

11  
2ej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA



EXAMENES PROFESIONALES  
FAC. DE QUIMICA

DESARROLLO Y OPTIMIZACION  
DE PROCESO PARA UN GEL  
ANTIINFLAMATORIO

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA

P R E S E N T A

TERESA ESPINO FUENTES



MEXICO, D.F.

1999

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

271216



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. Pérez Ruelas Joaquín
- Vocal.** Prof. Robles García José Benjamín
- Secretario.** Prof. Peguero Zambrano Juan Manuel
- 1er.Suplente.** Prof. Ortega Cervantes Jose Luis
- 2o. Suplente.** Prof. Aguilar Contreras Liliana

**Sitio donde se desarrolló el tema:**

Facultad de Química - Boehringer Ingelheim Promeco.

**Asesor del tema:**

Ing. Joaquín Pérez Ruelas

**Supervisor técnico:**

QFB. Javier R. García Fragoso

**Sustentante:**

Teresa Espino Fuentes

*Teresa Espino F.*

*Toma Señor y recibe  
toda mi libertad, mi memoria  
mi entendimiento y toda mi voluntad.*

*Todo lo que tengo y poseo  
tú me lo diste,  
a tí Señor lo devuelvo.*

*Todo es tuyo, dispón de mí  
según tu voluntad.  
Dame tu amor y gracia  
que esto me basta.*

S.I.L

## **DEDICATORIAS**

*A Dios que además de darme la vida, me dió los medios necesarios para ser una profesionalista.*

*A mis Padres que confiaron en mí, dándome siempre su valioso apoyo para que lograra una de mis metas.*

*A mi tío Adrian y mi abuelita Remi por el gran respeto y admiración que siento por ellos.*

*A mis tíos y primos.*

*A mis amigos y compañeros de la Facultad:*

*Elide, Rosalba, Elena, Luis Enrique, Claudia y en especial a Bety por su ayuda y buenos consejos.*

*A la maestra Socorro Alpizar y Liliana Aguilar, a Don Dany, Don José y Sra. Vicky y a todos los que me brindaron su apoyo. Gracias.*

*A mis amigos y compañeros de Boehringer Ingelheim-Promeco, en especial a Javier García y a Fernando Martínez.*

*Y a todos aquellos que de alguna manera me han motivado a seguir adelante.*

## **AGRADECIMIENTOS**

*A la Universidad Nacional Autónoma de México por la valiosa educación que me ha dado durante mi estancia, en especial a la Facultad de Química en la cual adquirí los conocimientos necesarios para ser una profesionista.*

*A Boehringer Ingelheim-Promeco, por la oportunidad que me dió para crecer como profesionista.*

*Al Ing. Joaquín Perez Ruelas, por confiar en mi capacidad para desarrollar este proyecto.*

*Al Ing. Gabriel Guzmán y al QFB Simón Rodríguez por las facilidades prestadas para desarrollar esta tesis.*

*Al QFB Javier García por compartir conmigo sus conocimientos y experiencias para la realización de esta tesis.*

*Al QFB Juan Manuel Peguero, por sus valiosas aportaciones y el apoyo dedicado para la conclusión de la tesis.*

*Al Departamento de Biofarmacia de La Facultad de Química en especial al Prof. Juan Manuel Rodríguez y Alejandra Hernandez por su valiosa colaboración.*

# Indice

INTRODUCCION . . . . .	3
I. ANTECEDENTES . . . . .	5
A. Analgésicos externos . . . . .	5
A.1 Dolor muscular . . . . .	4
A.2 Tratamiento del dolor muscular . . . . .	6
A.3 Mecanismo de acción de rubefacientes . . . . .	6
A.4 Agentes farmacológicos . . . . .	7
B. Geles y su importancia en la industria farmacéutica . . . . .	9
Definición . . . . .	9
Características . . . . .	9
B.1 Agentes gelificantes . . . . .	10
B.1.1 Gomas naturales . . . . .	10
B.1.2 Carbómeros . . . . .	11
B.1.3 Derivados de celulosa . . . . .	11
B.1.4 Polietilenos . . . . .	12
C. Preformulación . . . . .	13
D. Desarrollo de un producto farmacéutico . . . . .	14
E. Optimización de proceso . . . . .	15
F. Diseño de experimentos . . . . .	16
Estrategias de optimización de proceso . . . . .	16
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA. . . . .	20
III. OBJETIVOS . . . . .	22
IV. HIPÓTESIS . . . . .	23

V. PARTE EXPERIMENTAL . . . . .	24
A. Material y equipo . . . . .	24
B. Monografías . . . . .	26
B.1 Antiinflamatorio . . . . .	26
B.2 Rubefacientes . . . . .	26
B.3 Excipientes . . . . .	28
C. Metodología empleada . . . . .	34
C.1 Etapas de preformulación y formulación . . . . .	36
C.1.1 Selección de agente gelificante . . . . .	36
C.1.2 Establecimiento de concentración adecuada de gelificante . . . . .	38
C.1.3 Selección de cosolvente . . . . .	39
C.1.4 Selección de disolvente . . . . .	40
C.1.5 Formulación tentativa de gel . . . . .	41
C.1.6 Selección de agentes tensoactivos . . . . .	42
C.2 Etapa de optimización de proceso . . . . .	44
C.2.1 Orden de adición de componentes . . . . .	44
C.2.2 Optimización de Proceso . . . . .	49
VI. RESULTADOS . . . . .	52
VII. DISCUSION DE RESULTADOS . . . . .	67
VIII. CONCLUSIONES . . . . .	77
IX. BIBLIOGRAFIA . . . . .	79



# Introducción

Actualmente, existe en el mercado una gran variedad de formas farmacéuticas de uso tópico, para combatir dolores musculares e inflamación, entre ellas destacan las cremas, ungüentos y pomadas. En los últimos años, en la industria farmacéutica, se ha dado especial importancia al desarrollo de geles, para la aplicación tópica de principios activos principalmente analgésicos y antiinflamatorios.

Los geles pueden emplearse como matrices para liberar rubefacientes, controlando sus características físicas como claridad, consistencia semisólida y uniformidad.

Un gel con rubefacientes también, provee una sensación de calor, al igual que el mismo activo dosificado en una loción, crema o ungüento.

Los productos formulados en geles, promueven una mayor penetración del fármaco dentro de la piel y los folículos pilosos, ejerciendo su efecto terapéutico en menor tiempo. ( 1 )

El presente trabajo muestra la metodología seguida, para desarrollar una formulación para un gel, el cual contiene tres principios activos: un antiinflamatorio un analgésico/rubefaciente y un rubefaciente. La finalidad de combinar dichos activos, es el obtener un medicamento que ofreciera dos beneficios, alivio inmediato al dolor y acción antiinflamatoria, debido a su triple acción:

- 1) Sensación de frío extremo que brinda alivio al contacto ( inmediato ).
- 2) Sensación de calor interno, que mantiene el músculo caliente.
- 3) Acción directa y prolongada al área afectada para evitar la inflamación muscular que provoca el dolor.

El estudio se dividió principalmente en cuatro etapas: preformulación, formulación, optimización y escalamiento.

Al finalizar la etapa de preformulación, se obtuvo un producto de buena calidad, que cumple con los requisitos de ser seguro, estable y efectivo.

Los excipientes y sus concentraciones, se eligieron a partir de estudios de preformulación, en los cuales se analizó la estabilidad de los fármacos frente a cada uno de ellos, asimismo se eligió el proceso de manufactura acorde a las características físicas y químicas de los principios activos.

Durante la etapa de optimización, se identificaron y estandarizaron las variables independientes que presentan mayor efecto sobre la variable dependiente (homogeneidad del gel), que pueden afectar la calidad del producto, para ello fue necesario realizar un diseño estadístico y los resultados obtenidos se analizaron con un *software*, el cual permitió establecer los límites de las variables independientes, obteniendo con ello un gel que cumple con las características de calidad preestablecidas, teniendo un mejor aprovechamiento de los recursos materiales y humanos de la empresa.

# CAPÍTULO I

## ANTECEDENTES

### A. ANALGÉSICOS EXTERNOS

Los analgésicos externos son sustancias que se aplican tópicamente y producen efectos analgésico, anestésico, antipruriginoso o rubefaciente.

Estos agentes deprimen a los receptores cutáneos del dolor, comezón e inflamación y actúan directamente disminuyendo estos síntomas sobre la piel, ya que producen una estimulación sobre estos receptores cutáneos e inducen una sensación de calor, la cual sirve para contrarrestar el dolor en áreas como músculos, articulaciones y tendones, las cuales están distantes de la superficie de la piel donde el principio activo es aplicado; por ésta razón el dolor es aliviado en forma indirecta. ( 1 )

#### A.1 DOLOR MUSCULAR

El dolor es una desagradable experiencia sensorial y emocional asociada con un daño al tejido. Los receptores del dolor están presentes en muchas áreas del cuerpo humano, incluyendo el músculo esquelético. Un estímulo puede activar a estos receptores, produciendo impulsos nerviosos que son transmitidos por las

fibras nerviosas hasta el cerebro, el cual integra estas señales y las evalúa como una percepción del dolor. ( 1 )

## **A.2 TRATAMIENTO DEL DOLOR MUSCULAR**

Los analgésicos externos son sustancias que se aplican tópicamente y ejercen un efecto local analgésico, anestésico, antipruriginoso o rubefaciente.

Es importante diferenciar a estos cuatro grupos: los analgésicos, anestésicos y antipruriginosos tópicos, deprimen receptores sensoriales cutáneos para el dolor, inflamación y comezón, actúan directamente sobre la piel disminuyendo estos síntomas provocados por lesión, inflamación o piquetes de insectos.

Los rubefacientes están incluidos dentro de los analgésicos externos, porque se aplican sobre la piel y alivian el dolor, la diferencia con respecto a los otros tres radica en que alivian indirectamente por estímulo de receptores cutáneos, induciendo sensaciones como frío o calor. (1)

## **A.3 MECANISMO DE ACCIÓN DE RUBEFACIENTES**

Los rubefacientes se aplican sobre la piel en el sitio donde se percibe el dolor, con la finalidad de producir una ligera reacción inflamatoria, con lo cual se provee un alivio, y al aplicarlos por medio de masaje, se puede percibir la sensación de calor, "distrayendo" en esta forma el dolor. La intensidad de la respuesta, depende del tipo de rubefaciente, la concentración en el solvente en que se disolvió y el tiempo de contacto con la piel.

Algunos rubefacientes pueden provocar dilatación de los vasos sanguíneos cutáneos, produciendo un incremento de flujo sanguíneo en el área afectada, esto hace que se incremente la temperatura de la piel en esta zona, con ello se obtiene un efecto contrairritante. Se ha demostrado que un analgésico tópico que contenga mentol y salicilato de metilo, produce de tres a cuatro veces un incremento del flujo sanguíneo, así como un aumento de 3.6 ° C de temperatura después de haberlo aplicado sobre la zona afectada.

También los rubefacientes a través de sus aromas y por la sensación de frescura o calor que producen sobre la piel hacen que el dolor se perciba con menor intensidad. ( 1 )

#### **A.4 AGENTES FARMACOLÓGICOS**

Algunas sustancias han sido reconocidas por la FDA ( Food and Drug Administration ) como rubefacientes seguros y efectivos para su uso en adultos y niños mayores de 2 años de edad y se consideran como productos OTC (over the counter ), es decir que su venta no requiere de receta médica.

En la tabla 1 se muestra la clasificación de los principios activos de acuerdo a sus características y los rangos de concentración en los cuales ejercen su actividad farmacológica.

