X	X	X	X
MES	3a	X		X	
	4a	X		X	
	5a	X		X	
2	6a	X		X	
MESES	7a	X		X	
	8a	X		X	
	9a	X		X	
3	10a	X		X	
MESES	11a	X		X	
	12a	X	X	X	

Determinar la evaluación de pH en las diferentes muestras de acuerdo al siguiente calendario de muestreo.

CALENDARIO DE MUESTREO: Evaluación de pH.

TEMPERATURA		Temp.			
		ambiente (15°-30°C)	5°C	45°C	5/45°C
INICIAL		X	0		
1 MES	2a	X	X	X	X
	4a	X	X	X	X
2 MESES	6a	X		X	
	8a	X		X	
3 MESES	10a	X	X	X	
	12a	X	X	X	

TAMAÑO DE LOTE

Para el caso de los lotes de prueba el tamaño fue de 200g y para realizar los estudios de estabilidad acelerada el tamaño de lote fue de 8kg, de cada forma farmacéutica.

5.3.2.2 EVALUACION QUIMICA

Determinar la valoración química de las muestras más representativas, utilizando un método validado por HPLC.

6. RESULTADOS Y DISCUSION

Todas las formulaciones empleadas para este estudio presentaron adecuada apariencia física al término de su fabricación. Por consiguiente, se procedió a evaluar su estabilidad física.

A) EVALUACION DE LA ESTABILIDAD FISICA EN EMULSIONES O/W.

Se reportan los resultados de estabilidad física de una emulsión o/w en la cual se observan los efectos de *EDTA disódico, antioxidantes y variaciones de pH con diferentes tipos de bases.*

El primer efecto evaluado en emulsiones o/w es la concentración de EDTA disódico. Los resultados se presentan en la tabla No. 1. En esta tabla se observa que en ausencia del agente quelante las muestras presentan un cambio de color de blanco a rosa, al mes de estudio, a T.A, 45°C y a los cinco ciclos. De igual manera, las muestras que contienen 0.10% de EDTA disódico, pero en estas el cambio fue a los tres meses de estudio. A una concentración de 0.15% el cambio de color se inhibe ligeramente (cambia a crema), pero si se aumenta la concentración de EDTA aún más (0.30%), las muestras presentan recristalización a los 14 días de su fabricación, a una temperatura de 5°C y a temperatura ambiente. Posiblemente el cambio de color rosa y crema es originado por una oxidación de bases grasas (31) y este color es ligeramente inhibido con EDTA disódico.

Por lo tanto, los resultados indican que una concentración adecuada de agente quelante, para la formulación base, es de 0.15%. Aunque siga cambiando a color crema, ya que no es posible incrementar más la concentración de EDTA disódico ni

emplear algún otro tipo de agente quelante, porque presenta recristalización.

De esta manera, se procedió a evaluar algunos tipos de agentes antioxidantes, uno en la fase acuosa (bisulfito de sodio) y otro en la fase oleosa, tales como butilhidroxitolueno (BHT), butilhidroxianisol (BHA) y galato de propilo (GP) para eliminar completamente la coloración crema.

TABLA 1. EFECTO DE LA CONCENTRACION DE EDTA DISODICO Y DIFERENTES CONDICIONES DE ALMACENAJE EN EMULSIONES OW.

TIEMPO	t e m p	0.00% *			0.10%			0.15%			0.30%		
		VARIABLES											
		CO	OL	RE	CO	OL	RE	CO	OL	RE	CO	OL	RE
Inicial		blanca	inodora	-	blanca	inodora	-	blanca	inodora	-	blanca	inodora	-
3 meses	5°	blanca	inodora	-	blanca	inodora	-	blanca	inodora	-	blanca	inodora	+1
	T.A	rosa	inodora	-	rosa	inodora	-	crema	inodora	-	blanca	inodora	+1
	45°	rosa	inodora	-	rosa	inodora	-	crema	inodora	-	∅	∅	∅
5 ciclos	5/45	rosa	inodora	-	rosa	inodora	-	crema	inodora	-	∅	∅	∅

pH = 6.8 - 7.30

* 1 mes de estudio

1 = 14 días

∅ = No se evaluó

CO = Color

OL = Olor

RE = recristalización

Para las pruebas realizadas la concentración de bisulfito de sodio (0.03%) se fijó previamente, en base a la información bibliográfica (31). Por consiguiente, se evaluó el efecto de diferentes antioxidantes en la fase oleosa para inhibir completamente el cambio de color crema.

