



Universidad Nacional Autónoma de México.

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN.

**Caracterización de películas poliméricas cargadas con
Dexametasona como potencial forma farmacéutica para el
tratamiento de uveítis.**

TESIS

**Para obtener el título de:
Licenciado en Farmacia.**

Presenta:

Peña Cuevas Abel Esaú

Asesor:

Dr. José Juan Escobar Chávez

Cuautitlán Izcalli, Edo. De México. 2019



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.



**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES**

UNAM
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLÁN
ASUNTO: VOTO APROBATORIO

**M. en C. JORGE ALFREDO CUÉLLAR ORDAZ
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE**

**ATN: I.A. LAURA MARGARITA CORTAZAR FIGUEROA
Jefa del Departamento de Exámenes Profesionales
de la FES Cuautitlán.**

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: Trabajo de Tesis

Caracterización de películas poliméricas cargadas con Dexametasona como potencial forma farmacéutica para el tratamiento de uveítis.

Que presenta el pasante: **Abel Esaú Peña Cuevas**

Con número de cuenta: **413086925** para obtener el Título de la carrera: Licenciatura en Farmacia.

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO**.

ATENTAMENTE

“POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU”

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 09 de Octubre de 2018.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	I.Q.M. Rafael Sampere Morales	
VOCAL	Dr. José Juan Escobar Chávez	
SECRETARIO	M.C. Gabriela Rodríguez Patiño	
1er. SUPLENTE	Q.F.B. Patricia Jeane Domínguez Quiñones	
2do. SUPLENTE	Q.F.B. Elisa Pedraza Vázquez	

NOTA: los sindocales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).

LMCF/cga*

AGRADECIMIENTOS

Al **creador de todo el universo**, por darme la salud y la inteligencia necesaria para realizar mis actividades cotidianas y académicas.

A la **Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)** por otorgarme una formación de calidad y disciplina en mi etapa universitaria.

A mi asesor, **Dr. José Juan Escobar Chávez** simplemente por su apoyo, templanza, sabiduría, paciencia y comprensión a lo largo de este proyecto.

A cada uno de mis compañeros del laboratorio 12, a **Carlos, Mariana, Pablo y Luis**, por su confianza, tolerancia, respeto y amistad que me otorgaron con fervor durante mi estancia en el laboratorio.

A los miembros de mi jurado, por sus sabios comentarios y magistrales aportaciones.

A los proyectos:

PAPIIT IT 200218: “Desarrollo y caracterización de lentillas poliméricas cargadas de sustancias de interés terapéutico para el tratamiento de afecciones oculares”.

PIAPI 1817: “Diseño, desarrollo y caracterización de sistemas de administración de fármacos por vía oftálmica para uso humano y veterinario”.

PIAPIME 2.12.27.19: “Manual de prácticas para la Asignatura de Estancia de Investigación III de la Licenciatura en Tecnología en el área Tecnología Farmacéutica (Vías de Administración de Fármacos No Convencionales)”.

DEDICATORIA

Con todo mi extenso amor dedico este trabajo a mis padres, **Nieves Cuevas Zamudio** y **Abel Peña Torres**, que me han otorgado todo su amor incondicional y una digna educación ante todas las adversidades, aportándome cada día sabiduría y cariño, son la base primordial de mi vida.

A mis hermanas **Miriam** y **Mayra**, que me han entregado su amor y su hermandad en cada etapa de mi vida.

A mis tíos **Gustavo**, **Elena** e **Isaura**, por su amor y armonía que me han entregado en toda mi vida.

A mis mejores amigos de la carrera, Ana Itzel, Agustín, Magica, Miriam, Querén y Marilin, por su amistad, tolerancia y apoyo, estoy muy agradecido por cada momento que compartimos juntos que nunca olvidare.

A mis compañeros de carrera por su apoyo y solidaridad.

Contenido

I. Introducción.....	1
2. Marco teórico.....	3
2.1 Uveítis.	3
2.1.1 Definición.....	3
2.1.2 Uveítis Anterior.	5
2.1.3 Uveítis intermedia.....	5
2.1.4 Uveítis posterior.....	5
2.1.5 Padecimientos que originan uveítis.	6
2.1.6 Tratamiento farmacológico de las uveítis anteriores.....	6
2.2 El Ojo.....	7
2.2.1 Estructura del ojo.	7
2.2.2 Anatomía del globo ocular.	9
2.3 Parámetros fisicoquímicos del globo ocular.	12
2.3.1 pH lagrimal.	12
2.3.2 Viscosidad.	12
2.3.3 Osmolalidad.	12
2.3.4 Composición de las lágrimas.	13
2.4 Propiedades de la Dexametasona.....	13
2.4.1 Absorción y distribución.	14
2.4.2 Excreción.	14
2.4.3 Enfermedades oftálmicas.....	14
2.4.4 Mecanismo de acción de la Dexametasona.....	15
2.4.5 Aplicaciones terapéuticas de los glucocorticoides.	16
2.5 Requerimientos de la liberación óptima del fármaco en la cámara anterior. ...	16
2.5.1 Estimaciones de biodisponibilidad para lentes de contacto.	17
2.5.2 La absorción de fármacos por vía ocular.....	18
2.5.3 Absorción de los fármacos en la superficie del ojo.	18
2.6 Consideraciones en el diseño y desarrollo de lentillas poliméricas.	19
2.6.1 Comportamiento de estrés-tensión (ruptura) de materiales poliméricos.....	19
2.6.3 Determinación de pH.	20
2.6.4 Sistemas poliméricos mucoadhesivos.....	21
2.6.4.2.1 Mecanismo de la mucoadhesión.....	22
2.6.4.2.2 Teorías de la mucoadhesión.	23
2.6.4.2 Factores que influyen en la mucoadhesión.	25
2.7 Modelos matemáticos para pruebas de liberación.	25
2.7.1 Modelo de orden cero.....	26
2.7.2 Modelo de primer orden.....	27
2.7.3 Modelo de Higuchi.....	27
2.7.4 Modelo de Weibull.	28
2.7.5 Modelo de Korsmeyer-Peppas.....	29

2.8 Tipos de formas farmacéuticas oftálmicas.	29
2.8.1 Sistemas de liberación poliméricos oculares en general.	30
2.8.2 Soluciones.	31
2.8.3 Geles basados en agua.	31
2.8.4 Suspensiones.	32
2.8.5 Ungüentos.	32
2.8.6 Insertos oculares.	32
3. Hipótesis	34
4. Objetivos	34
4.1 Objetivo general:	34
4.2 Objetivos particulares:.....	34
5. Justificación	35
6. Metodología	36
6.1 Materiales.	36
6.2 Equipos.....	36
6.3 Preparación de las películas poliméricas oftálmicas.	37
6.3.1 Diseño de experimentos.	37
6.3.2 Preparación de los lotes.	37
6.4 Etapa 2. Estudios Fisicoquímicos para las películas poliméricas.	39
6.4.1 Estudios de resistencia a la ruptura.	39
6.4.2 Estudios de Mucoadhesión.....	40
6.4.3 Estudios de pH.	41
6.4.4 Estudios de desintegración de las lentillas.	41
6.4.5 Preparación de las películas poliméricas de la formulación óptima con Dexametasona.	41
6.4.6 Estudios de liberación.....	41
6.4.7 Estudios de humedad para la película polimérica.	42
6.4.8 Estudios de microscopía de barrido.....	42
7. Resultados y discusión	44
7.1 Diseño experimental y resultados.....	44
7.2 Ruptura y tensión de las películas poliméricas.....	57
7.3 Mucoadhesión de las películas poliméricas.	57
7.4 Tiempo de Desintegración de las películas poliméricas.	58
7.5 pH de las películas poliméricas.....	59
7.6 Pruebas fisicoquímicas de la formulación óptima de la película polimérica oftálmica con DXM.....	60
7.7 Prueba de liberación <i>In Vitro</i> de la formulación óptima.	60

7.8 Estudios de microscopia de barrido.....	61
8. Conclusiones.....	62
9. Perspectivas.....	62
10. Referencias:.....	63
Anexos.....	67
Anexo 1. Validación del sistema analítico.....	67
Anexo 2. Cálculos hechos durante el proyecto.....	71
Anexo 3. Preparación de la muestra biológica.....	73

Lista de Figuras.

Figura. 1 Uveítis anterior no granulomatosa unilateral asociada a hipopión y formación de sinequias.....	3
Figura. 2 Uveítis anterior granulomatosa.....	4
Figura. 3 Tipos de uveítis de acuerdo a la incidencia anatómica.....	5
Figura. 4 Tipos de uveítis de acuerdo a la zona del globo ocular.....	6
Figura. 5 Corte sagital del ojo y sus estructuras accesorias.....	7
Figura. 6 Anatomía superficial del ojo.....	8
Figura. 7 Túnica vascular, compuesta por cuerpo ciliar, iris y coroides.....	10
Figura. 8 Anatomía del globo ocular.....	11
Figura. 9 estructura de la molécula de fosfato de dexametasona.....	13
Figura. 10 Estructura y nomenclatura de la dexametasona.....	14
Figura. 11 Representación de las zonas del ojo al momento de colocarse la película polimérica oftálmica.....	17
Figura. 12 Representación del cambio de una película polimérica al momento de colocarse en el texturómetro.....	20
Figura. 13 Valores promedio del pH lagrimal.....	21
Figura. 14 Resultado de interacciones secundarias de la interdifusión de las cadenas poliméricas de dispositivos bioadhesivos y de la mucosa.....	22
Figura. 15 Correlación entre ángulo de contacto y fuerza de mucoadhesión.....	24
Figura. 16 Pasos de contacto y consolidación en el proceso de mucoadhesión.....	25
Figura. 17 Tipos de mecanismos de liberación.....	26
Figura. 18 Preparación de las películas poliméricas.....	38
Figura. 19 Película en forma de Dogbone para los estudios de ruptura.....	40
Figura. 20 Texturómetro con los aditamentos de ruptura en una prueba de un lote.....	40
Figura. 21 Texturómetro con el aditamento de cilindro perplex para la prueba de bioadhesión.....	40
Figura. 22 Microscopio electrónico de barrido Jeol JSM-601OLA.....	42
Figura. 23 Diagrama de flujo general para la elaboración de las películas poliméricas con dexametasona.....	43

Figura. 24 Diagramas de Pareto para bioadhesión, ruptura, pH y desintegración.....	47
Figura. 25 Gráficas de efectos principales para bioadhesión, ruptura, pH y desintegración.	48
Figura. 26 Gráficas 3D de superficie de respuestas para bioadhesión, ruptura, pH y desintegración.	49
Figura. 27 Diagrama de superficie de respuesta estimada para la optimización de múltiples respuestas.	52
Figura 28. Microscopías de: 1) HPMC. 2) PVA. 3) PVP. 4) Dexametasona. Microscopías de barrido tomadas a X300.....	56
Figura 29. Microscopias de: 1) Película polimérica a x300. 2) Película polimérica a x1000. 3) película polimérica a x2500.....	56

Lista de tablas.

