



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**DESARROLLO DE UN GEL DE DICLOFENACO
UTILIZANDO EL DISEÑO EXPERIMENTAL
SIMPLEX CENTROIDE**

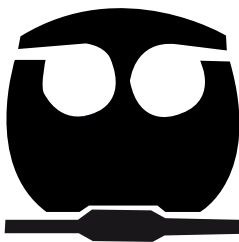
TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

PRESENTA

CINTHIA KAREN GÓMEZ LÓPEZ



MÉXICO, D.F.

2009.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis 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	Carolina Muñoz Padilla
VOCAL	Norma Trinidad González Monzón
SECRETARIO	Efrén Hernández Baltasar
1er. SUPLENTE	Joaquín González Robledo
2do. SUPLENTE	Enrique Amador González

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ LA TESIS

Laboratorio de Tecnología Farmacéutica
Edificio A, planta baja.
Facultad de Química, UNAM.

ASESOR

SUPERVISOR TÉCNICO

Dr. Efrén Hernández B.

M. en F. Ma. del Socorro Alpizar R.

SUSTENTANTE

Cinthia Karen Gómez López

DEDICATORIAS Y AGRADECIMIENTOS

A mi mamá por todas tus sonrisas, por tus caricias y por tus palabras. Por tu apoyo incondicional y porque todo lo que soy es gracias a ti. Te quiero más que a nada en este mundo.

A Héctor porque siempre estas junto a mí, porque siempre me das tu amor y porque junto a ti he vivido los momentos más felices. Tu has hecho de mi una mejor mujer, te amo y quiero estar junto a ti por siempre.

A mi familia que me brindan su cariño y por hacerme sentir especial.

A Chelita e Ingrid porque para mi son más que mis amigas son como mis hermanas las quiero mucho chicas.

A mis amigos Hirai, Odemaris, Oscar y Víctor porque juntos pasamos excelentes momentos, por preocuparse por mi y ayudarme no sólo en lo académico también por hacer la estadía en la facultad más fácil.

Gracias a Efrén por la paciencia y por darme ánimo cuando lo necesite, por ayudarme a creer en mí ¡al fin lo logré!

A la Universidad Nacional Autónoma de México y en especial a la Facultad de Química, a todos mis profesores por brindarme sus conocimientos y apoyo.

A los miembros del jurado para la revisión del manuscrito de tesis, por sus valiosos comentarios y observaciones.

A Dios por haberme permitido llegar hasta este punto y haberme dado la fuerza y la salud para lograrlo, por las maravillosas personas que ha puesto en mi camino, por su infinita bondad y amor.

ÍNDICE

1	INTRODUCCIÓN.....	1
1.1	Geles.....	1
1.1.1	Definición.....	1
1.1.2	Microestructura de los geles.....	2
1.1.3	Características físicas de los geles.....	3
1.1.4	Factores que afectan el comportamiento de los geles....	3
1.2	Reología.....	4
1.2.1	Comportamiento Newtoniano.....	5
1.2.2	Comportamiento no Newtoniano.....	6
1.2.3	Sistemas modelo	11
1.3	Antiinflamatorios.....	12
1.4	La piel.....	17
1.4.1	Estructura de la piel.....	17
1.4.2	Vías de paso de fármacos a través de la piel.....	19
1.4.2.1	Absorción percutánea.....	19
1.4.3	Factores que afectan la absorción de fármacos.....	24
1.5	Preformulación.....	27
1.5.1	Diseño de experimentos.....	28
1.5.1.1	Principios básicos del diseño experimental.....	29
1.5.1.2	Guía para un diseño experimental.....	30
1.5.1.3	Diseño Factorial.....	31
1.5.1.4	Diseño de Plackett-Burman.....	32
1.5.1.5	Diseño Simplex centroide.....	32
2	JUSTIFICACIÓN.....	36
3	OBJETIVO GENERAL.....	37
3.1	Objetivos particulares.....	37
4	DESARROLLO EXPERIMENTAL.....	38
4.1	Instrumentos utilizados.....	38
4.2	Materias primas.....	38
4.3	Desarrollo del diseño experimental.....	38
5	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	46
6	CONCLUSIONES.....	63
7	BIBLIOGRAFÍA.....	64
8	ANEXOS.....	66



1. INTRODUCCION

1.1. Geles

1.1.1 Definición

Los geles 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). Es 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 (por ejemplo 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 esta instrucción debe ser rotulada para ese efecto (23).

Los geles monofásicos consisten en macromoléculas orgánicas 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 (por ejemplo Carbómero) o de gomas naturales (por ejemplo Tragacanto). Estas últimas preparaciones también se denominan mucílagos. 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 oleaginosa (23).

La definición de la BP establece que los geles consisten en líquidos gelificados mediante modificadores reológicos adecuados y se clasifican de la siguiente forma:

- Geles hidrófobos (oleogeles). Son preparaciones cuyas bases están constituidas por lo general en parafina líquida con polietileno o aceites grasos combinados con sílica coloidal o jabones de aluminio o zinc.
- Geles hidrófilos (hidrogeles). Son preparaciones cuyas bases 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.

1.1.2 Microestructura de los geles

Las sustancias que forman los geles acuosos son generalmente polímeros hidrofílicos con la capacidad de solvatación. En ciertas temperaturas, concentraciones del polímero y en algunos casos, con la adición de iones, se forma una red tridimensional. Las diferencias en la composición química, sin embargo, dan lugar a varios tipos de microestructura del gel. Los geles farmacéuticos se pueden clasificar en base a la microestructura de la red según el esquema siguiente sugerido por Flory (22):

- I. Redes del polímero covalente consolidadas, con estructuras totalmente desordenadas. Este tipo de microestructuras son sistemas irreversibles. Están preparados típicamente de polímeros sintéticos hidrofílicos. Las matrices del gel que resultan están a menudo altamente rígidas, estos geles se han clasificado como hidrogeles. La dirección y posición por la cual cada cadena del polímero crece durante la reacción es al azar, dando por resultado la microestructura final de estos geles siendo totalmente desordenado.

- II. Redes del polímero físicamente consolidadas, predominantemente desordenados pero conteniendo lugares geométricos. Este tipo de microestructura son sistemas reversibles; los factores tales como temperatura y los producidos por iones pueden inducir una transición entre el sol y las fases del gel. Estos geles son formados sobre todo por polímeros orgánicos naturales (las proteínas y los polisacáridos) y semisintéticos derivados de la celulosa. Geles de algún polímero hidrofílico sintético, también se incluyen en esta clase. Las cadenas del polímero existen lo más a menudo posible en el sol al azar, que experimentan transiciones conformacionales para producir un gel. Tales transiciones pueden implicar secciones grandes de unas o más cadenas, que doblan en una hélice sola, doble o triple. La tridimensional red es formada por la asociación ordenada de varias secciones, a estas



regiones se les llama zonas de ensambladura. Muchas zonas de ensambladura se dispersan a través de los dominios amorfos de la red, así dando fuerza mecánica al gel. Las microestructuras de geles físicamente consolidados son mucho más complejo que las del desordenado.

- III. Estructuras laminares ordenadas. Bajo condiciones convenientes, ciertas siliconas, alúmina y dispersiones acuosas de la arcilla forman los geles o los liogeles rígidos. Cuando arcillas como por ejemplo bentonita, entra en contacto con agua, experimenta hinchazón de la capa intermedia espontáneamente, seguido por la hinchazón osmótica para producir un gel.

1.1.3 Características físicas de geles

Las características físicas de geles se pueden clasificar en dos grupos: características transitorias (que incluyen punto del gel, retrogradación, y sinéresis) y características reológicas (viscosidad y elasticidad). Las técnicas espectrofotométricas y térmicas se utilizan para identificar las microestructuras del gel (comprobación zonas de ensamblaje) y sus características transitorias relacionadas. Por ejemplo, resonancia magnética nuclear (NMR) la espectroscopia mide las características estructurales y dinámicas del polímero antes de la agregación y de la formación del gel y la espectroscopia de dicroísmo circular (CD) mide los cambios conformacionales del polímero durante la formación de la red. Las técnicas mecánicas se utilizan para determinar características reológicas de geles (22).

1.1.4 Factores que afectan el comportamiento de los geles

Existen varios factores que afectan el comportamiento de los geles. Por ejemplo, los solventes como la glicerina y el propilenglicol, que pueden modificar los puentes de hidrógeno, aumentándolos cuando aumenta su concentración y por lo tanto alteran la reología y las características de liberación tópica del fármaco. La explicación de esta alteración es que cuando



se adiciona un cosolvente 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. (19)

Otro factor que no se debe olvidar es la neutralización de los grupos carboxílicos de los polímeros con trietanolamina, la cual sucede con el carbopol, ya que la compatibilidad del polímero con solventes depende en la formación de pares de iones con las aminas. (19, 4)

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, así, los geles pueden usarse eficientemente en aplicaciones tópicas dermatológicas. (19,4)

1.2 Reología

La reología es la rama de la física que se ocupa de la deformación y el flujo de la materia. 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 (20).

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). (20)

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 (20).



Cuando clasificamos a los materiales de acuerdo con los tipos de fluidez y deformación obtenemos dos categorías: sistemas Newtonianos y no Newtonianos; donde estas dependen de la Ley de flujo de Newton.

1.2.1 Comportamiento Newtoniano

Newton fue el primero en estudiar las propiedades de flujo de los líquidos cuantitativamente. Consideramos un líquido como un bloque de moléculas formando placas paralelas. Si aplicamos un deslizamiento en la cima de estas placas a una velocidad constante y la capa más baja se considera fija en su lugar, la capa líquida superior en contacto con la placa que se desplaza se adhiere a ella y se mueve a la misma velocidad, la segunda capa adyacente se adhiere a la capa superior y es arrastrada por fricción pero su velocidad es reducida por las capas inferiores, así cada capa es empujada por la capa que se mueve y su velocidad es reducida por la que se encuentra debajo de ella. La diferencia de velocidad dv entre los dos planos del líquido separados por una infinitesimal distancia dr es el gradiente de velocidad de corte $\frac{dv}{dr}$. La

fuerza por unidad de área $\frac{F}{A}$ se refiere a la fuerza del corte. La constante de proporcionalidad se denomina coeficiente de viscosidad η , mientras su reciproca se denomina fluidez: (17)

$$\frac{F}{A} = \eta \left(\frac{dv}{dr} \right)$$

La ecuación anterior frecuentemente se escribe:

$$\eta = \frac{F}{G}$$

donde $F = \frac{F}{A}$ y $G = \frac{dv}{dr}$. Una representación de esta curva o también llamado reograma se obtiene al graficar F vs G (ver figura 1).

La viscosidad o fricción interna (f) es la resistencia al movimiento relativo de capas adyacentes al líquido. (17)



1.2.2 Comportamiento no newtoniano.

En farmacia se encuentran más materiales no Newtonianos que líquidos simples. Los primeros no siguen la ecuación desarrollada por Newton. Cuando estos materiales se analizan en un viscosímetro y se grafican encontramos tres diferentes tipos de flujo, denominados: plástico, pseudoplástico y dilatante. (17)

- a) Flujo plástico. Se asocia a suspensiones de partículas que tienden a aglomerarse o adherirse unas con otras. No pueden recobrar su forma excepto después de deformaciones muy pequeñas. Este tipo de comportamiento se denomina plasticidad; los materiales plásticos a veces reciben el nombre de cuerpos de Bingham o semisólidos. La pendiente del reograma es el término movilidad, análogo a la fluidez del sistema Newtoniano, y es recíproco de la viscosidad plástica U . La ecuación que describe este flujo es:

$$U = \frac{(F - f)}{G}$$

donde f es la intercepción con el eje de fuerza de corte (ver figura 1).

Los semisólidos con altos límites plásticos se describen como “duros”. Cuando su viscosidad plástica es alta, se describen como “rígidos”.

- b) Seudoplasticidad. Muchos sistemas coloidales, especialmente las soluciones de polímeros y las dispersiones floculadas sólido/líquido, se hacen más fluidos cuanto más vigorosamente se los agita. Este comportamiento de fluidificación por agitación se denomina pseudoplasticidad. La causa del flujo pseudoplástico es la ruptura progresiva de la estructura del medio líquido por el aumento de deslizamiento y la reconstrucción de la estructura por movimiento browniano.

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, es decir,



su resistencia al flujo- depende del tamaño y de la forma de las unidades de flujo. El deslizamiento afecta a estas últimas de tres formas: (20)

- 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.
- Las cadenas se vuelven progresivamente más desenredadas.

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. Por lo tanto, la viscosidad disminuye a medida que aumenta el deslizamiento. (20)

- c) Dilatancia. Es el comportamiento opuesto, es decir, espesamiento por deslizamiento. Se encuentra en dispersiones concentradas de partículas que no tienen a agregarse o adherirse unas con otras, siempre y cuando la cantidad de líquido no sea mucho mayor que el necesario para llenar los vacíos entre las partículas. (20)

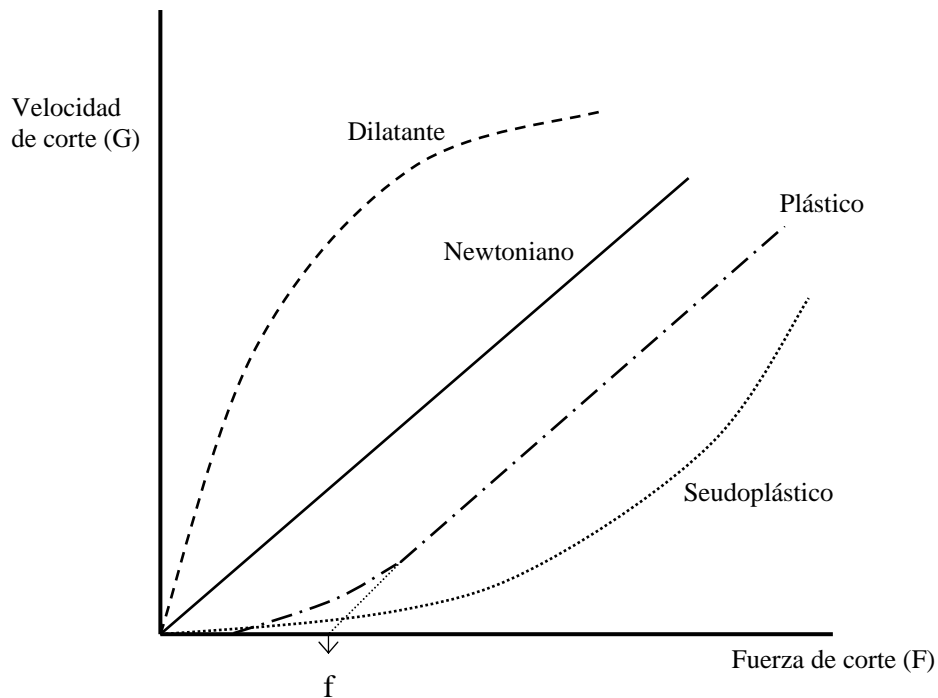


Figura 1. Comportamiento reológico de diferentes materiales.

Observamos en la figura 1 que tanto la fuerza como la velocidad de corte influyen en la viscosidad de los sistemas. La viscosidad es el inverso de la pendiente de las curvas, presente en los sistemas dilatante, seudoplástico 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. (17)

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 seudoplástico (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. (20)

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. (20)



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. (20)

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. (20)

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. (20)

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. (20)

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. (20)

El comportamiento extremo es una transformación sol \rightleftharpoons gel reversible, isotérmica producida por la agitación y el reposo, respectivamente. Se dice que estos materiales, cuya consistencia depende de la duración de la agitación así como de la velocidad de deslizamiento, son tixotrópicos o muestran tixotropía. (20)

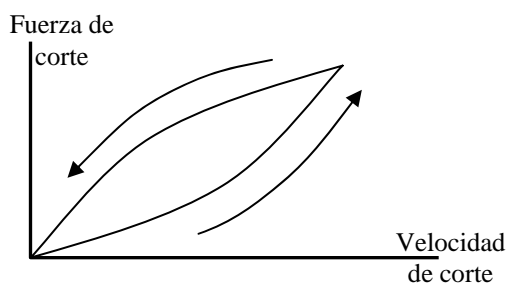


Figura 2a

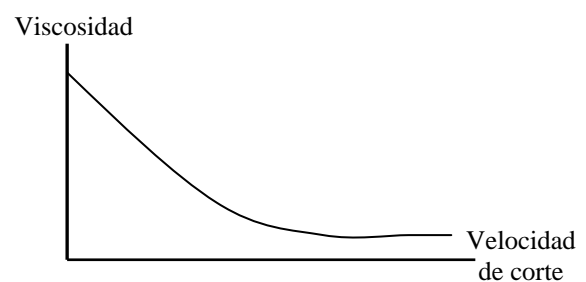


Figura 2b

En la figura 2a se observa el asa de histéresis característica de un material tixotrópico. En la figura 2b se observa disminución en la viscosidad al aumentar la velocidad de deformación.