También se pueden combinar dos o más activos de diferente grupo, siempre y cuando cada activo contribuya a obtener un efecto deseado y su combinación no disminuya la seguridad y efectividad del otro ingrediente. ( 1 )

Tabla 1. Clasificación de analgésicos externos que no requieren prescripción médica. ( 1 )

Grupo	Características	Ingredientes	Concentración (%)
A	Inducen enrojecimiento e irritación, son más potentes que otros analgésicos comunes.	- isotiocianato de alilo - salicilato de metilo - aceite de trementina	0.5 - 5.0 10.0 - 60.0 6.0 - 50.0
B	Producen sensación de frescura, tienen propiedades organolépticas, y efecto analgésico.	- alcanfor  - mentol	3.0 - 11.0  1.25 - 16.0
C	Provocan vasodilatación, tienen efecto analgésico	- Clorhidrato de histamina  - Nicotinato de metilo	0.025 - 0.1  0.025 - 1.0
D	Inducen irritación, tienen la misma potencia que los del grupo A .	- Cápsicum	0.025 - 0.25

## **B. LOS GELES Y SU IMPORTANCIA EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA**

Los geles y los agentes gelificantes tienen una amplia aplicación en la industria farmacéutica. Los agentes gelificantes se emplean principalmente en la elaboración de jarabes, tabletas, suspensiones, cremas, geles, entre otros. Los geles se utilizan para la aplicación tópica de principios activos, debido a que promueven una mayor y mejor penetración del principio activo dentro de la piel, en comparación con una crema, pomada o ungüento. ( 1, 2 )

### **Definición**

Gel es una preparación semisólida compuesta por una matriz polimérica tridimensional que contiene el o los principios activos y aditivos sólidos dispersos en un líquido que puede ser agua, alcohol o aceite, de tal manera que se forma una red de partículas atrapadas en la fase líquida. ( 3, 4 )

### **Características**

Los agentes gelificantes para el uso tanto de la industria cosmética como farmacéutica, deben ser inertes, seguros y compatibles con los componentes de la formulación. Un gel para uso tópico debe poseer una viscosidad adecuada para poderse aplicar fácilmente.

Siempre se debe procurar que un gel sea estable, elegante, económico y libre de microorganismos, para ello deben incluirse en su formulación ciertos conservadores. ( 2, 4 )

## **B.1 AGENTES GELIFICANTES**

Existe una amplia variedad de polímeros que proporcionan una estructura tal, que pueden formar geles; estos incluyen gomas naturales, derivados celulósicos, carbómeros y polietilenos. (2, 4)

### **B.1.1 Gomas naturales**

Las gomas naturales se han utilizado desde hace mucho tiempo, algunas de ellas se obtienen de exudados de plantas, la goma xantana por ejemplo, se produce por fermentación bacteriana.

Los alginatos son polisacáridos que contienen ácido D-manurónico y L- gulurónico y se obtienen de las algas marinas color café, bajo la forma de sales mono y divalentes.

La formación del gel ocurre por la disminución del pH, debido a que los iones carboxilato se convierten en grupos carboxilo libres, disminuyendo la hidratación de los segmentos de polímero y la repulsión entre ellos.

Existen también otras gomas naturales que producen geles, así por ejemplo la pectina, que es un polímero que se obtiene de las frutas cítricas se emplea principalmente en la industria alimentaria. ( 2 )



### **B.1.2 Carbómeros**

Los carbómeros, son polímeros sintéticos de alto peso molecular del ácido acrílico en cadena cruzada con alilsacarosa, que varían en su peso molecular, número de enlaces y estructura, éstas influyen en las propiedades reológicas de cada grado, la claridad y rigidez del gel depende de la sección del polímero y agente neutralizante.(2, 5, 6)

### **B.1.3 Derivados de celulosa**

La celulosa es un polímero que abunda en la naturaleza, todas las plantas contienen celulosa, gran cantidad de celulosa para la industria se obtiene de la madera.

La celulosa puede modificarse químicamente y obtener derivados celulósicos con diferentes aplicaciones tanto en la industria alimentaria, farmacéutica como la cosmética; algunas de sus mayores aplicaciones incluyen: la manufactura de tabletas, preparación de suspensiones y semisólidos, enmascaramiento de sabores y olores, entre otras.

Dependiendo de los reactivos empleados y de las condiciones de reacción, se pueden obtener mediante sustitución nucleofílica los siguientes derivados: metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y carboximetilcelulosa de calcio.

Los factores que afectan a las propiedades reológicas de los productos formados con estos polímeros son: la naturaleza del sustituyente, el grado de sustitución y el peso molecular del polímero.

Los derivados celulósicos están sujetos a la degradación enzimática, por ello, se deben incluir conservadores como benzoato de sodio o combinaciones de metil y propilparabeno.

Se ha demostrado experimentalmente que los geles formados con hidroxietilcelulosa o hidroxipropilcelulosa, mantienen su consistencia por más tiempo que los formulados con otros derivados celulósicos. (2,7,8,9)

#### **B.1.4 Polietilenos**

Varias formas de polietilenos y copolímeros se emplean para forman geles hidrofóbicos que tienen las características de ser semisólidos, fáciles de extender y formar una película en la superficie de la piel que la hace resistente al agua.

Para formar estos geles es necesario dispersar el polímero en aceite, elevar la temperatura (aproximadamente a 80 °C) y enfriar rápidamente para precipitar los cristales que formarán la red. (2)

## C. PREFORMULACIÓN

La preformulación es la etapa dentro de la investigación farmacéutica, consistente en reunir y generar toda aquella información, acerca del fármaco en estudio y posibles excipientes a utilizar, que facilite formular un medicamento efectivo, seguro, procesable y con la calidad deseada, desde su fabricación hasta el momento de su administración. (10,11)

La preformulación es el primer paso lógico en el desarrollo de una forma farmacéutica, los trabajos de ésta comienzan después de que un compuesto ha demostrado tener suficiente actividad farmacológica. La actividad terapéutica de un fármaco es el punto de partida para que las diferentes disciplinas inicien el estudio de preformulación (10).

Antiguamente los estudios de preformulación consistían en pruebas organolépticas, tales como olor y sabor. Como resultado de estos estudios fue necesario realizar recubrimientos de azúcar para proteger las formas farmacéuticas obtenidas. El concepto de estabilidad ha sido importante porque presenta la ventaja de producir grandes cantidades de medicamentos, capaces de mantenerse intactos durante periodos de tiempo prolongados, en anaqueles y farmacias.

En la actualidad se han centrado todos los esfuerzos en torno a la evaluación y predicción de la estabilidad en los medicamentos. Los criterios se han centrado principalmente en la estabilidad química del fármaco, mientras que antes sólo se

evaluaba la estabilidad física como cambios de color, sedimentación, olor desagradable y formación de *caking*.

Estos requerimientos de estabilidad química, dieron importancia relevante a los trabajos de preformulación. Al mismo tiempo, la necesidad de obtener productos estables, pronto dio inicio a los estudios de cinética y mecanismos de reacción de importantes agentes terapéuticos. Esta información básica fue necesaria para estabilizar medicamentos y prevenir la incompatibilidad con otros excipientes farmacéuticos ( 12).

El propósito de la preformulación es sentar las bases para maximizar la posibilidad de éxito en la formulación de un producto de calidad óptima que pueda ser fabricado a gran escala.

El tipo de información que se requiere en un estudio de preformulación, va a depender de la forma farmacéutica que se requiera desarrollar. (10).

## **D. DESARROLLO DE UN PRODUCTO FARMACÉUTICO**

El proceso para el desarrollo de un producto farmacéutico, generalmente comienza después de conocer la actividad farmacológica y toxicológica de una sustancia activa. La selección de una apropiada forma de dosificación, o el sistema de liberación del fármaco depende no solamente del uso terapéutico, sino también de las propiedades fisico-químicas y farmacocinéticas.

La experiencia de un formulador es de suma importancia, sin embargo un diseño experimental estadístico y las técnicas de optimización, ayudan a disminuir costo y número de experimentos en el desarrollo de una formulación. (13)

## **E. OPTIMIZACIÓN DE PROCESO**

Por optimización se entiende, el encontrar el mejor método para hacer cosas, es decir, el alcanzar un punto óptimo.

Cuando se realiza la optimización del proceso, por lo general se fabrican lotes de regular tamaño, en cada uno de ellos se les varían los diferentes controles dentro de rangos estrechos, esto es para mejorar determinadas especificaciones cuantificables del producto y obtener un mayor conocimiento del valor de los factores que afectan su calidad. El diseño y análisis de los experimentos, por medio de técnicas estadísticas, han facilitado la obtención de dicho objetivo.

La optimización se puede emplear para conseguir la concentración adecuada de excipientes, mejorando algunas características de calidad y costo del producto. Por cuestiones de costo, disponibilidad y factibilidad, se realizan experimentos en cantidades muy pequeñas en relación con el nivel de producción. La necesidad de reproducir y extremar los efectos de cada variable crítica del proceso, incluyendo las relativas que el medio ambiente, pueden alterar las características de calidad del producto.

El no evaluar cada variable crítica descrita, acarreará al formulador serios problemas para establecer las condiciones óptimas de operación y las especificaciones en proceso más adecuadas para controlar y asegurar la calidad del producto. (14)

## **F. DISEÑO DE EXPERIMENTOS**

### **Estrategias de optimización de proceso.**

Un diseño de experimentos, puede definirse como un plan, que gobierna el funcionamiento de un experimento. El uso del diseño de experimentos, en ocasiones ayuda a reducir costos y la carga de trabajo.

Se puede obtener la información necesaria para comprender las relaciones entre variables controlables ( independientes ) aquellas que el formulador puede controlar, como son la velocidad o el tiempo de mezclado durante un determinado proceso, y las variables funcionales o superiores ( dependientes ) que son aquellas a las que no se pueden controlar, como es la apariencia física de un producto fabricado.

Un diseño de experimento, es una prueba o serie de pruebas, cuyo propósito es cambiar las variables del proceso o sistema para observar e identificar las razones de los cambios en la respuesta obtenida.

El proceso o sistema bajo estudio, puede representarse por el siguiente modelo

( figura 1 ) :

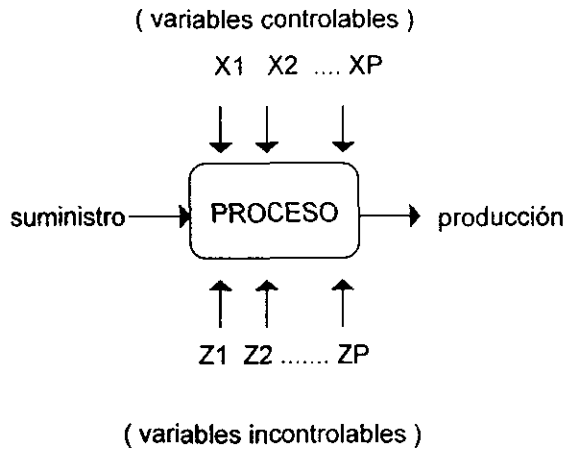


Fig 1. Modelo general de un proceso o sistema

Algunas de éstas variables  $x_1, x_2, \dots, x_p$  son controlables, mientras que otras  $z_1, z_2, \dots, z_q$ , son incontrolables.

Los diseños experimentales, tienen muchas aplicaciones, en varias disciplinas y tienen gran importancia en el desarrollo de nuevos procesos.

## **Las guías para un diseño experimental son las siguientes:**

### **1.- Reconocer el problema existente.**

Es necesario desarrollar todas las ideas sobre el objetivo de un experimento. Un claro establecimiento del problema, siempre contribuye sustancialmente a una mejor comprensión del fenómeno y la solución final del problema.

### **2.- Elegir los factores y niveles.**

El formulador debe seleccionar los factores a variar en un experimento, los rangos a los cuales éstos factores pueden variarse, y los niveles específicos en los cuales se pueden realizar.

### **3.- Seleccionar la variable de respuesta.**

En la selección de la variable de respuesta, el formulador debe considerar, aquella que pueda proveer una información útil acerca del proceso en estudio.

### **4.- Selección del diseño experimental.**

Para seleccionar el diseño, se debe considerar el tamaño de la muestra (número de réplicas), y la selección del orden apropiado de prueba para los experimentos.

### **5.- Realización del experimento.**

Cuando se corre un experimento, es de vital importancia monitorear el proceso cuidadosamente, para asegurarse que cada cosa actúa de acuerdo a lo planeado.



Errores en el procedimiento experimental en ésta fase, usualmente destruyen la validez experimental.