Tabla 1 Diferencia de uveítis no granulomatosa y granulomatosa.	4
Tabla 2 Componentes de las películas poliméricas oftálmicas con dexametasona.	44
Tabla 3 Composiciones de las 16 experimentaciones arrojadas por el programa estadístico Statgraphics.	45
Tabla 4 Caracterización fisicoquímica de las películas poliméricas.	45
Tabla 5 Análisis de varianza para mucoadhesión.	50
Tabla 6. Análisis de varianza para Desintegración.....	50
Tabla 7 Análisis de varianza para pH.	51
Tabla 8 Análisis de varianza para ruptura.....	51
Tabla 9. Formulación óptima.	52
Tabla 10. Resultados de la caracterización de las películas poliméricas oftálmicas de la formulación óptima.	53
Tabla 11. Datos para el análisis del tipo de liberación de acuerdo a la teoría de sistemas matriciales.	54
Tabla 12 Parámetros de los modelos matemáticos obtenidos de los resultados de la prueba de liberación.	61
Tabla 13 Análisis de los resultados de la cuantificación espectrofotométrica de Dexametasona	68
Tabla 14 Resultados de la cuantificación de Dexametasona para obtener exactitud...	69

Lista de abreviaturas.

HPMC: Hidroxipropilmetilcelulosa.

PVP: Polivinilpirrolidona.

PVA: Poli vinil alcohol.

PPO: Película polimérica oftálmica.

FFOP: Forma farmacéutica óptima.

FFO: Forma farmacéutica oftálmica.

PLTF: Pre lens tear film.

POLTF: Post lens tear film.

DXM: Dexametasona.

DNA: Ácido desoxirribonucleico.

ARN: Ácido ribonucleico.

IL-1: Interleucina 1.

Cm: centímetros.

g.f.: Gramos fuerza.

mL: Mililitros.

g: Gramos.

Min: Minutos.

%P/V: Por ciento peso volumen.

T°C: Temperatura grados centígrados.

USP: The United States Pharmacopeia.

Abs: Absorbancias.

ANOVA: Análisis de varianza.

Resumen.

El objetivo del presente proyecto fue desarrollar y caracterizar una película polimérica oftálmica mediante la mezcla de polímeros inteligentes, en el cual mediante un diseño factorial multinivel se encontró la optimización de esta, proponiéndola como una potencial forma farmacéutica alternativa a pacientes con enfermedades inflamatorias oculares como la uveítis anterior utilizando como principio activo Fosfato de Dexametasona. Se evaluaron los efectos de los excipientes, HPMC, PVP, PVA y Propilenglicol, sobre las siguientes variables de respuesta: Bioadhesión *ex Vivo*, resistencia a la ruptura, pH, disolución, porcentaje de humedad y liberación *In vitro*. Las evaluaciones de los excipientes para el caso de la variable de bioadhesión arrojó que el HPMC afecta positivamente con una concentración de 1.5% p/v, siendo un factor importante para la permanencia en mucosa ocular. Para las propiedades de pH se obtuvo que el Propilenglicol tiene un efecto positivo a las concentraciones de 2% p/v y la sinergia de mantener el pH estable con PVA con una concentración de 0.5%. De este modo, la formulación óptima obtuvo una constante de liberación de 0.3965 min^{-1} siendo una liberación característica de un sistema poroso y ajustándose al modelo matemático de Korsmeyer-Peppas. En los estudios de microscopía óptica, se observó la uniformidad de los polímeros y la evidencia de que el principio activo se mantiene entre las cadenas de los polímeros. Se obtuvieron películas con adecuadas propiedades mecánicas y de liberación para propuesta como una potencial forma farmacéutica oftálmica alterna en el tratamiento de uveítis anterior.

Palabras claves: Películas poliméricas oftálmicas, Uveítis anterior, diseño factorial multinivel, Fosfato de Dexametasona.

I. Introducción

En últimos estudios la uveítis tiene una incidencia de 15-17 casos por 100,000 habitantes y del 2.2 al 13% corresponden a pacientes pediátricos en México, siendo la causa de ceguera de entre el 10-15% en países desarrollados. Habitualmente está asociado a causas sistémicas, que puede presentarse como uveítis autoinmune primaria o idiopática, en quienes la evolución es agresiva con pronóstico visual incierto. ⁽¹⁾

Los síntomas producidos por la uveítis son dependientes de la localización de la inflamación en el ojo, esta localización y los síntomas nos proporcionarán la información necesaria para determinar el tipo de uveítis, ya sea posterior, anterior, intermedia o difusa, observándose precipitado querático, los nódulos de la iris atrofiados y decolorados, el disco óptico también se puede mostrar atrofiado difuso o pálido, atrofia sectorial, adelgazamiento, neovascularización, hiperemia o edema con inflamación aguda y necrosis. ⁽²⁾ El síntoma de la inflamación ocular presente en el segmento anterior del ojo incluye atrofia en el iris, precipitados de queratina e hipopión estos como los síntomas más comunes de la uveítis anterior. ⁽³⁾

Los corticoesteroides son el pilar de la terapia para uveítis no infecciosa. Los antiinflamatorios e inmunosupresores son accionados mediante el control de síntesis de proteínas, ambos a niveles celular y molecular. La Dexametasona es uno de los glucocorticoides más prescritos, este es efectivo y seguro en tratamientos de una alta variedad de condiciones oculares, incluyendo inflamación en el segmento anterior y posterior. Sin embargo, su vida media en el humor vítreo es muy corta, lo cual significa que requiere frecuentes administraciones, reduciendo así la exactitud de la dosis terapéutica. ⁽³⁾

Actualmente el ojo es un reto para la liberación de medicamentos de formas farmacéuticas convencionales, debido a los mecanismos naturales que lo protegen y a su anatomía. Los mecanismos naturales que protegen al ojo como la alta sensibilidad de respuesta a cuerpos extraños, las lágrimas y el drenaje, no permiten la biodisponibilidad de los medicamentos y por lo tanto la inhibición del efecto terapéutico a desear. ⁽⁴⁾ Principalmente las gotas son la forma farmacéutica convencional más utilizada que permite la absorción de ciertos principios activos, pero tienen algunas desventajas que pueden no permitir la buena administración de la dosis del medicamento. ⁽⁵⁾ En recientes estudios se han involucrado nuevas formas farmacéuticas no convencionales para el segmento anterior y posterior del ojo, permitiendo la factibilidad de la formulación de fármacos con propiedades fisicoquímicas que tienen poca biodisponibilidad en esta mucosa. Existen polímeros inteligentes que tienen un comportamiento flexible al momento de interactuar con ciertos factores como pH, temperatura, fotosensibilidad y electrosensibilidad, ya que

tienen ciertos mecanismos de comportamiento al momento de interactuar con estos estímulos, ponderando los estímulos físicos, químicos o biológicos. ⁽⁴⁾

La búsqueda por nuevas formas farmacéuticas oftálmicas ha sido extensa, en la cual, sus principales puntos críticos de calidad son: La biodisponibilidad, la comodidad (confort), pH y la solubilidad de los principios activos a utilizar en esta mucosa. Los Insertos sólidos erosionables o no erosionables han estado comercialmente disponibles por algún tiempo como una medida para prolongar la liberación de fármacos en el ojo. La adición de polímeros inteligentes que se erosionan al contacto con el ojo, permite la liberación del principio activo, aumentando la biodisponibilidad debido a la locación del lente de contacto en la inmediata vecindad de la córnea con una capa delgada de fluidos llamada post lens tear film (POLTF). Adicionalmente hay una capa delgada en el lado anterior de los lentes entre aire y el lente de contacto, llamada pre lens tear film (PLTF). La liberación del fármaco en el POLTF puede difundir dentro de la córnea o difundirse radialmente hacia afuera a alcanzar el lago de lágrimas. El fármaco difundido dentro de la córnea tiene que superar la barrera del epitelio corneal hasta alcanzar el estroma, y entonces difundirse a través de esta capa similar al agua para alcanzar el endotelio. ⁽⁶⁾

Este proyecto tiene como finalidad desarrollar una innovadora formulación para la fabricación de una forma farmacéutica no convencional (lentillas) como alternativa para la administración de dexametasona en la mucosa ocular, que ayuden a incrementar el tiempo de retención y absorción del principio activo y obtener un efecto terapéutico para enfermedades de inflamación ocular (Uveítis). Además este tipo de desarrollo nos proporcionará la alternativa de obtener una nueva terapia, la cual nos ayudará a utilizarla en diferentes condiciones del paciente, de esta manera mejorando el uso adecuado y la exactitud de la dosis terapéutica, el uso de polímeros biodegradables nos otorga mejores propiedades fisicoquímicas para el principio activo, permitiendo un mayor tiempo de retención al momento de colocarse en la mucosa, generando una mejor dosificación, evitando repetidas administraciones de la dosis, mayor comodidad y un aumento de la biodisponibilidad.

2. Marco teórico

2.1 Uveítis.

2.1.1 Definición.

De manera general, la capa vascular o el tracto uveal está formado por la coroides, el cuerpo ciliar y el iris, de este modo, definimos a la uveítis como la inflamación del iris, del cuerpo ciliar o de la coroides. Pero también incluyen inflamación de la retina, vasculatura retiniana y nervio óptico como efectos subyacentes. ⁽⁷⁾

Existen diferentes síntomas para determinar cuál es el tipo de uveítis que se padece. Haciendo un diagnóstico anatómico se puede diferenciar una de las otra. En la figura 1, se tiene un ejemplo de un tipo de uveítis anterior no granulomatosa unilateral. Este tipo de padecimientos representa un 5% de la consulta oftálmica anual, afectando sobre todo a personas entre 20 a 50 años de edad y provoca un 10 a 20% de los casos ceguera; en casos como infecciones que pueden afectar los ojos, como toxoplasmosis y tuberculosis son potenciales desarrolladores de este tipo de inflamación. Pero existe la posibilidad de que esta enfermedad sea genéticamente desarrollada de una manera crónica en un 7% de la población. ⁽¹⁾

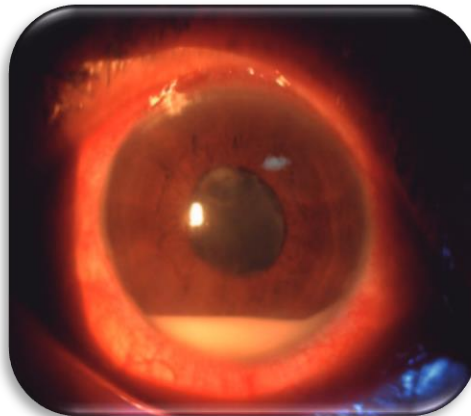


Figura 1. Uveítis anterior no granulomatosa unilateral, asociada a hipopión y a formación de sinequias. ⁽¹⁾

La uveítis puede ser de dos tipos:

- No granulomatosa anterior (Fig. 1 Uveítis no granulomatosa): Se asocia con condiciones que afectan la retina posterior y las coroides, incluyendo sífilis, tuberculosis, sarcoidosis, toxoplasmosis, enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada y oftalmía simpática.

