



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

DESARROLLO DE GELES TÓPICOS TRANSPARENTES
CON ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE :
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA
P R E S E N T A :
TONANTZIN RAMÍREZ PÉREZ



EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUÍMICA



MÉXICO, D.F.

2005

m. 343126



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. Carolina Muñoz Padilla
Vocal	Prof. Norma Trinidad González Monzón
Secretario	Prof. Efrén Hernández Baltazar
1 ^{er} Suplente	Prof. Juan Manuel Peguero Zambrano
2 ^o Suplente	Prof. Joaquín González Robledo

Sitio en donde se desarrollo el tema:

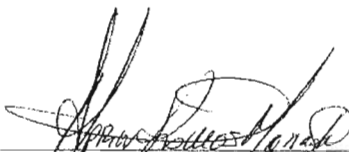
Laboratorio de Tecnología Farmacéutica. Planta baja del edificio A de la Facultad de Química, Ciudad Universitaria.

Asesor del tema:



Dr. Efrén Hernández Baltazar

Supervisor técnico



M. en F. Ma. del Socorro Alpizar Ramos

Sustentante



Tonantzin Ramírez Pérez

*Quando yo camino tres pasos,
Ella se aleja tres pasos.
Quando yo doy diez pasos más allá,
Ella se hace diez pasos más allá.
Ella, la utopía.
¿Para qué no sirve la utopía?
Para avanzar.
Para eso sirve.*

Eduardo Galeano

Dedicatoria

A María y Francisco, mis padres; a Noe, a Yocky, mi hermana; a Gaby (Buu), Óscar, Sergio, Anel, Fernando, Toño, Héctor, Ivonne, Bibiana, Manuel, Alejandro, Susana, Leo, José, Yitzhak, mis amigos; a mis abuelitas Agustina y María de la Luz; a tod@s: familiares, condiscípulos, maestros, con quienes he convivido.

Con su apoyo, paciencia y tolerancia he culminado mis estudios de la carrera de Química Farmacéutica Biológica; no ha sido fácil, pero el azar me colocó en medio de ustedes, y ahí encontré el tanto por ciento que me faltaba para conseguir el éxito.

Dedico a ustedes este trabajo, que quiere ser el homenaje que sale de mis manos para expresarles de una vez y para siempre, como un símbolo indeleble, el reconocimiento y la gratitud que siente mi corazón hacia sus nobles y desinteresadas donaciones. Espero ilusionada que cumpla bien su cometido.

Agradecimientos

A la Universidad Nacional Autónoma de México

Por haberme dado la oportunidad de estudiar en una institución de tanto prestigio.

A la Facultad de Química

Por haberme permitido acceder a su inmenso acervo científico y haberme formado como una profesional de la química.

Al Dr. Efrén Hernández

Por haberme guiado con paciencia y sabiduría en el desarrollo de este trabajo.

A la Maestra Socorro Alpizar

Por su valioso apoyo para la realización experimental de este proyecto.

A la Sra. Vicky y al Sr. Daniel, laboratoristas

Por su amable disposición para apoyar las prácticas que se requirieron.

ÍNDICE

Pág.

1. Introducción	1
1.1 Definición de gel	2
1.2 Modificadores reológicos	4
1.2.1 Gomas naturales	
1.2.2 Polietilenos	
1.2.3 Derivados de celulosa	
1.2.4 Derivados acrílicos (Carbómeros carbopoles)	
1.3 Comportamiento reológico de los geles	10
1.4 Evaluaciones de calidad en geles	19
1.5 Factores que afectan el comportamiento de los geles	20
1.6 Anti Inflamatorios No Esteroidales (AINES)	21
1.6.1 Qué son y cómo actúan	
1.6.2 Características	
1.7 AINES propuestos	24
1.7.1 Ibuprofeno	
1.7.2 Naproxeno	
1.8 La piel	28
1.8.1 Estructura histológica de la piel	
1.8.2 Absorción percutánea	
1.8.3 Factores que afectan la absorción de los fármacos	
1.8.4 Promotores de la absorción transdérmica	
2 Justificación	42
3 Hipótesis	43
4 Objetivos	44
5 Metodología	45
6 Preformulación	46
6.1 Procedimiento	51
7 Formulación	63
8 Resultados y discusión	65
9 Conclusiones	70
10 Recomendaciones	72
11 Bibliografía	73
12 Apéndice	78
12.1 Monografías	
12.2 Aparatos e instrumentos utilizados	
12.3 Espectros de transparencia	

1. INTRODUCCIÓN

Los modificadores reológicos tienen una amplia aplicación en la industria farmacéutica. 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, una pomada o un ungüento.

El medicamento en gel es una forma farmacéutica que actualmente se está utilizando con más frecuencia, entre otras razones debido a que resuelve algunos problemas que presentan otras formas farmacéuticas, sobre todo en el momento de administrarse a pacientes con padecimientos que hacen difícil o riesgosa la utilización de otras presentaciones.

Una de las ventajas de los geles es que promueven una mayor penetración del fármaco dentro de la piel y los folículos pilosos, ejerciendo su efecto terapéutico en menos tiempo (USA Pharmacopeia, 1995). Otra es que se puede aplicar a pacientes inconscientes; son de manejo sencillo y de fácil aplicación.

El estudio que se propone en este trabajo tiene que ver con la incorporación de analgésicos no esteroidales (Ibuprofeno y Naproxeno) en una forma farmacéutica con presentación de gel transparente.

1.1 DEFINICIÓN DE GEL

Existen en la literatura diversas definiciones y criterios de clasificación cuando se habla de los geles, lo cual induce a cierta confusión en el uso de la terminología farmacéutica. Son ilustrativas de ello las definiciones que reviso a continuación.

a) Definición de la USP.

Los geles (a veces también llamados *jaleas*) son sistemas semisólidos que consisten de suspensiones compuestas por partículas inorgánicas pequeñas o moléculas orgánicas grandes interpenetradas por un líquido. 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 (p. ej., *magma de bentonita*). Tanto los geles como los magmas pueden ser tixotrópicos porque forman semisólidos en reposo y se tornan líquidos después de agitar la preparación. Estas preparaciones deben agitarse antes de usar para garantizar su homogeneidad y se debe rotular esta instrucción.

Los geles monofásicos consisten en macromoléculas organizadas distribuidas de modo uniforme a través de un líquido de manera que no existen límites aparentes entre las macromoléculas dispersas y el líquido. Los geles monofásicos pueden obtenerse de macromoléculas sintéticas (p. ej., *Carbómero*) o de gomas naturales (p. ej., *Tragacanto*). Estas últimas preparaciones también se denominan mucilagos. Si bien los geles generalmente son acuosos, pueden utilizarse alcoholes o aceites como fase continua. Por ejemplo, el aceite mineral puede combinarse con una resina polietilénica para formar una base de pomada oleaginoso.

Los geles pueden usarse para la administración de fármacos en forma tópica o en el interior de cavidades corporales.

b) Definición de la Farmacopea Británica (British Pharmacopeia).

Los geles consisten en líquidos gelificados mediante modificadores reológicos adecuados. E indica que existen dos clases, a saber:

Geles hidrófobos. Las bases de los geles hidrófobos (oleogeles) por lo general consisten en parafina líquida con polietileno o aceites grasos combinados con sílica coloidal o jabones de aluminio o cinc.

Geles hidrófilos. Las bases de los geles hidrófilos (hidrogeles) por lo general consisten en agua, glicerol o propilenglicol con modificadores reológicos como tragacanto, almidón, derivados de la celulosa, polímeros de carboxivinilo y silicatos de magnesio y aluminio.

c) Definición de la FEUM.

Un gel es una preparación semisólida que puede estar compuesta por una matriz polimérica tridimensional, conteniendo el o los principios activos y aditivos dispersos de tal manera que se forma una red de partículas atrapadas en la fase líquida.

Los geles pueden ser de uso oral y tópico.

Sin desconocer la proporción de realidad que contenga cada una de ellas, en este trabajo me guío por la definición de la FEUM por que me parece que acierta a describir lo que a mi juicio es el fenómeno del gel.

1.2 MODIFICADORES REOLÓGICOS

Los modificadores reológicos 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 poder aplicarse fácilmente.

Siempre se debe procurar que un gel sea estable, elegante, económico y libre de microorganismos, para ello deben incluirse en su formulación los conservadores que permitan obtener tales características.

Dependiendo del tipo del gel que se desea (hidrocarbonados, lipogeles, hidrofílicos, hidrogeles, etc.) se requieren diferentes agentes formadores de gel.

1.2.1 Gomas naturales

Las gomas naturales son definidas como un material polímero que puede ser disuelto en agua para dar consistencia y gelatinizar. También son conocidas como coloides hidrofílicos o hidrocoloides. Son productos obtenidos de exudados (resinas) y de semillas de vegetales, o producidas por microorganismos. Al contrario a las pectinas y carragenatos, no suelen formar geles sólidos sino soluciones más o menos viscosas. Se utilizan, por su gran capacidad de retención de agua, para favorecer el hinchamiento de diversos productos alimentarios, para estabilizar suspensiones de pulpa de frutas en bebidas o postres, para estabilizar la espuma de cerveza o la nata montada, etc. En general no son digeribles por el organismo humano, aunque una parte es degradada por los microorganismos presentes en el intestino. Asimilables metabólicamente a la fibra dietética, pueden producir efectos benéficos reduciendo los niveles de colesterol del organismo.

Tabla 1. Clasificación de las gomas de acuerdo a su fuente de origen

Exudado de plantas	Semillas	Extracto de algas	Otros
Arábigo	Algarrobo	Agar	Pectina
Tragacanto	Guar	Alginatos	Almidón
Karaya	Furcellarano de membrillo	Carragenina	Gelatina (origen animal)
Ghatti	Psilio	Celulosa	
Alerce			

1.2.2 Polietilenos

Varias formas de polietilenos y copolímeros se emplean para formar geles hidrofóbicos que tienen las características de ser fáciles de extender y formar una película en la superficie de la piel que la hace resistente al agua, lo cual garantiza que el principio activo permanezca en la piel durante el tiempo necesario para que ejerza su efecto.

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.

1.2.3 Derivados de celulosa

La celulosa es un polímero muy abundante en la naturaleza, todas las plantas la contienen; la industria obtiene gran cantidad de celulosa de la madera.

La celulosa puede modificarse químicamente para obtener derivados celulósicos con diferentes aplicaciones tanto en las industrias alimenticia y farmacéutica, como en la cosmética.

Algunas de sus aplicaciones farmacéuticas más extendidas incluyen la manufactura de tabletas, la preparación de suspensiones y semisólidos, el enmascaramiento de sabores y olores, entre otras.

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

Por la naturaleza del sustituyente, el grado de sustitución y peso molecular del polímero, se afectan las propiedades reológicas de los productos de los que forman parte.

Los derivados celulósicos están sujetos a degradación enzimática, por lo que se deben incluir conservadores como benzoato de sodio o combinaciones de parabenos (metil y propil).

Experimentalmente se ha demostrado que los geles elaborados con hidroxietilcelulosa o hidroxipropilcelulosa mantienen su consistencia por más tiempo que los formulados con otros derivados celulósicos.

Algunos nombres comerciales de los derivados celulósicos son: Avicel PH 101, 102, 103, 105, 112, 200; Emococel 50M, 90N; Vivacel 101, 102, 12 y 20.

1.2.4 Carbómeros (carbopoles)

Son polímeros sintéticos de alto peso molecular derivados del ácido acrílico entrecruzado con arilsacarosa o alileter de pentaeritritol. Varían en su peso molecular, número de enlaces y estructura, características que influyen en las propiedades reológicas de cada grado; la claridad y rigidez del gel depende de la sección del polímero y agente neutralizante (Raymond, 2003).

Los carbómeros dispersos en agua forman una solución coloidal ácida de baja viscosidad, y cuando es neutralizada produce geles altamente viscosos, para esto se debe adicionar una base como aminoácidos, bórax, hidróxido de potasio, bicarbonato de

sodio, hidróxido de sodio, aminas orgánicas polares, como la trietanolamina, lauril y estearilaminas. Un gramo de carbómero es neutralizado por aproximadamente 0.4g de hidróxido de sodio. Durante la preparación de un gel se agita lentamente para evitar las burbujas de aire. Los geles acuosos de carbómeros neutralizados aumentan su viscosidad a un pH de entre 6 y 11. La viscosidad disminuye considerablemente a un pH menor a 3 o mayor a 12; también se puede reducir en presencia de electrolitos. La viscosidad disminuye rápidamente en exposición a la luz pero se puede minimizar adicionando una pequeña porción de antioxidante (Raymond, 2003).

Los carbómeros son estables a pesar de ser higroscópicos y puede soportar temperaturas de hasta 104°C hasta por dos horas, sin afectar su eficiencia. Sin embargo la exposición a temperaturas excesivas puede decolorarlo o reducir su estabilidad. Su descomposición completa ocurre a una temperatura de 260°C durante 30 minutos (Raymond, 2003).

A temperatura ambiente, las dispersiones de carbómeros mantienen su viscosidad durante un tiempo prolongado de almacenamiento. La exposición a la luz causa oxidación, lo que se refleja en una disminución de la viscosidad. Sin embargo, se puede estabilizar a la luz con la adición de un agente soluble en agua que absorba la radiación UV, usándose un 0.05 - 0.1 % p/v de benzofenona-2 o benzofenona-4 en combinación con 0.05 – 0.1 % de ácido edético. La estabilidad de geles de carbómeros a la radiación UV se puede mejorar usando trietanolamina como base neutralizante (Raymond, 2003).

Los carbómeros son incompatibles con el fenol, los polímeros catiónicos, ácidos fuertes y altas concentraciones de electrolitos. A bajos niveles de hierro y otros metales de transición puede catalizar la degradación de las dispersiones de carbómeros (Raymond, 2003).

Los carbómeros son muy utilizados en formas farmacéuticas no parenterales, particularmente en preparaciones líquidas y semisólidas; también se pueden utilizar en formulaciones orales. No son materiales tóxicos ni irritantes.

El número del carbopol indica su peso molecular, sus enlaces cruzados y la estructura del polímero. Las diferencias se dan por sus características reológicas específicas de cada grado. La designación de la letra "P", como en el caso del carbómero 934P es sólo para polímeros aceptados para productos de contacto oral o en mucosas (Raymond, 2003).

Son particularmente utilizados para geles transparentes. (Raymond, 2003).

En la siguiente tabla se muestran los grados de eficiencia de diferentes carbopoles.

Tabla 2. Eficiencia de carbopoles

Carbopol	Concentración (w/v)	Viscosidad (cps)
910	1.0 %	3000 – 7000
934	0.5 %	30 500 – 39 400
934P	0.5 %	29 400 – 39 400
940	0.5 %	40 000 – 60 000
941	0.5 %	4000 – 11 000
1342	1.0 %	9500 – 26500

Algunas ventajas de usar carbómeros acuosos son:

- i) altas viscosidades a bajas concentraciones,
- ii) un amplio intervalo de viscosidad y un comportamiento característico del flujo,
- iii) compatibilidad con muchos ingredientes activos,
- iv) propiedades bioadhesivas,
- v) buena estabilidad térmica,
- vi) excelentes características organolépticas y buena aceptación por parte del paciente.

Sin embargo, actualmente, hay varios tipos de carbopoles más que han venido a sustituir algunos de los anteriores, por ejemplo: Ultrez 10 (considerado como polímero

universal de los carbopoles), ETD 2001, ETD 2050 y ETD 2020; que son dispersables más fácilmente que los carbómeros tradicionales (940, 941 y 1342).

A continuación, se muestra una tabla comparativa de estos y los campos en los que pueden ser aplicados:

Tabla 3. Características y aplicaciones de los carbómeros.

POLIMERO UNIVERSAL	ULTREZ 10				
RESINA FÁCILMENTE DISPERSABLE			ETD 2001	ETD 2050	ETD 2020
RESINAS TRADICIONALES		934	940	941	1342
Nombre CTF:	carbomer	carbomer	carbomer	carbomer	acrylates / C10 - 30 alkyl acrylate crosspolymer
Características de Fudez	baja	baja	muy alta	elevada	elevada
Viscosidad Relativa	alta	alta	muy alta	baja	media
Capacidad de Suspensión	alta	alta	alta	alta	alta
Claridad del Mezclaje	alta	media	alta	alta	alta
Tolerancia Relativa de Iones	baja	baja	baja	media	alta
Tolerancia Relativa de Cizala	media	alta	alta	baja	baja
APLICACIONES					
Geles Clares	•		•	•	•
Geles Hialuronidicos	•		•	•	•
Lociones	•	•		•	
Cremins	•	•	•		
Sistemas de Surfactantes (champus de especialidad, productos de limpieza para la piel)					•
Sistemas Con Alto Porcentaje de Electrolitos (geles de abl. vera. etc.)					•

Nota: Esta tabla fue tomada de la página de NOVEON:
<http://www.personalcare.noveoninc.com/literature/Foreign/cp27.pdf>

1.3 COMPORTAMIENTO REOLÓGICO DE LOS GELES

La reología es la ciencia que estudia la deformación y el flujo de la materia. El principio básico que aparece al plantear y resolver un problema desde el punto de vista reológico es la suposición de que todo en la naturaleza puede deformarse o fluir, independientemente de su constitución o estado físico (Chávez, et al, 2004).