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. (20)

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. (20)

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. (20)



En la figura 2a se observa 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. (20)

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 (figura 2b). 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 requerir media hora más. (20)

1.2.3 Sistemas modelo

El comportamiento reológico de los materiales complejos puede explicarse con términos de la propiedad elástica básica (que sigue la ley de Hooke y se caracteriza por un módulo E) y la propiedad viscosa básica (η) mediante los sistemas modelo. (14)

Dos de los elementos básicos utilizados para representar el comportamiento viscoelástico son un resorte helicoidal y un amortiguador (un envase cilíndrico con un pistón que ajusta flojamente lleno de un líquido newtoniano caracterizado con su viscosidad). Cuando la deformación es por desplazamiento más que por tensión el módulo E es reemplazado por el módulo de deslizamiento o rigidez G . Cuando un amortiguador y un resorte se conectan en serie se forma un elemento de Maxwell; cuando se conectan en paralelo forman un elemento de Voigt-Kelvin. Para representar el complejo comportamiento viscoelástico de polímeros fundidos y soluciones, gomas crudas y vulcanizadas, pastas, cremas heladas, manteca, ungüentos, pastas



medicinales, cremas, asfalto, etc., pueden combinarse en paralelo, en serie o de ambas maneras varios elementos de Maxwell y de Voigt-Kelvin, juntas o por separado. Una combinación simple es el modelo de Burger, que consiste en un elemento de Maxwell y un elemento de Voigt-Kelvin en serie y que se caracteriza por dos módulos elásticos y dos viscosidades. (20)

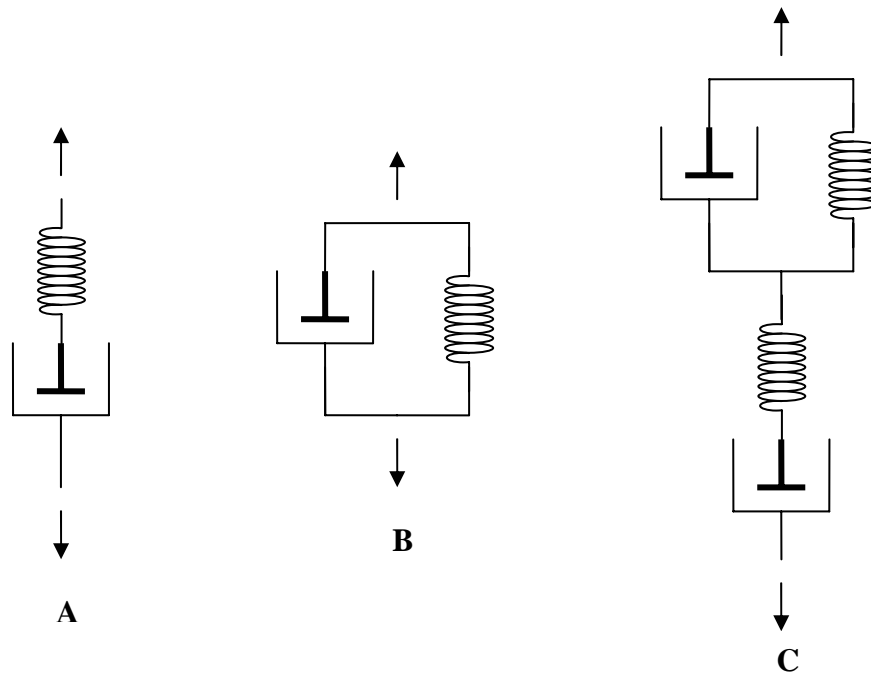


Figura 3 Elementos de los modelos mecánicos de comportamiento viscoelástico.

A elemento de Maxwell; B elemento de Voigt-Kelvin; C modelo de Burger.
Las flechas indican la fuerza o carga aplicada.

1.3 Antiinflamatorios

El proceso inflamatorio incluye una serie de fenómenos que pueden ser desencadenados por diversos estímulos (agentes infecciosos, isquemia, interacciones antígeno-anticuerpo y lesiones térmicas o físicas de otra índole). Cada tipo de estímulo desencadena un patrón característico de reacción o respuesta que constituye una variante relativamente menor del mismo fenómeno. A nivel macroscópico, la respuesta por lo común se acompaña de los conocidos signos clínicos como eritema, edema y dolor a la palpación y espontáneo. Las respuestas inflamatorias surgen en tres fases diferentes y cada una al parecer es mediada por mecanismos distintos: (8)

1) una fase transitoria aguda que se caracteriza por vasodilatación local y mayor permeabilidad capilar;



- 2) una fase subaguda tardía que se identifica más bien por infiltración de leucocitos y fagocitos, y
- 3) una fase proliferativa crónica en que se advierten degeneración y fibrosis tisulares.

En el proceso global, intervienen muchos mecanismos. La habilidad para desencadenar una respuesta de esta índole es esencial para la supervivencia, dados los innumerables agentes patógenos y lesivos ambientales existentes, aunque en algunas situaciones y enfermedades la respuesta que se expone puede ser intensificada y perpetuada sin un beneficio manifiesto. (8)

El daño celular asociado con la inflamación actúa sobre las membranas celulares, ocasionando que los leucocitos liberen enzimas lisosomales; el ácido araquidónico se libera a partir de sus precursores y se sintetizan varios eicosanoides. La vía de la ciclooxigenasa del metabolismo del araquidonato forma prostaglandinas que poseen varios efectos sobre los vasos sanguíneos, terminales nerviosas y las células implicadas en la inflamación. El descubrimiento de las isoformas de la ciclooxigenasa (COX-1 y COX-2) originó los conceptos de que la isoforma constitutiva COX-1 tiende a tener función homeostática, mientras que la COX-2 se induce durante el proceso inflamatorio, tendiente a facilitar la respuesta inflamatoria. Sobre esta base se han desarrollado y comercializado inhibidores de la COX-2 altamente selectivos, asumiendo que tales inhibidores selectivos podrían ser más seguros que los inhibidores no selectivos de la COX-1 pero sin pérdida de eficacia. (13)

Un grupo de fármacos semejantes a la aspirina, se conocen como fármacos antiinflamatorios no esteroidales (AINEs o NSAIDs, de nonsteroidal antiinflammatory drugs), mayor parte inhibidores muy potentes de la COX. (8)

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. 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 mefenámico (fenamatos); los enoles, como el piroxicam; y las pirazolonas, como la fenilbutazona o el metamizol. (8)



En general, los AINES son poco hidrosolubles, se absorben bien y se unen con proteínas del suero, fundamentalmente con los residuos ϵ -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. (8)

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.(8)

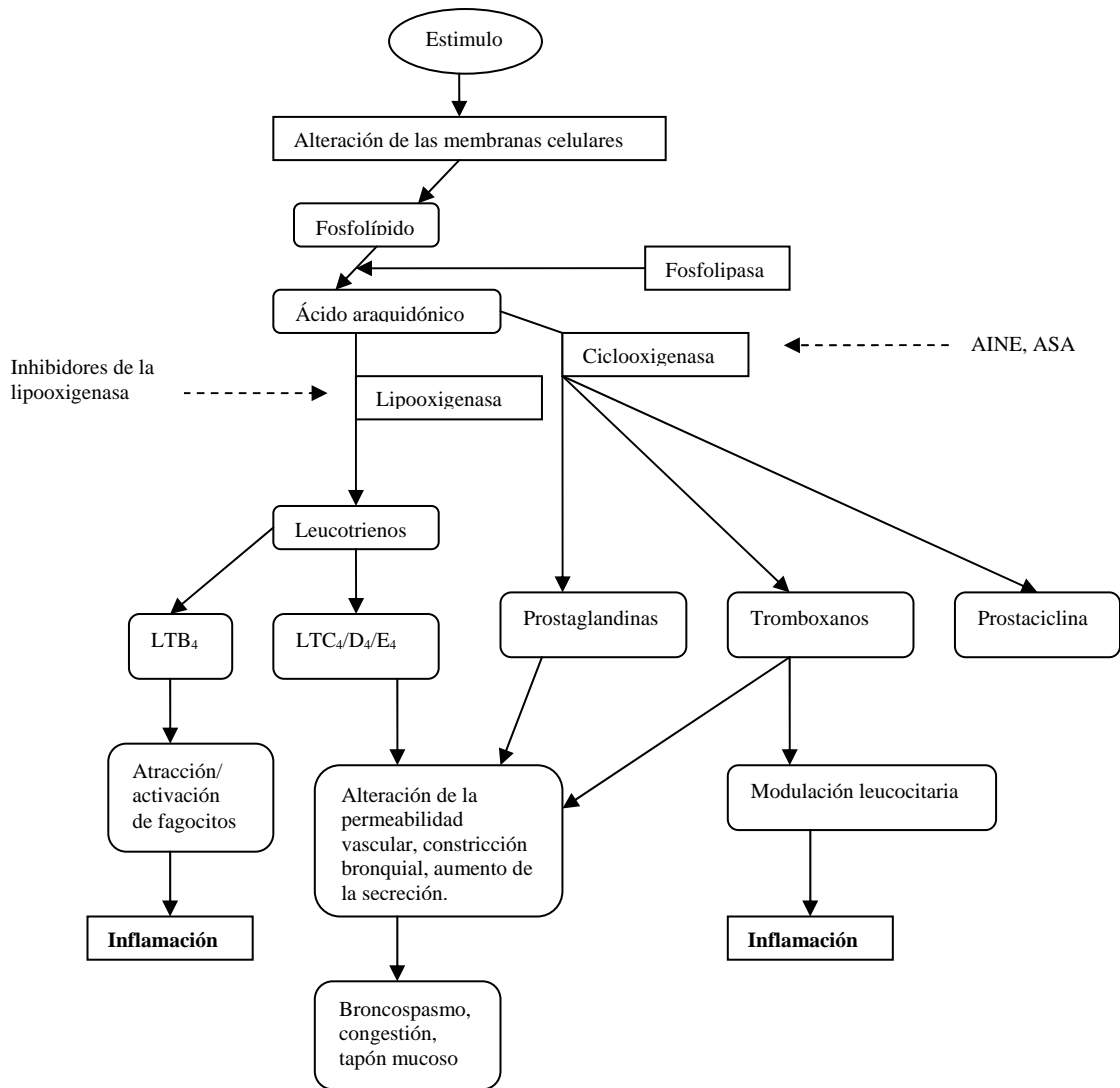


Figura 4 Esquema sitios de acción de antiinflamatorios. (13)

1.3.1 Diclofenaco sódico

El Diclofenaco es efectivo como agente antiinflamatorio para el tratamiento de la artritis reumatoide, la osteoartritis y la espondilitis anquilosante. También es efectivo en condiciones no reumáticas como un analgésico en la dismenorrea, los cólicos renales y biliares, la cirugía oral y el dolor lumbar crónico. El mecanismo de acción del Diclofenaco es por inhibición de la síntesis de las prostaglandinas, también da como resultado la disminución de los productos de la lipooxigenasa (los LT) por incremento de la captación del ácido araquidónico hacia los triglicéridos (ver figura 4). El atributo más importante del Diclofenaco que lo diferencia de otros IPS es su prolongada absorción hacia el líquido sinovial, con concentraciones que persisten por encima de los niveles



plasmáticos durante 24 horas. Este hecho, junto con la vida media plasmática breve de 2 horas y la falta de acumulación del ácido libre en los pacientes con enfermedades renales y hepáticas, permite su administración una a dos veces en el día. Además, los niveles circundantes más bajos de Diclofenaco se asocian con una menor incidencia y severidad en los efectos colaterales clásicos de los IPS. En pocas palabras, las propiedades farmacológicas del Diclofenaco permiten tener altas concentraciones del fármaco activo donde son necesarias (en el líquido sinovial) y bajas concentraciones donde se producen los efectos colaterales (plasma, órganos y tejidos no sinoviales). (21)

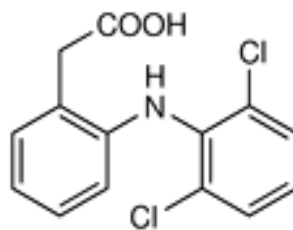


Figura 5. Estructura química del Diclofenaco.

El Diclofenaco sódico se adsorbe totalmente con una alta tasa de metabolismo hepático de primer paso, de modo que solo el 50 al 60% llega a la circulación sistémica. Las concentraciones plasmáticas pico se producen en dos a tres horas, con una vida media de 2 horas (la eliminación es temprana debido al metabolismo de primer paso). El Diclofenaco se une casi por completo a las proteínas plasmáticas. La concentración plasmática pico es menos que proporcional a la dosis, observándose concentraciones plasmáticas que varían de 1 a 2 $\mu\text{g/mL}$ luego de la ingesta de 25 a 50 mg. La administración repetida dos veces en el día no ha dado como resultado la acumulación del fármaco en niveles plasmáticos. El Diclofenaco se distribuye en todos los tejidos corporales y atraviesa las membranas sinoviales hacia el líquido articular en 4 horas, lo cual produce concentraciones en el líquido sinovial más altas que las del plasma. (21)

El Diclofenaco es ampliamente metabolizado en el hígado a por lo menos cuatro metabolitos; el más notable es el 4'-hidroxi-diclofenaco activo. Los conjugados del Diclofenaco y sus tres metabolitos son eliminados sobre todo



por los riñones (50%) y en menor medida en la bilis (20%). Una pequeña cantidad de Diclofenaco se excreta sin modificar. (21)

1.4 La piel

Su accesibilidad y la oportunidad que ofrece para mantener aplicados preparados intactos por un tiempo prolongado han determinado su uso creciente como vía para administrar fármacos; con el fin de obtener efectos locales, regionales o sistémicos (20).

1.4.1 Estructura de la piel

La piel humana desde el punto de vista anatómico puede ser descrita como un órgano que se compone de tres capas diferentes: la epidermis, la dermis y la capa adiposa subcutánea (ver figura 6).

La epidermis, que es la capa más externa de la piel, está constituida por varias capas de células llamadas queratinocitos dispuestas unas encima de otras como ladrillos, constituyendo así una barrera para casi todas las sustancias. La epidermis se halla constituida a su vez por diferentes capas: (20)

- a) Capa basal o germinativa: en esta capa se encuentran los melanocitos, células de forma estrellada cuyas prolongaciones se denominan dendritas que son las células responsables de la fabricación de melanina. En esta capa también se encuentran células del sistema inmunológico (células de Langerhans).
- b) Capa espinosa: se sitúa por encima de la capa basal y está constituida por varias hileras de células que representan otro estadio de evolución de las células basales. Las células de la capa espinosa se unen entre sí y con las de la capa basal constituyendo un sólido armazón.
- c) Capa granulosa: está formada por elementos celulares aplanados que contienen gránulos de queratohialina, sustancia córnea característica de esta capa. Estas células no poseen capacidad de dividirse ya que están dedicadas exclusivamente a la síntesis o formación de queratina.
- d) Capa córnea: se compone de células epidérmicas formando una lámina relativamente delgada (alrededor de 10 μm 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.

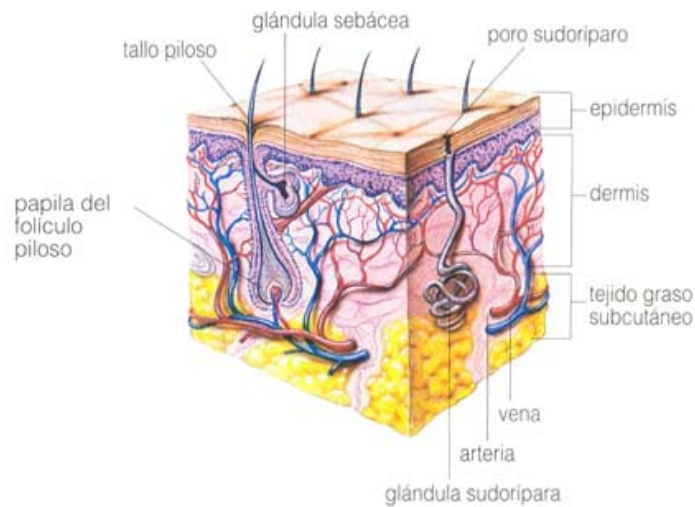


Figura 6. Estructura de la piel

El estrato córneo que es muy higroscópico (mucho más que otros materiales queratinosos como el pelo y las uñas). 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. La superficie del estrato córneo está cubierta por una película ácida (con un pH que varía entre 4.0 y 6.5, según el área ensayada) compuesta por lípidos emulsificados. (20)

La dermis aparentemente es una estructura gelatinosa que involucra una matriz proteica fibrosa incluida en una sustancia fundamental coloidal amorfa. Tiene un espesor de 4 mm, y es un complicado sistema de fibras entrelazadas, proteínas, electrolitos, glucosa y agua en el cual se sitúan una extensa variedad de tipos de células. (20)

En la dermis se encuentran también los agregados cutáneos, que son de dos tipos: córneos (vellos y uñas) y glandulares (glándulas sebáceas y glándulas sudoríparas). También se encuentran los vasos sanguíneos y las terminaciones nerviosas. Las células que forman principalmente la dermis se



denominan fibroblastos, encargados de producir las fibras de colágeno y elásticas. Existen además distintas células del sistema inmunológico (linfocitos, macrófagos, eosinófilos y mastocitos) presentes en número variable dependiendo de las circunstancias de la piel, aumentando cuando existe inflamación. (20)

La capa adiposa subcutánea también llamada hipodermis, es la capa más profunda de la piel. Se halla constituida por adipositos (células grasas) dispuestos en lóbulos y separados entre sí por fibras colágenas y elásticas que reciben el nombre de trabéculas. La grasa forma un tejido metabólico muy activo que además protege al organismo proporcionándole amortiguación y aislamiento térmico. (20)

1.4.2 Vías de paso de fármacos a través de la piel

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 córneo; un efecto más profundo que requiere penetración en la epidermis y un efecto sistémico, resultante de la liberación de un fármaco a través de la epidermis y de la dermis hasta la vasculatura en cantidad suficiente como para producir las concentraciones sistémicas terapéuticas. (20)

Para que un fármaco ejerza efecto por un tratamiento local o tópico es requisito que se libere del vehículo, en función de sus propiedades fisicoquímicas y de otros factores que dependen de la tecnología farmacéutica con que han sido formulados. A partir de esto se producen las fases de absorción y metabolismo que determinan la biodisponibilidad cutánea o fracción de un fármaco en relación con la dosis administrada que alcanza una determinada estructura del tejido cutáneo o subcutáneo. (20, 15)

1.4.2.1 Absorción percutánea.

La absorción percutánea involucra la transferencia del 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. La ley de Fick se cumple en la gran mayoría de los casos (20).

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 o a la penetración a través de la piel (R_{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.

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.

Es preciso considerar el papel de los folículos pilosos y de las glándulas sudoríparas, sin embargo, 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 microsferas (3 a 10 μm de diámetro) parecen acumularse selectivamente en áreas pilosebáceas y perifoliculares. 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 (20).

En lugar de caracterizar la transferencia del fármaco a la piel y a través de ella en términos de la resistencia a la difusión encontrada es posible definir la penetración en términos de las vías seguidas por las sustancias que se difunden. La penetración de fármacos a través de la piel humana intacta involucra una vía intracelular o transcelular en el estrato córneo, en la mayoría de los casos, en vez de las denominadas vías de derivación (transglándular o transfolicular). (20)

El conocimiento convencional es que, en su mayor parte, los compuestos 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 muchas veces postulado carácter bifásico del estrato córneo –con células hidrofílicas 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 capas hidrófila. 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 (20).

El estrato córneo puede ser considerado como una membrana de difusión pasiva pero no como un sistema inerte; muchas veces tiene afinidad por la sustancia aplicada. La isoterma de absorción suele ser lineal en rangos de concentración diluidos. La correlación entre la 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:

$$J_s = \frac{K_m D C_s}{\delta} \quad \text{y} \quad K_p = \frac{K_m D}{\delta}$$

En donde K_p es el coeficiente de permeabilidad, J_s es el estado de flujo constante de soluto, C_s es la diferencial de concentración del soluto a través de la membrana, δ es el espesor de la membrana, D es el coeficiente medio de difusión a través de la membrana para el soluto (20).

