



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

ESTUDIO Y DESARROLLO DE UNA FORMA
FARMACEUTICA DE METRONIDAZOL PARA
ADMINISTRACION TOPICA EN GEL.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA

P R E S E N T A

GUADALUPE QUINTANA RAFAEL



MEXICO, D. F.

1996

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

JURADO ASIGNADO

PRESIDENTE: PROF. JOSÉ LUIS IBARMEA ÁVILA.
VOCAL: PROF. JOSÉ VILLACAMPA RAMOS.
SECRETARIO: PROF. JOSÉ BENJAMIN ROBLES GARCÍA.
1er. SUPLENTE: PROF. Ma. DEL SOCORRO ALPIZAR RAMOS.
2o. SUPLENTE: PROF. JUAN MANUEL PEGUERO ZAMBRANO.

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

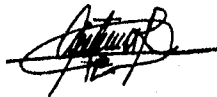
LABORATORIOS LIOMONT S.A. DE C.V.
DEPARTAMENTO DE DESARROLLO Y TECNOLOGÍA.
ADOLFO LÓPEZ MATEOS No. 68. CUAJIMALPA, D. F.

ASESOR DEL TEMA:



Q.F.B. JOSÉ VILLACAMPA RAMOS.

SUSTENTANTE:



GUADALUPE QUINTANA RAFAEL.

DEDICATORIAS

A Dios. Que eres la luz de mi vida, por tu amor y bondad, porque tú has sido mi fortaleza en momentos realmente difíciles, y más aún por darme la capacidad y el valor para seguir adelante y continuar mi camino. Gracias.

Con todo mi Amor y Agradecimiento a quien debo todo en la vida, a quienes fueron los primeros que confiaron en mí dándome siempre su apoyo, confianza y cariño, a ustedes que son parte fundamental para estar aquí cumpliendo una de mis metas más deseadas.

A la Memoria de mis PADRES:

Carmen Rafael A. y Adolfo Quintana M.

Porque desde donde quiera que estén, sé que estarán junto a mí, que los recordaré por siempre, por ese ejemplo de Trabajo, Honestidad, Amor, por todas esas pequeñas pero grandes enseñanzas acerca de la vida, las que me sirven de impulso para seguir adelante, y todo cuanto yo realice hoy, mañana y siempre llevará la esencia de ustedes.

¡Muchas gracias!

A mis hermanos con cariño: Laura, Alicia, Pilar, Antonio y Joaquín, gracias por todo lo que hemos vivido y compartido, por su apoyo, comprensión, paciencia y sobre todo porque siempre hemos estado unidos.

A Guille y Jorge porque han llegado a formar parte de nuestra familia.

A los pequeños traviesos que nos dan con su inocencia grandes sorpresas, satisfacciones y mucha alegría a: Sarahí, Andy, Diamita, Rafa, Joaquín y Guillermo con el deseo de un feliz presente y un alentador futuro.

A mis Amigos por todo lo que su amistad significa para mí, por todo aquello que compartimos y porque son ustedes el principal motivo para saber que estuve en el lugar correcto. A:

Lore, Irma, Ana Lilia, Pili, Meche, Male, Marisol, Elsa, Alejandra, Gaby, Alicia C., Mary Paz, Rosalba, Alma, Rita, Elena, Alicia L., Nelly, Rocío, Delia, Maru, Chelita, Pablo, Javier, Alejandro, Carlitos, Manuel, José Luis, Samuel.

A mis Amigos y compañeros del Laboratorio:

Amelia Niebla P., Laura Abrego G., Vicky Anaya M., Martha Zúñiga C., Sergio Garza G.

De quienes tengo la suerte de aprender parte de su experiencia y compartir su amistad.

A la Sra. Bertha L. y el Sr. José G.

Quienes siempre tiene el cariño y la disposición de apoyarme en mi trabajo.

Especialmente Al Q.F.B. Alejandro Soriano G. quién me ha dado tan generosamente parte de su tiempo, conocimientos, experiencia profesional y sobre todo por su valiosa amistad.

A todos ustedes gracias por el apoyo incondicional que siempre me han brindado.

AGRADECIMIENTOS

A los Laboratorios Liomont S.A. de C.V., al Depto. de Desarrollo y Tecnología, en especial al Ing. Fco. Barreiro F. y a la Q.F.B. Dalía Toledo, por las facilidades otorgadas para la realización de esta tesis.

Al Q.F.B. José Villacampa Ramos, por aceptar el compromiso de guiar esta tesis con todo el trabajo extra que esto implica, por sus valiosas sugerencias proporcionadas justo en el momento indicado, por el interés, apoyo y tiempo dedicado.

A los miembros del jurado por su aportación para la revisión de esta tesis.

A los Profesores de la Facultad.

A la Universidad Nacional Autónoma de México y muy especialmente a la II. Facultad de Química por darme la oportunidad de poder realizar mis estudios y darme una auténtica formación como profesionista.

AGRADECIMIENTOS

A los Laboratorios Liomont S.A. de C.V., al Depto. de Desarrollo y Tecnología, en especial al Ing. Fco. Barreiro F. y a la Q.F.B. Dalia Toledo, por las facilidades otorgadas para la realización de esta tesis.

Al Q.F.B. José Villacampa Ramos, por aceptar el compromiso de guiar esta tesis con todo el trabajo extra que esto implica, por sus valiosas sugerencias proporcionadas justo en el momento indicado, por el interés, apoyo y tiempo dedicado.

A los miembros del jurado por su aportación para la revisión de esta tesis.

A los Profesores de la Facultad.

A la Universidad Nacional Autónoma de México y muy especialmente a la II. Facultad de Química por darme la oportunidad de poder realizar mis estudios y darme una auténtica formación como profesionalista.

ÍNDICE

CAPÍTULO I.	INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO II.	GENERALIDADES	4
II.1	Fisiología de la piel	4
II.1.1	Anatomía y funciones de la piel	4
II.2	Absorción percutánea	8
II.2.1	Ruta Transepidermal	10
II.2.2	Ruta Transfolicular	10
II.2.3	Absorción percutánea de fármacos	11
II.2.3.1	Factores que influyen en la absorción percutánea de fármacos	11
II.3	Formas farmacéuticas semisólidas	12
II.3.1	Definición y tipos	12
II.4	Geles	14
II.4.1	Tipos de geles	14
II.4.1.1	Sistemas anhidros	15
II.4.1.2	Microemulsiones transparentes	16
II.4.1.3	Sistemas acuosos ó hidroalcohólicos	17
II.4.2	Métodos de manufactura	17
II.4.3	Excipientes para la fabricación de un gel claro	18
II.4.3.1	Agentes gelificantes	18
II.4.3.2	Disolventes	22
II.4.3.3	Humectantes	23
II.4.3.4	Conservadores	23
II.4.3.5	Agentes ajustadores de pH	24
II.4.4	Control de calidad en geles de administración tópica	24
II.5	Monografía del Metronidazol	26
II.5.1	Descripción	26
II.5.2	Nombre genérico	26
II.5.3	Nombre químico	26
II.5.4	Fórmula estructural	26
II.5.5	Propiedades fisicoquímicas	26
II.5.6	Métodos de identificación	28
II.5.7	Métodos de análisis	28
II.5.8	Estabilidad e incompatibilidades	29
II.5.9	Farmacología del Metronidazol de administración tópica	31

CAPÍTULO III.	PARTE EXPERIMENTAL	34
III.1.	Preformulación	34
III.1.1	Características del Metronidazol en polvo	36
III.1.1.1	Descripción física	36
III.1.1.2	Distribución del tamaño de partícula	36
III.1.1.3	Densidad Aparente y Total	36
III.1.2	Solubilidad	37
III.2	Desarrollo de formulaciones	37
III.2.1	Selección de excipientes	37
III.2.2	Selección del agente gelificante	38
III.2.2.1	Selección del tipo de carbómero (Carbopol ^{MR})	38
III.2.3	Selección del agente alcalinizante	38
III.2.3.1	Efecto del agente alcalinizante en la viscosidad	38
III.2.3.2	Efecto del pH en la viscosidad	39
III.2.4	Aplicación del agente gelificante a la formulación	39
III.2.5	Estrategia general seguida en el desarrollo del producto	39
III.2.5.1	Diagrama de estrategia general de desarrollo	41
III.2.5.2	Justificación de los ingredientes utilizados	42
III.2.5.3	Fórmulas iniciales	43
III.2.5.4	Procedimiento de fabricación	43
III.2.6	Pruebas de estabilidad física acelerada	46
III.3	Estudio de estabilidad acelerada	47
CAPÍTULO IV.	RESULTADOS	50
IV.1	Características del principio activo a granel	50
IV.1.1	Descripción física	50
IV.1.2	Distribución del tamaño de partícula	50
IV.1.3	Densidad Aparente y Total	51
IV.1.4	Solubilidad	51
IV.2	Desarrollo de formulaciones	52
IV.2.1	Selección del tipo de carbómero (Carbopol ^{MR})	52
IV.2.2	Selección del agente alcalinizante	53
IV.2.3	Efecto del pH en la viscosidad	54
IV.3	Pruebas de estabilidad física acelerada	59

IV.3.1	Fórmula	60
IV.4	Estudio de estabilidad acelerada	60
CAPÍTULO V.	ANÁLISIS DE RESULTADOS	65
CAPÍTULO VI.	CONCLUSIONES	68
CAPÍTULO VII.	BIBLIOGRAFÍA	70

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

El Metronidazol es un fármaco que presenta actividad terapéutica en enfermedades causadas por protozoarios y bacterias anaerobias, tiene un amplio rango de uso en el tratamiento de amibiasis, tricomoniasis, vaginitis, gingivitis, colitis pseudomembranosa y en la profilaxis de infecciones quirúrgicas, también es usado en la terapia de úlcera péptica concomitante con sales de bismuto, en la inflamación de intestinos, rosácea y endocarditis.^(58,64)

La administración tópica de Metronidazol en una base de gel acuoso en la terapia de la rosácea presenta ciertas ventajas, estas se mencionarán posteriormente, mientras se hará una breve reseña de la rosácea y de algunos tratamientos que se han utilizado, incluyendo el uso de Metronidazol.

La rosácea es una dermatosis crónica de etiología desconocida, la edad de aparición es más frecuente entre los 30 y 50 años, con mayor frecuencia en mujeres pero las formas más graves se presenta en los hombres, clásicamente de localización facial y se presenta generalmente en personas de piel blanca.^(7,11,42)

Factores tales como infecciones locales, deficiencias en vitaminas, enfermedades endocrinas, e infestación por *Demodex folliculorum*, un parásito obligado del folículo pilosebáceo, han sido postulados como causas de esta enfermedad.^(40,48,51,52,72)

La frecuencia de la rosácea se refiere en la literatura como común, se reporta una incidencia de 0.5% a 1.5% en pacientes referidos a consulta dermatológica en Suecia y Europa occidental⁽⁴⁷⁾. En México se encuentra una frecuencia entre 0.3% a 0.5% de la consulta dermatológica hospitalaria, con predominio en hombres de más de 50 años y en mujeres antes de esa edad.^(2,60)

En el Centro Dermatológico Pascua, en el año de 1983 de 79,499 consultas de primera vez, se hizo el diagnóstico de rosácea en 79 ocasiones, lo que representa el 0.10% de incidencia; 20 casos en hombres (25.3%) y 59 casos en mujeres (74.7%). Llama la atención que hasta antes de los 45 años la predominancia en mujeres es abrumadora, después la frecuencia es prácticamente la misma.⁽⁶⁾

Dentro del tratamiento sistémico de la rosácea, en 1966 se comenzó a utilizar Tetraciclina, se reportan resultados satisfactorios⁽⁶³⁾, aunque se desconoce el mecanismo de acción, se sabe que algunos antibióticos tienen efecto farmacológico en la inflamación de la piel debido a que regulan la migración de leucocitos, otros estudios muestran que la rosácea responde también a Ampicilina y Cloranfenicol; de manera fortuita en 1976 se constata la respuesta satisfactoria a la administración de Metronidazol.⁽⁵⁶⁾

Al comparar Tetraciclinas y Metronidazol por vía oral no se encuentran diferencias significativas en cuanto a la mejoría y efectos colaterales, una dosificación continua e indefinida de 500 mg al día de Tetraciclina es adecuada para evitar nuevos brotes inflamatorios^(45,62); aunque el Metronidazol tiene la ventaja de ser útil en pacientes que no responden a Tetraciclinas⁽⁶²⁾, las dosis de Metronidazol por vía oral recomendadas para el tratamiento de la rosácea se encuentran entre 250 mg y 500 mg por día.⁽⁴⁷⁾

El uso de Metronidazol tópico fue introducido en 1979⁽⁴⁷⁾, se reportan resultados semejantes de Tetraciclinas orales y Metronidazol tópico en crema al 1%^(45, 46), un estudio comparativo entre Eritromicina tópica 2% y Metronidazol tópico 0.75% muestra que son equivalentes en el tratamiento de la rosácea^(43,68), también se muestran buenos resultados con la administración de una suspensión tópica de Metronidazol al 5%⁽³⁰⁾. Recientemente se ha reportado que el Metronidazol no es el único derivado imidazol que tiene efecto terapéutico en la rosácea.⁽⁴⁷⁾

Se han utilizado entre otras terapias tópicas: ungüento de Azufre al 4%, Ácido salicílico al 2%, el Peróxido de benzol es buena alternativa sobre todo cuando hay seborrea o intolerancia al Azufre o al Ácido salicílico, recientemente se reporta buen efecto con Azufre al 10%.⁽¹²⁾

Una formulación tópica de Metronidazol 0.75% en gel fue recientemente aprobada por la FDA (Food and Drug Administration) para el tratamiento de la rosácea⁽⁴²⁾, estudios clínicos demuestran la seguridad y eficacia de la terapia de la rosácea con el gel tópico de Metronidazol 0.75% en una base de gel acuosa, en la que no se detectaron efectos colaterales en relación a la concentración del fármaco y al largo período de administración tópico, encontrándose bajos niveles de concentración de Metronidazol en suero lo que indica un alto grado de seguridad, es importante mencionar que en estudios previos donde el vehículo es una crema, se reporta resequead en la piel debida al vehículo, sin embargo usando como vehículo un gel acuoso se presenta una disminución en la resequead y no se reportan reacciones de irritación cutánea⁽⁷⁾, además de proporcionar una elevada biodisponibilidad del Metronidazol^(21,25), por lo que la introducción de este medicamento permitirá una efectiva terapia tópica.^(3,4,11,42)

El Metronidazol tópico en una base de gel acuosa es de importancia hoy en día como una opción para el tratamiento de la rosácea, es por esto que resulta atractivo para un laboratorio farmacéutico el contar con un producto que logre satisfacer las necesidades de cierto sector de la población, ya que a pesar de no ser tan frecuente en nuestro país, la importancia de la rosácea radica en lo problemático de su tratamiento; además de ampliar la línea de productos de metronidazol con la que se cuenta, esto debido a su efectividad en diversas aplicaciones. En el mercado nacional no existe un medicamento específico para el tratamiento de la rosácea, esta deficiencia se trata de cubrir con algunos de los tratamientos antes mencionados, donde también son

frecuentemente usados los tratamientos indicados para acné vulgar esto es debido a su semejanza con este padecimiento.

El objetivo de este trabajo, consiste en desarrollar un gel de Metronidazol con una concentración de 0.75% para administración tópica, que sea física, química y microbiológicamente estable, de un costo adecuado y tecnológicamente factible de ser producida a escala industrial.

El desarrollo del gel, se realizó teniendo como base la previa investigación bibliográfica del fármaco y los conceptos básicos de formas farmacéuticas semisólidas, aunada a una documentación profunda de la aplicación terapéutica del producto y a la información técnica necesaria para determinar el sistema ideal que permita al producto cumplir con los objetivos propuestos, se diseñaron formulaciones tentativas, a las que se evaluaron sus características físicas y valoración del activo. La formulación seleccionada se fabricó a escala piloto para determinar su estabilidad física, química y microbiológica al ser sometida a diferentes condiciones durante un tiempo de tres meses.

CAPÍTULO II

GENERALIDADES

II.1 FISIOLÓGIA DE LA PIEL

La piel es el tejido que cubre al cuerpo y representa la interface principal entre el organismo humano y el ambiente, es un órgano bien estructurado delgado y flexible, constituido por componentes que absorben, amortiguan y restringen sustancias y fuerzas que pueden alterar el cuerpo.^(38,50)

II.1.1 ANATOMÍA Y FUNCIONES DE LA PIEL

La piel es un órgano que constituye aproximadamente un 15% de peso total del cuerpo. Un adulto con un peso de 70 Kg tienen en promedio un área de superficie en la piel de 1.8 m².⁽⁵⁹⁾

En la Tabla 1 se enlistan las funciones generales de la piel. Algunas de estas funciones están relacionadas entre sí.⁽⁶⁾

TABLA 1. FUNCIONES DE LA PIEL

- ❖ Contenedor de fluidos corporales y tejidos
- ❖ Protección de estímulos externos nocivos (función de barrera)
 - Barrera microbiana
 - Barrera química
 - Barrera a la radiación
 - Barrera térmica
 - Barrera eléctrica
- ❖ Recepción de estímulos externos
 - Táctil (presión)
 - Dolor
 - Térmico
- ❖ Regulación de la temperatura corporal
- ❖ Síntesis y metabolismo
- ❖ Eliminación de desechos bioquímicos
- ❖ Identificación entre especies y/o atracción sexual (secreciones de glándulas apocrinas)
- ❖ Regulación de la presión sanguínea

La piel se compone básicamente de tres regiones anatómicas: La capa más externa o EPIDERMIS, es muy delgada y representa el componente cutáneo principal en la función de barrera, la capa media o DERMIS, es más gruesa y su función biológica consiste en proporcionar un soporte estructural a la Epidermis y sustentar la irrigación cutánea, y la capa más interna es el TEJIDO CELULAR SUBCUTÁNEO que consiste principalmente en tejido adiposo y actúa como un aislante y absorbente de choque o amortiguación^(8,38,50), Fig. 1

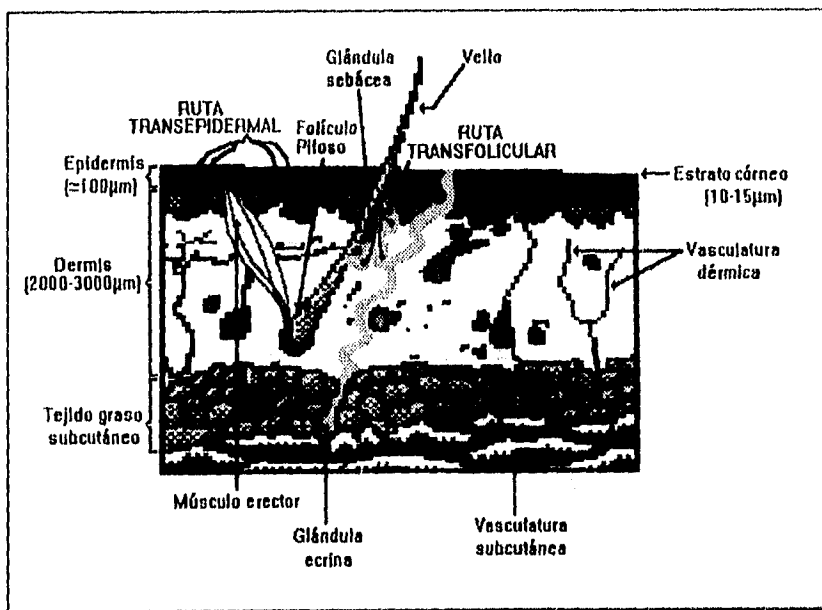


FIG. 1 CORTE TRANSVERSAL DE PIEL HUMANA

EPIDERMIS

Es un epitelio estratificado y queratinizado, su espesor es de aproximadamente 100 μm , las células que constituyen la mayor parte de la Epidermis se denominan queratinocitos debido a la producción de queratina (principal producto proteico de la Epidermis).

Diseminados a través de la capa basal de la Epidermis se encuentran los melanocitos, los cuales producen gránulos de pigmento (melanosomas) que contienen una proteína compleja llamada melanina, esta actúa como un filtro, que impide que los rayos ultravioleta del Sol penetren a través de la piel afectando células, vasos sanguíneos y causar arrugas, vejez o carcinoma en la piel.

ESTRATO CÓRNEO. Es el compartimento protector más externo de la Epidermis, este consiste principalmente de proteína (queratina), membranas celulares y residuos de lípidos de los queratinocitos muertos, su espesor es de 10 µm aproximadamente, gran parte de la función de barrera de la piel es el resultado de esta capa delgada externa que además de evitar que el cuerpo se deshidrate al conservar agua y electrolitos actúa como una barrera para las sustancias químicas y su alto potencial eléctrico resiste el paso de la corriente eléctrica, su superficie seca impide el crecimiento de microorganismos ya que los microorganismos de la flora normal de la piel tienen suficiente potencial para iniciar la infección si llegan a penetrar el tejido como resultado de daños en el Estrato córneo.