En la tabla No. 2 se observa el efecto de diferentes antioxidantes en la fase oleosa, a una concentración de 0.02%. Se observa que con BHT probablemente hay una ligera inhibición de la oxidación de bases grasas ya que el cambio de color de blanca a gris, a 45°, es moderada. Sin embargo, al utilizar GP no se observa ningún efecto favorable para evitar la oxidación de las bases grasas en la formulación ya que cambia a color rosa a los tres meses de estudio, además de que presentan recristalización a los 14 días de su fabricación, a una temperatura de 5°C. Los resultados indican que al utilizar BHA se obtienen efectos positivos puesto que no hay cambios notables en el aspecto físico del producto.

De acuerdo con los resultados de la tabla No. 2, se indica que los excipientes capaces de evitar la oxidación de la fase acuosa, así como de la fase oleosa, en la formulación son: EDTA disódico (0.15%), bisulfito de sodio (0.03%) y BHA (0.02%).

TABLA 2. EFECTO DE DIFERENTES ANTIOXIDANTES Y DIFERENTES CONDICIONES DE ALMACENAJE EN EMULSIONES O/W.

TIEMPO	t e m p	BHT 0.02%			GP 0.02%			BHA 0.02%		
		VARIABLES								
		CO	OL	RE	CO	OL	RE	CO	OL	RE
Inicial		blanca	inodora	-	blanca	inodora	-	blanca	inodora	-
3 meses	5°	blanca	inodora	-	blanca	inodora	+1	blanca	inodora	-
	T.A	blanca	inodora	-	rosa	inodora	∅	blanca	inodora	-
	45°	gris	inodora	-	rosa	inodora	∅	blanca	inodora	-
5 ciclos	5/45	gris	inodora	-	rosa	inodora	∅	blanca	inodora	-

pH = 6.88 - 6.81

1 = 14 días

CO = Color

OL = Olor

RE = Recristalización

BHT = Butilhidroxitolueno

GP = Gelato de propilo

BHA = Butilhidroxianisol

∅ = No se evaluó

Nota. Todas las emulsiones contienen EDTA disódico 0.18% y bisulfito de sodio 0.03%.

En la formulación que contiene BHA (LOTE D81-8808) el activo se degrada un 7.8% a 45°C/50% H.R. a los tres meses de estudio.

Por razones de estabilidad química, Diclofenac Dietilamonio requiere un pH de máxima estabilidad que es necesario establecer y mantener. Este pH se encuentra entre un rango de

7 a 8 (18). En base a esto se realizaron pruebas para ajustar el pH de la formulación base dentro de este rango.

En la tabla No. 3 se observa el efecto del ácido cítrico en las emulsiones o/w a diferentes concentraciones. Al utilizar concentraciones más altas (0.20% y 0.30%) de ácido cítrico, la recristalización se manifiesta al término de su fabricación, pero al disminuir ésta concentración a un 0.10%, el efecto de recristalización aparece al mes a 5°C.

No se consideró conveniente seguir evaluando físicamente a las formulaciones que contienen 0.20% y 0.30% de ácido cítrico, ya que presentaron cristales al término de su fabricación.

Tal vez, la recristalización se debe a que a un pH ácido (5.5 y 6.26) se puede ver favorecida la formación de un producto de degradación insoluble. Puesto que en medio ácido se pueden llevar a cabo dos reacciones de degradación del Diclofenac, como son (19, 20, 21): esterificación del ácido carboxílico o ciclización de la amina secundaria. Este producto de degradación no se caracterizó.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

TABLA 3. EFECTO DE LA CONCENTRACION DE ACIDO CITRICO Y DIFERENTES CONDICIONES DE ALMACENAJE EN EMULSIONES O/W.

TIEMPO	t e m p	0.10%			0.20%			0.30%		
		VARIABLES								
		CO	pH	RE	CO	pH	RE	CO	pH	RE
Inicial		blanca	6.7	-	blanca	6.26	+	blanca	5.5	+
3 meses	5°	blanca	∅	+1	∅	∅	∅	∅	∅	∅
	T.A	blanca	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅
	45°	blanca	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅
5 ciclos	5/45	blanca	∅	+	∅	∅	∅	∅	∅	∅

1 = 1 mes

CO = Color

RE = Recristalización

∅ = No se evaluó

Nota. Todas las muestras contienen EDTA disódico 0.16%, bisulfito de sodio 0.03% y BHA 0.02%.

En la formulación con un 0.20% de ácido cítrico (LOTE D81-8478), el activo se degrada un 29.8% a 45°C/50% H.R. a los tres meses de estudio.

Para ajustar el pH de 7 a 8 en la formulación base se utilizaron tres agentes alcalinizantes.

En la tabla No.4 se observa que al emplear un sistema amortiguador de fosfatos para ajustar el pH de la formulación, se manifiesta una separación de fases a los 14

días de su fabricación, a 45°C, así como la presencia de grumos.