Es importante en muchos campos, como se muestra en el siguiente esquema:

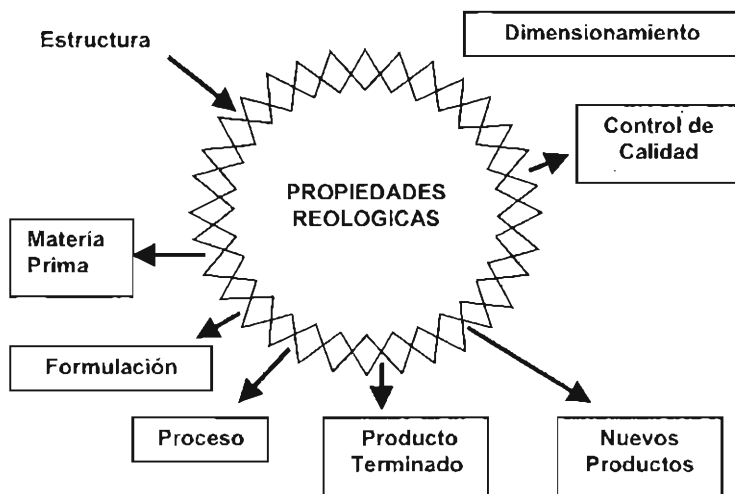


Fig. 1. Importancia de las propiedades reológicas en diferentes campos.

Para el farmacéutico, la reología es importante en cuanto al flujo de emulsiones a través de molinos y bombas coloidales, en la preparación de ungüentos sobre placas o molinos de rodillos, en la trituración de suspensiones con mortero y en las propiedades mecánicas de los envases de plástico o vidrio y en los cierres de goma (Remington, 2003).

Desde el punto de vista reológico los sistemas son sólidos si conservan su forma y volumen, líquidos si conservan su volumen y gaseosos si cuando se aplican fuerzas sobre ellos no permanecen constantes ni su volumen ni su forma. Sin embargo, la especificidad

de los geles no cabe en ninguno de los tres sistemas, lo que mejor se aplica es la propiedad de transporte de los geles, descrita por la teoría cinética de los gases (aunque tiene poca importancia en Farmacia) (Remington, 2003).

Los sólidos ideales se deforman cuando se les aplican tensiones, pero recuperan completamente su forma original al cesar esas tensiones; a esta capacidad de recuperar la forma se le denomina elasticidad. De manera similar, los líquidos pueden ser comprimidos hasta volúmenes bastante pequeños pero recuperan su volumen original cuando se elimina la presión (Remington, 2003).

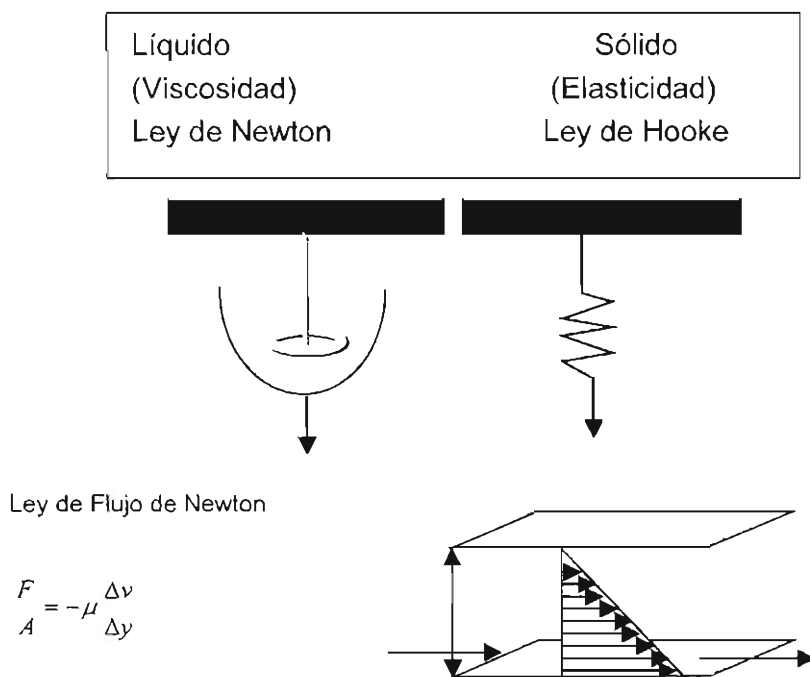


Fig. 2. Límites de la reología

Los geles se caracterizan por un grado comparativamente alto de elasticidad. Sufren grandes deformaciones elásticas con tensiones de deslizamiento por debajo de la tensión

elástica límite, pero recuperan su forma si se suprimen las tensiones. No son inusuales deformaciones reversibles del 10 al 30%, especialmente para los geles de polímeros (Remington, 2003).

Los geles de polímeros son fuertes y elásticos. Cuando se someten a tensiones de deslizamiento superiores a sus límites elásticos aparentes, tienden a romperse o a desmenuzarse más que a fluir. Solamente los geles que son débiles por encontrarse cerca de su temperatura de gelificación o por tener bajo contenido de sólidos, se licuan a soles y fluyen bajo el efecto de altas tensiones de deslizamiento (Remington, 2003).

Los geles oficiales (gel de hidróxido y de fosfato de aluminio) son suspensiones acuosas de precipitados gelatinosos. No son geles en el sentido reológico de la palabra, sino que son líquidos tixotrópicos (Remington, 2003).

El movimiento browniano construye los retículos en geles y los repara cuando se han roto por tensiones mayores que sus tensiones plásticas límite. Con frecuencia se observa tixotropía. Agregar surfactantes u otros agentes defloculantes a los geles de arcillas a menudo disminuye o elimina el límite plástico aparente por reducción de la atracción entre partículas, debilitando así la estructura tridimensional (Remington, 2003).

Los semisólidos con altos límites plásticos se describen como "duros". Cuando su viscosidad plástica es alta, se describen como "rígidos" (Remington, 2003).

Comportamiento no newtoniano independiente del tiempo.

A continuación se hace una relación clasificadora de fluido tomando como base sus características viscosas y como variable independiente la rapidez de deformación, entendiéndose que este comportamiento no es función de las propiedades elásticas que puedan poseer tales materiales (Chávez, et al, 2004).

- Fluido newtoniano. Es aquel cuya viscosidad permanece constante, independientemente de la magnitud de la rapidez de deformación. La curva de flujo es una línea recta con ordenada al origen igual a cero y pendiente igual a la viscosidad del fluido.
- Fluido no newtoniano. Todo fluido cuya viscosidad dependa de la magnitud de la rapidez de deformación.
- Fluido pseudoplástico. Se caracterizan porque su viscosidad disminuye al aumentar la rapidez de deformación.
- Fluido dilatante. Son aquellos cuya viscosidad se incrementa con el aumento de la rapidez de deformación.
- Fluido tixotrópico. Aquellos fluidos que manifiestan una disminución continua de su viscosidad con el tiempo durante un flujo cortante y la recuperación posterior de esta propiedad dinámica después de la suspensión del flujo. Este comportamiento se debe a una pérdida transitoria de la estructura original del material, la cual es reversible y dependiente del tiempo. Si la duración de la recuperación es suficiente (entre algunos segundos y varias horas) el sistema recupera completamente su estructura y sus características originales previas a la aplicación del esfuerzo (Chávez, et al, 2004).

La tixotropía originalmente se empleó para describir una isoterma reversible gel- sol (sólido-líquido) debido a una transición por agitación mecánica. Actualmente existe un acuerdo para llamar a la tixotropía, el decremento continuo de la viscosidad aparente con el tiempo, cuando se aplica un esfuerzo de corte y la subsecuente recuperación de la viscosidad después de un tiempo de reposo (Chávez, et al, 2004).

Los sistemas tixotrópicos a menudo están constituidos por partículas asimétricas o por macromoléculas capaces de interactuar entre sí para formar estructuras tipo gel que no son demasiado rígidas. La rapidez de deformación aplicada rompe estos enlaces, de forma que las macromoléculas pueden fluir y la viscosidad disminuye. Cuando se termina de aplicar la fuerza, las macromoléculas tienden a recuperar su posición inicial (Chávez, et al, 2004).

Este proceso puede llevarse más o menos tiempo dependiendo del sistema y también del tiempo de aplicación de la fuerza, ya que según éste se habrá causado una mayor o menor desestructuración del sistema (Chávez, et al, 2004).

Cuando se representa gráficamente el esfuerzo de corte como una función de la rapidez de deformación, la histéresis se encuentra entre la curva ascendente y la descendente y, define la energía requerida para romper la estructura del material (sus dimensiones son energía / volumen) (Chávez, et al, 2004).

Cuando la rapidez de deformación decrece, la estructura se regenera y la viscosidad tiende a recuperarse, tal como ocurre en los sistemas a base de agua. Si la recuperación es total, ambas curvas, la ascendente y la descendente, coinciden y no aparece el fenómeno de tixotropía (Chávez, et al, 2004).

La tixotropía es un fenómeno asociado con efectos dependientes del tiempo. Asimismo la escala de tiempo de la tixotropía no está asociada con la escala de tiempo de la relajación viscoelástica (Chávez, et al, 2004).

En todos estos casos, se observa cómo el valor de la viscosidad no sólo habrá de incluir información de la rapidez de deformación a la que corresponde, sino también si corresponde a la curva ascendente o descendente. En algunos casos, se procede a dar el valor del área incluida en el ciclo de histéresis (Chávez, et al, 2004).

Al aplicar una fuerza de deslizamiento se sobreimpone un movimiento laminar unidireccional al movimiento térmico al azar de las moléculas de agua y de los segmentos de cadenas. Las cadenas de polímeros enrolladas y enredadas al azar tienden a desenredarse por sí mismas y a alinearse en dirección del flujo. La viscosidad de la solución –su resistencia al flujo– depende del tamaño y de la forma de las unidades de flujo. El deslizamiento afecta a estas últimas de dos formas:

- Las cadenas de polímero se desenroscan progresivamente y se hacen lisas o elongadas, ofreciendo menos resistencia al flujo que las formas originales, aproximadamente esféricas.

- Simultáneamente disminuye la cantidad de agua atrapada dentro de las espirales y arrastrada con ellas.

Estos fenómenos reducen el tamaño de la unidad de flujo; aumentan si es mayor el deslizamiento y reducen la viscosidad.

Para cada velocidad de deslizamiento existe un grado promedio de equilibrio de enredo y alineación de las macromoléculas que es el resultado de la competencia entre el desenredo y la alineación producidos por el deslizamiento de las cadenas que libera agua atrapada y la tendencia al enredo al azar (es decir, de manera esférica) en forma de espiral causada por el movimiento browniano que atrapa agua dentro de las espirales. La tasa de enredo y distribución al azar producida por el movimiento browniano es constante, mientras que la tasa de desenredo y alineación aumenta con el incremento del deslizamiento. (Remington, 2003).

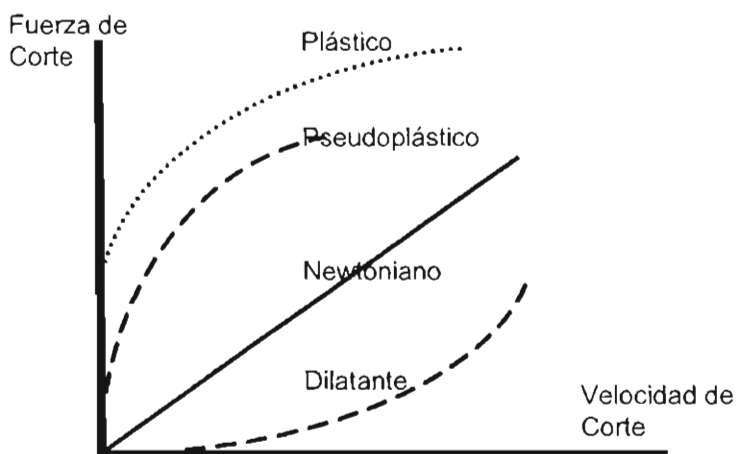


Fig. 3. Comportamiento reológico de diferentes sistemas.

El diagrama ilustra gráficamente estos cambios. Observemos que tanto la fuerza como la velocidad de corte influyen en la viscosidad de los sistemas. La viscosidad es la pendiente de las curvas, presente en los sistemas dilatante, pseudoplástico y plástico,

pero ausente en un sistema newtoniano, pues este tiene un comportamiento lineal, en donde la viscosidad no se altera con los cambios de fuerza y velocidad de corte.

El diagrama también nos muestra que un sistema dilatante tiene una viscosidad pequeña si la fuerza y velocidad de corte es pequeña, y aumenta si esos factores también lo hacen.

De manera contraria sucede con el pseudoplástico (gel), que cuando recibe la influencia de velocidad y fuerza de corte pequeñas, su viscosidad es muy grande, y va disminuyendo dramáticamente si aumentan ambos factores.

Algo semejante sucede con el plástico, sólo que la caída de la viscosidad es menos drástica a medida que aumentan la velocidad y la fuerza de corte.

Comportamiento no newtoniano dependiente del tiempo

Los comportamientos pseudoplástico y plástico surgen entre las macromoléculas o de la ruptura de las uniones de Van Der Waals entre partículas dispersas por el desplazamiento y el restablecimiento de dichas uniones por el movimiento browniano. El equilibrio entre ruptura y restablecimiento de las uniones se desplaza más y más hacia la ruptura a medida que aumenta el deslizamiento. La reducción de las uniones entre cadenas o entre partículas da como resultado unidades de flujo más pequeñas y una viscosidad aparente menor. Se supuso tácitamente que el sistema se adapta a los cambios de deslizamiento "en forma instantánea", vale decir con tal rapidez que en el tiempo en que las condiciones instrumentales cambian a deslizamientos mayores o menores y se hacen las lecturas, ya se ha alcanzado el nuevo equilibrio entre ruptura y restablecimiento de las cadenas al nuevo deslizamiento, produciendo unidades de flujo del nuevo tamaño promedio de equilibrio y la correspondiente nueva viscosidad aparente (Remington, 2003).

Si la suspensión es viscosa y/o las partículas son grandes y pesadas, su movimiento browniano es demasiado lento para restablecer "instantáneamente" las uniones rotas

entre partículas. Asimismo, los enredos de las cadenas de polímeros se restablecen lentamente por movimiento browniano si su solución es viscosa. Si la velocidad de restablecimiento de las uniones por movimiento browniano es menor que la velocidad de ruptura por deslizamiento, la viscosidad aparente disminuye aun cuando el sistema se encuentre bajo deslizamiento constante, ya que el tamaño de los agregados de partículas o la extensión de los enredos macromoleculares se reduce progresivamente. Además, la viscosidad aparente a una velocidad de deslizamiento determinada es menor si el sistema se ha agitado recientemente a altas velocidades, que si esa velocidad de deslizamiento se ha alcanzado con bajas velocidades de agitación o a partir del reposo (Remington, 2003).

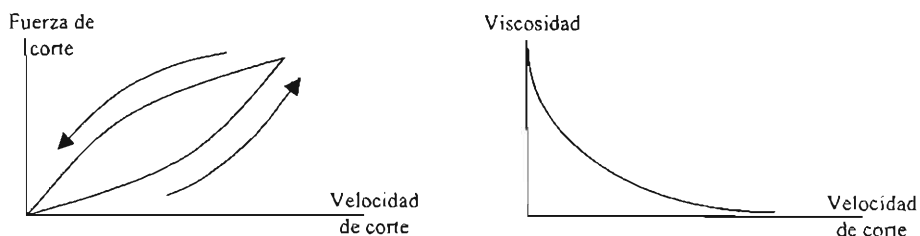


Fig. 4. Tixotropía

Su viscosidad aparente depende no sólo de la temperatura, la composición y la velocidad o tensión de deslizamiento sino también de sus antecedentes de agitación y del tiempo que ha estado sometido a ésta (Remington, 2003).

Si no hay suficiente tiempo para que el movimiento browniano restablezca completamente la estructura rota a altas velocidades, el líquido se hará menos viscoso; así, la tensión de deslizamiento necesaria para mantener la velocidad de deslizamiento se reduce y la viscosidad aparente cae. El movimiento browniano reconstruye su estructura y restablece su alta consistencia original (Remington, 2003).

