



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

GEL CON DICLOFENACO SÓDICO Y CLORHIDRATO  
DE LIDOCAÍNA

# TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE :  
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA :

LUIS JAVIER URBINA RAMÍREZ



EXAMENES PROFESIONALES  
FAC. DE QUÍMICA

MEXICO, D.F.

2004



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: JUAN MANUEL RODRÍGUEZ.**

**VOCAL: ERNESTINA HERNÁNDEZ GARCÍA.**

**SECRETARIO: EDUARDO JIMENEZ LEYVA.**

**1er SUPLENTE: RAÚL LUGO VILLEGAS**

**2do SUPLENTE: ELIZABETH ADRIANA BRITO HERNÁNDEZ**

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:**

1. LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA, FACULTAD DE QUÍMICA, EDIFICIO "A", PLANTA BAJA, UNAM. TEL 5622-3733.

**Nombre completo y firma del asesor del tema.**

**M. en C. Ernestina Hernández García.**



**Nombre y firma del sustentante.**

**Luis Javier Urbina Ramírez.**



## **ÍNDICE GENERAL**

<b>INTRODUCCIÓN</b>	Pág. 1
<b>CAPÍTULO 1</b>	
<b>GENERALIDADES</b>	
1.1 AINES	Pág. 5
1.1.1 MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS	Pág. 5
1.2 INFLAMACIÓN	Pág. 7
1.3 ARTRITIS REUMATOIDE	Pág. 7
1.4 ANESTÉSICOS LOCALES	Pág. 14
1.4.1 MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS ANESTÉSICOS LOCALES	Pág. 16
1.5 ANATOMÍA DE LA PIEL	Pág. 17
1.6 ABSORCIÓN PERCUTÁNEA. RUTAS DE PENETRACIÓN	Pág. 22
1.7 FACTORES DE PENETRACIÓN DE LA PIEL	Pág. 23
1.8 FORMAS FARMACÉUTICAS. GELES	Pág. 23
1.9 MONOGRAFÍA DEL DICLOFENACO SÓDICO	Pág. 26
1.10 MONOGRAFÍA DEL CLORHIDRATO DE LIDOCAÍNA	Pág. 28
1.11 REACTIVOS	Pág. 30
1.12 DETERMINACIÓN DE PRODUCTOS DE DEGRADACIÓN DE PRINCIPIOS ACTIVOS	Pág. 32
1.13 PROTOCOLO DE ESTABILIDAD	Pág. 34
1.14 ETAPAS DEL DESARROLLO FARMACÉUTICO	Pág. 36
1.15 ETIQUETADO DE MEDICAMENTOS	Pág. 37

## **CAPÍTULO 2**

### **METODOLOGÍA EXPERIMENTAL**

2.1 MATERIALES Y REACTIVOS	Pág. 38
2.1.1 ESTÁNDAR DE DICLOFENACO	Pág. 38
2.1.2 REACTIVOS	Pág. 38
2.2 EQUIPO	Pág. 39
2.3 PREPARACIÓN DE SOLUCIONES	Pág. 39
2.3.1 SOLUCIONES REACTIVO	Pág. 39
2.4 ESTUDIOS DE PREFORMULACIÓN	Pág. 40
2.4.1 CARACTERIZACIÓN DE PRINCIPIOS ACTIVOS. SOLUBILIDAD	Pág. 40
2.4.2 ESTABILIDAD DE PRINCIPIOS ACTIVOS	Pág. 40
2.4.3 DETERMINACIONES DE PUNTO DE FUSIÓN	Pág. 41
2.4.4 DETERMINACIÓN DE PRODUCTOS DE DEGRADACIÓN DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS	Pág. 41
2.5 FORMULACIONES PLANTEADAS	Pág. 43
2.6 METODOLOGÍA EXPERIMENTAL. ELABORACIÓN FARMACÉUTICA	Pág. 46
2.7 LÍMITES DE ACEPTACIÓN	Pág. 47
2.8 ESTUDIOS DE ESTABILIDAD	Pág. 47

## **CAPÍTULO 3**

### **RESULTADOS Y ANÁLISIS**

3.1 ESTUDIOS DE PREFORMULACIÓN	Pág. 49
3.1.1 CARACTERIZACIÓN DE PRINCIPIOS ACTIVOS. SOLUBILIDAD	Pág. 49
3.1.2 ESTABILIDAD DE PRINCIPIOS ACTIVOS	Pág. 49
3.1.3 DETERMINACIONES DE PUNTO DE FUSIÓN	Pág. 50
3.1.4 DETERMINACIÓN DE PRODUCTOS DE DEGRADACIÓN DE PRINCIPIOS ACTIVOS	Pág. 50
3.2 FORMULACIONES ACEPTADAS	Pág. 54
3.3 VISCOSIDAD	Pág. 55

3.4 LÍMITES DE ACEPTACIÓN Y FORMULACIÓN FINAL	Pág. 56
3.5 APARIENCIA, pH Y CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS	Pág. 58
3.6 ETIQUETADO DEL PRODUCTO TERMINADO	Pág. 62
<b>CAPÍTULO 4</b>	
<b>CONCLUSIONES</b>	Pág. 63
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	Pág. 64
<b>ANEXO 1</b>	Pág. 66

**A Dios...**

Doy gracias por permitirme terminar mi carrera y darme la dicha de tener a personas hermosas a mi lado como son mis padres, mis hermanos, y amigos.

**A mi padre...**

Que con su esfuerzo y trabajo me cobijó bajo su brazo,

**A mi madre...**

Que me dió la vida y su amor incondicional, a ellos que son muy importantes para mi, les estoy profundamente agradecido por lo que soy.

**A mis hermanos, Mariana, Edson, y Julio...**

Les doy gracias por su apoyo, comprensión, amor, confianza y por tenerlos a mi lado en las buenas y malas.

**A mis amigos...**

En especial aquellos con quienes compartí mi bachillerato, les doy gracias por depositar en mi su confianza, lealtad y cariño, y así mismo el permitirme conocerlos y sentirme orgullosos de tenerlos.

**Amigos y amigas...**

Personas maravillosas que conocí en la Facultad de Química, les doy gracias por su apoyo y cariño desinteresado

Gracias al personal de la sección de Contaminación Ambiental del CCA de la UNAM.

A todos aquellos que me faltaron por nombrar y que siempre están en mi mente, gracias infinitamente.

La Artritis Reumatoide, es una enfermedad crónica sistémica, que se manifiesta primariamente por artritis inflamatoria, que involucra con más frecuencia las pequeñas articulaciones periféricas en forma simétrica. La Artritis Reumatoide se caracteriza por la presencia de modificaciones anormales, patológicas, producidas por una inflamación de las articulaciones que perturban el libre funcionamiento de éstas.

El daño producido en el cartílago, o su destrucción, impide o dificulta la movilidad de la articulación y produce intensos dolores cuando se efectúa algún movimiento. La enfermedad también puede afectar los sistemas cardiovascular, hematológico, pulmonar y los ojos.

Los ligamentos distendidos o desgarrados, hacen que la movilidad sea excesiva, lo cual tiene como consecuencia una pérdida de la solidez de la articulación<sup>1</sup>.

Es por ello que se desarrolló un producto en gel que contiene 2 principios activos, los cuales van a ayudar a aliviar el dolor y la inflamación característicos del padecimiento. Los geles pueden usarse para la administración de fármacos en forma tópica o en el interior de cavidades corporales.

Además este producto podrá ser útil después de haber sufrido un golpe, pues la acción del anestésico bloquea de manera reversible la conducción del impulso en cualquier parte del sistema nervioso y en todos los nervios, incluidos los sensitivos, los motores y los autónomos; así también para provocar una pérdida transitoria de la sensibilidad en un área circunscripta del cuerpo sin causar una pérdida general de la conciencia, mientras que el analgésico actúa sobre el dolor, y la inflamación.



Este último se clasifica dentro de los denominados Fármacos Anti-Inflamatorios No Esteroides (AINES, por sus siglas en español) y como consecuencia, se usan ampliamente para dolores y el malestar en general que acompaña a las enfermedades febriles; así como para aliviar los síntomas de la fiebre reumática, la artritis, la gota y otras alteraciones músculo esqueléticas<sup>2</sup>.

Actualmente en México, en el mercado existen varios productos que sólo ofrecen un principio activo en distintas formas farmacéuticas, tales como: tabletas, inyectables, geles, etc.

La diferencia que hay entre los productos que se encuentran en el mercado con respecto al del presente trabajo, es que la gran mayoría ofrecen únicamente al Diclofenaco como principio activo, que se administra como agente antiinflamatorio y analgésico, en nuestro caso, además se incluye en la formulación el Clorhidrato de Lidocaína, el cual es uno de los anestésicos locales de mayor uso en tratamientos terapéuticos por su rápida acción y mayor duración (que otros agentes similares como la procaína), así como por su potencia<sup>5</sup>.

De esta manera la acción combinada de ambos principios activos proporciona la disminución del dolor y la inflamación al sufrir algún tipo de golpe y/o lesión en los músculos o articulaciones como en el caso de la artritis.

Como parte del Desarrollo Farmacéutico, es indispensable determinar la cantidad de principio activo presente en la formulación, ya sea para evaluar la calidad del producto o para asegurarnos que la forma farmacéutica ejercerá su efecto terapéutico.

Dado que el producto contiene dos principios activos (Diclofenaco y Lidocaína), ambos deben de ser cuantificados. Para el caso de ambos principios activos, la cuantificación se llevó a cabo mediante una técnica farmacopéica en

donde se cumplió con las especificaciones establecidas en la monografía consultada.

**OBJETIVO**

El objetivo planteado para el presente trabajo fue el siguiente:

- Proponer una formulación que se adecue a las necesidades requeridas para el tratamiento de molestias musculares y/o para la Artritis Reumatoide.
  
- Desarrollar un producto en gel con propiedades antiinflamatorias y anestésicas para aliviar y disminuir las molestias que traen como consecuencia algún tipo de lesión sufridos por golpes en los músculos y/o ligamentos y que sea un auxiliar en el tratamiento de la Artritis Reumatoide.

CAPÍTULO 1  
GENERALIDADES

## **1.1 AINES.**

Los fármacos antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos de esta categoría incluyen muy diversos compuestos que casi nunca tienen relación química alguna (aunque casi todos son ácidos orgánicos). El compuesto prototípico sería el Ácido Acetilsalicílico (Aspirina), y en algunos señalamientos se les conoce como "Fármacos similares a la Aspirina", pero el nombre más usado es el de Anti-Inflamatorios No Esteroides (NSAID, Non Steroideal Anti-Inflammatory Agents, por sus siglas en inglés), y como tales son nombrados.

Se han sucedido notables progresos con objeto de dilucidar el mecanismo de acción de los antiinflamatorios no esteroides. Se piensa que el aspecto más importante del mecanismo de acción de estos compuestos es la inhibición de la ciclooxigenasa, enzima encargada de la biosíntesis de prostaglandinas y otros autacoides similares<sup>5</sup>.

### **1.1.1 MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS ANTI-INFLAMATORIOS NO ESTEROIDES.**

Los Anti-Inflamatorios No Esteroides inhiben muy diversas reacciones in vitro, pero antes de 1971, no se habían definido sus efectos antiinflamatorios, antipiréticos y analgésicos. En esa fecha, se tenían algunas pruebas de que las prostaglandinas participaban en la patogenia de la inflamación y la fiebre, y ello reforzó la hipótesis de que la inhibición de la biosíntesis de dichos autacoides podría explicar diversas acciones clínicas de esos medicamentos.

Otras observaciones posteriores reforzaron dicho criterio, incluido el dato de que las prostaglandinas se liberan siempre que hay daño celular, que aparecen en exudados inflamatorios, y que los anti-inflamatorios no esteroides, inhiben esteroides, inhiben la biosíntesis y liberación de estas sustancias en todas las células estudiadas.

---

No obstante los antiinflamatorios de esta categoría casi nunca inhiben la formación de eicosanoides, como los leucotrienos que también contribuyen a la inflamación, ni modifican la síntesis de otros mediadores inflamatorios<sup>5</sup>.

Los AINE's son inhibidores de la enzima ciclooxigenasa, la cual es responsable en la inhibición directa de la biosíntesis de las prostaglandinas y de los tromboxanos provenientes del Ácido Araquidónico. Existen 2 tipos de ciclooxigenasa, la COX-1, la cual es en sí la forma constituida de la enzima y COX-2, que es la forma inducida en presencia de la inflamación.

La inhibición de COX-2 es por lo tanto o se piensa que es responsable de al menos algunas de las propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias de los AINE's; mientras que la inhibición de la COX-1, se piensa que produce algunos de sus efectos tóxicos, particularmente en el tracto gastro intestinal<sup>6</sup>.

Los fármacos en cuestión, cuando se utilizan como analgésicos, suelen ser eficaces sólo contra el dolor de intensidad pequeña o moderada. Sus efectos máximos son mucho menores, pero no originan las manifestaciones indeseables de los opioides en Sistema Nervioso Central (SNC) que incluyen depresión respiratoria y aparición de dependencia física.

Como antipiréticos, los AINE's aminoran la temperatura corporal en estados febriles; todos los productos de éste tipo son antipiréticos y analgésicos, pero algunos no son idóneos en el empleo sistemático o duradero dada su toxicidad (un ejemplo sería la fenilbutazona).