## **6.- Análisis de datos**

Los métodos estadísticos, pueden utilizarse para analizar los datos resultantes. Actualmente, existen excelentes *softwares*, diseñados para analizar los datos, y los métodos gráficos, juegan un papel importante en la interpretación de los datos. Cabe recordar, que los métodos estadísticos, proveen que tanto el factor o factores, tienen un efecto particular y son una guía para dar cierta seguridad y validez de los resultados.

## **7.- Conclusiones y recomendaciones.**

Una vez que los datos han sido analizados, el formulador, debe deducir conclusiones prácticas, acerca de los resultados y hacer recomendaciones, sobre el curso de la acción.

Es importante, tener en mente, que la experimentación, es una parte importante del proceso de aprendizaje, donde se formulan hipótesis tentativas acerca del sistema, llevando a cabo experimentos para investigar estas hipótesis y sobre las bases de éstos resultados formular nuevas hipótesis. (15,16, 17, 18)

# CAPÍTULO II

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los analgésicos externos son sustancias que se aplican tópicamente y producen efectos analgésico-anestésicos, los cuales deprimen a los receptores sensoriales cutáneos para el dolor e inflamación y actúan directamente disminuyendo éstos síntomas sobre la piel.

Los rubefacientes están incluidos dentro del grupo de analgésicos externos y se llaman rubefacientes, debido a que se aplican sobre la piel intacta para aliviar el dolor, produciendo un estímulo sobre los receptores cutáneos, induciendo sensaciones de frío o calor, aliviando por ello en forma indirecta.

Los dolores musculares pueden originarse por diversas causas, entre las más comunes destacan: los golpes, torceduras, ejercicio extremo o permanecer en incorrecta posición por un largo periodo de tiempo.

Es importante seleccionar el vehículo adecuado para dosificar a los rubefacientes, debido a que debe haber una considerable absorción percutánea; los

rubefacientes por lo general, se dosifican en las siguientes formas farmacéuticas: cremas, pomadas, ungüentos, linimentos y lociones.

Actualmente en el campo farmacéutico, se está empleando la forma farmacéutica de gel, para dosificar principios activos en forma tópica, teniendo con ello, una mejor disponibilidad del fármaco, en comparación con las otras formas farmacéuticas.

La finalidad de éste trabajo es desarrollar la fórmula de un gel con propiedad analgésico-antiinflamatoria, ya que esta forma farmacéutica presenta mayores ventajas sobre otras de uso tópico, una de ellas es la liberación más rápida del activo, así como su penetración, debido a su forma acuosa, teniendo con ello el efecto terapéutico en menor tiempo. (1)

# CAPÍTULO III

## OBJETIVOS

- Desarrollar una formulación farmacéutica en un gel translúcido, homogéneo, estable física y químicamente, con propiedades analgésico-antiinflamatorias capaz de ser reproducido a nivel industrial.
- Optimizar el proceso de manufactura a fin de obtener un gel que sea reproducible lote a lote y cumpla con las características de calidad preestablecidas, para tener un mejor aprovechamiento de los recursos, materiales y financieros de la empresa.

# CAPÍTULO IV

## HIPÓTESIS

- Si se consideran las propiedades fisicoquímicas de los principios activos y tomando en cuenta las etapas de preformulación y formulación, se obtendrá un gel homogéneo, translúcido y estable.
  
- Si se controlan las variables independientes adecuadamente, será posible optimizar el proceso de fabricación y se obtendrá un medicamento que cumpla con las especificaciones de calidad, reproducible a nivel industrial.

# CAPÍTULO V

## PARTE EXPERIMENTAL

### A. MATERIAL Y EQUIPO.

#### 1 EQUIPO

- Balanza electrónica Mettler EP 11
- Balanza analítica Mettler HK 160
- Agitador mecánico de propelas IKA RW 20
- Potenciómetro Beckman  $\phi$  40
- Viscosímetro Brookfield Modelo LVDV-II+

#### 2. MATERIAL DE LABORATORIO

- Vasos de precipitados con capacidad de 250, 500 y 1000 mL.
- Termómetro
- Cronómetro
- Recipientes de acero inoxidable con capacidad de 15 y 20 L.

### **3. MATERIAS PRIMAS**

- Antiinflamatorio ( clorhidrato de derivado diazódico )
- Salicilato de Metilo
- Mentol
- Alcohol etílico ( 96 % )
- Alcohol isopropílico
- Agentes gelificantes ( derivados celulósicos, carbómeros )
- Agentes emulsificantes

## B. MONOGRAFIAS

### Antiinflamatorio

#### Propiedades físicas

**Aspecto:** polvo cristalino, blanco a ligeramente amarillo.

**olor:** inodoro

**Sabor:** amargo, picante, fuerte poder anestésico.

**Solubilidad:** muy soluble en agua, relativamente soluble en etanol, n-butanol y cloroformo, insoluble en éter.

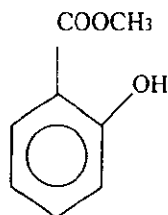
**Indicaciones biológicas:** antiinflamatorio, analgésico.

### Salicilato de metilo

**Sinónimos :** metil- 2- hidroxibenzoato, ácido 2-hidroxibenzoico metil éster, aceite de wintergreen.

**Fórmula:** C<sub>8</sub> H<sub>8</sub> O<sub>3</sub>

**Estructura:**





**Descripción:** Líquido incoloro o ligeramente amarillo, con olor característico.

**Propiedades físicoquímicas:** Punto de ebullición: 220-224 °C,  $d_{25}^{25} = 1.184$ ,  $\eta_D^{20} = 1.535 - 1.538$ , índice de refracción: 1.535 - 1.528.

**Solubilidad:** Soluble 1 en 7 partes de alcohol ( 70 % ), miscible con alcohol, cloroformo, aceites esenciales, débilmente soluble en agua.

**Aplicaciones:** saborizante en dulces y alimentos, en productos farmacéuticos para aliviar dolores reumáticos.

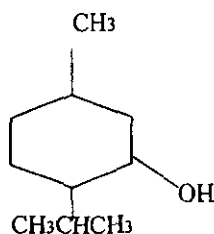
**Condiciones de almacenamiento:** en contenedores protegidos del aire y la luz.  
(19, 20, 21, 22)

## Mentol

**Sinónimos:** 2-isopropil-5-metilciclohexanol.

**Fórmula:** C<sub>10</sub> H<sub>20</sub> O

**Estructura:**



**Descripción:** Cristales hexagonales, incoloros, generalmente parecidos a agujas, o polvo cristalino, olor fuerte a menta piperita.

**Propiedades fisicoquímicas:** Rotación óptica entre  $-45^\circ$  y  $51^\circ$  para el  $\ell$  mentol y entre  $-2^\circ$  y  $+2^\circ$  para el  $d$   $\ell$  mentol, determinado en solución al 10 por ciento m/v de la muestra en alcohol, Punto de fusión: para el levo-mentol entre  $41^\circ\text{C}$  y  $44^\circ\text{C}$ .

**Solubilidad:** Muy soluble en etanol, éter y cloroformo, fácilmente soluble en ácido acético glacial, parafina líquida y en aceites esenciales, ligeramente soluble en agua.

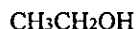
**Aplicaciones:** rubefaciente, anestésico local, antiséptico, carminativo, sedante, para aliviar síntomas de bronquitis, sinusitis y condiciones similares. (20)

## Etanol 96 %

**Sinónimos:** alcohol etílico

**Fórmula:**  $\text{C}_2\text{H}_6\text{O}$

**Estructura:**



**Descripción:** Líquido claro, incoloro, volátil, con un ligero olor característico..

**Propiedades fisicoquímicas:** Punto de ebullición:  $78.15^\circ\text{C}$ ,  $d_{20}^{20} = 0.8119 - 0.8139$ .

**Solubilidad:** miscible con cloroformo, éter, glicerina y agua.

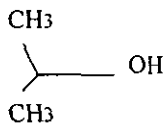
**Aplicaciones:** Conservador, desinfectante, solvente. (21)

## Isopropanol

**Sinónimos:** Alcohol Isopropílico, 2-propanol

**Fórmula:** C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>O

**Estructura**



**Descripción:** Líquido claro, incoloro, volátil, inflamable, olor característico.

**Propiedades fisicoquímicas:** Punto de ebullición: 82.4 ° C, índice de refracción: 1.3776 a 20 ° C.

**Solubilidad:** miscible con benceno, cloroformo, etanol éter, glicerina y agua; insoluble en soluciones salinas.

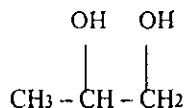
**Aplicaciones:** Se emplea tanto en formulaciones farmacéuticas y cosméticas como solvente en las formulaciones tópicas. ( 21)

## Propilenglicol

**Sinónimos:** 1,2 dihidroxipropano, 2- hidroxipropanol, metiletilglicol, metilglicol.

**Fórmula:** C<sub>3</sub> H<sub>8</sub> O<sub>2</sub>

**Estructura:**



**Descripción:** líquido claro, viscoso, incoloro, prácticamente inodoro con un ligero sabor amargo.

**Propiedades fisicoquímicas:** Punto de ebullición: 188 °C, Densidad: 1.038 g/mL a 20 °C, viscosidad: 58.1 mPas a 20 ° C. Índice de refracción: entre 1.431 y 1.433

**Solubilidad:** miscible con acetona, cloroformo, etanol ( 96 % ), glicerina y agua.

**Aplicaciones:** conservador, desinfectante, humectante, solvente, cosolvente y plastificante. (21, 23)

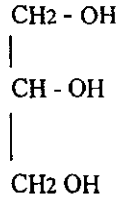
uso	Forma de dosificación	Concentración (%)
humectante	Tópica	Aproximadamente 15 %
Conservador	Soluciones, semisólidas	15 - 30
Solvente / cosolvente	Aerosoles	10 - 30
	Soluciones orales	10 - 25
	Parenterales	10 - 60
	Tópica	5 - 80

# Glicerina

**Sinónimos:** Glicerol, 1,2,3- propanetriol, trihidroxipropano glicerol.

**Fórmula:** C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>

**Estructura:**



**Descripción:** Líquido claro, incoloro, inodoro, viscoso, higroscópico.

**Solubilidad:** Débilmente soluble en acetona, prácticamente insoluble en benceno y cloroformo, miscible en etanol y agua.

**Aplicaciones:** Conservador, emoliente, humectante, solvente en formulaciones parenterales.

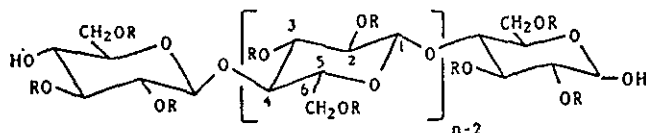
uso	Concentración (%)
humectante	Mayor a 30 %
Conservador	Mayor a 20 %
emoliente	Mayor a 30 %
Edulcorante en jarabes	Mayor a 20 %
Solvente en parenterales	Mayor a 50 %

## Hidroxiopropilmetilcelulosa

**Sinónimos:** metil hidroxipropilcelulosa, hidroxipropil-metilcelulosa 2910

**Fórmula:**  $C_8 H_{15} O_6 - ( C_{10} H_{18} O_6 )_n - C_8 H_{15} O_5$

**Estructura:**



$R = -H, CH_3, -CH_2CH(OH)CH_3$

**Aspecto:** Gránulos o polvo de color blanco, blanco amarillento o blanco grisaseo, inodoro e insípido

**Solubilidad:** soluble en forma coloidal en agua fría, insoluble en etanol y éter.

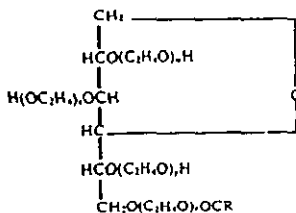
**Aplicaciones:** Para formar recubrimiento de tabletas, como suspensor y estabilizador en geles, jarabes, suspensiones y cremas. (21, 23)

## Tween 20

**Sinónimos:** Polisorbato 20

**Fórmula:** C<sub>58</sub> H<sub>114</sub> O<sub>26</sub>

**Estructura:**



w, x, y, z = 20

**Aspecto:** líquido color ámbar o verde limón, olor característico

**Propiedades fisicoquímicas:** viscosidad:400 mPas, densidad:1.1 g/mL a 25 °C, valor de HLB = 16.7.

**Solubilidad:** en agua, etanol, insoluble en aceites vegetales y minerales.

**Aplicaciones:** emulsificante, solubilizante, agente humectante. (21, 23)

## **C. METODOLOGÍA EMPLEADA**

### **ETAPAS DE PREFORMULACIÓN Y FORMULACIÓN**

En estas primeras etapas se diseñó la formulación del gel, tomando como base las concentraciones de los principios activos, señalados por dirección médica de la empresa:

5.0 % antiinflamatorio

10.0 % Salicilato de metilo

3.0 % mentol

Los pasos generales fueron los siguientes:

1. Selección de agente gelificante y su concentración.
2. Selección de tipo de cosolvente y su concentración.
3. Selección de tipo de disolvente y su concentración.
4. Selección de agentes tensoactivos y su concentración.