Con frecuencia la tixotropía se superpone al comportamiento de flujo plástico. El límite plástico aparente puede desaparecer después de uno o más ciclos de agitación, puede reducirse o puede permanecer sin cambios (Remington, 2003).

La diferencia entre las ramas “superior” o “inferior” de la tensión de deslizamiento de una curva de flujo ilustra un fenómeno habitual denominado *histéresis*. El área delimitada por ambas ramas y el eje de tensión se denomina *asa de histéresis*. Su tamaño es una medida del grado de ruptura tixotrópica de la estructura del sistema. La ausencia de histéresis se puede deber a la reconstrucción de la estructura por el movimiento browniano, que es tanto o más rápida que la destrucción estructural inducida por el deslizamiento o que el tiempo de respuesta del viscosímetro (Remington, 2003).

La tixotropía puede representarse cuantitativamente por el área de asa de histéresis, por un coeficiente de destrucción tixotrópica o por el decaimiento de la tensión de deslizamiento o de la viscosidad aparente en función del tiempo a una velocidad de deslizamiento constante. Cuando un sistema se agita a una velocidad de deslizamiento constante finalmente alcanza valores constantes o de equilibrio para la tensión de deslizamiento y la viscosidad aparente. Esto se demuestra por la nivelación de la curva. Obtener el equilibrio a una velocidad determinada de deslizamiento puede insumir media hora más (Remington, 2003).

1.4 EVALUACIONES DE CALIDAD EN GELES

- Viscosidad (entre 30 y 60 000 cps)
- Transparencia
- pH
- Organolépticas
- Gravedad específica
- Contenido de alcohol
- Tixotropía
- Límites microbianos (ausencia total de *E. coli*, cuenta total de microorganismos aerobios no mayor a 100UFC/mL)

1.5 FACTORES QUE AFECTAN EL COMPORTAMIENTO DE LOS GELES

Existen varios factores que afectan el comportamiento de los geles. Mencionemos, por ejemplo, los solventes como la glicerina y el propilenglicol, que pueden modificar los puentes de hidrógeno, aumentándolos cuando aumenta la concentración de glicerina; y por ende alteran la reología y las características de liberación tópica del fármaco. La explicación de esta alteración es que cuando se adiciona un cosolvente como la glicerina se incrementan los puentes de hidrógeno y se incentivan las fuerzas de atracción no covalentes entre las partículas vecinas y aumenta la viscosidad con un incremento del tiempo de vida del gel (Mohammad, 2004).

Otro factor que no se debe olvidar es la neutralización de los grupos carboxílicos de los polímeros con TEA. La compatibilidad del polímero con solventes depende en la formación de pares de iones con las aminas (Mohammad, 2004).

Hay que poner atención en el incremento de la tensión ya que provoca un decremento en los módulos elásticos. (Mohammad, 2004).

La temperatura no tiene un efecto apreciable sobre la viscosidad del gel, de hecho se debe hacer hincapié en que los geles tópicos son muy estables a los cambios de temperatura (Mohammad, 2004).

De la misma manera, el aumento del pH, no provoca un crecimiento significativo en la viscoelasticidad. Las características reológicas no cambian considerablemente en un rango de pH de 5.0 – 8.0, y los geles pueden usarse eficientemente en aplicaciones tópicas dermatológicas. (Mohammad, 2004).

1.6 ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDALES (AINES)

En 1971 se conoció que un grupo de fármacos semejantes a la aspirina, conocido como fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES o NSAIDs, de *nonsteroidal antiinflammatory drugs*), eran en su mayor parte inhibidores muy potentes de la COX. Esta enzima posee dos centros activos adyacentes: el de ciclooxigenasa y el de peroxidasa, este último asociado a un grupo prostético hemo (Avendaño, 2001).

1.6.1 Qué son y cómo actúan

Los AINES son inhibidores de la ciclooxigenasa que, en general, poseen una función ácida que les confiere un pKa de 3-6. Son inhibidores competitivos que actúan por mecanismos diversos, impidiendo la sustracción del hidrógeno H-13 del ácido araquidónico (fig. 5). Pertenecen a este grupo los ácidos arilacéticos y arilpropiónicos, como el Ibuprofeno, el Flurbiprofeno, el Naproxeno, el Etodolaco, la Indometacina, el Sulindaco; los derivados de ácido salicílico, como el Diflunisal; los ácidos *N*-arilantranílicos, como el ácido mefenamico (fenamatos); los enoles, como el Piroxicam; y las pirazolonas, como la Fenilbutazona o el Metamizol (fig. 6) (Avendaño, 2001).

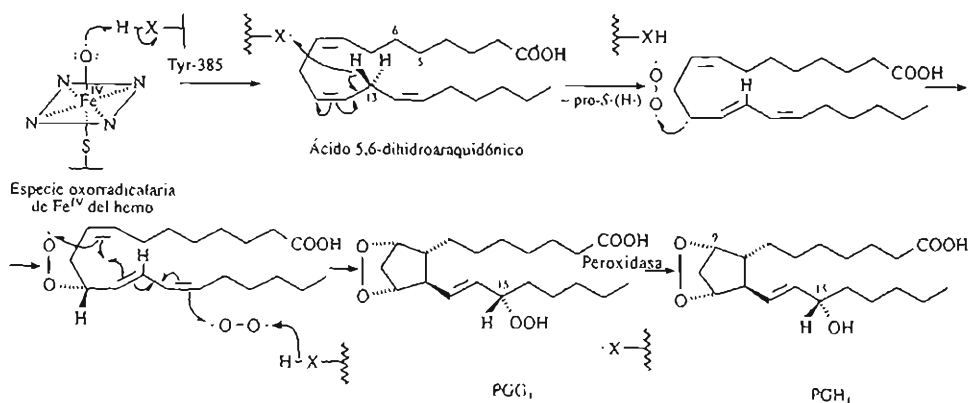


Fig. 5. Mecanismo de la catálisis de la prostaglandina H sintetasa.

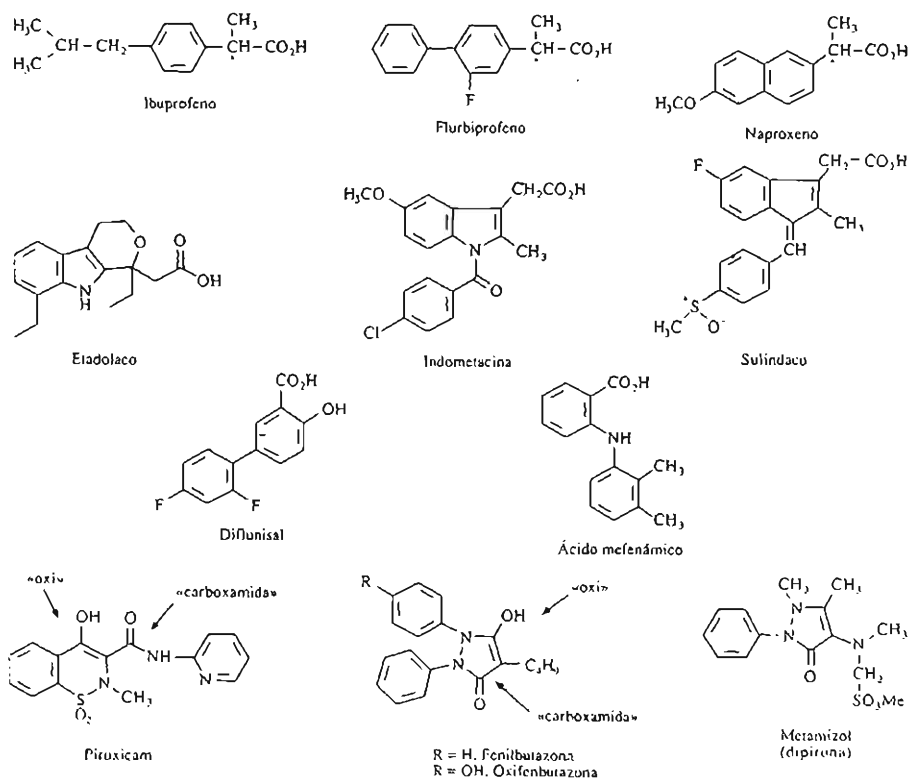


Fig. 6. Antiinflamatorios no esteroideos. Inhibidores de ciclooxigenasas.

1.6.2 Características

En general, los AINES son poco hidrosolubles, se absorben bien y se unen con proteínas del suero, fundamentalmente con los residuos α -amino de lisinas de la albúmina. Muchos de ellos y sus acilglucorónicos son secretados por los conductos biliares al intestino delgado, donde liberan el ácido libre, posteriormente se reabsorben en una típica circulación entero-hepática. En los ácidos arilpropiónicos que poseen un centro esteogénico, su actividad biológica se asocia con el isómero S-(+), habiéndose refinado un modelo de "sitio activo" de la ciclooxigenasa que acomoda al sustrato (ácido

araquidónico) y a estos agentes. La indometacina se ha usado como patrón de este tipo de fármacos desde 1964, pero es muy tóxica. El sulindaco es un análogo algo menos tóxico que funciona como profármaco, ya que ha de reducirse biológicamente a su forma activa de sulfuro (Avendaño, 2001).

Los AINES son también capaces de inhibir la propagación de radicales libres, lo que puede contribuir a su acción antiinflamatoria. El ácido 5-aminosalicílico, que se administra en forma de profármaco y se utiliza como antiinflamatorio en la colitis ulcerosa, es también un potente antioxidante. Otros fármacos antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos, como el paracetamol, que a veces se encuadran como inhibidores de la ciclooxigenasa, deben actuar de forma indirecta; en el caso del paracetamol, atrapando los radicales de tipo peróxido que propagan el ciclo catalítico (Avendaño, 2001).

El tromboxano A_2 (TXA_2) es un potente estimulante de la agregación plaquetaria, por lo que, teóricamente, un inhibidor selectivo de la enzima tromboxano sintetasa debería ser un buen agente antitrombótico que permitiría la formación continuada de prostaciclina a partir de endoperóxidos. Los principales inhibidores de la tromboxano sintetasa que se han desarrollado son análogos estructurales de los endoperóxidos PGG_2 o PGH_2 y del TXA_2 , aunque también se conocen derivados del imidazol y piridina (Avendaño, 2001).

1.7 AINES PROPUESTOS

1.7.1 Ibuprofeno

Es un derivado del ácido fenilacético que contiene un grupo metilo en α de la agrupación de ácido acético, lo que da lugar a una potencia superior. Su precursor (Ibufenaco), que carece de dicho grupo α -metilo, fue menos activo. El Ibufenaco dejó de emplearse a causa de su hepatotoxicidad. La actividad antiinflamatoria reside en el anantiómero S-(+); esta relación es general a lo largo de toda la serie de derivados arilacéticos. Por otra parte, este mismo isómero es un inhibidor más potente de la prostaglandina sintetasa (Foye, 1988).

Propiedades farmacológicas

El Ibuprofeno (ácido isobutilfenil propiónico) es un fármaco sintético que tiene propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas, efectos que se atribuyen a su capacidad para influir en la biosíntesis de prostaglandinas, tromboxano y prostaciclina, por inhibición de la sintetasa de prostaglandinas (ciclooxigenasa). También inhibe la agregación plaquetaria y prolonga el tiempo de protrombina. Su potencia analgésica y antiinflamatoria es equivalente a la del AAS y del Naproxeno (Vademécum, 2000).

Presentaciones: tabletas y grageas.

El Ibuprofeno se absorbe bien a través de la mucosa gastrointestinal, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas en 1 a 2 h después de la administración oral; por vía rectal estas concentraciones se logran más lentamente. Alrededor del 99% se fija a las proteínas plasmáticas y se distribuye en forma amplia en el organismo, incluso en el espacio sinovial; también atraviesa la barrera placentaria. Se metaboliza a nivel hepático a derivados hidroxilados y carboxilados, que se eliminan conjugados con el ácido glucurónico a través de la orina (Vademécum, 2000).

Indicaciones

Enfermedades reumáticas como: artritis reumatoide¹, osteoartritis², espondilitis anquilosante³, dolor de baja a moderada intensidad y dismenorrea⁴.

Vías de administración y dosis

Adultos:

Oral:

Como antirreumático, 400 a 600 mg tres o cuatro veces al día.

Como analgésico, 400 mg cada 4 a 6 horas.

Dismenorrea, 400 mg cada 4 a 6 horas.

Niños:

No se ha establecido la seguridad y la eficacia en niños.

1.7.2 Naproxeno

Derivado del ácido naftalenacético. Su diseño se realizó con la idea de incluir todas las características químicas de los fármacos antiinflamatorios preexistentes: un sistema aromático, un grupo ácido y una cadena lateral, aunque no debía contener un átomo de nitrógeno, que podría ser responsable de algunos de los efectos secundarios observados (Foye, 1988).

La modificación de la cadena lateral R en el núcleo naftalénico demostró que la porción 6 era la más adecuada con mayor actividad que los compuestos sustituidos en otras posiciones. Además, si la cadena lateral es mayor que un grupo OCH₃ (ó SCH₃), la

¹ Inflamación aguda o crónica de las articulaciones y músculos.

² Artritis de los huesos.

³ Inflamación de las articulaciones de las vértebras, que lleva a la limitación de la movilidad por lesiones óseas o articulares. De evolución crónica y llega a inmovilizar la columna vertebral.

⁴ Irregularidad de la función menstrual, en especial la menstruación difícil o dolorosa, debida a causas múltiples, como congestión del útero u ovarios, contracción espasmódica uterina, anexos, trastornos neurovegetativos.

actividad se reduce de nuevo. El grupo carboxilo puede sustituirse por el alcohol o el aldehído, sin pérdida de la actividad. El Naproxeno, un compuesto dextrorrotatorio, se obtuvo a partir del racémico mediante el uso de la cinconidina (Foye, 1988).

Propiedades farmacológicas

El Naproxeno (ácido metoxinaftil propiónico) es un fármaco sintético que tiene propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas, efectos que se atribuyen a su capacidad para bloquear la biosíntesis de prostaglandinas (ciclooxigenasa). También inhibe la agregación plaquetaria y prolonga el tiempo de protrombina. En términos de peso, su potencia analgésica y antiinflamatoria es mayor que la del AAS (Vademécum, 2000).

El Naproxeno se absorbe bien a través de la mucosa gastrointestinal y alcanza concentraciones plasmáticas máximas en 1 a 2 horas después de la administración oral; por vía rectal, estas concentraciones se logran con más lentitud. La presencia de alimento en el estómago modifica la rapidez, pero no el grado de absorción (Vademécum, 2000).

Una característica importante del Naproxeno es su vida media plasmática más larga (13 horas) que la de sus congéneres (Ibuprofeno, Fenoprofén), lo que hace posible una administración por intervalos más largos. Alrededor del 99% se fija a las proteínas plasmáticas y se distribuye ampliamente en el organismo. Atraviesa la barrera placentaria. Se metaboliza por desmetilación y se elimina a través de la orina, en particular como glucorónido, así como en la leche materna, por lo que no debe ser consumido por mujeres que estén lactando (Vademécum, 2000).

Presentaciones: tabletas, cápsulas, suspensión, solución, gel (en investigación) e inyectable.

Indicaciones

Enfermedades reumáticas como: artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis anquilosante, dolor de baja a moderada intensidad, dismenorrea y gota aguda (Vademécum, 2000).

Vías de administración y dosis

Adultos:

Oral:

Como antirreumático, 250 a 500 mg dos veces al día.

Como analgésico, inicialmente 500 mg, después, 250 mg cada 6 a 8 horas.

Gota aguda, inicial, 750 mg, después, 250 mg cada 8 hora hasta la desaparición del ataque agudo.

Dismenorrea, 500 mg como dosis inicial y continuar con 250 mg cada 6 a 8 horas.

Supositorios: 500 mg una o dos veces al día.

Niños mayores de dos años:

Oral:

Como antirreumático: 10mg/Kg de peso corporal al día, divididos en dos dosis (Vademécum, 2000).

1.8 LA PIEL

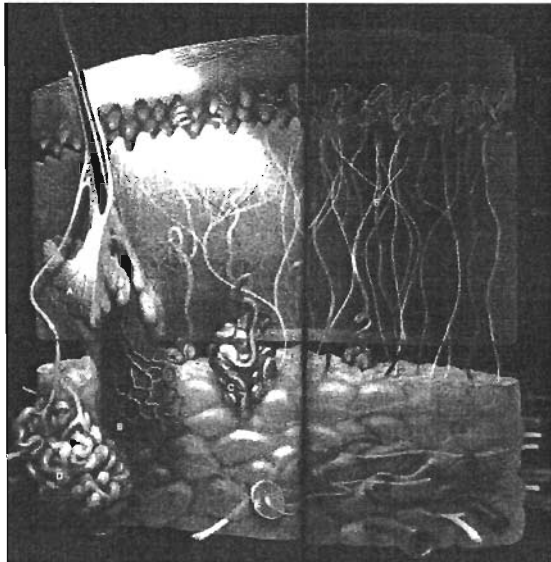


Fig. 7 Estructura y componentes de la piel.