- Granulomatosa (Fig. 2 Uveítis anterior granulomatosa): Está asociada con la enfermedad de Behçet, síndrome de ARN, linfoma intraocular o con el síndrome de puntos blancos y herpes.

Las diferencias entre la uveítis anterior no granulomatosa y granulomatosa se observan en la tabla 1, pero la diferencia más destacable es la aparición de puntos blancos en la uveítis granulomatosa, que son precipitados queráticos.

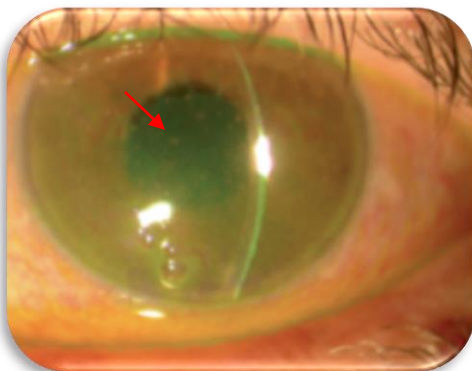


Figura 2. Uveítis anterior granulomatosa. ⁽¹⁾

En la Tabla 1 se muestran las principales diferencias entre los dos tipos de uveítis:

TABLA 1. DIFERENCIA DE UVEÍTIS NO GRANULOMATOSA Y GRANULOMATOSA. ⁽¹⁾

TIPO	No granulomatosa	Granulomatosa
INICIO	Agudo	Insidioso
DOLOR	Marcado	Ninguno o mínimo
FOTOFOBIA	Marcada	Ligera
VISIÓN BORROSA	Moderado	Marcada
DERRAME CIRCUNCORNEAL	Marcado	Ligero
PRECIPITADOS QUERÁTICOS	Blancos pequeños	Grisés grandes “(grasa de carnero)”
PUPILA	Pequeña e irregular	Pequeña e irregular (variable)
SINEQUIAS POSTERIORES	Algunas veces	Algunas veces
NÓDULOS EN IRIS	Ninguno	Algunas veces
SITIO	Anterior	Anterior, posterior o difuso
EVOLUCIÓN	Aguda	Crónica
RECURRENCIA	Común	Algunas veces

Síntomas y signos:

La uveítis anatómicamente también se puede clasificar en cuatro tipos que se puede ver representado en la figura 3:

- Uveítis anterior.
- Uveítis intermedia.

- Uveítis posterior.
- Uveítis difusa (panuveítis).

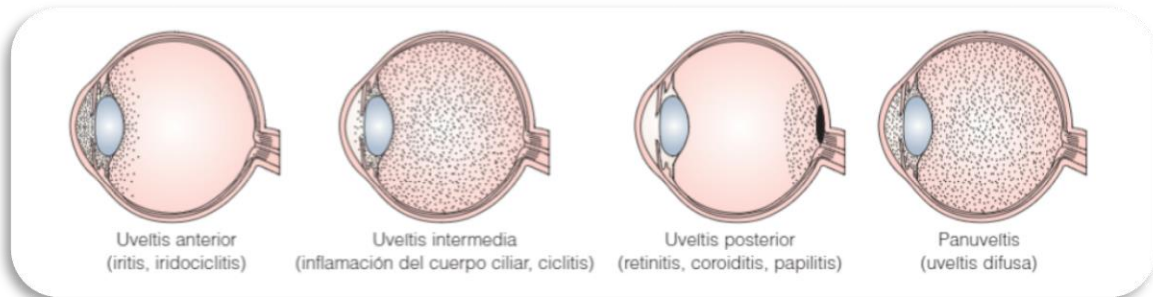


Figura 3. Tipos de uveítis de acuerdo a la incidencia anatómica. ⁽¹⁾

2.1.2 Uveítis Anterior.

Es la más común, sus síntomas típicos incluyen dolor, fotofobia y visión borrosa, se observa enrojecimiento circuncorneal, la pupila puede ser pequeña o irregular a causa de la formación de sinequias. ⁽²⁾

2.1.3 Uveítis intermedia.

También denominadas ciclitis, uveítis periférica o vitritis, es el segundo tipo más común de inflamación intraocular. Su característica distintiva es la inflamación del humor vítreo. Es típicamente bilateral y tiende a afectar a pacientes después de la adolescencia o adultos jóvenes. ⁽²⁾

2.1.4 Uveítis posterior.

Incluye retinitis, coroiditis, vaculitis retiniana y papilitis, las cuales pueden ocurrir solas o en combinación. Los síntomas típicos pueden ocurrir solas o en combinación. Los síntomas típicos incluyen depósitos en el humor vítreo, pérdida del campo visual o escotomas, incluso visión decreciente, la cual puede ser grave. ⁽²⁾

En la figura 4 podemos observar una representación segmental de los tipos de uveítis que son: Anterior de color naranja, intermedio de color verde y posterior de color azul, en caso de la panuveítis es en todo el globo ocular.

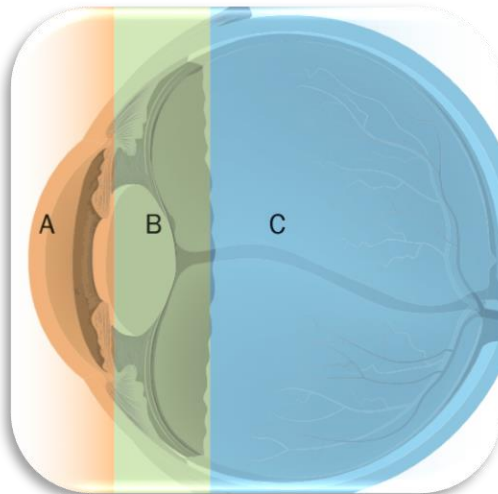


Figura 4. Tipos de uveítis de acuerdo a la zona del globo ocular. A) uveítis anterior. B) uveítis intermedia. C) uveítis posterior. En caso de que sea total, se denomina panuveítis. ⁽⁴⁾

2.1.5 Padecimientos que originan uveítis.

En este proyecto nos interesa el tratamiento de la uveítis anterior, por lo tanto, las enfermedades y los padecimientos que se relacionan con la uveítis anterior son:

- Uveítis de origen autoinmune, relacionadas con HLA-B27.
- Uveítis relacionada con artropatía.
- Uveítis relacionada con heterocromía.
- Uveítis anteriores infecciosas relacionadas con herpes.
- Uveítis relacionada con traumatismo.

La importancia de conocer el tipo de uveítis incide en escoger el tipo de tratamiento farmacológico, cada tipo de uveítis tiene un origen, una ubicación y síntomas diferentes, por lo tanto, saber estos datos nos ayudará a determinar cuál tratamiento será el adecuado para la recuperación del paciente. ⁽²⁾

2.1.6 Tratamiento farmacológico de las uveítis anteriores.

Una vez diagnosticado el tipo de uveítis, se utilizan diferentes tratamientos, en los cuales, en casos muy peculiares de síntomas como fotofobia, dolor y congestión ocular, se prescribe homatropina al 5% en su presentación tópica. En caso de enfermedades infecciosas como tuberculosis, sífilis y herpes, se inicia con acetato de prednisolona tópica de 24 a 48 horas. En casos más graves se debe de colocar glucocorticoides con cualquier otra vía de administración. Cualquier tipo de uveítis anterior mencionada, se trata con corticoesteroides por ejemplo fosfato sódico de dexametasona solución de 0.1% 2 gotas cada 4 horas y tópico de 0.5%, prednisona tópico de 30mg y prednisolona ya sea suspensión o solución en dosis de 0.1 mg/mL.

⁽²⁾

2.2 El Ojo.

2.2.1 Estructura del ojo.

El ojo es un órgano sensorial que funciona de forma muy parecida a una cámara: enfoca la luz sobre una superficie sensible (la retina) utilizando una lente (el cristalino) y una apertura (la pupila) cuyo tamaño puede ser ajustado para modificar la cantidad de luz entrante, en la figura 5 se observa un círculo rojo que muestra la posición de la retina y cristalino. La visión es el proceso por el cual la luz reflejada por los objetos de nuestro entorno es traducida en imágenes mentales. Por lo tanto, este proceso puede dividirse en tres pasos:

- La luz entra en el ojo y el cristalino la enfoca sobre la retina.
- Los fotorreceptores de la retina traducen la energía lumínica en señales eléctricas.
- Las vías nerviosas desde la retina hacia el encéfalo procesan las señales eléctricas y las convierten en imágenes visuales.