Con respecto al uso de NaOH y trietanolamina no se observaron cambios significativos (cambio de color separación física de fases, pH y propiedades de aplicación) en la estabilidad física de las muestras, durante el tiempo de estudio, a 45°C. Cabe mencionar que la evaluación física en las muestras que contienen trietanolamina corresponden únicamente al primer mes de estabilidad. Por lo tanto, estos dos agentes alcalinizantes pueden ser los más recomendables a emplear. Sin embargo, la emulsión con un pH de 8.71 puede dañar el tejido dérmico produciendo irritación y dermatitis (2).

Una de las causas de separación de fases observadas en las muestras que contienen amortiguador de fosfatos probablemente es el exceso de cargas en los glóbulos ocasionados por los iones los cuales pueden originar inestabilidad en la emulsión (coalescencia).

TABLA 4. EFECTO DE DIFERENTES ALCALINIZANTES EN EMULSIONES OW.

VARIABLES	Buffer de fosfatos 7.7		Hidróxido de sodio 0.65%		Trietanolamina 1.50%	
	TIEMPO					
	INICIAL	3 MESES	INICIAL	3 MESES	INICIAL	1 MES
COLOR	blanca	blanca	blanca	blanca	blanca	blanca
SEPARACION DE FASES	9	0 ¹	9	9	9	9
pH	7.59	∅	7.8	7.78	8.71	8.70
PROPIEDADES DE APLICACION	difícil de aplicar cremosa grumosa		fácil de aplicar cremosa		fácil de aplicar cremosa	

1 = 14 días a 45°C.

9 = No hay separación visual, distribución completamente homogénea

0 = Completa separación y coalescencia completa

∅ = No se evaluó

Nota. Todas las muestras retornaron a 46°C/60% H:R.

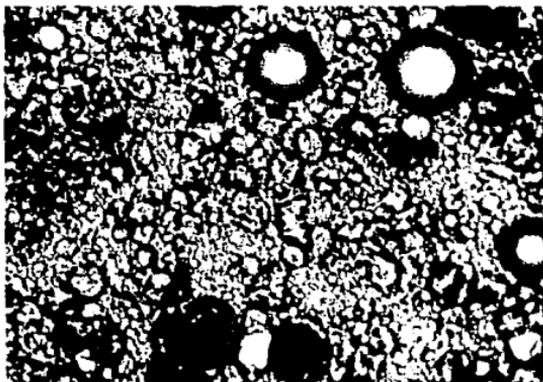


Figura 7. Fotografía de la emulsión o/w, con buffer de fosfatos, después de un mes, a T.A (lote D92-0334, 10X).

Por otra parte, en la tabla No. 5, se observa que al ajustar el pH de la emulsión con diferentes concentraciones de NaOH no se detectan cambios drásticos en la estabilidad física. No se consideró conveniente evaluar físicamente las emulsiones que contienen 0.01% de NaOH, puesto que a pH (6.76) se puede favorecer la formación de algún producto de degradación como se menciono anteriormente.

La formulación que contiene 0.065% de NaOH, se observa que a un pH de 7.6 a 7.9, la cantidad de producto de degradación del activo es baja, a los tres meses de estudio, a 45°C. Puesto que el activo se degradó un 2.5%.

TABLA 5. EFECTO DE LA CONCENTRACION DE HIDROXIDO DE SODIO Y DIFERENTES CONDICIONES DE ALMACENAJE EN EMULSIONES O/W.

TIEMPO	t e m p	0.010%			0.04%			0.065%		
		VARIABLES								
		CO	pH	RE	CO	pH	RE	CO	pH	RE
Inicial		blanca	8.78	-	blanca	7.31	-	blanca	7.90	-
3 meses	5°	∅	∅	∅	blanca	∅	-	blanca	∅	∅
	T.A	∅	∅	∅	blanca	∅	-	blanca	7.76	-
	45°	∅	∅	∅	blanca	∅	-	blanca	7.83	-
5 ciclos	5/45	∅	∅	∅	blanca	∅	-	blanca	∅	∅

CO = Color

RE = Recristalización

∅ = No se evaluó

Nota. Todas las muestras contienen EDTA disódico 0.18%, bisulfito de sodio 0.03% y BHA 0.02%.

En la formulación con 0.065% de NaOH (LOTES D82-0184, D82-0186 Y D82-0186) el activo se degradó un 2.47% a 46°C, a los tres meses de estudio.

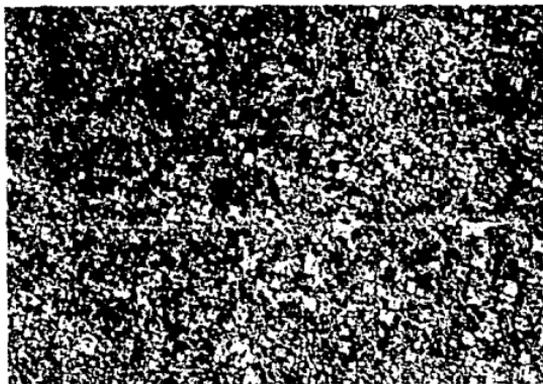


Figura 8. Fotografía de la emulsión o/w con un 0.065% de NaOH, a T.A después de cinco meses (LOTE D92-0112, 10X).