DERMIS

Se encuentra entre la Epidermis y el Tejido celular subcutáneo, su espesor varía de 1 a 5 mm dependiendo del sitio anatómico, es una mezcla semisólida de agua, fibras y un componente llamado sustancia basal (20%), además de ser también un sitio de almacenamiento de una cantidad importante de agua del organismo. Hay tres tipos de fibras que se producen en la Dermis: colágeno, reticulina y elastina con un 75, 0.4 y 4 por ciento respectivamente. Del colágeno depende la resistencia tensional, sus haces de fibras pasan a través de la Dermis proporcionando estructura y firmeza, la elasticidad y la hidratación de la piel están conferidos por la elastina y los proteoglucanos.

La Dermis esta incrustada también por una red de nervios sensores (de presión, temperatura y dolor) y vasos linfáticos, los fibroblastos diseminados producen las fibras, proteínas y los materiales viscosos de la Dermis, por lo tanto mantienen su integridad y participan en el proceso de curación, algunas células que ocasionalmente se observan en la piel son leucocitos, estos son particularmente numerosos cuando la piel esta dañada.

TEJIDO CELULAR SUBCUTÁNEO

Se encuentra bajo la Dermis, por su contenido de grasa se le denomina también capa adiposa donde el adipocito es la célula primaria, funciona como un aislante para conservar el calor del cuerpo, así mismo es un excelente amortiguador de choque mecánico que reduce los efectos del traumatismo sobre estructuras profundas y puede servir como una fuente de combustible cuando no se dispone de calorías por vía bucal, ya que el adipocito puede ser utilizado para proporcionar energía.

ANEXOS EPIDÉRMICOS. Son estructuras auxiliares específicas que incluyen unidades pilosebáceas, glándulas sudoríparas (ya sea ecrinas o apocrinas) y uñas, estas unidades son anatómicamente y funcionalmente diferentes.

UNIDAD PILOSEBÁCEA. Esta compuesta por el folículo piloso con su glándula sebácea asociada, estas glándulas secretan aceites complejos que pueden conferir lubricación y protección a la piel juntamente con los lípidos liberados por los queratinocitos, sin embargo dado que la cantidad de glándulas sebáceas varía en todo el cuerpo dicho proceso no es uniforme, por ejemplo la seborrea excesiva asociada con el

acné o la rosácea se concentran a menudo en las áreas del cuerpo con una mayor densidad de glándulas sebáceas, tales glándulas se localizan en mayor número en sitios como: la cara, piel cabelluda, porción superior del tórax y en la espalda.

GLÁNDULAS SEBÁCEAS. Produce una gran cantidad de sebo (mezcla de lípidos) que plastifica y sella el Estrato córneo, el acné vulgar resulta del taponamiento y rotura de la glándula sebácea y por lo tanto ocurre en zonas de alta concentración de glándulas sebáceas.

GLÁNDULAS SUDORÍPARAS APOCRINAS. A diferencia de las eccrinas, estas se encuentran bien localizadas y son 10 veces más largas que estas, son glándulas tubulares enrolladas, están paralelas al folículo piloso y sus secreciones son liberadas a través del ducto sebáceo, ellas secretan una sustancia lechosa que contiene proteínas, lípidos y diversos azúcares, por sus características sexuales secundarias, estas se desarrollan en la pubertad y en las mujeres presentan cambios cíclicos concurrentes con el ciclo menstrual. La acción de las bacterias en las secreciones apocrinas depositadas en la piel es responsable del olor del cuerpo.

GLÁNDULAS SUDORÍPARAS ECRINAS. Son parte del sofisticado sistema de regulación térmica de la piel, liberan agua de manera que pueda perderse calor por evaporación, sus secreciones son estimuladas por altas temperaturas del medio ambiente y por el ejercicio, en este caso para eliminar el calor producido por las reacciones químicas de los músculos, debido a que estas glándulas están rodeadas por el sistema nervioso autónomo pueden ser estimuladas por el estrés emocional.

La piel y sus anexos epidérmicos funcionan no solo como una interface protectora, sino también como un órgano activo de regulación de calor; la secreción por las glándulas sudoríparas eccrinas (para proporcionar agua para evaporación) y la regulación de la circulación sanguínea cutánea (para conservar y disipar el calor), son las principales especializaciones de esta función.

En general son pocos los procesos naturales que crean en la superficie de la piel las condiciones adecuadas para el desarrollo microbiano, ambas secreciones las sebáceas y las eccrinas son ácidas y a la temperatura de la piel el punto de neutralidad es 6.75, el pH ácido de las capas superficiales asegura que la queratina se halle en su punto isoeléctrico por lo tanto en su mínima solubilidad y reactividad, un ligero incremento del pH la hará más reactiva, más húmeda, disminuyendo así sus defensas, las secreciones sebáceas contienen también un número de fungistáticos de cadena corta y ácidos grasos bacteriostáticos (ácidos propanoico, butanoico, hexanoico, heptanoico), la superficie seca de la piel es también poco favorable para el desarrollo de microorganismos.

II.2 ABSORCIÓN PERCUTÁNEA

Se define como un fenómeno de difusión pasiva de sustancias químicas a través de la piel. Se siguen una serie de pasos o eventos para llevar a cabo la absorción percutánea después de la administración de un fármaco, como se muestra en el Diagrama de flujo de la Fig. 2 (pág. 9). El proceso consiste de eventos de partición o distribución en la interface de las capas epidérmicas y eventos de difusión a través de cada capa.^(1,8,37)

Las dos principales rutas de absorción son:

- 1) **LA RUTA TRANSEPIDERMAL**, que corresponde a la directa difusión a través del Estrato córneo, ver Fig. 1 (pág. 5).
- 2) **LA RUTA TRANSFOLICULAR**, corresponde a la difusión a través del poro folicular, ver Fig. 1 (pág. 5).

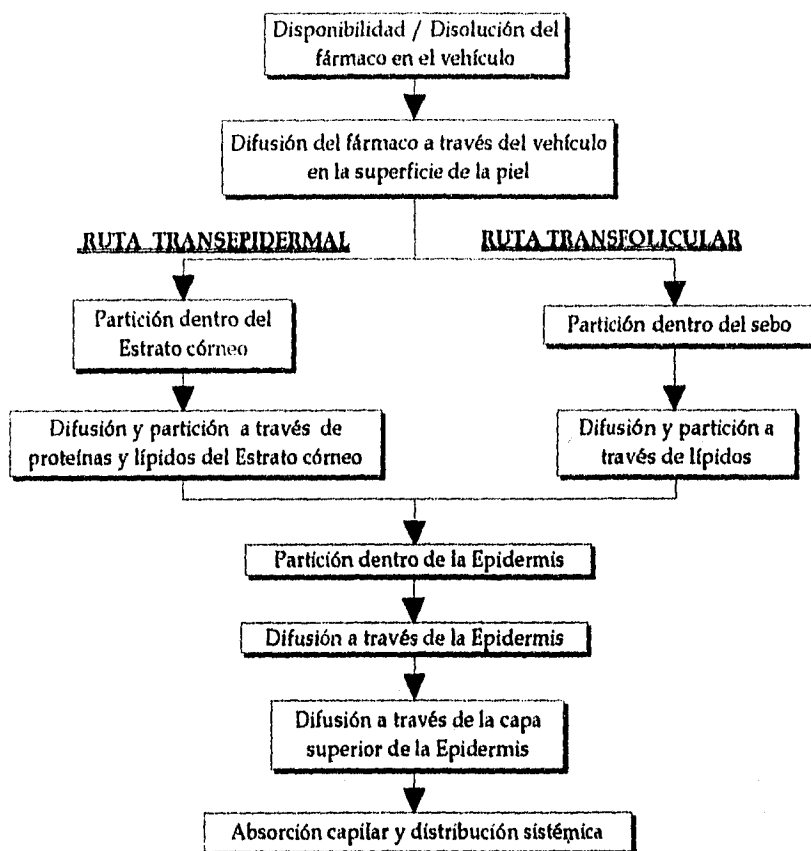


Fig. 2. Diagrama de flujo de la Absorción percutánea.

El seguir la Ruta Transepidermal ó la Ruta Transfolicular depende de:
 (1) La relativa afinidad del tejido por el fármaco, (2) La fracción de área de cada ruta y (3) La facilidad de difusión a través de las respectivas capas epidérmicas. Sin importar que vía siga el fármaco deberá dividirse y difundirse a través de la piel para ser terapéuticamente efectivo. Nótese que el primer evento cinético, la disolución, se elimina como factor dependiente de la velocidad si el vehículo contiene al fármaco en solución. ⁽⁸⁾

II.2.1 RUTA TRANSEPIDERMAL

Debido a la naturaleza densa del Estrato córneo, los valores de los coeficientes de difusión en este tejido son 1000 veces menores que en cualquier otra parte de la piel, este factor contribuye a una alta resistencia y baja penetrabilidad, sin embargo su espesor de 10 μm es un factor favorable para su permeabilidad por lo que se sugiere que los fármacos de bajo peso molecular preferentemente pasen a través de esta ruta.

Sustancias polares y no polares se difunden a través del Estrato córneo por diferentes mecanismos moleculares, así el Estrato córneo hidratado acumula agua en la superficie de las proteínas, donde las moléculas polares parece ser que pasan a través de esta agua inmovilizada, en contraste, las moléculas no polares probablemente se disuelven y se difunden a través de los lípidos que se encuentran entre los filamentos de proteína.

Para las sustancias que se absorben por la Ruta Transepidermal, la penetración es bastante rápida (aunque menor que en el tracto gastrointestinal), es casi siempre acompañada por cierta absorción pilosebácea, para sustancias que se absorben a través de ambas rutas: La Ruta Transepidermal o la Transfolicular, la primera de las dos es la principal entrada por la pequeña superficie de absorción que presentan las unidades pilosebáceas. El Estrato córneo presenta una alta resistencia a la difusión pero si no se halla íntegro la resistencia normal y la protección que representa se pierde, entonces muchas sustancias penetran con facilidad.

II.2.2 RUTA TRANSFOLICULAR

Los fármacos aplicados en la superficie de la piel alcanzan los canales sudoríparos y los folículos pilosos, cada folículo piloso tiene una conexión con la glándula sebácea que vacía su secreción dentro del canal folicular cerca de la superficie de la piel, estos canales están cubiertos con un epitelio escamoso estratificado que es rápidamente penetrado por medicamentos, por lo tanto el camino más probable para la absorción de fármacos para la Ruta Transfolicular es a través de los espacios microscópicos entre el eje del cabello y la pared folicular.

En esta ruta la fracción de área disponible para la absorción es mucho menor que en la Ruta Transepidermal lo que se considera como un factor de restricción, además el espesor del tejido es mayor que el del Estrato córneo por lo que se requiere un amplio rango en los coeficientes de partición para esta ruta, no así para la Ruta Transepidermal.

La absorción total de fármacos en la piel es la suma de la absorción por ambas rutas y por otras como las glándulas ecrinas, tales glándulas tienen una distribución favorable sobre todo el cuerpo pero son eliminadas como una importante ruta de entrada debido a su limitada fracción de área y al hecho de que eliminan secreciones.

II.2.3 ABSORCIÓN PERCUTÁNEA DE FÁRMACOS

Los medicamentos destinados a la administración tópica pretenden manipular de alguna manera la función de barrera protectora que representa la piel para alcanzar la circulación general. En la Tabla 2 se mencionan el sitio de acción, mecanismos y objetivo terapéutico de algunas formulaciones de administración tópica.⁽⁵⁹⁾

TABLA 2

ÁREA	MECANISMO DE LIBERACIÓN Y/O ABSORCIÓN	OBJETIVO TERAPÉUTICO
Superficie	Disolución / Difusión	◆ Antimicóticos ◆ Antimicrobianos ◆ Cosméticos
Estrato córneo	Difusión / Partición	◆ Emolientes ◆ Exfoliativos
Epidermis y Dermis	Difusión / Partición	◆ Anestésicos ◆ Antihistamínicos ◆ Antiinflamatorios
Circulación	Partición	◆ Efecto sistémico

La administración tópica se limita por ser inadecuada para fármacos que irritan o sensibilizan la piel, ó que requieren niveles sanguíneos rápidos y/o elevados para ejercer su efecto, además se reporta que la tolerancia (atenuación) a ciertos fármacos de administración crónica se incrementa por esta vía, en la actualidad, la mayor limitación consiste en lograr la absorción del fármaco a través de la piel a una velocidad constante

II.2.3.1 FACTORES QUE INFLUYEN EN LA ABSORCIÓN PERCUTÁNEA DE FÁRMACOS

La absorción percutánea se regula por mecanismos de difusión pasiva, en los que el fármaco o sustancia química penetra las diferentes capas de la piel en forma sucesiva y por tanto es dependiente de diversos factores, en la Tabla 3 se mencionan los de mayor importancia⁽⁵⁹⁾:

**TABLA 3. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA ABSORCIÓN
PERCUTÁNEA DE FÁRMACOS**

FACTOR	EJEMPLOS
Propiedades fisicoquímicas del fármaco	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Concentración en el sistema ◆ Coeficiente de partición aceite/agua ◆ Solubilidad en agua ◆ Tamaño molecular ◆ Habilidad intrínseca de penetración ◆ Estabilidad en la piel
Propiedades fisicoquímicas del sistema de liberación	<ul style="list-style-type: none"> ◆ pH y composición ◆ Presencia de promotores de absorción ◆ Afinidad por el fármaco ◆ Emoliencia ◆ Oclusión
Condiciones fisiológicas y patológicas de la piel	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Porosidad y espesor de la zona de aplicación ◆ Metabolismo cutáneo ◆ Contenido de humedad del estrato córneo ◆ pH ◆ Lesiones
Factores externos	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Corriente eléctrica ◆ Temperatura

II.3 FORMAS FARMACÉUTICAS SEMISÓLIDAS

La presentación final que se le da a un producto medicamentoso se conoce como Forma farmacéutica, esta presentación final además de permitir la liberación conveniente y la dosis exacta del fármaco, es necesaria para proteger al mismo de la luz, oxígeno, humedad, etc.; específicamente en este caso para conseguir la acción óptima del fármaco en el área de aplicación requerida. Para poder elegir la forma en que un fármaco será presentado al consumidor, deben considerarse factores tales como la naturaleza del padecimiento y la forma en que por lo general se trata, características intrínsecas del fármaco y la edad, entre otros.⁽⁵⁹⁾

II.3.1 DEFINICIÓN Y TIPOS

El término "semisólido" implica un solo carácter reológico. Macroscópicamente tales sistemas mantienen su forma hasta que actúa sobre estos una fuerza externa, por la cual se deforman fácil y permanentemente, esta propiedad particular es referida a su comportamiento plástico que permite a los semisólidos expanderse uniformemente sobre la piel para formar una película que se adhiera.^(8,35,59)

Para considerar un semisólido, el sistema deberá tener una estructura tridimensional que sea suficiente para impartir solidez.

Los sistemas semisólidos satisfacen una necesidad tópica especial, ellos deben ser capaces de adherirse a la superficie de aplicación para tener un período de protección antes de lavarse o consumirse; en contraste con los sistemas fluidos que tienen poca sustentividad y se corren rápidamente del área deseada, y los polvos tienen pobres propiedades de adhesión, de preferencia aquellos fármacos que intenten proporcionar un efecto localizado deberán aplicarse cuando sea posible, directamente en el sitio de acción⁽⁵⁹⁾. Los sistemas farmacéuticos semisólidos incluyen cremas, ungüentos o pomadas, pastas, espumas y geles, la naturaleza de la estructura de solidificación es bastante diferente para cada uno de estos sistemas. A continuación se dará una breve definición de cada una de ellos^(17,31,35,41,66):

CREMAS

Son sistemas semisólidos en emulsión con una típica apariencia cremosa blanca, en contraste con los ungüentos que son translúcidos. El término ha sido aplicado tanto a emulsiones agua en aceite (w/o) y aceite en agua (o/w) que son fisicoquímicamente diferentes, son de consistencia blanda y de flujo típico newtoniano, en la aplicación por masaje o inyección exhiben escasa resistencia, fluyen con facilidad y de modo uniforme.

UNGÜENTO O POMADA

Son semisólidos con bases hidrocarbonadas que contienen fármacos disueltos o suspendidos, se aplican en piel o mucosas, esta base puede ser liposoluble o hidrosoluble, generalmente es anhidra o con un máximo de 20% de agua. Son considerados en general como buenos vehículos al aplicarse sobre lesiones secas pero no en lesiones húmedas. Sus principales constituyentes son compuestos hidrocarbonados y aceites, no son buenos disolventes para muchos fármacos minimizan así su capacidad para liberar el fármaco.

PASTAS

Forma farmacéutica semisólida que contiene un alto porcentaje de sólidos insolubles (20%-50%), son mucho más rígidos que los ungüentos debido a la presencia de sólidos, ingredientes tales como almidón, óxido de zinc, carbonato de calcio y talco son usados como fase sólida, son buenas barreras protectoras de la piel por la formación de una película continua, el alto contenido de sólidos en la superficie absorbe sustancias químicas nocivas antes de alcanzar la piel, son menos grasosas que los ungüentos por el hecho de que gran parte de la fracción de hidrocarburos fluidos se asocian molecularmente con las partículas sólidas.

ESPUMAS

Son sistemas semisólidos en donde aire u otro gas es emulsificado en una fase líquida, la fase líquida contiene él o los principios activos y aditivos, y la gaseosa contiene el gas propulsor para que el producto salga en forma de nube, tienden a fluir pero son relativamente rígidos y plásticos.

La mayor parte de las preparaciones farmacéuticas semisólidas al ser aplicadas en la piel tienen por objeto conseguir algún tipo de acción local, de tal forma que se formulan para permitir un contacto prolongado con la superficie cutánea, conseguir algún grado de absorción percutánea y así ejercer su efecto, estas preparaciones se aplican por medios mecánicos tales como inunción (esparciendo y frotando), rociando o por instilación (echar gota a gota o muy lentamente un líquido en un sitio).^(8,35,39)

II.4 GELES

Son sistemas semisólidos que consisten de suspensiones de pequeñas partículas inorgánicas o moléculas orgánicas de alto peso molecular interpenetradas por un líquido, si el sistema es muy rico en la fase líquida se le suele llamar jalea, por el contrario si predomina la fase sólida se le llama gel seco o xerogel, se designa como magma cuando la sustancia insoluble es un silicato coloidógeno o si el tamaño de partícula es relativamente grande. Cuando la masa de gel consiste de una malla de pequeñas partículas el gel se clasifica como un sistema de dos fases, en cambio los geles de una fase consisten de macromoléculas orgánicas uniformemente distribuidas dentro de un líquido de tal forma que no exista separación aparente entre las macromoléculas dispersadas y el líquido.^(5,31,35,41,66)

Son preparados con la ayuda de un agente gelificante y pueden contener sustancias auxiliares tales como conservadores antimicrobianos, antioxidantes y otros estabilizadores⁽¹⁷⁾, en ocasiones llevan en suspensión fármacos o coadyuvantes insolubles, frecuentemente proporcionan una rápida liberación del fármaco independientemente de la solubilidad de este en agua, en comparación con cremas y ungüentos.^(33,66)

II.4.1 TIPOS DE GELES

Se clasifican desde distintos puntos de vista, según la forma de la micela, según su origen (Inorgánicos u orgánicos), teniendo en cuenta la naturaleza de la fase líquida (hidrogeles-solvente agua y organogeles-líquido orgánico), como en el caso de la dispersión de gelatina y petrolato sólido respectivamente.^(33,35)

❖ **GELES MONOFÁSICOS:** Si no existen límites netos de separación entre las macromoléculas dispersas y la fase líquida, se dice que están constituidas de una sola fase, son ejemplos los geles de carboximetilcelulosa, carbómero y goma de tragacanto, estos geles son comúnmente acuosos, también alcoholes y aceites pueden ser usados en la fase continua.

❖ GELES BIFÁSICO: Son geles de dos fases cuya masa esta constituida por flóculos o particulas pequeñas reunidas, como en el magma de bentonita o el gel de veegum.

En general la mayoría de los geles inorgánicos son bifásicos y los orgánicos monofásicos. En años recientes se ha despertado gran interés por los geles claros o transparentes, debido a las ventajas relacionadas a su estado semisólido, alto grado de claridad, transparencia, y facilidad al aplicar y remover.

Los sistemas de gel claro pueden clasificarse de la siguiente manera^(21,39):

- ❖❖ SISTEMAS ANHIDROS
- ❖❖ MICROEMULSIONES TRANSPARENTES
- ❖❖ SISTEMAS ACUOSOS O HIDROALCOHÓLICOS

II.4.1.1 SISTEMAS ANHIDROS

Consisten en aceites minerales y agentes gelificantes como los siguientes:

A) Estearatos metálicos de Al, Ca, Li, Mg y Zn son de gran uso. Algunos de los problemas que se han originado con los estearatos de aluminio en los geles claros anhidros son específicamente su tendencia a producir sinéresis (fenómeno de contracción de un gel con pérdida de su medio de dispersión) y la necesidad de temperaturas especiales para que el aceite se encuentre en su punto de gelificación.

Un 5% de estearato de aluminio en aceite mineral produce geles claros que son adecuados en preparaciones destinadas al cuidado del cabello.

B) Estearatos de polioxialuminio, estos están normalmente dispersados en un 50% en el aceite mineral.

C) Derivados de lanolina.

D) Silica: se utilizan varios materiales de este tipo siendo conocido con los nombres de Cab-O-Sil, Aerosil y Syloid.