### **ETAPA DE OPTIMIZACIÓN DE PROCESO**

A partir de la formulación y del proceso de fabricación obtenidos en la etapa anterior, se realizó la optimización del proceso, identificando las variables críticas que afectan directamente al proceso de manufactura.

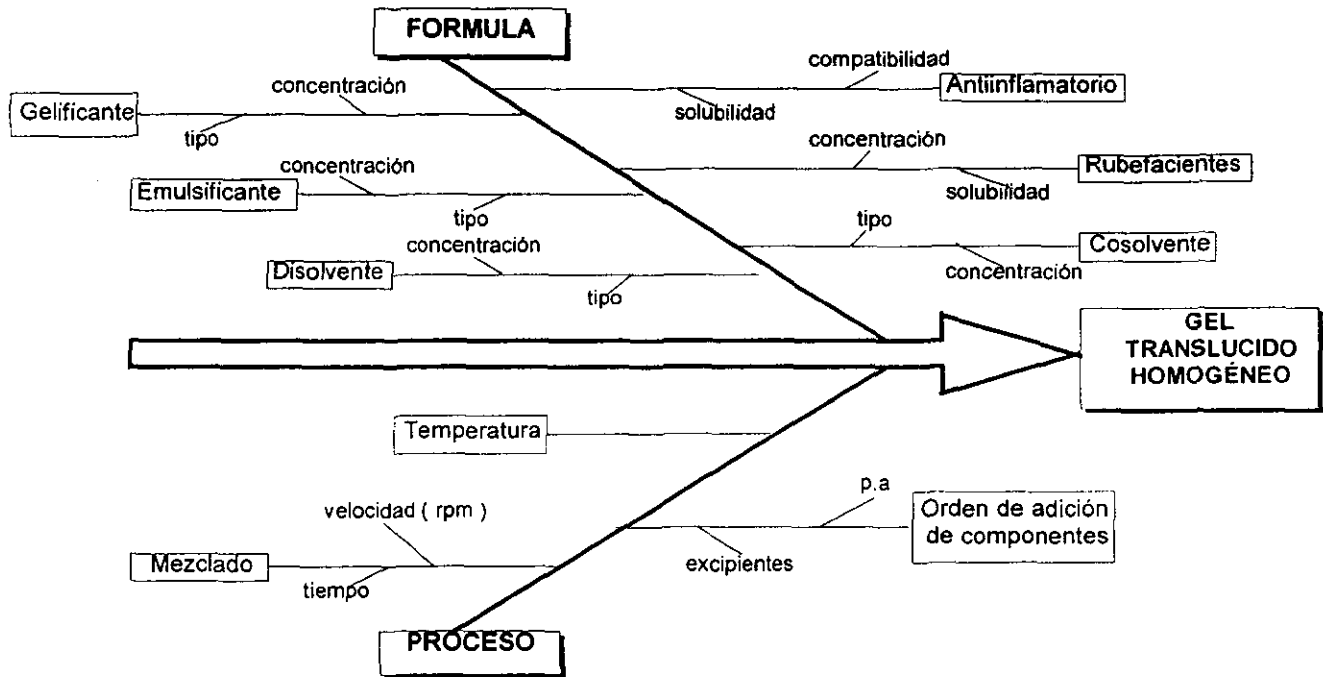
En la figura 2 se muestra el diagrama de causa y efecto para optimizar el proceso.

A continuación se describirán cada una de las etapas realizadas.



Figura 2

DIAGRAMA DE CAUSA Y EFECTO PARA OPTIMIZACIÓN DE PROCESO PARA UN GEL ANTIINFLAMATORIO



## **C. 1 ETAPAS DE PREFORMULACIÓN Y FORMULACIÓN**

Teniendo como base el conocimiento de las características físicas y químicas de los principios activos mediante investigación bibliográfica y experimental realizada con anterioridad, se eligieron los excipientes adecuados para obtener el gel de la siguiente manera:

### **C.1.1. Selección de tipo de agente gelificante.**

Para el desarrollo de la formulación, se tomó como base las siguientes concentraciones de activos:

5.0 % Antiinflamatorio

10.0 % Salicilato de metilo

3.0 % Mentol

**Nota:** estas concentraciones son adecuadas para tener el efecto terapéutico.

Debido a que el antiinflamatorio estaba bajo la forma de clorhidrato, una solución al 5 % presenta un pH ácido ( 4.5 - 5.5 ), por esta razón se requería de un agente gelificante que no se afectara con este pH, para lo cual se fabricaron lotes de 100 g, probando en cada uno diversos agentes gelificantes.

Primero se formó un gel, con aproximadamente 1 % de concentración del agente gelificante y posteriormente se adicionó una solución con el 5 % de antiinflamatorio, a fin de observar la compatibilidad entre ellos al momento de ponerlos en contacto.

En la tabla 1 se muestran los agentes gelificantes probados y su compatibilidad con el principio activo.

**Tabla 1 Compatibilidad principio activo - agente gelificante.**

<b>Agente gelificante</b>	<b>Compatibilidad</b>
Hidroxipropilmetilcelulosa	+
Hidroxietilcelulosa	+
Carboximetilcelulosa	+
Methocel K 100 LV	+
Methocel K 100 M	+
Carbopol 940	-
Stabilizer *	-
Polimetacrilato de glicerol	-
Citrato de glicerilo	-

+ compatible

- no compatible

De entre los agentes gelificantes compatibles, se seleccionó a la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), debido a que se obtenía un gel con buena apariencia física (transparencia y homogeneidad), los otros agentes gelificantes se descartaron por su incompatibilidad con el antiinflamatorio.

### C.1.2 Establecimiento de la concentración adecuada de agente gelificante

Una vez seleccionado al agente gelificante adecuado (hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)), se determinó cual sería la concentración óptima a utilizar, para obtener un gel de viscosidad apropiada para uso tópico. Debido a que el rango de concentración sugerida en la información técnica es de 1.5 - 2.0 % para un gel con límites de viscosidad de 20 000 - 60 000 cps con HPMC; se decidió fabricar lotes de 100 g. con 1.6, 1.8 y 2.0 % respectivamente de concentración de éste gelificante. Para ello, se disolvió el antiinflamatorio en el agua y posteriormente se adicionó la HPMC, agitando hasta la formación del gel; en la tabla 2 se muestran las pruebas realizadas.

**Tabla 2. Selección de concentración de HPMC**

Componente	Prueba		
	I	II	III
Antiinflamatorio*	5 %	5 %	5 %
Agua cbp	100	100	100

\* Clorhidrato de derivado diazódico ( por razones éticas no se revela el nombre de ésta sustancia )

Nota: Se mencionará entre paréntesis el excipiente o la formulación seleccionada, la razón por la cual se seleccionó se detalla en el capítulo de análisis de resultados.

Se determinó la viscosidad final de los geles obtenidos, seleccionando aquel que presentara tanto buena apariencia física, así como facilidad de aplicación tópica (ver tabla 8 Viscosidades de los geles fabricados con diferentes concentraciones de hidroxipropilmetilcelulosa).

### C.1.3 Selección de cosolvente

Una vez seleccionada la concentración de HPMC ( 1.8 % ), se realizaron las siguientes formulaciones para la selección de un cosolvente que ayudara a la incorporación de los rubefacientes al gel ( recordar que éstos son casi insolubles en agua ).

Se probaron 2 cosolventes, glicerina y propilenglicol bajo diferentes concentraciones, en la tabla 3 se muestran las formulaciones realizadas así como la concentración de cada componente en porcentaje.

**Tabla 3 Selección de tipo de cosolvente y su concentración**

Componente	Formulaciones ( % )					
	A	B	C	D	E	F
Antiinflamatorio	5	5	5	5	5	5
Salicilato de metilo	10	10	10	10	10	10
Mentol	3	3	3	3	3	3
HPMC	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8
Agua cbp.	100	100	100	100	100	100

Con base a los resultados obtenidos, se seleccionó aquella formulación que presentara un gel translúcido y homogéneo, por ello la formulación E fué la mejor (ver tabla 9 Viscosidades y apariencia de los geles con dos tipos de cosolvente).

### C.1.4 Selección del tipo de disolvente y concentración.

A partir de la formulación seleccionada en el paso anterior ( E ), se probaron dos tipos de disolventes ( alcohol isopropílico y alcohol etílico ), con el objeto de ayudar a solubilizar a los rubefacientes y así poderlos incorporar al gel, además de obtener características organolépticas deseables, y al mismo tiempo que funcione como conservador del producto.

En la tabla 4 se muestran las formulaciones realizadas.

**Tabla 4 Selección de tipo de disolvente y concentración.**

Componente	Formulación (%)					
	G	H	I	J	K	L
Antiinflamatorio	5	5	5	5	5	5
Salicilato de metilo	10	10	10	10	10	10
Mentol	3	3	3	3	3	3
HPMC	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8
Propilenglicol	15	15	15	15	15	15
Agua cbp.	100	100	100	100	100	100

Se seleccionó la formulación que presentara un gel homogéneo y transparente.

Se observó que el etanol era el disolvente adecuado debido a que se volatiliza con menor rapidez que el isopropanol, teniendo un gel transparente y con una concentración de 35 % era suficiente tanto para solubilizar a los rubefacientes como para obtener un gel con viscosidad adecuada para aplicarlo tópicamente (ver tabla 10).

### **C.1.5 Formulación tentativa para la obtención del gel**

Con los resultados obtenidos en el paso anterior, se eligió la fórmula K para la manufactura del gel con los excipientes y concentraciones adecuadas.

En la tabla 5 se muestran los componentes de la formulación realizada.

**Tabla 5 Formulación tentativa para el gel antiinflamatorio.**

	<b>Fórmula (%)</b>
<b>Componente</b>	<b>M</b>
Antiinflamatorio	5
HPMC	1.8
Propilenglicol	15
Etanol	35
<b>Salicilato de metilo</b>	<b>10</b>
<b>Mentol</b>	<b>3</b>
Agua cbp	100

Con esta formulación se obtenía un gel translúcido, homogéneo pero con tendencia a opacarse a medida que se evaporaba el disolvente.

Para poder "retener" a los rubefacientes en la mezcla, y reducir su evaporación durante el proceso de manufactura junto con el disolvente fué necesario la incorporación de agentes tensoactivos

### C.1.6 Selección de agentes tensoactivos y concentración.

Debido a que al evaporarse el disolvente, el gel tendía a opalescerse por la presencia de rubefacientes, se decidió adicionar agentes tensoactivos, que evitaran la evaporación de los rubefacientes del gel durante el mezclado, teniendo con ello un gel transparente por más tiempo. Para seleccionarlos se realizaron varias formulaciones, se probaron tres agentes tensoactivos. En la tabla 6 se muestran las formulaciones realizadas.

**Tabla 6 Selección de agentes tensoactivos**

Componente	Formulaciones (%)					
	N	O	P	Q	R	S
Antiinflamatorio	5	5	5	5	5	5
Rubefaciente 1	10	10	10	10	10	10
Rubefaciente 2	3	3	3	3	3	3
HPMC	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8
Propilenglicol	15	15	15	15	15	15
Etanol	35	35	35	35	35	35
Agua cbp.	100	100	100	100	100	100



Con los resultados obtenidos ( ver tabla 12 ), se eligió la formulación P, debido a que con el Tween 20 se logró que el gel no se enturbiara mientras se realizaba el proceso de mezclado, cabe mencionar que el gel obtenido era más transparente que los obtenidos con los otros agentes tensoactivos.