Considerando los estudios anteriores, en la tabla No. 6 se muestra el efecto de diferentes pH, sobre las siguientes variables: color, recristalización y valoración química. A un pH de 6.2 se observa una disminución considerable en su valoración química (un 29.5% de degradación del activo a 45°C), a los cuatro meses de estudio, además de la presencia de cristales. A un pH de 6.81 no hay modificación en su estabilidad física, pero la degradación del activo es de un 8.0%, a 45°C, a los tres meses de estudio. Mientras que a un pH de 7.8 la degradación del activo es de un 2.47%, a 45°C, a los tres meses de estudio.

Por otra parte los resultados indican que la presencia de EDTA disódico (0.15%), bisulfito de sodio (0.03%), BHA (0.02%) y un pH de 7 a 8, estabilizan físicamente la emulsión

o/w, pero la estabilidad química de ésta se debe principalmente al pH.

TABLA 6. EFECTO DE pH EN EMULSIONES O/W.

pH	VARIABLES A 45°C.				
	COLOR		RECRISTALIZACION		DEGRADACION DEL ACTIVO (%)
	INICIAL	3 MESES	INICIAL	3 MESES	3 MESES
6.2	blanca	blanca	+	∅	29.5
6.81	blanca	blanca	-	-	8.0
7.8	blanca	blanca	-	-	2.47

∅ = No se evaluó

B) EVALUACION DE LA ESTABILIDAD FISICA DE GELES ACUOSOS,

Los efectos de diferentes concentraciones de EDTA disódico, en geles acuosos, pueden observarse en la tabla No. 7.

A partir de estos datos se muestra que cuando la formulación carece de EDTA disódico hay cambios muy drásticos de color en todas las muestras, a los 14 días de la fabricación de éstas.

De igual manera la intensidad de color (amarilla a rosa) aumenta conforme se incrementa la temperatura. Al emplear una concentración de 0.10% de EDTA disódico en la formulación se observa un comportamiento similar al de la formulación que no contiene EDTA disódico, aunque el cambio de color fue más lento (2 meses), a 45°C. Así pues, a una concentración de 0.20% de EDTA disódico el cambio de color logró inhibirse un poco en todas las muestras, a los 3 meses de estudio. Sin embargo, al aumentar la concentración de EDTA disódico a un 0.30% se presenta una recristalización a los 14 días de su fabricación.

El cambio de color rosa observado en las muestras al utilizar 0.00% y 0.10% de EDTA disódico puede ser originado por una oxidación de algún excipiente, de tal manera que al emplear EDTA disódico al 0.20% se retrasa un poco el proceso de oxidación, ya que el tiempo para observar el cambio de color es mayor (3 meses). Asimismo se observa un cambio de color en las muestras con 0.00%, 0.10% y 0.20% de EDTA, a los cinco ciclos.

TABLA 7. EFECTO DE EDTA DISODICO Y DIFERENTES CONDICIONES DE ALMACENAJE EN GELES ACUOSOS.

TIEMPO	t e m p	0.00%			0.10%			0.20%			0.30%		
		VARIABLES											
		CO	OL	RE	CO	OL	RE	CO	OL	RE	CO	OL	RE
Inicial		opaca	isopropanol	-	opaca	isopropanol	-	opaca	isopropanol	-	opaca	isopropanol	-
3 meses	5°	opaca	isopropanol	-	opaca	isopropanol	-	opaca	isopropanol	-	o	o	+†
	T.A	amarilla ¹	isopropanol	-	amarilla	isopropanol	-	amarilla*	isopropanol	-	o	o	o
	45°	rosa ¹	isopropanol	-	rosa ²	isopropanol	-	amarilla*	isopropanol	-	o	o	o
5 ciclos	5/45	rosa	isopropanol	-	rosa	isopropanol	-	amarilla*	isopropanol	-	o	o	o

pH = 6.93

1 = 14 días
2 = 2 meses
* ligeramente

CO = Color
OL = Olor
RE = Recristalización

o = No se evaluó

Nota. Las formulaciones no contienen antioxidantes.

Por otra parte, para evitar totalmente el proceso oxidativo se procedió a utilizar una mezcla de antioxidantes (bisulfito de sodio 0.20% y BHA 0.02%) con la finalidad de obtener una formulación estable físicamente en cuanto a cambio de color.