La aplicación clínica principal de estos compuestos es como antiinflamatorios en el tratamiento de trastornos músculo esqueléticos como la artritis reumatoide.

En términos generales, los AINE´s brindan únicamente alivio sintomático del dolor y de la inflamación que acompañan a las enfermedades y no detienen la evolución de la lesión patológica de tejidos durante episodios graves<sup>5</sup>.

## **1.2 INFLAMACIÓN.**

El proceso inflamatorio incluye una serie de fenómenos que pueden ser desencadenados por diversos estímulos (agentes infecciosos, isquemia, interacciones antígeno-anticuerpo, y lesiones térmicas o físicas de otra índole).

A nivel macroscópico, la respuesta por lo común se acompaña de los conocidos signos clínicos como eritema, edema y dolor (hiperalgesia) a la palpación. Las respuestas inflamatorias surgen en tres fases diferentes y cada una al parecer es mediada por mecanismos distintos:

- 1) Una fase transitoria aguda que se caracteriza por vasodilatación local y mayor permeabilidad capilar.
- 2) Una fase subaguda tardía que se identifica más bien por infiltración de leucocitos y fagocitos.
- 3) Una fase proliferativa crónica en que se advierten degeneración y fibrosis tisulares<sup>5</sup>.

## **1.3 ARTRITIS REUMATOIDE.**

La artritis reumatoide es un desorden variable y complejo. Puede prevalecer durante unos cuantos días ó durante por 50 años, afectando una o 60 conyunturas y puede ser severa, dolorosa, o simplemente puede presentarse como síntomas moderadamente fastidiosos<sup>7</sup>.

Aunque se desconoce en gran parte la patogenia de la artritis reumatoide, hay consenso general en que representa una enfermedad autoinmune, que implica tanto los componentes humorales como los celulares de la respuesta inmune<sup>5</sup>.

También se ha invocado una interacción compleja de factores genéticos, inmunológicos y locales para los diferentes patrones del compromiso articular y la progresión de la enfermedad entre los pacientes con artritis reumatoide; además, en la iniciación y/o exacerbaciones de la enfermedad pueden estar implicadas infecciones virales u otras.

Se cree que el proceso se inicia por un antígeno que busca la articulación ("artrotópico"), que es procesado y presentado por los macrófagos a los linfocitos T, junto con un antígeno mayor de histocompatibilidad en la membrana sinovial.

Se han encontrado muchas citocinas en la sinovia reumatoide; de ellos, uno de los más importantes es la interleucina-1 (IL-1). Se sabe que de los fármacos antiinflamatorios disponibles sólo los corticosteroides interfieren con la síntesis y/o acciones de las citocinas, como la IL-1 o factor de necrosis tumoral. Aunque algunos de las acciones de estas citocinas se acompañan por la liberación de prostaglandinas y/o tromboxano.

Se ha propuesto que los salicilatos y ciertos fármacos similares a la Aspirina, pueden inhibir la activación de la función de los neutrófilos en forma directa, aunque las prostaglandinas ejerzan una actividad inhibitoria parecida. En general los fármacos tipo Aspirina se clasifican como analgésicos débiles, pero ésta clasificación no es del todo correcta. Es importante considerar el tipo de intensidad del dolor para evaluar la eficacia analgésica<sup>10</sup>.

Por ejemplo, en algunas formas de dolor post-quirúrgico, estos fármacos pueden ser superiores a los analgésicos opiáceos.

---



La selección de un fármaco como antipirético o analgésico casi nunca constituye un problema. En el campo de la reumatología, dicha decisión es compleja (Brooks y Day, 1991). La elección entre diversos AINE's para tratar artritis se basa en gran medida en datos empíricos. Es posible elegir un fármaco y administrarlo durante una semana o más. Si sus efectos terapéuticos son adecuados, se continúa la administración salvo que surja toxicidad. El grupo de diferentes compuestos de tipo AINE's se muestra a continuación.

☑ **Los Salicilatos**, que suelen aliviar dolor de baja intensidad que surgen de estructuras tegumentarias más que visceras, en especial cefalea, mialgia y artralgiás. Su utilización prolongada no lleva a la tolerancia ni a la adicción y la toxicidad es menor que con los analgésicos opiáceos.

☑ **Los Derivados Pirazolónicos**, en donde se incluye a la fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina, dipirona y un agregado más reciente, apazona. Con excepción de ésta última, estos fármacos se usaron en clínica durante muchos años.

Los efectos antiinflamatorio de la fenilbutazona son semejantes a los de los salicilatos, pero su toxicidad difiere en forma significativa. Al igual que la aminopirina, la fenilbutazona puede causar agranulocitosis.

☑ **Derivados del Paraaminofenol**. Los derivados analgésicos de alquitrán de hulla, fenacetina y su metabolito activo, acetaminofeno, son alternativas efectivas de la Aspirina como agentes analgésicos y antipiréticos. Tiene menos toxicidad global, por lo que se prefiere a la fenacetina. El acetaminofeno y la fenacetina tienen efectos analgésicos y antipiréticos que no difieren en forma significativa de la Aspirina, sin embargo sólo tienen efectos antiinflamatorios débiles.

☑ **Indometacina y Sulindac**. La indometacina fue producto de una búsqueda de compuestos con propiedades antiinflamatorias.

---

Fue introducida en 1963 para el tratamiento de la artritis reumatoide y trastornos relacionados. Aunque se ha usado ampliamente y con resultados satisfactorios, con frecuencia su toxicidad limita su uso. La indometacina tiene propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas importantes semejantes a las de los salicilatos.

☑ **Derivados del Ácido Propiónico.** Estos fármacos representan un grupo de agentes tipo Aspirina efectivos y útiles, pueden ofrecer ventajas significativas sobre la Aspirina, la indometacina y los derivados pirazolónicos, ya que pueden ser mejor tolerados; sin embargo, su rápida proliferación en número y la densa promoción de estos fármacos dificultan la elección racional. El grupo que abarca son: el ibuprofeno, el naproxeno, el flurbiprofeno, el fenoprofeno y el ketoprofeno.

Los derivados del Ácido Propiónico (por ejemplo penoxaprofenol) han producido una incidencia elevada de hepatotoxicidad, que ha llevado a su retiro del mercado.

☑ **Diclofenaco.** El diclofenaco es el primero de una serie de derivados del ácido fenilacético que fue desarrollado específicamente como agente antiinflamatorio.

Posse actividad analgésica, antipirética y anti-inflamatoria; es un inhibidor de la ciclooxigenasa y su potencia es sustancialmente mayor que la de la indometacina, el naproxeno o varios otros agentes. Más adelante se muestra la monografía completa del diclofenaco<sup>10</sup>.

Sin embargo, existen alternativas para el tratamiento de la artritis reumatoide con otro tipo de compuestos diferentes a los no esteroides, que son los esteroides.

Dentro de este grupo, la hormona suprarrenocorticotrópica (ACTH corticotopina) y las hormonas esteroides que se producen en la corteza suprarrenal se consideran porque los principales efectos fisiológicos y farmacológicos de la hormona suprarrenocorticotrópica dependen de su acción para incrementar la secreción de esteroides suprarrenocorticales.

Los estudios de los factores que regulan el metabolismo de carbohidratos (denominados glucocorticoides), culminaron con la síntesis de la cortisona, el primer glucocorticoide con actividad biológica disponible en grandes cantidades. Posteriormente Tate y colaboradores aislaron y caracterizaron a un corticosteroide distinto, la aldosterona, que tenía efectos potentes sobre el equilibrio de líquidos y electrólitos (y que por ende se denominó mineralocorticoide).

Poco después de que la cortisona sintética quedó disponible, Hench y colaboradores demostraron la acción notoria de los glucocorticoides y la hormona suprarrenocorticotrópica en la terapéutica de la artritis reumatoide<sup>5</sup>.

#### APLICACIONES TERAPÉUTICAS.

Hay informes anecdóticos de que padecimientos seleccionados muestran mejor reacción a esta hormona que los corticosteroides.

A pesar de esto dicha hormona en la actualidad sólo tiene utilidad limitada como medicamento terapéutico. El tratamiento con hormona suprarrenocorticotrópica es menos predecible y menos conveniente que la terapéutica con esteroides apropiados. Además la hormona suprarrenocorticotrópica estimula la secreción de mineralocorticoides y andrógenos suprarrenales, y por ende puede causar retención de sal y agua, y virilización.

Por tanto, la hormona suprarrenocorticotrópica ha quedado reemplazada en gran parte por hormonas esteroides en casi todas las aplicaciones clínicas.

No obstante, la corteza suprarrenal sintetiza dos clases de esteroides:

- 1) Los corticosteroides (glucocorticoides y mineralocorticoides). Históricamente, los efectos de los corticosteroides se describieron como glucocorticoides (reguladores del metabolismo de carbohidratos).
- 2) Los mineralocorticoides (reguladores del equilibrio de electrolitos).

En seres humanos, la hidrocortisona (cortisol) es el principal glucocorticoide, y la aldosterona el mineralocorticoide más importante. Sin embargo los efectos diversos de los corticosteroides incluyen alteraciones del metabolismo de carbohidratos, proteínas y lípidos, conservación del equilibrio de líquidos y electrolitos, y preservación de la función normal de los sistemas cardiovascular e inmunitario, riñones, músculo estriado; así como los sistemas endocrino y nervioso.

Hasta hace poco, los efectos de los corticosteroides se consideraron fisiológicos (se reflejan las acciones de los glucocorticoides a dosis que corresponden a las cifras normales de producción diaria) o farmacológicamente (que representan efectos únicamente observados ante dosis que exceden la producción normal de corticosteroides).

Conceptos más recientes sugieren que los efectos anti- inflamatorios e inmunosupresores de los corticosteroides, uno de los principales usos "farmacológicos" de esta clase de medicamentos, también proporcionan un mecanismo protector en la situación fisiológica, puesto que muchos de los mediadores inmunitarios relacionados con la respuesta inflamatoria disminuyen el tono vascular y podrían conducir a un colapso cardiovascular en ausencia de oposición por los glucocorticoides suprarrenales.

---

Estos efectos de los corticosteroides, que comprenden acciones concertadas con otros reguladores hormonales, se denominan permisivos, y lo más probable es que manifiesten cambios de la síntesis de proteínas inducidos por esteroides que, a su vez, modifican la capacidad de reacción de los tejidos<sup>5</sup>.

Las acciones sobre la retención de Na<sup>+</sup> y los cambios sobre el metabolismo de los carbohidratos/antiinflamatorios no muestran relación cercana.

En el aspecto a nivel genético, se han identificado genes cuyo expresión es regulada de manera negativa por glucocorticoides . Un ejemplo bien caracterizado es la regulación negativa por glucocorticoides de la expresión del gen que codifica para la pro-opiomelanocortina en corticotropos, acción que es un componente de importancia de la regulación por retroalimentación negativa de glucocorticoides.

En este caso, se propone que el receptor de glucocorticoide actúa de modo, directo como un regulador transcripcional negativo en su elemento con capacidad de reacción a hormona. Otros genes regulados de manera negativa por los glucocorticoides incluyen los que codifican para diversas citocinas, moléculas reguladoras que muestran participaciones clave en las redes inmunitaria e inflamatoria, así como para colagenasa y estromelisin, enzimas que son clave en la destrucción de las articulaciones, como se observa en la artritis reumatoide.

Además de sus acciones sobre el número de linfocitos, los corticosteroides alteran profundamente las reacciones inmunitarias de los linfocitos. Estos efectos constituyen una faceta importante de las actividades antiinflamatorias e inmunosupresoras de los glucocorticoides.

Estos últimos pueden evitar o suprimir la inflamación en respuesta a múltiples fenómenos incitantes, entre ellos, estímulos radiantes, mecánicos, químicos, infecciones e inmunitarios.

Aunque el uso de glucocorticoides como antiinflamatorios no ataca la causa fundamental de la enfermedad, la supresión de la inflamación posee enorme utilidad clínica, y ha hecho que esos compuestos figuren entre los que se prescriben con mayor frecuencia.

Múltiples mecanismos participan en la supresión de la inflamación por glucocorticoides. Ahora está claro que dichos fármacos inhiben la producción de factores producidas por múltiples células que son críticos en la generación de la reacción inflamatoria.

Como resultado, hay decremento de la liberación de factores vasoactivos y quimioatrayentes, secreción disminuida de enzimas lipolíticas y proteolíticas, menor extravasación de leucocitos hacia áreas de lesión, y finalmente, fibrosis disminuida. El efecto neto de esas acciones sobre diversos tipos de células consta de disminución notoria de la respuesta inflamatoria.

Por último, el uso terapéutico de corticosteroides origina dos clases de efectos tóxicos: los que sobrevienen por supresión del tratamiento esteroide, y los que aparecen por uso continuo de dosis suprafisiológicas. Los efectos adversos de esas dos categorías en potencia ponen en peligro la vida y necesitan valoración cuidadosa de los riesgos y beneficios en cada paciente<sup>5</sup>.

#### **1.4 ANESTÉSICOS LOCALES.**

La anestesia local es la pérdida de la sensibilidad en una parte del cuerpo, sin pérdida del conocimiento o trastorno del control central de las funciones vitales.