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) (escuela).

Además, la piel es responsable de la homeostasis y la termorregulación; también es el reflejo de enfermedades sistémicas (escuela).

1.8.1 Estructura histológica de la piel

La piel está constituida por tres capas, situadas horizontalmente, de superficie a profundidad:

- Epidermis (superficie)

- Dermis
 - Hipodermis (profundidad)
- y otras estructuras (anexos) como: pelo, uñas, glándulas sebáceas, glándulas sudoríparas apocrinas y glándulas ecrinas (escuela)

Epidermis

La epidermis, que es la capa más externa de la piel, consiste en células epiteliales pavimentosas estratificadas. En la superficie de la piel hay restos aplanados y queratinizados de estas células epidérmicas que se dividen activamente y estos restos se acumulan en la forma de una lámina relativamente delgada (alrededor de $10\mu\text{m}$ de espesor) denominada estrato córneo. La capa córnea propiamente dicha es laminar porque las células queratinizadas se superponen entre sí, vinculadas por puentes intercelulares y comprimidas en unas 15 capas. El espacio intercelular rico en lípidos del estrato córneo está formado por matrices laminares con capas hidrófilas alternadas con bicapas lipófilas formadas durante el proceso de queratinización. La región se comporta como una membrana coherente, fuerte pero flexible (Remington, 2003).

La epidermis está constituida por las siguientes capas:

- a) estrato basal
- b) estrato mucoso de Malpighi
- c) estrato granuloso
- d) estrato lúcido
- e) estrato córneo

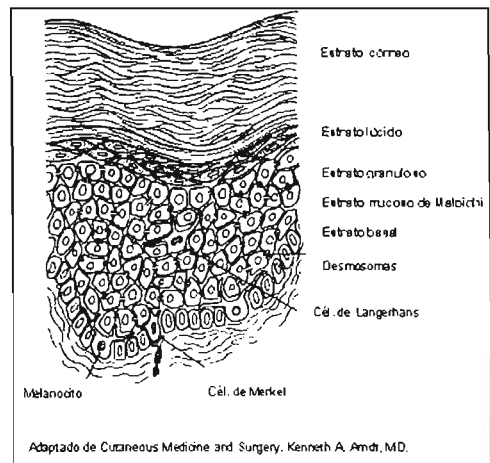


Fig. 8. Epidermis

El estrato córneo es muy higroscópico (mucho más que otros materiales queratinosos como el pelo y las uñas) cuando es aislado y sumergido en agua se hincha hasta tener el triple de su espesor original y absorbe cuatro a cinco veces su peso en agua durante el proceso. El estrato córneo funciona como una barrera física y química protectora, es sólo levemente permeable al agua y retarda la pérdida de agua por parte de los tejidos subyacentes, minimiza la penetración de la luz ultravioleta y limita la entrada de microorganismos, medicamentos y sustancias tóxicas desde el exterior. Como el estrato córneo se desprende en forma continua, tiende a ser más delgado en las regiones más sometidas a la abrasión o al soporte del peso corporal, pero su regeneración se realiza por la rápida división celular en la capa de las células basales de la epidermis. La migración o desplazamiento de las células divididas hacia la superficie cutánea se acompaña de una diferenciación de las células epidérmicas en estratos de placas planas y laminares, como ya se ha dicho. La superficie del estrato córneo está cubierta por un película ácida (con un pH que varía entre 4.0 y 6.5, según el área ensayada) compuesta por lípidos emulsificados (Remington, 2003).

Unión dermoepidérmica (lámina basal o membrana basal)

Separa la epidermis de la dermis. Posee cuatro zonas principales, distinguibles al microscopio electrónico:

- membrana plasmática de la célula basal
- lámina lúcida
- lámina densa
- zona fibrosa

Sus funciones son:

- Soporte mecánico,
- barrera de regulación de la permeabilidad,
- fijación de las células basales al tejido conectivo,
- rol en el desarrollo y
- morfogénesis de las células epiteliales (escuela).

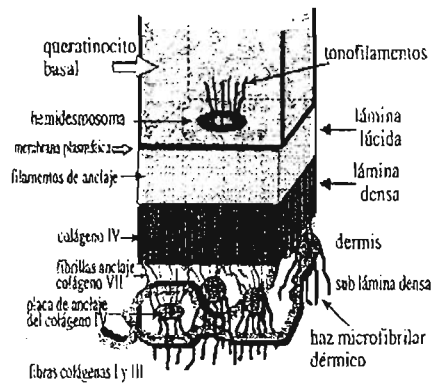


Fig. 9. Unión dermoepidérmica

Dermis o corion

La dermis aparentemente es una estructura gelatinosa que involucra una matriz proteica fibrosa incluida en una sustancia fundamental coloidal y amorfa. Las proteínas, que incluyen colágeno y fibras de elastina, se orientan aproximadamente paralelas a la epidermis. La dermis, sostiene a la epidermis e interactúa con ella para facilitar su conformación a los músculos y a los huesos subyacentes. En la dermis hay vasos sanguíneos, linfáticos y nervios, aunque solo las fibras nerviosas llegan más allá de las papilas dérmicas; hasta la región germinativa de la epidermis. Las glándulas sudoríparas y los folículos pilosos que se extienden desde la dermis hasta la epidermis proveen discontinuidades en este tegumento⁵ por lo demás uniforme (Remington, 2003).

La capa adiposa subcutánea sirve como amortiguador de la dermis y la epidermis. Las fibras colágenas de la dermis corren entre las acumulaciones de células adiposas, estableciendo una conexión entre las capas superficiales de la piel y la capa subcutánea (Remington, 2003).

⁵ Membrana que recubre exteriormente el organismo de ciertos animales.

Está constituido por tejido conjuntivo laxo compuesto por:

- a. componente celular fijo
 1. fibroblastos
 2. histocitos
 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.

La dermis presenta dos regiones, funcional y metabólicamente distintas: dermis papilar y dermis reticular (escuela).

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 (escuela)

Anexos o apéndices cutáneos

Existen dos grupos

- Derivados del germen epitelial primario: pelos, glándulas sudoríparas apócrinas y glándulas sebáceas.
- Derivados del germen ectodérmico: glándulas sudoríparas ecrinas (escuela).

Folículos pilosos y glándulas sudoríparas

La piel humana está ampliamente salpicada de aperturas superficiales que se extienden hasta la dermis. Los folículos pilosos, junto con las glándulas sebáceas que se vacían en

ellos, conforman la unidad pilosebácea, a la que se agregan glándulas sudoríparas apócrinas y ecrinas.

Absorción cutánea

Para que una sustancia se absorba por la piel debe difundirse a través del estrato córneo y las demás capas de la epidermis, antes de contactar los vasos capilares sanguíneos y linfáticos de la dermis y pasar al torrente sanguíneo. El transporte a través de la piel es por difusión simple ya que este órgano no cuenta con mecanismos de transporte activo. Por el estrato córneo sólo pueden pasar los lípidos. La absorción en los folículos y en las glándulas se considera despreciable (Remington, 2003).

La velocidad de absorción depende de varios factores entre los que se incluyen la concentración del tóxico, la magnitud y localización en el cuerpo del área expuesta, la condición de la piel (Remington, 2003).

La hidratación, las quemaduras y ciertas enfermedades incrementan la permeabilidad y la velocidad de flujo sanguíneo. La temperatura y la humedad ambiental, así como la interacción con otras sustancias pueden modificar la permeabilidad de la piel (Remington, 2003).

Factores que influyen en la absorción de sustancias por la piel

La piel está cotidianamente expuesta a factores que le provocan cambios en sus características naturales.

a) Factores dependientes del tóxico

Las sustancias con propiedades simultáneamente hidro y liposolubles son las que más fácilmente atraviesan la barrera cutánea.

b) Factores ambientales

La piel puede ser alterada cuando se usan detergentes y con el empleo de disolventes; en ambos casos se registra un incremento de la permeabilidad a las sustancias químicas por que se afectan sus componentes.

Los ácidos y las bases pueden dar lugar a una desnaturalización y destrucción de los componentes de la piel provocando un aumento de la absorción por esta vía.

La temperatura y la humedad ambiental son factores que también influyen en la elevación de la absorción de las sustancias por medio de la piel.

Por último, conviene decir que el área en la que el gel entra en contacto con la piel, la duración del contacto de la sustancia con la piel y la concentración de la sustancia misma influyen, obviamente, sobre la cantidad de fármaco absorbido.

c) Factores físico-anatómicos

El aumento de la hidratación de la piel (lavados, uso de ropas cerradas o sintéticas, etc.); el aumento de su temperatura; enfermedades como la Psoriasis⁶, la Ictiosis⁷, los eczemas⁸, la Dermatitis seborreica, etc. así como las quemaduras, excoriaciones, irritaciones, etc., influyen en la absorción de sustancias por la piel.

Efecto de los fármacos y magnitud de la liberación percutánea de fármacos

Los fármacos se aplican sobre la piel para generar uno o más de los siguientes cuatro efectos generales: un efecto sobre la superficie de la piel; un efecto dentro del estrato

⁶ Afección de la piel caracterizada por la aparición en ciertos puntos de elección y a veces en todo el cuerpo, de elementos redondeados, formados por escamas secas, brillantes y nacaradas que se levantan fácilmente por el rascado, dejando una superficie roja debajo, que sangra con facilidad.

⁷ Coloración amarilla de la piel y las mucosas debida a la impregnación de éstas por la bilirrubina.

⁸ Es una afección inflamatoria de la piel, aguda o crónica, caracterizada fundamentalmente por eritema y vesículas. Evoluciona por brotes, que cursan con edema y comezón (prurito).

córneo; un efecto más profundo que requiere penetración de la epidermis y la dermis hasta la vasculatura en cantidad suficiente como para producir las concentraciones sistémicas terapéuticas (Remington, 2003).

Efectos sobre el estrato córneo

Los agentes queratolíticos, como el ácido salicílico, actúan dentro del estrato córneo para producir un fraccionamiento o desprendimiento de las aglomeraciones celulares del estrato córneo (Remington, 2003).

El estrato córneo también puede servir como una *fase de reserva* o depósito donde se acumulan los fármacos aplicados tópicamente debido a su partición dentro de los componentes de la piel o su unión con ellos. Esta interacción puede limitar la migración ulterior de la sustancia penetrante salvo que la capacidad de interacción del estrato córneo sea sobrepasada por un aporte excesivo de fármaco. Los ejemplos de fármacos que muestran una interacción cutánea significativa incluyen benzocaína, estrógenos, escopolamina y corticoesteroides (Remington, 2003).

Los efectos viables en la epidermis y dermis son antiinflamatorios, anestésicos, antipruríticos y antihistamínicos. La penetración de los fármacos a través del estrato córneo es más difícil (Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 1997).

Efectos epidérmicos, dérmicos, locales y sistémicos

La penetración de un fármaco en la epidermis y la dermis puede ser difícil de lograr. Empero, una vez que ha ocurrido la penetración transepidérmica, es probable que la difusión continua del fármaco en la dermis resulte en la transferencia del fármaco a la microcirculación de la dermis y luego a la circulación general. No obstante, es posible formular sistemas de liberación de fármacos que suministren un aporte localizado sustancial sin producir concentraciones sistémicas proporcionalmente altas (Remington, 2003).

1.8.2 Absorción percutánea

La absorción percutánea involucra la transferencia de un fármaco desde la superficie de la piel hacia el interior del estrato córneo, bajo el amparo de un gradiente de concentración, y su ulterior difusión por ese estrato y la epidermis subyacente, a través de la dermis y hacia la microcirculación. La piel se comporta como una barrera pasiva ante la difusión de las moléculas. Las evidencias de ello incluyen el hecho de que la impermeabilidad de la piel persista mucho después de haber sido escindida. Además, la ley de Fick se cumple en la gran mayoría de los casos (Remington, 2003).

La penetración molecular a través de las diversas regiones de la piel está limitada por la resistencia a la difusión encontrada. La resistencia total a la difusión (R_{piel}) (a la penetración a través de la piel) fue descrita por Chien como

$$R_{piel} = R_{ec} + R_e + R_{pd}$$

En donde R es la resistencia a la difusión y los subíndices ec , e y pd se refieren al estrato córneo, la epidermis y la capa papilar de la dermis, respectivamente. Además, la resistencia a la transferencia hacia la microvasculatura limita la liberación sistémica del fármaco (Remington, 2003).

De una manera general, la mayor resistencia a la penetración se encuentra en el estrato córneo, es decir, la difusión por el estrato córneo tiende a ser el paso limitante de la absorción percutánea (Remington, 2003).

Es preciso considerar el papel de los folículos pilosos y de las glándulas sudoríparas; empero, como regla general, su efecto es minimizado por las relativamente pequeñas áreas fraccionales ocupadas por estos anexos. Por otra parte, los vehículos liposómicos y las suspensiones de microesferas (3 a 10 μ m de diámetro) parecen acumularse selectivamente en áreas polisebáceas y perifolliculares. En las etapas muy tempranas de la absorción el tránsito a través de los anexos puede ser comparativamente grande, sobre todo para las moléculas liposolubles y para aquellas cuya penetración a través del estrato córneo es relativamente baja (Remington, 2003).

La penetración de fármacos a través de la piel humana intacta involucra una vía intercelular o transcelular en el estrato córneo, en la mayoría de los casos, en vez de las denominadas vías de derivación (transglandular o transfolicular) (Remington, 2003).

El conocimiento convencional es que, en su mayor parte, los componentes lipófilos se transfieren preferentemente a la fase lipídica intercelular del estrato córneo, mientras que los compuestos relativamente más hidrófilos son transferidos al campo intracelular de dicho estrato. Es preciso tener en cuenta que el frecuentemente postulado carácter bifásico del estrato córneo –con células hidrófilas en una matriz lipófila- es una simplificación exagerada: las células hidrófilas propiamente dichas están envueltas en membranas de bicapa lipídica, mientras que la matriz lipófila contiene lípidos intercelulares que en realidad están presentes en estructuras laminares que forman “sándwich” con placas hidrófilas. Como se ha sugerido la vía intercelular es *bicontinua* y consiste en vías de difusión no polar y polar entre los corneocitos. Las implicaciones de esto para la dermatofarmacocinética son claras (Remington, 2003).

El estrato córneo puede ser considerado como una membrana de difusión pasiva pero no como un sistema inerte; muchas veces tiene afinidad por la ausencia aplicada. La isoterma de absorción suele ser lineal en rangos de concentración externa y la concentración superficial está dada en términos del coeficiente de distribución del solvente en la membrana K_m . La forma integrada de la ley de Fick es como sigue:

$$J_s = \frac{K_m D C_s}{\delta}$$

y

$$K_p = \frac{K_m D}{\delta}$$

En donde K_p es el coeficiente de permeabilidad, J_s es el estado de flujo constante de soluto, C_s es la diferencia de concentración del soluto a través de la membrana, δ es el espesor de la membrana (Remington, 2003).

$$K_m \text{ es el } \frac{\text{Soluto absorbido por cm}^3 \text{ de tejido}}{\text{Soluto en solución por cm}^3 \text{ de solvente}} = \frac{C_m}{C_s}, \text{ y}$$

D es el coeficiente de difusión promedio a través de la membrana para el soluto (Remington, 2003).

Los experimentos sobre permeabilidad han demostrado que el estrato córneo hidratado tiene afinidad por los compuestos lipófilos e hidrófilos. La solubilidad bifuncional surge de los corneocitos *hidrófilos* y de la estructura laminar rica en lípidos en el espacio intercelular. Por eso los intentos de predecir constantes de permeabilidad a partir de coeficientes de partición aceite:agua o solvente:agua han tenido un éxito limitado (Remington, 2003).

El efecto de la variación regional sobre la permeabilidad de la piel puede ser importante. Se ha sugerido que habría que diferenciar entre dos especies de estrato córneo: el de las palmas y las plantas (hasta 600 μ m de espesor), adoptado para soportar peso y fricción y el de la capa córnea del resto del cuerpo (~10 μ m de espesor), adaptado para la flexibilidad, la impermeabilidad y la discriminación sensorial (Remington, 2003).