También se detectó que se evaporaba el disolvente durante el proceso de manufactura por lo tanto se ajustó el peso final del gel con etanol al 96 %, con la posterior agitación para homogeneizar.

Cabe hacer mención de que no fue necesaria la adición de conservadores, debido a que el propilenglicol y el alcohol etílico actuarían como conservadores y además tanto el Salicilato de metilo como el mentol son antisépticos, preservando al gel de ataque de microorganismos.

## C.2 ETAPA DE OPTIMIZACIÓN

### C.2.1 ORDEN DE ADICIÓN DE COMPONENTES

Una vez seleccionados a los componentes del gel, así como sus concentraciones adecuadas ( ver tabla 7 ), se propuso un orden de adición de cada componente, partiendo de un procedimiento base, el cuál se fué modificando de acuerdo al resultado obtenido ( ver procedimiento 1 ).

**Tabla 7 componentes de la formulación.**

Componente	g / 100 g
Antiinflamatorio	5
Salicilato de metilo	10
Mentol	3
HPMC	1.8
Tween 20	1.0
Propilenglicol	15.0
Agua	29
Etanol (96 %) c.b.p.	100

Justificación para diseñar el procedimiento base:

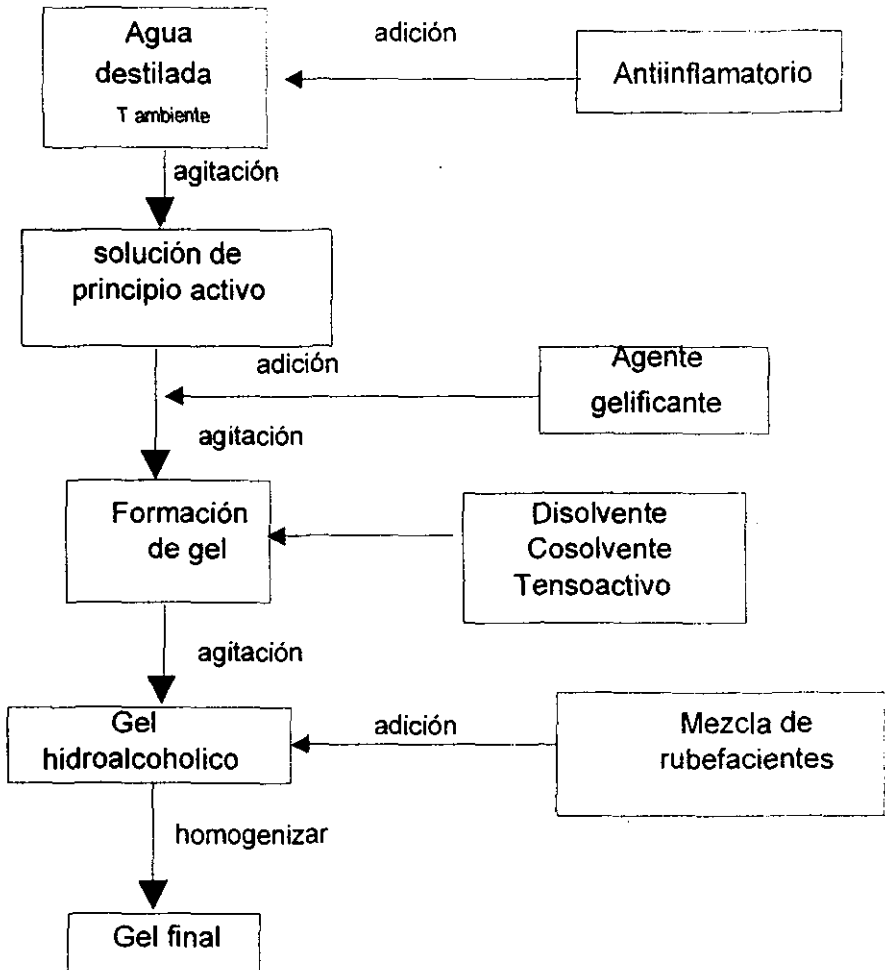
1. Como el antiinflamatorio es soluble en agua éste se adicionaría primero para tenerlo en solución.
2. El agente gelificante al hidratarse formaría el gel, por lo tanto se adicionaría a continuación y se mezclaría.

3. El disolvente, cosolvente y tensoactivo ayudarían a la incorporación de los rubefacientes, por ello se adicionarían un paso antes a la incorporación de estos.
4. Debido a que el Mentol es soluble en aceites esenciales, se mezclaría con el Salicilato de metilo y se adicionarían al gel hidro-alcoholico formado.
5. Finalmente se agitaria hasta homogeneizar totalmente.

## Procedimiento 1

( procedimiento base )

Diagrama 1



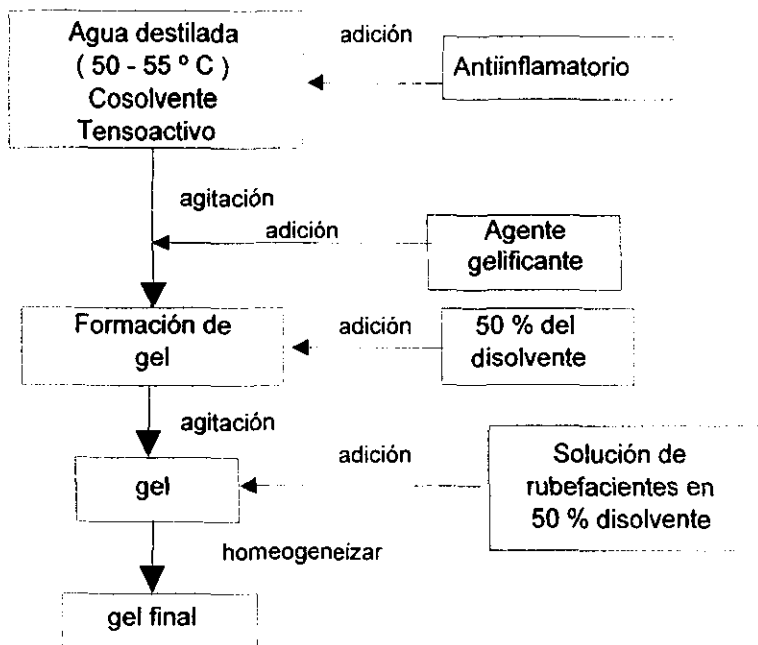
## Procedimiento 2

Fué semejante al anterior, pero en éste proceso, se calentó el agua a 50 – 55°C. Para facilitar la incorporación del agente gelificante.

### Procedimiento 3

#### Incorporación previa de cosolvente y tensoactivo

Diagrama 3

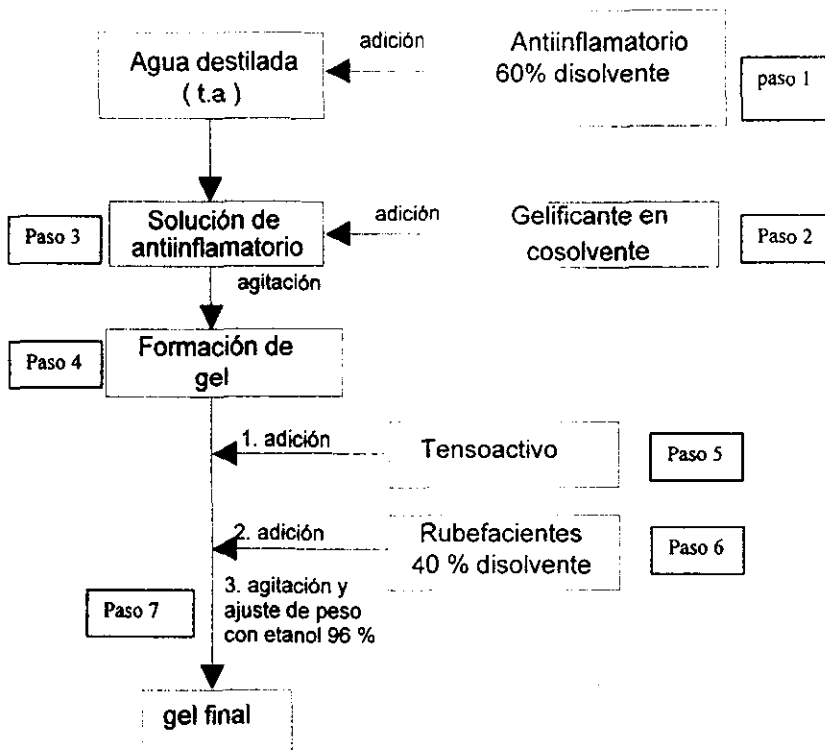


Se decidió adicionar cosolvente y tensoactivo en el agua con la finalidad de tenerlos en solución antes de formar el gel y favorecer la incorporación posterior de los rubefacientes, así como reducir la evaporación de los rubefacientes junto con el disolvente evitando que el gel se hiciera opaco durante el proceso de mezclado. Se empleó 50 % de disolvente para tener el gel hidroalcohólico y el otro 50 % sería para solubilizar con mayor rapidez al mentol y Salicilato de Metilo. Con este procedimiento aún se obtenían pequeños grumos que se eliminaban con una mayor velocidad de agitación, lo cual hacía que se atrapara aire en el gel y era necesario dejar reposar a éste para que saliera el aire atrapado.

## Procedimiento 4

### Humectación previa de agente gelificante

Diagrama 4



Para evitar los pequeños grumos que se formaban con el agente gelificante, se humectó previamente a éste en el cosolvente y se adicionó a la solución de antiinflamatorio, al cual se adicionó una parte de disolvente para formar el gel hidroalcohólico, y la otra parte se adicionaría a los rubefacientes para solubilizarlos. Con éste procedimiento se obtuvo un gel con mayor facilidad sin necesidad de calentar, además de tener buena apariencia física y viscosidad.

Una vez seleccionado el mejor procedimiento (Procedimiento 4), se fabricó un lote de 1 Kg de gel, el cual se acondicionó en tubos de flexilam ( material de empaque propuesto para su acondicionamiento y venta final), y se sometió a pruebas de ciclado ( 3.5 días a 4°C / 3.5 días a 40 °C ), por un periodo de 2 ciclos completos, lo anterior con la finalidad de ver si cumpliría con las pruebas de estabilidad acelerada para fines de registro a corto tiempo, así como ver la compatibilidad con el material de empaque.

## **C.2.2. OPTIMIZACIÓN DE PROCESO**

Debido a que no se observó alteración física del gel después de la prueba de ciclado, se concluyó, que la formulación era adecuada, por lo que el paso siguiente fue optimizar el proceso de manufactura, para lo cual se realizó un diseño experimental para obtener un gel que cumpliera con especificaciones preestablecidas. Se cuantificó el contenido de antiinflamatorio y de Salicilato de Metilo en el gel al final del proceso y considerando que se trataba de un gel formulado con un disolvente volátil, era necesario comprobar que las concentraciones finales de los principios activos, no se modificaban con el tiempo de agitación durante la adición de la mezcla de rubefacientes al gel formado ( ver procedimiento 4 paso 7 ), por lo cual se probaron las variables independientes que afectarían al producto, en sus niveles máximos y mínimos, éstas son: tiempo de mezclado y temperatura de la mezcla de rubefacientes, teniendo un diseño factorial  $2^2$ , cabe hacer mención que aún no se tenía validado el método analítico

para cuantificar el Mentol, por ello solamente se cuantificó en ese momento al antiinflamatorio y al Salicilato de Metilo.