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 éxito limitado (20).

Los modelos dermatofarmacocinéticos no reflejan adecuadamente la anisotropía de la composición y la estructura de la piel, sus interacciones con el



medicamento y el vehículo y los parámetros fisiológicos que afectan la transferencia. (20)

La absorción percutánea ha sido estudiada clásicamente in vivo usando compuestos con marcación radiactiva o in vitro usando piel humana o animal escindida.

Los investigadores han reconocido que el transporte a través de un estrato córneo sumergido y plenamente hidratado podría no presentar el sistema o la velocidad de absorción observados en los estudios realizados in vivo. La absorción percutánea a través de un estrato córneo plenamente hidratado puede ser una exageración y tal vez sea más representativa de la absorción mejorada que se ve después de hidratar la piel in vivo mediante el uso de apósitos oclusivos (20).

Hay consenso en el sentido de que los monos rhesus y los cerdos pequeños son buenos modelos in vivo de la absorción percutánea humana y que no ocurre así con los animales de experimentación más pequeños (rata, laucha, conejo).

Hay que tomar en cuenta el efecto de la variación según la especie, la variabilidad de los sitios (sobre la cual se sabe poco en animales), el estado de la piel, las variables experimentales y lo que es de mayor importancia, el vehículo.

El ensayo en la oreja de la rata y el procedimiento del saco de granuloma en las ratas son métodos reconocidos para estimar la actividad antiinflamatoria de los esteroides. (20)

Una vez disuelto el fármaco en la superficie, la absorción es el paso a través de las estructuras cutáneas de las formulaciones tópicas, se puede atravesar por tres vías (5):

1. A través de los corneocitos de la capa córnea (Vía transcelular); es decir a través del estrato córneo por dos rutas: la intercelular, que es el paso del fármaco por el espacio lipídico que une a las células que constituyen el estrato córneo y la ruta intracelular, que se refiere a atravesar las membranas córneas y los lípidos que impregnan la queratina. Esta vía depende del tamaño de los corneocitos y es la principal vía de penetración.



2. A través de los espacios intercorneocitarios, donde los fármacos pueden atravesar la piel por medio de estos conductos y si alcanzan la zona no queratinizada (dermis) difunden a través del cebo intrafolicular y/o la secreción sudoral, llegando a la dermis y pudiendo adsorberse sin necesidad de atravesar el estrato córneo. Esta parte sólo representa el 5% del volumen de la capa córnea, por lo que su participación en la absorción es mínima.
3. A través de los anexos cutáneos, es decir, de las zonas anatómicas en las que la epidermis pierde su continuidad. Los anexos que penetran en la dermis son las glándulas sudoríparas, los folículos pilosos y las glándulas sebáceas.

Modelos matemáticos. Se han desarrollado varios modelos dermatofarmacocinéticos relativamente simples para aportar al formulador cierta percepción de la naturaleza de la liberación de fármacos transdérmicas, pese a la complejidad biológica y fisicoquímica del transporte de drogas a través de la piel (20).

Diseño de formas farmacéuticas. La difusión de los fármacos desde su vehículo, aunque depende de los mismos parámetros de difusión, no debe convertirse sin querer en el paso limitante para la absorción percutánea. Una limitación o control tal de la velocidad podría ser un objetivo o la meta en la optimización de un fármaco específico, pero la formulación inadecuada puede reducir sustancialmente la eficacia de un fármaco tópico. (20)

En la formulación de un vehículo para la aplicación tópica de fármacos deben considerarse varios factores. La estabilidad del fármaco, el uso específico del producto, el sitio de aplicación y el tipo de producto deben ser combinados en una forma farmacéutica que libere fácilmente el fármaco cuando sea puesto en contacto con la piel. Además, las características de liberación del vehículo dependen de las propiedades fisicoquímicas del fármaco específico que se va a aplicar en la piel (20).

En general un preparado tópico de gel eficaz es aquel que: a) la concentración del fármaco difusible en el vehículo para una determinada potencia marcada se optimiza asegurando que todo el fármaco está en solución, b) se usa la mínima cantidad de solvente para disolver



completamente el fármaco pero manteniendo un coeficiente de partición favorable y c) los componentes del vehículo afectan la permeabilidad del estrato córneo de manera favorable.

El formulador debe proceder a desarrollar un compuesto global en el cual el fármaco se mantenga estable y no produzca irritación en áreas sensibles a la piel. La inocuidad, la estabilidad y la eficacia preservadora efectiva deben combinarse con una liberación óptima del fármaco en la formulación total. (20)

Los trabajos de Flynn, Weiner y col. sobre la estabilidad fisicoquímica de los sistemas de liberación de fármacos posaplicación ha facilitado la exploración de otros factores de formulación que son cruciales para el éxito de las formulaciones tópicas. Flynn hace notar que la funcionalidad de los sistemas de administración tópica de fármacos contrasta en forma pronunciada con la de los sistemas de liberación transdérmicas de fármacos; si bien ambos sistemas son abiertos desde el punto de vista cinético, debido a la interfase fórmula-piel, difieren en grado considerable en lo termodinámico por el hecho de que la mayoría de las fórmulas tópicas se dejan abiertas al aire después de la aplicación, en tanto que los sistemas de liberación transdérmica sistemas cerrados autocontenidos. (20)

Cabe esperar que la evaporación y pérdida de componentes volátiles de la fórmula –como el agua y el etanol- después de la aplicación afecte la composición y el rendimiento de los sistemas de liberación tópica de medicamentos. El propilenglicol se evapora después de su aplicación tópica, luego de la aplicación también puede ocurrir la permeación de la piel por excipientes, lo que conduciría a cambios adicionales en la composición de la película aplicada sobre la superficie cutánea (20).

1.4.3 Factores que afectan la absorción de fármacos.

La absorción percutánea de un fármaco también puede ser aumentada usando técnicas oclusivas o los denominados potenciadores de la penetración.

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 proteicos 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. (20)

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. (20)

Promotores de la penetración. Este término ha sido utilizado para describir sustancias que facilitan la absorción a través de la piel. Aunque la mayoría de los materiales poseen un efecto directo sobre la permeabilidad de la piel, otros denominados potenciadores, (p. ejemplo, polioles 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 la sustancia de difusión. El mecanismo de acción de estos potenciadores es complejo porque estas sustancias también pueden aumentar la solubilidad de la penetración. Aun así, el efecto predominante de estos potenciadores sobre el estrato córneo consiste en aumentar su grado de hidratación o bien en interrumpir su matriz lipoproteica. En cualquiera de los casos, el resultado neto es una disminución de la resistencia a la difusión de la penetración. (20)

Entre los solventes que afectan la permeabilidad de la piel el principal es el agua. Como ya se ha dicho, el agua es un factor importante, incluso en sistemas transdérmicos anhidros de administración, debido a su naturaleza oclusiva, y por su seguridad y eficacia ha sido descrita como el potenciador primario de la penetración. (20)

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, su utilidad como potenciadores de la penetración es limitada. Su efecto sobre la permeabilidad puede complicarse además por la agregación de un monómero-



tensoactivos para formar micelas y por la solubilización simultánea de la penetración. Como el impacto de los tensoactivos sobre la permeabilidad de la piel es problemático, el efecto de su inclusión en una fórmula debe ser evaluado con estudios in vivo e in vitro adecuados. (20)

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 del fármaco, no hay forma de que esos 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. (20)

Efectos epidérmicos, dérmicos, locales y sistémicos. 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. (20)

Dada la gran variación de un individuo a otro en cuanto a la resistencia a la difusión y a la depuración dérmica, no sorprende que los estudios in vivo de la absorción percutánea suelen revelar marcadas diferencias en cuanto a la disponibilidad sistémica de los fármacos. (20)

Consideraciones adicionales acerca de la liberación transdérmica de fármacos.

Para que un fármaco sea aprobado como candidato para la administración sistémica después de su aplicación tópica debe satisfacer ciertos requisitos, además de mostrar buena penetración cutánea. Las buenas candidatas para la administración transdérmica de fármacos no deben ser irritantes ni sensibilizantes para la piel. Como puede llegar relativamente poca cantidad de fármacos a la circulación sistémica en un tiempo relativamente largo, los fármacos candidatos deben ser relativamente potentes para mitigar problemas de formulación ya que la cantidad de fármaco que podría incorporarse a la fórmula puede estar limitada por razones fisicoquímicas como la solubilidad. (20)

Evolución de los sistemas de liberación transdérmica.

Los medicamentos convencionales tópicos (ej. cremas y pomadas) rara vez permiten la absorción sistémica significativa del fármaco o los fármacos incorporados a su formulación. Esto en parte es consecuencia del tiempo de permanencia limitado de la formulación tópica sobre la superficie de la piel. En efecto, un



fármaco no permanece en contacto con la superficie de la piel durante un tiempo tan prolongado como para que se absorba y llegue a la circulación sistémica. (20)

Sin embargo los SLTD (Sistemas de Liberación Transdérmica) tienen sus limitaciones: un tiempo mayor de permanencia de los SLTD oclusivos en la superficie de la piel conduce a un aumento de la maceración cutánea y a reacciones locales adversas. Además la penetración efectiva en la piel está limitada a fármacos moleculares lipofílicas relativamente pequeñas (1 kD). Como consecuencia comienzan a ganar interés los SLTD alternativos como los sistemas modulados eléctricamente y los sistemas mecánicos. (20)

1.5 Preformulación

La preformulación es el primer paso 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.

Para diseñar apropiadamente un producto farmacéutico se requiere considerar cierta información básica al inicio del proyecto. Es durante la etapa de preformulación que se recopila la información útil ya sea de fuentes bibliográficas o de pruebas experimentales. Involucra la investigación de las propiedades físicas y químicas del principio activo por sí sólo y en combinación con excipientes, o en un sentido más amplio, estos estudios se definen como aquellos que preceden al establecimiento de la fórmula final y de las especificaciones que guían la fabricación del producto.

Así, además de la caracterización del principio activo debe incluirse también una evaluación preliminar de excipientes así como una revisión de las directrices propias a la forma farmacéutica a desarrollar. Un buen trabajo de preformulación permite reducir los riesgos y aumentar la probabilidad de éxito en el desarrollo de un medicamento.



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. Los efectos de las diferentes proporciones de los excipientes sobre características de la formulación requieren normalmente ser investigada. Para ello el uso de diseño de experimentos es de gran utilidad para esta etapa.

1.5.1 Diseño de experimentos

Un diseño de experimentos es una prueba o serie de pruebas en los cuales se introducen cambios deliberados en las variables de entrada de un proceso o sistema, de manera que sea posible observar e identificar las causas de los cambios en la respuesta de salida. (18)

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

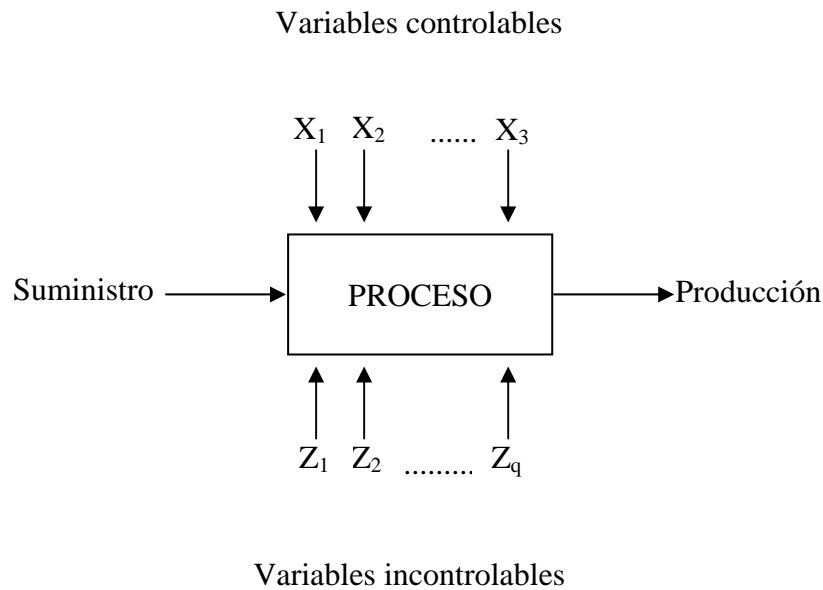


Figura 8. Modelo general de un proceso o sistema

El diseño de experimentos se refiere al proceso para planear el experimento de tal forma que se recaben datos adecuados que puedan analizarse con métodos estadísticos que llevarán a conclusiones válidas y objetivas. El enfoque estadístico del diseño experimental es necesario si se quieren sacar conclusiones significativas de los datos. Cuando el problema incluye datos que están sujetos a errores experimentales, la metodología estadística es el único enfoque objetivo de análisis. Por lo tanto, cualquier problema experimental incluye dos aspectos: el diseño del experimento y el análisis estadístico de los datos. Estos dos aspectos se encuentran íntimamente relacionados porque el método de análisis depende directamente del diseño empleado. (18)

1.5.1.1 Principios básicos del diseño experimental

Obtención de replicas: por realización de réplicas se entiende la repetición del experimento básico. La realización de réplicas posee dos propiedades importantes. Primera permite al experimentador obtener una estimación del error experimental. Segunda, si se usa la media muestral para estimar el efecto de un factor en el experimento, la realización de réplicas permite al experimentador obtener una estimación más precisa de este efecto. En las



réplicas se reflejan las fuentes de variabilidad tanto entre las corridas como (potencialmente) dentro de las mismas. (18)

La aleatorización: es la asignación del material experimental y el orden en que se realizan las corridas o ensayos individuales del experimento se determinan al azar. Uno de los requisitos de los métodos estadísticos es que las observaciones (o los errores) sean variables aleatorias con distribuciones independientes. La aleatorización hace por lo general que este supuesto sea válido. (18)

La formación de bloques: es una técnica de diseño que se utiliza para mejorar la precisión de las comparaciones que se hacen entre los factores de interés. Muchas veces la formación de bloques se emplea para reducir o eliminar la variabilidad transmitida por factores perturbadores, es decir, aquellos factores que pueden influir en la respuesta experimental pero en los que no hay interés específico. En general, un bloque es un conjunto de condiciones experimentales relativamente homogéneas. (18)

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

1.5.1.2 Guía para un diseño experimental.

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 estos 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 programas de cómputo diseñados para analizar los datos, y los métodos gráficos juegan un papel importante en la interpretación de los datos. 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.

En la elaboración de este trabajo de investigación se utilizó esta guía de diseño experimental, por lo que cada punto de esta será identificado con el mismo nombre.

1.5.1.3 Diseño Factorial

Los diseños factoriales se usan ampliamente en experimentos que incluyen varios factores cuando es necesario estudiar el efecto conjunto de los factores sobre una respuesta. El más importante de estos casos especiales es el de k factores, cada uno con sólo dos niveles que pueden denominarse “alto” y “bajo”. Estos niveles pueden ser cuantitativos como dos valores de temperatura, presión o tiempo, o bien cualitativos como dos máquinas, dos operadores o quizá la presencia o ausencia de un factor. Una réplica completa



de este diseño requiere de $2 \times 2 \times 2 \times \dots \times 2 = 2^k$ observaciones y se le llama diseño factorial 2^k . (18)

El diseño 2^k es de particular utilidad en las etapas iniciales de trabajo experimental, cuando probablemente se estén investigando muchos factores. Este diseño proporciona el menor número de corridas con las que puede estudiarse k factores en un diseño factorial completo. Por consiguiente, estos diseños se usan ampliamente en los experimentos de tamizado o selección de factores. (18)

1.5.1.4 Diseño de Plackett-Burman

Estos son diseños factoriales fraccionados de dos niveles para estudiar $k=N-1$ variables en N corridas, donde N es un múltiplo de 4. Sin embargo, para $N=12, 20, 24, 28$ y 36 , estos diseños en ocasiones son de interés. Puesto que estos diseños no pueden representarse como cubos, en ocasiones se les llama diseños no geométricos. (18)

1.5.1.5 Diseño Simplex centroide

Las formulaciones farmacéuticas son mezclas por definición. El diseño experimental Simplex centroide (no confundir con el método de optimización simplex) es un experimento con mezclas donde los factores son los componentes o ingredientes de una mezcla, y por consiguiente, sus niveles no son independientes. La fracción de un componente dado no puede ser negativo y no puede exceder a 1. La fracción total de todos los componentes es 1 o 100%.

Por ejemplo si x_1, x_2, \dots, x_p denota las proporciones de p componentes de una mezcla, entonces

$$0 < x_i < 1 \quad i = 1, 2, \dots, p$$

y

$$x_1 + x_2 + \dots + x_p = 1$$

Para dos componentes, el espacio de los factores del diseño incluye todos los valores de los dos componentes que están sobre el segmento de la recta $x_1 + x_2 = 1$, con cada componente siendo acotado por 0 y 1. Con tres componentes, el espacio de la mezcla es un triángulo (diagrama ternario) con vértices que corresponden a las formulaciones que son mezclas puras.