---

Tiene 2 ventajas principales. La primera es que se evitan las perturbaciones fisiológicas propias de la anestesia general; la segunda es que se pueden modificar de manera beneficiosa las reacciones neurofisiológicas al dolor y al estrés.

Los anestésicos locales previenen o alivian el dolor al interrumpir la conducción nerviosa. Se fijan en algún sitio receptor específico dentro del poro de los canales de  $\text{Na}^+$  en los nervios, e impiden el paso de este ión a través de este poro. En general, su acción se restringe al sitio de aplicación, y se revierte con rapidez al difundirse desde el sitio de acción en el nervio. De las propiedades químicas y farmacológicas de cada fármaco depende su utilidad clínica.

Los anestésicos locales se pueden administrar por diversas vías, entre ellas tópica, por infiltración, por bloqueo de campo o de nervio, o bien por vías intravenosa regional, raquídea o epidural, según las circunstancias clínicas.

Cuando se aplican de manera local en el tejido nervioso en concentraciones apropiadas, actúan en cualquier parte del Sistema Nervioso y en cualquier tipo de fibra nerviosa.

Por tanto, un anestésico local en contacto con un tronco nervioso puede producir parálisis tanto sensorial como motora en la región inervada.

La ventaja práctica necesaria de los anestésicos locales consiste en que su acción es reversible en concentraciones de importancia clínica; su administración va seguida de recuperación completa de la función del nervio sin pruebas de lesión de las fibras o las células nerviosas<sup>5</sup>.

**1.4.1 MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS ANESTÉSICOS LOCALES:**

Los anestésicos locales previenen la generación y la conducción del impulso nervioso. Su sitio primario de acción es la membrana celular. El bloqueo de la conducción se puede demostrar en los axones del calamar gigante a los cuales se ha retirado el axoplasma.

Los anestésicos locales bloquean la conducción al disminuir o prevenir el gran incremento transitorio en la permeabilidad de las membranas excitables al  $\text{Na}^+$  que normalmente se produce por una despolarización leve de la membrana.

Esta acción de los anestésicos locales se debe a su interacción directa con los canales de  $\text{Na}^+$  de compuerta de voltaje. Conforme la acción anestésica se desarrolla progresivamente en un nervio, se incrementa de manera gradual el umbral para la excitabilidad eléctrica, se reduce la tasa de incremento de potencial de acción, se retrasa la conducción del impulso, y disminuye el factor de seguridad para la conducción; estos factores reducen la probabilidad de propagación del potencial de acción, y falla la conducción nerviosa.

Además de los canales del  $\text{Na}^+$ , los anestésicos locales pueden fijarse también en otras proteínas de membranas.

En particular pueden bloquear a los canales del  $\text{K}^+$ . Sin embargo, como la interacción de los anestésicos locales con los canales del  $\text{K}^+$  requiere concentraciones más altas del fármaco, el bloqueo de la conducción no conlleva cambio mayor ni sostenido en el potencial de membrana en reposo a causa del bloqueo de estos canales.

Aunque se ha propuesto diversos modelos fisicoquímicos para explicar de que manera los anestésicos locales logran bloquear la conducción, en la actualidad se acepta en general que el mecanismo principal de acción de estos



fármacos incluye su interacción con uno o más sitios de fijación específicos dentro del canal de  $\text{Na}^+$  .

Además de bloquear la conducción en los axones en el sistema nervioso periférico, los anestésicos locales interfieren con la función de todos los órganos en los que ocurre conducción o transmisión de los impulsos.

Por tanto, tienen efectos importantes en el sistema nervioso central (SNC), los ganglios autonómicos, la unión neuromuscular y todas las formas de músculo. El peligro de estas reacciones adversas es proporcional a la concentración del anestésico local que se alcanza en la circulación<sup>5</sup>.

### **1.5 ANATOMÍA DE LA PIEL.**

La piel es un órgano destinado a mantener la forma del cuerpo, establecer relaciones sensoriales con el medio ambiente y protegerlo de las agresiones externas (microorganismos, luz ultravioleta, traumas mecánicos).

Anatómicamente, la piel tiene muchas capas histológicas, pero es descrita generalmente en términos de 3 capas de tejido: la epidermis, la dermis y la hipodermis profundidad, así como estructuras (anexos) como son: pelo, uñas, glándulas sebáceas, glándulas sudoríparas apocrinas y glándulas eccrinas.

Además es responsable de la homeostasis y la termorregulación; también es el reflejo de enfermedades sistémicas<sup>16</sup>.

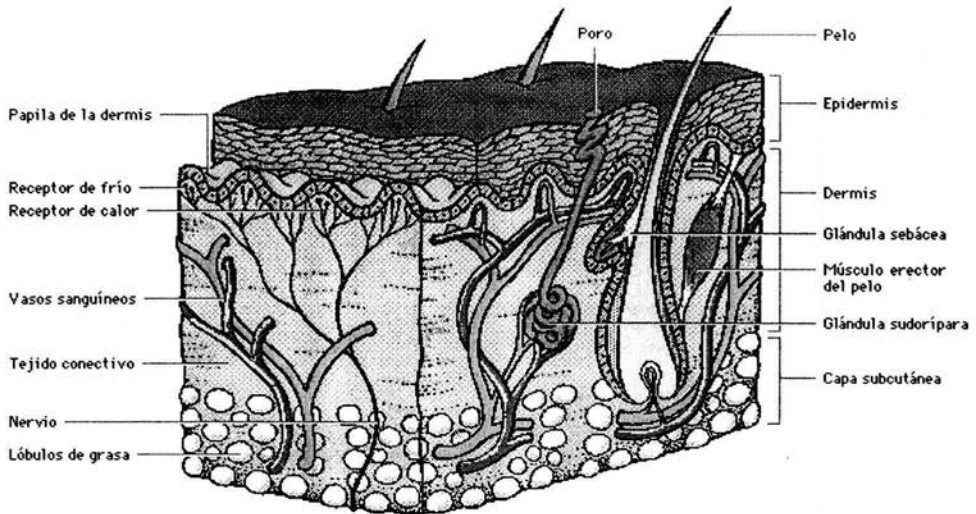


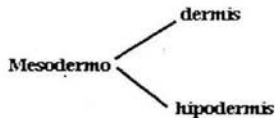
Fig. 1. Estructura de la piel.

### CARACTERÍSTICAS FÍSICAS DE LA PIEL <sup>16</sup>

- Relación peso corporal/superficie
  - recién nacido 310 cm<sup>2</sup>/kg
  - adulto 115 cm<sup>2</sup>/kg
- Peso
  - epidermis + dermis = 6% del peso total del cuerpo (adultos)
  - aproximadamente 4.8 Kg en hombres y 3.2 Kg en mujeres
  - hipodermis 12 Kg en hombres y 15 Kg en mujeres
- Densidad: 1.25 (> que el agua)
- Color de acuerdo a la raza (rosado pálido -----> morena)
- Humedad

**Untuosidad ORIGEN EMBRIOLÓGICO: ectomesodérmico**

Cresta neural - melanodendrocitos



Esquema 1

**EPIDERMIS**

Constituye el estrato superficial o externo de la piel. Es un epitelio estratificado pavimentoso cuyas células superficiales se cornifican.

Está constituida por las siguientes capas:

- estrato basal
- estrato mucoso de Malpighi
- estrato granuloso
- estrato lúcido
- estrato córneo

La capa más externa es el Estrato Córneo, que consiste de células compactadas, muertas, keratinizadas en capas estratificadas<sup>16</sup>.

## **DERMIS O CORION**

Está constituido por tejido conjuntivo laxo compuesto por:

- a. componente celular fijo
  1. fibroblastos
  2. histiocitos
  3. mastocitos o células cebadas
- b. proteínas fibrosas (colágeno, elastina)
- c. sustancia fundamental amorfa
- d. componente celular migratorio (eosinófilos, linfocitos, plasmocitos, leucocitos polimorfonucleares) y es atravesado por vasos sanguíneos, linfáticos y nervios. El dermis presenta 2 regiones, funcional y metabólicamente distintas: dermis papilar y dermis reticular.

## **DERMIS PAPILAR**

Se caracteriza por la presencia de prolongaciones distales del dermis o papilas, de forma mamelonada que ascienden a la epidermis. Contienen vasos sanguíneos capilares, linfáticos y fibras nerviosas.

Esta zona tiene mayor celularidad y es asiento de los principales procesos metabólicos de la piel. Las fibras colágenas son más finas y cuando están sometidas a radiación solar sufren un proceso degenerativo conocido como degeneración basofílica del colágeno o elastosis solar.

### **DERMIS RETICULAR**

Es la porción más profunda y de mayor espesor. Las fibras colágenas son más gruesas y sirven de soporte a los anexos cutáneos.

### **IRRIGACIÓN CUTÁNEA**

En ella intervienen los vasos sanguíneos y linfáticos situados en el dermis<sup>16</sup>.

### **INERVACIÓN DÉRMICA**

Está a cargo de filetes nerviosos sensitivos mielinizados, fibras de nervios colinérgicos parasimpáticos post ganglionares y de los nervios adrenérgicos postganglionares o simpaticométicos.

Podemos distinguir terminaciones sensitivas como los:

- corpúsculos táctiles o sensoriales de Meissner
- corpúsculos sensoriales de Krause (frío o calor)

### **FUNCIONES DEL DERMIS**

- inmunológicas
- protección mecánica
- mantención de la homeostasis
- termorregulación
- retención de agua

---

## HIPODERMIS O TEJIDO CELULAR SUBCUTÁNEO

Es un tejido conjuntivo laxo constituido por grandes lóbulos de tejido graso limitados por tabiques de fibras colágenas delgadas y escasas fibras elásticas<sup>16</sup>.

El pH de la piel es normalmente entre 5 y 6. La acidez es debida a la presencia de aminoácidos anfotéricos, ácido láctico, y ácidos grasos en la secreción de las glándulas sebáceas<sup>8</sup>.

El término "Manto Ácido" de la piel se refiere a la presencia de estas sustancias solubles en agua en la mayoría de las regiones de la piel<sup>8</sup>.

### 1.6 ABSORCIÓN PERCUTÁNEA. RUTAS DE PENETRACIÓN.

Las moléculas móviles provenientes del medio ambiente en la piel intacta del ser humano puede tener 3 portales de entrada: vía la región folicular, a través de los ductos húmedos, o a través del estrato córneo que no está roto entre estos apéndices.

Los fármacos aplicados en la superficie de la piel alcanzan los orificios de las glándulas sudoríparas y los folículos del vello directamente. Cada folículo del vello tiene 1 o más glándulas sebáceas las cuales vacían sus secreciones hacia el canal folicular cercano a la superficie de la piel<sup>8</sup>.

Estos canales y sistemas de ductos están alineados con epitelios estratificados escamosos, que generalmente es penetrado por medicamentos, lo cual sugiere que la ruta más ampliamente preferida o probable para la penetración del fármaco vía la ruta transfolicular es a través de los espacios microscópicos ente el eje del vello y la pared folicular.

Estos espacios permiten el paso de las sustancias hacia las zonas que están debajo de la barrera de la membrana. De tal manera que los folículos de vello que se había pensado que estaban para ser la ruta principal de la absorción percutánea, pueden jugar una parte conspicua en la penetración de sustancias particulares, notablemente los agentes activos de superficie, los cuales proveen un efecto incrementado de humedad ("wetting") y permite a las sustancias que se han incorporado un contacto cercano con el epitelio folicular<sup>8</sup>.

### **1.7 FACTORES DE LA PENETRACIÓN DE LA PIEL.**

Los factores que influyen en la penetración de la piel son esencialmente los mismos como para la absorción gastrointestinal, con un grado de difusión que depende primariamente de las propiedades fisicoquímicas del fármaco y en segundo lugar del vehículo, pH y concentración.

El factor principal en la penetración de la piel es el estado de hidratación del estrato córneo, el cual afecta el grado de paso de todas las sustancias que penetran la piel. La hidratación resulta proveniente del agua que está difusa de las capas epidermales interiores o de la perspiración que se acumula después de la aplicación de un vehículo oclusivo o que cubra la superficie<sup>8</sup>.

### **1.8 FORMAS FARMACÉUTICAS. GELES.**

Los geles (a veces llamados jaleas) son sistemas semisólidos que consisten de suspensiones compuestas por partículas inorgánicas pequeñas o moléculas orgánicas grandes interpenetradas por un líquido<sup>2</sup>.

La FEUM 7ª edición da la siguiente definición: "Preparación semisólida que contiene el ó los principios activos y aditivos, sólidos en un líquido que

---

puede ser agua, alcohol ó aceite, de tal manera que se forma una red de partículas atrapadas en la fase líquida<sup>3</sup>.

Los geles pueden usarse para la administración de fármacos en forma tópica o en el interior de cavidades corporales. Las propiedades físicas y químicas del gel serán afectadas por el orden de adición de los reactivos, el pH de precipitación, la concentración de los reactivos, los reactivos utilizados y las condiciones de envejecimiento del gel precipitado. Tienen por finalidad la aplicación en la piel o ciertas membranas mucosas.

Pueden contener sustancias auxiliares como agentes antimicrobianos, conservadores, antioxidantes y estabilizadores<sup>2</sup>.