Las variables probadas fueron las siguientes:

A = tiempo de mezclado durante la manufactura del gel

B = temperatura de la mezcla

Los niveles de las dos variables independientes se muestran en la tabla I y el diseño se representa en la tabla II

**Tabla I**  
**Niveles de las variables**

Variables independientes	Niveles	
	+	-
A tiempo de agitación ( min )	30	20
B Temperatura de la solución ( °C )	22	10

**Tabla II**  
**Diseño para las variables investigadas**

Experimento	Nivel de variable	
	A	B
1	+	+
2	+	-
3	-	+
4	-	-

La respuesta a determinar fue la concentración de principios activos al final del proceso, teniendo como hipótesis:



### **Para el rubefaciente**

**H<sub>0</sub>** : Concentración = 105 %

**H<sub>1</sub>** : Concentración  $\neq$  105 %

Nota: para estas pruebas se adicionó un exceso de 5 % de Salicilato de metilo.

### **Para el antiinflamatorio**

**H<sub>0</sub>** : Concentración = 100 %

**H<sub>1</sub>** : Concentración  $\neq$  100 %

Para este diseño experimental, se fabricaron lotes de 500 g de gel y se probaron las variables en sus puntos máximos y mínimos ( ver tabla II ), se realizaron las pruebas por duplicado, teniendo un total de 8 experimentos, la cuantificación de los activos se realizó en coordinación con el Departamento de Biofarmacia de La Facultad de Química mediante un método analítico que se diseñó en el mismo departamento.

Con los resultados obtenidos, y mediante un *software* (STAT GRAPHICS PLUS para Windows Versión 2.0.) se corrió un método estadístico para análisis de varianza, el cual nos muestra los efectos e interacciones de las variables probadas sobre el gel antiinflamatorio obtenido finalmente, y así se seleccionaron los valores óptimos de las variables, para obtener un gel que cumpliera con especificaciones.

# CAPÍTULO VI

## RESULTADOS

### ETAPA DE PREFORMULACIÓN Y FORMULACIÓN

#### 1. Selección de agente gelificante y concentración.

Como puede observar en la tabla 1, el principio activo es compatible con los derivados celulósicos, por lo que se eligió Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) para la manufactura del gel, con la cual se observó experimentalmente que formaba un gel con buena apariencia y viscosidad.

Los resultados para la selección de las concentraciones adecuadas de HPMC de acuerdo a las pruebas realizadas ( tabla 2 ), se muestran en la tabla 8.

**Tabla 8 Viscosidades de geles fabricados con diferentes concentraciones de Hidroxipropilmetilcelulosa ( HPMC)**

Concentración (%)	Viscosidad (cP)	Observaciones
1.6	30930	Fácil incorporación de HPMC
1.8	35550	Formación de pequeños grumos
2.0	85500	Difícil incorporación de HPMC, formación de muchos grumos

Las viscosidades se determinaron con el Viscosímetro Brookfiel modelo LVDV-II+ a 20 °C con la aguja No. 4 a 10 rpm ya que con estas condiciones se obtenía lectura en el viscosímetro.

## 2. Selección de cosolvente y su concentración

En la tablas 9 se muestran los resultados obtenidos de las formulaciones probando dos tipos de cosolventes.

**Tabla 9 Viscosidades y apariencia física de los geles probando dos tipos de cosolventes (glicerina y propilenglicol )**

<b>Formulación</b>	<b>Viscosidad ( Cp )</b>	<b>Apariencia del gel</b>	<b>Observaciones (después de la aplicación tópica )</b>
A	37230	opaco, homogéneo	humecta, deja pocos residuos en la piel
B	39180	opaco, homogéneo	humecta, deja muchos residuos en la piel
C	41280	opaco, homogéneo	humecta, deja muchos residuos en la piel
D	45150	Ligeramente opaco, homogéneo	humecta, deja pocos residuos en la piel
E	47040	Ligeramente opaco, homogéneo	humecta, deja pocos residuos en la piel
F	56170	Ligeramente opaco, homogéneo	humecta, deja muchos residuos en la piel

### 3. Selección de disolvente y su concentración

En la tabla 10 se muestran los resultados obtenidos probando dos tipos de disolventes.

**Tabla 10 Resultados de viscosidad y apariencia de los geles con los disolventes probados.**

Disolvente	Viscosidad (cP)	Apariencia del gel	Observaciones
G	56700	homogéneo, ligeramente opaco	ligera sensación de ardor en la piel
H	38335	homogéneo, ligeramente opaco	ligera sensación de ardor en la piel
I	30200	homogéneo, ligeramente opaco	ligera sensación de ardor en la piel
J	50200	homogéneo, translúcido	sensación de frescura en la piel
K	50940	homogéneo, translúcido	sensación de frescura en la piel
L	52890	homogéneo, translúcido	sensación de frescura en la piel

### 4. Formulación tentativa del gel

En la tabla 11 se muestran los resultados obtenidos del gel elaborado con la fórmula seleccionada.

**Tabla 11 Resultados del gel fabricado con la formulación seleccionada**

Disolvente	Viscosidad (cP)	Apariencia del gel	Observaciones
M	44915	translúcido, homogéneo	Tendencia a opacarse al evaporarse el disolvente

## 5. Selección de agentes tensoactivos y concentración.

En la tabla 12 se muestran los resultados de las pruebas obtenidas con la incorporación de agentes tensoactivos para mantener al gel transparente durante el proceso de manufactura.

**Tabla 12 Grado de turbidez de los geles**

Letra	Grado de turbidez
N	++
O	+++
P	+
Q	++
R	+++
S	+++

+++ medianamente turbio

++ ligeramente turbio

+ translúcido

## ETAPA DE OPTIMIZACIÓN

### Orden de adición de componentes

El procedimiento óptimo de fabricación fue el No. 4, debido a que se incorporaba con mayor facilidad a los excipientes y principios activos, sin formación de grumos teniendo un gel con buena apariencia física y viscosidad, en comparación con los otros procedimientos con los cuales se obtenía un gel grumoso y era necesaria una mayor agitación con la consecuente incorporación de aire en el gel.

### Prueba de ciclado

Con la prueba de ciclado realizada al gel obtenido con el procedimiento 4 y acondicionado en tubos de flexilam, se obtuvieron los siguientes resultados:

CONDICIONES	VISCOSIDAD cp	PH	APARIENCIA FÍSICA
Inicial	26,350	4.2	Gel homogéneo, translúcido
Temperatura ambiente	26,300	4.2	Gel homogéneo, translúcido
3.5 días 4 °C/ 3.5 días 40 ° C ( ciclado 1 )	27,000	4.2	Gel homogéneo, translúcido
Temperatura ambiente	23,500	4.6	Gel homogéneo, translúcido
3.5 días 4 °C/ 3.5 días 40 ° C ( ciclado 2 )	27,200	4.8	Gel homogéneo, translúcido

## Optimización de Proceso

Mediante el diseño experimental realizado, probando las variables controlables, se obtuvieron las siguientes respuestas:

1.- Concentración de Salicilato de Metilo en %, en el gel al final de la manufactura

2.- Concentración del antiinflamatorio en %, en el gel al final de la manufactura

El efecto del tiempo de agitación (  $X_1$  ) y temperatura (  $X_2$  ) sobre las concentraciones de los principios activos, se representan en la siguiente tabla:

Tabla III

Experimento No.	Conc. Salicilato de metilo ( % )	Conc. antiinflamatorio ( % )
1	106.6	100.7
2	97.8	91.0
3	106.5	98.6
4	104.5	99.5
5	108.3	99.8
6	99.0	89.7
7	106.7	99.3
8	106.0	99.6

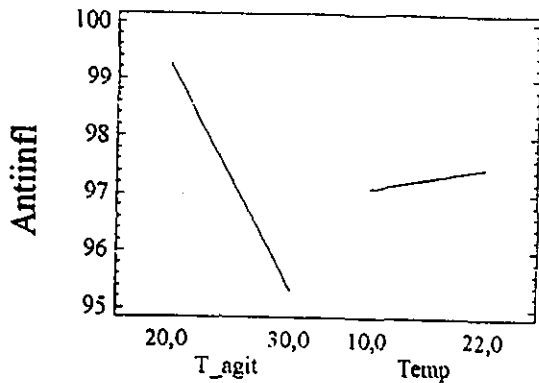
El análisis de los datos se llevó a cabo mediante un análisis de varianza, empleando un paquete estadístico " STAT-GRAPHICS versión 2.0", ( ver discusión de resultados ).

Además se obtuvieron las gráficas que muestran la superficie optima de respuesta, donde se puede ver la forma en que influyen las variables probadas ( tiempo de agitación y temperatura de la mezcla ) sobre las concentraciones finales de los principios activos. ( ver gráficas A,B,C,D,E y F )

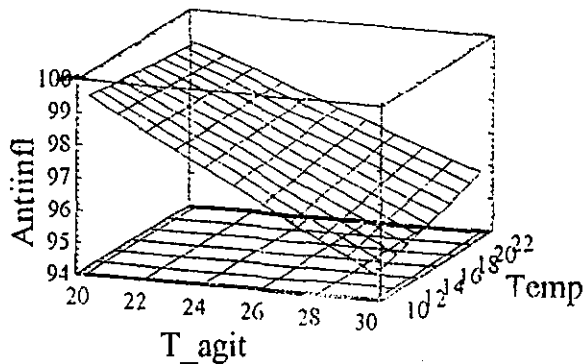
Con todas las pruebas realizadas y con los resultados obtenidos, se realizó el procedimiento de fabricación para el lote de escalamiento, el cual se describe a continuación.



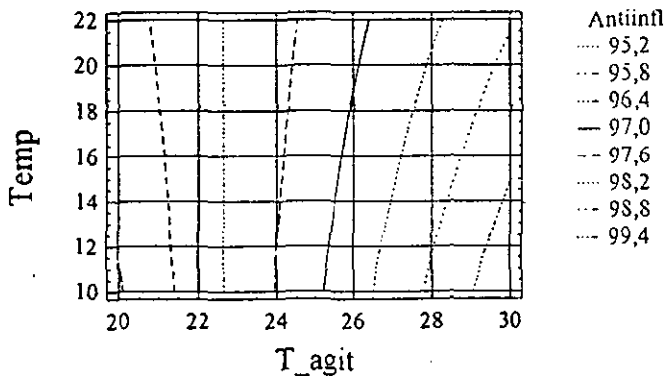
# INFLUENCIA DE LAS VARIABLES EXPERIMENTALES SOBRE LA CONCENTRACIÓN FINAL DE ANTIINFLAMATORIO EN EL GEL.



**Gráfica A.** Efectos Principales de las variables Sobre la concentración final de antiinflamatorio.

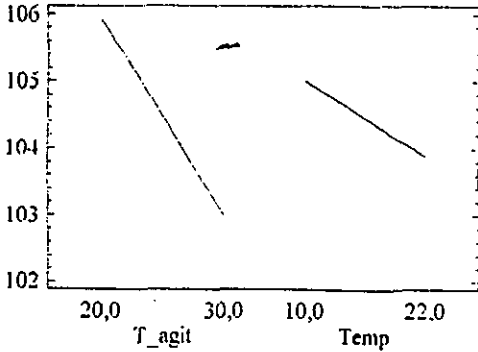


**Gráfica B.** Superficie de Respuesta Estimada.

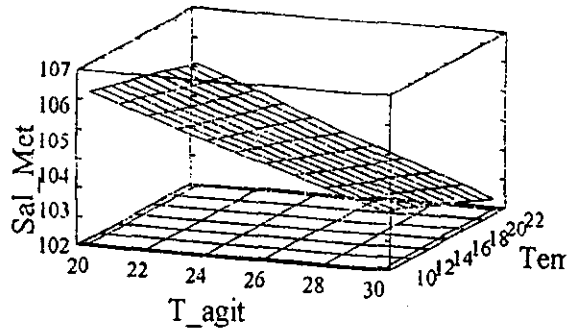


**Gráfica C.** Contornos de la Superficie de Respuesta Estimada

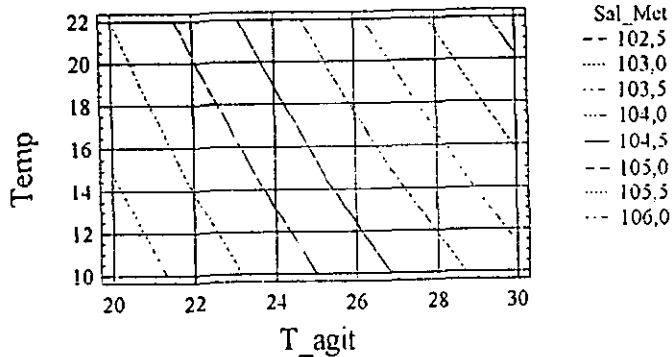
# INFLUENCIA DE LAS VARIABLES EXPERIMENTALES SOBRE LA CONCENTRACIÓN FINAL DE SALICILATO DE METILO EN EL GEL.