En la tabla No. 8 se observa que efectivamente la mezcla de antioxidantes empleada fue capaz de inhibir totalmente el cambio de color en la formulación, durante el tiempo de estudio.

TABLA 8.

TIEMPO	t e m p	BISULFITO DE SODIO 0.03% + BHA 0.02%		
		VARIABLES		
		COLOR	OLOR	PROPIEDADES DE APLICACION
Inicial		opaca	Isopropanol	gelatinosa, fácil de aplicar
3 meses	5°	opaca	Isopropanol	gelatinosa, fácil de aplicar
	T.A	opaca	Isopropanol	gelatinosa, fácil de aplicar
	45°	opaca	Isopropanol	gelatinosa, fácil de aplicar
5 ciclos	5/45	opaca	Isopropanol	gelatinosa, fácil de aplicar

pH = 7.68 - 7.80

Nota. La formulación contiene EDTA disódico 0.20%.

Es necesario incorporar un sistema apropiado de cosolventes para asegurar la solubilidad del principio activo en la

formulación. Este puede ser un fenómeno que puede afectar la efectividad del producto. En la tabla No. 9 se muestran los resultados obtenidos al utilizar diferentes concentraciones de cosolventes en la formulación.

Se observa que la formulación con una concentración del 25% de propilenglicol (PPG) presento recristalización al término de su fabricación, por lo que ya no se evaluó físicamente. Mientras que al aumentar la concentración de propilenglicol a un 30%, la recristalización es más tardía (7 días), a 5°C, y hay un cambio de color conforme aumenta la temperatura, a los 7 días, pero su valoración química permanece casi inalterable (99.89% a 100.24%), a T.A y 98.48% a 45°C, a la tercera semana de estudio.

Los resultados, al mes de estudio con una concentración del 35% de propilenglicol en la formulación son similares que los de la formulación que contiene 30%, aunque la presencia de cristales, en ésta última, se presenta a los 14 días, a 5°C. Al emplear una concentración del 40%, la aparición de cristales es un poco más lenta, al mes de estudio, asimismo, el cambio de color aumenta conforme aumenta la temperatura. Sin embargo, al utilizar una mezcla de cosolventes (PPG 20% y Alcohol isopropilico 20%) la estabilidad física mejora notablemente.

TABLA 9. EFECTO DE LA CONCENTRACION DE COSOLVENTES Y DIFERENTES CONDICIONES DE ALMACENAJE EN GELES ACUOSOS.

TIEMPO	t e m p	VARIABLES														
		PPG 25%			PPG 30% *			PPG 35% *			PPG 40%			PPG 20% * ALCOHOL ISOP. 20%		
		CO	RE	VQ	CO	RE	VQ	CO	RE	VQ	CO	RE	VQ	CO	RE	VQ
Inicial		opaca	+	○	opaca	-	99.89	opaca	-	97.75	opaca	-	○	opaca	-	98.9
3 meses	5°	○	○	○	opaca	+1	○	opaca	+2	○	opaca	+3	○	opaca	-	○
	T.A	○	○	○	amarilla ¹	+	100.24	amarilla ²	+	96.5	amarilla ²	+	○	opaca	-	100.30
	45°	○	○	○	rosa ¹	+	98.48	rosa ²	+	96.12	rosa ²	+	○	opaca	-	99.42
5 ciclos	5/45	○	○	○	rosa ⁴	+	○	rosa	+	○	rosa	○	○	opaca	-	○

pH = 7.8 - 7.9

1 = 7 días

2 = 14 días

3 = 1 mes

4 = 3 ciclos (6 días)

* se evaluaron física y químicamente hasta la tercera semana de estudio y no contienen bisulfito de sodio.

○ = No se evaluó

CO = Color

RE = Recristalización

VQ = Valoración química

PPG = Propilenglicol

Nota. Todas las formulaciones contienen EDTA disódico 0.20% y BHA 0.02%.

Considerando los resultados anteriores, en la tabla No. 10, se confirma que la concentración de agentes antioxidantes en la formulación, es la adecuada para evitar que sus

componentes puedan sufrir una oxidación, ya que en ausencia de éstos, la formulación cambia a color amarillo a los 14 días de su fabricación, a temperatura ambiente y a 45°C, cambia a color rosa. Mientras que la recristalización puede ser originada por la baja solubilidad del activo en el cosolvente. Al utilizar una mezcla de cosolventes, no hay presencia de cristales en la formulación.

TABLA 10.

TIEMPO	t e m p	PROPILENGLICOL 25% + ALCOHOL ISOPROPILICO 20%	
		VARIABLES	
		COLOR	RECRISTALIZACION
Inicial		opaca	-
3 meses	5°	opaca	-
	T.A	amarilla ¹	-
	45°	rosa ¹	-
5 ciclos	5/45	∅	∅

1 = 14 días
∅ = No se evaluó

Nota. La formulación no contiene ningún agente antioxidante, ni complejante.