En líquidos con indice de refracción similares tales como glicerina y sorbitol pueden producirse geles claros⁽²⁹⁾.

E) Bentonitas: Se dispone de tres derivados, Bentonita 27 la cual se recomienda para geles líquidos con alta polaridad, Bentonita 38 el mejor para un gel líquido de baja a mediana polaridad incluyendo en estos al aceite mineral, aceites vegetales y ésteres sintéticos, y Bentonita 34 la cual se trabaja bien junto con ésteres, se tienen resultados satisfactorios de estabilidad en geles claros que contienen bentonitas.

F) Resinas poliamídicas. Son productos de condensación de un ácido dicarboxílico alifático y una diamina soluble en algunos compuestos orgánicos.

Las propiedades gelificantes de estos sistemas dependen del peso molecular de la resina empleada y las propiedades del disolvente de la base lipofílica.

II.4.1.2 MICROEMULSIONES TRANSPARENTES

Las microemulsiones de tipo claro son comparables a otras emulsiones convencionales, la claridad se logra con la adición de ciertos materiales seleccionados adecuadamente. Una microemulsión transparente generalmente consta de:

a) Fase oleosa. Contiene entre un 5% a 25% de aceite, se podrá elegir entre el uso de un aceite mineral, aceite vegetal, un éster sintético o algunos otros.

b) Emulsificantes. No iónicos etoxilados u otros ésteres de fosfato con una posible alquilamida como un emulsificante auxiliar, generalmente se requiere de un 10% a 25% de la alquilamida ya que a una mayor concentración podría reducir la concentración total o la necesaria de emulsificante.

Algunos tensoactivos empleados son:

◆ Derivados de lanolina etoxilados: Útiles en la preparación de geles transparentes, están basados en alcoholes de lanolina con varios grados de etoxilación, estos compuestos exhiben un tacto suave y no pegajoso.

◆ Alcanolamidas: Tienen mucho uso en champúes, cremas de afeitar, tintes, onduladores, productos para el baño, depilatorios y otros.

◆ Alcoholes grasos etoxilados: Pueden tolerar altas concentraciones de electrólitos y son más estables en presencia de muchos ácidos y álcalis, generalmente se emplean en combinación con otros agentes gelificantes.

◆ Ésteres fosfóricos de éteres poliglicerol-alifáticos (Ésteres fosfóricos de alcoholes grasos polioxiethylados): Los hidroxilos libres son neutralizados con bases de metales alcalinos o trietanolamina, pero una sobreadición de base produce una pérdida de viscosidad del gel.

Estos dos últimos tipos de surfactantes contienen 5 o más moles de óxido de etileno que es altamente penetrante y puede causar irritación a elevadas concentraciones, por esta razón no se recomienda su inclusión en preparaciones que se administran cerca de los ojos o que pueda tener algún contacto accidental con ellos, las formulaciones en las que se incluyan deberán mostrar su compatibilidad.⁽²¹⁾

c) Agente acoplante. Un agente acoplante ideal podría ser aquel que fuera soluble tanto en agua como en aceites y que contenga por lo menos dos grupos hidroxilo, los materiales usados para este propósito incluyen varios polioles y ciertos ésteres poliglicéricos en cantidades que van de 2.5% a 6%.

d) Ingredientes activos.

e) Agua.

II.4.1.3 SISTEMAS ACUOSOS O HIDROALCOHÓLICOS

Se dividen en dos sistemas: los acuosos, producidos empleando mezclas de tensoactivos y los hidroalcohólicos, de materiales resinosos como los polímeros carboxivinílicos.

Los geles acuosos más importantes son los champúes que se pueden preparar utilizando una mezcla de laurilsulfato y jabones de trietanolamina de los ácidos grasos de coco, excelentes geles se pueden preparar con tensoactivos del tipo del polioxietilén lauril éter, polioxietilén oleil éter o polioxietilén estearil éter, en concentraciones del orden de un 35% en agua, mientras que los tween 60 y 80 también gelifican, pero a concentraciones mayores.

Las resinas poliméricas carboxivinílicas del tipo carbómero (Carbopol^{MR}) son las más ampliamente utilizadas como agentes gelificantes en sistemas de solvente hidroalcohólico.⁽³⁵⁾

II.4.2 MÉTODOS DE MANUFACTURA

La fabricación de geles puede involucrar una fusión de procesos o puede requerirse un procedimiento especial, esto dependerá del agente gelificante que sea utilizado, por ejemplo los sistemas que contienen goma de tragacanto deberán ser preparados a bajas temperaturas debido a que es termolábil, por otro lado es más fácil dispersar metilcelulosa en agua caliente que en agua fría. Sin embargo, los carbómeros son gelificados por un único procedimiento, el polímero es dispersado uniformemente obteniéndose una solución ácida, la gelificación es inducida por la neutralización del sistema con una base inorgánica o con aminas tales como trietanolamina.^(8,21)

Para el caso de las microemulsiones transparentes, el método general consiste en calentar por un lado los componentes con excepción del agua aproximadamente a 90°C y por otro el agua, también a 90°C o 95°C, incorporar el agua sobre el aceite, agitar hasta justo antes de la formación del gel.

En los sistemas anhidros aún ninguno de los métodos para gelificar el aceite es totalmente satisfactorio por lo que existen muy pocos geles de este tipo en el mercado.

II.4.3 EXCIPIENTES PARA LA FABRICACIÓN DE UN GEL CLARO

Diversas circunstancias condicionan la selección de excipientes, en lo que respecta a los medicamentos de administración tópica deben considerarse varios puntos de vista, en primer lugar ha de ser inocuo y farmacéuticamente compatible con el fármaco que contiene, la fórmula debe ser estable por lo que puede requerir de agentes antioxidantes y conservadores, en segundo lugar la elección del vehículo debe ser apropiada para la enfermedad que se trata. La elegancia y la calidad estética de productos dermatológicos también son importantes, aunque no debe sacrificarse la efectividad terapéutica por la elegancia.⁽¹⁶⁾

Hay que considerar además que la consistencia debe ser tal que permita una aplicación fácil, debe tolerarse bien y poseer mínimo poder alergénico, salvo que se exijan otras condiciones debe ser lavable y no debe manchar, además debe tenerse en cuenta el paciente al que se destina.

Debido a que en la fabricación de medicamentos muchos excipientes son usados como vehículos, en sistemas tópicos, es conveniente contar con la información de los componentes más comunes y sus funciones principales, además se debe considerar que cada fármaco requiere diferentes ajustes de acuerdo a sus propiedades fisicoquímicas particulares.

Las materias primas básicas para la elaboración de un gel claro para administración tópica son las siguientes^(10,21,35):

- 1) AGENTE GELIFICANTE
- 2) DISOLVENTE
- 3) HUMECTANTE
- 4) CONSERVADORES: Agentes quelantes, antioxidantes y conservadores antimicrobianos.
- 5) AGENTE AJUSTADOR DE pH

II.4.3.1 AGENTES GELIFICANTES

Son los que dan la consistencia a la formulación, en la actualidad se cuenta con diversos excipientes para desarrollar formulaciones en gel. La consistencia de estos productos es controlada principalmente por la concentración del excipiente sobre todo en el caso de los de origen natural por ejemplo las gomas, pero en el caso de materiales sintéticos la forma o tamaño de la molécula y el grado de neutralización determina el grado de viscosidad.⁽⁸⁾

Actualmente existe un amplio número de sustancias de origen diverso que poseen características particulares que le dan a cada uno su propio campo de aplicación. A continuación se da una clasificación de los agentes gelificantes de empleo común y que se encuentran comercialmente disponibles, basándose en su origen:

A) DE ORIGEN NATURAL^(8,21,28,32,35,69)

VEGETAL	ANIMAL	MINERAL
Goma de acacia(Arábica)	Gelatina	Bentonita
Alginatos		Dióxido de silicio coloidal
Goma de tragacanto		
Pectina		

Como ya se mencionó anteriormente la viscosidad que puedan proporcionar estas sustancias esta relacionada generalmente por su concentración de uso, presentan la desventaja de que frecuentemente hay variabilidad de lote a lote, esto hace que una misma concentración no ofrezca dispersiones de igual viscosidad.

B) SEMISINTÉTICOS: DERIVADOS DE CELULOSA MODIFICADA^(8,21,32,35,39)

Existen varios productos derivados de celulosa, que a su vez tienen ciertas aplicaciones según la modificación química. En este caso son de importancia los éteres de celulosa (excepto etilcelulosa que no es soluble en agua), por sus características fisicoquímicas que presentan. Entre ellos se encuentran:

- ◆ Metilcelulosa (MC)
- ◆ Hidroxiethylcelulosa (HEC)
- ◆ Hidroxipropilcelulosa (HPC)
- ◆ Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)
- ◆ Carboximetilcelulosa de sodio (CMC-Na)

Las preparaciones acuosas de los derivados de celulosa como agentes viscosantes y gelificantes son bien conocidas, la mayor desventaja de estos sistemas es su tendencia a que el producto sea pegajoso.⁽²¹⁾

C) SINTÉTICOS

Carbómero (Carbopol^{MR})

CARBÓMERO (CARBOPOL^{MR})^(8,9,10,32,35,41,69)

El carboxipolimetileno (carbómero), es un polímero sintético del ácido acrílico de elevado peso molecular, los grupos carboxílicos son los responsables de las propiedades, estas resinas tienen un peso molecular promedio de 76. La estructura general se presenta a continuación en la Fig. 4:

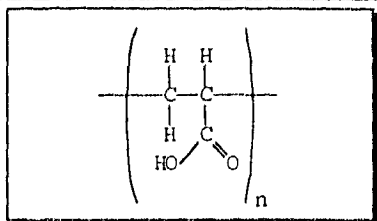


FIG. 4 ESTRUCTURA DEL CARBOPOL™

Los carbómeros son usados principalmente en formulaciones líquidas o semisólidas como agente suspensor y viscosante, estas incluyen cremas, geles y ungüentos, en preparaciones oftálmicas, rectal y tópicas, son particularmente usados en la producción de geles claros.

Diferentes grados de carbómero están disponibles comercialmente, varían en su peso molecular, número de enlaces y estructura del polímero, estas influyen en las propiedades reológicas de cada grado, la claridad y rigidez del gel depende de la selección del polímero y agente neutralizante, los carbómeros designados con la letra "P" (ó NF) son los únicos de grados farmacéutico aceptados para productos de contacto oral y en inucosas.

Los carbómeros son dispersados en agua para formar soluciones ácidas coloidales de baja viscosidad que pueden ser neutralizadas produciendo geles de alta viscosidad, el carbómero primero deberá dispersarse en agua con agitación vigorosa para evitar la formación de grumos, entonces se adiciona la base, debido a que los diferentes tipos de carbómeros difieren de la viscosidad que producen al ser neutralizados e individualmente difieren según la base empleada en su neutralización los agentes que pueden utilizarse como neutralizante incluyen: aminoácidos, bórax, hidróxido de potasio, de sodio, bicarbonato de sodio, aminas orgánicas tales como trietanolamina, diisopropanolaminas entre otras, son excelentes agentes neutralizantes en sistemas acuosos para obtener geles transparentes de notable consistencia.

Otros disolventes aparte del agua pueden espesarse con el uso de carbómeros eligiendo el neutralizante que forme la sal soluble en el disolvente elegido, ver Tabla 5.

TABLA 5

DISOLVENTES O SISTEMAS DE DISOLVENTES	NaOH, NH ₄ OH	DIISOPROPANOL-AMINA	TRITANOL-AMINA	TRIAMIL-AMINA
AGUA	X	X	X	X
PROPILÉNGLICOL		X		X
GLICERINA	X	X		
ETANOL		X		X
ETANOL:AGUA (90:10)		X		X
PROPILÉNGLICOL:AGUA (90:10)		X		

Alcali de elección para neutralizar al carbómero en sus distintos tipos de disolventes o sistemas de disolventes.

Los geles acuosos neutralizados son más viscosos a pH de 5-11, la viscosidad disminuye a pH menor de 3 o mayor de 12, en presencia de electrólitos fuertes y/o en exposición a la luz, destacándose el tipo 940 por su mayor resistencia, en exposición a la luz se puede minimizar este efecto con la adición de un antioxidante.

Son estables aunque son materiales higroscópicos, pueden ser calentados a temperaturas cercanas a 104°C hasta por dos horas sin afectar la viscosidad sin embargo, la exposición a temperaturas excesivas durante períodos prolongados puede producir una decoloración y reducir la estabilidad, a temperatura ambiente mantienen su viscosidad durante un largo período o solo es ligeramente reducida a elevadas temperaturas si se incluye en la formulación un antioxidante y si se protege de la luz, el polvo seco no permite el desarrollo de hongos y levaduras, sin embargo las soluciones acuosas deberán contar con un conservador adecuado.

Presenta incompatibilidad con fenol, polímeros catiónicos, ácidos fuertes y altas concentraciones de electrólitos, trazas de fierro u otros metales de transición pueden catalizar la degradación de las dispersiones del carbómero.

Los carbómeros son generalmente reconocidos como un material no tóxico y no irritante, no hay evidencia en humanos de hipersensibilidad o reacciones alérgicas al carbómero usado tópicamente.^(9,10,69,71)

Se han manejado dos mecanismos para intentar explicar su acción espesante. Primero en un medio ácido el H⁺ del grupo carboxílico del carbómero esta escasamente ionizado por lo que la carga eléctrica resulta muy pequeña así la molécula del carbómero esta ligeramente desenrollada y extendida. FIG. 5(A).

A medida que se incorpora una base se forma la correspondiente sal del polímero, la sal se disocia en agua y el grupo carboxílico queda cargado negativamente, los grupos similares adyacentes se cargan en forma parecida y se establece una repulsión recíproca, esta causa el desenrollamiento intramolecular, entonces la cadena polimérica se torna firme y rígida, espesando el sistema. FIG. 5(B).

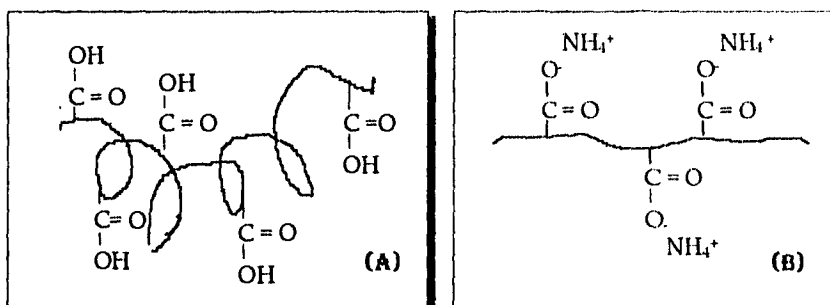


FIG. 5 (A) Molécula de carbopol en estado relajado en medio ácido, (B) Molécula de carbopol desenrollada después de la neutralización.

Esta reacción es rápida y proporciona instantáneamente el efecto espesante. Segundo se atribuye la gelificación a una solvatación o un ordenamiento a lo largo de la cadena del polímero.^(9,10,35)

II.4.3.2 DISOLVENTES

Agentes usados para disolver principios activos y excipientes de la formulación. El primer requerimiento para la terapia tópica es que el fármaco incorporado en el vehículo alcance la superficie de la piel en una proporción adecuada y cantidad suficiente. Los principales factores fisicoquímicos en relación al transporte del fármaco en el vehículo como ya se mencionó anteriormente son: la solubilidad del fármaco en el vehículo o en un excipiente de la formulación, el rango de difusión del fármaco dentro del vehículo y el rango de liberación del fármaco desde el vehículo.⁽³⁷⁾

El agua es el vehículo más comúnmente usado y el de mayor proporción en la formulación de un gel claro^(9,10,13), en general el agua utilizada para la fabricación de medicamentos de administración tópica, deberá ser manejada con las debidas precauciones con la finalidad de aumentar la estabilidad del producto.⁽⁷¹⁾

El alcohol es el disolvente más empleado después del agua, muchos de los agentes gelificantes sintéticos toleran cantidades moderadas de alcohol, especialmente el carbopol tolera altas concentraciones de alcohol.⁽³⁵⁾

II.4.3.3 HUMECTANTES

Poliolios de bajo peso molecular son usados ampliamente como humectantes en hidrogeles para uso dermatológico, así tenemos que el propilén glicol, glicerol y sorbitol son comúnmente empleados en estas formulaciones para prevenir las indeseables películas sólidas que se forman en la piel después de la evaporación del agua^(5,20), estos también pueden afectar la penetración por su habilidad para reducir la pérdida de vapor de agua en la superficie de la piel.⁽³⁷⁾

II.4.3.4 CONSERVADORES

Se adicionan a la formulación para preservar la integridad del producto y aumentar su tiempo de vida, son especialmente importantes en productos que contenga excipientes de origen natural, estos incluyen ingredientes como agentes quelantes, antioxidantes y conservadores microbianos.⁽³³⁾

❖ **AGENTE QUELANTE:** También llamados agentes secuestrantes, son sustancias que forma complejos estables con metales, ampliamente utilizados debido a que muchas de las reacciones responsables de la inestabilidad de la formulación son catalizadas por iones metálicos o enzimas que dependen de estos, por ejemplo las reacciones de oxidación son responsables de la decoloración del producto durante el almacenaje. Los más comúnmente utilizados son el ácido cítrico, ácido edético y sus sales entre otros, estos pueden ser usados solos o en combinación con antioxidantes ya que secuestran cantidades traza de iones metálicos particularmente cobre, hierro y manganeso que pueden catalizar reacciones de autooxidación, útiles para estabilizar algunos fármacos, materiales como gomas y resinas, presenta actividad antimicrobiana pero son frecuentemente usados en combinación con conservadores antimicrobianos verdaderos debido a su efecto sinérgico.^(5,13,66,69,71)

❖ **ANTIOXIDANTES:** Se adicionan principalmente a formulaciones que contienen fases constituidas parcial o totalmente por aceites vegetales, grasas animales, vitaminas oleosolubles o hidrocarburos susceptibles de sufrir oxidación con formación de sustancias que modifican los caracteres organolépticos y terapéuticos del medicamento. Los antioxidantes más comúnmente usados son el butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno, tocoferol, galato de propilo, palmitato de ascorbilo, antioxidantes del tipo sulfito entre otros; se pueden usar solos o asociados.^(35,66,69)

❖ **CONSERVADORES ANTIMICROBIANOS:** Previenen el crecimiento de hongos, levaduras y bacterias, ya que el medio acuoso favorece en general el desarrollo microbiano. La naturaleza química, toxicidad, concentración necesaria, pH óptimo, solubilidad y caracteres organolépticos son algunas de las características que deben analizarse para seleccionar el conservador adecuado⁽³⁵⁾. Ejemplos de conservadores antimicrobianos de uso tópico son: metil y propil parabenos, estos son utilizados generalmente en combinación por su efecto sinérgico, aunque presentan una ligera pero clara incidencia en la sensibilidad de la piel, imidazolidinil urea conservador de amplio

espectro adecuado para formulaciones farmacéuticas y cosméticas, bronopol cuyo uso principal es en formulaciones de administración tópica y supositorios, es efectivo contra un amplio espectro de bacterias pero es menos activo contra hongos y levaduras^(14,15,29,69), el ácido benzoico y su sal sódica son buenos conservadores por su baja toxicidad, buena tolerancia y concentración efectiva reducida pero son activos exclusivamente en medio ácido a pH inferior a 4.5, algo similar sucede con el ácido sórbico y su sal potásica.⁽³⁵⁾

II.4.3.5 AGENTES AJUSTADORES DE pH

Por razones de estabilidad muchos fármacos requieren un pH determinado que es necesario establecer y mantener, a ese pH debe supeditarse la naturaleza de los otros componentes de la fórmula.⁽³⁵⁾

En general los valores de pH para un producto de administración tópica están entre 5.5 y 7 (5.5 es aproximadamente el pH que protege el manto ácido de la piel y 7 el pH neutro). Algunos conservadores antimicrobianos y los mismos agentes gelificantes se afectan por medios alcalinos, los parabenos, por ejemplo, no presentan actividad a un pH cercano a 7. El pH de algunos productos puede ajustarse después de agregarse todos los ingredientes, ya que un cambio en el pH pueden afectar el color y la viscosidad de algunos productos^(8,66,69). Así tenemos que:

Agentes acidificantes: Son usados para proveer de un medio ácido para la estabilidad del producto que lo requiera. Ejemplos: ácido cítrico, ácido ascórbico entre otros.

Agentes alcalinizantes: Son usados para dar un medio alcalino al producto que lo requiera para su estabilidad. Ejemplos: solución de fosfatos, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, trietanolamina.

II.4.4 CONTROL DE CALIDAD EN GELES PARA ADMINISTRACIÓN TÓPICA

Los medicamentos de administración tópica, deberán ser formulados, manufacturados y acondicionados en tal forma que aseguren que cumplen con los estándares generales de estabilidad física, química, libres de contaminantes y elegancia.⁽³⁵⁾

La integridad física y química de los sistemas tópicos no es diferente a otras formas farmacéuticas. A continuación se presenta una pequeña lista de algunas de los factores que son evaluados en los sistemas semisólidos, específicamente geles.^(8,35)

- ◆ Descripción física.
- ◆ Características organolépticas: color, olor y textura al tacto.
- ◆ pH.
- ◆ Viscosidad.
- ◆ Pérdida de peso (envases de plástico).
- ◆ Cuenta microbiológica.
- ◆ Valoración del fármaco.