El ojo, además tiene estructuras accesorias, las cuales son: las pestañas, las cejas, el aparato lagrimal y los músculos extrínsecos del ojo. ⁽⁷⁾

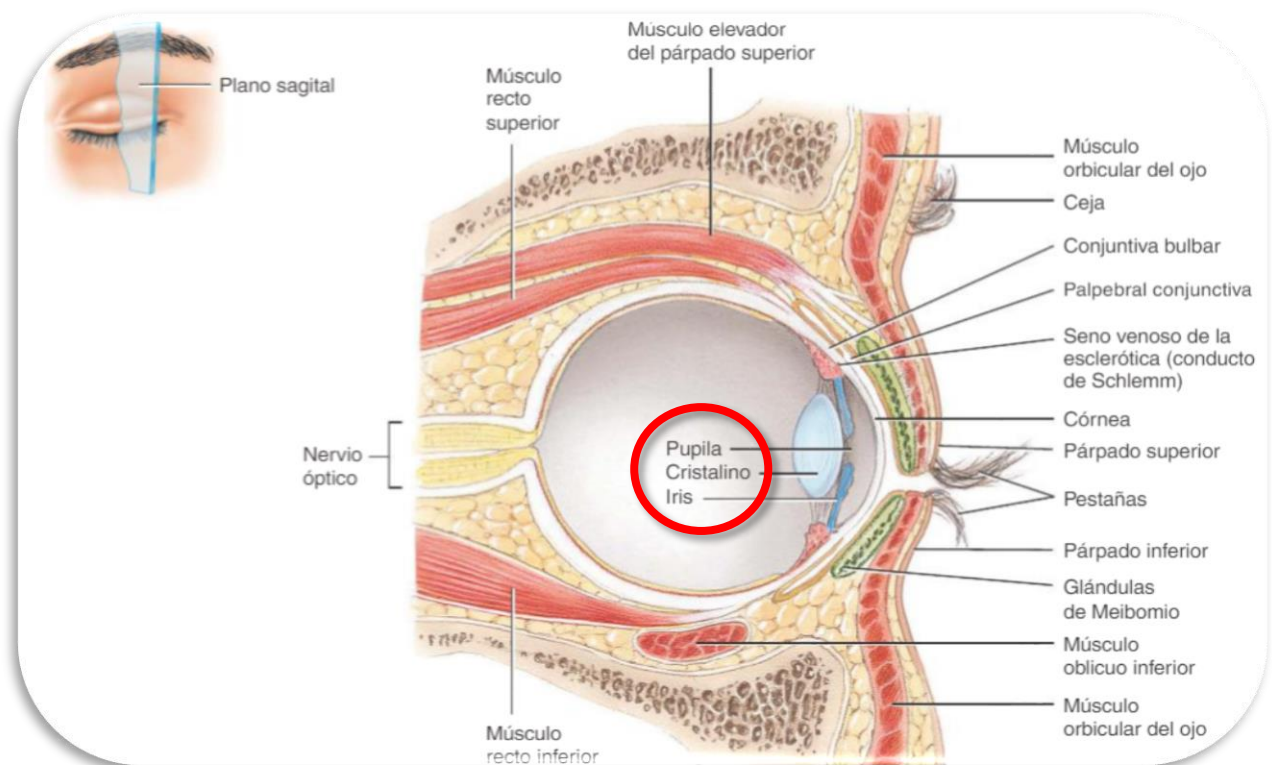


Figura 5. Corte sagital del ojo y sus estructuras accesorias. ⁽⁷⁾

Los párpados son dos pliegues de piel que consisten en el superior y el inferior, su principal función es el de proteger de la luz excesiva y de cuerpos extraños, así como también esparcir una secreción lubricante sobre los glóbulos oculares. Mientras que las pestañas y las cejas ayudan a proteger al globo ocular de cuerpos extraños, transpiración y los rayos directos del sol, la figura 6 ilustra las partes externas del ojo, que son parte importante para la protección ante el ambiente y compuestos orgánicos e inorgánicos. En el caso del aparato lagrimal, este produce y drena el líquido lagrimal o lágrimas, las glándulas lagrimales están inervadas por fibras parasimpáticas del nervio facial (VII), el líquido producido por estas glándulas es una solución acuosa que contiene sales, algo de mucus y lisozima, una enzima bactericida protectora. El líquido protege, limpia, lubrica y humedece el globo ocular. Los movimientos del ojo son efectuados por seis músculos que son: recto superior, recto inferior, recto externo, recto interno, oblicuo superior y oblicuo inferior. (7)

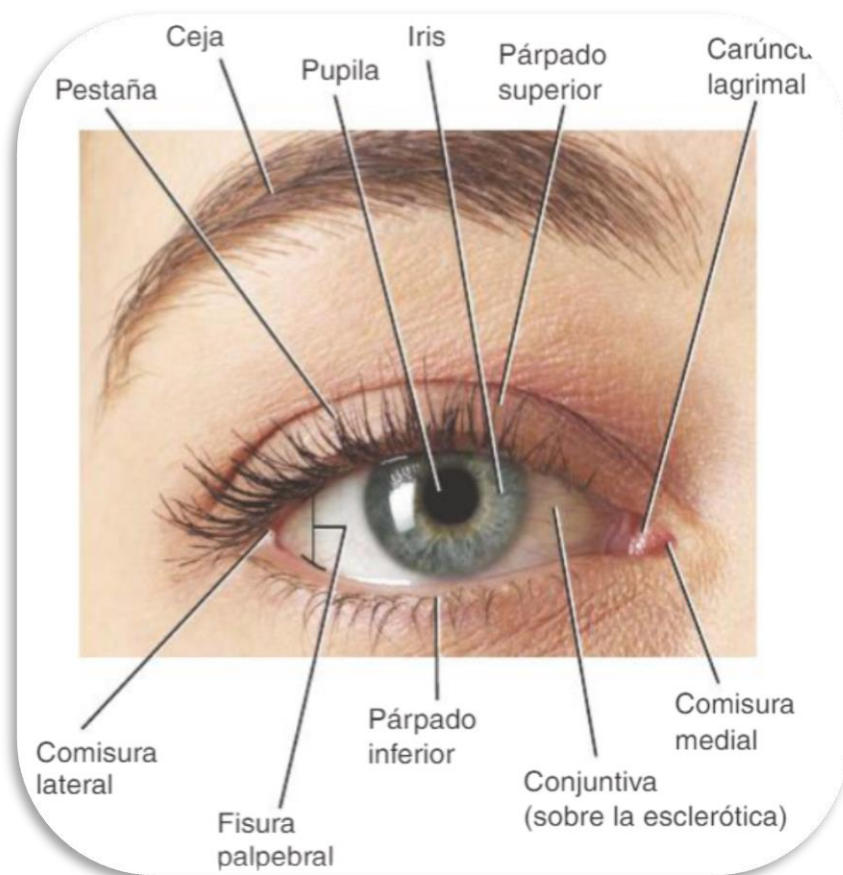


Figura 6. Anatomía superficial del ojo. (7)

2.2.2 Anatomía del globo ocular.

El globo ocular mide alrededor de 2.5 cm de diámetro. De su superficie total, solamente un sexto de la región anterior está expuesto; el resto se halla oculto y protegido por la órbita, dentro de la que se aloja. La pared del globo ocular está compuesta por tres capas: la capa fibrosa, la capa vascular y la retina.

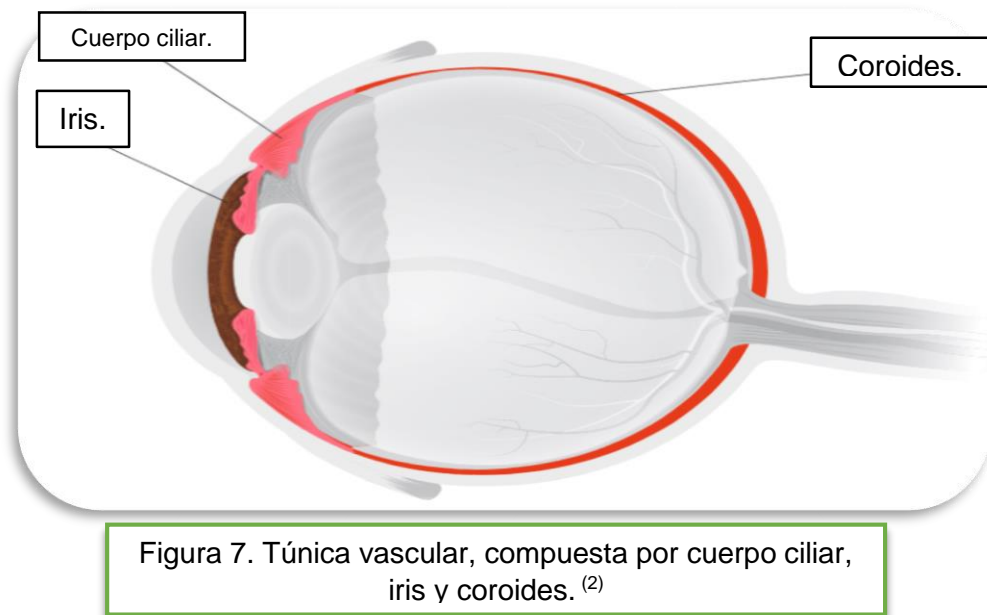
Capa fibrosa: es la capa más superficial y se compone por la córnea, anterior y la esclerótica, posterior.

- La córnea: es una túnica transparente que cubre el iris coloreado. Su curvatura ayuda a enfocar la luz sobre la retina. Su cara anterior está formada por epitelio pavimentoso estratificado no queratinizado. En la capa media, se observan fibras colágenas y fibroblastos, y la cara posterior está compuesta por epitelio pavimentoso plano. Hay que recalcar que la córnea recibe oxígeno del aire atmosférico, por lo tanto, los lentes de contacto deben ser permeables debido a la utilización de estos por periodos prolongados.
- La esclerótica: está constituida fundamentalmente por fibroblastos y por fibras colágenas. Esta le da forma al globo ocular, lo hace más rígido y protege sus partes internas.

Capa vascular o úvea: es la capa media del globo ocular. Consta de tres partes: coroides, cuerpos ciliares y el iris, en la figura 7 podemos observar las partes de la capa vascular, que describen a continuación.

- Las coroides: está muy vascularizada, es la porción posterior de la capa vascular y tapiza la mayor parte de la cara posterior de la esclerótica. Contiene melanocitos que producen el pigmento melanina, que le confiere un color pardo a esta capa. La melanina que está presente en las coroides absorbe los rayos de luz dispersos y ello evita reflexión y la dispersión de la luz dentro del globo ocular.
- Los cuerpos ciliares: son protrusiones o pliegues en la cara interna del cuerpo ciliar y contiene capilares sanguíneos que secretan el humor acuoso, desde estos procesos ciliares se extienden las fibras zonulares (ligamentos suspensorios) que se adhieren al cristalino. El músculo ciliar es una banda del músculo liso, las contracciones o relajaciones de este músculo modifican la tensión de las fibras zonulares, lo que altera la forma del cristalino y lo adapta a la visión próxima o a la visión lejana.

- El iris: está suspendido entre la córnea y el cristalino y se adhiere por sus bordes externos a los procesos ciliares, está constituido por melanocitos y fibras radiales y circulares de músculo liso, la cantidad de melanina en el iris determina el color de los ojos. Su principal función es la de regular la cantidad de luz que entra en el globo ocular a través de la pupila, la pupila es de color negro debido a que cuando miramos a través del cristalino, lo que estamos viendo es la parte posterior del ojo intensamente pigmentada (los coroides y la retina).