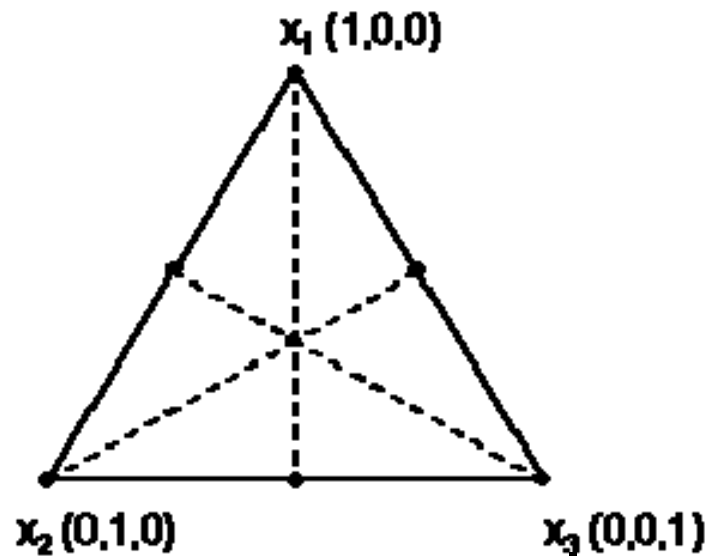


Figura 9

Cuando hay tres componentes en una mezcla cada uno de los tres lados de la gráfica representa una mezcla que no contiene nada de alguno de los tres componentes (el componente indicado en el vértice opuesto) ver figura 9. En el lado opuesto respectivo al vértice, el valor para el respectivo componente es cero y 50% para los otros componentes. Si uno de los componentes fuera incrementado, la suma de todos los otros decrecería por la misma cantidad. El punto donde las tres líneas se intersecan, con los coordenadas $(1/3, 1/3, 1/3)$, se llama el centro de figura: (18)

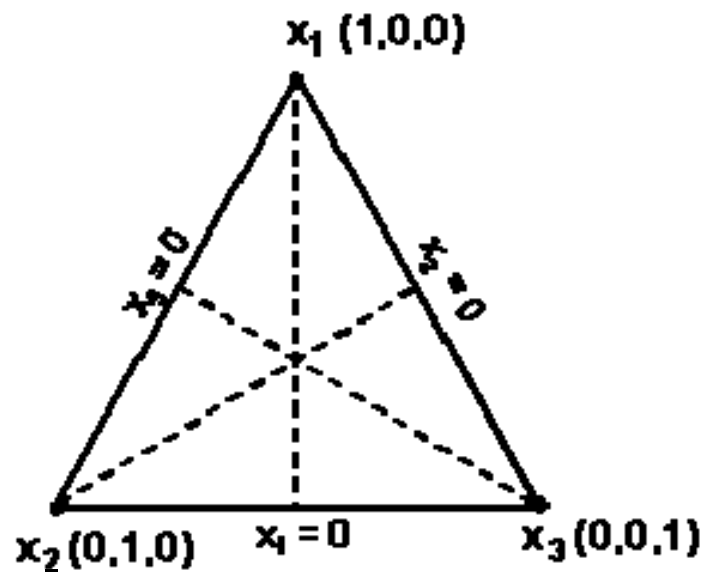


Figura 10.



Para un sistema de 4 componentes, el experimento se puede representar como un tetraedro regular. Para sistemas de 5 o más componentes, la representación espacial o la región gráfica experimental no es posible de realizar. Las propiedades pueden ser trazadas como superficie de respuesta en diagramas ternarios (figura 11).

Los diseños simplex se usan para estudiar los efectos de los componentes de una mezcla sobre una o varias variables de respuesta. Un diseño simplex reticular {p,m} para p componentes consta de los puntos definidos por los siguientes arreglos de las coordenadas: las proporciones asumidas por cada componente toman los m + 1 valores que están separados por una distancia igual de 0 a 1,

$$X_i = 0, 1/m, 2/m, \dots, 1 \quad i = 1, 2, \dots, p$$

Y se usan todas las combinaciones posibles (mezclas) de las proporciones. Por ejemplo si p=3 y m=2, entonces:

$$X_i = 0, 1/2, 1 \quad i = 1, 2, 3$$

Y el diseño simplex reticular consta de las seis corridas siguientes:
(x₁, x₂, x₃) = (1, 0, 0), (0, 1, 0), (0, 0, 1), (1/2, 1/2, 0), (1/2, 0, 1/2), (0, 1/2, 1/2)

Los tres vértices (1, 0, 0), (0, 1, 0), (0, 0, 1) son las mezclas puras, mientras que los puntos (1/2, 1/2, 0), (1/2, 0, 1/2), (0, 1/2, 1/2) son mezclas binarias o mezclas de dos componentes localizadas en los puntos medios de los tres lados del triangulo. En general el número de puntos en un diseño simplex reticular {p,m} es:

$$N = (p + m - 1)! / m!(p-1)!$$

Una alternativa del diseño simplex reticular es el diseño simplex centroide. En un diseño simplex centroide con p componentes, hay 2^p - 1 puntos que corresponden a las p permutaciones de (1, 0, 0, ..., 0), las (p/2) permutaciones de (1/2, 1/2, 0, ..., 0), las (p/3) permutaciones de (1/3, 1/3, 1/3, 0, ..., 0) y el centroide global (1/p, 1/p, ..., 1/p).



Todas las respuestas de interés serían medidas para cada mezcla en el diseño y modeladas en función de los componentes. Típicamente, las funciones polinómicas se utilizan para modelar, para ello cada punto a analizar es importante para determinar a que modelo (primer orden, segundo orden, modelo cúbico, etc.) se ajusta a la respuesta obtenida (ver figura 11).

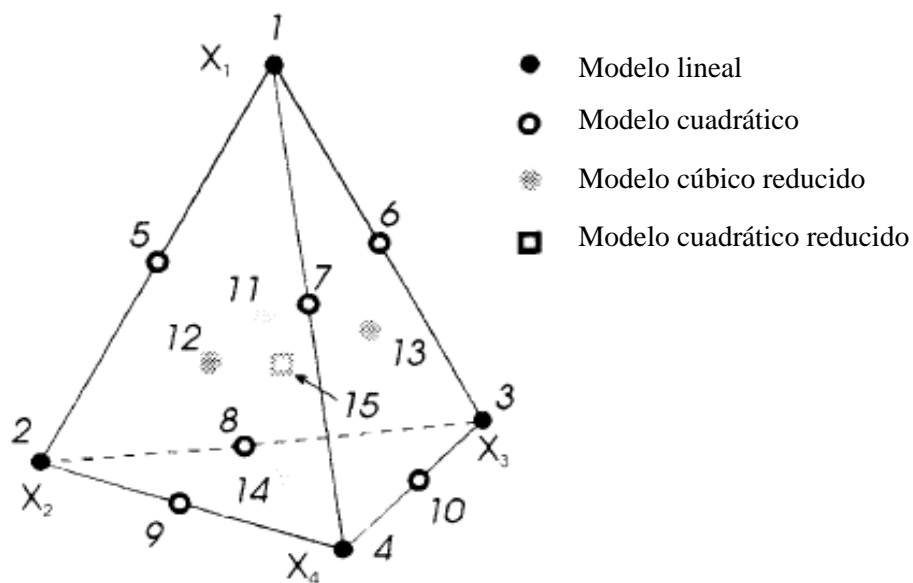


Figura 11



2. JUSTIFICACIÓN

“Reconocer el problema existente”

Los geles monofásicos se están utilizando con más frecuencia en farmacia y en cosméticos por varias propiedades importantes como su estado semisólido, su alto grado de claridad, facilidad de remoción y uso. Los geles a menudo proveen una liberación más rápida del fármaco, independientemente de la hidrosolubilidad del fármaco en comparación de cremas y pomadas. (remington)

Los antiinflamatorios, debido a que su sitio de acción es el músculo, es posible su uso en forma tópica. La aplicación de un fármaco de esta índole tiene como ventaja el producir el efecto terapéutico en menor tiempo al aplicarse localmente en el sitio del dolor muscular. El Diclofenaco sódico es un fármaco que podemos aplicar tópicamente para combatir los efectos de la inflamación.

Desarrollar una formulación de un producto farmacéutico en forma de gel para el Diclofenaco sódico, con propiedades reológicas específicas, evitaría el efecto del primer paso dado en su administración oral.

La preformulación es el inicio en el desarrollo de una forma farmacéutica, 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. Se han realizado investigación sobre potenciadores de la penetración y entre los principios activos que se han utilizado se encuentra el diclofenaco sódico.

Un diseño experimental estadístico y las técnicas de optimización ayudan a disminuir costo y número de experimentos en el desarrollo de una formulación.



3. OBJETIVO GENERAL

Mediante el uso de un diseño experimental Simplex Centroide, desarrollar un gel de Diclofenaco sódico, hidrofílico, homogéneo y de aspecto cremoso.

3.1 Objetivos particulares

- I. Desarrollar un gel con una viscosidad entre 3×10^4 y 6×10^4 cP y un pH entre 6 - 7.

- II. Determinar el efecto que podrían ejercer los componentes (o excipientes) en las características establecidas.

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

- IV. Analizar los resultados para obtener conclusiones válidas y objetivas.



4. DESARROLLO EXPERIMENTAL

4.1 Instrumentos utilizados

Para la elaboración del gel se utilizó un Agitador Caframo modelo UNAM 832325, tipo RZR1, a una velocidad de 2. Todos los materiales se pesaron en Balanza Mettler PK300, modelo ENR42600 DGCN 874671, número de inventario 833536.

Las viscosidades se determinaron con el Viscosímetro tipo Brookfield modelo DVII+PRO, temperatura ambiente con la aguja No. 6 a velocidad de 10 rpm, dejando estabilizar durante cinco minutos antes de tomar las lecturas.

Las lecturas de pH se determinaron a temperatura ambiente, en el Potenciómetro Corning pHmeter 440, número de inventario 1769755.

Las determinaciones de tixotropía se determinaron en el Viscosímetro tipo Brookfield modelo DVII+PRO, temperatura ambiente con la aguja No. 6, utilizando diferentes velocidades y dejando estabilizar en cada medición por un minuto, realizando 3 mediciones por cada velocidad.

4.2 Materias primas

Para la realización del gel antiinflamatorio se utilizó: Diclofenaco sódico grado farmacéutico, lote 119840A11. Avicel RC591 grado farmacéutico, lote D327N Carbopol P940 grado farmacéutico, sin lote. Propilenglicol grado farmacéutico, sin lote. Isopropil miristato grado farmacéutico, sin lote. Agua destilada.

4.3 Desarrollo del diseño experimental

“Elección de los factores, niveles y rangos”

Ensayos previos.

La formulación se basó en fijar la concentración de diclofenaco sódico en 1.16% para conseguir efecto terapéutico (PLM).



Tabla 1 Base del gel utilizando como modificador de viscosidad al Alginato de sodio.

Lote	Diclofenaco	Avicel	Alginato de Sodio	Agua	Observaciones
GDB-A01	1.16	2.0	2.0	cbp 100mL	Separación de fases, color amarillo, viscosidad menor a 100cPs.
GDB-A02	1.16	4.6	0	cbp 100mL	Se observa un gel de baja viscosidad (menor de 400cPs), blanco, cremoso y homogéneo.
GDB-A03	1.16	4.5	0	cbp 100mL	Se observa un gel de baja viscosidad (menor de 400cPs), blanco, cremoso y homogéneo
GDB-A04	1.16	0	2.0	cbp 100mL	Separación de fases, color amarillo, viscosidad menor a 100cPs.
GDB-A05	1.16	6.0	0	cbp 100mL	Se observa un gel de baja viscosidad (menor de 2500cPs), blanco, cremoso y homogéneo

Se observó que el alginato de sodio no brinda la viscosidad para la base de gel que se requiere. Además que la separación de fases muestra un producto de degradación de este modificador de viscosidad. Por lo que se decide utilizar el Carbopol P940 para la base del gel, debido a que es un agente gelificante que brinda la viscosidad requerida (entre 30×10^4 y 60×10^4 cPs), además por su estabilidad y compatibilidad con el principio activo.

El Avicel RC 591 se utiliza por brindar tixotropía a los geles al suspenderse en agua, además por ofrecer aspecto de cremosidad al gel y por su estabilidad con los demás excipientes.

Tabla 2 Determinación de la cantidad de Avicel en base a la cremosidad.

Lote	Diclofenaco	Avicel	Carbopol	Agua	Observaciones
GDB-B	0	0	0.5	cbp 100mL	Gel transparente, de viscosidad 108000 +/- 2000 cPs
GDB-B01	0	1.0	0.5	cbp 100mL	Gel blanco cremoso, de viscosidad 96000 +/- 1600cPs
GDB-B02	0	2.0	0.5	cbp 100mL	Gel blanco cremoso, de viscosidad 120000 +/- 40000cPs
GDB-B03	0	3.0	0.5	cbp 100mL	Gel blanco cremoso, de viscosidad 120000 +/- 40000cPs
GDB-B04	0	4.0	0.5	cbp 100mL	Gel blanco cremoso, de viscosidad 100000 +/- 45000cPs



Tabla 3 Determinación del intervalo a usar de Carbopol P940:

Lote	Diclofenaco	Avicel	Carbopol	Agua	Viscosidad (cPs)	pH
GDP1	1.16	2.0	0.075	cbp 100mL	<600	8
GDP4-II	1.16	2.0	0.35	cbp 100mL	33667-32833	7
GDP4-III	1.16	2.0	0.8	cbp 100mL	183000-161000	6

Se realizó una base del gel para establecer los rangos de las variables, con aumentos proporcionales de carbopol y Avicel, con la finalidad de observar los cambios que estos excipientes producían a la viscosidad y apariencia cremosa respectivamente.

El propilenglicol en la formulación de un gel acuoso incrementa la absorción percutánea del Diclofenaco sódico. Por otra parte, el uso de un cosolvente conjuntamente con un promotor de la penetración ofrece el realce sinérgico, como es el ejemplo del miristato de isopropilo. El IPM podría actuar principalmente sobre los lípidos del estrato corneo y con ello incrementar la difusividad y /o el coeficiente de tanto del Diclofenaco sódico como del Propilenglicol. Los resultados de calorimetría diferencial de barrido sugieren que el IPM es capaz de licuar la fase laminar lipídica del estrato corneo y posiblemente disolverla parcialmente. Esto en base a los resultados de Arellano, Santoyo y Avendaño (1) en estudios in vitro realizados en piel de rata.

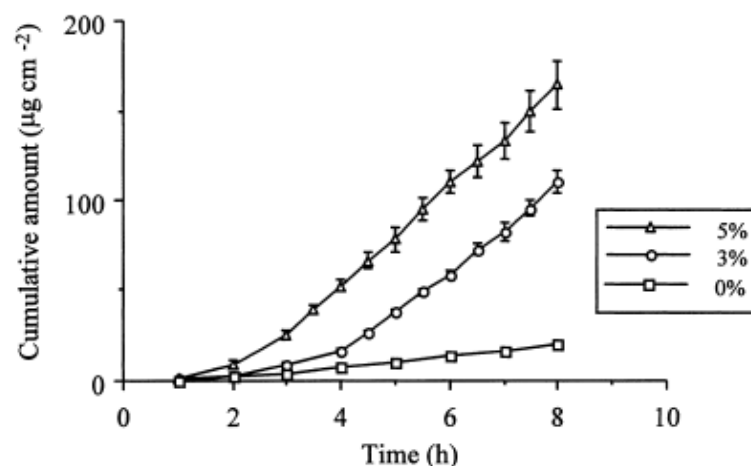


Figura 12. Efecto de la concentración de Isopropil mirirtrato en los perfiles de permeación de Diclofenaco sódico a través de piel abdominal de rata con geles que contienen 40% de propilenglicol. Cada punto representa un promedio de 4 a 6 experimentos.



“Selección la variable de respuesta”

En base a las pruebas realizadas a los únicos geles oficiales para la FEUM 9ª edición y la NOM 073 SSA1 2005, (Descripción, identidad, pH, límites microbianos, valoración, viscosidad), se determinó como variables de respuesta a la viscosidad y el pH.

“Selección del diseño experimental”

Se eligió el diseño experimental Simplex Centroide y como herramienta para su construcción se usó el programa de computo Design Expert.

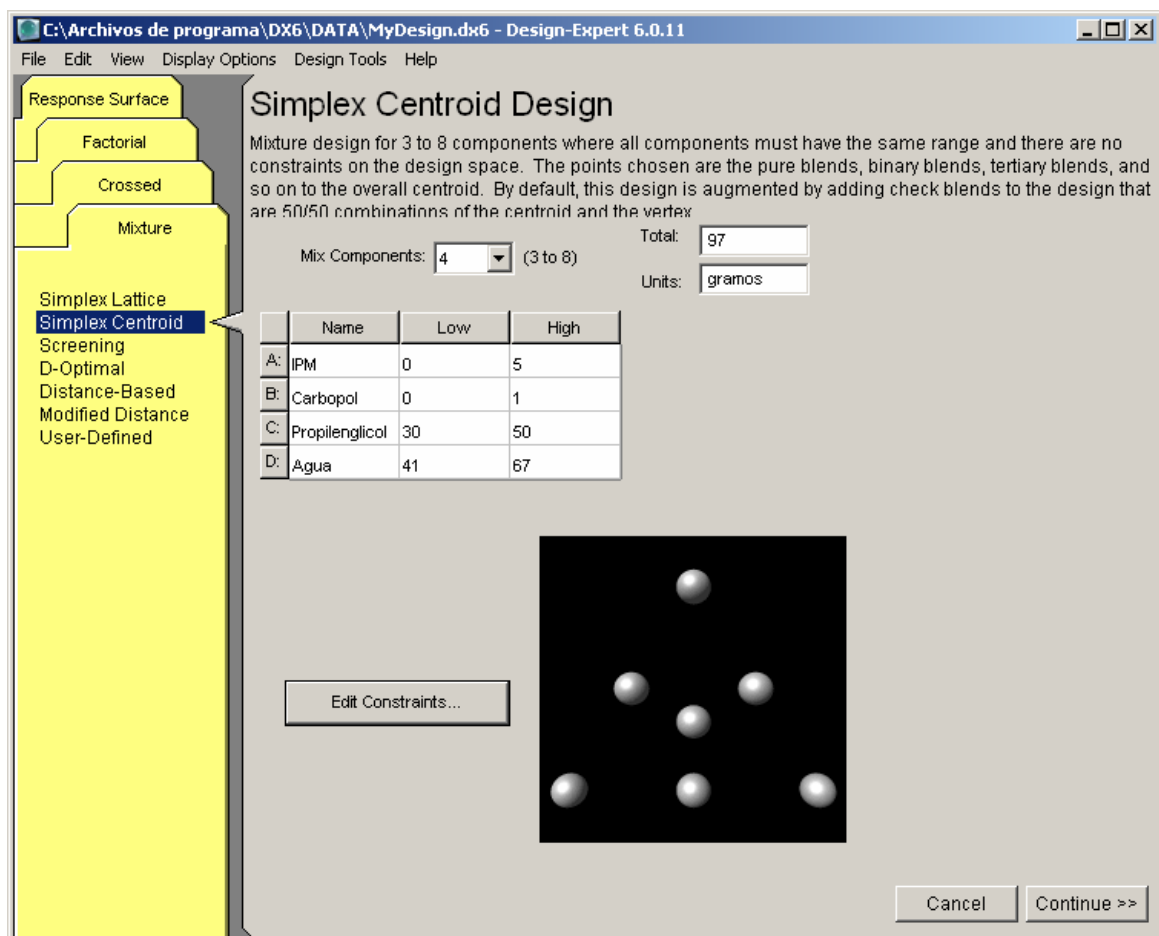


Figura 13. Construcción del diseño Simplex Centroide en el programa Design Expert