Algunos indicadores cualitativos de la degradación química son el desarrollo o cambio de color y olor, los productos que cambian de color generalmente indican oxidación en los constituyentes de la base.

Cambios en el pH de un producto pueden indicar descomposición química de naturaleza hidrolítica, además conviene conocer el pH porque el mismo influye sobre la compatibilidad sobre el pH de la piel, misma que puede modificar, por lo que es adecuado que el medicamento mantenga y/o restaure el pH normal de la zona afectada.

Cambios en la viscosidad indica cambios en los elementos estructurales del producto, es importante el control de la temperatura durante la evaluación de la viscosidad si su reología es extremadamente sensible a la temperatura, la evaluación de la viscosidad es primordial en un semisólido ya que como se menciono anteriormente debe de satisfacer una necesidad tópica, por lo que deben poseer una estructura que sea adecuada para adherirse a la superficie de aplicación y tener un período de protección.

La presencia de partículas palpables en formas de administración tópica las hacen abrasivas cuando se aplican sobre piel sensible o dañada, en este caso es importante que el producto sea lo suficientemente suave para no producir irritación sobre la piel. Cualquier alteración cristalina puede disminuir en forma pronunciada la capacidad de liberación del fármaco y la utilidad terapéutica de una formulación, los cambios en el tamaño o naturaleza de las partículas suspendidas pueden sufrir serias alteraciones físicas, de ello son consecuencia el desarrollo de cristales, cambios de forma cristalina o la reversión de material cristalino a las formas polimórficas más estables, por lo que deben considerarse de importancia.

Otros de los cambios comúnmente encontrados es la evaporación de agua o la fase volátil durante un largo período de almacenaje debido a la inapropiada selección del material de empaque (sobre todo en material plástico), que permiten una ligera difusión de moléculas de bajo peso molecular a través de la pared del contenedor o el inadecuado sellado del mismo permitiendo la difusión de gotas alrededor de la boquilla de tubos o tapas de los tubos o tarros, este proceso causa en la formulación el endurecimiento o a veces hincharse con notables cambios en sus características de aplicación de ahí que se deba hacer pérdida de peso⁽⁵⁾. Algunas veces el sistema por completo se encoge y se separa de las paredes del contenedor (sinéresis), este tipo de fenómeno es visto en cremas y geles, esto es más pronunciado si el producto se almacena en lugares cálidos y secos.⁽⁶⁾

II.5 MONOGRAFÍA DEL METRONIDAZOL**II.5.1 DESCRIPCIÓN**

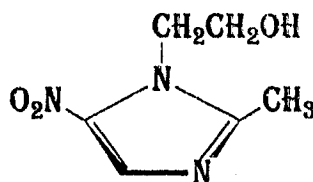
Polvo cristalino color blanco o amarillo pálido, inodoro, con ligero sabor amargo, estable al aire pero oscurece al exponerlo a la luz.^(19,44,58,64,70)

II.5.2 NOMBRE GENÉRICO

Metronidazol.^(19,58,64,70)

II.5.3 NOMBRE QUÍMICO

2-Metil-5-nitroimidazol-1-etanol, 1-(2-hidroxietyl)-2-metil-5-nitroimidazol, 1-(β-etilol)-2-metil-5-nitro-3-azapirrol.^(18,27,44,61,64,70)

II.5.4 FÓRMULA ESTRUCTURAL^(18,19,27,44,61,64,70)

METRONIDAZOL

Fórmula química condensada: $C_6H_9N_3O_3$ ^(19,31,64,66,70)

Peso molecular: 171.165^(19,31,44,61,64,67,70)

II.5.5 PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS

- | | |
|-----------------------------------|---|
| ◆ Forma cristalina: | Agujas ⁽⁴⁴⁾ . |
| ◆ Rango de fusión: | 159°C - 163°C ^(31,44,66) |
| ◆ Rotación óptica: | No se presenta rotación óptica ⁽⁷⁰⁾ |
| ◆ Polimorfismo: | No se reportan en la literatura |
| ◆ Constante de disociación (pKa): | 2.5 ⁽¹⁹⁾
2.68 ⁽⁵⁷⁾
2.62 ⁽⁶⁴⁾ |
| ◆ Coeficiente de partición: | 1.18 (Octanol/Agua) ⁽⁶⁴⁾ |
| ◆ pH de la solución saturada: | 5.8 ⁽¹⁸⁾ |

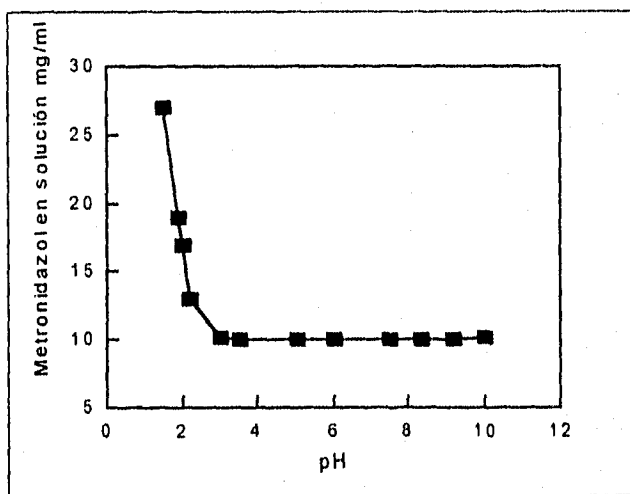
❖ SOLUBILIDAD (mg/ml):

<u>DISOLVENTE</u>	<u>25 °C⁽²⁶⁾</u>	<u>20 °C</u>
Agua	9.50	8.20 ⁽³⁶⁾
Etanol	5.00	5.00 ⁽¹⁸⁾
Éter	0.99	<0.50 ⁽¹⁸⁾
Cloroformo	4.01	<0.50 ⁽¹⁸⁾
Sol. NaCl	-----	8.10 ⁽³⁶⁾
Metanol	32.20	
Acetona	20.70	
Benceno	0.65	
Acetato de etilo	6.50	
Acetonitrilo	17.20	
Cloruro de metileno	4.12	

Se reporta que solo a temperatura mayor de 26°C se podrá obtener soluciones acuosas de 10 mg/ml y que para almacenaje y uso de soluciones tópicas a temperatura ambiente (20°C) una solución que contenga un máximo de 0.75% w/v de Metronidazol son adecuadas.⁽³⁶⁾

❖ PERFIL DE pH-SOLUBILIDAD

El Metronidazol es soluble en medio ácido debido a la protonación, por lo que presenta el siguiente perfil de solubilidad⁽⁵⁷⁾:



II.5.6 MÉTODOS DE IDENTIFICACIÓN**II.5.6.1 ESPECTRO ULTRAVIOLETA**

El Metronidazol exhibe una absorción máxima en⁽¹⁹⁾:

- 1) Solución acuosa ácida = 277 nm
- 2) Solución acuosa alcalina = 319 nm

II.5.6.2 ESPECTRO DE INFRARROJO

Una dispersión de Metronidazol sustancia de referencia en Bromuro de potasio muestra las siguientes bandas características⁽⁷⁰⁾:

BANDA (cm)	GRUPO FUNCIONAL
3230	OH
3105	C=CH, C-H
1538 y 1375	NO ₂ , N-O
1078	C-OH, C-O
830	C-NO ₂ , C-N

II.5.7 MÉTODOS DE ANÁLISIS**II.5.7.1 ANÁLISIS POR TITULACIÓN**

Titulación con ácido perclórico. La muestra se disuelve en anhídrido acético, se calienta ligeramente para disolver, enfriar y adicionar una gota de verde de malaquita TS, titular con ácido perclórico hasta que aparezca una coloración verde amarillenta. Realizar una determinación blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada ml de la solución 0.1N de ácido perclórico equivale a 17.12 mg de Metronidazol.^(31,44,70)

II.5.7.2 ANÁLISIS ESPECTROFOTOMÉTRICO

El análisis espectrofotométrico puede llevarse a cabo utilizando como disolvente una solución 0.1N de ácido sulfúrico en metanol. La absorbancia máxima es a los 274 nm.⁽⁷⁰⁾

II.5.7.3 ANÁLISIS COLORIMÉTRICO

El Metronidazol puede analizarse colorimétricamente por reducción del grupo nitro a la amina correspondiente que posteriormente se determina por diazotización y acoplamiento con el dihidrocloruro de N-(1-naftil)-etilendiamina. Otros métodos consisten en variaciones del método anterior.⁽⁷⁰⁾

II.5.7.4 ANÁLISIS CROMATOGRÁFICO

❖ CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA

A continuación se enlistan algunos de los sistemas eluyentes y sus respectivos valores de R_f para el Metronidazol, utilizando como soporte silica gel⁽⁷⁰⁾:

FASE MÓVIL	R_f
Acetona	0.65
Cloroformo:Metanol:Agua:Ácido acético	0.76
Benceno:Metanol:Hidróxido de amonio	0.36
Cloroformo:Metanol:Agua:Ácido acético	0.66

❖ CROMATOGRAFÍA DE LÍQUIDOS DE ALTA RESOLUCIÓN

Componentes del sistema: Detector de absorción UV a 254 nm, columna C-18; fase móvil: mezcla 30:70 de acetonitrilo y carbonato de amonio 0.01% a pH 8.0, con un rango de flujo de 0.9 ml/min.; sustancia de referencia interna: fenacetina (0.04 mg/ml). La absorbancia del Metronidazol y la sustancia de referencia interna, son registradas en un integrador electrónico.⁽²⁷⁾

II.5.8 ESTABILIDAD E INCOMPATIBILIDADES

II.5.8.1 ESTABILIDAD EN SOLUCIÓN ACUOSA

Estudios realizados muestran que las soluciones saturadas de Metronidazol no se degradan al utilizarse como disolvente únicamente agua. En soluciones amortiguadoras de citrato:fosfato almacenadas en presencia de luz si existe degradación, tales soluciones presentan un color amarillo intenso; no ocurre así si estas son almacenadas en la oscuridad.

El Metronidazol sufre hidrólisis en medio acuoso debido a la presencia de radicales hidroxilo generados fotolíticamente, el efecto de la luz en soluciones parenterales causa una caída en el pH, un incremento en la concentración del ion nitrito y cambio en la coloración.⁽⁶¹⁾

La degradación del Metronidazol bajo varias condiciones de almacenaje tales como pH, concentración de las sustancias amortiguadoras, fuerza iónica, temperatura, exposición a la luz y sistema de cosolventes, se describen a continuación⁽²⁷⁾:

♦ CINÉTICA DE DEGRADACIÓN

Soluciones amortiguadas de Metronidazol (0.04 mg/ml) con rangos de pH de 3.1 a 9.9 (pH 3.1-4.9 con amortiguador de acetatos, pH 5.4-8.0 con amortiguador de fosfatos y de 9.1-9.9 con amortiguador de boratos), son almacenadas en la obscuridad a $90^{\circ}\text{C} \pm 0.2^{\circ}\text{C}$ por 85 horas. Al término del estudio, se indica una cinética de degradación de Pseudo primer orden para el Metronidazol en solución acuosa y el pH no presenta cambios apreciables.

♦ EFECTO DE LA ESPECIE AMORTIGUADORA

Se preparan tres soluciones amortiguadoras al 0.05, 0.1 y 0.2M, para observar el efecto catalítico de la especie amortiguadora. Las muestras se almacenan bajo las mismas condiciones, no encontrándose diferencias significativas en la constante de degradación del Metronidazol, lo que indica que no se observa un efecto de catálisis por las especies de acetato, fosfato y borato, por lo que solo ocurre la catálisis específica ácido-base.

♦ EFECTO DEL pH

El efecto de pH en la degradación de Metronidazol en solución acuosa y fuerza iónica constante de 0.5 a una temperatura de $90^{\circ}\text{C} \pm 0.2^{\circ}\text{C}$, muestra que el Metronidazol es más estable en el rango de pH de 3.9 a 6.6 bajo estas condiciones, el pH de máxima estabilidad calculado es de 5.6. La rápida degradación del Metronidazol en regiones alcalinas se explica por la elevada constante catalítica del ion hidroxilo, lo cual no ocurre con el ion hidrógeno.

♦ EFECTO DE LA FUERZA IÓNICA

Soluciones amortiguadas de Metronidazol en acetato a pH 3.1 y fosfato a 7.4 a una concentración de 0.04 mg/ml, manteniendo constante el pH, concentración del fármaco y especies amortiguadoras, pero con diferentes fuerzas iónicas (0.1-0.7 para la solución amortiguadora de acetatos pH 3.1 y de 0.3-0.9 para la de fosfatos a pH 7.4) fueron preparadas para observar el efecto de las sales en la estabilidad del Metronidazol a una temperatura de $90^{\circ}\text{C} \pm 0.02^{\circ}\text{C}$. Se observa que hay un menor efecto en la solución amortiguadora de fosfatos esto es por la disminución en la fracción ionizada del Metronidazol y de la concentración del ion hidrógeno.

♦ EFECTO DE LA TEMPERATURA

El efecto de la temperatura en la degradación del Metronidazol se realiza en una solución amortiguadora de fosfatos 0.1M, con una fuerza iónica de 0.5 y en un rango de temperatura de $50^{\circ}\text{C} - 90^{\circ}\text{C}$. En la gráfica de Arrhenius ($\log K$ vs $1/T$) se obtiene una constante de degradación del Metronidazol en la solución amortiguadora de acetatos a temperatura ambiente de 2.00×10^{-7} L/s aproximadamente, el cuál da una estimación de vida media de 963h.

❖ EFECTO DE FOTÓLISIS POR LUZ U.V.

Soluciones amortiguadas de Metronidazol a 0.04 mg/ml en acetatos 0.1M a pH de 3.1 con una fuerza iónica constante, se acondicionan en frasco ampula de vidrio transparente de 2 ml, se prepara también un grupo control el cual se protege de la luz cubriéndolas con papel aluminio, ambas muestras se exponen a la luz U.V. a una longitud de onda de 254 nm, a temperatura de $25^{\circ}\text{C} \pm 0.2^{\circ}\text{C}$ durante 50 días, se puede observar que la radiación U.V. acelera el proceso de degradación del Metronidazol en las muestras expuestas a la luz en comparación con las que están protegidas bajo las mismas condiciones experimentales.

❖ EFECTO DEL TIPO DE DISOLVENTE

En la estabilidad del Metronidazol en dos sistemas de disolventes a pH 3.1 en Propilenglicol:Agua y Polietilenglicol 400:Agua a $90^{\circ}\text{C} \pm 0.2^{\circ}\text{C}$ se observa que en los valores de las constantes de degradación en el sistema propilenglicol:agua disminuye cuando la proporción de propilenglicol aumenta, en contraste, los valores de la constante de degradación en polietilenglicol 400:agua se incrementan cuando aumenta la proporción de polietilenglicol 400.

II.5.8.2 INCOMPATIBILIDADES

Se reporta que en soluciones de Clorhidrato de Metronidazol (soluciones para infusión) que tienen bajo pH reaccionan con aluminio produciendo un color café rojizo, esto ocurre más lentamente cuando la solución está diluida y es neutra, o con soluciones de Metronidazol base. Se ha reportado la precipitación y decoloración de soluciones de clorhidrato de Metronidazol después del contacto con Aluminio por más de 6 horas.

Pocos estudios aseguran la compatibilidad con antibióticos y otros fármacos cuando son adicionados a las soluciones de Metronidazol para infusión intravenosa. En general se recomienda que otros fármacos no deberán ser adicionados a soluciones intravenosas de Metronidazol o su clorhidrato.⁽⁵⁸⁾

En formulaciones de administración tópica se ha utilizado en combinación con peróxido de benzoilo, la producción de radicales libres de Metronidazol por la presencia del peróxido de benzoilo parece ser la más importante objeción de esta combinación debido a los efectos colaterales que se presentan.⁽⁴⁸⁾

II.5.9 FARMACOLOGÍA DEL METRONIDAZOL DE ADMINISTRACIÓN TÓPICA

II.5.9.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS

El Metronidazol tópico está indicado en el tratamiento de lesiones inflamatorias (pústulas, papulas y eritema) de la rosácea.^(7,11,42,46,47,53,58,63,67)

II.5.9.2 FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA EN HUMANOS

❖❖ FARMACOCINÉTICA: Estudios de biodisponibilidad en la administración de 1g de gel de Metronidazol tópico al 0.75% en la cara (7.5 mg de Metronidazol) se encuentra una concentración máxima en suero de 66 ng/ml, esta concentración es 100 veces menor que la concentración proporcionada por una dosis única de 250 mg vía oral. En algunos pacientes no se detecta concentración en suero, por lo tanto al proporcionar concentraciones mínimas de Metronidazol disminuye la posibilidad de efectos colaterales. Se reporta un tiempo máximo (t_{max}) de 5.98 h con la administración del gel de Metronidazol al 0.75%.^(7,53,63,67)

❖ DISTRIBUCIÓN: El Metronidazol se absorbe, atraviesa placenta (aunque no se tienen datos del uso de Metronidazol tópico en mujeres embarazadas) y barrera hematoencefálica.^(53,63,67)

❖❖ FARMACODINAMIA: El Metronidazol es clasificado terapéuticamente como un agente antiprotozoario y antibacteriano.

El mecanismo por el cual el Metronidazol tópico actúa en la reducción de lesiones inflamatorias de la rosácea es desconocido, pero aparentemente no es debido a un efecto antiparasitario sobre *D. folliculorum* que se encuentra en el folículo piloso y en las secreciones sebáceas. El Metronidazol tópico puede tener un efecto antioxidante, se menciona que reduce significativamente la concentración de neutrófilos, que generan especies reactivas de oxígeno, radicales hidroxilo y peróxido de hidrógeno, estos son potentes oxidantes capaces de causar daños a los tejidos y en el sitio de inflamación. El Metronidazol puede tener un efecto en la función neutrófila celular particularmente se atribuye a un efecto directo antiinflamatorio.^(23,53,67)

❖ CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad al Metronidazol.^(53,63,67)

❖ PRECAUCIONES: Debido a que la absorción de Metronidazol es mínima, consecuentemente sus concentraciones en plasma son insignificantes después de la administración tópica, efectos adversos que se reportan con la administración oral no se reportan con Metronidazol tópico.

Debe evitarse el contacto con los ojos, si se presenta irritación local se deberá disminuir la frecuencia de aplicación, o discontinuar su uso temporalmente. Deberá administrarse con cuidado en personas que presenten en su historial hipersensibilidad al Metronidazol.^(53,63,67)

❖ **CARCINOGENICIDAD:** El Metronidazol muestra evidencia de actividad carcinogénica en la administración oral en ratones y ratas, sin embargo se ha mostrado no producir tumores o carcinogenicidad en humanos. Estos estudios no se han realizado con Metronidazol tópico, aunque son insignificantes sus concentraciones sanguíneas comparándolas con la administración oral.^(53,67)

❖ **MUTAGENICIDAD:** Estudios realizados muestran que el Metronidazol es mutagénico en bacterias y hongos, aunque no ha sido confirmada en mamíferos *in vivo*.^(53,67)

❖ **REACCIONES ADVERSAS:** Puede producir lagrimeo si se aplica cerca de los ojos, ligero enrojecimiento, resequedad e irritación en la piel, ninguno de los efectos colaterales excede en una incidencia del 2% en pacientes.^(53,63)

❖ **SOBREDOSIS:** La toxicidad aguda oral de la formulación tópica de metronidazol resulto ser mayor de 5 g/kg en ratas.^(53,63)

CAPÍTULO

III

PARTE EXPERIMENTAL

III.1 PREFORMULACIÓN

Los estudios de preformulación son esenciales para lograr el entendimiento profundo de las propiedades fisicoquímicas, farmacocinéticas y farmacodinámicas del fármaco, ya que cuando se realizan en forma adecuada colaboran para determinar la forma química de este y/o la forma farmacéutica que debe ser seleccionada, así como los excipientes y proceso de manufactura más apropiados, lo cual permite anticipar problemas en la formulación e identificar caminos lógicos para el desarrollo de la tecnología del medicamento, sin olvidar que uno de los objetivos más importantes es preparar un medicamento que proporcione un efecto terapéutico óptimo, sea estable y seguro.