En términos general, los datos sugieren el siguiente orden para la difusión de moléculas simples a través de la piel: plantar < palmar < brazos, piernas, tronco, dorso de las manos < escrotal y posauricular < axilar < cuero cabelludo. Los electrolitos en solución penetran escasamente en la piel. La ionización de un electrolito débil reduce sustancialmente su permeabilidad, por ejemplo, el salicilato de sodio penetra pobremente si lo comparamos con el ácido salicílico (Remington, 2003).

1.8.3 Factores que afectan la absorción de los fármacos

La liberación del fármaco de su vehículo y el coeficiente de partición entre el vehículo y el sitio receptor. La absorción percutánea de un fármaco también puede ser aumentada usando técnicas oclusivas o los denominados promotores de la penetración (Remington, 2003).

Hidratación y temperatura de la piel

La oclusión de la piel con apósitos o con una película de plástico impermeable, impide la pérdida de agua desde la superficie de la piel. Como el agua es absorbida rápidamente por los componentes protéicos de la piel, el apósito oclusivo hace aumentar mucho los niveles de hidratación del estrato córneo. La tumefacción concomitante del estrato córneo disminuye ostensiblemente la densidad de la red proteica y la longitud de la vía de difusión. La oclusión de la superficie cutánea también aumenta la temperatura de la piel (~ 2 a 3°C) y resulta en un mayor movimiento molecular y mayor penetración a través de la piel (Remington, 2003).

Las bases hidrocarbonadas que ocluyen la piel aumentan en cierta medida la penetración del fármaco. Sin embargo, este efecto resulta trivial en comparación con los efectos observados con un verdadero apósito oclusivo. Las técnicas oclusivas son útiles en algunas situaciones clínicas que requieren actividad antiinflamatoria; los apósitos oclusivos se usan más frecuentemente con esteroides. Como la actividad de los esteroides puede ser tan intensificada por la oclusión de la piel es posible deprimir la función suprarrenal sin saberlo. A principios de la década se demostró que la penetración de los esteroides podía ser aumentada en 100 veces mediante el empleo de la oclusión (Remington, 2003).

Los sistemas de liberación transdérmica con parche oclusivo pueden generar mayor absorción percutánea como resultado de la mayor temperatura e hidratación de la piel (Remington, 2003).

Una consecuencia de la oclusión de la superficie cutánea, ya sea por un sistema de liberación transdérmica o por una película hidrocarbonada, es que puede formarse una película acuosa en la interfase fórmula-piel. Esta película o interfase acuosa podría determinar una menor eficacia en la transferencia y, en el caso de un sistema de liberación transdérmica, una pérdida de adhesión. En coincidencia con esto, la supresión de la respiración podría aumentar la eficacia de la partición vehículo-piel y la penetración del fármaco (Remington, 2003).

1.8.4 Promotores de la penetración transdérmica

La mayoría de los materiales poseen un efecto directo sobre la permeabilidad de la piel, otros, denominados promotores, como la glicerina y el propilenglicol, parecen aumentar la absorción percutánea al aumentar la actividad termodinámica de la penetración, con lo cual aumenta la tendencia al escape efectivo y el gradiente de concentración de las sustancia en difusión. Los promotores de la penetración con efecto directo sobre la permeabilidad de la piel incluye solventes, surfactantes (agentes tensoactivos) y sustancias químicas diversas como la urea. El mecanismo de acción de estos promotores es complejo porque estas sustancias también pueden aumentar la solubilidad de la penetración. Aún así, el efecto predominante de estos promotores sobre el estrato córneo consiste en aumentar su grado de hidratación o bien en interrumpir su matriz lipoprotéica. En cualquiera de los caso, el resultado neto es una disminución de la resistencia a la difusión de la penetración (Remington, 2003).

Entre los solventes que afectan la permeabilidad de la piel el principal es el agua, factor importante incluso en sistemas transdérmicos anhidros, debido a su naturaleza oclusiva, y por su seguridad y eficacia ha sido descrita como el potenciador primario de la penetración (Remington, 2003).

Los agentes tensoactivos o surfactantes, reconocidos desde hace mucho por su capacidad para alterar la estructura y la función de la membrana, podrían tener un efecto sustancial sobre la permeabilidad de la piel. Sin embargo, dado el potencial irritativo de los tensoactivos aplicados crónicamente su utilidad como promotores de la penetración es

limitada. Su efecto sobre la permeabilidad puede complicarse además por la agregación de un monómero-tensoactivos para formular micelas y por la solubilización simultánea de la penetración (Remington, 2003).

Tabla 4. Promotores de la penetración

Solventes	Agua
	Alcoholes (metanol, etanol, 2-propanol)
	Alquilmetilsulfóxidos (dimetilsulfóxido, decilmetilsulfóxido, tetradecilmetilsulfóxido)
	Pirrolidonas (2-pirrolidona, <i>N</i> -metil-2-pirrolidona, <i>N</i> -(2-hidroxietyl)pirrolidona)
	Laurocapram
	Solventes diversos (acetona, dimetilacetamida, dimetilformamida, tetrahidrofurfuril alcohol)
Antifilicos	Surfactantes aniónicos, catiónicos, anfóteros, no iónicos, ácidos grasos y alcoholes
Otros	Amidas del ácido clofíbrico, hexametil lauramida, enzimas proteolíticas
	Terpenos y sesquiterpenos (α -bisabolo, <i>d</i> -limoneno)
	Urea y <i>N,N</i> -dietil- <i>m</i> -toluamida

Eficacia de la barrera del estrato córneo y de la depuración dérmica

Aunque los estudios *in vitro* del transporte percutáneo pueden reflejar la resistencia de la piel a la difusión de los fármacos, no hay forma de que estos estudios puedan caracterizar adecuadamente la transferencia de un fármaco en difusión hacia la microvasculatura de la dermis y su ulterior transferencia a la circulación general (Remington, 2003).

2. JUSTIFICACIÓN

En el mercado existen geles comerciales, pero se pueden desarrollar nuevos productos que incluyan un AINE, con buenas propiedades reológicas y que además sean transparentes para mayor aceptación del consumidor. Por lo que se pretende desarrollar un producto farmacéutico en forma de gel que contenga un antiinflamatorio no esterooidal con propiedades reológicas adecuadas y que proporcione efecto farmacológico local después de su aplicación tópica.

3. HIPÓTESIS

Es posible obtener un producto farmacéutico en presentación de gel que contenga el AINE y con características tecnológicas adecuadas para su aplicación tópica si se consideran las propiedades tanto de los principios activos como de los excipientes.

Si se controlan todas las variables independientes del proceso, entonces se puede tener un gel con propiedades adecuadas, estable y reproducible.

4. OBJETIVOS

Obtener geles hidrofílicos transparentes, homogéneos, de una viscosidad entre 30 mil y 60 mil cps, de liberación prolongada, estable y que contenga una dosis adecuada de AINE.

Determinar el efecto de los componentes en la formulación de un gel hidrofílico.

Establecer la cantidad suficiente de cada uno de los excipientes para obtener las características necesarias del gel propuesto.

Optimizar las condiciones del proceso de manufactura del gel con el fin de estandarizarlo y reproducirlo, cumpliendo con las características de calidad preestablecidas.

5 METODOLOGÍA

En el trabajo experimental, primero se diseñó la formulación del gel, tomando como base la concentración de los principios activos.

Se establecieron las concentraciones adecuadas de cada uno de los excipientes, a partir de lo cual se optimizó el proceso, identificando las variables críticas que afectaban directamente al proceso de manufactura.

Basados en las características físicas y químicas de los principios activos y tomando como base la concentración adecuada de los principios activos para tener efecto terapéutico (2.0 % de Ibuprofeno y 2.0 % de Naproxeno), y que el pH óptimo debe estar entre 7.0 y 8.0 y que la viscosidad debe oscilar entre 20 y 60mil cps; se decidió utilizar como agente gelificante carbopol 940, por su gran estabilidad y compatibilidad con los principios activos.

En cuanto al cosolvente, considerando que tanto el etanol como el propilenglicol en la formulación de un gel acuoso incrementan la absorción percutánea del Naproxeno (Valjakka, 1998), así como que los geles formulados con etanol tienen la característica de ser translúcidos, a diferencia de los que tienen alcohol isopropílico y que además, con alcohol isopropílico hay sensación de ardor, se optó por utilizar etanol.

Junto con el etanol, se seleccionó la glicerina que también cumple la función de cosolvente, ya que mejora la transparencia del gel, así como su extensibilidad (Contreras, 2001).

6. PREFORMULACIÓN

La preformulación es la etapa dentro de la investigación farmacéutica que consiste en reunir y generar toda la 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.

La preformulación es el primer paso lógico en el desarrollo de una forma farmacéutica, los trabajos de esta 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.

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.

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.

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 fisicoquímicas 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.

Diseño de experimentos

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 aligera la carga de trabajo (Montgomery, 1997).

Se puede obtener la información necesaria para comprender las relaciones entre las variables controlables (independientes), aquellas que el formulador puede controlar, como son la velocidad y el tiempo de mezclado durante un proceso, y las variables funcionales o superiores (dependientes) que son aquellas que no se pueden controlar, como la humedad relativa (Montgomery, 1997).

Un diseño de experimentos 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:

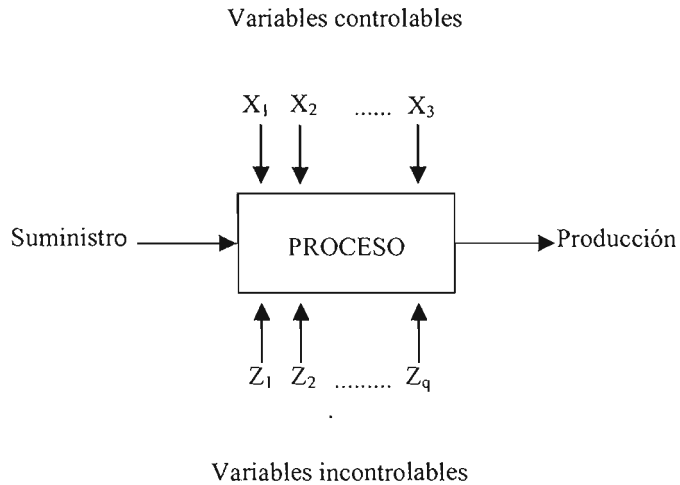


Fig. 10. Modelo general de un proceso o sistema (Montgomery, 1997).

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

Guía para un diseño experimental (Montgomery, 1997; Lorenzen, 1993).

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. Elección de los factores, niveles y rangos.

Se deben 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 se debe considerar lo que pueda proveer una información útil sobre el 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.

Mientras se corre el experimento es importante monitorear el proceso cuidadosamente para asegurarse de 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 permiten prever qué tanto, el factor o factores, tiene un efecto particular y son una guía para dar cierta seguridad y validez a los resultados.

7. Conclusiones y recomendaciones.

Una vez que los datos han sido analizados se deben 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.

6.1 Procedimiento

Se elaboró un diseño 2³, utilizando el carbopol 940, el etanol y la glicerina, para conocer las concentraciones adecuadas de cada uno para obtener un gel transparente y con una viscosidad entre 30 000 y 60 000 cps. Para su realización se utilizó como base el diseño de Contreras, 2001.

Para establecer los valores de las variables se hicieron ensayos previos con aumentos proporcionales tanto de etanol como de glicerina, en pruebas independientes y por duplicado para observar cuánto abatían la viscosidad y cuánto mejoraban la transparencia; manteniendo la concentración de carbopol constante (0.5%).

Tabla 5. Ensayos previos

Muestra	EtOH (%)	Glicerina (%)	Promedio	Transparencia
1	0	0	52500	+
2	5	0	48000	++
3	10	0	41000	+++
4	0	2	49500	+
5	0	4	41500	+++
6	0	6	35500	+++

+: poca; ++ buena; +++: excelente

Las lecturas de viscosidad se hicieron después de 5 minutos de terminada la agitación.

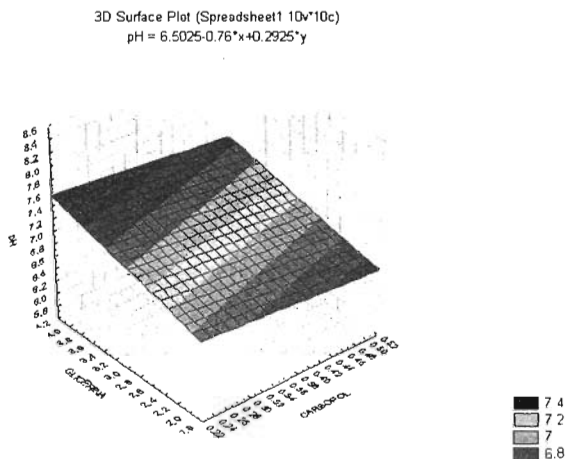
Todas estas muestras se agitaron durante dos minutos en ultraturrax, debido a esto tenían una gran cantidad de aire incorporado y eso hacía que las lecturas de viscosidad fueran muy variables (presentando coeficientes de variación altos) y además poco reproducibles.

Para sacar el aire se probaron varios métodos, como centrifugar las muestras, calentarlas a baño María, colocarlas en un homogenizador y ponerlas en un baño de ultrasonido. En todos los casos se pudo sacar un poco de aire pero no lo suficiente, por lo

que se optó por hacer nuevas muestras cambiando a un agitador caframo, que hace una agitación más suave y por tanto incorpora menos (casi nada) de aire; sin embargo, fue necesario agitar por más tiempo (20 minutos) y también dejar reposar más tiempo (24 horas).

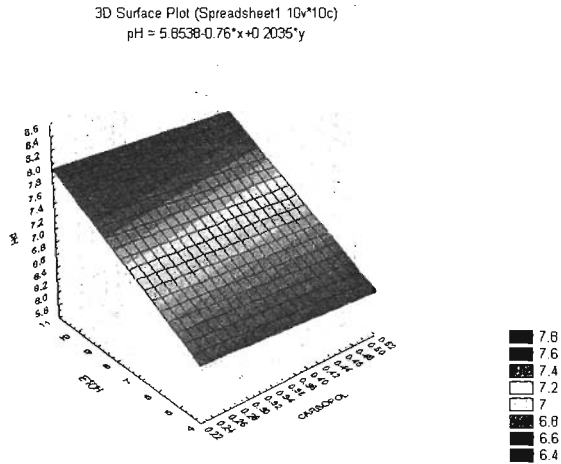
Con el fin de observar mejor el comportamiento del etanol y la glicerina sobre la viscosidad y el pH del gel se elaboraron los siguientes gráficos:

Gráfica 1. Efecto de la glicerina y el carbopol sobre el pH.



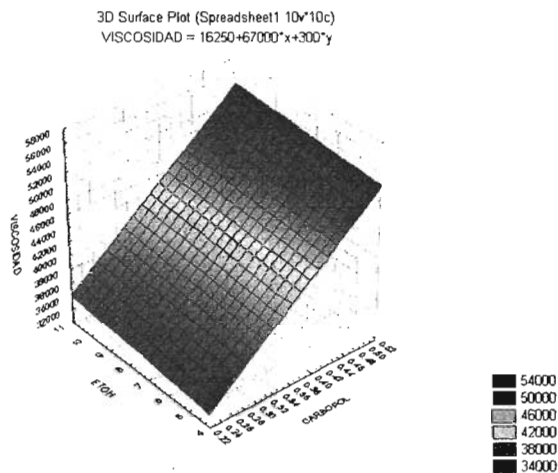
En este gráfico se puede observar que teniendo las condiciones más bajas de cada excipiente (0.2 % carbopol y 1.8% de glicerina) el pH es de 6.6, mientras que con las condiciones más altas (0.52% de carbopol y 4.2% de glicerina) el pH sube hasta 7.4; sin embargo, cuando se tiene una alta concentración de glicerina y un porcentaje bajo de carbopol, el pH es de 7.6. Lo que se demuestra con esto es que el efecto de la glicerina sobre el pH es mayor que el del carbopol, pues al ir aumentando la cantidad de glicerina el pH asciende notablemente; en cambio cuando aumenta la cantidad de carbopol el pH se mantiene casi constante, con una ligera tendencia a disminuir.

Gráfica 2. Efecto del etanol y el carbopol sobre el pH.



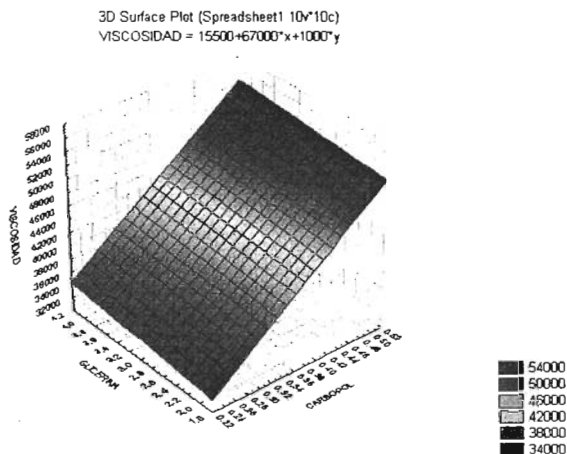
Este gráfico nos muestra que el etanol también tiene una gran influencia sobre el pH, pues al aumentar su concentración, aumenta el pH; y aquí como en el gráfico anterior podemos notar la poca influencia del carbopol en el pH; por lo que podemos concluir que tanto el etanol como la glicerina tienen la capacidad de aumentar el pH conforme aumenta su concentración.