Tabla 4 Planteamiento del diseño experimental

Constantes designadas		
Bajo	Constante	Alto
0	A:IPM	5
0	B:Carbopol	1
30	C:Propilenglicol	50
41	D:Agua	67
	A+B+C+D	97

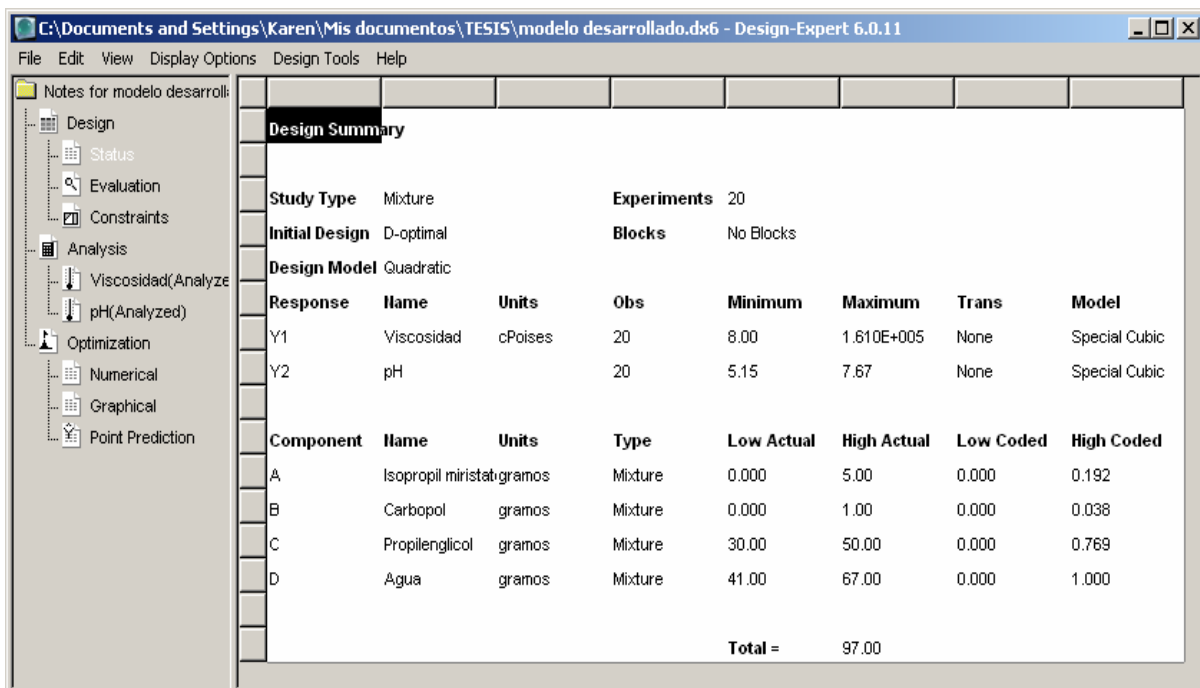


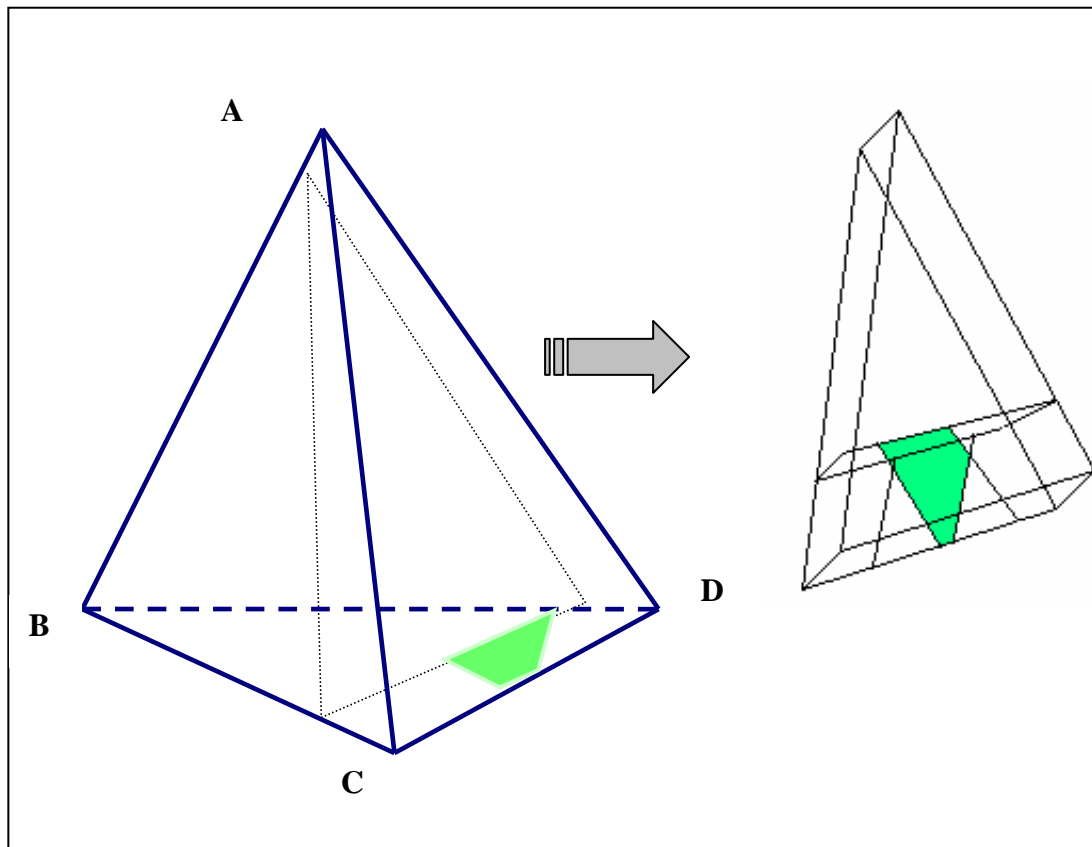
Figura 14 Sumarizado con el diseño establecido en el programa.



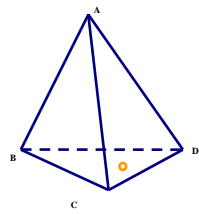
Tabla 5 Desarrollo del diseño experimental.

Orden estándar	Corrida	Componente A: IPM	Componente B: Carbopol	Componente C: Propilenglicol	Componente D: Agua
11	1	3.63	0.53	44.69	48.14
9	2	3.04	0.79	30.00	63.17
3	3	1.38	0.99	50.00	44.62
2	4	0	1.00	36.65	59.34
8	5	5.00	0.99	39.36	51.64
5	6	0	0	30.00	67.00
18	7	0	0	30.00	67,00
19	8	0	1.00	36.65	59.34
1	9	4.99	0	50.00	42.00
13	10	4.98	0.99	34.96	56.06
16	11	1.38	0.99	50.00	44.62
14	12	0.64	0.48	45.48	50.39
7	13	5.00	0	31.09	60.90
15	14	0.45	0	39.35	57.18
17	15	4.99	0	50.00	42.00
20	16	5.00	0	31.09	60.90
4	17	0	0.49	43.14	53.36
10	18	2.44	0	40.26	54.27
12	19	1.83	0	33.72	61.44
6	20	0	0	50.00	47

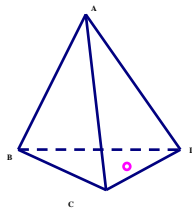
En la tabla no. 5 se observan las cantidades que se necesitan de cada componente o excipiente para analizar los efectos de los componentes de la mezcla (ver gráfico no 1), la primera columna denominada “orden estándar” especifica el orden en el que se deben realizar los experimentos, así podemos ver ejemplificado uno de los principios básicos del diseño experimental la aleatorización para así al realizar el análisis estadístico como evitar que se manipulen los datos al saber hipotéticamente la tendencia de los resultados. Es importante hacer notar que la suma de componentes en cada corrida tiene como resultado 97 el cual desde el inicio es la restricción que contempla el diseño (ver tabla 4). Si se observa las corridas podemos ver que 5 de ellas son replicas las cuales son para proporcionar una estimación del error experimental, así se determina si las diferencias observadas en los datos son en realidad estadísticamente diferentes. Al considerar estas replicas se cumple con otro principio básico del diseño experimental.



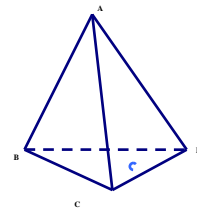
Grafica 1. Representación grafica del diseño experimental.



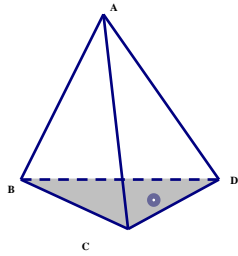
Punto 1



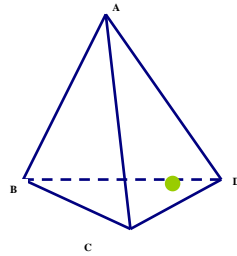
Punto 2



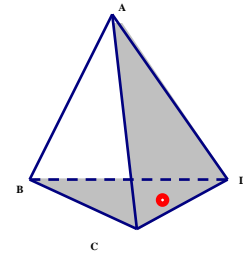
Puntos 3 y 11



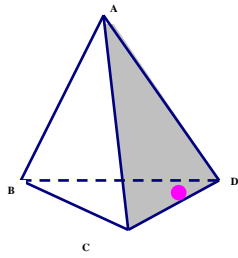
Puntos 4 y 8



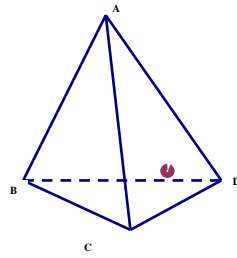
Punto 5



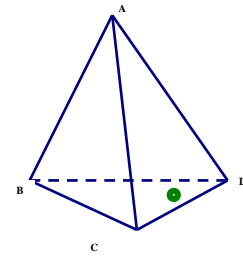
Puntos 6 y 7



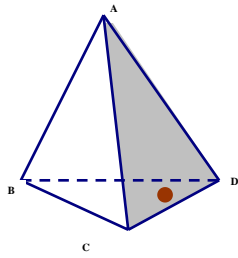
Punto 9 y 15



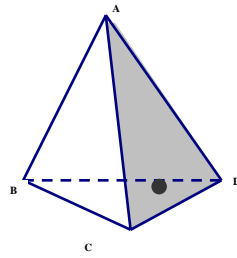
Punto 10



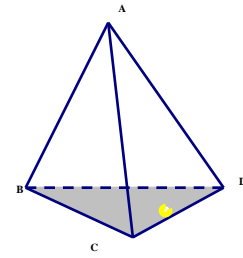
Punto 12



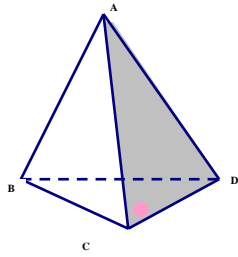
Puntos 13 y 16



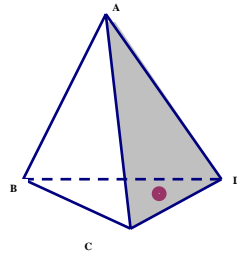
Punto 14



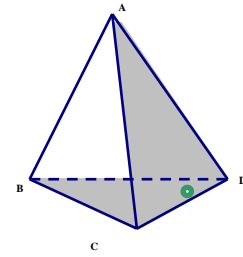
Punto 17



Punto 18



Punto 19



Punto 20

Tabla 6 Representación gráfica de cada punto evaluado.



5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

“Realización del experimento y análisis de datos”

Procedimiento para la elaboración de Gel de Diclofenaco sódico:

1. Pesar 1.16 g de Diclofenaco de sodio
2. Incorporar el diclofenaco sódico poco a poco en la mitad del volumen de agua
3. Agitar a velocidad de 2, por 10 minutos
4. Agregar el Propilenglicol poco a poco manteniendo la agitación de 5 a 10 minutos.
5. Agregar el Miristato de isopropilo poco a poco, agitando por 10 minutos.
6. Adicionar el Carbopol P940 poco a poco a la mezcla.
7. Agitar de 30 a 50 minutos con cambios de velocidad de 2 a 4 dependiendo el cambio en la viscosidad. Solución 1.
8. En un vaso de precipitados incorporar el resto de agua destilada y verter el Avicel RC591. Agitando con una varilla de vidrio. Solución 2.
9. Incorporar la solución 2 a la solución 1, agitando por 10 minutos a velocidad de 3.

Tabla 6 Resultados obtenidos experimentalmente para cada corrida.

Corrida	Respuesta 1 Viscosidad (cP)	Respuesta 2 pH	Corrida	Respuesta 1 Viscosidad (cP)	Respuesta 2 pH
1	48200	5.57	11	125000	6.05
2	122000	5.78	12	14550	6.52
3	128000	5.33	13	12	7.58
4	123000	5.79	14	12	7.34
5	118000	6.05	15	16	6.59
6	16	7.58	16	14	7.67
7	10	7.49	17	28583	6.49
8	143000	6.02	18	8	6.65
9	8	6.92	19	16	6.97
10	161000	5.15	20	14	7.16



Los resultados de viscosidad y pH observados en la tabla 6, fueron para la viscosidad tomados después de 5 minutos de iniciada la medición y el valor de pH el promedio de 3 mediciones. Se observan valores para la viscosidad en un intervalo de 8×10^0 a 16.1×10^4 cP el cual es un intervalo amplio que comprende el rango requerido de 3×10^4 a 6×10^4 . Para el pH se tienen valores entre 5.15 y 7.67. Por lo que las respuestas obtenidas están dentro del rango requerido.

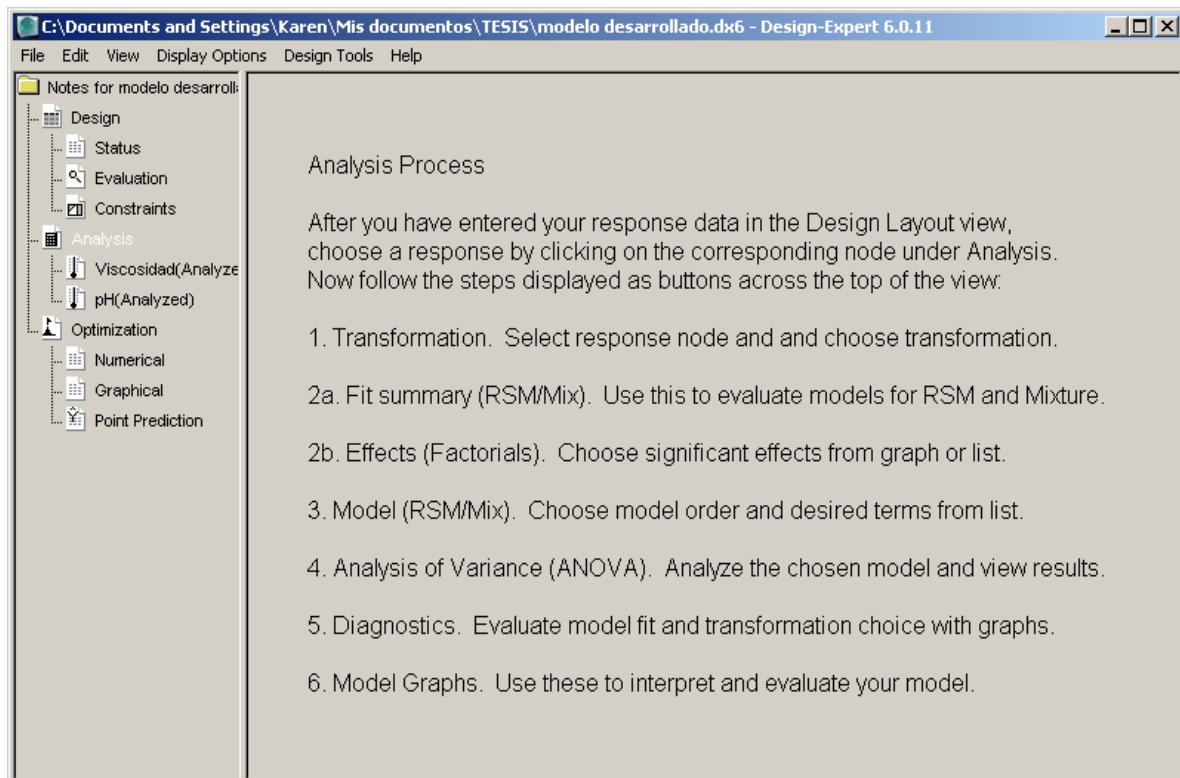


Figura 15. Análisis estadístico obtenido del programa Design Expert.



Tabla 7 Ajuste del modelo para la respuesta 1 (Viscosidad).

Respuesta 1 Viscosidad					
ANOVA para Mezclas Modelo Cuadrático					
*** Mixture Component Coding is L_Pseudo. ***					
Tabla de análisis de varianza [Suma parcial de cuadrados – Tipo III]					
Parámetros	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrados medios	Prueba de F ₀	Valor de P Prob > F
Modelo	73528996567	9	8169888507	82.81942664	< 0.0001
Mezcla lineal	70209014569	3	23403004856	237.2398891	< 0.0001
AB	1978240518	1	1978240518	20.05373089	0.0012
AC	323120149.1	1	323120149.1	3.275519055	0.1004
AD	403553454.6	1	403553454.6	4.090883945	0.0707
BC	2145195845	1	2145195845	21.74618292	0.0009
BD	2076410904	1	2076410904	21.04889931	0.0010
CD	469427404.2	1	469427404.2	4.758658386	0.0541
Residual	986470063.7	10	98647006.37		
Ajuste	781970011.7	5	156394002.3	3.823813266	0.0837
Error estimado	204500052	5	40900010.4		
Corrección Total	74515466631	19			
Desviación estándar	9932.119933	R-cuadrada		0.986761539	
Media	50572.95	R-cuadrada ajustada		0.974846925	
C.V. %	19.63919434	R-cuadrada predicción		0.946064332	
PRESS (suma de cuadrados del error de predicción)	4019041433	Predicción adecuada		22.15553208	
Componente	Coefficiente estimado	Grados de libertad	Error estándar	95% Límite de confianza bajo	95% Límite de confianza alto
A-IPM	-1076826.465	1	545209.7402	-2291629.465	137976.536
B-Carbopol	82870379.64	1	17190490.18	44567580.71	121173179
C-Propilenglicol	22741.98921	1	16971.13545	-15072.05693	60556.0354
D-Agua	-150.6792402	1	6834.552056	-15379.01016	15077.6517
AB	-79490437.08	1	17750773.96	-119041626.1	-39939248.1
AC	1231648.435	1	680529.0897	-284664.8649	2747961.73
AD	1353435.773	1	669158.6121	-137542.5239	2844414.07
BC	-83577992.75	1	17922575.49	-123511979.4	-43644006.1
BD	-81841075.82	1	17838430.24	-121587575.2	-42094576.5
CD	-87558.1645	1	40137.87576	-176990.9246	1874.59563

NOTA: El color amarillo marca la R-cuadrada; el color verde marca la suma de cuadrados del error de predicción; el color rosa marca la predicción adecuada y el color azul marca los valores obtenidos del la prueba de F.