C) EVALUACION DE LA ESTABILIDAD FISICA EN EMULGELES.

Por otra parte, en la tabla No.11, se observan los resultados obtenidos para emulgeles con diferentes concentraciones de excipientes, indicando posteriormente los resultados de estabilidad a diferentes condiciones de almacenaje. La toma de muestra de este sistema para observar microscópicamente se realizó cada tercer día.

TABLA 11. CONCENTRACIONES EMPLEADAS EN DIFERENTES EXCIPIENTES EN EMULGELES.

FORMULACION								
EXCIPIENTES (%)	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
Cosolvente C		25.00	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00	20.00
Aceite G	20.00							
Cosolvente I								20.00
Complejante D	0.15	0.20	0.20	0.15	0.15	0.01	0.005	0.20
Antioxidante F	0.02	0.02	0.02	0.02	0.015	0.01	0.005	0.02
Antioxidante B	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03
pH Inicial	7.98	7.89	7.89	7.80	7.71	7.79	7.81	∅

∅ = No se evaluó

Nota. Todas las formulaciones al término de su fabricación presentaron una coloración blanca

De acuerdo con los resultados obtenidos en la tabla No. 12, se observa que la formulación I (LOTE D92-0128) presenta un cambio drástico de color (rosa). A los tres días hay recristalización a temperatura ambiente. La formulación II presenta un cambio de color menos drástico y al mes de su fabricación hay recristalización a todas las temperaturas de estudio.

El cambio de color observado en la formulación I puede ser ocasionado porque la concentración de antioxidantes no es suficiente para evitar la oxidación de la base oleosa y el problema de recristalización probablemente es originado porque el activo necesita un sistema de cosolvenencia. Puesto que no se mantuvo soluble en la fase oleosa.

En la formulación II es un poco más lento el proceso oxidativo, probablemente porque la cantidad de cosolvente así como de antioxidantes no son las adecuadas y esto puede favorecer la oxidación de la base oleosa. En cuanto a la recristalización, tal vez un solo cosolvente no es capaz de mantener al activo soluble.

Las formulaciones III, V, VI y VII presentaron recristalización al término de su fabricación, por lo cual ya no fueron evaluadas durante el estudio de estabilidad. Mientras que la formulación VIII tuvo una consistencia muy fluida, por ésta razón no fue evaluada. De igual manera, la formulación IV tuvo cambios similares, aunque en ésta la presencia de cristales fue a los tres días de su fabricación.

Considerando lo anterior, los resultados indican que la formulación más adecuada, en función de las variables analizadas, es la II, pero presenta problemas de recristalización misma que puede eliminarse empleando un sistema de cosolvenencia.

TABLA 12.

FORMULA	VARIABLES A T.A				
	COLOR	OLOR	RECRISTALIZACION	PROPIEDADES DE APLICACION	SEPARACION DE FASES
I	rosa ¹	inodoro	+ (3 días)	fácil de aplicar. cremosa	9
II	crema ²	inodoro	+ (1 mes)	fácil de aplicar. cremosa	9
III	blanca	inodoro	+ (inicio)	fácil de aplicar. cremosa	9
IV	blanca	inodoro	+ (3 días)	fácil de aplicar. cremosa	9
V	blanca	inodoro	+ (inicio)	fácil de aplicar. cremosa	9
VI	blanca	inodora	+ (inicio)	fácil de aplicar. cremosa	9
VII	blanca	inodoro	+ (inicio)	fácil de aplicar. cremosa	9
VIII*	.	⊙	⊙	⊙	⊙

+ = presencia de cristales

⊙ = No se evaluó

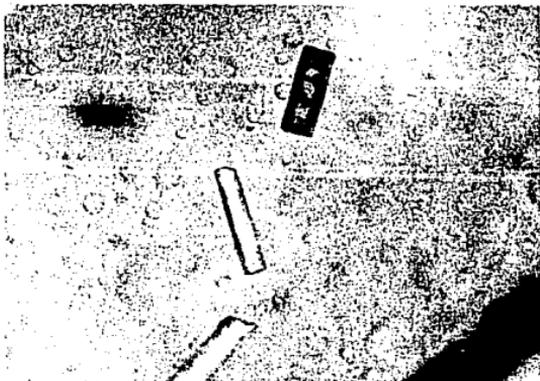
* = consistencia fluida

1 = 3 semanas

2 = 3 meses

9 = no hay separación visual, distribución completamente homogénea.