A continuación se describen brevemente los tipos de estudios que deben ser considerados en un programa de preformulación. Es importante mencionar que en este caso en particular como estrategia de desarrollo y por contar con un determinado presupuesto se apoya en una revisión exhaustiva de la literatura referente al fármaco, al posible producto y proceso de manufactura, ya que el analizar estudios previos puede ahorrar tiempo y recursos valiosos^(8,54,59). Los parámetros a evaluar del fármaco son los siguientes^(5,8,33,54):

- a) Descripción física.
- b) Examen microscópico.
- c) Tamaño de partícula.
- d) Solubilidad y Coeficiente de partición.
- e) Polimorfismo.
- f) Disolución.
- g) Estabilidad.
- h) Compatibilidad con excipientes.

a) Descripción física: Todas las propiedades organolépticas son de importancia en el desarrollo, de estas algunas veces dependerá la ruta de administración y la forma farmacéutica, incluyen: color, olor y sabor.

b) Examen microscópico: Describiendo las características microscópicas del lote inicial y los subsecuentes se puede proporcionar información importante cuando en el proceso se encuentre alguna dificultad debido a cambios en las características del cristal o partículas del fármaco, en el tamaño o cambios debidos a la síntesis.

c) **Tamaño de partícula:** Un número de propiedades físicas y químicas del fármaco son afectadas por la distribución del tamaño de partícula: sabor, color, textura, rango de disolución, biodisponibilidad, uniformidad de contenido y estabilidad; son todas dependientes del grado de variación en el tamaño de partícula, otras propiedades tales como características de flujo, rango de sedimentación entre otros, son también factores importantes relacionados al tamaño de partícula y para formulaciones tópicas es importante por su relación con la abrasión de la piel.

d) **Solubilidad y Coeficiente de partición:** La solubilidad es una propiedad especialmente importante en sistemas acuosos, ya que para que un fármaco entre a circulación sistémica y realice el efecto terapéutico primero debe estar en solución, esta se encuentra influenciada por el pH dependiendo de las características de acidez o basicidad del fármaco. Para producir una respuesta biológica la molécula del fármaco primero debe cruzar una membrana biológica, el coeficiente de partición fuertemente influye este rango de transporte a través del sitio de absorción

e) **Polimorfismo:** Es la habilidad de una sustancia para tener más de una forma cristalina. Las formas polimórficas usualmente presentan diferentes propiedades fisicoquímicas, incluyendo puntos de fusión y solubilidad, a una temperatura y presión dada el cristal polimorfo de un compuesto es estable. Los cambios en las características del cristal pueden influenciar la biodisponibilidad, estabilidad fisicoquímica y también tiene importantes repercusiones en el proceso de fabricación del producto.

f) **Disolución:** En muchos casos el rango de disolución, o el tiempo que tarda el fármaco en disolverse en los fluidos del sitio de absorción es el paso limitante, cualquiera que la afecte afectará el proceso de absorción. Aunque el rango de disolución es proporcional al área de superficie de la partícula, una disminución en el tamaño aumenta el área de superficie y subsecuentemente la velocidad de disolución.

g) **Estabilidad:** Una de las funciones más importantes de la preformulación es la evaluación de la estabilidad fisicoquímica del fármaco puro, esta debe realizarse con un fármaco de pureza conocida ya que la presencia de impurezas puede provocar conclusiones erróneas en cada evaluación. Los tipos de estudios de estabilidad iniciados en la fase de preformulación son: 1) Estabilidad en fase sólida del fármaco solo, 2) Estabilidad en solución y 3) Estudios de compatibilidad, que es estabilidad en presencia de diferentes excipientes.

h) **Compatibilidad con excipientes:** Durante la preformulación, la estabilidad del fármaco en presencia de los excipientes farmacéuticos es de extremo valor para el formulador. Algunos excipientes pueden ser descartados en base a su naturaleza química y una incompatibilidad obvia con el fármaco de interés.

III.1.1 CARACTERÍSTICAS DEL METRONIDAZOL EN POLVO

III.1.1.1 DESCRIPCIÓN FÍSICA

❖ PROCEDIMIENTO:

1. Pesar 1 g de Metronidazol.
2. Colocarlo en la caja petri y extenderlo.
3. Evaluar sus características organolépticas: apariencia, color y olor.
4. Observar en el microscopio sus características cristalinas.

III.1.1.2 DISTRIBUCIÓN DEL TAMAÑO DE PARTÍCULA

Se realiza por el método de tamices, según FEUM, MGA 0891. "DETERMINACIÓN DE TAMAÑO DE PARTÍCULAS EN POLVO POR TAMIZADO."⁽³¹⁾. Este método se utiliza para determinar el tamaño de partícula de un medicamento en forma de polvo, al hacerlo pasar a través de una malla de abertura específica y bajo condiciones establecidas.

❖ PROCEDIMIENTO:

1. Seleccionar las mallas y ensamblarlas a la mesa de vibración en forma ascendente: Base, 325, 250, 200, 150, 100, 80, 60, y 40.
2. Pesar 25 g de polvo, transferirlos a la malla No. 40, ensamblar la tapa y agitar 30 minutos a 300 r.p.m. en el agitador vibratorio ERWEKA AR400.

Para clasificar el polvo por su tamaño de partícula se consulta la Tabla 32 del mismo MGA.

III.1.1.3 DENSIDAD APARENTE Y TOTAL

❖ PROCEDIMIENTO⁽⁶⁹⁾:

1. Pesar la probeta vacía.
2. Tamizar polvo por malla No. 20.
3. Transferir polvo a la probeta (manteniendo un ángulo de 45°) hasta 10 ml.
4. Se coloca en posición vertical y se registra el volumen.
5. Por diferencia de peso se calcula el peso de la muestra.
6. Se tapa la probeta con papel Parafilm^{MR}, se coloca a una altura aproximada de 10 cm de una superficie firme y se suelta, repetir esto 300 veces.
7. Se mide el volumen final, los resultados se presentan de un promedio de dos determinaciones por muestra.

INTERPRETACIÓN: Mientras el cociente de Hausner este más cercano a la unidad, mucho mejor son las propiedades de flujo libre.

III.1.2 SOLUBILIDAD

Debido a que el gel es base acuosa, se da prioridad al agua como disolvente, la literatura reporta una solubilidad de 8.20 mg/ml a 20°C y de 9.50 mg/ml a 25°C.^(26,30)

❖ PROCEDIMIENTO:

1. En un vaso de precipitados se colocan 750 mg de Metronidazol.
2. Adicionar lentamente y con agitación continua cantidades medidas del disolvente hasta la solubilización total del Metronidazol.
3. Registrar el volumen final empleado del disolvente.
4. Realizar lo mismo con: agua, etanol y propilenglicol a 25°C y agua a 40°C.

III.2 DESARROLLO DE FORMULACIONES

En este punto se presentan cada una de las etapas seguidas en el desarrollo del producto, desde la selección de la base gelificante, la estrategia seguida en la obtención de la fórmula que cumple con las características deseadas, así como la evaluación de la estabilidad física del producto.

❖ CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS DESEADAS EN EL PRODUCTO

No obstante que el producto tiene una principal función específica que es un efecto terapéutico efectivo, es importante considerar las características organolépticas con la finalidad de ser del gusto del paciente así como su adecuada funcionalidad durante su aplicación. Las características organolépticas que se desean en el gel son las siguientes:

- Transparencia.
- Fácil aplicación.
- Consistencia semifluida.
- No tener olor desagradable.
- No dejar sensación pegajosa.
- Proporcionar sensación de frescura.
- No producir irritación en la piel.

III.2.1 SELECCIÓN DE EXCIPIENTES

La selección de los excipientes de cada formulación se hicieron tomando en cuenta los siguientes factores:

- Compatibilidad.
- Estabilidad fisicoquímica.
- Estabilidad microbiológica.
- Baja o poca toxicidad.
- Disponibilidad en el mercado.
- Bajo costo.
- Que ayude con las características organolépticas deseadas en el producto.

III.2.2 SELECCIÓN DEL AGENTE GELIFICANTE

El agente gelificante seleccionado fue el Carbopol^{MR}, el cual en base a sus características fisicoquímicas nos permitió obtener geles translúcidos y de buena consistencia.

III.2.2.1 SELECCIÓN DEL TIPO DE CARBÓMERO (CARBOPOL[™])

Se realizaron pruebas con dos diferentes tipos de Carbopol: 934 y 940 (PRUEBAS I y II respectivamente), para observar su eficiencia como agente gelificante así como sus características físicas a diferentes concentraciones en medio acuoso, utilizando Hidróxido de sodio al 10% como agente neutralizante.

❖ PROCEDIMIENTO:

1. Pesar la cantidad necesaria para preparar 300 ml de una dispersión de carbopol en agua.
2. Adicionar el carbopol en el agua, agitar vigorosamente formando un vortex, con un mezclador de propela, hasta obtener una dispersión homogénea, agitar 15 min.
3. Medir pH y viscosidad de la dispersión.
4. Ajustar a pH de 6.0 ± 0.1 con Hidróxido de sodio 10%, en cada caso se tiene una agitación suave de 10 minutos para lograr homogeneidad en el sistema.
5. Medir pH y viscosidad.
6. Registrar resultados y observaciones.

III.2.3 SELECCIÓN DEL AGENTE ALCALINIZANTE

En muchos sistemas líquidos el carbopol requiere neutralización para que su función de agente viscosante sea más eficiente^(9,10,33). A continuación se presenta como se realizó la elección del agente alcalinizante con dos tipos de bases: una de naturaleza inorgánica (Hidróxido de sodio) y otra orgánica (Trietanolamina), en base a su respuesta al aumento en la viscosidad:

III.2.3.1 EFECTO DEL AGENTE ALCALINIZANTE EN LA VISCOSIDAD

Para conocer el efecto de la base neutralizante en dispersiones acuosas de carbopol se probaron dos agentes alcalinizantes: Hidróxido de sodio al 10% y Trietanolamina al 85% (PRUEBA III y IV respectivamente), sobre un mismo tipo de carbopol, el 940 a una misma concentración de 0.35%, el pH de la dispersión del carbopol es aumentado gradualmente por la adición de la base hasta alcanzar el pH deseado.

❖ PROCEDIMIENTO:

1. Pesar la cantidad necesaria para preparar 300 ml de una dispersión de carbopol en agua.
2. Adicionar el carbopol en el agua, agitar vigorosamente formando un vortex, con un mezclador de propela, hasta obtener una dispersión homogénea, agitar 15 min.

3. Medir pH y viscosidad de la dispersión.
4. Ajustar al pH deseado con el agente alcalinizante elegido para cada prueba, mantener una agitación suave de 10 minutos para lograr homogeneidad en el sistema.
5. Medir pH y viscosidad.
6. Registrar resultados y observaciones.

III.2.3.2 EFECTO DEL pH EN LA VISCOSIDAD

Se realizó otra prueba con carbopol 934 (Prueba No. V), utilizando Trietanolamina al 85% con la finalidad de observar el efecto de pH en la viscosidad con dos diferentes tipos de carbopol, ya que previamente se probó el carbopol 940, ambas pruebas se realizaron al 0.35%.

❖ PROCEDIMIENTO:

Ver el procedimiento del punto III.2.3.1

III.2.4 APLICACIÓN DEL AGENTE GELIFICANTE A LA FORMULACIÓN

Se realizaron pruebas utilizando inicialmente los siguientes excipientes, aplicándolos específicamente en el sistema propuesto y que básicamente se compone de: Metronidazol, Carbopol tipo 934 ó 940, Propilénglicol, Metilparabeno, Propilparabeno, Edetato disódico, Hidróxido de sodio 10% ó Trietanolamina 85% y como vehículo agua destilada, en la literatura tales excipientes no reportan incompatibilidad con el fármaco y favorecen la biodisponibilidad del producto.^(1,10,24,34,37,38)

Otros excipientes se emplearon posteriormente con la finalidad de corregir o modificar algunas características del producto, tales excipientes son: Carbopol 940NF y Bronopol (2-bromo-2-nitropropanol-1,3-diol), la justificación de estos excipientes se explica en el punto III.2.5.2.

Es importante mencionar que aún cuando se presentaron ciertas desventajas tanto en un tipo específico de carbopol como de agente neutralizante se probó su funcionalidad en las fórmulas iniciales con la finalidad de observar su comportamiento.

III.2.5 ESTRATEGIA GENERAL SEGUIDA EN EL DESARROLLO DEL PRODUCTO

Para tener un máximo aprovechamiento del presupuesto y obtener rápidamente resultados se decidió manejar el problema de la siguiente manera:

Durante la integración de las primeras formulaciones se tomaron en cuenta principalmente las características organolépticas, fisicoquímicas (pH y viscosidad) y estabilidad física durante 15 días en condiciones ambientales.

Las formulaciones que no resultaron satisfactorias fueron objeto de modificaciones cualitativas y/o cuantitativas a fin de lograr el producto con las características deseadas, estas fórmulas fueron sometidas a un Estudio de estabilidad

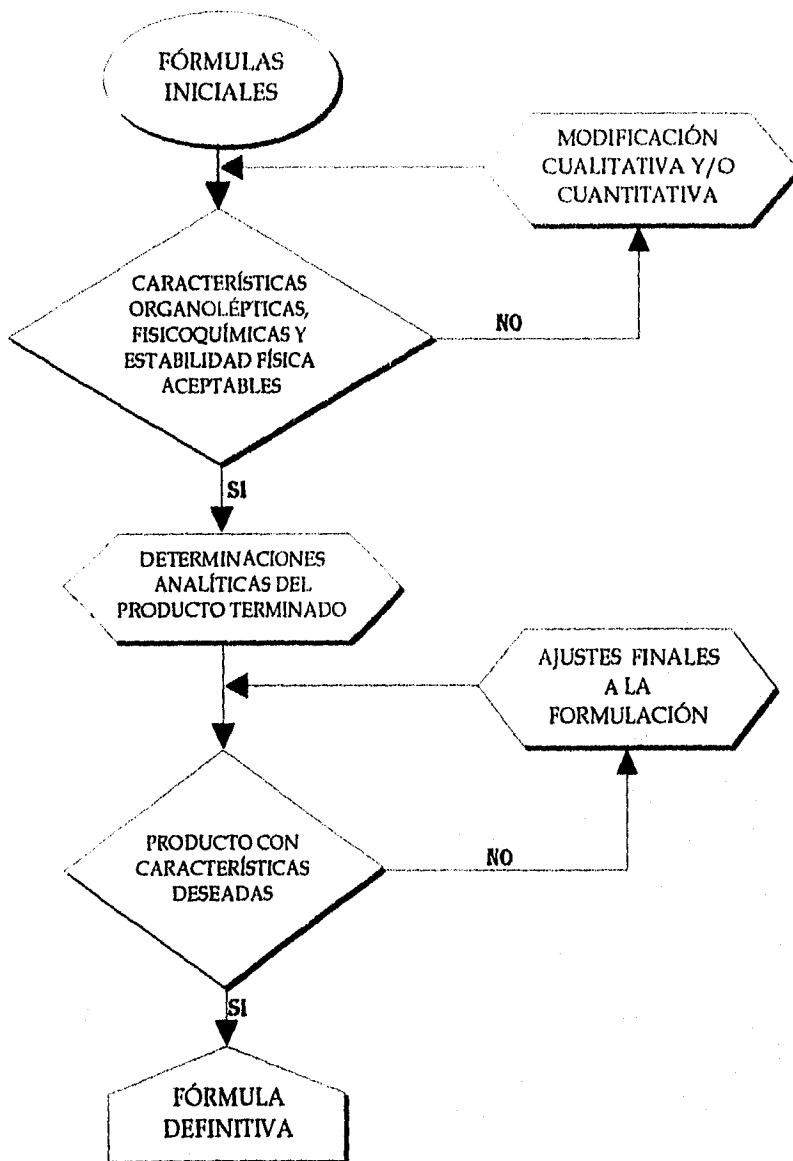
PARTE EXPERIMENTAL

física acelerada, bajo diferentes condiciones de almacenaje durante 30 días con la finalidad de seleccionar la fórmula final.

A la última formulación se le realizaron las correspondientes pruebas de control analítico especificadas, permitiendo así obtener la formulación definitiva que cumple con las características organolépticas, físicas, químicas y microbiológicas deseadas.

A continuación se presenta un diagrama que resume la estrategia general durante el desarrollo:

III.2.5.1 DIAGRAMA DE ESTRATEGIA GENERAL DE DESARROLLO



III.2.5.2 JUSTIFICACIÓN DE LOS INGREDIENTES UTILIZADOS

METRONIDAZOL: Fármaco, realiza el efecto terapéutico.

CARBOPOL 934: Agente gelificante que forma geles acuosos viscosos, presenta excelente estabilidad en formulaciones que requieren alta viscosidad, tales como geles viscosos, emulsiones y suspensiones, por sus propiedades de flujo son de interés en aplicaciones para cosméticos.^(9,10,35,69)

CARBOPOL 940NF: Resina que forma geles hidroalcohólicos o acuosos, ideal para geles con alto grado de claridad y es grado farmacéutico. Es el más eficiente agente viscosante de todos los carbopoles.^(9,10,35,69)

PROPILÉNGLICOL: Debido a su baja toxicidad y aparente falta de propiedades sensibilizantes en la piel puede ser utilizado con seguridad como vehículo de agentes terapéuticos para aplicación tópica. Tópicamente presenta tres funciones principales: como humectante (aproximadamente 15%), solvente o cosolvente (5-80%) y como conservador en soluciones y semisólidos (15-30%)^(9,69). Su particular importancia en esta formulación radica en las referencias que se tiene de promotor en la absorción percutánea del Metronidazol, sin incrementar simultáneamente la concentración en suero.^(1,34,48)

METIL Y PROPILPARABENO: Conservadores antimicrobianos que por sus propiedades fisicoquímicas y antimicrobianas los hacen recomendables para todas las formas farmacéuticas. Preferentemente son usados en asociación, en una proporción de 2:1 (Metil-Propil), por resultar esta más activa que cada uno de ellos en su forma individual. Otra característica es su alta solubilidad en lípidos, si la formulación lleva alcohol pueden disolverse en este y así solubilizados agregarlos al resto de la solución acuosa.^(35,69)

BRONOPOL: Conservador empleado para eliminar la posible contaminación microbiana y fúngica que se introduce en la formulación durante su manufactura. Se utiliza solo o en combinación con otros conservadores en medicamentos de administración tópica y en cosméticos, su principal ventaja es su alta solubilidad en agua y que se obtiene un producto inodoro a diferencia de los parabenos que le proporcionan un ligero olor característico.^(14,15,29,69)

EDETATO DISÓDICO: Los geles de carbopol neutros son sensibles a la acción de la luz, la cuál provoca en corto tiempo descenso de la viscosidad, para evitar este inconveniente se debe adicionar EDTA ó la sal sódica en un 0.05% que disminuye ligeramente la viscosidad inicial, pero impide la degradación oxidativa del polímero, al parecer provocada por la acción catalítica de trazas de metales presentes en el medio. De la misma forma se adiciona a la formulación para aumentar la estabilidad del Metronidazol en el producto, ya que se reporta que reacciona con cantidades trazas de aluminio.^(10,15,58,69)

PARTE EXPERIMENTAL

HIDRÓXIDO DE SODIO: Base inorgánica utilizada como agente alcalinizante. En la fabricación de geles de carbopol se recomienda que las bases inorgánicas fuertes deben ser adicionadas como soluciones acuosas de 10-20% y que su adición se realice con precaución ya que una sobreneutralización puede producir una disminución de la viscosidad.^(9,10,35)

TRITANOLAMINA: Las ventajas que presenta el uso de la Trietanolamina es debido a que se obtienen geles de mayor viscosidad que con Hidróxido de sodio, además la estabilidad de los geles de carbopol a la luz ultravioleta puede ser mejorada por el uso de Trietanolamina como base neutralizante.^(9,10,35,69)

AGUA DESTILADA: Materia prima que se encuentra en mayor proporción, empleada como disolvente y vehículo, es importante que se encuentre libre de iones metálicos y microbiológicamente aceptable^(8,31). En este caso en particular empleándose un vehículo acuoso se presenta una disminución en la resequead y no se reportan reacciones de irritación cutánea.⁽⁷⁾

III.2.5.3 FÓRMULAS INICIALES

Así primeramente se ensayaron las siguientes fórmulas:

	CARBOPOL 934	CARBOPOL 940	CARBOPOL 940 NF
1.5%	X- NaOH-PB		
1.0%		X-TEA-PB	
0.35%	X- TEA-PB	X-TEA-PB	X-NaOH-BP
0.33%			X-TEA-BP
0.30%		X-TEA-PB	

ABREVIATURAS:

NaOH :	Hidróxido de sodio 10%.	AGENTE ALCALINIZANTE.
TEA :	Trietanolamina 85%.	AGENTE ALCALINIZANTE.
PB :	Metil y Propilparabeno.	CONSERVADORES.
BP :	Bronopol.	CONSERVADOR.

III.2.5.4 PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN

Debido a que los geles se prepararon con la misma base gelificante el procedimiento de fabricación es semejante en todos los casos.

A) PROCEDIMIENTO GENERAL:

◆ SURTIDO Y PESADO DE MATERIAS PRIMAS:

- Verificar la limpieza y orden en el área de pesadas.
- Verificar la correcta identificación de la materia prima.
- Verificar que las materias primas se encuentren aprobadas.
- Realizar y verificar la pesada de cada una de las materias primas.
- Identificar cada una de las materias primas pesadas.
- Trasladar las materias primas al área de fabricación.

◆ MANUFACTURA:

- Verificar que el equipo y el área están en condiciones de ser usadas.
- Verificar que el equipo y los operarios cuenten con los elementos mecánicos y equipo para asegurar la higiene del producto.
- Registro y verificación del número de lote asignado al producto.

1. Identificar y colocar todos los materiales que se incluyen en la orden de fabricación sobre una plataforma antes de iniciar la manufactura del producto.

2. En un recipiente de capacidad adecuada que contiene agua destilada a temperatura de 40°C, disolver el Metronidazol con agitación constante.

3. Adicionar a la solución anterior el carbopol, previamente tamizado malla No. 20, mantener una fuerte agitación durante la adición y continuar con esta agitación 15 minutos.