Ecuación de Viscosidad:

$$\eta = -180072.93A + 11858228.21B + 4274.68C + 1969.43D - 117589.40AB + 1821.96AC + 2002.12AD - 123636.08BC - 121066.68BD - 129.52CD$$

Al ser las mezclas binarias AC, AD y CD no significativas, podemos eliminarlas de la ecuación de viscosidad y así obtenemos la:

Ecuación final de Viscosidad:

$$\eta = -180072.93A + 11858228.21B + 4274.68C + 1969.43D - 117589.40AB - 123636.08BC - 121066.68BD$$

En el ajuste del modelo para la viscosidad (tabla 7). Se observa que el modelo que más se ajusta a la respuesta es un modelo cuadrático. En este resumen del análisis de varianza observamos que tenemos los factores y sus interacciones, la suma de cuadrados, los grados de libertad, los cuadrados medios y la prueba de F (Análisis de varianza básico). Además se presenta la información de R-cuadrada (marcada con color amarillo) la cual observamos cercana al 1, lo cual nos indica que tanto el modelo matemático, en este caso modelo cuadrático, puede explicar la variabilidad de los datos al hacer el ajuste. El valor de R-cuadrada ajustada es útil en experimentos complejos en los que intervienen varios factores en el modelo, como en este caso. Siendo este valor cercano al 1. El PRESS (marcado con color verde) es una medida de adecuación con que es posible el modelo del experimento predecir las respuesta en un nuevo experimento, este valor es muy grande y lo ideal es tener valores pequeños. El estadístico predicción adecuada (marcado con color rosa) es para pronosticar si el modelo tendrá un desempeño razonable en la predicción, valores mayores al 4 son buenos y observamos un valor mayor de 22. Al analizar los valores obtenidos de Prob > F (marcada con color azul) podemos decir que las interacciones entre AB, BC, BD son significativas y las interacciones entre AC, AD, CD no son significativas y estos lo podemos observar en la ecuación de viscosidad donde los coeficientes son altos con signo negativo, es decir con efecto negativo ante el carbopol pues disminuye su acción de este al observarse que las mezclas binarias tienen signo negativo. El isopropil miristrato tiene un efecto antagónico para la respuesta y el carbopol es el que tiene un efecto mayor, lo cual es comprensible por las características del



componente que es el modificador de viscosidad. Los demás factores en comparación con los anteriores mencionados tienen un coeficiente menor lo cual concuerda con el valor de Prob > F que los menciona como no significativos.

Tabla 8 Análisis estadístico para el pH.

Respuesta 2 pH						
ANOVA para mezclas modelo lineal						
*** Mixture Component Coding is L_Pseudo. ***						
Tabla de análisis de varianza [Suma parcial de cuadrados - Tipo III]						
Parámetros	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrados medios	Prueba de F ₀	Valor P Prob > F	
Modelo	9.7431851	3	3.24772839	23.6422511	< 0.0001	
Mezcla lineal	9.7431851	3	3.24772839	23.6422511	< 0.0001	
Residual	2.1979148	16	0.13736968			
Ajuste	1.8497148	11	0.16815589	2.41464522	0.1706	
Error estimado	0.3482	5	0.06964			
Corrección Total	11.9411	19				
Componente	Coefficiente estimado	Grados de libertad	Error estándar	95% CI Bajo	95% CI Alto	VIF
A-IPM	6.0307766	1	0.96040	3.994814	8.066739	1.847014
B-Carbopol	31.249344	1	4.838945	-41.5074	-20.99123	1.856311
C-Propilenglicol	6.9400532	1	0.241188	6.428756	7.451349	1.903229
D-Agua	7.482073	1	0.179191	7.102204	7.861941	1.681200
Ajuste del rango a los efectos para dirección ortogonal						
Componente	Ajuste del efecto	Grados de libertad	Ajuste del Error estándar	Aprox. t para H ₀ Efecto = 0	Prob. > t	
A-IPM	2.2384325	1	0.36050854	6.20909723	< 0.0001	
B-Carbopol	1.4641145	1	0.18882204	7.75393885	< 0.0001	
C-Propilenglicol	9.8863218	1	1.34731341	7.33780411	< 0.0001	
D-Agua	13.574911	1	1.68596668	8.05170795	< 0.0001	

NOTA: EL color azul marca los valores obtenidos de la prueba de F y el color amarillo marca el análisis de la prueba de t.

Ecuación final de pH:

$$\text{pH} = 0.02776A - 1.40808B - 0.06273C + 0.08358D$$



En el ajuste del modelo para el pH (respuesta 2) tabla 8, se observa que el modelo lineal se ajusta a la respuesta. En este resumen del análisis de varianza observamos la suma de cuadrados, los grados de libertad, los cuadrados medios y la prueba de F (Análisis de varianza básico). El valor de F del modelo con valor de 23.6 implica que el modelo es significativo, al igual que el valor de Prob > F al ser menor de 0.0500 (marcado con color azul). Este resumen lo complementa la prueba de t (marcada con color amarillo) la cual al arrojar valores menores de 0.0500 para Prob > [t] indica que las diferencias en las medias de los dos tratamientos es significativa. En la ecuación final en términos de los componentes observamos que el carbopol y el propilenglicol tienen un efecto negativo para el pH siendo el primero el que tiene mayor efecto. Y al ser un modelo lineal no observamos efectos con mezclas de los componentes sino solo estos en su forma pura.

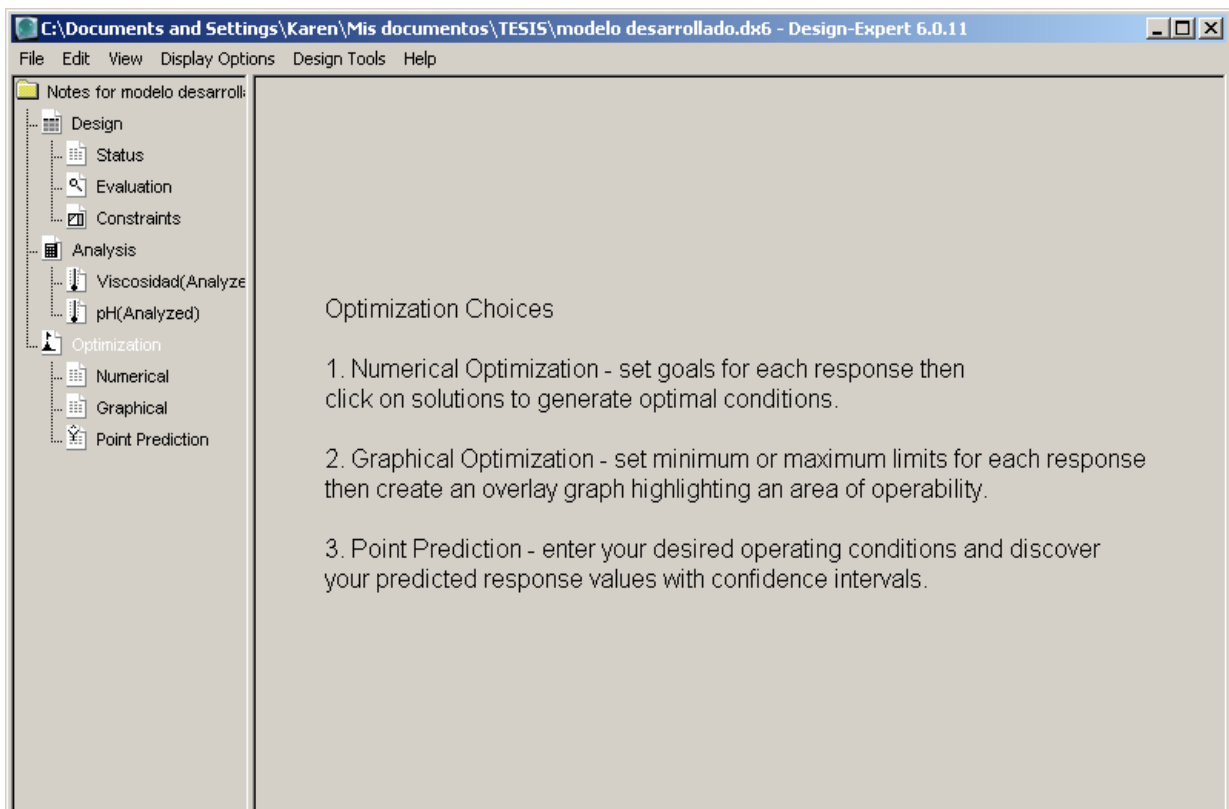


Figura 16. Optimización del diseño.



Tabla 9 Soluciones dadas por el diseño estadístico para la Optimización.

Soluciones				
Número	IPM	Carbopol	Propilenglicol	Agua
1	1.537	0.975	41.111	53.376
2	2.215	0.436	40.12	54.229
3	4.152	0.363	41.481	51.004
4	3.52	0.068	37.84	55.572
5	2.986	0.7	39.066	54.248
6	0.989	0.465	44.698	50.848
7	2.641	0.504	36.763	57.093
8	3.055 **	0.414	34.009	59.522
9	2.675	0.491	49.235	44.599
10	1.307	0.806	39.156	55.731
11	0.689	0.204	40.653	55.455
12	2.404	0.87	42.264	51.463
13	4.241 **	0.518	38.874	53.367
14	4.928 **	0.541	35.787	55.744
15	3.419	0.275	44.154	49.153
16	4.606 **	0.603	37.991	53.8
17	2.867	0.559	42.526	51.049
18	1.147	0.378	42.953	52.522
19	3.309 **	0.459	38.259	54.973
20	0.583	0.757	37.274	58.387
21	1.599	0.791	35.174	59.437
22	2.029	0.827	32.524	61.62
23	3.954 **	0.479	42.117	50.45
24	0.464	0.113	38.997	57.426
25	1.094	0.201	35.714	59.991
26	2.347	0.624	37.578	56.451
27	0.935	0.264	45.515	50.286

** Mezclas con valores de viscosidad, isopropil miristato y propilenglicol mayor, menor y dos intermedios.

Los resultados marcados con gris están basados en la cantidad idónea de isopropil miristato basados estudios de absorción del diclofenaco (1).



En la tabla 9 se observan las 27 soluciones propuestas por el diseño experimental, las cuales nos indican la cantidad de cada excipiente y estas tienen como característica que las respuestas están en el intervalo deseado de viscosidad y pH.

Sólo las predicciones sombreadas cumplen con ambas respuestas (pH y viscosidad) dentro del intervalo requerido. Se tomaron los siguientes criterios para seleccionar las que se adecuen a los objetivos:

1. Aquellas formulaciones que tuvieron una cantidad de 3-5% de Isopropil miristato darán mayor absorción del diclofenaco sódico (Arellano, Santoyo).
2. Se tomó la formulación de mayor, menor y dos intermedios en los valores de viscosidad, cantidad de Isopropil miristato y cantidad de Propilenglicol para descartar una posible interferencia con la tixotropía. (marcados con **)

Para optimizar el proceso se optó por cuatro soluciones predichas por el programa, para así cubrir puntos extremos e internos en el intervalo que el diseño menciona como óptimo para obtener geles en el intervalo de pH y viscosidad deseados.



Tabla 10 Solución 8: Predicción de la formulación para un gel de Diclofenaco sódico. Obtenido del diseño Simplex Centroide.

Solución 8							
Componente	Nombre	Cantidad (g)	Nivel bajo	Nivel alto	Desviación Estándar	Código	
A	IPM	3.055	0	5	0	Actual	
B	Carbopol	0.414	0	1	0	Actual	
C	Propilenglicol	34.009	30	50	0	Actual	
D	Agua	59.522	41	67	0	Actual	
	Total =	97					
Respuesta	Predicción	Des. Est. media	95% CI baja	95% CI alta	Predicción Des. Est.	95% PI bajo	95% PI alto
Viscosidad	40130.6497	6673.39923	25261.3897	54999.9098	11965.8374	13469.1027	66792.1968
pH	6.61123468	0.11038099	6.37723745	6.84523192	0.38672166	5.7914214	7.43104797

Design-Expert® Software

Overlay Plot

Viscosidad

pH

● Design Points

X1 = A: IPM

X2 = D: Agua

X3 = C: Propilenglicol

Actual Component

B: Carbopol = 0.414

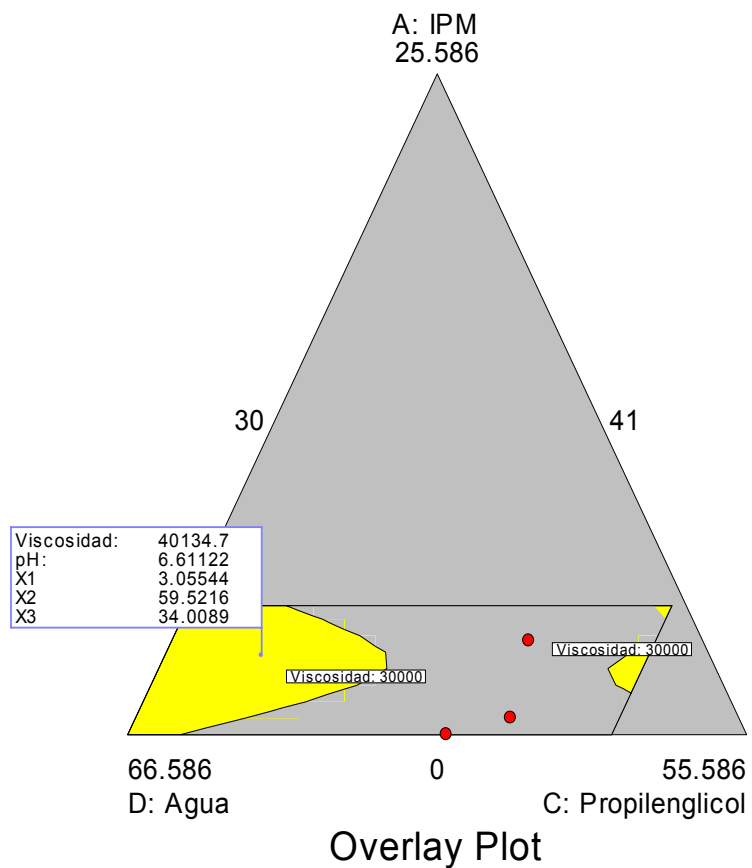


Gráfico 2 Gráfica de contorno para la predicción No.8



Tabla 11 Solución 13: Predicción de la formulación para un gel de Diclofenaco sódico. Obtenido del diseño Simplex Centroide.

Solución 13							
Componente	Nombre	Cantidad (g)	Nivel bajo	Nivel alto	Des. Est.	Código	
A	IPM	4.24103254	0	5	0	Actual	
B	Carbopol	0.5179689	0	1	0	Actual	
C	Propilenglicol	38.8737845	30	50	0	Actual	
D	Agua	53.3672141	41	67	0	Actual	
	Total =	97					
Respuesta	Predicción	Des. Est. media	95% CI bajo	95% CI alto	Predicción Des. Est.	95% PI bajo	95% PI alto
Viscosidad	40221.751	6621.07611	25469.0741	54974.4279	11936.7355	13625.0469	66818.4551
pH	6.28874872	0.11860813	6.03731072	6.54018673	0.3891498	5.463788	7.11370944

Design-Expert® Software

Overlay Plot

Viscosidad

pH

● Design Points

X1 = A: IPM

X2 = D: Agua

X3 = C: Propilenglicol

Actual Component

B: Carbopol = 0.518

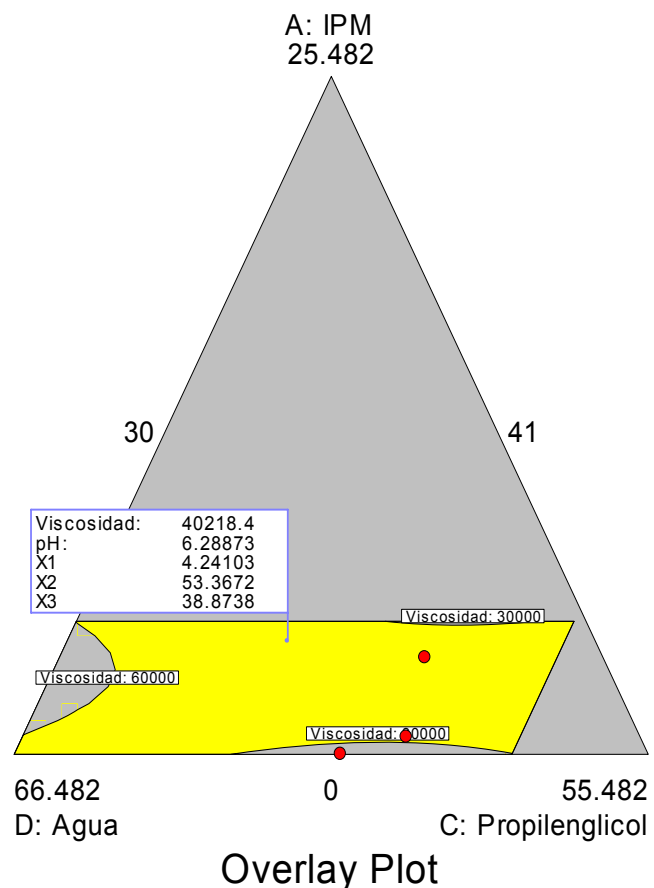


Gráfico 3 Gráfica de contorno para la predicción No.13



Tabla 12 Solución 16: Predicción de la formulación para un gel de Diclofenaco sódico. Obtenido del diseño Simplex Centroide.