Son bases solubles en agua preparadas de gomas de origen natural como son el tragacanto, pectina, alginatos, etc.; o de derivados sintéticos de sustancias naturales tales como la metilcelulosa y la carboximetilcelulosa<sup>8</sup>.

Los geles monofásicos consisten en macromoléculas orgánicas distribuidas de modo uniforme a través de un líquido de manera que no existan límites aparentes entre las macromoléculas dispersas y el líquido. Pueden obtenerse de macromoléculas sintéticas (p. Ej. Carbómero) o de gomas naturales.

En el caso de un sistema monofásico, los geles se forman como resultado de fuerzas de valencia secundarias entre las moléculas de polímeros debido al enredo de las cadenas. Los geles permanentes se forman cuando se produce la polimerización tridimensional de polímeros multifuncionales o cuando ocurren uniones cruzadas de moléculas de polímeros disueltos mediante uniones con valencias primarias.

Estos geles permanentes se utilizan como matrices para preparaciones de liberación prolongada<sup>2</sup>.

---



Los geles monofásicos se utilizan con más frecuencia en farmacia y en cosméticos por varias propiedades importantes, como su estado semisólido, su alto grado de claridad, facilidad de aplicación y remoción y su uso.

Los geles a menudo proveen una liberación más rápida del fármaco independientemente de la hidrosolubilidad del fármaco en comparación con las cremas y pomadas.

Algunas aplicaciones recientes en forma de gel consisten:

- Preparaciones oftálmicas de pilocarpina, carbacol y valerato de betametasona.
- Preparaciones tópicas para las quemaduras.
- Tratamientos antiinflamatorios, trastornos músculo esqueléticos y acné.
- Tratamiento de la úlcera péptica con gel de sucralfato y gel de Lidocaína para broncoscopia.

Para preparar geles uniformes es necesario dispersar el agente gelificante de tal manera que no forme conglomerados, con el agregado de agua. Los geles pueden contraerse durante el reposo y expulsar una parte del solvente. Este proceso se conoce con el nombre de sineresis y representa un problema en lo que respecta a la estabilidad de los geles a largo plazo.

El agregado de una cantidad relativamente importante de sales puede provocar el salting-out de los polímeros, sobre todo los del tipo iónico. El aumento de la temperatura puede provocar la fusión de los geles rígidos.

Para minimizar la pérdida de agua de los geles monofásicos se agregan humectantes, como el propilenglicol, la glicerina o el sorbitol.

---

Cuando la masa del gel consiste en una red de partículas pequeñas separadas el gel se clasifica como un sistema bifásico (p. Ej. gel de hidróxido de aluminio). En un sistema bifásico, si el tamaño de las partículas de la fase dispersa es relativamente grande, la masa del gel a veces se designa con el nombre de magma<sup>2</sup>.

### 1.9 DICLOFENACO SÓDICO <sup>2,9,10,11</sup>.

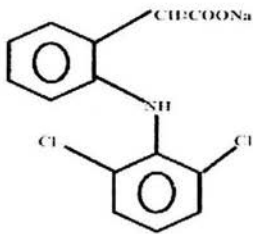


Fig. 2 Estructura de Diclofenaco sódico.

#### PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS.

- Polvo fino de color blanco.
- Irritante a las mucosas.
- Punto de fusión: 283-285°C.
- Absorción en UV: 283nm
- Coeficiente de partición: 13.4
- pka: 4
- Solubilidad: soluble en agua, insoluble en disolventes orgánicos.
- Clasificación farmacológica: antiinflamatorio no esteroideo.
- Clasificación terapéutica: agente antiartrítico, antiinflamatorio.

El Diclofenaco es el primero de una serie de derivados del ácido fenilacético que se desarrollaron como agentes antiinflamatorios.

El Diclofenaco posee actividad analgésica, antipirética y antiinflamatoria; es un inhibidor de la ciclooxigenasa y su potencia es sustancialmente mayor que la de la indometacina, el naproxeno o varios otros agentes.

Además, el Diclofenaco parece reducir las concentraciones intracelulares de araquidonato libre en los leucocitos, tal vez mediante la alteración de la liberación o captación del ácido graso.

Esta aprobado en los EE.UU. para el tratamiento sintomático prolongado de la artritis reumatoidea, a la osteoartritis, entre otros padecimientos.

Puede ser útil para el tratamiento breve de lesiones músculo esqueléticas agudas, dolor post-quirúrgico entre otros<sup>10</sup>.

El Diclofenaco Dietilamonio es usado tópicamente como gel conteniendo el equivalente al 1% de Diclofenaco Sódico para el alivio sintomático de dolor y de la inflamación. Es aplicado en el sitio afectado de 3 a 4 veces diariamente<sup>6</sup>.

Tras la administración oral, rectal o intramuscular, el diclofenaco se absorbe con rapidez y casi en su totalidad, y alcanza concentraciones plasmáticas máximas en un lapso de 10 a 30 minutos<sup>9</sup>.

Se advierte un notable efecto de primer paso, de tal manera que a nivel sistémico se detecta sólo el 50% del fármaco aproximadamente<sup>5</sup>.

El diclofenaco produce efectos adversos en un 20% de los pacientes y, en promedio, 2% de ellos interrumpen su uso como consecuencia de dicha situación. Los efectos en vías gastrointestinales son los más habituales; se ha observado hemorragia, úlcera o perforación de la pared intestinal. En 15% de los enfermos, hay incremento de las actividades de aminotransferasa hepática en plasma; aunque casi siempre el aumento es moderado, las cifras pueden

ser de más de tres tantos en un porcentaje pequeño de pacientes, a menudo los que reciben el fármaco para combatir la osteoartritis.

En las primeras 8 semanas de proporcionar diclofenaco, hay que evaluar las actividades de la aminotransferasa e interrumpir el uso del fármaco si persisten cifras anormales o si surgen nuevos signos o síntomas. Otras respuestas adversas a él incluyen efectos en el SNC, erupciones cutáneas, reacciones alérgicas, retención de líquidos y edema y, en infrecuentes ocasiones, trastornos de la función renal. No se recomienda usarlo en niños, ni en mujeres que amamantan o embarazadas<sup>5</sup>.

### 1.10 CLORHIDRATO DE LIDOCAÍNA <sup>2,9,10,11</sup>.

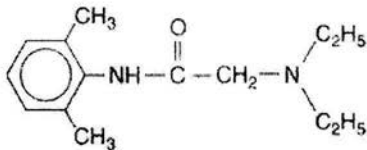


Fig. 3. Estructura del clorhidrato de Lidocaína

#### PROPIEDADES FÍSICOQUÍMICAS.

- Polvo fino blanco.
- Punto de fusión: 68-69°C.
- Punto de ebullición: 180°C.
- Absorción para cromatografía de líquidos: 254nm.
- Solubilidad: soluble en alcohol, éter, cloroformo y aceites.
- Clasificación farmacológica: derivado de amida.
- Clasificación terapéutica: antiarrítmico ventricular, anestésico local.

La Lidocaína, introducida en 1948, es ahora el anestésico local más utilizado. Produce anestesia más rápida, más intensa, de mayor duración y más extensa que una concentración igual que procaína.

Es un agente de elección en individuos sensibles a los anestésicos locales del tipo éster<sup>5</sup>.

Como anestésico local, la Lidocaína actúa bloqueando la iniciación y conducción de los impulsos nerviosos por disminuir la permeabilidad de la membrana de la célula nerviosa a los iones de sodio.

Por otra parte, la lidocaína se absorbe después de la administración oral; sin embargo, un importante efecto de primer paso ocurre en el hígado y sólo cerca del 35% del fármaco llega a la circulación sistémica<sup>9</sup>.

Sin embargo, la lidocaína es útil también como un anestésico superficial, aunque puede ser absorbido rápida y ampliamente después de una aplicación tópica en membranas mucosas<sup>6</sup>.

De tal forma que el efecto combinado de ambos principios activos ayude a aliviar el dolor y la inflamación.

Dentro de los efectos adversos, además de bloquear la conducción en los axones en el sistema nervioso periférico, los anestésicos locales interfieren con la función de todos los órganos en los que ocurre conducción o transmisión de los impulsos. Por tanto, tienen efectos importantes en el SNC, los ganglios autonómicos, la unión neuromuscular y todas las formas de músculo.

Los efectos adversos de la lidocaína que se observan al incrementar la dosis consisten en somnolencia, zumbidos, disgeusia, mareos y fasciculaciones. Conforme se incrementa la dosis, sobrevendrán convulsiones, coma y depresión respiratoria con paro.

---

Suele producirse depresión cardiovascular de importancia clínica en concentraciones séricas de lidocaína que producen efectos notables en el SNC<sup>5</sup>.

### 1.11 REACTIVOS.

#### **BENZOATO DE SODIO** <sup>2,12</sup>. $C_7H_5NaO_2$ PM 144.11

Descripción: polvo blanco, granular, cristalino, sin olor; estable en el aire; en solución acuosa es ligeramente alcalino al hacer la prueba de acidez. (pH  $\approx$  8).

Solubilidad: 1g en 2 mL de agua, 75 mL de alcohol, 50 mL 90% alcohol y 1.4 mL de agua hirviendo.

Usos: Extensamente utilizado como conservador farmacéutico y para alimentos. Presenta actividad bactericida, aunque puede ser también un bacteriostático. También posee actividad antifúngica.

#### **CARBÓMERO** <sup>12</sup>. Carboxipolimetileno (Goodrich).

Es un polímero sintético de alto peso molecular y enlaces cruzados de ácido acrílico; contiene de 59 a 68% de grupos de ácido carboxílico (-COOH). La viscosidad de una preparación neutralizada (2.5g/ 500 mL de agua) es de 30 a 40 mil centipoises.

Descripción: polvo blanco esponjoso, con un leve olor característico; higroscópico; pH  $\approx$  3; densidad de 1.41

Solubilidad: neutralizado con hidróxidos o aminas alcalinas. Se disuelve en agua, alcohol y glicerina.

Usos: es un agente espesante, de suspensión, dispersante y emulsionante para productos farmacéuticos, cosméticos, ceras, pinturas y otros productos industriales.

**TRIETANOLAMINA**<sup>2,12</sup>.  $\text{NH}(\text{C}_2\text{H}_4\text{OH})$  PM 105

Descripción: líquido incoloro a amarillo pálido, viscoso, higroscópico; ligero olor a amoníaco; la solución acuosa es muy alcalina; funde alrededor de  $21^\circ\text{C}$ ;  $\rho = 1120$  a  $1128$ ; es una base muy fuerte y se combina fácilmente hasta con los ácidos débiles para producir sales.

Solubilidad: miscible con agua o alcohol; soluble en cloroformo, ligeramente soluble en éter o benceno.

Usos: en combinación con un ácido oleico como un emulsionante.

**ETANOL**<sup>2</sup>. Alcohol Etilico  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$  PM 46.07

Descripción: líquido transparente, incoloro, volátil; olor suave pero característico; sabor quemante; hierve a  $78^\circ\text{C}$  pero se volatiliza aun a temperaturas bajas y es inflamable.

Solubilidad: miscible con agua, acetona, cloroformo, éter o muchos otros disolventes orgánicos.

Usos: en farmacia, sobre todo por su poder de disolver. El etanol como solvente sigue en importancia al agua. Una ventaja es que el crecimiento de microorganismos no ocurre en las soluciones que contienen alcohol en una concentración razonable. También se usa como punto de partida en la fabricación de muchos compuestos importantes como el éter, cloroformo, etc.; es un depresor del Sistema Nervioso Central (SNC).

---

---

**1.12 DETERMINACIÓN DE PRODUCTOS DE DEGRADACIÓN DE PRINCIPIOS ACTIVOS.**

Para hacer la determinación de los productos de degradación, se llevo a cabo mediante Cromatografía en Capa Fina (CCF). Esta técnica es una forma de cromatografía de adsorción que consiste en un adsorbente sólido (fase estacionaria), alúmina o gel de sílice, distribuido uniformemente sobre una superficie plana, generalmente vidrio. Este adsorbente presenta cierta capilaridad dada por las partículas finamente divididas y que permite que la fase móvil pase entre las partículas del adsorbente.

La separación ocurre cuando uno de los componentes de la mezcla es retenido en mayor grado por la fase estacionaria que los otros componentes. La fase estacionaria puede modificarse de acuerdo a las necesidades de separación aunque el factor más importante para que ésta se lleve en forma adecuada es la fase móvil elegida.

El movimiento de cada sustancia en un determinado sistema es característico y puede ser un dato valioso en la identificación de ella. Esta característica se conoce con el nombre de Rf (relación al frente) y representa la distancia recorrida por el compuesto, en relación a la distancia recorrida por la fase móvil por lo que sus valores siempre oscilarán entre 0 y 1<sup>3</sup>.

$$R_f = \frac{\text{Distancia recorrida por un compuesto desde el origen}}{\text{Distancia recorrida por el frente de la fase móvil}}$$



Es conveniente remover de la cromatoplaca dos tiras angostas del recubrimiento a ambos lados. Las soluciones que van a ser analizadas, se aplican a una distancia de 2 cm del borde inferior de la placa y a 2 cm de los lados<sup>3</sup>.