4. En un recipiente de capacidad adecuada disolver el Edetato disódico en agua destilada.

5. Adicionar la solución del punto (4) a la mezcla del punto (3), agitar suavemente a homogeneidad.

6. A) En otro recipiente que contiene agua destilada disolver el Bronopol.

B) En las fórmulas en que se utilizan Parabenos, estos se disuelven en el Propilenglicol.

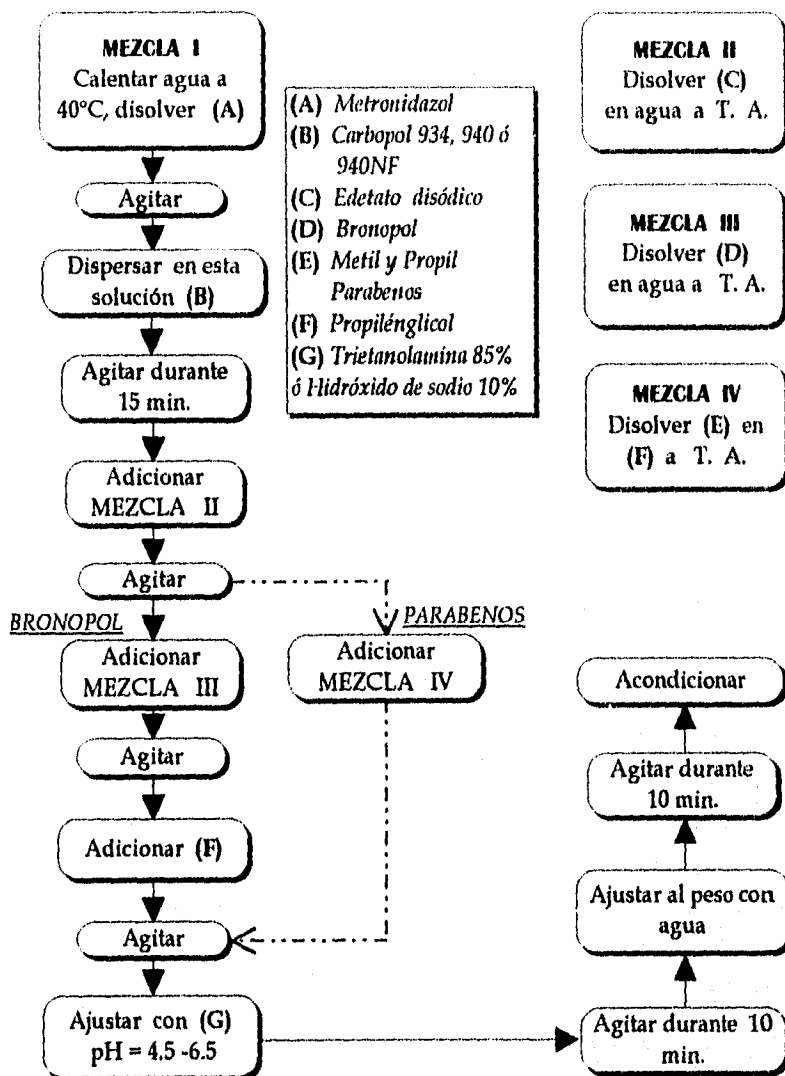
7. Adicionar la solución del punto (6A) a la mezcla del punto (3) cuando esta se encuentre a menos de 40°C, agitar suavemente hasta homogeneidad.

8. Adicionar el Propilenglicol a la mezcla del punto (3), agitar suavemente hasta incorporación total. (En el caso de utilizar el Metil y Propilparabeno se adicionan disueltos en el Propilenglicol en este paso).

9. Adicionar la solución de Hidróxido de sodio 10% ó Trietanolamina 85%, agitar suavemente durante 10 minutos.

10. Ajustar la cantidad al peso total con agua destilada, agitar suavemente durante 10 minutos.

B) DIAGRAMA DE FLUJO DEL PROCEDIMIENTO GENERAL



III.2.6 PRUEBAS DE ESTABILIDAD FÍSICA ACELERADA

Debido a que se trabaja Metronidazol en una formulación de base acuosa, la estabilidad física es un factor muy importante ya que este es poco soluble en agua, en cuanto a su estabilidad química, se reporta que oscurece al exponerlo a la luz y que reacciona con el aluminio produciendo un color café rojizo, para evitar este efecto el producto se acondiciona en tubos con recubierta epóxica y en la formulación se incluye Edetato disódico como agente quelante.

Se realizó un Estudio de estabilidad física acelerada en la que se eligieron tres condiciones: Refrigeración (5°C), 30°C, 40°C-75% de Humedad Relativa (H.R.) y como control, Temperatura ambiente (T.A.). Las formulaciones se observan a los 10, 15, 20 y 30 días.

Las fórmulas que se sometieron a este estudio son las que satisfacen inicialmente con las siguientes características:

❖ Características organolépticas:

- Apariencia : Semisólido transparente.
- Color : Ligeramente amarillo.
- Olor : Inodora.
- Textura : Suave al tacto y no dejar sensación pegajosa.

❖ Propiedades fisicoquímicas:

- pH : 4.00 a 6.50
- Viscosidad : 15 000 a 20 000 cP

Solo dos fórmulas de las antes descritas cumplieron con estos requisitos:

COMPONENTE	FÓRMULA I	FÓRMULA II
FÁRMACO	METRONIDAZOL	METRONIDAZOL
AGENTE GELIFICANTE	CARBOPOL 940 NF	CARBOPOL 940 NF
HUMECTANTE	PROPILÉNGLICOL	PROPILÉNGLICOL
CONSERVADOR	BRONOPOL	BRONOPOL
AGENTE QUELANTE	EDETATO DISÓDICO	EDETATO DISÓDICO
AGENTE NEUTRALIZANTE	HIDRÓXIDO DE SODIO 10%	TRITANOLAMINA 85%
DISOLVENTE, VEHÍCULO	AGUA	AGUA

La estabilidad química se evaluó posteriormente en la fórmula que mostró resultados favorables en el estudio de estabilidad física.

III.3 ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADA

A) INTRODUCCIÓN

El objetivo de los estudios de estabilidad es asegurar que las características físicas, químicas, microbiológicas, biológicas y terapéuticas del medicamento y/o fármaco permanezcan durante un tiempo determinado.

Los estudios de Estabilidad acelerada están diseñados para incrementar la velocidad de degradación química y/o biológica o el cambio físico de un fármaco o medicamento, por medio del empleo de condiciones exageradas de temperatura durante el almacenaje.

En lo que respecta a Estudios de estabilidad acelerada el Proyecto de Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-1993 indica que se deben de llevar a cabo en tres lotes piloto y/o de producción en un período de tres meses para medicamentos con fármacos conocidos y seis meses para medicamentos con fármacos nuevos a $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ con 75 por ciento de humedad relativa ± 5 por ciento, y a $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, analizados al inicio, 30 días, 60 días, 90 días y 180 días para medicamentos con fármacos nuevos. Se debe indicar el tipo y composición del envase primario.

Esta norma establece que los parámetros a evaluar en el Estudio de Estabilidad de un gel son: Contenido del fármaco, características organolépticas, homogeneidad penetrabilidad y/o viscosidad, pH; y cuando proceda prueba de eficacia de conservadores y/o valoración de los mismos, tamaño de partícula, pérdida de peso (envase de plástico), esterilidad y prueba de irritabilidad ocular y en piel.⁽⁵³⁾

B) PARTE EXPERIMENTAL:

◆ PROCEDIMIENTO:

1. Se fabricaron 3 lotes piloto de 2.5 Kg para 500 tubos de 5g, con la formulación seleccionada, siguiendo el procedimiento del Diagrama de flujo del inciso (C) de este punto. (Ver pág. 49)
2. Se realizaron los correspondientes controles del producto a granel.
3. Se acondicionó el gel en el material de empaque primario seleccionado: tubo de aluminio colapsible con cubierta interior epóxica.
4. Los tubos de aluminio con el producto se acondicionaron en caja plegadiza de cartón como empaque secundario.
5. El producto se identificó correctamente (tanto el tubo como la caja) con los datos correspondientes.

PARTE EXPERIMENTAL

6. Las cajas de cada lote se distribuyeron en las siguientes condiciones:

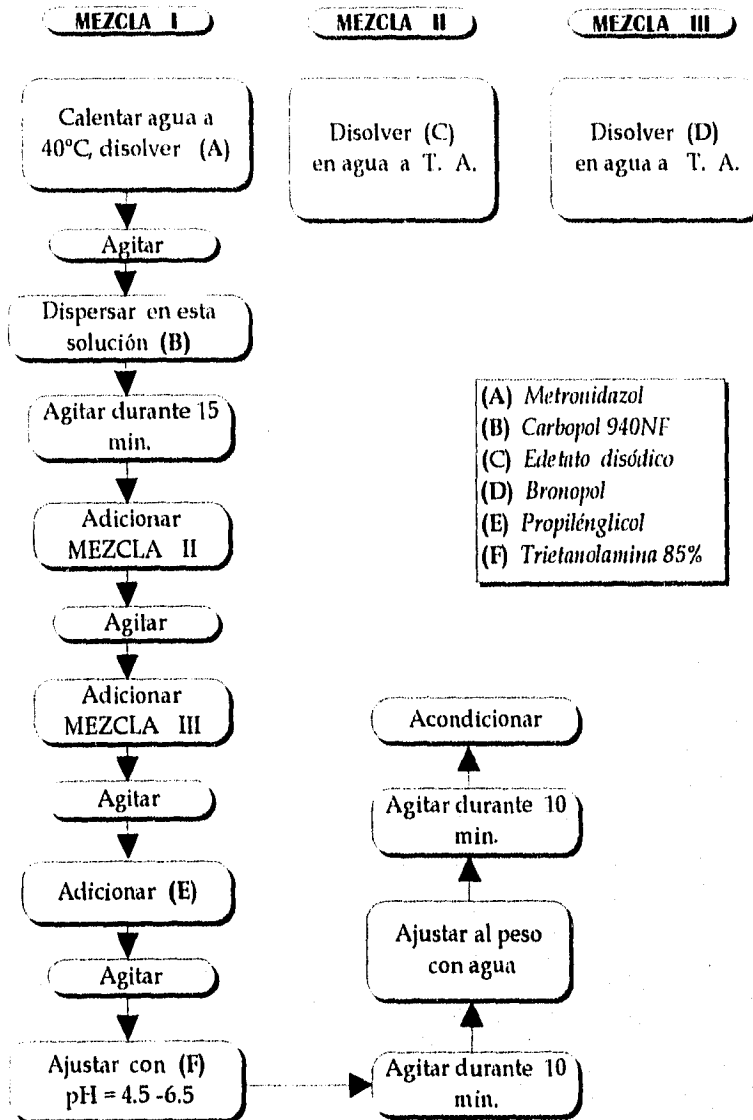
- Temperatura ambiente.
- $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$.
- $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ con 75% H.R. $\pm 5\%$.

7. El producto se analizó de acuerdo a procedimientos farmacopeicos e internos del laboratorio al inicio a los 30, 60 y 90 días, realizándose los siguientes controles:

A) Descripción física:	Gel transparente, color ligeramente amarillo, inodoro, untuoso al tacto y libre de partículas extrañas.
B) Identificación ⁽⁶⁶⁾ :	- Cromatografía en capa fina (C.C.F.). - Cromatografía líquida de alta resolución (C.L.A.R.).
C) pH ⁽⁶⁶⁾ :	4.00 a 6.50
D) Viscosidad (cP):	15 000 a 20 000
E) Llenado mínimo ⁽⁶⁶⁾ :	$5 \text{ g} \pm 5\%$
F) Valoración química:	
Metronidazol(%) ^(a) :	90.00 a 110.00
2-Metil, 5 nitroimidazol(%) ^(a) :	No más de 0.50
Sustancias relacionadas(%) ^(a) :	No más de 0.50
G) Cuenta microbiológica(ufc/g):	Menos de 100
Hongos (ufc/g):	Menos de 50
Levaduras (ufc/g):	Menos de 50
M. patógenos:	Ausentes

^(a) Se realizó con un el método analítico interno, empleando la técnica de C.L.A.R., bajo las siguientes condiciones: fase móvil : 680 mg de fosfato monobásico de potasio, 70 ml de metanol, agua c.b.p. 1000 ml, longitud de onda: 254 nm, vel. de flujo de 1 ml/min., columna novapack C₁₈.

C) DIAGRAMA DE FLUJO DEL PROCESO DE MANUFACTURA



CAPÍTULO IV

RESULTADOS

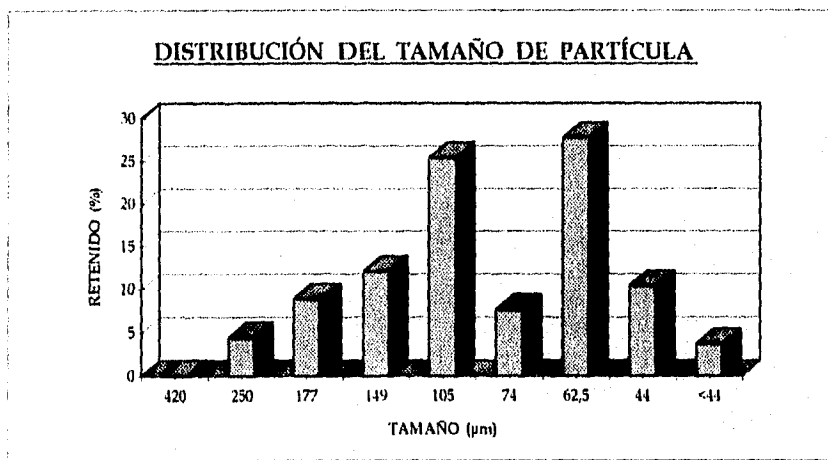
IV.1 CARACTERÍSTICAS DEL PRINCIPIO ACTIVO A GRANEL

IV.1.1 DESCRIPCIÓN FÍSICA

Polvo fino, color amarillo pálido, inodoro; al microscopio se observan cristales en forma de aguja

IV.1.2 DISTRIBUCIÓN DEL TAMAÑO DE PARTÍCULA

MALLA No.	TAMAÑO DE PARTÍCULA (μm)	RETENIDO (%)
40	420	0,039
60	250	4,395
80	177	8,791
100	149	12,019
150	105	25,399
200	74	7,623
250	62,5	27,732
325	44	10,346
>325	<44	3,656
CLASIFICACIÓN DEL POLVO		FINO



IV.1.3 DENSIDAD APARENTE Y TOTAL

PROPIEDAD	Pba. 1	Pba. 2	PROMEDIO
DENSIDAD APARENTE (g/cc)	0.42	0.41	0.415
DENSIDAD TOTAL (g/cc)	0.7	0.69	0.695
COCIENTE DE HAUSNER	1.71	1.68	1.695
OBSERVACIONES	Polvo cristalino, no presenta conglomerados o terrones pero presenta malas propiedades de flujo libre.		

IV.1.4 SOLUBILIDAD

DISOLVENTE	SOLUBILIDAD (mg/ml)
AGUA a 25°C	8.45
AGUA a 40°C	13.90
ETANOL a 25°C	4.3
PROPILENGLICOL a 25°C	9.4

❖ PROPIEDADES EN SOLUCIÓN

CARACTERÍSTICAS	RESULTADOS
ASPECTO	Solución transparente
COLOR	Amarillo paja
SABOR	Ligeramente amargo
OLOR	Inodoro
pH	5.88

IV.2 DESARROLLO DE FORMULACIONES

IV.2.1 SELECCIÓN DEL TIPO DE CARBÓMERO (CARBOPOL^{MR})

❖ PRUEBA I

CARBOPOL: 934
 AGENTE NEUTRALIZANTE: HIDRÓXIDO DE SODIO 10%

CARBOPOL (%)	pH de la dispersión	Viscosidad de la dispersión sin neutralizar (cP)	Viscosidad de la dispersión neutralizada a pH 6.0 ± 0.1 (cP)
0.2	3.23	10	14 000
0.3	3.10	12	24 000
0.4	2.98	20	33 000
0.5	2.92	20	39 000
0.6	2.85	30	44 000
0.7	2.79	50	53 000
0.8	2.73	70	60 000
1.0	2.64	160	71 000
1.5	2.60	210	89 000

❖ PRUEBA II

CARBOPOL: 940
 AGENTE NEUTRALIZANTE: HIDRÓXIDO DE SODIO 10%

CARBOPOL (%)	pH de la dispersión	Viscosidad de la dispersión sin neutralizar (cP)	Viscosidad de la dispersión neutralizada a pH 6.0 ± 0.1 (cP)
0.2	3.24	15	19 000
0.3	3.20	43.5	32 000
0.4	2.99	70	45 000
0.5	2.89	190	54 000
0.6	3.40	500	55 000
0.7	2.79	540	57 000
0.8	2.74	910	62 000
1.0	3.00	3500	65 000
1.5	2.55	3950	79 000

OBSERVACIONES:

En general el comportamiento de esta materia prima es muy semejante en lo que respecta a pH y viscosidad, sin embargo en la apariencia el Carbopol 934 forma geles opalescentes.

IV.2.2 SELECCIÓN DEL AGENTE ALCALINIZANTE

❖ PRUEBA III

CARBOPOL: 940 0.35%
 AGENTE NEUTRALIZANTE: HIDRÓXIDO DE SODIO 10%

pH (± 0.1)	VISCOSIDAD (cP)	OBSERVACIONES
Inicial = 3.6	77.5	Dispersión opalescente
4.0	1 000	Sol ligeramente opalescente
5.0	8 900	Gel transparente
6.0	12 800	Gel transparente
7.0	11 800	Gel transparente
8.0	10 600	Gel ligeramente opalescente
9.0	9 800	Sol ligeramente opalescente
10.0	8 000	Sol ligeramente opalescente
11.0	4 450	Sol ligeramente opalescente

Volumen total de Hidróxido de sodio al 10% utilizado para tener un pH= 11 fue de 4.8 ml.

❖ PRUEBA IV

CARBOPOL: 940 0.35%
 AGENTE NEUTRALIZANTE: TRIETANOLAMINA 85%

pH (± 0.1)	VISCOSIDAD (cP)	OBSERVACIONES
Inicial = 3.62	65	Dispersión opalescente
4.0	620	Sol ligeramente opalescente
5.0	5 700	Gel transparente
6.0	14 800	Gel transparente
7.0	19 000	Gel transparente
8.0	20 000	Gel ligeramente opalescente
9.0	17 000	Gel opalescente
10.0	9 600	Sol opalescente

Volumen total de Trietanolamina al 85% utilizado para tener un pH= 10 fue de 16.9 ml.

OBSERVACIONES:

De las dos pruebas se obtienen geles con mayor transparencia cuando son neutralizados con solución de Trietanolamina al 85%, al neutralizar con Hidróxido de sodio al 10% se toman más precauciones ya que un ligero exceso puede afectar el pH y por lo tanto la viscosidad.

Para las Pruebas III y IV se realizó una muestra control utilizando el carbopol 940 al 0.35%, en la que se adicionó igual volumen de agua como el utilizado de agente neutralizante, es decir 4.8 ml y 16.7 ml, volumen utilizado de Hidróxido de sodio al 10% y de Trietanolamina al 85% respectivamente, esto fue después de neutralizar la dispersión a pH igual a 7, con la finalidad de determinar si la disminución de la viscosidad se debe al aumento de pH o a un efecto de dilución, para esto se midió la viscosidad antes y después de la adición de cada volumen de agua.

Se encontró que al adicionar 4.8 ml de agua la viscosidad no disminuye, pero al adicionar 16.7 ml, esta disminuye en un 10% aproximadamente, en este último caso se considera que la disminución puede deberse a un efecto de dilución pero principalmente al aumento de pH, como se puede ver con mayor claridad en la adición del pequeño volumen de Hidróxido de sodio al 10% utilizado.