Nota. la toma de muestra para observar recristalización se realizó cada tercer día



**Figura 9. Fotografía de una emulgel, al terminó de su fabricación
(prueba W, 10X).**

Como punto final del estudio, se realizó la comparación de la estabilidad física y química, a 45°C, a los tres meses de estudio, de las tres formas farmacéuticas semisólidas (emulsiones o/w, geles acuosos y emulgeles) las cuales se reportan en la tabla No. 13.

Con respecto a sus propiedades de aplicación, las tres formas farmacéuticas presentan buenas propiedades de aplicación. Sin embargo, la emulgel presenta recristalización y cambia a color crema, al mes de su fabricación, a 45°C.

En cuanto a la valoración química de las tres formas farmacéuticas, se puede considerar que tienen un resultado favorable.

Por lo tanto, la emulsión o/w y el gel acuoso parecen ser las formulaciones más estables, físicamente, durante los tres meses de estudio de Estabilidad Acelerada.

TABLA 13. ESTABILIDAD DE EMULSIONES O/W, GELES ACUOSOS Y EMULGELES.

FORMA FARMACEUTICA	VARIABLES A LOS TRES MESES, A 45°C					
	COLOR	pH		PROPIEDADES DE APLICACION	RECRISTALIZACION	DEGRADACION DEL ACTIVO (%)
		INICIAL	3 MESES			
EMULSION O/W ¹	blanca	7.8	7.78	fácil de aplicar, cremosa	-	2.47
GELES ACUOSOS ²	opaca	7.8	7.9	fácil de aplicar, gelatinosa	-	0.0
EMULGEL ³	crema	7.89	8.10	fácil de aplicar, cremosa	+	1.4

* = 1 mes de estudio

¹ LOTES D92-0194, D92-0195 Y D92-0198

² LOTE D92-0208, D92-0200

³ LOTE PRUEBA 8

7. CONCLUSIONES.

De acuerdo con los resultados obtenidos en la evaluación de la Estabilidad Física de los semisólidos tópicos, que contienen Diclofenac Dietilamonio. Se puede decir que los factores de formulación estudiados pueden afectar radicalmente la estabilidad física y química de las formas farmacéuticas semisólidas, de tal manera que se puede predecir la respuesta de la estabilidad física cuando se utilicen dichos excipientes. O en su caso, establecer que excipientes no son capaces de dar las características deseadas y, por lo tanto proceder a una reformulación.

- Los excipientes que son capaces de evitar la oxidación de la fase acuosa, así como de la fase oleosa, en emulsiones o/w son: EDTA disódico (0.15%), bisulfito de sodio (0.03%) y BHA (0.02%).

- A pH ácido, en una emulsión o/w, la degradación de DDA es más rápida y se puede favorecer la formación de un producto de degradación.

- Los agentes alcalinizantes más recomendables para ajustar el pH, en la formulación de emulsiones o/w, son NaOH y Trietanolamina.

- El pH de máxima estabilidad para DDA en semisólidos se encuentra a un pH de 7 a 8; ya que la cantidad de producto de degradación del activo es muy baja, a los tres meses de estudio.

- Una mezcla de EDTA disódico (0.20%), bisulfito de sodio 0.02% y BHA 0.02%, evita el proceso oxidativo en un gel acuoso.

- Una mezcla de cosolventes (PPG 20% y Alcohol isopropilico 20%) puede asegurar una completa solubilidad del principio activo en la formulación de geles acuosos.

- Los excipientes que pueden disminuir la degradación química de DDA, así como el proceso oxidativo y recristalización en un emulgel, al mes de estudio, son: propilenglicol (25%), EDTA disódico (0.20%), bisulfito de sodio (0.03%) y butilhidroxianisol (0.02%).

- La emulsión o/w y el gel acuoso, parecen ser las formulaciones más estables físicamente, durante los tres meses de estudio

8. PROPUESTA

- Evaluar químicamente las emulsiones o/w que tienen como base a trietanolamina, con la finalidad de obtener un producto que cumpla ciertas características de estabilidad tanto físicas como químicas.
- Seleccionar un sistema apropiado de cosolventes para asegurar la solubilidad del principio activo en la formulación de emulgeles para minimizar el problema de recristalización.
- Evaluar químicamente a las formulaciones de emulgeles.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Christopher, T. and Banker, G., **"MODERN PHARMACEUTICS"**, Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Vol.40, 2a. ed., Marcel Dekker, Inc., U.S.A.; 229, 269, 299, 302, 319-321, 332-335, 349-350, 748-749, (1990).
2. Barry, W. B., **"DERMATOLOGICAL FORMULATIONS PERCUTANEUS ABSORTION"**, Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Vol.18, Marcel Dekker, Inc., U.S.A.; 33-37, 72, 97, 211, 300-333, (1983).
3. Lachman, L., and Lieberman, H. A., **"THE THEORY AND PRACTICE OF INDUSTRIAL PHARMACY"**, 3 th.ed, Lea and Febiger, Philadelphia, 192-194, 520, 536-538, (1986).
4. Lieberman, A., Rieger, M. and Banker, G., **"PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS"**, Disperse Systems, Vol.1, Marcel Dekker, Inc., U.S.A.; 8-11, 28, 99, 50-56, 99, 202-203, 199-240, 228-236, 285-288, 346-351, 357, 367, (1989).
5. Bhargavau, H. N., Drug Development and Industrial Pharmaceutics, .13(13), 2663-2687 , (1987).
6. Lieberman, A., Rieger, M. and Banker, G., **"PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS. Disperse Systems"**, Vol.2, Marcel Dekker, Inc., New York; 298, 320, 335, 353, 367, 495-508, 668-670, (1989).
7. Ansel, H.C., **"PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS AND DRUG DELIVERY SYSTEMS"**, 5th, Lea & Febiger, USA, 243, (1990).