**Grafica D.** Efectos Principales de las variables Sobre la concentración final de Salicilato de metilo.



**Grafica E.** Superficie de Respuesta Estimada.



**Gráfica F.** Contornos de la Superficie de Respuesta Estimada

## Procedimiento de fabricación

GEL ANTIINFLAMATORIO

Fecha:

Página: 1 de 5

Escrita por:

Teresa Espino F.



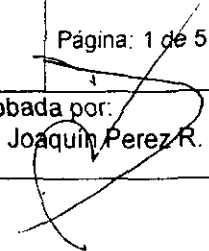
Revisada por:

Q.F.B. Javier R. García



Aprobada por:

I. Q. Joaquín Pérez R.



### I. COMPOSICION.

MATERIA PRIMA	g / 100 g	Kg / 100 Kg
(1) Antiinflamatorio	5.00000	5.00
(2) Salicilato de Metilo	10.00000	10.00
(3) Mentol	3.00000	3.00
(4) Propilenglicol	15.00000	15.00
(5) Hidroxipropilmetilcelulosa	1.80000	1.80
(6) Tween 20	1.00000	1.00
(7) Agua desmineralizada	29.00000	29.00
(8) Alcohol Etilico 96 % c.b.p.	100.00000	100.00

<b>GEL ANTIINFLAMATORIO</b>	Fecha:	Página: 2 de 5
-----------------------------	--------	----------------

**II. PROCESO DE FABRICACIÓN.**

**A. EQUIPO Y MAQUINARIA.**

1. Tanque de preparación de 100 Lt  
Marca: Molto Mat
2. Recipientes de acero inoxidable con capacidad de 10, 20 y 30 lts.
3. Agitador con propela marina.

**B. MEDIDAS NECESARIAS**

1. Verificar que los pesos de las materias primas indicadas en la orden de fabricación estén correctos.
2. Todos los equipos empleados en la fabricación, deberán ser de acero inoxidable, verificar que estén limpios y secos.
3. Verificar que el material a utilizar esté limpio y seco.
4. Se deberá seguir estrictamente el orden de adición descrito en éste procedimiento.

**III. MANUFACTURA**

1. En un tanque de acero inoxidable de 100 litros de capacidad, provisto de agitación, adicionar

AGUA DESMINERALIZADA ..... 29.00 Kg  
 ALCOHOL ETÍLICO 96 % ..... 21.00 Kg

Mezclar durante 10 minutos.

Hora inicio: \_\_\_\_\_ Hora término: \_\_\_\_\_

Realizó: \_\_\_\_\_ Verificó: \_\_\_\_\_

2. Adicionar lentamente con agitación constante:

ANTIINFLAMATORIO ..... 5.00 Kg

Mezclar durante 15 minutos o hasta completa disolución.

Hora inicio: \_\_\_\_\_ Hora término: \_\_\_\_\_

Realizó: \_\_\_\_\_ Verificó: \_\_\_\_\_

3. En un recipiente de acero inoxidable con capacidad de 20 Kg adicionar:

PROPILENGLICOL ..... 15.00 Kg  
 HIDROXIPROPILMETILCELULOSA ..... 1.80 Kg

Mezclar durante 10 minutos

adicionar la mezcla a la solución del paso No. 2 con agitación constante. Mezclar durante 15 minutos o hasta completa incorporación.

Hora inicio: \_\_\_\_\_ Hora término: \_\_\_\_\_

Realizó: \_\_\_\_\_ Verificó: \_\_\_\_\_

4. En un recipiente de acero inoxidable de 20 litros de capacidad, adicionar:

TWEEN 20 ..... 1.00 Kg

Mezclar durante 10 minutos o hasta completa disolución.

Hora inicio: \_\_\_\_\_ Hora término: \_\_\_\_\_

Realizó: \_\_\_\_\_ Verificó: \_\_\_\_\_

5. Adicionar lentamente la solución del paso No. 4 al tanque de preparación y mezclar durante 20 minutos a velocidad baja para evitar la incorporación de aire al gel

Hora inicio: \_\_\_\_\_ Hora término: \_\_\_\_\_

Realizó: \_\_\_\_\_ Verificó: \_\_\_\_\_

6. En un tanque de acero inoxidable de 30 litros de capacidad, adicionar:

ALCOHOL ETÍLICO 96 % ..... 14.00 Kg

SALICILATO DE METILO. .... 10.00 Kg

MENTOL ..... 3.00 Kg

Mezclar durante 10 minutos o hasta completa disolución.

Hora inicio: \_\_\_\_\_ Hora término: \_\_\_\_\_

Realizó: \_\_\_\_\_ Verificó: \_\_\_\_\_

7. Adicionar lentamente con agitación constante la solución del paso No. 6 al gel del paso No. 5 y mezclar durante 10 minutos.
8. Ajustar el peso del gel a 100.00 Kg con alcohol etílico 96 % y mezclar durante 10 minutos.

#### IV. CONTROLES DURANTE LA FABRICACION

Aspecto: Gel viscoso, claro, libre de partículas en suspensión.

pH: 4.0 - 5.5

Viscosidad: 25 000 – 35 000 cps

Finalmente se fabricaron tres lotes piloto de gel antiinflamatorio de 15 Kg cada uno, los cuales se acondicionaron en tubos de flexilam \* y se sometieron a pruebas de estabilidad ( 30 °C y 40°C / 75 % HR )para fines de registro del producto ante Secretaría de Salud.

Estos lotes fueron analizados por el personal de Asistencia Técnica de la empresa, reportandose estabilidad física química y microbiológica, cabe mencionar que no se adicionaron conservadores debido a que el etanol además de actuar como disolvente también actuaría como conservador.

Como los resultados fueron favorables, se decidió fabricar el primer lote de producción.

\*Tubo de flexilam:

tapa de polipropileno

hombro de polietileno de alta densidad

cuerpo del tubo de flexilam compuesto por polietileno, copolimero y aluminio.

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



# CAPÍTULO VII

## DISCUSIÓN DE RESULTADOS

### ETAPA DE PREFORMULACIÓN Y FORMULACIÓN

#### 1. Selección de agente gelificante y concentración.

Para el desarrollo de éste gel, se probaron diversos agentes gelificantes, entre ellos carbopoles, los cuales mostraron incompatibilidad en forma inmediata, debido a que al adicionar la solución al 5 % del antiinflamatorio al gel formado, se enturbiaba y precipitaba quedando una masa "chiclosa" de color blanco.

Se probaron también otros gelificantes, como metacrilatos y clatratos de glicerilo en geles ya preparados comercialmente, los cuales también presentaron incompatibilidad con el antiinflamatorio, presentándose un enturbiamiento del gel con la posterior separación de fases.

Los derivados celulósicos mostraron compatibilidad con el antiinflamatorio, por lo que se seleccionó la Hidroxipropilmetilcelulosa ( HPMC ), debido a que se obtenía un gel con buena apariencia física en comparación con los obtenidos con los otros derivados celulósicos, posteriormente se determinó su concentración adecuada.

Se observó que con 1.6 % de concentración se obtenía un gel poco viscoso, no adecuado para uso tópico, con 1.8 % el gel presentaba una viscosidad apropiada para uso tópico y con 2.0 % el gel era demasiado viscoso.

Durante la manufactura de los mismos se observó que a concentraciones mayores de 1.7 % existe la tendencia a la formación de grumos, es decir no se incorpora totalmente la HPMC, requiriendo de un mayor tiempo de agitación para incorporarla totalmente.

## **2. Selección de cosolvente y su concentración.**

Como puede observarse en la tabla 9 los geles obtenidos con glicerina (formulaciones A, B y C), muestran una menor viscosidad en comparación con los formulados con propilenglicol ( formulaciones D, E y F), por lo que se prefirió a éste último como un cosolvente adecuado para incorporar a los rubefacientes, además de que se obtiene un gel translúcido, esto se debió a que el propilenglicol es relativamente menos polar que la glicerina, teniendo con ello una mejor incorporación de los rubefacientes.

También se realizó una rápida evaluación tópica en el dorso de la mano de personas con edad entre 25 a 30 años de edad, notando que los geles formulados con glicerina dejan mayor cantidad de residuos en la piel que los formulados con propilenglicol, cabe mencionar que el propilenglicol además de ser un buen cosolvente, es también un humectante, teniendo buenos resultados con una concentración del 15 %, debido a que se tiene una viscosidad adecuada para uso tópico.

## **3. Selección de disolvente y su concentración.**

De acuerdo a los resultados obtenidos (ver tabla 10), se observa que con alcohol isopropílico se obtienen geles con menor viscosidad ( formulaciones G, H, I ) en comparación con los obtenidos con alcohol etílico ( formulaciones J, K, L ), por lo

que se prefiere un gel con mayor viscosidad, ya que al adicionar los rubefacientes se disminuirá la viscosidad del gel, además los geles formulados con alcohol etílico tienen la característica de ser translúcidos, a diferencia de los que tienen alcohol isopropílico.

En la evaluación tópica de los geles, se percibe una ligera sensación de ardor con los formulados a base de alcohol isopropílico y con los de alcohol etílico, se percibe una sensación de frío. Por ello se eligió al alcohol etílico como disolvente adecuado a una concentración de 35 % y se obtendría de ésta forma un gel con viscosidad adecuada con la incorporación posterior de rubefacientes.

#### **4. Formulación tentativa del gel**

Una vez seleccionada la mejor formulación se fabricó el gel, el cual; mostraba buena apariencia física, aunque se presentaba un rápido enturbiamiento por la evaporación del disolvente, por lo cual se decidió adicionar agentes tensoactivos que ayudaran a la incorporación de los rubefacientes y retenerlos en la mezcla durante el proceso de agitación además de se mantenían las características organolépticas especificadas.

#### **5. Selección de tensoactivos y concentración.**

Con los resultados obtenidos ( ver tabla 12 ), se eligió al Tween 20 como agente tensoactivo que ayuda a la solubilización de los rubefacientes, teniendo con el un gel homogéneo, translúcido y cristalino por más tiempo, cabe hacer mención que no se estimó el tiempo en que éste permaneció translúcido.

## ETAPA DE OPTIMIZACIÓN DE PROCESO

### ORDEN DE ADICIÓN DE COMPONENTES

En ésta etapa se estableció el orden de adición de los componentes en forma adecuada, con el fin de obtener un gel con las mejores características tanto físicas como químicas, con el procedimiento 1, se obtenía un gel con grumos, requiriendo de una mayor velocidad de agitación en el mezclado, así como de mayor tiempo de agitación para incorporar totalmente al agente gelificante, para evitar lo anterior, se propuso calentar previamente la solución acuosa (procedimiento 2), a fin de lograr la incorporación total del agente gelificante, teniendo buenos resultados, aunque aún se requería de una máxima agitación para disminuir los grumos formados.

Debido a que al adicionar la solución de rubefacientes, se presentaba un enturbiamiento del gel, se decidió adicionar previamente al agente tensoactivo, a fin de favorecer la posterior incorporación de rubefacientes ( procedimiento 3 ).

Debido a que todavía se mantenía el problema de incorporación del agente gelificante, se decidió humectarlo previamente, y adicionar el agente tensoactivo un paso antes de la incorporación de los rubefacientes, teniendo con ello la formación del gel en menor tiempo, debido a que se incorporaba el agente gelificante en forma inmediata, sin formación de grumos y además el tensoactivo ayudaba a solubilizar a los rubefacientes (los cuales estaban emulsionados en el disolvente), facilitando su incorporación, además se puede trabajar a temperatura ambiente, disminuyendo el tiempo de fabricación. ( Procedimiento 4 )

Con la prueba de ciclado, se verificó la estabilidad física del gel y se concluyó que la formulación era la adecuada, debido a que el gel se mantuvo estable durante este periodo de prueba. El paso siguiente fue la optimización del proceso de manufactura, para el cual se evaluaron las variables críticas que pudieran alterar la concentración final de los principios activos al final de la fabricación del gel.