IV.2.3 EFECTO DEL pH EN LA VISCOSIDAD

❖ PRUEBA V

CARBOPOL : 934 0.35%
 AGENTE NEUTRALIZANTE: TRIETANOLAMINA 85%

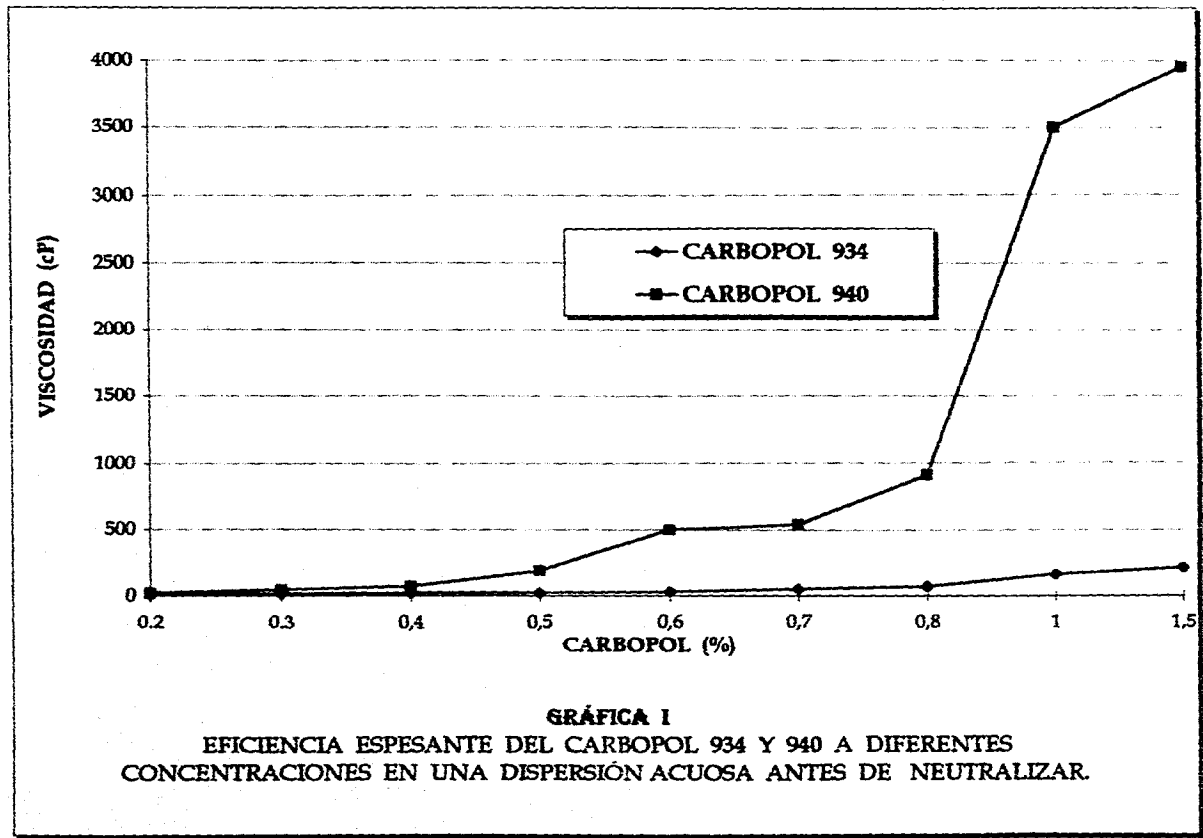
pH (± 0.1)	VISCOSIDAD (cP)	OBSERVACIONES
Inicial = 3.3	12.5	Dispersión opalescente
4.0	1 675	Sol opalescente
5.0	8 500	Sol ligeramente opalescente
6.0	12 800	Gel ligeramente opalescente
7.0	15 000	Gel ligeramente opalescente
8.0	16 600	Sol ligeramente opalescente
9.0	16 000	Sol ligeramente opalescente
10.0	9 900	Sol ligeramente opalescente

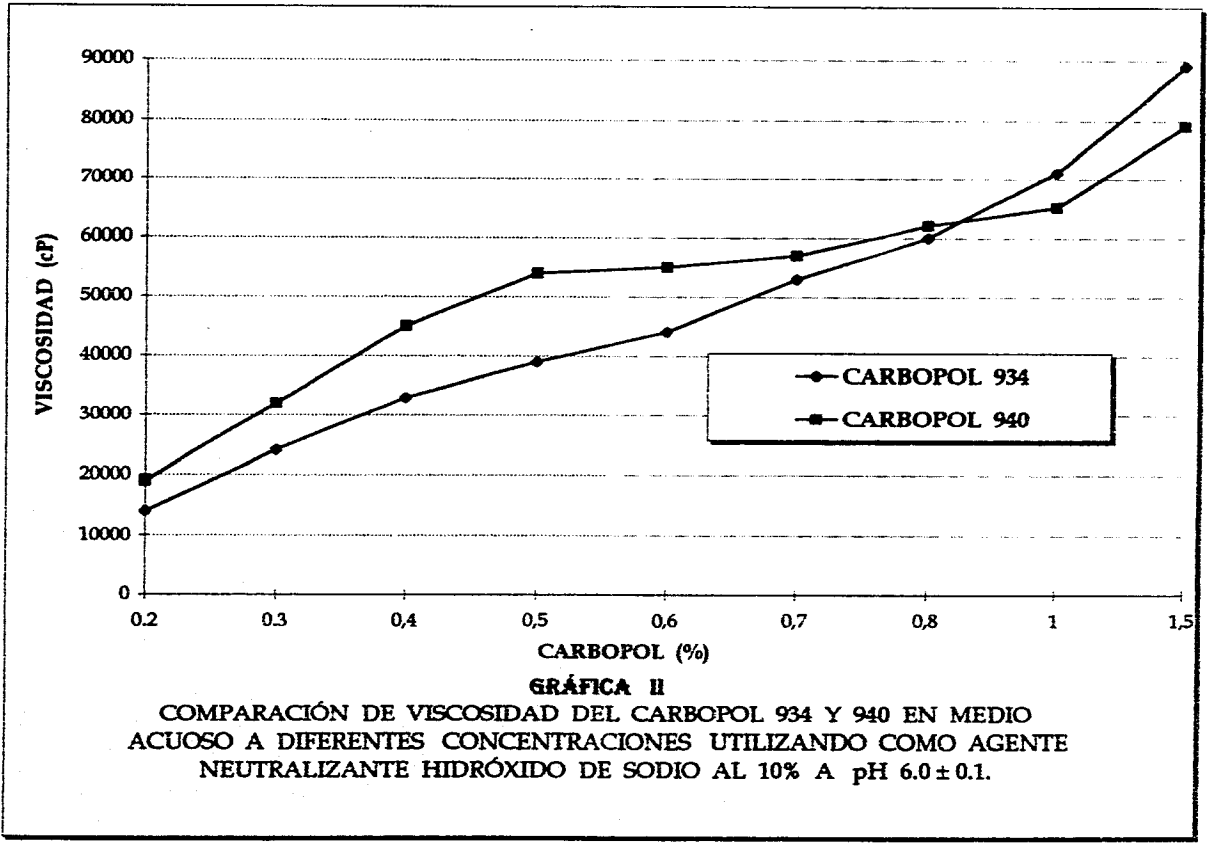
Volumen total de Trietanolamina al 85% utilizado para tener un pH= 10 fue de 16.7 ml.

OBSERVACIONES:

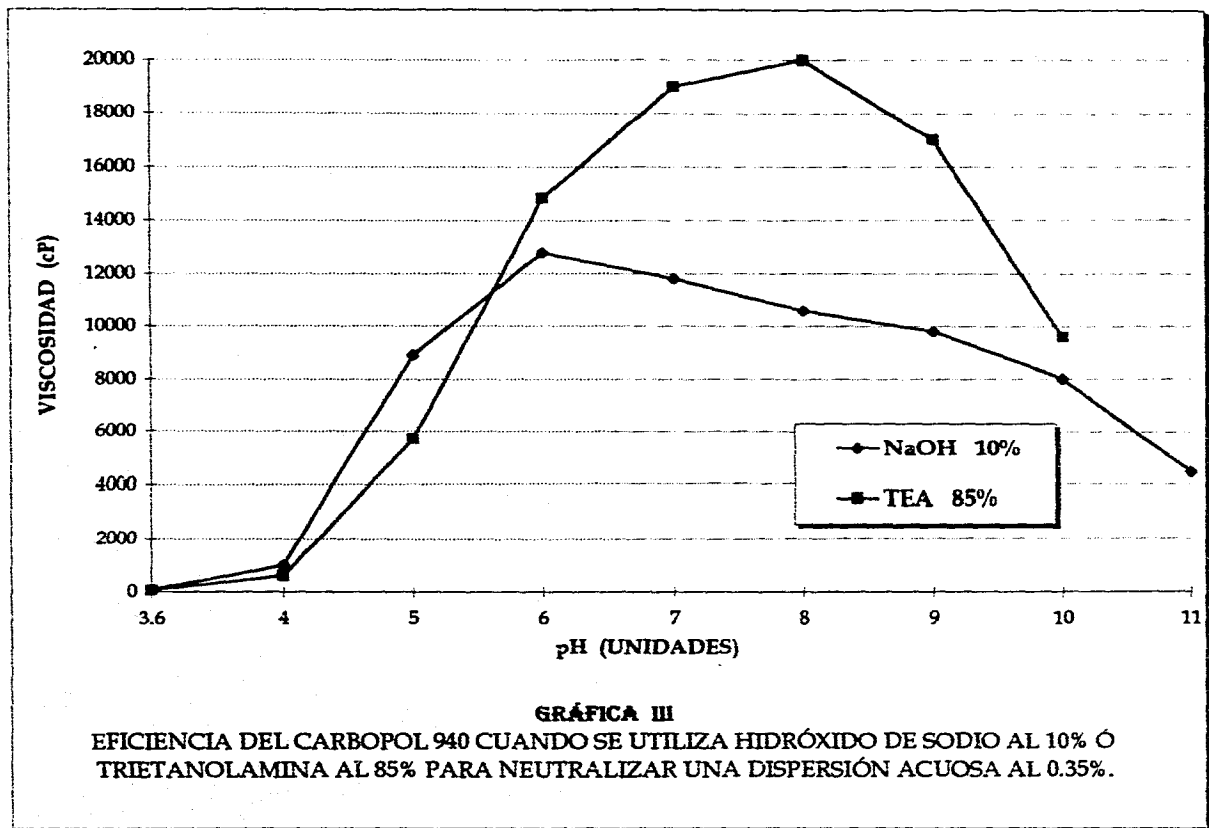
De las Pruebas IV y V se observa que el rango de pH donde se tiene una mayor eficiencia espesante para los dos tipos de carbopol 934 y 940, es muy similar y se encuentra cercano a la neutralidad.

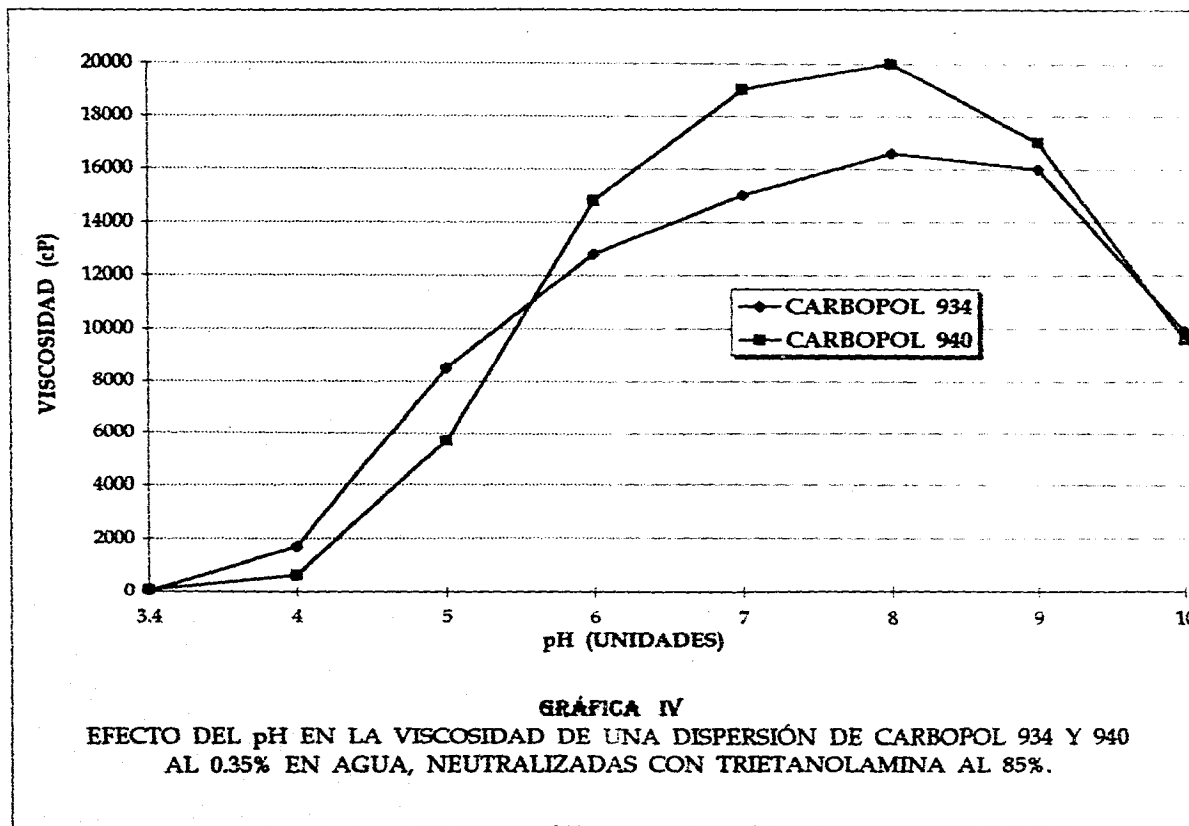
A continuación se muestran las gráficas de estos resultados:





GRÁFICA II
 COMPARACIÓN DE VISCOSIDAD DEL CARBOPOL 934 Y 940 EN MEDIO
 ACUOSO A DIFERENTES CONCENTRACIONES UTILIZANDO COMO AGENTE
 NEUTRALIZANTE HIDRÓXIDO DE SODIO AL 10% A pH 6.0±0.1.





IV.3 PRUEBAS DE ESTABILIDAD FÍSICA ACELERADA

Del estudio de Estabilidad física acelerada se tienen los siguientes resultados, para simplificarlos se muestran solo los correspondientes a los 10 y 30 días para cada condición:

FÓRMULA I:

	Descripción: cambio de olor y/o color	Formación de cristales	Formación de precipitado	Sinéresis
CONTROL				
10 días	Sin cambio	Sin cristales	Sin precipitado	Negativo
30 días	Sin cambio	Sin cristales	Sin precipitado	Negativo
REFRIGERACIÓN (5°C)				
10 días	Sin cambio	Sin cristales	Sin precipitado	Negativo
30 días	Sin cambio	Sin cristales	Sin precipitado	Negativo
30°C				
10 días	Sin cambio	Sin cristales	Sin precipitado	Negativo
30 días	Ligeramente opalescente	Sin cristales	Sin precipitado	Negativo
40°C H.R.				
10 días	Sin cambio	Sin cristales	Sin precipitado	Negativo
30 días	Opalescente y de color café claro	Sin cristales	Sin precipitado	Negativo

FÓRMULA II:

	Descripción: cambio de olor y/o color	Formación de cristales	Formación de precipitado	Sinéresis
CONTROL				
10 días	Sin cambio	Sin cristales	Sin precipitado	Negativo
30 días	Sin cambio	Sin cristales	Sin precipitado	Negativo
REFRIGERACIÓN (5°C)				
10 días	Sin cambio	Sin cristales	Sin precipitado	Negativo
30 días	Sin cambio	Sin cristales	Sin precipitado	Negativo
30°C				
10 días	Sin cambio	Sin cristales	Sin precipitado	Negativo
30 días	Sin cambios	Sin cristales	Sin precipitado	Negativo
40°C H.R.				
10 días	Sin cambio	Sin cristales	Sin precipitado	Negativo
30 días	Sin cambios	Sin cristales	Sin precipitado	Negativo

Estos resultados muestran que la fórmula II es estable físicamente ya que durante el periodo de tiempo expuesto a condiciones extremas no se observó la formación de cristales, precipitados, cambio de color o sinéresis del producto.

IV.3.1 FÓRMULA

Dado los resultados antes expuestos, se seleccionó la fórmula II para montar un programa de estabilidad acelerada , los componentes finales de la formulación son los siguientes:

COMPONENTE
METRONIDAZOL
CARBOPOL 940 NF
PROPIÉNGLICOL
BRONOPOL
EDETATO DISÓDICO
TRITANOLAMINA 85%
AGUA DESTILADA c.b.p.

IV.4 ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADA

En las siguientes tablas se presentan los resultados:

TABLA DE RESULTADOS INICIALES

ESPECIFICACIÓN	LÍMITES	LOTE A	LOTE B	LOTE C
1. Descripción	Gel transparente, viscoso, de ligero color amarillo e inodoro.	Cumple	Cumple	Cumple
2. Identificación	Conforme a estándar	Conforme a estándar	Conforme a estándar	Conforme a estándar
3. Llenado mínimo (g)	5.0 ± 5%	5.39	5.2	5.19
4. pH (Unidades)	4.0 - 6.0	5.89	5.92	5.47
5. Viscosidad (cPs)	15000 -20000	16000	16750	15750
6. Prueba de goteo	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia
7. Cuenta microbiológica (ufc/g)	Menos de 100	Menos de 100	Menos de 100	Menos de 100
8. Hongos (ufc/g)	Menos de 50	Menos de 50	Menos de 50	Menos de 50
9. Levaduras (ufc/g)	Menos de 50	Menos de 50	Menos de 50	Menos de 50
10. M. patógenos	Ausentes	Ausentes	Ausentes	Ausentes
11. Metronidazol (%)	90.0 - 110.0	103.17	100.15	100.48
12. 2-Metil, 5-Nitroimidazol (%)	No más de 0.50	0.02	0.025	0.03
13. Sustancias relacionadas (%)	No más de 0.50	Cumple	Cumple	Cumple

LOTE : A

TIEMPO (MESES)	1 MES	3 MESES	1 MES	2 MESES	3 MESES	1 MES	2 MESES	3 MESES
CONDICIONES	T. A.	T. A.	30 °C	30 °C	30 °C	45°C / H.R.	45°C / H.R.	45°C / H.R.

DETERMINACIONES:

◆ FÍSICAS:

* Descripción	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
* Identificación	Conforme a estándar	Conforme a estándar	Conforme a estándar	Conforme a estándar	Conforme a estándar	Conforme a estándar	Conforme a estándar	Conforme a estándar
* Llenado mínimo (g)	5,22	5,32	—	—	5,27	—	—	5,19
* pH (Unidades)	5,13	5,53	5,2	5,62	5,5	5,41	5,4	5,4
* Viscosidad (cP)	16000	16250	—	—	15750	—	—	15250
* Prueba de goteo	AUSENCIA	AUSENCIA	—	—	AUSENCIA	—	—	AUSENCIA

◆ QUÍMICAS:

* Metronidazol (%)	103,07	102,82	102,62	99,63	101,86	101,27	98,6	99,85
* 2- Metil-5- Nitroimidazol (%)	0,12	0,034	0,08	0,0006	0,027	0,09	0,0003	0,02
* Sustancias relacionadas (%)	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE

◆ MICROBIOLÓGICAS:

* Cuenta microbológica (ufc/g)	—	MENOS DE 100	—	—	MENOS DE 100	—	—	MENOS DE 100
* Hongos (ufc/g)	—	MENOS DE 50	—	—	MENOS DE 50	—	—	MENOS DE 50
* Levaduras (ufc/g)	—	MENOS DE 50	—	—	MENOS DE 50	—	—	MENOS DE 50
* M. patógenos	—	AUSENTES	—	—	AUSENTES	—	—	AUSENTES

LOTE : B

TIEMPO (MESES)	1 MES	3 MESES	1 MES	2 MESES	3 MESES	1 MES	2 MESES	3 MESES
CONDICIONES	T. A.	T. A.	30 °C	30 °C	30 °C	45°C / H.R.	45°C / H.R.	45°C / H.R.

DETERMINACIONES

◆ **FÍSICAS:**

* Descripción	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
* Identificación	Conforme a estándar	Conforme a estándar	Conforme a estándar	Conforme a estándar	Conforme a estándar	Conforme a estándar	Conforme a estándar	Conforme a estándar
* Llenado mínimo (g)	5,44	5,18	—	—	5,31	—	—	5,19
* pH (Unidades)	5,7	5,4	5,9	5,52	5,5	5,45	5,19	5,26
* Viscosidad (cP)	17000	16750	—	—	16750	—	—	16000
* Pba. de goteo	AUSENCIA	AUSENCIA	—	—	AUSENCIA	—	—	AUSENCIA

◆ **QUÍMICAS:**

* Metronidazol (%)	101,55	97,32	99,69	99,65	99,98	99,46	98,79	92,21
* 2- Metil-5- Nitroimidazol (%)	0,095	0,027	0,085	0,0004	0,031	0,095	0,0004	0,025
* Sustancias relacionadas (%)	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE

◆ **MICROBIOLÓGICAS:**

* Cuenta microbiológica (u/c/g)	—	MENOS DE 100	—	—	MENOS DE 100	—	—	MENOS DE 100
* Hongos (u/c/g)	—	MENOS DE 50	—	—	MENOS DE 50	—	—	MENOS DE 50
* Levaduras (u/c/g)	—	MENOS DE 50	—	—	MENOS DE 50	—	—	MENOS DE 50
* M. patógenos	—	AUSENTES	—	—	AUSENTES	—	—	AUSENTES

RESULTADOS

LOTE : C

TIEMPO (MESES)	1 MES	3 MESES	1 MES	2 MESES	3 MESES	1 MES	2 MESES	3 MESES
CONDICIONES	T. A.	T. A.	30 °C	30 °C	30 °C	45°C / H.R.	45°C / H.R.	45°C / H.R.