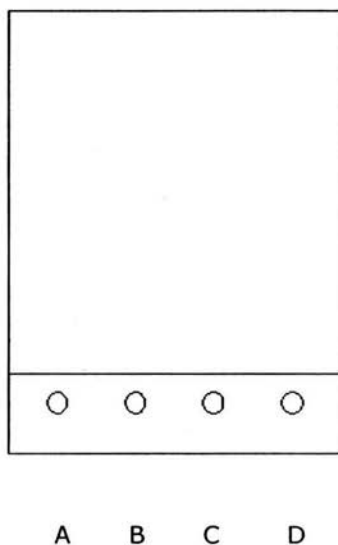


Fig. 4 Ilustración de la placa para CCF.

Donde:

- A: Sustancia de Referencia\*.
- B: Hidróxido de Sodio (NaOH) 7N.
- C: Peróxido de Hidrógeno ( $H_2O_2$ ).
- D: Ácido Sulfúrico ( $H_2SO_4$ ) 7N.

\*Para el caso de la Sustancia de Referencia, se hizo para 1 solo principio activo (Diclofenaco Sódico), ya que es de esperarse que en el caso del Clorhidrato de Lidocaína a pesar de ser muestra cumpla con la pureza suficiente para ser incorporado en la formulación final.

### **1.13 PROTOCOLO DE ESTABILIDAD.**

En un programa de estabilidad, es necesario el almacenar y retirar muestras para hacer ensayos de análisis con las muestras, para su posterior discusión de resultados.

Para estudios de estabilidad de ungentos, cremas, lociones, pastas, geles de aplicación tópica, se deben examinar las siguientes características: apariencia, claridad, color, homogeneidad, olor, pH, y resuspendibilidad (en caso de lociones).

Los intervalos de almacenamiento para temperatura ambiente son por ejemplo a los 0, 3, 6, 9, 12 meses durante el primer año, después el doble de intervalos para el siguiente año y de nuevo a los 0, 3, 6, 9, 12 meses para el siguiente año<sup>14</sup>.

A temperaturas más altas, no hay recomendaciones. Un esquema razonable para seleccionar intervalos, es el decidir, ya sea de la precisión analítica, los niveles a los cuáles uno quisiera hacer los ensayos.

Un experimento inicial puede ser llevado a cabo a 2 temperaturas elevadas (por ejemplo una semana a 55 y semana a 45). Los esquemas comúnmente más usados son:

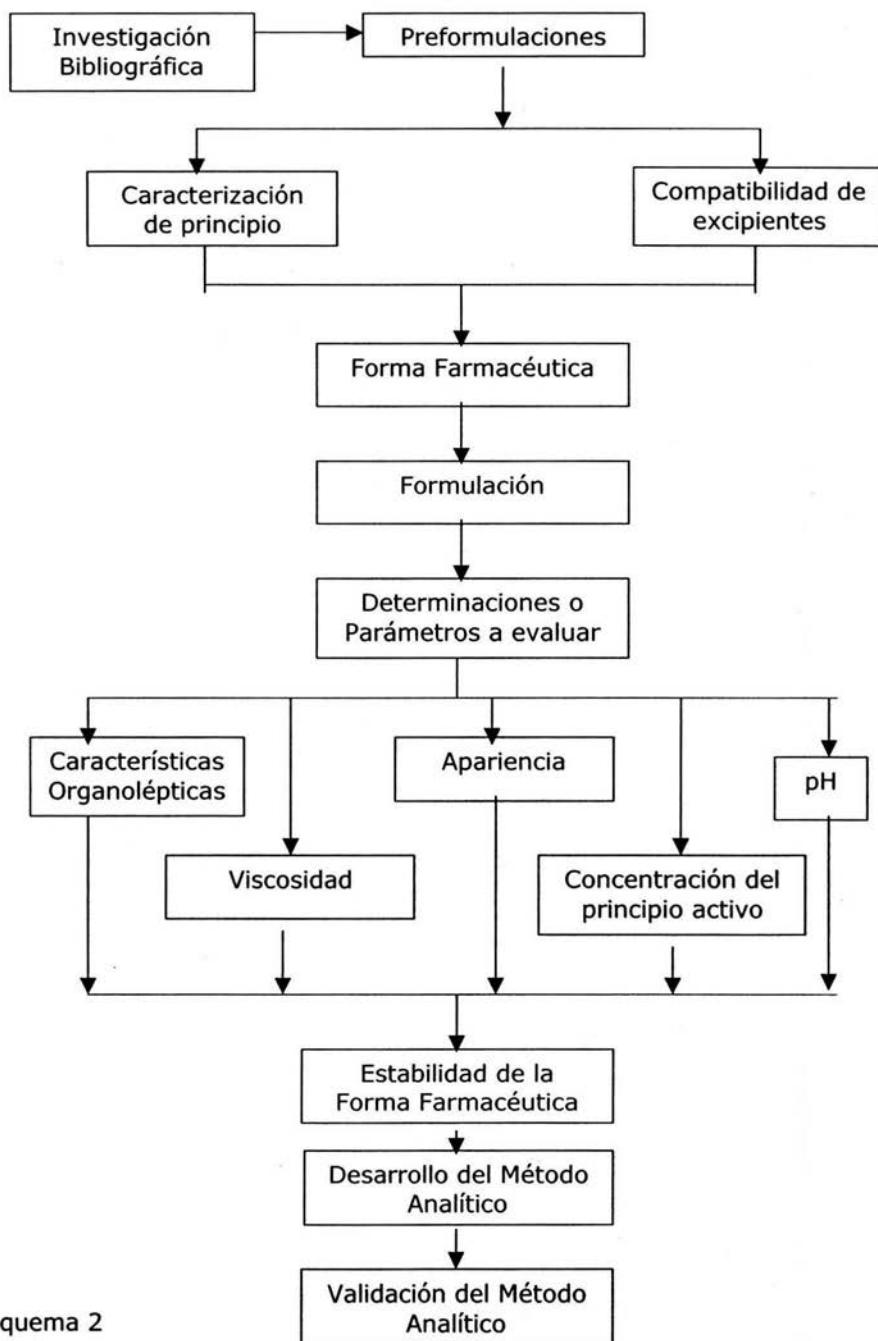
- 55°C: 2 semanas, 1 y 2 meses.
- 45°C: 1,2 y 3 meses.
- 37°C: 1,3 y 6 meses. Aunque éstos son arbitrarios y deben ser ajustados a el producto<sup>14</sup>.

De acuerdo a la NOM-073-SSA1-1993 de Estabilidad de Medicamentos, señala que el objetivo de los estudios de estabilidad, es proveer evidencia documentada de cómo las características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas del medicamento, varían con el tiempo bajo la influencia de factores ambientales tales como temperatura, humedad y luz, y establecer las condiciones de almacenamiento adecuadas y el período de caducidad.

Así, en el inciso 5.1 de Estudios de Estabilidad Acelerada menciona: para medicamentos con fármacos conocidos las condiciones de almacenamiento, temperatura y tiempo son:

Tiempo: 90 días.

Condiciones de Almacenamiento: 40°C + 2°C con 75% de HR para formas farmacéuticas líquidas y semisólidas<sup>13</sup>.

**1.14 ETAPAS DEL DESARROLLO FARMACÉUTICO.**

Esquema 2

### **1.15 ETIQUETADO DE MEDICAMENTOS.**

El etiquetado del producto terminado, se basó en la NOM-072-SSA1-1993, la cual cita textualmente: "Esta Norma Oficial Mexicana tiene por objeto establecer los requisitos que deberá contener el etiquetado de los medicamentos de origen nacional o extranjero que se comercialicen en el territorio nacional, así como el etiquetado de las muestras médicas de los mismos"<sup>15</sup>.

CAPÍTULO 2  
METODOLOGÍA  
EXPERIMENTAL

## 2.1 MATERIALES Y REACTIVOS.

### 2.1.1 ESTÁNDAR DE DICLOFENACO.

Sustancia de Referencia.

Nombre: Diclofenaco Sódico.

Lote: 99202

Pureza: 99.0%

No. Análisis: 650-99MP (Donado por CAFET)

### 2.1.2 REACTIVOS.

#### **Clorhidrato de Lidocaína.**

( $C_{14}H_{22}N_2O$ ) PM. 234.34

No. de Análisis: 040592

#### **Benzoato de sodio.**

( $C_7H_5NaO_2$ ) PM. 144.11

No. de lote: 606900

No. de Análisis: 6607 (AMCO Internacional)

#### **Carbómero.**

Carboxipolimetileno (Goodrich).

Clave 127

#### **Trietanolamina.**

( $NH(C_2H_4OH)$ ) PM. 105

#### **Etanol.** Alcohol Etilico (96°)

( $C_2H_5OH$ ) PM. 46.07

**2.2 EQUIPO.**

<b>Equipo</b>	<b>Marca</b>	<b>Modelo</b>
Ultraturrax	Janke & Kunkel	D7813
Viscosímetro	Brookfiel	RVT
Estufa	Blue M	SW-17TA
Balanza Analítica	Sartorius	BP310P
Equipo Fisher	Fisher-Johns	A020057

Tabla 1. Equipo

**2.3 PREPARACIÓN DE SOLUCIONES.****2.3.1 SOLUCIONES REACTIVO.**

**\*Solución A** Trietanolamina:Agua (1:1).

Para un volumen de 50 mL medir 25 mL de agua destilada y por otro lado medir 25 mL de trietanolamina.

**\*Solución B** Agua:Etanol (1:1).

Para un volumen de 20 mL medir 10 mL de agua destilada y por otro lado medir 10 mL de etanol.

**\*Solución C** Buffer de Fosfatos pH 7.2

Disolver 13.6g de Fosfato Monopotásico en agua, ajustar el pH a 7.2 con solución 1M de Hidróxido de Potasio y agregar agua hasta obtener 1000 mL



## **2.4. ESTUDIOS DE PREFORMULACIÓN.**

### **2.4.1 CARACTERIZACIÓN DE PRINCIPIOS ACTIVOS. SOLUBILIDAD**

En un vaso de precipitados se colocaron las cantidades indicadas de principio activo para cada compuesto para someterlos a disolución en un volumen aproximado de 10 mL.

<b>DISOLVENTE</b>	<b>DICLOFENACO SÓDICO</b>	<b>CLORHIDRATO DE LIDOCAÍNA</b>
AGUA	1g	1g
ALCOHOL	1g	1g
ÉTER	1g	1g

Tabla 2

### **2.4.2 ESTABILIDAD DE PRINCIPIOS ACTIVOS.**

Para comprobar que no se presentaran cambios físicos o químicos en los principios activos, se expusieron a las condiciones siguientes de almacenamiento, luz y temperatura, durante dos semanas, en donde al término de éste período, no debe presentarse modificación en sus propiedades de acuerdo a lo reportado en la literatura.

<b>PRINCIPIO ACTIVO</b>	<b>CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO Y LUZ</b>	<b>CONDICIONES DE TEMPERATURA</b>
DICLOFENACO SÓDICO	CONTENEDOR DE POLIETILENO OPACO CON ENTRADA DE AIRE ESTRECHA. PROTEGIDO DE LA LUZ.	TEMPERATURA AMBIENTE. TEMPERATURA A 30°C.
CLORHIDRATO DE LIDOCAÍNA	CONTENEDOR DE POLIETILENO OPACO. PROTEGIDO DE LA LUZ	TEMPERATURA AMBIENTE. TEMPERATURA A 30°C.

Tabla 3

#### **2.4.3 DETERMINACIONES DE PUNTO DE FUSIÓN.**

Se colocó una cantidad pequeña de muestra de los principios activos en el equipo Fisher para determinar su temperatura de fusión. Esto con el fin de comprobar la pureza de los compuestos utilizados.

<b>PRINCIPIO ACTIVO</b>	<b>PUNTO DE FUSIÓN</b>
DICLOFENACO SÓDICO	283-285°C
CLORHIDRATO DE LIDOCAÍNA	76°C

Tabla 5

#### **2.4.4 DETERMINACIÓN DE PRODUCTOS DE DEGRADACIÓN DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS.**

La aplicación se hizo con ayuda de una microjeringa en forma de una mancha compacta.

Las aplicaciones hechas se dejaron secar y la placa se introdujo en la cámara conteniendo el sistema. Se tapa herméticamente y se dejó a temperatura ambiente hasta que la fase móvil ascienda la distancia deseada.

Se saca la placa y se deja evaporar el disolvente que la impregna. La localización de las manchas de interés se hizo por visualización directa con un reactivo de revelado de Yodo.

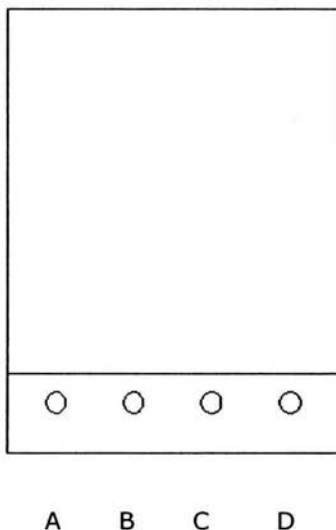


Fig. 5 Ilustración de la placa para CCF.

Donde:

- A: Sustancia de Referencia\*.
- B: Hidróxido de Sodio (NaOH) 7N.
- C: Peróxido de Hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>).
- D: Ácido Sulfúrico (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 7N.