Solución 16							
Componente	Nombre	Cantidad (g)	Nivel bajo	Nivel alto	Des. Est.	Código	
A	IPM	4.6057052	0	5	0	Actual	
B	Carbopol	0.6027186	0	1	0	Actual	
C	Propilenglicol	37.9914628	30	50	0	Actual	
D	Agua	53.8001134	41	67	0	Actual	
	Total =	97					
Respuesta	Predicción	Des. Est. media	95% CI bajo	95% CI alto	Predicción Des. Est.	95% PI bajo	95% PI alto
Viscosidad	53124.6542	6743.45884	38099.2916	68150.0168	12005.0508	26375.7343	79873.5741
pH	6.16053764	0.13482417	5.87472317	6.4463521	0.39439477	5.32445808	6.9966172

Design-Expert® Software

Overlay Plot

Viscosidad

pH

• Design Points

X1 = A: IPM

X2 = D: Agua

X3 = C: Propilenglicol

Actual Component

B: Carbopol = 0.603

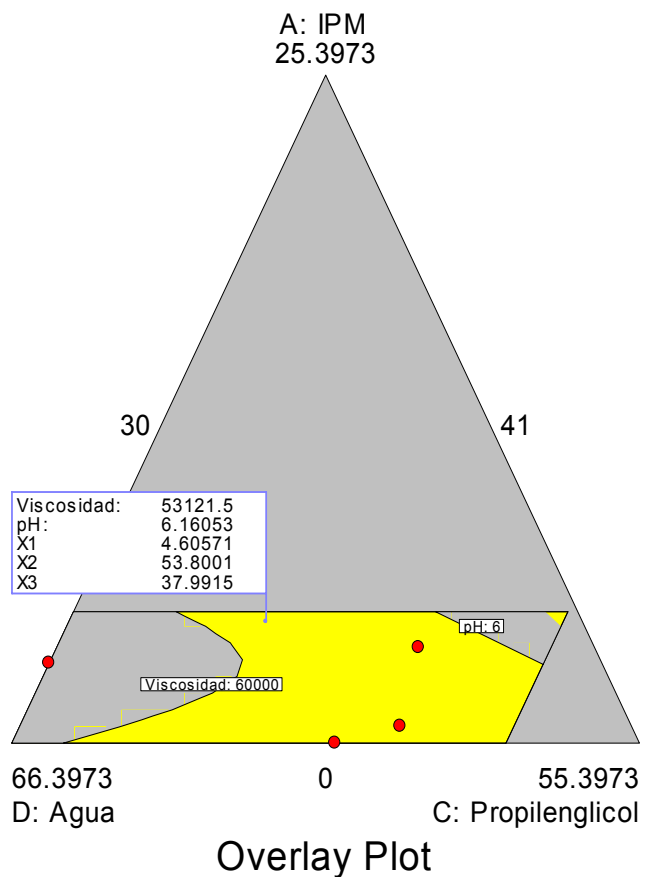


Gráfico 4 Gráfica de contorno para la predicción No. 16



Tabla 13 Solución 23: Predicción de la formulación para un gel de Diclofenaco sódico. Obtenido del diseño Simplex Centroide.

Solución 23							
Componente	Nombre	Cantidad (g)	Nivel bajo	Nivel alto	Des. Est.	Código	
A	IPM	3.95406314	0	5	0	Actual	
B	Carbopol	0.47899577	0	1	0	Actual	
C	Propilenglicol	42.1166699	30	50	0	Actual	
D	Agua	50.4502712	41	67	0	Actual	
	Total =	97					
Respuesta	Predicción	Des. Est. media	95% CI bajo	95% CI alto	Predicción Des. Est.	95% PI bajo	95% PI alto
Viscosidad	32466.5116	6683.63122	17574.4533	47358.57	11971.5468	5792.2432	59140.7801
pH	6.29522005	0.111602	6.05863437	6.53180573	0.38707194	5.4746642	7.1157759

Design-Expert® Software

Overlay Plot

Viscosidad

pH

• Design Points

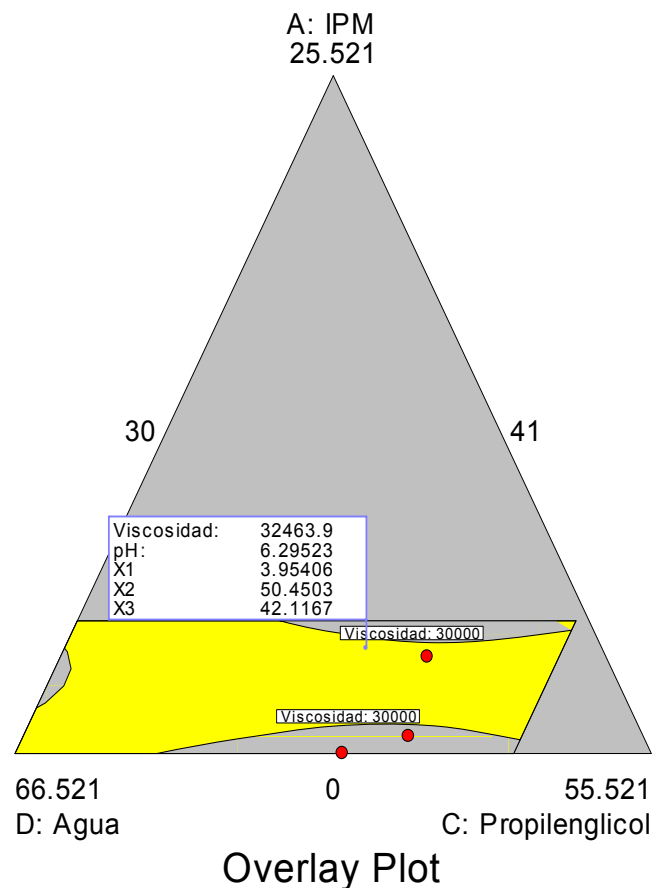
X1 = A: IPM

X2 = D: Agua

X3 = C: Propilenglicol

Actual Component

B: Carbopol = 0.479



Gráfica 5 Gráfica de contorno para la predicción No. 23



De las tablas 10 – 13 está la predicción para cada solución dada por el diseño con números 8, 13, 16 y 23 (elegidas entre las 27 posibles soluciones). Observamos que cada una tiene información sobre cada respuesta, todas tiene en común la cantidad en gramos de cada excipiente, la desviación estándar media e intervalos de confianza alto y bajo, así como la predicción de la desviación estándar. Para observarlo mejor cada predicción es acompañada de un gráfico de contorno, el cual muestra que la predicción está dentro del área deseada para cada respuesta.

Tabla 14 Resultados de las soluciones elegidas (Respuesta 1).

Solución No.	Viscosidad (cP)				
	Lote I	Lote II	Promedio	Predicción (límite inferior)	Predicción (límite superior)
8	37300	36500	36900	25261.3897	54999.9098
13	45600	43100	44350	25469.0741	54974.4279
16	59100	57900	58500	38099.2916	68150.0168
23	27800	31700	29750	17574.4533	47358.57

Tabla 15 Resultados de las soluciones elegidas (Respuesta 2).

Solución No.	pH				
	Lote I	Lote II	Promedio	Predicción (límite inferior)	Predicción (límite superior)
8	6.31	6.48	6.40	6.37723745	6.84523192
13	6.16	6.20	6.18	6.03731072	6.54018673
16	6.01	5.87	5.94	5.87472317	6.4463521
23	6.05	6.11	6.08	6.05863437	6.53180573

Al comparar los resultados experimentales de cada solución realizada (ver tabla 14 y 15) con las predichas por el diseño, se observa que tanto para la viscosidad como para el pH los resultados experimentales se encuentran dentro del rango estimado por el diseño. A pesar del intervalo de viscosidad que aparentemente es más amplio que el propuesto para el pH, es importante considerar que las respuestas son numéricamente diferentes ya que el valor de viscosidad son diezmilésimas y el de pH es de unidades. Los resultados obtenidos nos hacen ver que los resultados estadísticos del diseño experimental son confiables y que podemos predecir resultados posteriores.



El alto valor obtenido en la desviación estándar para la viscosidad puede explicarse debido al intervalo utilizado de 0 a 1 para el carbopol, ya que este excipiente es el que afecta mayoritariamente en la formulación. Por ello se recomienda que para mejores resultados el intervalo utilizado se reduzca y no se acerque este al 0. Se puede utilizar un rango basado en los resultados de este estudio, considerando las soluciones de la optimización que nos arrojan valores de viscosidad y pH dentro del rango requerido, en este caso de 0.436 g a 0.603 g de carbopol. Pero también el haber utilizado este intervalo nos demostró como este factor fue el que más afectó los resultados, debido a sus características de modificador de viscosidad el cual afecta directamente a la respuesta No. 1.



Figura 1 lote TGUM-P8

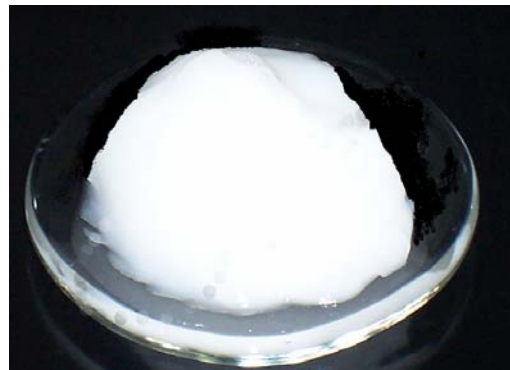


Figura 2 Lote TGUM-P13



Figura 3 Lote TGUM-P16

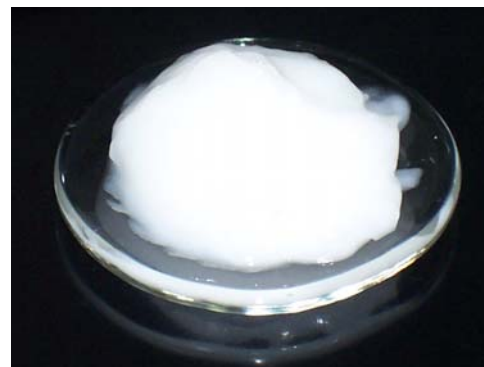


Figura 4 Lote TGUM-P23

Con respecto al aspecto de cada gel obtenido con las cuatro soluciones elegidas. La presencia del Avicel en esta formulación además de brindar el aspecto (ver figura 1 a 4) fue el responsable del arreglo de la microestructura



del gel, al afectar en la organización de las moléculas de carbopol, debido a la neutralización de los grupos carboxilo de este por los iones sodio del Avicel, por lo que no fue necesario adicionar Trietanolamina. Es importante decir que la adición del Avicel debe ser después de disolver el Carbopol en la mezcla ya que de manera inversa la viscosidad se ve afectada y se reduce.