DETERMINACIONES

◆ FÍSICAS:

* Descripción	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
* Identificación	Conforme a estándar	Conforme a estándar	Conforme a estándar	Conforme a estándar	Conforme a estándar	Conforme a estándar	Conforme a estándar	Conforme a estándar
* Llenado mínimo (g)	5,45	5,38	—	—	5,34	—	—	5,29
* pH (Unidades)	5,9	5,9	5,78	5,45	5,1	5,93	5,54	5,47
* Viscosidad (cP)	15750	15750	—	—	15500	—	—	15250
* Prueba de goteo	AUSENCIA	AUSENCIA	—	—	AUSENCIA	—	—	AUSENCIA

◆ QUÍMICAS:

* Metronidazol (%)	98,85	103,3	100,3	105,28	101,73	99,78	97,98	101,31
* 2- Metil-5-Nitroimidazol (%)	0,07	0,026	0,06	0,0004	0,03	0,13	0,0002	0,022
* Sustancias relacionadas (%)	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE

◆ MICROBIOLÓGICAS:

* Cuenta microbiológica (ufc/g)	—	MENOS DE 100	—	—	MENOS DE 100	—	—	MENOS DE 100
* Hongos (ufc/g)	—	MENOS DE 50	—	—	MENOS DE 50	—	—	MENOS DE 50
* Levaduras (ufc/g)	—	MENOS DE 50	—	—	MENOS DE 50	—	—	MENOS DE 50
* M. patógenos	—	AUSENTES	—	—	AUSENTES	—	—	AUSENTES

CAPÍTULO V

ANÁLISIS DE RESULTADOS

El Metronidazol utilizado para la fabricación del gel en cuanto a su tamaño de partícula se clasifica como polvo fino, ya que su tamaño es menor de 420 μm y no presenta conglomerados, esto es favorable ya que un aumento en el tamaño de partícula aumenta el tiempo de disolución y por lo tanto el tiempo de fabricación del producto.

La solubilidad en agua (disolvente primario) es suficiente para disolverlo rápidamente, esto se ve favorecido con un ligero calentamiento. Las propiedades que presenta el Metronidazol en solución son importantes de mencionar ya que son características organolépticas deseadas en el producto, por lo que los excipientes que se adicionen no deben influir negativamente a tales características.

Con respecto a la selección de los excipientes, en general no se reportan incompatibilidades obvias con el Metronidazol, lo que se corrobora con la estabilidad física que presentan las formulaciones iniciales y las pruebas de estabilidad realizadas.

Para la selección del agente gelificante se tomaron en cuenta características organolépticas en solución tales como el olor, color y aspecto transparente, eficiencia como agente viscosante y lo más importante que este indicado su uso en la fabricación de medicamentos para administración tópica, estos factores son tomados en cuenta para elegir al Carbopol 940NF, ya que proporciona estas características satisfactoriamente. De las pruebas realizadas para la selección de la base gelificante se tienen las siguientes observaciones:

- ♦ Las Pruebas I y II (pág. 52) se realizaron para observar el comportamiento a diferentes concentraciones del carbopol 934 y 940 como agentes espesantes esto antes y después de ser neutralizado y también para ver como al aumentar la concentración incrementa la viscosidad del sistema después de que este es neutralizado. En la PRUEBA II, donde se usó carbopol 940 se observó una mejor transparencia del gel que al utilizar el carbopol 934, PRUEBA I.

- ♦ Respecto a la selección del agente alcalinizante se eligió un excipiente que fuera adecuado para un sistema acuoso, que mantuviera las características organolépticas y favoreciera la estabilidad del producto, por lo que en la Prueba III (pág. 53) se propuso usar Hidróxido de sodio al 10% y en la Prueba IV (pág. 53) Trietanolamina al 85%. En ambas pruebas se observó que el pH al cual se ajustó la formulación, esta dentro del rango de eficiencia espesante del carbopol y la apariencia del gel es satisfactoria.

♦ Las Pruebas IV y V (pág. 53 y 54) se realizaron para observar el efecto del pH en la viscosidad de los geles de carbopol, se decidió ver el comportamiento de los dos carbopoles 934 y 940, esto fue de gran utilidad para relacionar la concentración de carbopol con el pH del producto y así obtener una concentración de carbopol que nos proporcionara una adecuada viscosidad al pH en el que el Metronidazol es estable y que además sea recomendable para la administración tópica.

De estos resultados se elaboraron gráficas que nos indican lo siguiente:

♦ Las Gráficas I y II (pág. 55 y 56) muestran la eficiencia como agente espesante del carbopol 940 sobre el 934, tanto en dispersiones sin neutralizar (Gráfica I) como después de neutralizar (Gráfica II).

♦ En la Gráfica III (pág. 57) se puede observar con claridad como la Trietanolamina favorece el aumento en la viscosidad de los geles de carbopol 940.

♦ La gráfica IV (pág. 58) muestra como la viscosidad se incrementa al ir neutralizando la dispersión ácida del carbopol, los valores máximos se encontraron cuando el pH estuvo cercano a la neutralidad, como ya se mencionó anteriormente hay una disminución de la viscosidad cuando se adiciona un exceso la base, en este caso se elimina la idea de que se deba a un efecto de dilución, ya que el volumen final de cada base utilizada no es lo suficientemente grande como para influir radicalmente a la disminución de la viscosidad, incluso se probó adicionando el mismo volumen en agua a una muestra previamente neutralizada, pero no se encontró una disminución semejante a la producida por el mismo volumen de base.

Ya en la aplicación del agente gelificante para el desarrollo de las primeras formulaciones se inició con el uso de carbopol 934 en donde se prueban dos concentraciones y dos agentes alcalinizantes, en ambos casos los geles son opalescentes, por lo que se cambia al carbopol 940.

El carbopol 940 se usó a diferentes concentraciones y se ajustó el pH con Trietanolamina al 85%, en todos los casos se forman geles transparentes.

Debido a que es un producto que posiblemente entre en contacto con piel dañada se utilizó el carbopol 940NF, la diferencia radica en que este último es de grado farmacéutico, este carbopol se utilizó con dos tipos de agentes alcalinizantes: Hidróxido de sodio al 10% y Trietanolamina al 85% (como Fórmula I y II respectivamente), la apariencia inicial de las dos fórmulas era la deseada por lo que se mete a un estudio de estabilidad física acelerada, esto con la finalidad de decidir que álcali se va a utilizar para ajustar el pH y si es que alguno de los dos produce opalescencia o algún efecto negativo sobre el producto, los resultados se muestran a favor del uso de Trietanolamina al 85% (Fórmula II), la Fórmula I presentó opalescencia y un ligero aumento en la intensidad del color, esto se presentó debido

ANÁLISIS DE RESULTADOS

a que en esta fórmula se utilizó Hidróxido de sodio al 10% como agente alcalinizante, que es una base fuerte recomendada para sistemas acuosos pero en donde un ligero aumento puede afectar la viscosidad y apariencia del producto.

El carbopol presentó la característica de que con un ligero aumento de la concentración utilizada la viscosidad cambia considerablemente, por lo que también se probó el carbopol 940NF en dos concentraciones con el fin de obtener una viscosidad que sea manejable en el equipo con el que se cuenta y que se utilizó para su posterior fabricación y acondicionamiento; en estas últimas fórmulas además se usó el Bronopol en lugar de Metil y Propilparabeno.

En la selección del conservador, el Bronopol presenta las siguientes ventajas con respecto a los Parabenos:

- ◆ Es muy soluble en agua que es el disolvente primario en la formulación, lo que facilita su adición en la fabricación del producto.
- ◆ Es un conservador de amplio espectro, por lo que no es necesario una combinación de conservadores, como en el caso de los Parabenos que frecuentemente se mezclan para proporcionar una combinación efectiva.
- ◆ Presenta su efecto óptimo y es estable en el pH que presenta el producto.
- ◆ Es inodoro a diferencia de los Parabenos que presentan un ligero olor característico.

Los excipientes restantes no se modificaron cualitativamente y/o cuantitativamente y su presencia en la formulación se justifica (Punto III.2.5.2).

La Fórmula II se sometió a Estudio de estabilidad acelerada en donde se comprobó su estabilidad física, química y microbiológica.

CAPÍTULO VI

CONCLUSIONES

I. Una metodología de trabajo práctica y eficiente debe integrar una secuencia lógica y sistematizada a seguir para cada medicamento a desarrollar, comenzando con la adecuada revisión bibliográfica, que es útil para tomarla como referencia para el trabajo experimental posterior, ya que nos permite caracterizar al fármaco desde distintos puntos de vista.

II. Mediante la preformulación se consigue obtener la mayor información de las propiedades fisicoquímicas del fármaco antes de aplicarlo a una formulación, en este punto la adecuada búsqueda bibliográfica y la teoría son aplicables con el fin de disminuir la experimentación innecesaria o para incrementarlas en las áreas de cuidado potencial.

III. La selección de la tecnología a emplear en la fabricación futura del producto esta íntimamente relacionada con la forma farmacéutica y por lo tanto no debe basarse solo en las necesidades de mercadeo, sino además en la capacidad de tecnología de la empresa.

IV. La selección de los excipientes debe ser cuidadosa, de tal forma que se considere para cada uno su utilidad específica y la cantidad mínima para obtenerla, así como su empleo en diversas funciones, de manera que se reduzca la cantidad total y el número requerido, hoy en día se dispone de literatura eficiente que describe las características de los excipientes más comunes. En general, es preferible el uso de sustancias químicas de estructura bien definida sobre aquellas de origen natural no bien caracterizadas.

V. Conforme a los resultados, una de las ventajas que presenta el carbopol es la consistencia que muestra lote a lote, además de no dejar sensación pegajosa, ser una base lavable y fácil de remover.

VI. En lo que respecta al procedimiento de fabricación es importante controlar la velocidad y tiempo de agitación en la adición y dispersión del carbopol así como al ajustar el pH del producto debido a lo siguiente:.

En la adición del carbopol una alta velocidad evita la formación de grumos, facilita y disminuye el tiempo de agitación para la formación de una dispersión homogénea, esto último favorece la eficiencia del carbopol como agente viscosante.

CONCLUSIONES

Para el ajuste de pH se favorece una velocidad de agitación moderada para evitar la entrada de aire, que por la misma viscosidad del gel después es difícil de eliminar, el tiempo de agitación solo se recomienda sea el necesario para lograr homogeneidad en la mezcla.

VII. La importancia de la prueba de estabilidad física acelerada radica en la evaluación de dos fórmulas para la selección del agente alcalinizante, así como para acentuar los posibles problemas que pudiera presentar la formulación y en dado caso realizar las correcciones.

VIII. El estudio de estabilidad acelerada indica que efectivamente se trata de un producto estable, en base a estos resultados se cumple con el objetivo planteado inicialmente ya que se obtiene un gel acuoso de Metronidazol al 0.75% que es física, química y microbiológicamente estable.

IX. En lo que respecta a los objetivos de la estrategia de trabajo, estos también se cumplen, ya que el haber realizado una profunda revisión bibliográfica y seleccionar la información adecuada, permitió conocer más acerca del fármaco y realizar un número mínimo pero suficiente de pruebas con el que se logra un medicamento con las características deseadas.

X. La calidad que se requiere para medicamentos modernos, debe ser el resultado del trabajo del formulador para controlar cuidadosamente sus experimentos, de seleccionar y variar con conocimientos las proporciones de los excipientes, de elegir y desarrollar procesos de manufactura bien definidos y, lo más importante, de considerar de manera integrada, todas las variables que tienen influencia sobre las características de calidad y de utilidad del producto, sin enfrentar riesgos innecesarios y tener en mente la necesidad de eficiencia en el trabajo.

CAPÍTULO

VII

BIBLIOGRAFÍA

1. Abdou M. H.: Dissolution, Bioavailability & Bioequivalence. Mack Publishing Company. USA 1989 p. 198.
2. Aceves Ortega R.: Rosácea estudio general. Memorias del IV Congreso Mexicano de Dermatología. 1968. 295-311.
3. Anonymous: Metronidazole. Presc. Intl. 1992. 1:61-62.
4. Anonymous: Topical metronidazole for rosacea. Med. Lett. Drugs Ther. 1989. 31:75-76.
5. Ansel H.C.: Introduction to pharmaceutical dosage forms. 4th Ed. Lea & Febiger. USA 1985. p. 83-98, 207, 230.
6. Archivo del Centro Dermatológico L. de la Pascua. México, D.F. 1983.
7. Aronso I.K., Rumsfield J.A., et al.: Evaluation of topical metronidazole gel in acne rosacea. Drug Intell. and Clin. Pharm. 1987. 21:346-51.
8. Banker G.S., Rhodes C.T.: Drugs and the Pharmaceutical Sciences. Modern Pharmaceutics. Vol. 40. 2th Ed. Marcel Dekker, Inc. USA 1990. Cap. 7 y 8.
9. BFGoodrich Company: Carbopo^{MR}. Water Soluble Resins. Technical Bulletin. USA 1987.
10. BFGoodrich Company: The proven polymers in pharmaceuticals. USA 1995.
11. Bleicher P.A., Charles K.H., Sober A.J.: Topical metronidazole therapy for rosacea. Arch. Dermatol. 1987. 123:609-614.
12. Blom I., Horn Mark A.M.: Topical treatment with sulfur 10 per cent for rosacea. Acta Dermatovener. 1984. 64:358-9.
13. Bollinger N.J., Lewis D., Mendez V.M.: Benzoyl peroxide stability in pharmaceutical gel preparations. J. Pharm. Sci. 1977. 66; 5:718.
14. Boots Microcheck: BRONOPOL (BNPD). A broad spectrum antibacterial agent. Technical Bulletin. England 1992.
15. Boots Microcheck: Cosmetic & toiletries. Myacide^{MR} BT, Bronopol Boots. England 1990.
16. Bowman W. C., Rand M.J.: Farmacología. Bases bioquímicas y patológicas. Aplicaciones clínicas. 2a. Ed. Editorial Interamericana México 1984. p. 32.28-31.
17. British Pharmacopoeia. Vol. II. Her Majesty's Stationery Office. U.K. 1988. p.691.
18. Budavari S. Editor.: The Merck Index. 11th Ed. Merck & Co. Inc. USA 1989. p. 968.
19. Clarke's Isolation and Identification of Drugs. 2th Ed. The Pharmaceutical Press. London 1986. p.780-1.

20. Colo G. D., et al.: Vehicle effects in percutaneous absorption: *in vitro* study of influence of vehicle on benzocaine release from suspension hydrogels. J. Pharm. Sci. 1980. 69; 4:387-91.
21. CRODA: Cosmetic/Pharmaceutical Formulary. 5th Ed. USA.
22. Check W.A.: Topical rosacea drug receives FDA approval. Consult. Pharm. 1989. 4:361-63.
23. Chemical Abstracts. 1986, 104 (122797b).
24. Chemical Abstracts. 1989, 111 (102704k), (120950s).
25. Chemical Abstracts. 1991, 115 (166543x).
26. Cho M., et al.: Metronidazole phosphate -a water- soluble pro drug for parenteral solutions of metronidazole. J. Pharm. Sci. 1982. 71: 410-14
27. Da Peng W., Ming Kung Y.: Degradation kinetics of metronidazole in solution. J. Pharm. Sci. 1993. 82; 1:95-8.
28. Davison Chemical Division: Syloid FP. Boletín PA-76-5.
29. Denyer S., Bair R.: Guide to microbiological control in pharmaceuticals. Ellis Horwood. England 1990. Cap. 11.
30. Dupont C.: Metronidazole suspension applied topically for rosacea. Br. J. Dermatol. 1984. III:449-502.
31. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 6a Ed. Secretaría de Salud. México 1994. p. 16-18, 269-270, 656-7, 855.
32. Florence A.T., Attwood D.: Physicochemical Principles of Pharmacy. 2th Ed. Chapman & Hall. USA 1988. p. 229-311.
33. Gennaro A.R., et al.: Remington's Pharmaceutical Sciences. Mack Publishing Company. 17 th Ed. USA 1985. p. 1513.
34. Hadgraft J., Huy H.R.: Transdermal Drug Delivery. Drug Pharmaceutical Sciences. Vol. 35. Marcel Dekker, Inc. USA 1989. p. 208-9.
35. Helman J.: Farmacotécnica Teórica y Práctica. Cía Editorial Continental 1980. Tomos VI y VII.
36. Hughes J., Tenni P., et al.: Solubility of metronidazole for topical application. J. Hosp. Pharm. Aust. 1982. 12:58.
37. Idson B.: Percutaneous absorption. J. Pharm. Sci. 1975. 64; 6:901-18.
38. Kelley N.M.: Medicina interna. Ed. Médica Panamericana Tomo I. Argentina 1990 p. 1035-38.
39. Kumar V., Banker G.S.: Chemical- modified cellulosic polymers. Drug Development and Industrial Pharmacy. 1993. 19(1&2): 1-31.
40. Kurkioglu N., Atakan N.: Metronidazole in the treatment of rosacea. Arch. Dermatol. 1984. 120:837.

41. Lachman L., Lieberman H.: The Theory and Practice of Industrial Pharmacy. 3th Ed. Lea & Febiger. USA 1989. Cap. 18.
42. Lowe N.J., et al.: Topical metronidazole for severe and recalcitrant rosacea: a prospective open trial. *Cutis* 1987. 43: 283-286.
43. Mills O.H., Kligman A.M.: Topical applied erythronycin in rosacea. *Int. J. Dermatol.* 1976. 112: 553-4.
44. Murray M.T., Tatjana B.F.: Analysis of metronidazole. *J. Pharm. Sci.* 1969. 58; 11:1401-2.
45. Nielsen P.G.: A double Blind study of 1% metronidazole cream versus systemic oxytetracycline therapy for rosacea. *Br J. Dermatol.* 1983. 109:63-65.
46. Nielsen P.G.: Treatment of rosacea with 1% metronidazole cream. A double blind study. *Br. J. Dermatol.* 1983.108:327-32.
47. Nielsen P.G.: Metronidazole treatment in rosacea. *Int. J. Dermatol.* 1988. 27:1-5.
48. Nielsen P.G.: Topical metronidazole. Gel use in acne vulgaris. *Int. J. Dermatol.* 1991. 30:662-6.
49. Olitzky I.: Antimicrobial Proprieties of a propylene glycol based topical therapeutic agent. *J. Pharm. Sci.* 1965. 54; 5:
50. Parrish A.J.: Dermatología. Ed. El Manual Moderno. México 1978. Cap. 2.
51. Persi A., Rebora A.: Metronidazole and *Demodex folliculorum*. *Acta Derm. Venereol.* 1981. 61:182-3.
52. Persi A., Rebora A.: Metronidazole in the treatment of rosacea. *Arch. Dermatol.* 1985. 121:307-8.
53. Physicians' desk reference. 48 th Ed. Medical Economics Data. USA 1994. p 974.
54. Poole J. W.: Problem Solver and Reference Manual: Preformulation. FMC Corporation. USA 1982.
55. Proyecto de Norma Oficial Mexicana. NOM-073-SSA1-1993.: Estabilidad de Medicamentos. Secretaría de Salud. 4 de Nov. de 1994.
56. Pye R.J., Burton J.L.: Treatment of rosacea by metronidazole. *The Lancet* 1976. 2:1211.
57. Ratnesh S., Sneh R.J., Sylvan G.F.: Dissolution dialysis studies of metronidazole-montmorillonite absorbates. *J. Pharm. Sci.* 1985. 74; 2:214-6.
58. Reynolds J. Editor.: Martindale "The Extra Pharmacopoeia". 30th Ed. The Pharmaceutical Press. U.K. 1993. p. 516-21.
59. Román D.F.: Innovación y Desarrollo Farmacéutico. Asociación Farmacéutica Mexicana. México. 1990. p.105-109, 137-141, 272.
60. Ruiz Maldonado R.: Rosácea, algunas tendencias actuales de dermatología. *Rev. Mex.* 1970. 14:420.

BIBLIOGRAFÍA

61. Russel G., Raymond E.: A Chromatographic and spectroscopic study of photodegraded metronidazole in aqueous solution. *J. Pharm. Sci.* 1991. 80; 3:212-7.
62. Saihan E.M., Burton J.L.: A double blind trial of metronidazole versus oxytetracycline therapy for rosacea. *Br. J. Dermatol.* 1980. 102:443-5.
63. Sewester C.S., et al.: *Drugs Facts and Comparisons*. Wolters Kluwer Company. USA 1993. p. 2301.
64. Sir Colin D. Editor : *Therapeutic Drugs*. Vol II. Ed. Churchill. Britain great 1991. p. 170-6
65. Sneedon I.B.: A clinical trial of tetraciline in rosacea. *Br. J. Dermatol.* 1966. 78:649-52.
66. *United States Pharmacopeia 23-National Formulary 18*. Pharmacopeial Convention Inc. USA 1995. p.1019, 1944, 2205-7.
67. *USP Dispensing Information*. Vol. IB Drug Information for the Health care professional. 14th Ed. The United States Pharmacopeial Convention Inc. USA 1994. p. 1924-5.
68. Vera H.M., et al.: Comparative study of topical erythromycin and topical metronidazole in the treatment of rosacea. *Farm. Clin. Spain.* 1992. 9: 472-9.
69. Wade A., Weller P.J.: *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. American Pharmaceutical Association. 2th. Ed. The Pharmaceutical Press London 1994.
70. Wearley L.L., Gaylord D.A.: *Metronidazole Analytical Profiles of Drug Substances Vol. 5*. K. Florey. Academic Press Inc. London 1976. p. 327-344.
71. Weiner M., Bernstein I.L.: Adverse reactions to drug formulation. *Agents a handbook of excipients*. Vol 14. Marcel Dekker, Inc. USA 1989. p. 102-7, 180-4, 323.
72. Wilkin J.K.: Rosacea: Review. *Int. J. Dermatol.* 1983. 22: 393-400.