Gráfica 3. Efecto del etanol y carbopol sobre la viscosidad.



En este gráfico lo que se observa es el efecto que tienen el etanol y el carbopol sobre la viscosidad. Aquí, el que más modifica el comportamiento reológico es el carbopol, pues al aumentar su concentración, aunque sea ligeramente, su efecto sobre la viscosidad es muy grande, en contraste con el etanol, que teóricamente abate la viscosidad, pero en este gráfico no se observó esa tendencia.

Gráfica 4. Efecto de la glicerina y carbopol sobre la viscosidad.



En este caso podemos ver el efecto que tienen la glicerina y el carbopol sobre la viscosidad. Al igual que en el gráfico anterior, el que altera de una manera más significativa el comportamiento reológico del gel es el carbopol, pues al aumentar su concentración, aunque sea ligeramente, el aumento de la viscosidad es muy grande; en cambio la glicerina, muestra un cambio mínimo sobre el aumento de la viscosidad, aunque se podría esperar que fuera más significativo, pues aumentan los puentes de hidrógeno.

De estas pruebas se determinó que tanto la glicerina como el etanol afectan la viscosidad (mínimo) y el pH (significativamente), pero al mismo tiempo mejoran la apariencia del gel (esto no se muestra en los gráficos), por lo que se decidió tomar los siguientes valores de cada uno para observar su influencia en conjunto sobre la viscosidad y transparencia del gel.

Tabla 6. Variables y valores.

Variable		- (%)	+ (%)
A	Carbopol	0.25	0.5
B	Etanol	5	10
C	Glicerina	2	4

Tabla 7. Combinaciones de las variables

Ensayo	A	B	C
1	-	-	-
2	+	-	-
3	-	+	-
4	+	+	-
5	-	-	+
6	+	-	+
7	-	+	+
8	+	+	+

Cada ensayo se hizo por duplicado, midiendo viscosidad y pH de cada uno.

De estas pruebas se obtuvieron los siguientes resultados:

Tabla 8. Viscosidad y pH a las 72 horas de reposo

Ensayo	Prom. η (cps)	Prom. pH	Transparencia
1	35000	6.9	+
2	49500	6.9	+
3	38000	7.2	++
4	59500	7.3	++
5	43500	6.6	++
6	54500	7.4	++
7	36000	8.3	+++
8	55500	8.0	+++

+: poca; ++ buena; +++: excelente

Tabla 9. Viscosidad y pH a las 120 horas de reposo

Ensayo	Prom. η (cps)	Prom. pH	Transparencia
1	32500	6.9	+
2	48500	6.3	+
3	33500	7.8	++
4	56000	6.3	++
5	40000	5.8	++
6	50500	7.4	++
7	35000	8.3	+++
8	53000	8.0	+++

+: poca; ++ buena; +++: excelente

En general, las viscosidades a las 120 horas son menores que las de las 72 horas, al igual que los pH's; aunque no existe diferencia significativa.

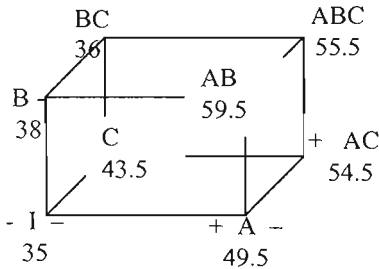
La transparencia se evaluó cualitativamente.

Para saber si hay diferencia significativa entre los resultados que producen las variables se realizó una ANOVA y se registraron los datos en un cubo. Es importante decir que estos cubos sólo muestran los resultados obtenidos al medir viscosidad.

Tabla 10. ANOVA. 72 horas

F.V.	G.L.	SC	SCM	F	Ftablas	Diferencia
A	1	1105562500	1105562500	333.8	5.32	Si
B	1	10562500	10562500	3.2	5.32	No
AB	1	60062500	60062500	18.1	5.32	Si
C	1	14062500	14062500	4.2	5.32	No
AC	1	7562500	7562500	2.3	5.32	No
BC	1	9506250	9502250	2.9	5.32	No
ABC	1	562500	562500	0.2	5.32	No
RES	8	26500000	3312500			
Total	15	1319937500	87995833			

Cubo 72 horas



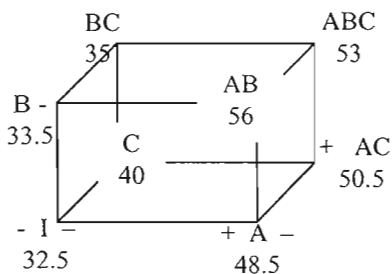
Los tres factores ensayados (carbopol, etanol y glicerina) tienen influencia sobre la viscosidad; individualmente la más significativa es la del carbopol (A) y la menor es la de etanol (B), y cuando estos factores interactúan entre sí, el más significativo es el de carbopol-etanol (AB), pues es cuando se tiene un mayor aumento de la viscosidad. Otro aspecto importante es que cuando las tres variables están en su valor máximo (ABC), la

viscosidad disminuye un poco, con respecto a la interacción carbopol-etanol (AB), lo cual nos indica que en conjunto, equilibran tanto la viscosidad como la transparencia.

Tabla 11. ANOVA 120 horas

F.V.	G.L.	SC	SCM	F	Ftablas	Diferencia
A	1	1122250000	1122250000	195.2	5.32	Si
B	1	9000000	9000000	1.6	5.32	No
AB	1	49000000	49000000	8.5	5.32	Si
C	1	16000000	16000000	2.8	5.32	No
AC	1	25000000	25000000	4.3	5.32	No
BC	1	30250000	30250000	5.3	5.32	No
ABC	1	250000	250000	0.0	5.32	No
RES	8	46000000	5750000			
Total	15	1297750000	86516667			

Cubo 120 horas



Con este gráfico reafirmamos los resultados anteriores, pues también nos muestra que la influencia sobre la viscosidad, individualmente, la más significativa es la del carbopol (A) y la menor es la de etanol (B); aunque en este caso, la diferencia es menor que en el cubo anterior, y cuando estos factores interaccionan entre sí, el más significativo es el de carbopol-etanol (AB).

De acuerdo con Mohammad, 2004, los geles con carbopol requieren que se deje reposar cada muestra un mínimo de 72 horas, para que el gel esté más estable, pues durante ese tiempo se sigue hidratando y eso aumenta la viscosidad, por lo que leer el resultado a las 24 horas es poco confiable.

Entre las lecturas de las 72 y las 120 horas no hay diferencia significativa, por lo que se decidió que en lo posterior se dejaría este tiempo antes de tomar las lecturas.

Por otro lado, para seleccionar las concentraciones de carbopol, glicerina y etanol, se consideraron dos factores principalmente; la viscosidad y la transparencia de cada muestra; por lo que para obtener tanto una viscosidad como transparencia óptimas, es necesario tener una cantidad de etanol y glicerina altas para ayudar a la transparencia y por ende, una cantidad de carbopol mayor para que la viscosidad no se abata.

De donde se obtuvo que las concentraciones óptimas son:

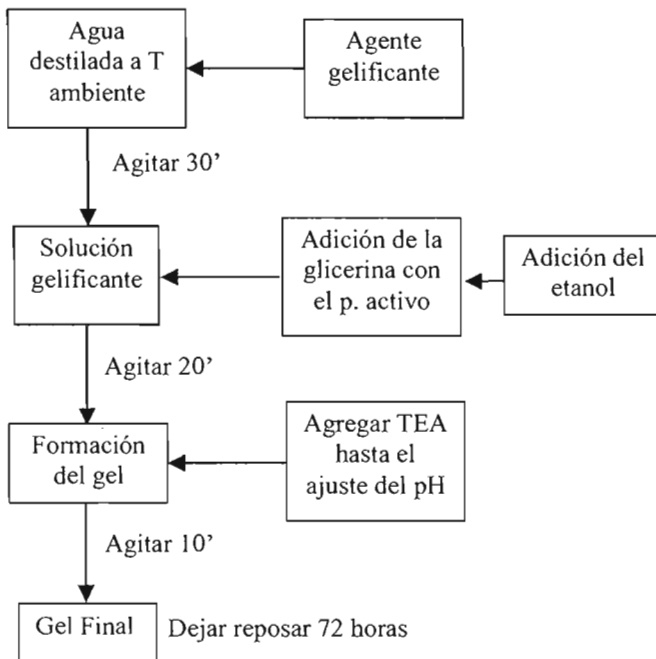
0.5 % de Carbopol 940

10.0 % de Etanol

4.0 % de Glicerina

Después de la selección de los componentes así como de sus concentraciones se propuso el orden de adición, incluyendo a los principios activos, partiendo de un procedimiento base modificado en la optimización de acuerdo a los resultados (ver procedimiento 1).

Procedimiento 1 (procedimiento base)



El procedimiento que se llevó a cabo agregando el activo, para preparar 100.0g de gel fue el siguiente:

1. Pesar 0.5g de carbopol 940 en 50 mL de agua destilada, y agitar durante 30 minutos a 50 rpm (mezcla 1).
2. Pesar 2.0g de Ibuprofeno y solubilizarlos en el 4.0g (3.2mL) de glicerina, agregar 10.0g (12.7mL) de etanol (mezcla 2).
3. Agregar la mezcla 2 a la mezcla 1, aforar a 100.0g con agua destilada hasta 100g y agitar durante 20 minutos a 50 rpm.
4. Ajustar el pH con trietanolamina y agitar durante 10 minutos.
5. Dejar reposar 72 horas.
6. Hacer pruebas de control de calidad.

Nota 1: el procedimiento para la elaboración del gel de Naproxeno es igual al de Ibuprofeno.

Nota 2: se utilizó tanto Ibuprofeno como Naproxeno base.

Es importante decir que la determinación de que el agua utilizada sea a temperatura ambiente se debe a que previamente se hicieron pruebas con agua precalentada a 60°C para facilitar la incorporación del carbopol 940 (agente gelificante); sin embargo, al enfriarse cambiaba de color, de incoloro a naranja claro.

Después de agregar la mezcla 2 a la mezcla 1 se observó turbidez, la cual aumentó al neutralizar con la trietanolamina.

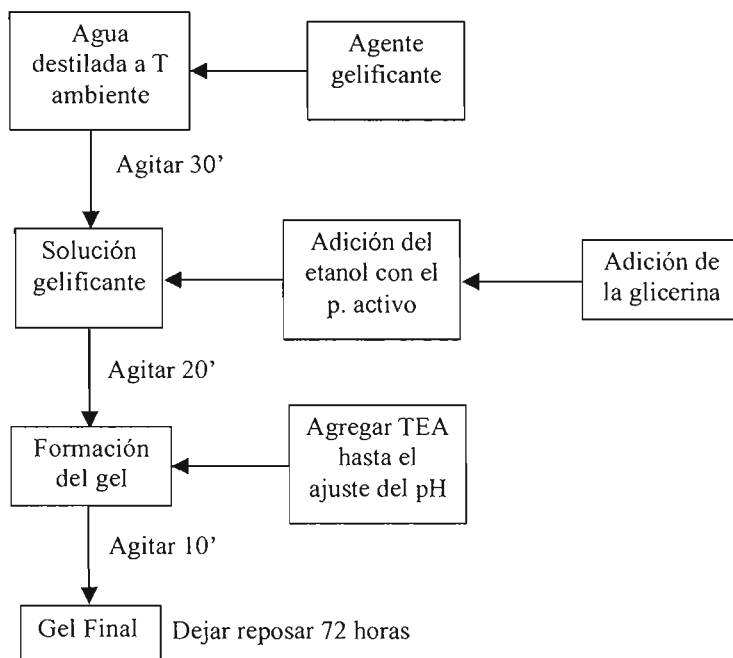
Tabla 12. Pruebas de control de calidad. Geles opacos

P. act.	Prom η(cps)	prom pH	Transp.
Ibuprofeno	28500	7.21	+
Naproxeno	33500	6.975	+

+: poca

7. FORMULACIÓN

Para mejorar la transparencia se modificó el orden de adición, quedando el proceso final como sigue:



1. Pesar 0.5g de carbopol 940 en 50mL de agua destilada, y agitar durante 30 minutos a 50 rpm (mezcla 1).
2. Pesar 2.0g de Ibuprofeno y solubilizarlos en el 10.0g de etanol, agregar 4.0g de glicerina (mezcla 2).
3. Agregar la mezcla 2 a la mezcla 1, aforar a 100.0g con agua destilada y agitar durante 20 minutos a 50 rpm.
4. Sin dejar de agitar ajustar el pH con trietanolamina la agitación debe continuar durante 10 minutos más.
5. Dejar reposar 72 horas.
6. Hacer pruebas de control de calidad

Para medir la transparencia se leyó la absorbancia en un rango de 400 a 700nm, para estar en el visible, y determinar si se podía establecer una longitud de onda en la cual no hubiera mucho ruido y se pudiera observar de forma más cuantitativa la diferencia entre las muestras opacas y las transparentes. El resultado fue bueno, pues se observó que en el caso de las muestras transparentes, la mayor absorbancia (0.155) se da a una longitud de onda de 653.5nm; y en el caso de las muestras opacas hay mucho ruido, sin embargo, a una longitud de entre 592 y 593nm hay cierta estabilidad, en la que se puede leer con más confianza la absorbancia que oscila entre 2.5 y 3.1. Sin embargo, el objetivo era demostrar la diferencia cualitativa de las muestras, y esta se observa claramente al ver que las muestras opacas tienen absorbancias hasta de 4.3 y las transparentes apenas llegan a 0.21, lo cual significa que estas últimas dejan pasar más luz que las otras.

Es importante decir que esta prueba se hizo sólo para algunas muestras (ver Apéndice 12.3) al final de la experimentación, por lo cual todos los datos mostrados de transparencia son cualitativos.

8. RESULTADOS Y DISCUSION

A continuación se muestran los resultados obtenidos del análisis de control de calidad del producto final y de las pruebas adicionales.

Tabla 13. Pruebas de control de calidad. Geles transparentes

P. act.	η (cps)	pH	Transp.
Ibuprofeno	28000	9.11	+++
Naproxeno	29000	9.31	+++

+++ : excelente

Con el fin de observar la cantidad de activo que se liberaba en 30 o 45 minutos (para el Ibuprofeno y Naproxeno respectivamente) se realizó una disolución, tanto de las muestras opacas como de las transparentes; bajo las siguientes condiciones.

1. Se utilizó buffer de fosfatos pH 7.4 a 37°C, a 50 rpm, 30 minutos en el caso de Ibuprofeno y 45 minutos para Naproxeno. El aparato de disolución I; previamente se colocó un papel filtro en el fondo de la canastilla, para evitar el derrame del gel.
2. Cada muestra se hizo por triplicado y se leyó a una longitud de 221nm para el Ibuprofeno y 332nm para el Naproxeno, de donde se obtuvieron los siguientes resultados:

Tabla 14. Disolución de gel de Ibuprofeno

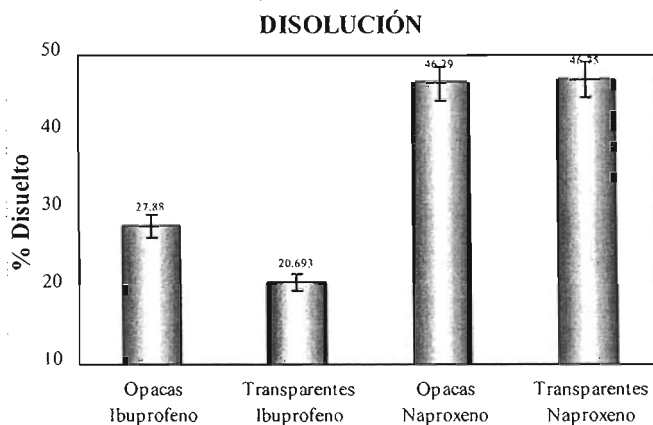
	Opacas		Transparentes	
	Abs	% disuelto	Abs	% disuelto
	0.418	27.31	0.308	20.13
	0.442	28.88	0.314	20.52
	0.420	27.44	0.328	21.43
Promedio		27.88		20.693
% C. V.		3.1257		3.2238

Tabla 15. Disolución de gel de Naproxeno

	Opacas		Transparentes	
	Abs	% disuelto	Abs	% disuelto
	0.105	47.04	0.102	45.69
	0.101	45.25	0.099	44.36
	0.104	46.59	0.112	50.2
Promedio		46.29		46.75
% C. V.		2.0114		6.5474

En la siguiente gráfica se observa el comportamiento de la disolución de cada muestra de gel.