8. Gennaro, R.A. et. al., "REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES", 18 th ed., Mack Publishing Co. Easton, Pennsylvania, 1539-1540, (1990).
9. Catálogo Voltaren Emulgel. CIBA-GEIGY Mexicana, S.A de C.V, 3 - 33.
10. Grimm, W., "STABILITY TESTING OF DRUG PRODUCTS", Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 40-42, (1987).
11. Mollica, A. J. and Ahuja, S., Journal Pharmaceutical Science, 67(4) , 443-465, (1978).
12. Zeografi, G., Journal of the Society of Cosmetic Chemists, 33, 345-358, (1982).
13. Rieger, M. M., Cosmetic & Toiletries, 97, 27-31, (1982).
14. Laba, D., Cosmetic & Toiletries, 102, 63-68, (1987).
15. Mc.Carthy, T. J., Cosmetic & Toiletries, 95, 23-27, (1988).
16. Cartensen, T.J., "DRUG STABILITY", Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Vol.43, Marcel Dekker, Inc., U.S.A.; 354-370, (1990).
17. Quack, M. J. and Reng, A. K., Cosmetic & Toiletries, 91, 21-36, (1976).
18. Eckert, T., "PHARMACEUTICAL PREPARATIONS FOR TOPICAL APPLICATION WHICH CONTAIN SALTS OF ALKANECARBOXYLIC ACIDS, NOVEL CARBOXYLIC ACID SALTS AND THE PRODUCTION THERE OF". United States Patent. 4,407,824; Oct.4, (1983).

19. Morton, F. S. S., Seager, H. y Howard, D., Drug Development and Industrial Pharmaceutical, 18(1): 1-19, (1992).
20. CHEMICAL ABSTRACTS. 93, 312, (1980); 98, 582, (1983).
21. Pine, S. H. y Hendrickson, J. B., "QUIMICA ORGANICA". 2a.ed. Mc Graw-Hill, Mexico, 332, (1980).
22. Adeyeye, M.C. and Pui-Kai-LI., "DICLOFENAC SODIUM". Analytical Profiles of drug Substances, Academic Press, Inc., U.S.A.; 19: 123-45, (1990).
23. Yalkowsky, M. S., "TECHNIQUES OF SOLUBILIZATION OF DRUGS". Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Vol.12, Marcel Dekker, Inc., U.S.A.; 91-134, (1986).
24. Seth, B. L., Arzneim Forsch/Drug Res. 40(2): 120-122, (1992).
25. Hiramatsu, Y. et.al., Arzneim Forsch/Drug Res. 40(10): 1117-1124, (1990).
26. Riess, N. et.al., Arzneim Forsch/Drug Res. 36(7):1092-1096, (1987).
27. Fong - Spaven, F. et. al., Drug Development and Industrial Pharmacy, 12(3), 289-302, (1986).
28. Hoover, J.E., "DISPENSING OF MEDICATION", Mack Publishing company, USA, 24-27, (1976).
29. Provost, C., International Journal of Cosmetic Science, 8, 233-247, (1986).

30. Mhando, R. J. and A. Li Wan Po., International Journal of Pharmaceutics, 62: 249-258, (1990).
31. American Pharmaceutical Association, "**HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS**", Washington, D.C. The Pharmaceutical Society of Great Britain, Londres, 20-23, 41-42, 108-110, 225-227, 241, 281-283, (1986).
32. Mohammad, S., Drug Development and Industrial Pharmacy, 16 (4), 695-706, (1990).
33. Bentleys, A. O., "**TEXTBOOK OF PHARMACEUTICS**", 8 th., Macmillan Publishing company, USA, 140-164, (1977).
34. **THE UNITED STATES PHARMACOPEIA**, 22nd, USP XX11. United States Pharmacopeial, Convention, Inc., 8-10, 1704, (1989).