\*Para el caso de la Sustancia de Referencia, se hizo para 1 solo principio activo (Diclofenaco Sódico).

Cabe hacer mención que en el caso del Clorhidrato de Lidocaína no se realizó placa cromatográfica debido a que, no se trata de una sustancia de Referencia, sino de muestra, pero por ésta razón se llevaron a cabo los ensayos descritos anteriormente para este principio activo.

## **2.5 FORMULACIONES PLANTEADAS.**

Para establecer las condiciones óptimas de concentración del carbómero, así como la regulación del pH, para desarrollar un gel con las características deseadas se requirió del Diseño Factorial 2<sup>k</sup>.

Factor A

Conc. del carbómero.

Nivel (-)1%

(+)4%

Factor B

Regulación del pH.

Nivel (-) Buffer de fosfatos pH = 7.2

(+) Trietanolamina diluida con agua (1:1)

No. Experimento

	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>AB</b>
1	-	-	+
2	+	-	-
3	-	+	-
4	+	+	+

Al hacer la aleatorización de los experimentos, éste resultó de la siguiente forma:

No. Experimento
4
1
3
2

Las respuestas a evaluar una vez hecho el diseño de experimentos, fueron viscosidad, apariencia y pH. Sin embargo, cabe mencionar que los restantes componentes de la formulación se mantuvieron sin modificación.

El análisis de los datos se hizo de manera cualitativa, para determinar las formulaciones que resultaron significativas.

A continuación se muestran las cantidades de cada ingrediente para la elaboración de las formulaciones, de la cual derivó la formulación que resultó óptima.

#### Formulación 4

- Diclofenaco Sódico.....1 g
- Lidocaína Clorhidrato.....1 g
- Carbómero (Ultrez).....4 g
- Benzoato de Sodio .....0.05 g
- Trietanolamina.....7 mL
- Etanol.....30 mL
- Agua cbp.....100 g de gel.

Formulación 1

- Diclofenaco Sódico.....1 g
- Lidocaína Clorhidrato.....1 g
- Carbómero (Ultrez).....1 g
- Benzoato de Sodio.....0.05 g
- Buffer de fosfatos.....7 mL
- Etanol.....30 mL
- Agua cbp.....100 g de gel.

Formulación 3

- Diclofenaco Sódico.....1 g
- Lidocaína Clorhidrato.....1 g
- Carbómero (Ultrez).....1 g
- Benzoato de Sodio.....0.05 g
- Trietanolamina.....7 mL
- Etanol.....30 mL
- Agua cbp.....100 g de gel.

Formulación 2

- Diclofenaco Sódico.....1 g
- Lidocaína Clorhidrato.....1 g
- Carbómero (Ultrez).....4 g
- Benzoato de Sodio.....0.05 g
- Buffer de fosfatos.....7 mL
- Etanol.....30 mL
- Agua cbp.....100 g de gel.

## **2.6 METODOLOGÍA EXPERIMENTAL. ELABORACIÓN FARMACÉUTICA.**

- 1) Pesar 1 g de Diclofenaco Sódico y 1 g de Clorhidrato de Lidocaína así como también se pesan 0.05 g de Benzoato de Sodio. Disolver en aproximadamente un volumen de 30 mL de una mezcla agua:etanol (1:1)(solución D) preparada previamente y descrita en la preparación de soluciones.
- 2) Pesar la cantidad de carbómero según sea el caso para cada formulación. Agregar la cantidad de carbómero (Ultrez), en pequeñas cantidades, a la disolución anterior. Llevar a cabo la homogenización total del carbómero, con el Ultraturrax a una velocidad de giro moderada.
- 3) Asegurarse de que el aparato no toque las paredes del recipiente, así como el fondo del mismo, ya que esto ocasionaría una ruptura del recipiente y posteriormente la contaminación y el desperdicio del producto, así como también cuidar que no se introduzcan partículas extrañas en la preparación.
- 4) Por otra parte preparar aproximadamente un volumen de 14 mL de una mezcla de trietanolamina:agua (1:1) (solución C) o de buffer de fosfatos (solución E), según sea el caso.
- 5) Una vez disueltos los componentes, suspender la homogenización con el Ultraturrax, y retirarlo de la preparación. Medir el pH de la solución con papel tornasol y comenzar a neutralizar con la mezcla preparada anteriormente de trietanolamina:agua (1:1) para el caso en que aplique.
- 6) Dejar de agregar la mezcla hasta que el gel antes blanco comience a tomar una apariencia traslúcida y hasta llegar a un pH ligeramente básico (aproximadamente 8). \*(Ver formato Anexo 1)

## 2.7 LÍMITES DE ACEPTACIÓN.

➤ **Características Organolépticas.**

El producto debe de tener un olor y una sensación agradables.

➤ **pH.**

El valor de pH debe ser entre 6-8.

➤ **Viscosidad.**

El gel debe de tener una viscosidad entre 82000-89000 cpoises.

➤ **Concentración de Principio Activo.**

Diclofenaco Sódico, no menos de 99.0% y no más de 101.5%

➤ **Concentración de Principio Activo.**

Lidocaína (clorhidrato) no menos de 95% y no más de 105%

## 2.8 ESTUDIOS DE ESTABILIDAD.

En base a la literatura y NOM-073-SSA1-1993, se propuso el siguiente estudio de estabilidad para el producto. Una vez que se determinó la formulación óptima derivada del DOE, se elaboró un lote piloto (DF-260601-GSR04), el cual fue envasado en un tubo de plástico con capacidad para 40g, con tapón de rosca blanco de plástico de alta densidad.

El período de almacenamiento fue de 2 meses a las siguientes temperaturas: temperatura ambiente, a 30°C y a 40°C. Así como la muestra sometida a ciclado, en donde ésta fue sometida 12 horas en refrigeración a 4°C, durante 7 días; posteriormente, esa misma muestra se introdujo 12 horas en una estufa donde la temperatura fue de 40°C, también por 7 días.



Al término de éstas condiciones de almacenamiento, se evaluaron los siguientes parámetros de cada una de las muestras:

- Apariencia.
- Características Organolépticas.
- pH.
- Viscosidad.
- Concentración de principio activo (Diclofenaco Sódico).
- Concentración de principio activo (Clorhidrato de Lidocaína).

Derivado de estos linamientos, se espera que el producto cumpla cada uno de ellos para poder ser aprobado.

CAPÍTULO 3  
RESULTADOS Y ANÁLISIS

### 3.1 ESTUDIOS DE PRE-FORMULACIÓN.

#### 3.1.1 CARACTERIZACIÓN DE PRINCIPIOS ACTIVOS. SOLUBILIDAD

A continuación se muestra el resultado de la solubilidad de los principios activos en los diferentes disolventes.

<b>DISOLVENTE</b>	<b>DICLOFENACO SÓDICO</b>	<b>CLORHIDRATO DE LIDOCAÍNA</b>
AGUA	✓ SOLUBLE	✓ SOLUBLE
ALCOHOL	✓ SOLUBLE	✓ SOLUBLE
ÉTER	** INSOLUBLE	✓ SOLUBLE

Tabla 6

#### 3.1.2 ESTABILIDAD DE PRINCIPIOS ACTIVOS.

Al término de las 2 semanas de almacenamiento de los principios activos, se hicieron las evaluaciones de apariencia y olor de cada uno de los principios activos, comprobándose que no hubo alteración o cambio en los compuestos utilizados.

<b>PRINCIPIO ACTIVO</b>	<b>CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO Y LUZ</b>	<b>CONDICIONES DE TEMPERATURA</b>	<b>RESULTADO</b>
DICLOFENACO SÓDICO	CONTENEDOR DE POLIETILENO OPACO CON ENTRADA DE AIRE ESTRECHA. PROTEGIDO DE LA LUZ.	TEMPERATURA AMBIENTE. TEMPERATURA A 30°C.	<b>*SIN CAMBIO</b>
CLORHIDRATO DE LIDOCAÍNA	CONTENEDOR DE POLIETILENO OPACO. PROTEGIDO DE LA LUZ	TEMPERATURA AMBIENTE. TEMPERATURA A 30°C.	<b>*SIN CAMBIO</b>

Tabla 7

### 3.1.3 DETERMINACIONES DE PUNTO DE FUSIÓN.

Los puntos de fusión determinados se muestran a continuación:

PRINCIPIO ACTIVO	PUNTO DE FUSIÓN EXPERIMENTAL
DICLOFENACO SÓDICO	*N.D.
CLORHIDRATO DE LIDOCAÍNA	72°C

Tabla 8

\* El dato correspondiente al Diclofenaco no fue determinado, puesto que la temperatura máxima alcanzada por el aparato Fisher es de 200°C. Sin embargo se muestra que la temperatura registrada para la lidocaína fue muy cercana a la reportada en la literatura, y aunque no es una sustancia de referencia muestra una pureza aceptable.

### 3.1.4 DETERMINACIÓN DE PRODUCTOS DE DEGRADACIÓN DE PRINCIPIOS ACTIVOS.

a) Cromatoplaqa para el Diclofenaco Sódico.

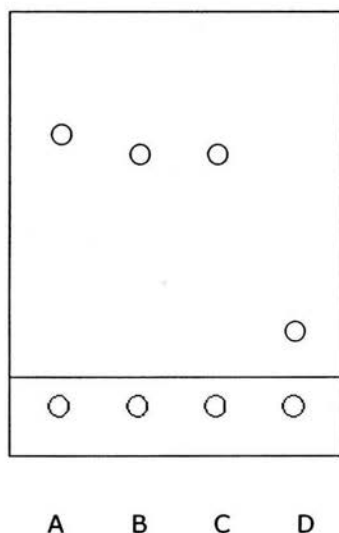


Fig. 6

Donde:

A: Sustancia de Referencia\*.

B: Hidróxido de Sodio (NaOH)7N.

C: Peróxido de Hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>).

D: Ácido Sulfúrico (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)7N.

El sistema de elusión utilizado fue CHCl<sub>3</sub>:MeOH (1:1)

\*Distancia recorrida por la muestra: 3.5 cm

\*Distancia recorrida frente: 5 cm

$$R_f = \frac{3.5 \text{ cm}}{5 \text{ cm}} = 0.7$$

$$R_f = 0.7$$

b) Cromatoplaça Clorhidrato de Lidocaína.

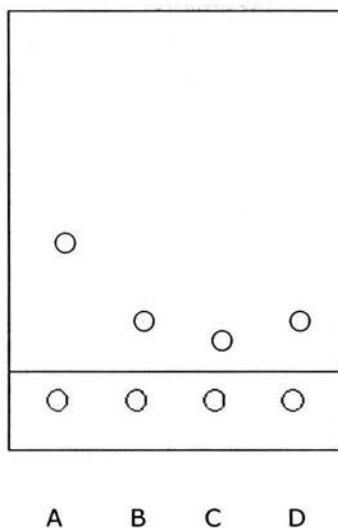


Fig. 7

Donde:

A: Muestra.

B: Hidróxido de Sodio (NaOH).

C: Peróxido de Hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>).

D: Ácido Sulfúrico (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>).

El sistema de elusión utilizado fue Hex-ETOH (9:1)

\*Distancia recorrida por la muestra: 1.0 cm

\*Distancia recorrida frente: 2.7 cm

$$R_f = \frac{1.0 \text{ cm}}{2.7 \text{ cm}} = 0.3$$

$$R_f = 0.3$$

Al realizarse la placa de Cromatografía en Capa Fina (CCF) para los principios activos en ésta aparece que la muestra utilizada se encuentra prácticamente a la misma altura de elusión que presenta el std de Diclofenaco. Es decir, los Rf's que aparecen en la placa son similares.

En condiciones de carácter básico, se observa que eluyó a la misma altura y un poco menos en condiciones oxidantes, indicando con esto que no existe problemas de degradación, sin embargo en condiciones ácidas, no eluyó lo suficiente, debido a que la concentración del ácido resultó demasiado alta.

Esto por un lado indica que la muestra utilizada para el trabajo experimental presenta una buena pureza, así como también en la misma placa no se muestran presentes otras sustancias, ya sea como resultado de las condiciones a las que fue sometida en un principio la muestra para asegurar si existían productos de degradación y por último por impurezas que pudieran estar presentes en la muestra.

En el caso para la lidocaína se observó que ésta no eluyó en las condiciones ácidas, básicas y oxidantes. Esto pudo haber sido debido a que el sistema de elusión no fue el adecuado para tales condiciones, pues resultaron demasiado concentradas para que pudiera presentarse la elusión de la muestra; sin embargo sólo la muestra, eluyó muy poco, lo cual confirma que las condiciones utilizadas eran demasiado concentradas, aun así puede tomarse como aceptable, pues al hacer los ensayos descritos anteriormente en la metodología experimental, se puede observar que en la determinación de el punto de fusión, el resultado se encuentra dentro de la temperatura reportada en la literatura, así como también, hacer notar que cumple con los ensayos de solubilidad, de tal forma que pasa satisfactoriamente cada uno de ellos y con esto se puede garantizar su pureza, como un estándar secundario, y así poder incorporarlo en la formulación para la elaboración de la forma farmacéutica

### 3.2 FORMULACIONES ACEPTADAS.

Al hacer las diferentes combinaciones se pudo constatar que 2 de las pre-formulaciones resultaron ser las adecuadas para el desarrollo del gel. Sin embargo las dos restantes, no cumplieron con las condiciones establecidas, de modo tal que pueden ser descartadas.