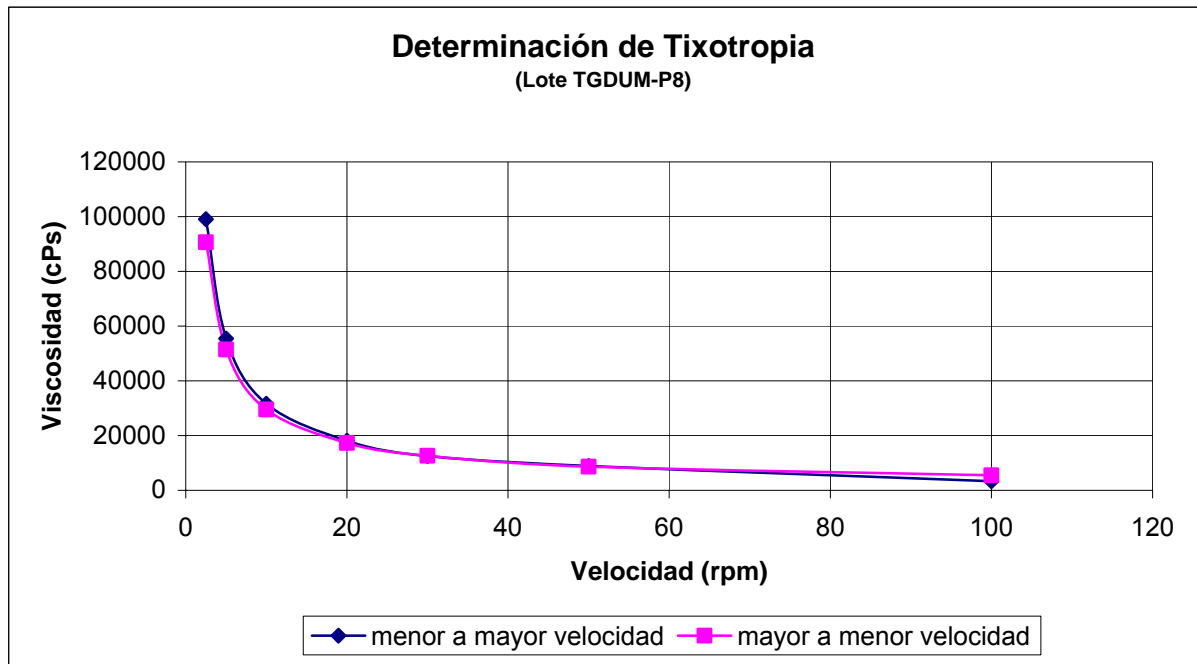


Gráfico 6

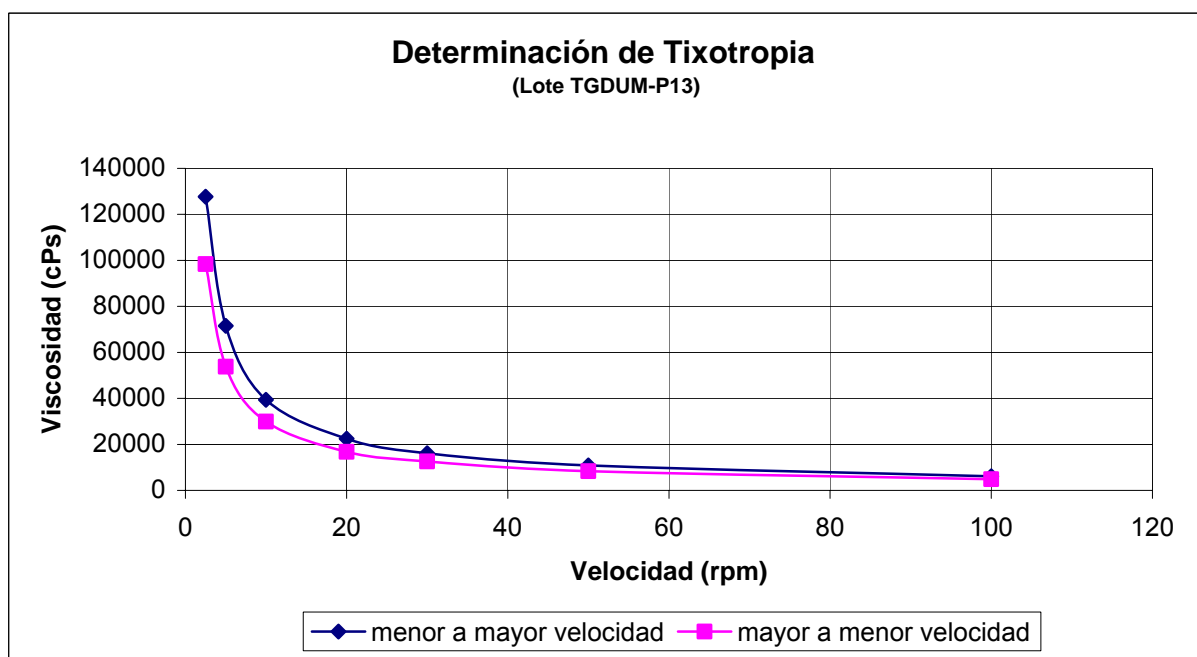


Gráfico 7

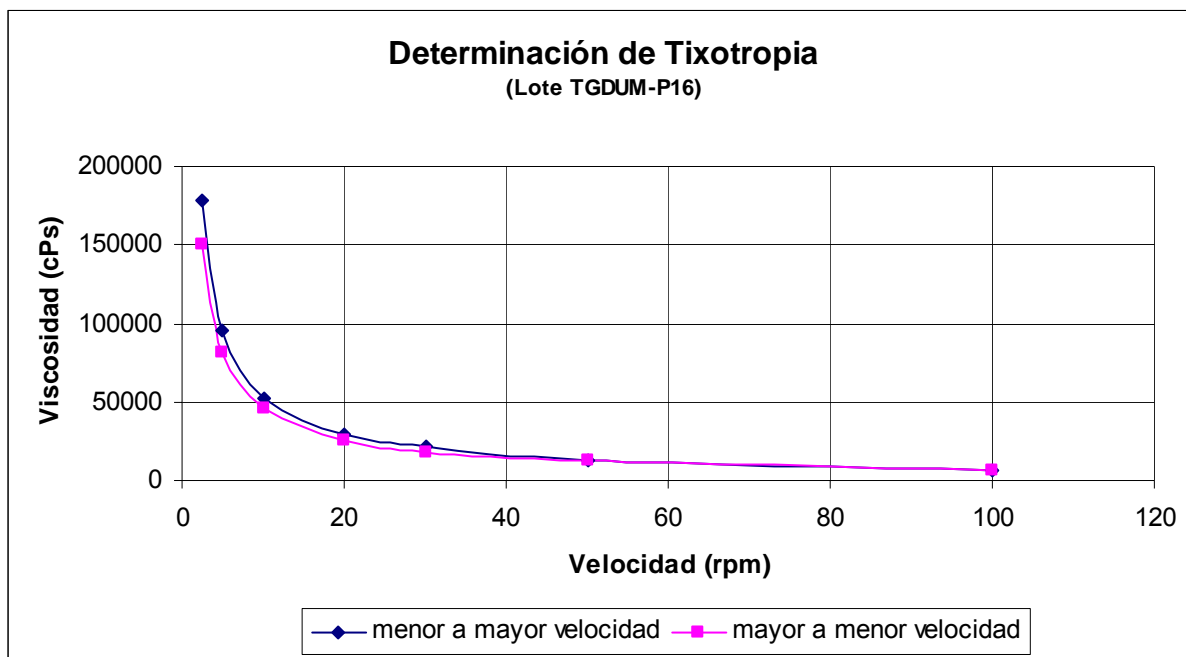


Gráfico 8

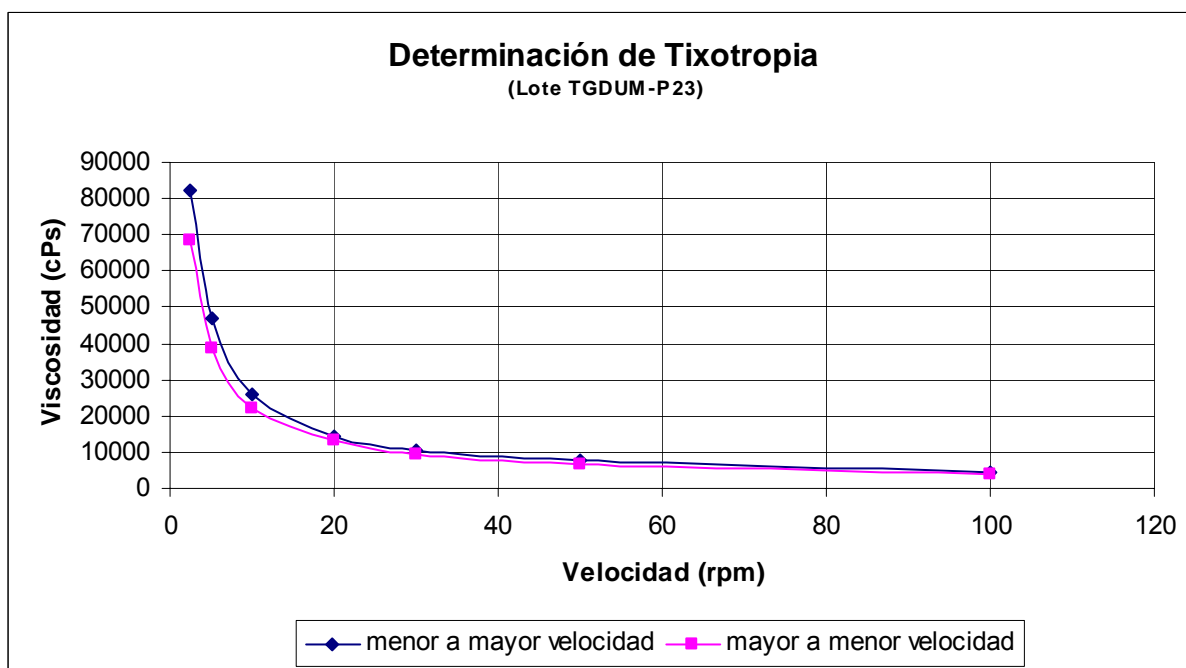


Gráfico 9

Otra característica importante que debe tener un gel de aplicación tópica es que sea tixotrópico para su mejor aplicación. Para ello se determinó esta propiedad en cada gel obtenido (ver gráficos 6 al 9) al aumentar la velocidad y determinar la viscosidad correspondiente. Se observa que al aumentar la velocidad de corte al gel y se reduce proporcionalmente la viscosidad hasta llegar a una viscosidad casi estable. Al disminuir la velocidad y determinar la



viscosidad respectiva se observa la recuperación del gel la cual es una particularidad de la tixotropía. Pero también observamos que el área entre cada línea no es muy amplia, por lo que la viscosidad se recupera rápidamente y esto nos habla de un gel poco tixotrópico.



7. CONCLUSIONES

Se utilizó el diseño de experimentos Simplex centroide y los resultados fueron analizados estadísticamente mediante un análisis de varianza para las respuestas de viscosidad y pH, utilizando la prueba de F para determinar el efecto de cada componente para cada respuesta. Con este análisis se obtuvo:

Un modelo matemático cúbico reducido para predecir la Viscosidad:

$$\eta = -180072.93A + 11858228.21B + 4274.68C + 1969.43D \\ - 117589.40AB - 123636.08BC - 121066.68BD$$

Un modelo matemático lineal para predecir el pH:

$$\text{pH} = 0.02776A - 1.40808B - 0.06273C + 0.08358D$$

Con estos modelos podemos determinar el efecto de cada excipiente en la formulación.

Se obtuvieron 4 geles cremosos y homogéneos con resultados de pH y viscosidad dentro de los rangos deseados.

Se comprobó experimentalmente que los resultados obtenidos del diseño experimental son confiables y podemos predecir valores de pH y viscosidad.



9. ANEXOS

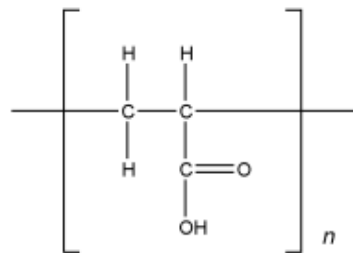
9.1 MONOGRAFÍAS

Carbopol (carbómero) 940

Sinónimos: ácido poliacrílico, carboxivinil 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 formando puentes de hidrógeno.

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.

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



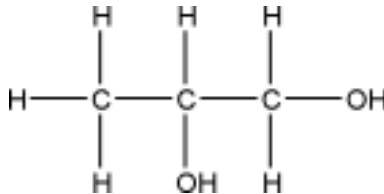
Propilenglicol

Sinónimos: 1,2-Dihidroxiopropano; E1520; 2-hidroxiopropanol; metiletilenglicol; metilglicol; propano-1,2-diol.

Nombre químico: 1,2-Propanediol, (-)-1,2-Propanediol, (+)-1,2-Propanediol.

Fórmula empírica y peso molecular: $C_3H_8O_2 = 76.09$

Estructura:



Descripción: líquido cristalino, incoloro, viscoso, con un olor dulce y un ligero sabor acre similar a la glicerina.

Solubilidad: miscible con acetona, cloroformo, etanol (95%), glicerina y agua; soluble de 1 a 6 partes de éter; inmiscible con aceite mineral ligero, pero podría disolverse en algunos aceites esenciales.

Aplicaciones: es ampliamente usado como un solvente y preservativo en una variedad de formulaciones parenterales y no parenterales. Es en general un mejor solvente que la glicerina y disuelve una amplia variedad de materiales, tal como corticoesteroides, fenoles, barbitúricos, vitaminas (A y D), varios alcaloides y algunos anestésicos locales. Es un antiséptico similar al etanol y en contraste forma es similar a la glicerina y solo poco menos efectivo que el etanol. El propilenglicol es comúnmente usado como plastificante en formulaciones acuosas film coating. También es usado en cosméticos y en la industrial alimenticia como un portador/transportador para emulsificadores y como un vehículo para saborizantes preferentemente al etanol.

Viscosidad: 58.1 cP (20°C).

Estabilidad: el propilenglicol es químicamente estable con mezclas con etanol (95%), glicerina o agua.

Seguridad: se usa en una amplia variedad de formulaciones farmacéuticas y se considera generalmente como un material relativamente no tóxico. También se utiliza ampliamente en los alimentos y cosméticos. Probablemente, como consecuencia de su metabolismo y excreción, el propilenglicol es menos tóxico que otros glicoles. Propilenglicol se absorbe rápidamente desde el tracto gastrointestinal; también hay pruebas de que tópicamente se absorbe cuando se



aplica a la piel dañada. Es ampliamente metabolizado en el hígado, principalmente a ácido láctico y ácido pirúvico; también se excreta sin cambios en la orina.

En preparaciones tópicas, el propilenglicol es considerado como mínimamente irritante.

Incompatibilidades: el propilenglicol es incompatible con agentes oxidantes como el permanganato de potasio.

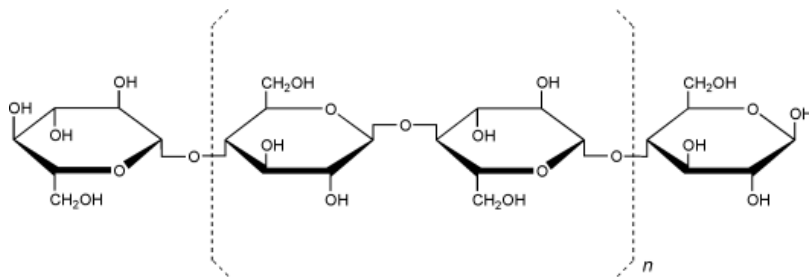
Celulosa microcristalina

Sinónimos: Avicel PH; Celex; celulosa gel; Celphere; Ceolus KG; celulosa cristalina; E460; Emcocel; Ethispheres; Fibrocel; Pharmacel; Tabulose; Vivapur.

Nombre químico: Celulosa [9004-34-6]

Fórmula empírica: $(C_6H_{10}O_5)_n \approx 36\ 000$

Estructura:



Celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa de sodio

Sinónimos: Avicel CL-611; Avicel RC-581; Avicel RC-591; celulosa coloidal; celulosa dispersable.

Descripción: polvo blanco, sin olor ni sabor, gran poder higroscópico.

Solubilidad: prácticamente insoluble en disolventes ácidos y solventes orgánicos. Parcialmente soluble en diluciones alcalinas y agua.

Aplicaciones: mezclas de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa de sodio son dispersables en agua y producen geles tixotrópicos, apropiados como vehículos de suspensión en formulaciones farmacéuticas. La cantidad de carboximetilcelulosa que presenta puede variar entre 8.3% y 18.8% p/p dependiendo del grado de material.

pH: 6–8 a 1.2% p/v dispersión acuosa.



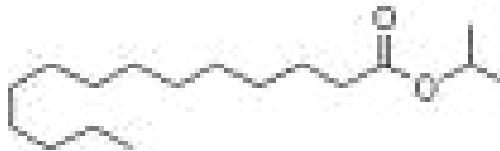
Miristrato de Isopropilo

Sinónimos: Crodamol IPM; Estol IPM; isopropil ester de ácido mirístico; Kessco IPM 95; Lexol IPM-NF; ácido mirístico isopropil ester; Rita IPM; Stepan IPM; Tegosoft M; Ácido tetradecanoico, 1-metiletil ester; Waglinol 6014.

Nombre químico: 1-metiletil tetradecanoato

Fórmula empírica: $C_{17}H_{34}O_2 = 270.51$

Estructura:



Descripción: Isopropil miristato es un líquido claro, incoloro, prácticamente inodoro.

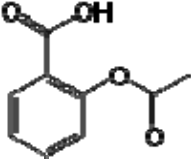


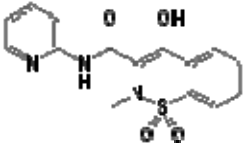
Solubilidad: Soluble en acetona, cloroformo, etanol, etilacetato, grasas, líquidos hidrocarbonados, tolueno y ceras. Se disuelve en muchas ceras, colesterol o lanolina. Prácticamente insoluble en glicerina, glicoles y agua.

Viscosidad: 5-7 mPa s (5-7 cP) a 25°C.

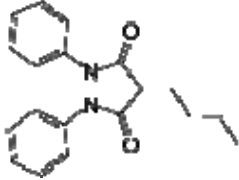


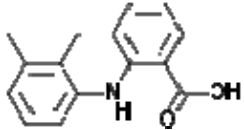
Aplicaciones: Isopropil miristato es un emoliente que se absorbe fácilmente por la piel. Se utiliza como un componente de bases y como disolvente para muchas sustancias de aplicación tópica. Se utiliza en aplicaciones farmacéuticas y cosméticos, incluyen formulaciones de aceites de baño, maquillaje, cabello y productos para el cuidado de uñas, cremas, lociones, productos para labios; de productos de afeitar; piel lubricantes; desodorantes; suspensiones óticas y cremas vaginales. Es adecuado para su uso como vehículo de fármacos o dermatológicos activos, sino que también se utiliza cosméticamente en mezclas de agua y glicerol.



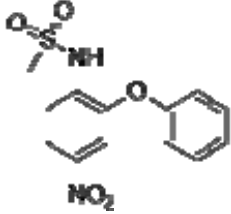
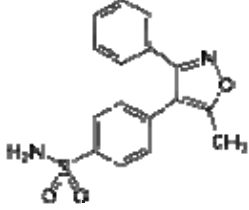
9.2 CLASIFICACIÓN QUÍMICA DE AINEs

<p style="text-align: center;">Salicilatos</p> <p>Ácido acetilsalicílico Clonixinato de lisina Benorilato Diflunisal Salicilamida Etersalato Salsalato o ácido salicílico</p>	<p style="text-align: center;"></p> <p style="text-align: center;">Aspirina</p>
<p style="text-align: center;">Derivados indol-acéticos</p> <p>Acemetacina Glucametacina Indometacina Proglumetacina Oxametacina Sulindaco Tolmetin Difenpiramida</p>	<p style="text-align: center;"></p> <p style="text-align: center;">Sulindaco</p>
<p style="text-align: center;">Derivados arilo-acéticos</p> <p>Aceclofenaco Diclofenaco Etodolaco Fentiazaco Ketorolaco Bufexamaco Lonazolaco Alclofenaco Zomepiraco</p>	<p style="text-align: center;"></p> <p style="text-align: center;">Etodolaco</p>
<p style="text-align: center;">Ácidos enólicos</p> <p>Oxicanes: Droxicam Meloxicam Piroxicam Tenoxicam Oxaprocina</p>	<p style="text-align: center;"></p> <p style="text-align: center;">Piroxicam</p>



<p style="text-align: center;">Ácidos enólicos</p> <p>Pirazolonas: Fenilbutazona Mofebutazona Oxifenbutazona Clofezona Kebuzona Metamizol (Dipirona) Feprazona Nifenazona Suxibuzona Aminofenazona</p>	 <p style="text-align: center;">Fenilbutazona</p>
<p style="text-align: center;">Derivados Arilpropiónicos</p> <p>Butibufeno Fenoprofeno Fenbufeno Flurbiprofeno Benoxaprofeno Suprofeno Ibuprofeno Ibuproxam</p> <p>Ketoprofeno Dexketoprofeno Pirprofeno Indoprofeno Naproxeno Oxaprozina Tiaprofeno Dexibuprofeno Fenoprofeno Flunoxaprofeno Alminoprofeno</p>	 <p style="text-align: center;">(S)-Ibuprofeno</p>  <p style="text-align: center;">Naproxeno</p>
<p style="text-align: center;">Fenematos</p> <p>Ácido meclofenámico Ácido mefenámico Ácido flufenámico Ácido tolfenámico Ácido niflúmico Etofenamato (tópico)</p>	 <p style="text-align: center;">Ácido mefenámico</p>



<p style="text-align: center;">Otros</p> <p>Nabumetona Glucosamina Diacereína Nimesulida Proquazona Azapropazona Benzidamina (tópico) Orgoteína Feprazona Morniflumato Tenidap Glucosaminoglicano, polisulfato</p>	 <p style="text-align: center;">Nimesulida</p>
<p style="text-align: center;">Coxibes</p> <p>Celecoxib Rofecoxib Parecoxib Valdecoxib Etoricoxib</p> <p style="text-align: center;">Para-aminofenol</p> <p>Paracetamol (Acetaminofen)</p>	 <p style="text-align: center;">Valdecoxib</p>



8. BIBLIOGRAFÍA

1. Arellano, S. Santoyo, C. Martín, P. Ygartua, Enhancing effect of terpenes on the in vitro percutaneous absorption of diclofenac sodium, *International Journal of Pharmaceutics* 130 (1996) 141-145
2. Arellano, S. Santoyo, C. Martín, P. Ygartua, Influence of propylene glycol and isopropyl myristate on the in vitro percutaneous penetration of diclofenac sodium from carbopol gels, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 7 (1998) 129–135
3. Avendaño López, Carmen. *Introducción a la Química Farmacéutica*. 2ª ed. Ed. Mc Graw Hill. México, 2001.
4. Banker G.S., Modern Pharmaceutics, tercera edición, volumen 72, 1996, pp.279-296.
5. Camean M., Buzo G. Rodríguez, JC y Ávila J.R., *Administración tópica y transdérmica, en administración de medicamentos, teoría y práctica*, Díaz Santos, España, 1994, pp.75-98.
6. Clyde M. Ofner y Roger L. Schnaare, Suspensiones, FMC BioPolymer, Sección 9, 2000.
7. *Diccionario de especialidades farmacéuticas PLM*, edición 52, 2006
8. Goodman & Gilman, *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*, Editorial McGraw-Hill Interamericana. 9ª edición. Vol. I. año 2000. Páginas. 661-703.
9. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 4ª. Ed., Raymond C. Rowe and Co. American Pharmaceutical Association, 2003.
10. István Eros, Ehab Youseff Abu-Eida, Ildikó Csóka, Zsuzsa Sánta, Annamária Cserne, and Tünde Kövér, Optimization of Drug Release from Dermatological Semisolid Preparations, *Drug Development Research* 59:316–325 (2003).
11. Jon Gabrielsson, Nils-Olof Lindberg and Torbjorn Lundstedt, *Multivariate methods in pharmaceutical applications*, *Journal Chemometrics*, J. Chemometrics 2002, 16:141-160
12. *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos*, 9a. edición, 2008



13. Katzung Bertram G., Farmacología básica y clínica, 9ª Edición, Editorial Manual Moderno, pp. 575-582.
14. Lewis M. J., Propiedades físicas de los alimentos y de los sistemas de procesado, editorial Acribia S.A., Zaragoza, España, 1993, pp.156-158
15. Lieberman H.A., Pharmaceutical dosage forms, disperse systems, volumen 2, 1989, pp.495-508.
16. López Castellano A., Cortell C., et. al., Estudio del mecanismo de acción de promotores de penetración cutánea: utilidad del coeficiente de reparto, VI Congreso SEFIG y 3as Jornadas TF, Granada, 2003, pp.395-397
17. Martin Alfred N., Physical Pharmacy, 2ª. Edición, pp.498-513.
18. Montgomery, Douglas C., Diseño y análisis de experimentos, 2a ed. Ed. Limusa Wiley, 2007. pp. 1-187, 455-484.
19. Ramirez Pérez, Tonantzin, Desarrollo de geles tópicos transparentes con actividad antiinflamatoria, 2005, Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Química.
20. Remington, A.G., Farmacia, Editorial Médica Panamericana, Tomo 1, 20ª. Edición, pp. 867-869; 386-409, 970-980.
21. Smith Cedric M., Farmacología, Ed. Medica Panamericana, 1993, pp. 408-409.
22. Swarbrick J., Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 2ª. Edición, volumen 2, Editorial Marcel Dekker, 2002, pp.1327-1342
23. USP 30, edición en español, 2007
24. Varma S. Rudraraju, Christy M. Wyandt, Rheological characterization of Microcrystalline Cellulose/Sodiumcarboxymethyl cellulose hydrogels using a controlled stress rheometer: part I, International Journal of Pharmaceutics 292 (2005) 53–61.