Retina: es la capa más interna del globo ocular, tapiza las tres cuartas partes posteriores del globo ocular y representa el comienzo de la vía óptica, se puede observar en la figura 8 cuál es la posición anatómica de la retina en el ojo, se puede observar en la figura 8 cuál es la posición anatómica de la retina en el ojo. La retina es un instrumento que envía luz hacia el interior del ojo y permite observar a través de la pupila una imagen aumentada de la retina y sus vasos sanguíneos, y del nervio óptico. La retina está constituida por dos capas:

- Capa pigmentaria: es una lámina de células epiteliales que contiene melanina, localizada entre los coroides y la región nerviosa de la retina, esta melanina también ayuda a absorber los rayos de luz desviados.
- Capa nerviosa: es una evaginación del cerebro multilaminada, que procesa los datos visuales antes de enviar impulsos nerviosos hacia los axones que forman el nervio óptico.

Existen tres capas de neuronas retinianas:

- i) Células fotorreceptoras.

ii) Células bipolares: estas tienen otras células llamadas células horizontales y células amacrinas. Estas forman circuitos neurales dirigidos lateralmente que modifican las señales que se transmiten a lo largo de la vía que va desde los fotorreceptores hasta las células bipolares y a las células ganglionares.

iii) Células ganglionares.

Cristalino: detrás de la pupila y el iris, dentro la cavidad del globo ocular, se encuentra el cristalino o lente. Las proteínas llamadas cristalininas, forman el cristalino que ayuda a enfocar la imagen en la retina para facilitar la visión nítida. ⁽⁷⁾

Interior del globo ocular: el cristalino divide en dos cavidades al globo ocular que son:

- La cámara anterior: Se halla entre la córnea y el iris. Está constituido por humor acuoso.
- La cámara posterior: Se encuentra por detrás del iris y frente a las fibras zonulares y el cristalino, también está constituido por humor acuoso.

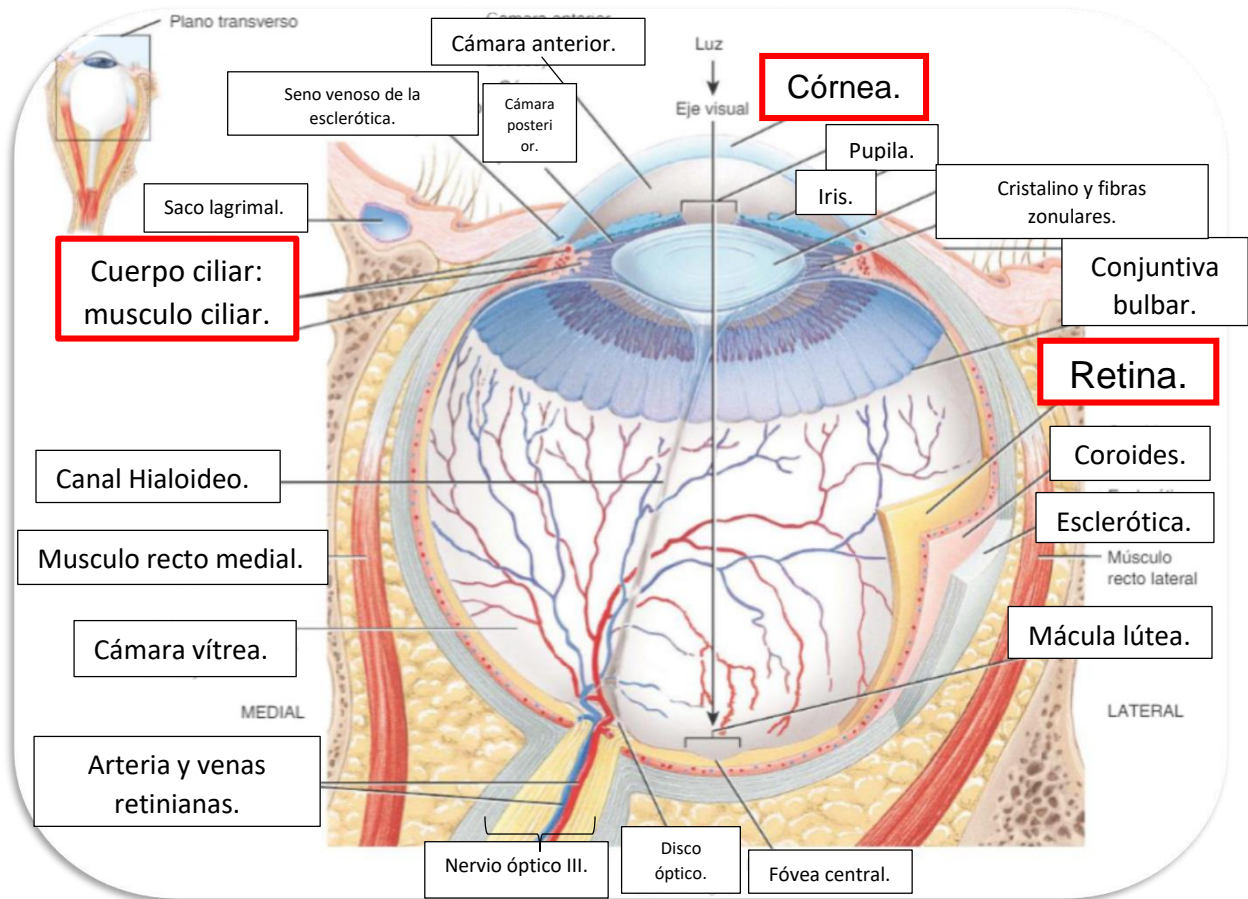


Figura 8. Anatomía del globo ocular. Representación de las tres capas: túnica fibrosa, vascular y la retina. ⁽⁷⁾

2.3 Parámetros fisicoquímicos del globo ocular.

Hay tres factores fisicoquímicos del globo ocular que afectan la instilación de las formas farmacéuticas al momento de administrarse, los cuales son: pH, osmolalidad y viscosidad de las lágrimas. ⁽⁸⁾

2.3.1 pH lagrimal.

El pH de las lágrimas tiene gran importancia, ya que está en relación con la función fisiológica que desempeña en el ojo. Los valores del pH lagrimal sufren un incremento (alcalinidad) en casos de patologías oculares y ojo seco, así como también con el porte de lentes de contacto y con la edad, siendo este aumento más marcado en el sexo femenino a partir de los 45 años. Si bien el rango de pH tolerado oscila entre 6,6 y 7,8 unidades de pH, en colirios, baños oculares y pomadas oculares, así como en las lágrimas artificiales, se debe optar por valores comprendidos entre 7,2 y 7,6, aproximadamente, ya que, de no estar entre esos valores, producen un cierto grado de malestar ocular que se incrementa en los usuarios de lentes de contacto. La contaminación ambiental disminuye el pH lagrimal por la acción acidificante del dióxido de azufre. ⁽⁸⁾

2.3.2 Viscosidad.

La película lagrimal estaría formada por una fina capa lipídica flotando en un gran lago acuoso, con elementos de mucina con concentración creciente hacia la superficie corneo-conjuntival. La lágrima posee una viscosidad superior a la del agua, debido a los componentes que la integran, principalmente en la fase mucínica (por la presencia de ácido siálico) y también, en menor medida, en la fase lipídica (que tiene una viscosidad ligeramente mayor que la fase acuosa o serosa). ⁽⁸⁾

2.3.3 Osmolalidad.

La osmolalidad de las lágrimas es un parámetro fisicoquímico de considerable importancia, dado que sus valores reflejan el grado de intercambio de agua y solutos entre la lágrima y la córnea. La osmolalidad lagrimal en condiciones normales, con los ojos abiertos, se aproxima a la de una solución de NaCl al 0,9% (310 mOsm/kg), mientras que durante el sueño o cuando los párpados permanecen cerrados largo tiempo, no se produce evaporación de las lágrimas descendiendo la osmolalidad hasta 285 mOsm/kg. Las soluciones hipotónicas incrementan la permeabilidad del epitelio corneal, induciendo un flujo de agua y ciertas sustancias disueltas hacia el interior de la córnea. La presión osmótica de una mezcla de lágrimas y fármaco instilado, depende mayoritariamente, de la osmolalidad de la solución que se instila. Soluciones de osmolalidad inferior a 266 o superiores a 640 mOsm/kg, producen irritación ocular. ⁽⁸⁾

2.3.4 Composición de las lágrimas.

Las sustancias bioquímicas que se encuentran en las lágrimas son producidas por diferentes mecanismos y vertidas en la carúncula lagrimal; los tipos de sustancias se van a dividir en tres tipos: ⁽⁸⁾

1. Componentes de la fase lipídica: La delgada capa de lípidos que recubre la película lagrimal hace que la proporción de los lípidos sea baja. Entre los componentes más importantes son: ésteres céricos de cadena larga, triglicéridos, ácidos grasos libres, colesterol, fosfolípidos, prostaglandinas, glucolípidos y cuerpos cetónicos.
2. Componentes de la fase serosa o acuosa: Constituye el componente mayoritario de las lágrimas, siendo el agua el elemento principal (98 %) y en la que están disueltos electrolitos (sodio, potasio, magnesio, calcio, cloro y bicarbonato), proteínas (albúmina, transferrina, microglobulinas, lisozima, lactotransferrina) y la IgA de secreción.
3. Componentes de la fase mucina: La mucina es el componente mayoritario, con proteínas, carbohidratos, electrolitos, enzimas y pequeñas cantidades de lípidos. Tiene una gran importancia en la lubricación de la córnea, porque convierte su superficie hidrófoba en hidrófila.