Gráfica 5. Comparación entre las diferentes muestras de gel



Los resultados de la prueba de disolución muestran un 25% de disolución en geles de Ibuprofeno y de 46% en geles de Naproxeno. En el caso de Ibuprofeno la disolución fue ligeramente menor en los geles transparentes y en el caso de Naproxeno no hay diferencia significativa.

Es importante mencionar que el procedimiento empleado para hacer estas disoluciones fue el que se describe en la FEUM 7ª edición en el para tabletas de Naproxeno y el de la USP 1995 para tabletas de Ibuprofeno, ambos adaptados para geles.

Como una prueba adicional el producto final se probó de manera cualitativa sobre la piel de cuatro voluntarios y no presentó ningún tipo de reacción alérgica o irritabilidad, además de que ejerció su efecto terapéutico, y se observó que había una buena extensibilidad, secado rápido y sin residuos en la piel.

Finalmente se hizo una prueba de tixotropía, midiendo la viscosidad del gel a diferentes velocidades (0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 10.0, 20.0, 50.0 y 100.0 rpm). Primero de menor a mayor y luego de mayor a menor, sin dejar que la muestra estuviera en reposo durante toda la corrida.

Cabe mencionar que todas las mediciones se realizaron con la aguja 7 y se dejó estabilizar durante cinco minutos en cada velocidad, para garantizar una buena lectura.

Se utilizó como muestra el gel de Ibuprofeno.

De esta prueba se obtuvieron los siguientes resultados:

Tabla 16. Medidas de la viscosidad a diferentes velocidades

Velocidad (rpm)	Viscosidad (cps) A	Viscosidad (cps) B
0.5	840000	640000
1.0	400000	380000
2.5	184000	184000
5.0	96000	104000
10.0	54000	56000
20.0	30000	30000
50.0	13200	14400
100.0	7800	8200

A: de menor a mayor velocidad

B: de mayor a menor velocidad

De donde se obtuvo el área bajo la curva (ABC) para cada corrida, teniendo los siguientes resultados:

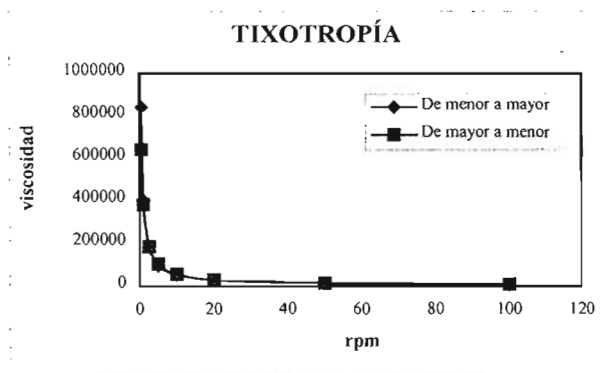
Tabla 17. Área bajo la curva para obtener la tixotropía

	ABC (A)	ABC (B)
	310000	255000
	438000	423000
	350000	360000
	375000	400000
	420000	430000
	648000	666000
	525000	565000
Total	3066000	3099000

A: de menor a mayor velocidad

B: de mayor a menor velocidad

Gráfica 6. Tixotropía



Como se puede apreciar tanto en las tablas como en el gráfico, el área bajo la curva (ABC) es muy pequeña, sin embargo, queda demostrado que el gel elaborado es tixotrópico pues ambas curvas son muy parecidas, lo cual nos indica que la velocidad de corte influye sobre la viscosidad, pero se reestablece hasta recuperar su forma original.

9. CONCLUSIONES

Un gel de carbopol es opaco independientemente de su concentración; se logra su transparencia al agregar etanol y glicerina. En este estudio se pudieron obtener tanto geles transparentes como geles opacos.

Las ventajas de un gel transparente son: mejora su apariencia y obtiene mayor aceptación por parte del consumidor.

El efecto del etanol y la glicerina sobre la viscosidad es que individualmente la aumentan ligeramente. Pero un punto interesante es que en conjunto la abaten significativamente.

Teóricamente, la viscosidad debería ser significativamente mayor al aumentar la cantidad de glicerina debido a que aumentan los puentes de hidrógeno entre las sustancias (Mohammad, 2004), pero experimentalmente no sucedió, pues ese comportamiento fue mínimo.

La viscosidad y el pH final del gel dependen en gran medida del tiempo, por lo que se requiere que las muestras estén en reposo al menos 72 horas. Tiempo suficiente para que se alcance un equilibrio tanto en concentración de iones como reológico.

La velocidad de corte influye significativamente sobre la viscosidad del gel, presentando valores elevados cuando la velocidad es pequeña y disminuyendo al ir incrementarse la velocidad. Esto demuestra que los geles muestran el fenómeno de tixotropía.

La agitación es un factor determinante en un gel, tanto la velocidad como el tiempo para evitar la incorporación de aire, así como la homogenización de los excipientes y el principio activo.

El orden de adición de los excipientes es importante para obtener homogeneidad y baja incorporación de aire. La recomendación es agregar hasta el final el componente que eleva la viscosidad en mayor grado.

Las pruebas de disolución en los geles de Ibuprofeno y Naproxeno mostraron un porcentaje de disuelto de 25% y 46% respectivamente, en el caso de los geles de Naproxeno dicho porcentaje se alcanzó en 45 minutos y en los de Ibuprofeno en 30 minutos. Aunque la prueba no refleja en su totalidad el comportamiento que se espera durante la aplicación tópica.

Los puntos críticos del proceso fueron: la agitación (tiempo y forma) y el tiempo de reposo, los cuales fueron controlados al máximo determinando cuáles eran los óptimos para tener un gel de buena consistencia y resultados reproducibles lote a lote.

No se consideró el uso de un conservador como tal, pero la glicerina cumple esa función; además de que por naturaleza, el carbopol es muy estable a los cambios de temperatura y humedad. Y podría ser objeto de otro estudio la estabilidad de los geles obtenidos.

De acuerdo a los resultados obtenidos en la medición de la transparencia en el visible, observamos que es una propiedad que puede ser medible, y que además nos da un resultado reproducible, tanto en el caso de las muestras transparentes como en las opacas, puesto que en el caso de las primeras, todas dan un espectro muy "limpio", el cual tiene una absorción máxima menor a 0.4, y en el caso de las muestras opacas, además de tener mucho ruido, sus absorciones son mucho mayores, cuya mayor incidencia va desde 2.0 hasta 4.5, lo cual nos indica que casi no dejan pasar la luz a lo cual se debe su opacidad.

10. RECOMENDACIONES

- Hacer un estudio microbiológico y de biodisponibilidad del producto final.
- Definir el empaque primario y hacer un estudio de estabilidad acelerada para determinar fecha de caducidad.
- Hacer un estudio de factibilidad del proyecto para definir el costo final del producto y a largo plazo registrar el producto.
- Hacer un proyecto de escalamiento del producto.

11. BIBLIOGRAFIA

1. Remington. Farmacología. Tomos 1 y 2. Ed. Medica Panamericana. México, 2003. pp. 386 -395, 867 - 967, 970 - 978, 1308.
2. Raymond, Rowe, et. al. Handbook of Pharmaceutical Excipients. American Pharmaceutical Association. Ed. American Pharmaceutical Press. 4ª edición. Londres – Chicago, 2003. pp. 89 – 92, 95 – 100, 257 – 259, 283 – 296, 663 – 664.
3. The index Merck 30ª ed. Estados Unidos 2001. pp. 1733, 1735
4. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas. PLM. México, 2004.
5. Avendaño López, Carmen. Introducción a la química Farmacéutica. 2ª ed. Ed. Mc Graw Hill. México, 2001. pp. 172 – 173, 313 – 318, 624 – 625, 688.
6. Foye, William. Principios de Química Farmacéutica. Vol.2. Ed. Reverté. España 1988. pp. 605 - 608.
7. Kerdkovas, et. al. Compendio Esencial de Química Farmacéutica. Ed. Reverté. España, 1979. pp. 187 - 188.
8. Vademécum Académico de Medicamentos. 3ª ed. Ed. Mc Graw Hill Interamericana.. México, 2000. pp. 471 - 473, 664 - 665, 781 - 782.
9. Mc Van, Bárbara. Índice de Medicamentos. 13ª ed. Ed. Staff. Estados Unidos, 2001.
10. The United States Pharmacopeia. The united States Pharmacopeia Convention, Inc. Estados Unidos. 1995.
11. British Pharmacopeia. Commission Secretarial. Londres, Reino Unido, 1993. pp 757.

- 12 Handbook of nonprescription drugs. American Pharmaceutical Association. Washington D. C., 1993. pp. 75 - 88.
- 13 Lieberman, Herbert; Rieger, Martin; Banker, Gilbert. Pharmaceutical Dosage Forms. Disperse systems. Vol. 1; USA, New York, 1988. pp. 421 - 422, 504 - 509.
- 14 Montgomery, Douglas C. Design and analysis of experiments. 4^a ed. Ed. John Wiley and Sons, USA 1997. pp. 1 - 17, 301 - 315.
- 15 Lorenzen, Thomas; Anderson, Virgil. Design of experimens. A No – Name Approach. Marcel Dekker, Inc. USA, New York, 1993. pp. 3 – 15, 25 - 29.
- 16 Cruz, Ricardo; Torre, Marina, Juan Antonio. Probabilidad y estadística para ingenieros. 6^a ed. Ed. Pearson Educación. México, 1999. pp. 292 - 293, 461 - 471, 506 - 511, 537 - 548, 571 - 577.
- 17 Perry, Robert. Manual del ingeniero químico. Tomo I. 6^a ed. Ed. Mc Graw Hill. México, 1992. pp. 2-87 – 2-89. Swarbrick, James; Boylan, James.
- 18 Encyclopedia of Pharmaceutical Techology. Vol. 15: Termal análisis of drugs and drug products to unit proceses in pharmacy fundamentals. USA, 1997. Marcel Dekker, Inc. New York. pp. 213 - 229, 234 - 235, 253 - 265, 273 - 274.
- 19 Amezcúa, M. G.; Arche, R.; et. al. Diccionario de Química. Ed. Alhambra S. A España, 1989.
- 20 Enciclopedia Hispánica. Vols. Micropedia I y II; Macropedia 1 y 5. Barsa, International Publishers, Inc. USA, 2000.
- 21 Chávez Castellanos, Ángel; Noguez Méndez, Norma; et.al. Reología y sistemas farmacéuticos. D.R. Asociación Farmacéutica Mexicana A. C. México, 2004.

Artículos

- 22 Mohammad, Islam et.al. Rheological Characterization of Topical Carbomer Gels Neutralized to Different pH. Pharmaceutical Research, Vol. 21, No. 7, Universidad Michigan, julio 2004. pp 1192 - 1199.
- 23 Ramírez, A.; Fresno, M. J.; et.al. Rheological study of Carbopol ® Ultrez™ 10 hydroalcoholic gels, I: Flow and thixotropic behavior as a function of pH and polymer concentration. Pharmazie Vol. 54, Universidad de Alcalá, Madrid, España 1999. pp. 444 – 447.
- 24 Ramírez, A.; Fresno, M. J.; et.al. Systematic study of the flow behaviour and mechanical properties of Carbopol ® Ultrez™ 10 hydroalcoholic gels. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. Universidad de Alcalá, Madrid, España, 2002. pp. 329 - 335.
- 25 Rodríguez, Ileana. Agentes promotores de la permeación percutánea. Revista Cubana Farmacia v.32 n.1 Ciudad de la Habana ene.-abr. 1998.
- 26 Applications Technology for Carbopol Resins and Cosmetic Formulations. Noveon. Polymers For Personal Care. Julio, 1997.
- 27 Contreras, M. D., Sánchez, R. Aplication of a factorial design to the study of specific parameters of a Carbopol ETD 2020 gel. Part I . Viscolastic parameters. International Journal of Pharmaceutics. Granada, España, 2002. pp 139 – 147.
- 28 Contreras, M. D., Sánchez, R. Aplication of a factorial design to the study of the flow behavior, spreadability and transparency of a Carbopol ETD 2020 gel. Part II. International Journal of Pharmaceutics. Granada, España, 2002. pp 149 – 157.

- 29 Valjakka-Koskela, Riitta; Kirjavainen, Merja; et.al. Enhancement of percutaneous absorption of naproxen by phospholipids. International Journal of Pharmaceutics. Universidad de Kuopio, Depto. de Farmacia. Finlandia, 1998. pp. 225 –230.
- 30 Sanz Taberner, Martín-Villodre, et.al. Consistency of Carbopol 971-P NF gels and influence of soluble and croos-linked PVP. 2002. International. Journal of Pharmaceutics. Vol. 233, pp. 43-50.
- 31 Shin, Sang-Chul; Lee, Jin-Woo; et.al. Preparation and evaluation of bioadhesive benzocaine gels for enhanced local anesthetic effects. International Journal of Pharmaceutics. Depto. de Farmacia. Universidad Nacional Chonnam; Corea del Sur, 2003. pp. 77 – 81.
- 32 Eddington, David; Beebe, David. Flow control with hydrogels. Advanced Drug Delivery Reviews. Depto. de Ingeniería Biomédica. Universidad de Wisconsin, USA, 2004. pp. 199 – 210.
- 33 Martellini, Flavia; Higa, Olga; et.al. Thermally reversible gels based on acryloyl-L-proline methyl ester as drug delivery systems. Radiation Physics and Chemistry. Sao Paulo, Brasil; Budapest, Hungary; Japón; Legnaro, Italia; 1999. 185 – 192.
- 34 Steen, Astrid; Reeh, Peter; et.al. Plasma levels after peroral and topical ibuprofen and effects upon low pH-induced cutaneous and muscle pain. European Journal of Pain. Depto. de Dermatofisiología, Universidad de Alemania, 2000. pp. 195 – 209.
- 35 Paavola, Anne; Kilpeläinen, Ilkka; et.al. Controlled release injectable liposomal gel of ibuprofen for epidural analgesia. International Journal of Pharmaceutics. Depto. de Farmacia, Finlandia, 2000. pp. 85 –93.
- 36 Church, Lili; Lynn, Oliver; et.al. Analgesia for Colposcopy: Double-Masked, Randomized Comparison of Ibuprofen and Benzocaine Gel. Obstetris and Gynecology. Depto. de medicina familiar; Universidad de Washington, 2001. pp 5 –10.

- 37 Katzhendler, Ifat; Mäder, Karsten; et.al. Structure and hydration properties of hydroxypropyl methylcellulose matrices containing naproxen and naproxen sodium. Depto. de Farmacia, Berlin, Alemania, 2000. pp. 161 – 179.

Internet

- 38 <http://www.bristhar.com.ve/gomas.htm>
- 39 http://www.member.fortunecity.es/iqtaniagh/Par_6.htm
- 40 <http://taninos.tripod.com/goma2.htm>
- 41 http://escuela.med.puc.cl/publicaciones/Guias/Dermatologia/estructura/DermatoEst_01.htm
- 42 http://www.sefig.com/doc/Congreso%20Granada/TF/055_TF.pdf
- 43 <http://revista.seaic.es/extraordinario2002n1/22-40.pdf>
- 44 <http://www.personalcare.noveoninc.com/literature/Foreign/cp27.pdf>

12. APÉNDICE

12.1 MONOGRAFÍAS

Carbopol (carbómero) 940

Sinónimos: ácido poliacrílico, carboxy vinil polímero.

Nombre químico: carboxipolimetileno

Fórmula empírica y estructura: Los carbopoles son polímeros sintéticos de alto peso molecular de ácido acrílico de enlaces cruzados con arilsacarosa o arileter de pentaeritriol. Contienen entre el 56.0 – 68.0% de grupos de ácido carboxílico (COOH) calculado en peso seco. Tiene un peso molecular aproximado de 4×10^6 (mayor que el de sus análogos 934, de 3×10^6 y el del 941 de 1×10^6).

Descripción: Resina seca de color blanco, como "esponjado", ácido, altamente higroscópico con ligero olor característico.

Solubilidad: Se dispersa en agua o algún otro solvente formando puentes de hidrógeno. Efectivo a muy bajas concentraciones.

Aplicaciones: Agente emulsificante en preparaciones aceite en agua de uso externo; para este propósito, el carbopol es neutralizado con hidróxido de sodio o aminas; incrementa la viscosidad, para suspensiones, aglutinante de tabletas y en formulaciones de algunos cosméticos.