El resultado individual para cada experimento fue el siguiente:

Al aplicar en la piel, la sensación de las formulaciones 3 y 4 resultaron agradables así como refrescantes. Las dos restantes, no lograron tener sensación agradable y además de que la apariencia del gel presentaba una viscosidad casi nula, a tal grado que parecía agua líquida.

La viscosidad para los diferentes experimentos fue la siguiente:

No. Exp	1	2	3	4
Unidades (cp)	550	46000	27000	87400

Como puede observarse los valores de viscosidad para los experimentos 3 y 4 son muy diferentes, sin embargo en los niveles se estableció una concentración del 1 y 4% para el carbómero, así que para la formulación 3 se redujo la cantidad de que se debía añadir, y la viscosidad se vió modificada, de tal forma que la formulación que más se adecuó a las especificaciones fue la número 4.



Formulación 4

- Diclofenaco Sódico.....1 g
- Lidocaína Clorhidrato.....1 g
- Carbómero (Ultrez).....4 g
- Benzoato de Sodio.....0.05 g
- Trietanolamina.....7 mL
- Etanol.....30 mL
- Agua cbp.....100 g de gel.

### 3.3 VISCOSIDAD.

En la gráfica A se muestran los valores de viscosidad reportados para cada una de las muestras utilizadas en las diferentes condiciones.

La viscosidad reportada para cada uno de los casos se encuentran en el rango de valores que fueron establecidos en el principio de este trabajo, sin embargo se observa que para el caso de la muestra que fue sometida a ciclado es la que presenta una mayor viscosidad casi en el valor máximo establecido, mientras que las muestras a 30°C ,así como la inicial presentan un resultado muy parecido, esto puede obedecer a que las condiciones para ambas muestras resultaron muy similares en cuanto a almacenamiento así como a temperatura.

Para el caso de la muestra sometida a 40°C, ésta es la que presenta un resultado mucho menor a los anteriores, debido a que se encuentra a un valor más elevado de temperatura y esto redundo en afectar un tanto en la composición tanto física como química del producto.

Sin embargo aunque es el dato más bajo con respecto a los otros 3, se puede aceptar el resultado ya que cumple con los establecidos en un principio.

### 3.4 LÍMITES DE ACEPTACIÓN Y FORMULACIÓN FINAL.

La USP 24 establece la concentración mínima y máxima de principio activo que debe de estar presente para los respectivos principios activos utilizados en la elaboración del producto farmacéutico

Como se muestra enseguida, la concentración para cada uno de los principios activos se encuentra dentro de los límites reportados en la bibliografía.

<b>Tipo de muestra</b>	<b>Concentración de Diclofenaco Sódico (g/100g de muestra)</b>	<b>Concentración de Clorhidrato de Lidocaína (g/100g de muestra)</b>
Muestra inicial	1 g	1 g
Ciclado	0.99 g	0.97 g
Muestra a 30°C	0.99 g	0.99 g
Muestra a 40°C	0.99 g	0.95 g

Tabla 8. Resultados Concentración de Activos

Para la muestra, la concentración de Diclofenaco y de Lidocaína se encuentra en su totalidad de contenido, ya que hasta este momento, no se había sometido a algún tipo de prueba definida como lo son las de ciclado, a 30°C y 40°C respectivamente.

Respecto a la muestra que se sometió a ciclado se observa que existe una disminución en ambas concentraciones, aunque para el caso del Diclofenaco, la disminución es apenas por debajo de la cantidad inicial presente, es decir aproximadamente en un 0.01%. En el caso de la Lidocaína, ésta se ve disminuida en un 0.03%, por lo que ésta disminución en la concentración de ambos activos se encuentra en los límites establecidos.

En la muestra que fue sometida a 30°C se presenta una disminución en la concentración de nueva cuenta. Para el Diclofenaco se observa una disminución del 0.01% y para la Lidocaína es del 0.01%. Esta disminución de concentración para los activos puede estar fundamentada en pérdidas debido a el calentamiento térmico que sufrió el producto, ya que la muestra inicial y la de ciclado se encontraban a temperatura ambiente.

Sin embargo la disminución de la concentración de los principios activos es muy poca y no se mostró algún otro cambio.

Finalmente para la muestra sometida a 40°C, la concentración para el caso de uno de los principios activos, es decir el Clorhidrato de Lidocaína presenta una mayor disminución, la cual fue alrededor del 0.05%, mientras que para el Diclofenaco permaneció constante la disminución de activo en el producto terminado, en alrededor 0.01% respectivamente.

Esta disminución puede obedecer al incremento de temperatura, lo cual dió como resultado que las concentraciones reportadas fueran mucho menor que las iniciales, aunque aún así se encuentran dentro de los límites permitidos.

En base a esto las concentraciones reportadas para cada una de las muestras cumplen con los valores que se encuentran reportados en las monografías correspondientes a cada uno de los principios activos.

---

**FÓRMULA CUANTITATIVA UNITARIA.**

Para 100 g de producto:

## Formulación 4

- Diclofenaco Sódico.....1 g
- Lidocaína Clorhidrato.....1 g
- Carbómero (Ultrez).....4 g
- Benzoato de Sodio.....0.05 g
- Trietanolamina.....7 mL
- Etanol.....30 mL
- Agua cbp.....100 g de gel.

**3.5 APARIENCIA, pH Y CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS.**

Los resultados para cada uno de los parámetros se muestran a continuación en la tabla 9.

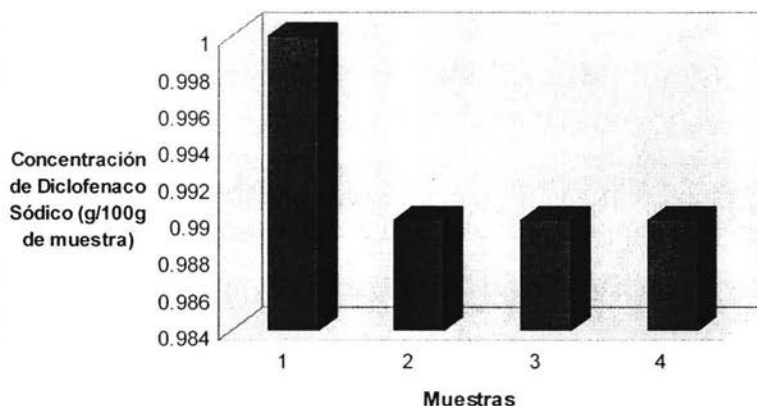
<b>Apariencia</b>	<b>pH</b>	<b>Características Organolépticas</b>
Gel traslúcido sin partículas extrañas.	8	Olor agradable
Gel traslúcido sin partículas extrañas.	8	Olor agradable
Gel traslúcido sin partículas extrañas.	8	Olor agradable
Gel traslúcido sin partículas extrañas.	8	Olor agradable

Tabla 9

Como se puede observar, en todos los casos se presentan los mismos resultados para cada uno de las muestras sometidas a diferentes condiciones de almacenamiento y temperatura.

El uso de conservadores así como también de la trietanolamina como base para, primeramente neutralizar el valor de pH así como también para mejorar la apariencia del producto, muestran que el resultado final es el de un producto con una apariencia y olor agradables y también como un valor de pH constante y que no resulta en un producto que sea irritante para la piel.

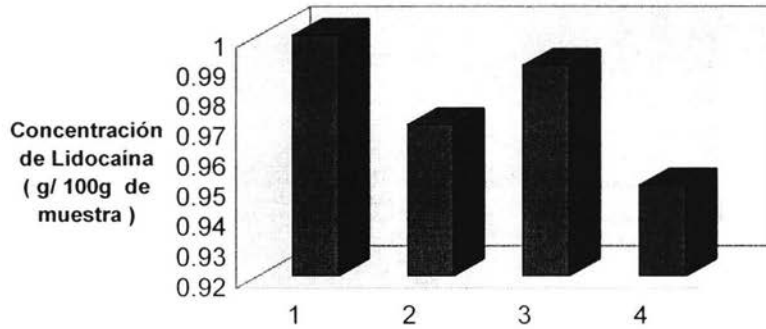
Concentración de Diclofenaco Sódico



Gráfica 1. Concentración de Diclofenaco Sódico.

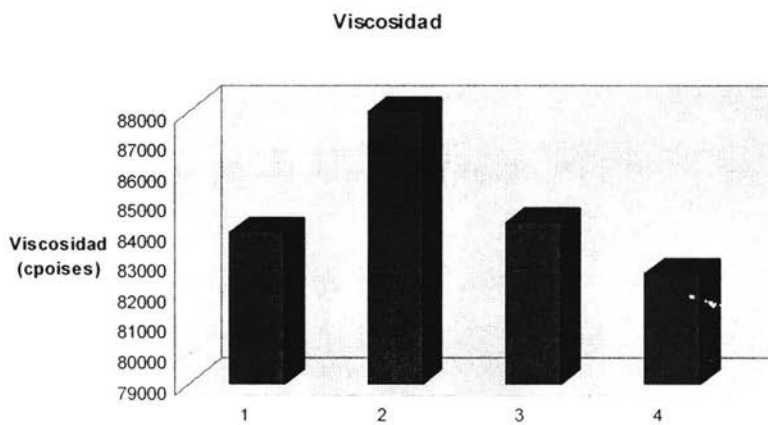
- 1: Muestra a temperatura ambiente
- 2: Muestra ciclado
- 3: Muestra a 30°C
- 4: Muestra a 40°C

Concentración de Clorhidrato de Lidocaína



Gráfica 2. Concentración de Clorhidrato de Lidocaína.

- 1: Muestra a temperatura ambiente
- 2: Muestra ciclado
- 3: Muestra a 30°C
- 4: Muestra a 40°C



Grafica 3. Gráfica donde se muestra la viscosidad de las pruebas.

- 1: Muestra a temperatura ambiente
- 2: Muestra ciclado
- 3: Muestra a 30°C
- 4: Muestra a 40°C

### 3.6 ETIQUETADO DEL PRODUCTO TERMINADO.

Una vez seleccionada la formulación ideal del producto terminado, el etiquetado se llevó a cabo conforme la NOM-072-SSA1-1993, quedando de la siguiente forma:

#### **SVENGEL\***

Diclofenaco Sódico y Clorhidrato de Lidocaína.

Gel

Tubo con 40g

#### **FÓRMULA:**

Cada 100g contiene:

Diclofenaco Sódico.....1g

Clorhidrato de Lidocaína.....1g

Vehículo cbp.....100g

**Vía de administración:** Tópica

**Dosis:** La que señale el médico

**Modo de empleo:** Lávese las manos antes de la aplicación. Lave la zona en caso de ser necesario. Aplíquese en la zona afectada de 2 a 3 veces al día.

**Indicaciones:** Auxiliar en dolores ocasionados por golpes y torceduras. Auxiliar en el tratamiento de la Artritis reumatoide.

**Precauciones y advertencias:** No aplicar en heridas abiertas y mucosas. Consérvese en lugar fresco y seco. No se deje al alcance de los niños. Si persisten las molestias consulte a su médico.

Marca Registrada. Reg. No. 8759SSA-VI

No. de Lote: DF-250602-GSR

Fecha de caducidad: Junio-05

Hecho en México por: Gel Sci Research. Av. Francisco Morazán No. 356, Col. Ejidos, México D.F., C.P. 35700

---



CAPÍTULO 4  
CONCLUSIONES

En base a investigación bibliográfica se logró desarrollar una forma farmacéutica en gel que puede ser utilizado en lesiones musculares no tan severas, así como también para padecimientos de tipo crónico como puede ser el caso de la Artritis Reumatoide.

Los estudios de pre-formulación resultaron de gran ayuda para adecuar las cantidades de los ingredientes de manera aceptable en la formulación, para cumplir con límites establecidos de pH, viscosidad, apariencia, así como la cantidad de cada uno de los principios activos presentes en la forma farmacéutica terminada.

Las pruebas de ciclado y estabilidad acelerada demostraron que el producto no sufrió alteraciones de tipo física y/o químicas durante los protocolos establecidos en el desarrollo de la forma farmacéutica.

En base al Desarrollo Farmacéutico el producto terminado cumple con especificaciones de calidad.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- ENCICLOPEDIA GENERAL TOMO 1  
EDICIONES NAUTA S.A., 1978  
Págs 235-236.
- 2.- FARMACIA. REMINGTON  
GENARO ALONSO R.  
19ª Ed. EDITORIAL PANAMERICANA ARGENTINA, 1995.  
Págs. 833, 1173, 1736, 1838, 2326, 2327, 2328, 2329, 2151, 2154.
- 3.- FEUM 7ª Ed, MEXICO 2000, TOMO 1. Pág 538
- 4.- USP 24 NF19 2002 Official Monographs Págs 553-554
- 5.- LAS BASES FARMACOLÓGICAS DE LA TERAPÉUTICA.  
GOODMAN & GILMAN. 9ª Ed. Mc GRAW HILL INTERAMERICANA.  
Págs  
353-355, 359, 661-662, 664, 666, 684, 1552, 1557, 1558, 1560, 1564,  
1566.
- 6.- THE COMPLETE DRUG REFERENCE.  
MARTINDALE. 32ª Ed. PHARMACEUTICAL PRESS. Págs.1-3,32,1295.
- 7.- DRUG TREATMENT. PRINCIPLES & PRACTICE OF CLINICAL  
PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS. GRAENE S. AVERY. CAP-21: Pág  
628.
- 8.- LACHMAN LEON. THE THEORY AND PRACTICE OF INDUSTRIAL  
PHARMACY. PHILADELPHIA, E.U.; Ed. LEA & FEBIGER, 1976. CAP-1:  
Págs 1, 20-21; CAP-7: 215-217,219,229-230.
- 9.- Mc VAN BARBARA F. INDICE DE MEDICAMENTOS. ED. EL MANUAL  
MODERNO, 5ª Ed. MEXICO 1995. Págs 486-487, 904-906.