2.4 Propiedades de la Dexametasona.

La Dexametasona de fosfato sódico es un corticoesteroide con actividad principal glucocorticoide. Los glucocorticoides se han convertido en fármacos de importancia para el tratamiento de muchos trastornos inflamatorios, inmunitarios, hematológicos y de mayor importancia en las enfermedades oculares; de este modo se ha llevado una extensa investigación en el desarrollo de síntesis y caracterizaciones de formulaciones de la dexametasona en la industria farmacéutica, en la figura 9 se muestra la estructura de la molécula de fosfato de dexametasona siendo el Flúor el elemento característico de este glucocorticoide. ⁽⁹⁾

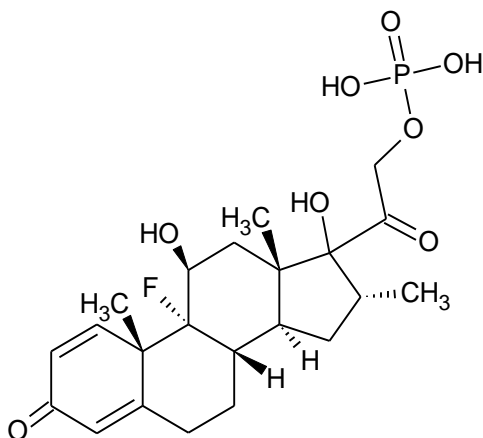


Figura 9. Estructura de la molécula de fosfato de Dexametasona. ⁽⁹⁾

2.4.1 Absorción y distribución.

La absorción de los glucocorticoides es a nivel general a partir de aplicación local, como serían los espacios sinoviales, el saco conjuntival, la piel y las vías respiratorias. Las proteínas transportadoras de la Dexametasona son dos proteínas plasmáticas: la globulina también llamada transcortina (CBG) y la albumina. ⁽⁹⁾

2.4.2 Excreción.

Todos los esteroides corticosuprarrenales sintéticos o biológicamente activos tienen un doble enlace en la posición 4,5 y un grupo cetónico en la posición C3 o carbono 3. Por norma general, la adición de oxígeno o hidrógeno, llevarán a cabo la formación de un derivado más hidrosoluble, de este modo en el hígado y en sitios extrahepáticos se reduce el doble enlace 4,5 y se genera un compuesto inactivo, mientras la reducción subsecuente del grupo cetónico en la posición 3 hasta el derivado 3 hidroxilo, solo se produce en el hígado. Posteriormente la reducción del anillo A, es conjugada con sulfatos o glucurónido por medio de reacciones enzimáticas que suceden en el hígado y menor extensión en el riñón. En la figura 10 se puede observar la estructura de la dexametasona y las posiciones de los carbonos y la ubicación de los anillos, para observar los grupos cetónicos que se reducen a hidroxilos y la molécula se convierte hidrosoluble. ⁽⁹⁾ Se puede observar en la figura 10 la estructura de la dexametasona las posiciones de los carbonos y la ubicación de los anillos, para observar los grupos cetónicos que se reducen a hidroxilos y la molécula se convierte más hidrosoluble.

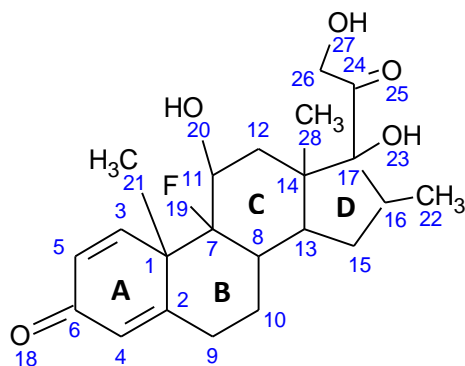


Figura 10. Estructura y nomenclatura de la dexametasona. ⁽⁹⁾

2.4.3 Enfermedades oftálmicas.

La Dexametasona comúnmente suele utilizarse para suprimir la inflamación del ojo y conservar la visión. La receta típica incluye una solución de fosfato sódico de Dexametasona al 0.1% con aplicación de dos gotas por 4 horas. Normalmente está

indicado para condiciones inflamatorias del segmento anterior del globo ocular, como algunos ejemplos son conjuntivitis alérgica, uveítis, epiescleritis, escleritis, flictenulosis, queratitis puntiforme superficial, queratitis intersticial, conjuntivitis venal e inflamación posoperatoria. ⁽⁹⁾

Una mejor estrategia de la administración de fármacos en la superficie del ojo es prolongar el lapso dentro del fondo del saco para facilitar la absorción del medicamento. Lo que se busca es que llegue una dosis sostenida del fármaco durante varios meses, con el menor número de niveles máximos en el suministro del medicamento. ⁽⁹⁾

2.4.4 Mecanismo de acción de la Dexametasona.

La molécula entra a una célula diana, este se une a una proteína receptora citoplasmática formando un complejo. Este complejo entonces entra al núcleo y se une al DNA, en el cual controla la transcripción de genes específicos que controlan la producción de RNA. Este resultado cambia la producción de proteínas, así controlando la respuesta de una célula particular a corticoesteroides. ⁽¹⁰⁾

Los corticoesteroides son antiinflamatorios e inmunosupresores debido a los siguientes mecanismos.

- Los corticoesteroides incrementan la producción de neutrófilos en la médula del hueso, decrece la adherencia al endotelio vascular y previene la migración al sitio de inflamación.
- Los corticoesteroides no son citotóxicos a linfocitos. En lugar de eso, ellos redistribuyen los linfocitos especiales y los linfocitos T del espacio intravascular a tejidos extravasculares como el bazo, médula del hueso y nódulos linfáticos causando linfocitopenia.
- También reducen la circulación de eosinófilos, basófilos y monocitos.
- Ellos decrecen la actividad bactericida de macrófagos y monocitos.
- Los corticoesteroides estabilizan el mástil celular y membranas de células basófilas, así inhiben la desgranulación de esas células y la liberación de mediadores inflamatorios como la histamina, bradiquinina, y sustancias de anafilaxis de reacción lenta (SRS-A).
- Los corticoesteroides alteran a las células mediadoras de respuesta inmune por prevenir la migración de macrófagos.
- Inhiben la transcripción de citoquinas lo cual son vitales para la inflamación crónica como Interleucina 1 (IL-1), Factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alpha) y estimulantes de colonias como GM-CSF.
- Inhiben la enzima fosfolipasa A, así previenen la conversión de fosfolípidos a ácido araquidónico, por lo tanto, bloquean la síntesis de prostaglandinas.

- También reducen la permeabilidad de la capilaridad y vasodilatación en inflamación aguda, como resultado de lo cual, disminuye la fuga de fluidos, proteínas y células inflamatorias.

Efectos secundarios: los efectos adversos de terapia con corticoesteroides periocular y tópica consisten en exacerbación o desarrollo de queratitis microbiana, que incluye la reactivación de herpes simplex, queratitis, hipertensión ocular, que incluye el desarrollo de glaucoma de ángulo abierto y raramente formación de cataratas, esto debido a una alta dosis de este fármaco o una mala administración del fármaco. ⁽¹⁰⁾

2.4.5 Aplicaciones terapéuticas de los glucocorticoides.

Se utilizan para tratar casos graves de alergia ocular, uveítis anterior, cuadros inflamatorios externos del ojo asociados a algunas infecciones y penfigoide cicatrizal ocular, así como la inflamación postoperatoria después de cirugía refractiva, corneal o intraocular. ⁽¹¹⁾

2.5 Requerimientos de la liberación óptima del fármaco en la cámara anterior.

El sistema de liberación ideal de fármaco en la cámara anterior debería de proporcionar fármaco al tejido blanco a velocidades adaptadas u óptimas y relativamente fáciles de usar. Para el caso de la liberación de fármacos oftálmicos, es importante asegurar que el sistema sea biocompatible (excipientes), que el fármaco sea absorbido, fácil de administrar, cómodo, y no tener efectos adversos en visión o funciones normales del ojo como el parpadeo. ⁽⁵⁾

En adición al significativo incremento en la biodisponibilidad, las lentillas poliméricas presentan otros variados beneficios para la liberación de fármacos oftálmicos como son el mejoramiento de la comodidad para el paciente. La falta de comodidad de una forma farmacéutica en el ojo para el paciente es considerada el talón de Aquiles. La incomodidad de las películas poliméricas se convierten en un punto crítico de calidad, para las enfermedades crónicas o para las enfermedades que requieran varias administraciones repetitivas en el ojo. La elución del fármaco oftálmico debería ser aún más benéfica para tratamientos de enfermedades que requieren múltiples administraciones cada día, como una forma farmacéutica diseñada que pueda liberar el fármaco por un periodo de tiempo extendido, por lo tanto, eliminar la necesidad de múltiples administraciones de dosis en un día, es importante para la comodidad del paciente. De este modo, las lentillas poliméricas pueden generar un mejoramiento en la farmacocinética comparado con las gotas, lo cual da solo un bolo de fármaco por cada administración. Finalmente, las propiedades de biodegradación de las lentillas poliméricas deberían también eliminar la necesidad de preocuparse por la degradación de los polímeros, debido a que sus metabolitos no son tóxicos. ⁽⁴⁾

2.5.1 Estimaciones de biodisponibilidad para lentes de contacto.

Uno de los principales beneficios de usar las lentillas poliméricas es el mejoramiento significativo de biodisponibilidad en la córnea. Las medidas de transición de la concentración del fármaco en el tejido ocular después de la inserción de las lentillas poliméricas cargados con el fármaco en el ojo no han sido reportadas para varios fármacos, por lo tanto, la medida exacta de la biodisponibilidad no ha sido demostrada. Sin embargo, modelos detallados de transporte de fármacos en el ojo han sido desarrollados para predecir la biodisponibilidad con valores calculados con rangos de 30 a 70%, los cuales son mayores en orden de magnitud que aquellos para gotas. El mejoramiento de la biodisponibilidad es esencial debido a la localización de la película polimérica en la inmediata vecindad de la córnea con una capa delgada de fluidos, llamada película polimérica post-lagrimal (POLTF). Adicionalmente hay una capa delgada en el lado anterior de los lentes entre aire y la película, llamada película polimérica pre-lagrimal (PLTF), se puede observar en la figura 11 la ubicación de estas secciones del ojo al momento de colocarse la película polimérica. La liberación del fármaco en el POLTF puede difundir dentro de la córnea o difundirse radialmente hacia a fuera para alcanzar el lago de lágrimas. El fármaco difundido dentro la córnea tiene que superar la barrera del epitelio corneal hasta a alcanzar el estroma, y entonces difundirse a través de esta capa similar al agua para alcanzar el endotelio. Finalmente, la molécula transportadora del fármaco cruza el endotelio hasta alcanzar la cámara anterior, la cual da mínima resistencia a transportadores de masa debido a la mezcla convectiva. ⁽⁶⁾

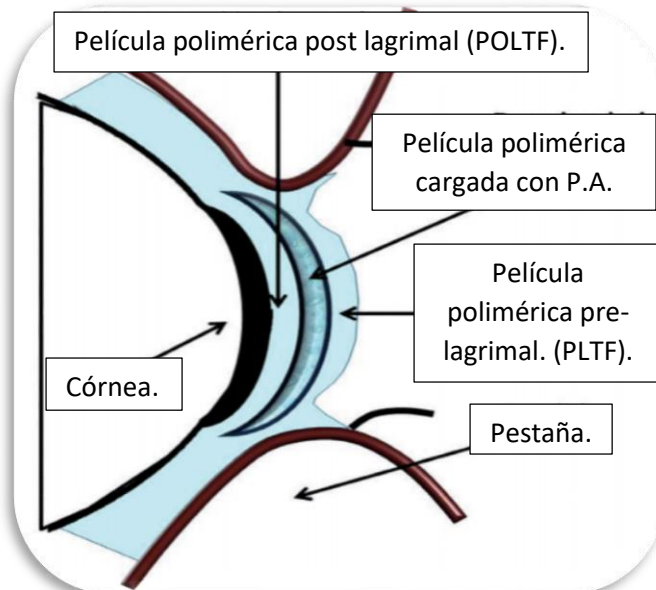


Figura 11. Representación de las zonas del ojo al momento de colocarse la película polimérica oftálmica. ⁽⁴⁾