Los efectos de las diferentes combinaciones de: temperatura de la mezcla desde el inicio de la manufactura del gel y el tiempo de agitación de la mezcla después de la adición de los rubefacientes, sobre la concentración final de los principios activos se presentan en las tablas IV y V.

El análisis de los datos se llevó a cabo utilizando un paquete estadístico de análisis de varianza, las siguientes tablas muestran cada uno de los efectos y las interacciones estimadas:

## Para el antiinflamatorio

Tabla IV Análisis de varianza para el Antiinflamatorio

Fuente de variación	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrado medio	Valor de P
A: Tiempo de agitación	31.205	1	31.205	0.2840
B: Temperatura	0.245	1	0.245	0.9155
AB	1.125	1	1.125	0.8207
Bloque	43.245	1	43.245	0.2230
Error total	55.255	3	18.4183	
Total	131.075	7		

Los coeficientes de regresión obtenidos fueron:

Constante = 111.683

A: Tiempo de agitación = -0.595

B: Temperatura = -0.283333

AB = 0.0125

La ecuación para el modelo es la siguiente:

Antiinflamatorio = 111.683 – 595 × Tagit – 0.283333 × Temp + 0.0125 × Tagit × Temp

Para el Salicilato de metilo:

Tabla V Análisis de varianza para Salicilato de Metilo

Fuente de variación	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrado medio	Valor de P
A: Tiempo de agitación	17.405	1	17.405	0.2843
B: Temperatura	2.42	1	2.42	0.6609
AB	0.125	1	0.125	0.9192
Bloque	55.125	1	55.125	0.1036
Error total	30.865	3	10.2883	
Total	105.94	7		

Los coeficientes de regresión obtenidos fueron:

Constante = 111.625

A: Tiempo de agitación = -0.228333

B: Temperatura = 0.0125

AB = 0.00416667

La ecuación para el modelo es:

Sal-Met:  $111.625 - 0.228333 \times \text{Tagit} + 0.0125 \times \text{Temp} - 0.00416667 \times \text{Tagit} \times \text{Temp}$

En base a los resultados obtenidos en esta etapa de optimización, notamos que tanto el tiempo de agitación como la temperatura de la mezcla, influyen directamente sobre la concentración final de los principios activos en el gel, por lo

cual se rechaza la hipótesis nula (  $H_0$  ) planteada anteriormente y se acepta la hipótesis alterna (  $H_1$  ),y de acuerdo a los coeficientes de regresión obtenidos, se concluye que hay mayor influencia de las variables sobre la concentración final del antiinflamatorio que sobre la del Salicilato de metilo, aunque lo ideal habría sido el cuantificar también la concentración final del mentol para tener mayor seguridad de la conclusión.( 24 )

También mediante el paquete estadístico se obtuvieron las superficies óptimas de respuesta lo cual nos sirve para ver como pueden influir las variables probadas en la concentración final de nuestros principios activos. ( ver gráficas A – F ).

En la gráfica A donde se muestran los efectos de las variables sobre la concentración final del antiinflamatorio, se observa que con un tiempo de agitación de 30 minutos, se obtiene finalmente una concentración de antiinflamatorio de aproximadamente el 95 % y con un tiempo de agitación menor ( 20 minutos ), se obtiene arriba del 99 % de la concentración.

En teoría en base a las propiedades físico químicas, se volatilizaría primero el alcohol y posteriormente el Salicilato de Metilo junto con el alcohol, quedando el antiinflamatorio en mayor proporción, pero de acuerdo a la gráfica A ocurre lo contrario, por lo tanto se deduce que a mayor tiempo de agitación el antiinflamatorio se está diluyendo con respecto a los rubefacientes, ya que si se evapora el etanol se esta concentrando el Salicilato de Metilo y el Mentol (recordar que se adicionó un agente tensoactivo para disminuir la evaporación de los rubefacientes junto con el alcohol ), lo ideal hubiera sido el poder cuantificar al



mentol para corroborar lo anterior, pero desafortunadamente aún no se tenía validado el método analítico para cuantificar a este activo.

En cuanto a la temperatura de trabajo, se deduce que no hay gran influencia con respecto a la concentración final del antiinflamatorio, debido a que trabajando en el rango entre 10 - 22 ° C, se obtiene alrededor del 97 % de concentración final de este activo.

En la gráfica B se observa que el tiempo de agitación tiene mayor influencia sobre la concentración final del antiinflamatorio, que la temperatura de la mezcla.

Si se quisiera obtener una concentración óptima al final del proceso, con las gráficas de superficie de respuesta estimada, se pueden seleccionar tanto la temperatura como el tiempo de agitación óptimos para obtener la concentración deseada del antiinflamatorio ( gráfica C ).

Con respecto a la concentración de Salicilato de Metilo ( ver gráfica D ), se observa en la gráfica de Efectos Principales de las Variables, que no hay demasiada influencia de éstas variables con respecto a la concentración final del rubefaciente ( recordar que se adicionó un 105 % de rubefaciente ), por lo que se observa que con un tiempo de agitación de 20 minutos, la concentración está arriba del 105 % y con un tiempo de agitación de 30 minutos la concentración está cercana al 103%, así mismo manteniendo la temperatura de la mezcla a 10 ° C se obtiene una concentración aproximada de 105 % y con una temperatura de 22°C (temperatura ambiente) alrededor de 104 %, por lo cual se deduce que no hay grandes interacciones de las variables sobre la concentración final del rubefaciente.

En la gráfica de La Superficie de Respuesta ( gráfica E ),se observa que el tiempo de agitación influye más que la temperatura de la mezcla.

Si se requiere obtener una concentración ideal de Salicilato de metilo al final de la manufactura, se pueden seleccionar los valores óptimos de las variables ( tiempo de agitación y temperatura de la mezcla ) con ayuda de la gráfica F.

Finalmente se concluye que a mayor tiempo de agitación se tiene menor concentración de antiinflamatorio y Salicilato de metilo y con una temperatura entre 10 y 22 °C no hay una influencia significativa en cuanto a la concentración final de activos, por lo tanto se puede trabajar a temperatura ambiente y con un tiempo de agitación menor a 30 minutos después de la adición de los rubefacientes.

# CAPÍTULO VIII

## CONCLUSIONES

De los resultados obtenidos durante los estudios de preformulación, para la elaboración del gel antiinflamatorio, se observó que el principio activo (derivado diazódico en forma de clorhidrato), reaccionaba con agentes gelificantes que tenían grupos carboxilos en su estructura, tal es el caso de los carbopoles y otros agentes gelificantes comerciales, por lo que con los derivados celulósicos, se muestra una compatibilidad, teniendo un gel con excelentes características tanto físicas como químicas con la HPMC, incluso con los rubefacientes.

En la selección de los demás excipientes, se observó que los principios activos, presentaban compatibilidad entre ellos, permaneciendo la formulación estable tanto física como químicamente.

Posteriormente se determinó el proceso de manufactura más adecuado, por medio del cual se obtuviera un gel estable que cumpliera con las características de calidad preestablecidas para un mejor aprovechamiento de los recursos materiales de la empresa, para ello fue necesario realizar un diseño experimental estadístico, donde se estudiaran los efectos de dos factores controlables ( tiempo de agitación y temperatura de la mezcla ), sobre la respuesta ( concentración final de antiinflamatorio y rubefaciente ). Se determinó también si hay una interacción significativa entre estos dos factores, finalmente con las respuestas obtenidas del diseño experimental, se concluye que si se trabaja a temperatura ambiente no hay

disminución de concentración de principios activos en forma significativa, y con un tiempo de agitación de preferencia menor a 30 minutos, se obtiene una concentración final adecuada de principios activos.

Con todo lo anterior se pudo diseñar finalmente el proceso de manufactura ideal para un lote de escalamiento, teniendo la seguridad de que el producto final sería estable física y químicamente, además se aprovecharían al máximo los recursos humanos y materiales de la empresa debido a que al trabajar a temperatura ambiente, los costos de manufactura se reducen ya que no se requiere de energía para calentar, y el tiempo de agitación que puede ser entre 20 y 30 minutos después de la incorporación de los rubefacientes es el adecuado para la obtención de un gel con excelentes características de calidad.

# CAPÍTULO X

## BIBLIOGRAFÍA

1. Handbook of Nonprescription Drugs American Pharmaceutical Association eleventh edition. Washington D.C. ( 1993 ) pp. 75-85
2. Lieberman R. Lachman L. " Pharmaceutical Dosage Forms" Disperse Systems. Vol 2 Marcel Dekker, Inc. New York ( 1989 ) pp 495-503
3. FEUM. Sexta edición. Secretaría de Salud México 1994 pp. 17
4. Lachman L. Lieberman A " The Theory and Practice of Industrial Pharmacy" Third Edition. De. LEA and Febiger, Philadelphia, USA, 1986 pp. 589, 549
5. BF Goodrich. Información técnica de carbopoles. 1994
6. Farmacopea De Los Estados Unidos Mexicanos. Quinta edición. México 1988 pp. 567
7. Kumar V. and Banker G " Chemically Modified Cellulosic Polymers " Drug Development and Industrial Pharmacy 19 ( 1 & 2 ), 1 - 31 ( 1993 )
8. Cellulose and Its Derivatives. Folleto Informativo. Aqualon.
9. Vennat B, et al " Comparison of the physical Stability of Astringent hidrogels based on cellulose derivatives ". Drug Development and Industrial Pharmacy, 21 (5), 559-570 ( 1995 )
10. Muñiz G.A., " Preformulación de formas farmacéuticas sólidas ", Memorias de La Conferencia, Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos México, A.C., Julio, 1993, pp 1-43.
11. García R.J., " Preformulación de Formas Farmacéuticas líquidas". Memorias de la Conferencia, Colegio Nacional de Químicos Framacéuticos Biólogos México, A.C., Agosto, 1993, pp 1-39.

12. Poole, J.W., " Preformulación ". McNeil Consumer Products, FMC Corporation, 1982, pp. 1-12.
13. Hussain A.S, Shivanand P, Johnson R " Application Of Neural Computing in Pharmaceutical Product Development Computer Aided Formulation Design " Drug Development and Industrial Pharmacy 20 8 19 ) , 1739 – 1752 ( 1994 ).
14. Perry R. H. and Chilton ., " Biblioteca del Ingeniero Químico ". Quinta edición Mc Graw- Hill. Vol 1, 2 - 87 México 1986
15. Sucker H. " The Use of Optimization Techniques in Pharmaceutical Development " DrugDevelopment and Industrial Pharmacy 15 ( 6 - 7 ) 1021 - 1028 ( 1989)
16. G. Stretsko "statistical Experimental Design and Its application to Pharmaceutical Development Problems " . Drug Development and Industrial Pharmacy 12, 1109-1123 ( 1986 )
17. Montgomery D.C. " Design and Analysis of Experiments " Third edition. John Wiley & Sons . Singapore 1991
18. Lorenzen T. J and Anderson V. I "Design of Experiments". Marcel Dekker. Inc. New York 1993
19. The Merk Index. Twelfth edition. Published by Merck Research Laboratories Whitehouse Station N.J. USA ( 1996 )
20. Martindale W. " The Extra Pharmacopeia " Twenty ninth edition. London, The Pharmaceutical Press (1989)
21. Wade A and Weller P.J " Handbook of Pharmaceutical Excipients " Second edition. American Pharmaceutical Association. London ( 1994 )
22. The Essential oils by Ernest Guenther. Vol. 2 Third Printing. D. Van Nostrand Company. USA ( 1949 ) pp. 640-641
23. USP 23 " The National Formulary United States Pharmacopeia ". convention, inc. Printey by Rand McNally 1995
24. Probabilidad y Estadística para Ingenieros R.E. Walpole and Myers.Tercera edición. Editorial Interamericana. México 1989 pp. 292, 462-471, 506-509, 537-548, 572-577.