Tabla 18. Concentración de carbopol para diferentes formulaciones

Uso	Concentración (%)
Agente emulsificante	0.1 – 0.5
Agente gelificante	0.5 – 2.0
Agente "espesante"	0.5 – 1.0
Aglutinante de tabletas	5 - 10

Rango óptimo de pH: de 3 a 11

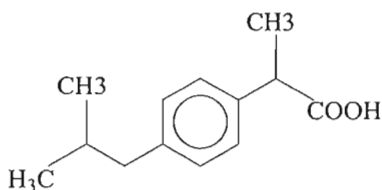
Ibuprofeno

Sinónimos: Ibuprofén, ácido p-isobutil-hidratrópico (Merck, 2001).

Nombre químico: ácido 2-[4-isobutil fenil] propiónico (Merck, 2001).

Fórmula empírica: C₁₃H₁₈O₂ (Merck, 2001).

Estructura: (Merck, 2001).



Descripción: sólido cristalino estable (Merck, 2001; diccionario).

Solubilidad: relativamente insoluble (de 101 – 1000 partes) en agua, pero muy soluble (de 1 – 10 partes) en etanol y otros solventes orgánicos (Merck, 2001, diccionario). Fácilmente soluble en glicerina (dato experimental).

Aplicaciones: antiinflamatorio, analgésico y antipirético (Merck, 2001, diccionario).

Vida media de eliminación: de 1.8 – 2 horas (Vademécum, 2000).

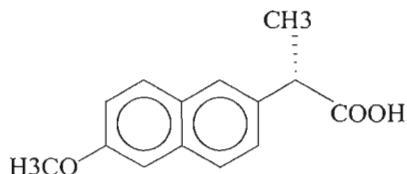
pKa: 4.6 (Vademécum, 2000).

Naproxeno

Nombre químico: Ácido (+) – 6 metoxi- α -metil-2-naftalenacético (Merck, 2001).

Fórmula empírica: C₁₄H₁₄O₃ (Merck, 2001).

Estructura: (Merck, 2001).



**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

Descripción: polvo cristalino blanco (Merck, 2001, diccionario).

Solubilidad: soluble en 20 partes de metanol, 15 de cloroformo, 40 de éter y prácticamente insoluble (de 1001 – 10000 partes) en agua a pH 2, y totalmente soluble (menos de una parte) en agua a pH 8 o más.(Merck, 2001, diccionario). Fácilmente soluble en glicerina (dato experimental).

Aplicaciones: antiinflamatorio, analgésico y antipirético (Merck, 2001, diccionario).

Vida media plasmática: 13 horas (Vademécum, 2000).

pka aparente: 4.15 (Vademécum, 2000).

Etanol

Sinónimos: alcohol, alcohol etílico (Merck, 2001).

Fórmula empírica: C₂H₅OH (Merck, 2001).

Densidad: a 20°C 0.7894g/cm³

Descripción: líquido incoloro, límpido, volátil, color etéreo a vino, sabor picante (Merck, 2001, diccionario).

Solubilidad: miscible con agua, metanol, éter, cloroformo y acetona (Merck, 2001, diccionario).

Aplicaciones: disolvente para resinas, grasas, aceites grasos, hidrocarburos, hidróxidos alcalinos, medio de extracción; fabricación de intermedios; derivados orgánicos (especialmente acetaldehído); colorantes, fármacos sintéticos; plastómeros; detergentes, soluciones para limpieza; revestimientos; cosméticos, productos farmacéuticos, explosivos, anticongelante; bebidas; antisépticos; medio de crecimiento de levaduras; mejorador de octanaje en gasolina (Merck, 2001, diccionario).

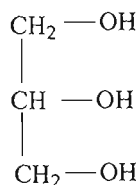
Glicerina

Sinónimos: glicerol, alcohol glicílico, trihidroxipropano glicerol (Merck, 2001).

Nombre químico: 1,2,3,-propanetriol (Merck, 2001).

Fórmula empírica: C₃H₈O₃ (Merck, 2001).

Estructura: (Merck, 2001).



Densidad: a 20°C 1.2636 g/cm³

Descripción: líquido claro, inodoro, viscoso, higroscópico (Merck, 2001, diccionario).

Solubilidad: débilmente soluble en acetona, prácticamente insoluble en éter, benceno y cloroformo, miscible en etanol y agua (Merck, 2001, diccionario).

Aplicaciones: conservador, emoliente, humectante, solvente en formulaciones parenterales; plastificante para celulosa regenerada, cosméticos; productos farmacéuticos, alimenticios; acondicionamiento de tabaco, disolvente, jabones especiales, lubricante y reblandecedor; bacteriostático (Merck, 2001, diccionario).

Tabla 19. Concentración de glicerina para diferentes aplicaciones

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%

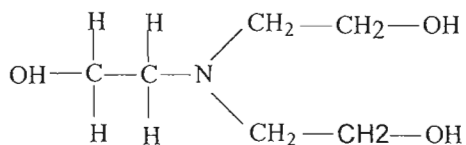
Trietanolamina

Sinónimos: trihidroxitrietilamina, tris(hidroxietil)amina (Raymond, 2003).

Nombre químico: 2,2',2''-Nítrilotrietanol (Raymond, 2003).

Fórmula empírica: C₆H₁₅NO₃ (Raymond, 2003).

Estructura: (Raymond, 2003).



Descripción: Líquido viscoso, de color amarillo pálido con ligero olor amoniacal, muy higroscópico. Evitar la exposición al aire y a la luz (Raymond, 2003).

Solubilidad: miscible con agua, MeOH, acetona y CCl₄; soluble en 24 partes de benceno y 63 de etileter (Raymond, 2003).

Aplicaciones: intermediario en la manufactura de especialidades textiles, ceras, herbicidas, aditivos de cemento, en la elaboración de emulsiones con aceite mineral y vegetal, parafinas, aumenta la penetración de líquidos orgánicos en madera y papel. Analgésico (Raymond, 2003).

12.2 APARATOS E INSTRUMENTOS UTILIZADOS

Las viscosidades se determinaron con el Viscosímetro Brookfield modelo RVT serie 114755 No. Inv. 1888593 a temperatura ambiente con la aguja 7 a 20 rpm, dejando estabilizar durante dos minutos antes de tomar las lecturas y para la tixotropía se dejó estabilizar durante cinco minutos.

Para la elaboración del gel se utilizó un Agitador Caframo modelo UNAM 832352 a 50rpm.

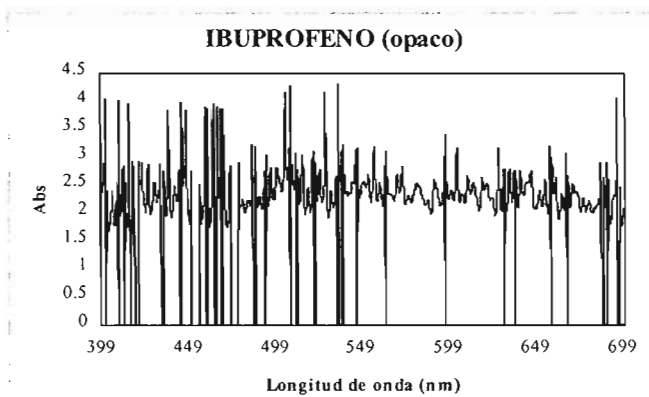
Las cantidades pequeñas se pesaron en la Balanza Explorer II modelo E12140 Inv. UNAM 2155548 Serie H2551122353316 y las cantidades grandes en la Balanza Suprema No. Inv. 153045.

Para las pruebas de disolución se utilizó el Disolutor 3 Vankel No. Inv. 1482891 UNAM BID. Y las muestras se pesaron en la Balanza Analítica Oertling Modelo NA164 No. Inv. 868473; No. de serie 895579.

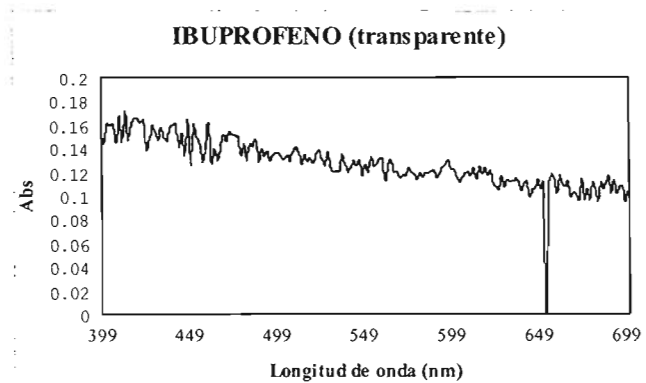
La cuantificación de los principios activos se hizo en un Espectrofotómetro Shimadzu 2 U. V. 1201S Inv. UNAM 1483353.

12.3 ESPECTROS DE TRANSPARENCIA

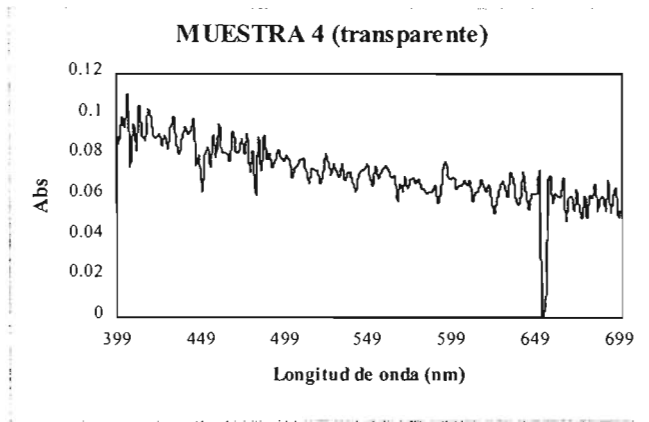
Gráfica 7. Ibuprofeno (opaco)



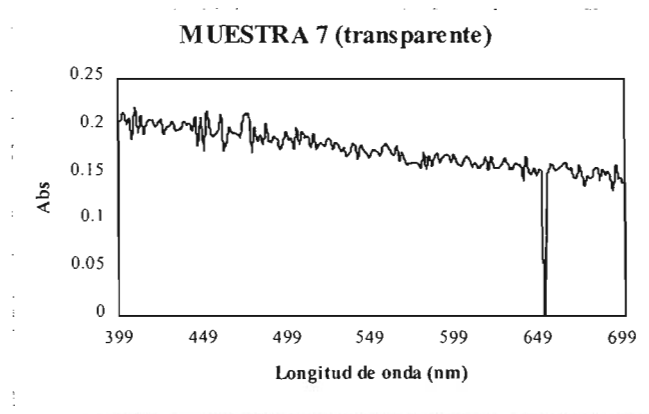
Gráfica 8. Ibuprofeno (transparente)



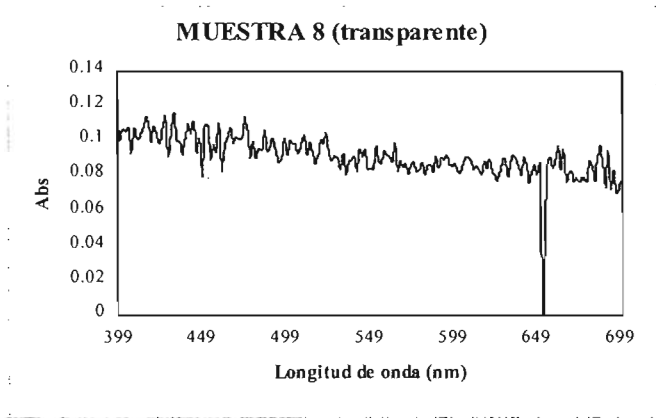
Gráfica 9. Muestra 4 (transparente)



Gráfica 10. Muestra 7 (transparente)

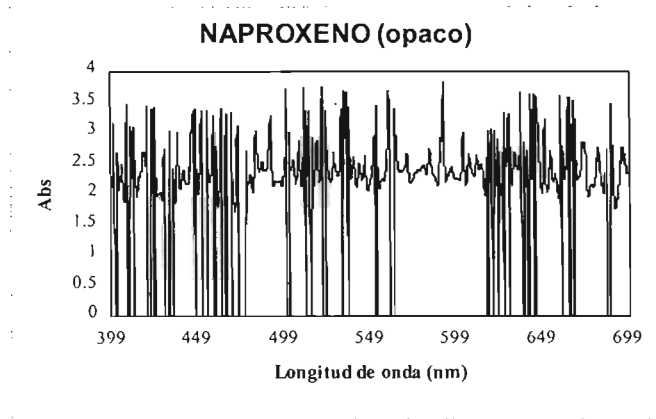


Gráfica 11. Muestra 8 (transparente)

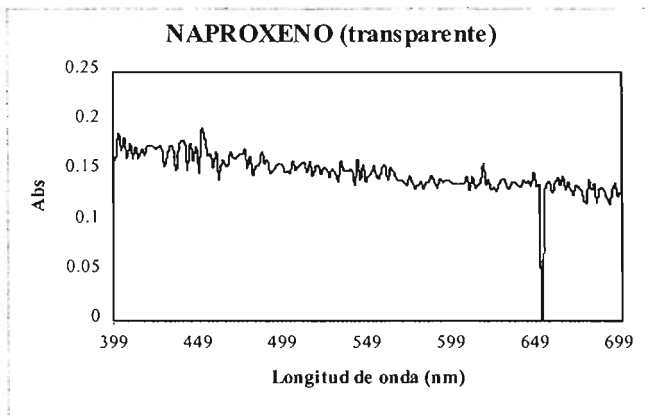


Nota: las muestras 4, 7 y 8 son parte del diseño de experimentos hecho dentro de la preformulación, y corresponden a : 4-AB; 7-BC y 8-ABC, donde A: es Carbopol; B: Etanol y C: Glicerina.

Gráfica 12. Naproxeno (opaco)

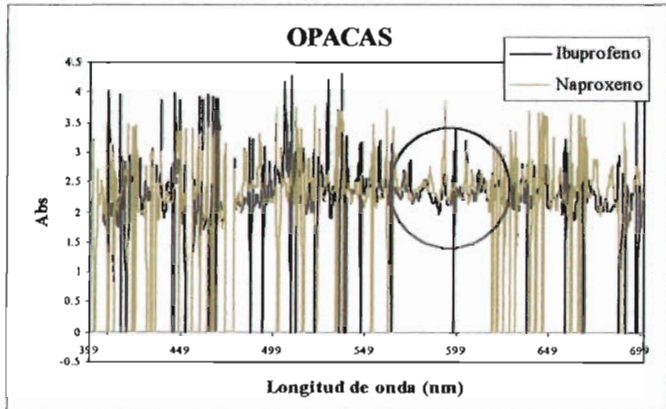


Gráfica 13. Naproxeno (transparente)

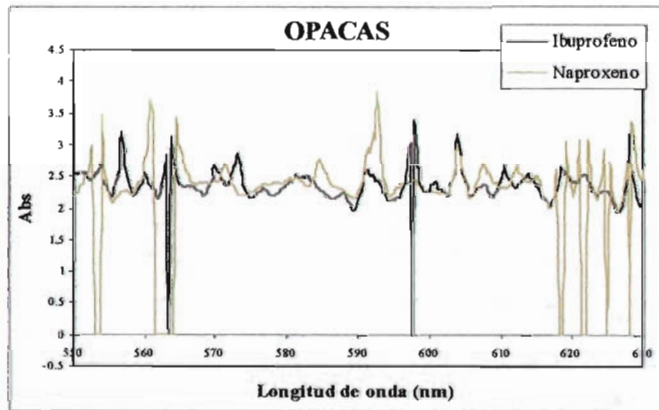


Para observar el rango dentro del cual las muestras se comportan de manera más repetitiva se hicieron las siguientes gráficas:

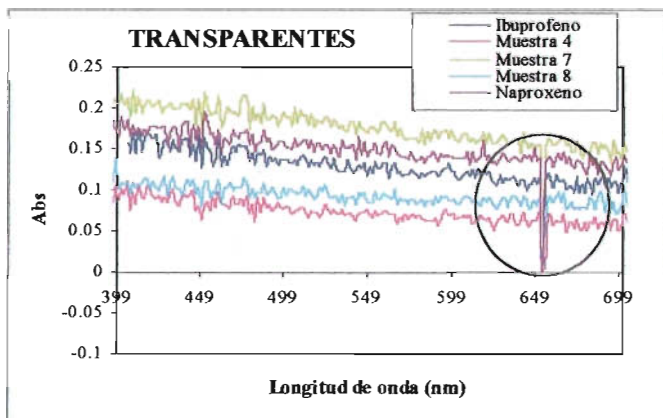
Gráfica 14. Muestras opacas



Gráfica 15. Muestras opacas (acercamiento)



Gráfica 16. Muestras transparentes



Gráfica 17. Muestras transparentes (acercamiento)