2.5.2 La absorción de fármacos por vía ocular.

Hay dos vías para absorción ocular, la ruta corneal y la ruta de conjuntiva/esclerótica. La absorción conjuntiva no es beneficiosa y constituye una pérdida adicional seguida de la instilación de una dosis tópica. ⁽¹²⁾

- La ruta corneal es frecuentemente considerada la vía para absorción ocular. Muchos fármacos cruzan esta membrana dentro del tejido intraocular ya sea por difusión paracelular y transcelular. Fármacos lipofílicos son transportados por la ruta transcelular y los fármacos hidrofílicos penetran principalmente mediante la ruta paracelular. La córnea consta de tres capas, epitelio, estroma medio y el endotelio. El epitelio y el endotelio son barreras ricas en lípidos, haciendo una barrera a la permeación de sustancias polares. Mientras que el estroma es una capa hidrofílica que contiene de 70% a 80% de agua, siendo una barrera de permeación de sustancias no polares. ⁽¹³⁾
- La ruta no corneal implica la penetración a través de la conjuntiva y la esclerótica dentro del tejido intraocular. Hay tres rutas para la penetración del fármaco a través de la esclerótica:
 - a) Mediante espacios perivasculares.
 - b) Mediante medio acuoso de gel como mucopolisacáridos.
 - c) Mediante espacios vacíos entre redes de colágeno.

La ruta no corneal usualmente no es provechosa, como ruta para la penetración de fármacos en la superficie ocular, más allá del limbo de la esclerótica y la córnea; el fármaco es capturado por canales de capilares locales y removido a circulación general. ⁽¹²⁾

2.5.3 Absorción de los fármacos en la superficie del ojo.

La rapidez y la extensión de la absorción del fármaco dependen del lapso que permanezca en el fondo del saco y la capa de lágrimas precorneales, también por la eliminación por el drenaje nasolagrimal, la unión del fármaco a las proteínas de las lágrimas, el metabolismo del mismo por proteínas de las lágrimas y tejidos, la difusión por la córnea y por la conjuntiva. Las vías buscadas para obtener efectos oculares localizados de un fármaco son las de absorción transcorneal y transconjuntival/escleral. Se define como lapso de espera el perdido entre la instilación del fármaco y su aparición en el humor acuoso. Otros factores que intervienen en la capacidad de difusión de un fármaco son el tamaño de sus moléculas, su estructura química y su configuración estérica. ⁽⁹⁾

Distribución de los fármacos oculares: después de la absorción transcorneal, el fármaco se acumula en el humor acuoso y de esa zona es distribuido a estructuras

intraoculares, y es posible que también a la circulación general por la red trabecular.⁽⁹⁾

Metabolismo de los fármacos oculares: la biotransformación enzimática de los fármacos oftálmicos puede ser importante porque se encuentran en el ojo diversas enzimas, como esterasas, oxidoreductasas, enzimas lisosómicas, peptidasas, transferasas de glucurónido y sulfato, enzimas conjugadoras de glutatión, catecol-O-metil transferasa, monoaminooxidasas, y 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa.⁽⁹⁾

2.6 Consideraciones en el diseño y desarrollo de lentillas poliméricas.

La anatomía y fisiología del ojo tiene una influencia directa en el diseño de los sistemas de liberación oftálmica, por lo tanto, es de gran importancia tener claros los puntos críticos de calidad o factores que podrían afectar en el diseño de las lentillas poliméricas. De este modo las consideraciones deben de ser enfocadas al cuidado y el buen funcionamiento del ojo al momento de ser colocados las lentillas.

⁽¹⁴⁾ Los factores más relevantes que se proponen en este proyecto son:

- Mucodhesión.
- pH.
- Desintegración de las películas.
- Resistencia a la ruptura.

También se tomó en cuenta la prueba de liberación del fármaco para la formulación óptima que arrojó el diseño de experimentos en Statgraphics, debido a que es un factor intrínseco de la forma farmacéutica.

2.6.1 Comportamiento de estrés-tensión (ruptura) de materiales poliméricos.

Las propiedades mecánicas juegan un rol crucial en la integridad física de las formas farmacéuticas en general. La medida de la resistencia a la tracción es obtenida mediante la fuerza de la película como tensión dimétrica o fuerza de desgarre. Al igual que otros sólidos, los polímeros son determinados por la fractura, dado que la fractura determina el rango de uso de una película polimérica. Las muestras en este proyecto son las películas poliméricas, estas son sometidas a una prueba de estiramiento hasta que se rompen y la tensión necesaria, representa la resistencia de ruptura o tensión de los polímeros⁽¹⁶⁾. Esta prueba no solo nos da una indicación de la elasticidad y fuerza de la película, también de la dureza de este. Es importante mencionar que las concentraciones de los polímeros mezclados proporcionarán un diferente comportamiento de estrés-tensión en comparación de un solo polímero, así como otros factores como condiciones ambientales y parámetros de prueba experimental.⁽¹⁵⁾

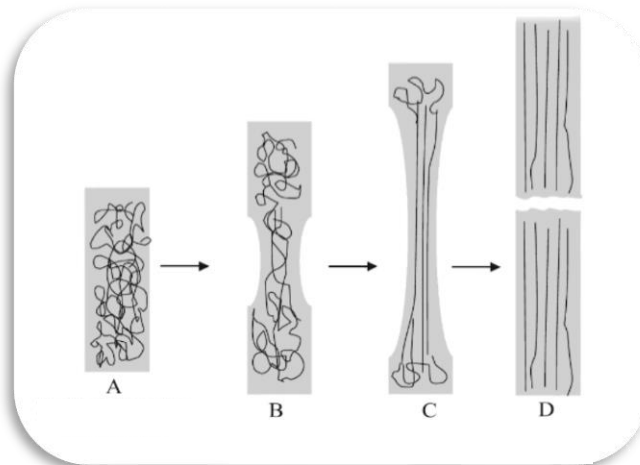


Figura 12. Representación del cambio de una película polimérica al momento de colocarse en el Texturómetro.
 A) Deformación elástica. B) Punto de rendimiento. C) Deformación plástica. D) Ruptura.

En la figura 12 se muestra una representación de la deformación de una película polimérica al realizarse una prueba de ruptura o tensión en el texturómetro, cabe destacar que existen diversos métodos para medir este tipo de propiedad mecánica de los materiales, en el cual este método es de acuerdo a la sociedad americana para la guía de prueba de materiales, armonizada con la ISO 527-1:2012. ⁽¹⁴⁾

2.6.3 Determinación de pH.

Como anteriormente se había mencionado en las propiedades fisicoquímicas del globo ocular, el pH de las lágrimas tiene gran importancia en el desarrollo de formas farmacéuticas oculares, debido a las funciones que desempeña esta propiedad en el ojo. Mantener la homeostasis, hidratación del ojo y evitar la entrada de cuerpos extraños en el globo ocular, son las propiedades que caracterizan el valor promedio del pH lagrimal ⁽⁸⁾ se puede observar en la figura 13 que hay un límite que provoca resequedad en el ojo y el promedio del pH óptimo, se puede observar en la figura 13 que hay un límite que provoca resequedad en el ojo y el promedio del pH óptimo. Es indispensable que las lentillas poliméricas tengan un pH óptimo al elaborarlas, para evitar cambios bruscos en el rango de pH tolerado. Además, el rango de pH puede afectar otras propiedades indispensables para la función óptima de la liberación, debido a que la carga neta en la superficie del mucus y el polímero varía con el pH del entorno del medio, el pH del medio afecta la disociación de los grupos funcionales de carbohidratos y aminoácidos en los polipéptidos mucosos, de este modo se afecta la adhesión y disolución del polímero en la mucosa y por lo tanto la liberación del fármaco. ⁽¹⁶⁾

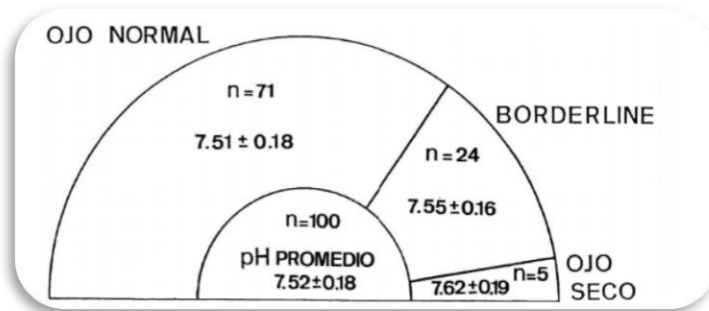


Figura 13. Valores promedio del pH lagrimal. ⁽⁸⁾

2.6.4 Sistemas poliméricos mucoadhesivos.

Los polímeros son macromoléculas capaces de retener la medicación en el área precorneal para establecer interacciones fisicoquímicas con la capa cubierta de mucina del epitelio corneal. Existen tres tipos de polímeros de acuerdo a su origen, los cuales son: naturales, sintéticos y semisintéticos. Polímeros como hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, polivinilo alcohol, ácido poliacrílico, polietilenglicoles, quitosán y ácido hialurónico, han demostrado ser polímeros que poseen buenas propiedades mucoadhesivas. ⁽¹⁶⁾

2.6.4.1 Mucoadhesión y bioadhesión definiciones.

El término de bioadhesión es definido como el estado en el cual dos superficies biológicas o una biológica y una superficie sintética son retenidas por un periodo extendido de tiempo por fuerzas interfaciales. En las ciencias farmacéuticas, cuando el fenómeno de adhesión es asociado con superficies biológicas cubiertas por una capa mucosa, el término apropiado es mucoadhesión: el cual representa la adhesión entre una macromolécula natural o sintética en una superficie epitelial. ⁽¹⁶⁾