- 10.- GOODMAN & GILMAN. LAS BASES FARMACOLÓGICAS DE LA TERAPÉUTICA. ED PANAMERICANA, 8ª Ed., MÉXICO 1991.  
Págs. 321,630,639,641,643,647,652,
- 11.- THE MERCK INDEX. THIRTEENTH ED., 2001. PÁGS 3106,5501
- 12.- HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS. WADE AINLEY. E AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION 2ª Ed, LONDRES 1994.  
Págs. 71-72, 433-434, 538-539.
- 13.- NOM-073-SSA1-1993. ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS. SECRETARIA DE SALUD MÉXICO.
- 14.- DRUG STABILITY. PRINCIPLES AND PRACTICES. JENST. CARTENSEN. MARCEL DEKKER Inc. PÁGS 428,431-432.
- 15.- NOM-072-SSA1-1993. ETIQUETADO DE MEDICAMENTOS. SECRETARIA DE SALUD MEXICO.

Direcciones electrónicas

- 16.[http://escuela.med.puc.cl/guías/Dermatología/estructura/DermatoEst\\_01.html](http://escuela.med.puc.cl/guías/Dermatología/estructura/DermatoEst_01.html)

ANEXO I



<b>FABRICACIÓN DE GEL CON DICLOFENACO Y LIDOCAÍNA</b>			PNO DE MANUFACTURA	
			PNO No. <b>TFIII-250777</b>	Pág. <b>1</b>
ESCRITA POR: <b>LUIS J. URBINA RAMIREZ</b>	REVISADA POR: <b>ERNESTINA HERNANDEZ G.</b>	APROBADA POR: <b>ERNESTINA HERNANDEZ G.</b>	EN VIGOR: <b>MAYO 2004</b>	
			SUBSTITUYE A: <b>TFIII-550257</b>	

PROYECTO: GUIÓN EXPERIMENTAL

TÍTULO DEL GUIÓN: FABRICACIÓN DE GEL CON DICLOFENACO SÓDICO Y  
CLORHIDRATO DE LIDOCAÍNA

DEPARTAMENTO: FARMACIA.

OBJETIVO ACADÉMICO.

EL ALUMNO COMPROBARÁ LA INFLUENCIA DE LOS COMPONENTES DE LA FORMULACIÓN  
DE UN GEL SOBRE LA MISMA Y SOBRE LA PIEL.

OBJETIVOS PARTICULARES:

- A) DESARROLLAR UN PRODUCTO INNOVADOR EN FORMA DE GEL CON PROPIEDADES ANALGÉSICAS, ANTIINFLAMATORIAS Y ANESTÉSICAS.
- B) CUMPLIR CON LAS BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN.



<b>FABRICACIÓN DE GEL CON DICLOFENACO Y LIDOCAÍNA</b>			PNO DE MANUFACTURA	
			PNO No. <b>TFIII-250777</b>	Pág. <b>2</b>
ESCRITA POR: <b>LUIS J. URBINA RAMIREZ</b>	REVISADA POR: <b>ERNESTINA HERNANDEZ G.</b>	APROBADA POR: <b>ERNESTINA HERNANDEZ G.</b>	EN VIGOR: <b>MAYO 2004</b>	
			SUBSTITUYE A: <b>TFIII-550257</b>	

## INTRODUCCIÓN

LOS GELES (A VECES LLAMADOS JALEAS) SON SISTEMAS SEMISÓLIDOS QUE CONSISTEN DE SUSPENSIONES COMPUESTAS POR PARTÍCULAS INORGÁNICAS PEQUEÑAS O MOLÉCULAS ORGÁNICAS GRANDES INTERPENETRADAS POR UN LÍQUIDO. LOS GELES PUEDEN USARSE PARA LA ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS EN FORMA TÓPICA O EN EL INTERIOR DE CAVIDADES CORPORALES. LAS PROPIEDADES FÍSICAS Y QUÍMICAS DEL GEL SERÁN AFECTADAS POR EL ORDEN DE ADICIÓN DE LOS REACTIVOS, EL PH DE PRECIPITACIÓN, LA CONCENTRACIÓN DE LOS REACTIVOS, LOS REACTIVOS UTILIZADOS Y LAS CONDICIONES DE ENVEJECIMIENTO DEL GEL PRECIPITADO.

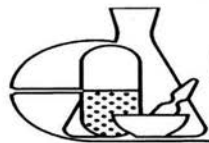
TIENEN POR FINALIDAD LA APLICACIÓN EN LA PIEL O CIERTAS MEMBRANAS MUCOSAS. PUEDEN CONTENER SUSTANCIAS AUXILIARES COMO AGENTES ANTIMICROBIANOS, CONSERVADORES, ANTIOXIDANTES Y ESTABILIZADORES.

SON BASES SOLUBLES EN AGUA PREPARADAS DE GOMAS DE ORIGEN NATURAL COMO SON EL TRAGACANTO, PECTINA, ALGINATOS, ETC.; O DE DERIVADOS SINTÉTICOS DE SUSTANCIAS NATURALES TALES COMO LA METILCELULOSA Y LA CARBOXIMETILCELULOSA

LOS GELES A MENUDO PROVEEN UNA LIBERACIÓN MÁS RÁPIDA DEL FÁRMACO INDEPENDIEMENTE DE LA HIDROSOLUBILIDAD DEL FÁRMACO EN COMPARACIÓN CON LAS CREMAS Y POMADAS ALGUNAS APLICACIONES RECIENTES EN FORMA DE GEL CONSISTEN:

- PREPARACIONES OFTÁLMICAS DE PILOCARPINA, CARBACOL Y VALERATO DE BETAMETASONA.
- PREPARACIONES TÓPICAS PARA LAS QUEMADURAS.
- TRATAMIENTOS ANTIINFLAMATORIOS, TRASTORNOS MÚSCULO ESQUELÉTICOS Y ACNÉ.
- TRATAMIENTO DE LA ULCERA PÉPTICA CON GEL DE SUCRALFATO Y GEL DE LIDOCAÍNA PARA BRONCOSCOPÍA.





**FABRICACIÓN DE GEL CON  
DICLOFENACO Y LIDOCAÍNA**

PNO DE MANUFACTURA

PNO No. **TFIII-250777** Pág. 3

ESCRITA POR:

REVISADA POR:

APROBADA POR:

EN VIGOR:

**MAYO 2004**

**LUIS J. URBINA RAMIREZ**

**ERNESTINA HERNANDEZ G.**

**ERNESTINA HERNANDEZ G.**

SUBSTITUYE A: **TFIII-550257**

**TEXTO DEL GUIÓN**

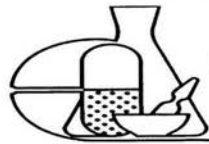
**PROBLEMA: PREPARAR UN LOTE DE 100 G QUE CUMPLA CON LAS SIGUIENTES DETERMINACIONES Y CARACTERÍSTICAS:**

**DETERMINACIONES:**

- APARIENCIA: GEL TRASLÚCIDO, SIN PARTÍCULAS SUSPENDIDAS EXTRAÑAS
- COLOR : TRASLÚCIDO (INCOLORO)
- VISCOSIDAD: 82000-89000 CPS.
- PH : 5 - 8

**CARACTERÍSTICAS:**

- FÁCIL Y SUAVE APLICACIÓN
- CUERPO O VOLUMEN.
- OLOR: AGRADABLE



<b>FABRICACIÓN DE GEL CON DICLOFENACO Y LIDOCAÍNA</b>			<b>PNO DE MANUFACTURA</b>	
			PNO No. <b>TFIII-250777</b>	Pág. <b>4</b>
ESCRITA POR: <b>LUIS J. URBINA RAMIREZ</b>	REVISADA POR: <b>ERNESTINA HERNANDEZ G.</b>	APROBADA POR: <b>ERNESTINA HERNANDEZ G.</b>	EN VIGOR: <b>MAYO 2004</b>	
			SUBSTITUYE A: <b>TFIII-550257</b>	

**PREPARACIÓN DE SOLUCIONES.**

**\*SOLUCIÓN A TRIETANOLAMINA:AGUA (1:1).**

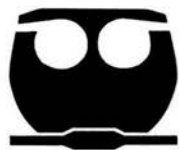
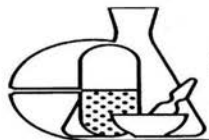
PARA UN VOLUMEN DE 50 ML MEDIR 25 ML DE AGUA DESTILADA Y POR OTRO LADO MEDIR 25 ML DE TRIETANOLAMINA.

**\*SOLUCIÓN B AGUA:ETANOL (1:1).**

PARA UN VOLUMEN DE 20 ML MEDIR 10 ML DE AGUA DESTILADA Y POR OTRO LADO MEDIR 10 ML DE ETANOL.

**RECOMENDACIONES:**

- 1) SEGUIR ADECUADAMENTE LAS INDICACIONES DE LOS PROCEDIMIENTOS ESTÁNDAR DE OPERACIÓN.
- 2) ANOTAR TODAS LAS OBSERVACIONES QUE SE PRESENTEN DURANTE LA FABRICACIÓN DE EL PRODUCTO.
- 3) SEGUIR LAS NORMAS DE HIGIENE Y SEGURIDAD Y BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA QUE SE INDICAN EN LOS PROCEDIMIENTOS ESTÁNDAR DE OPERACIÓN.



FABRICACIÓN DE GEL CON  
DICLOFENACO Y LIDOCAÍNA

PNO DE MANUFACTURA

PNO No. **TFIII-250777** Pág. **5**

ESCRITA POR:

REVISADA POR:

APROBADA POR:

EN VIGOR:

**MAYO 2004**

**LUIS J. URBINA RAMIREZ**

**ERNESTINA HERNANDEZ G.**

**ERNESTINA HERNANDEZ G.**

SUBSTITUYE A:

**TFIII-550257**

PROCEDIMIENTO:

1) PESAR 1 G DE DICLOFENACO SÓDICO Y 1 G DE CLORHIDRATO DE LIDOCAÍNA ASÍ COMO TAMBIÉN SE PESAN 0.05 G DE BENZOATO DE SODIO. DISOLVER EN APROXIMADAMENTE UN VOLUMEN DE 30 ML DE UNA MEZCLA AGUA:ETANOL (1:1) (PREPARADA PREVIAMENTE Y DESCRITA EN LA PREPARACIÓN DE SOLUCIONES)

2) PESAR 4 G DE CARBÓMERO. AGREGAR LA CANTIDAD DE CARBÓMERO (ULTREZ), EN PEQUEÑAS CANTIDADES, A LA DISOLUCIÓN ANTERIOR. LLEVAR A CABO LA HOMOGENIZACIÓN TOTAL DEL CARBÓMERO CON EL ULTRATURRAX A UNA VELOCIDAD DE GIRO MODERADA.

3) ASEGURARSE DE QUE EL APARATO NO TOQUE LAS PAREDES DEL RECIPIENTE, ASÍ COMO EL FONDO DEL MISMO, YA QUE ESTO OCASIONARÍA UNA RUPTURA DEL RECIPIENTE Y POSTERIORMENTE LA CONTAMINACIÓN Y EL DESPERDICIO DEL PRODUCTO, ASÍ COMO TAMBIÉN CUIDAR QUE NO SE INTRODUZCAN PARTÍCULAS EXTRAÑAS EN LA PREPARACIÓN.

4) POR OTRA PARTE PREPARAR APROXIMADAMENTE UN VOLUMEN DE 14 ML DE UNA MEZCLA DE TRIETANOLAMINA:AGUA. (DESCRITA EN LA PREPARACIÓN DE SOLUCIONES)

5) UNA VEZ DISUELTOS LOS COMPONENTES. SUSPENDER LA HOMOGENIZACIÓN CON EL ULTRATURRAX, Y RETIRARLO DE LA PREPARACIÓN. MEDIR EL PH DE LA SOLUCIÓN CON PAPEL TORNASOL Y COMENZAR A NEUTRALIZAR CON LA MEZCLA PREPARADA ANTERIORMENTE DE TRIETANOLAMINA:AGUA.

6) DEJAR DE AGREGAR LA MEZCLA HASTA QUE EL GEL ANTES BLANCO COMIENZE A TOMAR UNA APARIENCIA TRASLÚCIDA Y HASTA LLEGAR A UN PH LIGERAMENTE BÁSICO (APROXIMADAMENTE 8).