2.6.4.2 Mucus y mucosa.

El mucus es una capa de gel adherido a la mucosa de la cual es secretada. Este actúa como una capa de lubricación y mantiene el balance de agua entre el lumen y el epitelio, también este influye en la respuesta inmune, además, la capa mucosa es mediadora de la interacción entre el ambiente externo y las células epiteliales. ⁽¹⁷⁾

Mucus es una dispersión de agua, en el cual sus principales componentes son glicoproteínas de mucina y lípidos (0.5-5%), sales inorgánicas (0.5-1%), y proteínas libres (1%). El agua contenida en esta dispersión es de 95%. La composición puede variar dependiendo del origen y el rol del mucus y de la salud del individuo. ⁽¹⁷⁾

La principal glicoproteína que mantiene la adhesión es la mucina, la mucina es de la familia de las glicoproteínas que tiene como característica un alto peso molecular, de un rango de 1.000 a 40.000 kDa. Las mucinas poseen una estructura de alto contenido de serina y treonina, con cadenas laterales de oligosacáridos. Los oligosacáridos cuentan con un 50-80% del peso seco de la mucina. Los principales oligosacáridos son glucosa, galactosa, N-acetilglucosamina, N-acetilgalactosamina y fructosa, además existen uniones por medio de enlaces de sulfuro con esteres de sulfato y restos de ácido siálico que eventualmente son orto-acetilados. ⁽¹⁷⁾

2.6.4.2.1 Mecanismo de la mucoadhesión.

La formación de la unión mucoadhesiva, entre un material mucoadhesivo y una membrana mucosa, requiere de tres pasos sucesivos. ^{(17) (18)}

1. Estado de contacto: contacto íntimo entre el polímero mucoadhesivo y la membrana mucosa.
2. Estado de interpenetración: interdifusión de la cadena polimérica dentro de la capa mucosa hacia la extensión del área de contacto.
3. Estado de consolidación: formación de interacciones mecánicas y químicas, responsables de la consolidación y fortalecimiento de la unión mucoadhesiva, la cual resulta una prolongada adhesión.

En la figura 14 se representa el proceso de interacción entre la mucosa y el polímero mucoadhesivo, en donde las cadenas de la mucina interaccionan con las del polímero para realizar una mucoadhesión efectiva.

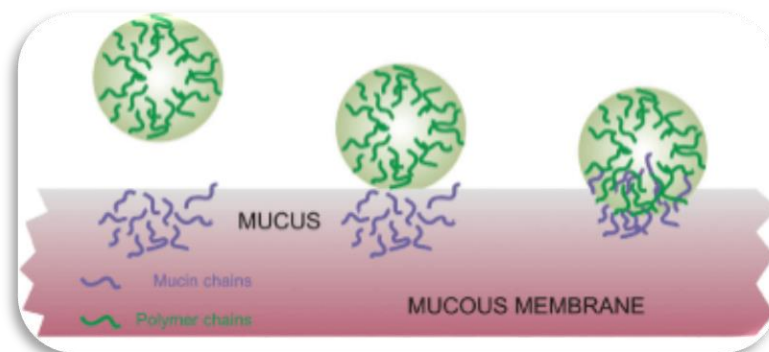


Figura 14. Resultado de interacciones secundarias de la interdifusión de las cadenas poliméricas de dispositivos bioadhesivos y de la mucosa. ⁽¹⁸⁾

2.6.4.2.2 Teorías de la mucoadhesión.

Diferentes teorías fueron desarrolladas para explicar el fenómeno de mucoadhesión; los más recurridos son: electrónico, adsorción, mecánico, difusión, humedad y teoría de fractura. ⁽¹⁷⁾

Teoría electrónica:

Asume que un electrón se transfiere entre el adhesivo y la capa mucosa como un resultado de la diferencia en su estructura electrónica, con la formación de una doble capa eléctrica a la interface de la mucosa adhesiva. El electrón transferido cruza esta doble capa eléctrica que determina la fuerza atractiva y, por lo tanto, la mucoadhesión. ⁽¹⁶⁾

Teoría de la adsorción:

Explica a la mucoadhesión en términos de fuerzas de superficie secundaria como la fuerza de Van der Waals, puentes de hidrógeno e interacciones hidrófobas. Esta teoría explica las propiedades mucoadhesivas de algunos materiales hidrófobos con pobres propiedades afinidades químicas para la capa mucosa hidrofílica. ⁽¹⁷⁾

Teoría mecánica:

Asume que la adhesión es debido a un asentamiento del polímero dentro de las irregularidades de una superficie áspera. Como una superficie incrementa el área de contacto entre el adhesivo y la mucosa proporcionando un alto lugar disponible para la interacción. ⁽¹⁷⁾

Teoría de difusión:

Explica la mucoadhesión con una difusión del polímero adhesivo dentro de la capa mucosa a una profundidad suficiente para crear una capa adhesiva semipermanente. Este proceso está influenciado por la longitud de la cadena del polímero adhesivo tanto como por su coeficiente de difusión lo cual determina el gradiente de concentración y consecuentemente la profundidad de la capa. La buena solubilidad del adhesivo dentro de la capa mucosa es una característica adicional que influye en la mucoadhesión. ⁽¹⁷⁾

Teoría de la humedad:

Desarrollada para adhesivos líquidos, considerada la energía interfacial de la mucosa y el polímero adhesivo. El factor clave es la capacidad del adhesivo a una espontánea difusión en una superficie, que a su vez es influenciado por su afinidad por la capa mucosa ⁽¹⁷⁾. El ángulo de contacto es una técnica para determinar la extensión de los adhesivos líquidos, un ángulo de cero o cercano a cero tiene una buena extensibilidad y por lo tanto una mayor mucoadhesión, como se puede ver en la figura 15 ⁽¹⁸⁾.

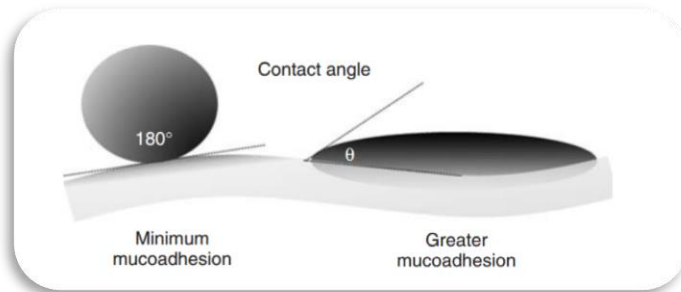


Figura 15. Correlación entre ángulo de contacto y fuerza de mucoadhesión. ⁽¹⁶⁾

Teoría de fractura:

Considera la fuerza requerida para la separación de la mucoadhesión. La fractura se considera igual a la fuerza adhesiva y se supone que ocurre en la interface mucoadhesiva. Esta teoría no tiene en cuenta la inclusión de las cadenas de los polímeros dentro de la superficie epitelial y es solo aplicable a materiales bioadhesivos rígidos o semirrígidos. ⁽¹⁷⁾

Sin embargo, el proceso de mucoadhesión es demasiado complejo para ser explicado por alguna de estas teorías, por lo que hay dos pasos que se involucran en el proceso, es decir el contacto y la consolidación que se observan en la figura "16". El polímero adhesivo y el mucus (mucosa epitelial) están libremente en contacto entre sí, algunas veces bajo fuerzas externas como son los movimientos peristálticos, movimientos de fluidos orgánicos o movimientos Brownianos. Como resultado, ambas fuerzas electrostáticas repulsivas y atractivas actuarán, pero solamente se iniciará la adhesión cuando las fuerzas repulsivas sean superadas. Durante la consolidación, la humedad activará y plastificará el material adhesivo, facilitando la formación de enlaces de hidrógeno y de Van der Waals. ⁽¹⁷⁾

La aplicabilidad de las diferentes teorías depende de las propiedades fisicoquímicas de los adhesivos considerados y del substrato biológico, dependiendo de la mucosa y continuidad de la capa mucosa.

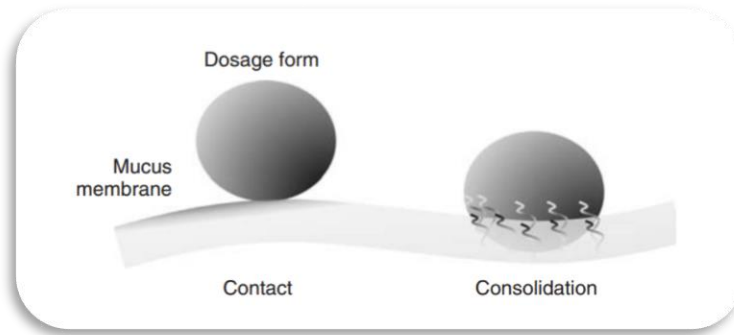


Figura 16. Pasos de contacto y consolidación en el proceso de mucoadhesión.⁽¹⁶⁾

2.6.4.2 Factores que influyen en la mucoadhesión.

La mucoadhesión es influenciada por dos condiciones, las propiedades intrínsecas del material adhesivo y las condiciones ambientales donde ocurre la mucoadhesión.

Las propiedades del substrato biológico pueden expresar diferentes propiedades mucoadhesivas, debido al grado de queratinización y humectación de los carbohidratos expresados por la superficie mucosal. También la aspereza y la hidratación del substrato biológico pueden influenciar en este.⁽¹⁶⁾

Mientras que las propiedades intrínsecas del material adhesivo tendrán una mayor mucoadhesión de acuerdo a la presencia de los grupos funcionales que se presenten en la cadena, que sean capaces de formar puentes de hidrógeno y un aumento de densidad de carga. Los grupos funcionales más comunes que proporcionan la formación de puentes de hidrógeno son los grupos carboxílicos, hidroxilos, aminos y sulfatos, que dependiendo del pH del sustrato serán las interacciones iónicas. Otra propiedad intrínseca del polímero es la concentración, el incremento en la concentración favorece la cohesión del polímero, afectando la extensión de la interpenetración y la intensidad de la unión mucoadhesiva.⁽¹⁷⁾

2.7 Modelos matemáticos para pruebas de liberación.

Esta prueba es de gran relevancia para la caracterización de una forma farmacéutica en general, debido a que nos proporciona información del posible comportamiento de la liberación del fármaco *In Vivo*, además de asegurar el diseño óptimo de la formulación y conocer el tipo de mecanismo de liberación que tiene el fármaco en este tipo de dispositivo. Los valores que nos otorga esta prueba, pueden ser analizados cuantitativamente, mediante el uso de fórmulas matemáticas, que nos representan el tipo de sistema de liberación que tiene la película polimérica oftálmica en este caso⁽¹⁹⁾.

Antes de en mencionar los modelos matemáticos se deben de conocer los tipos de mecanismos de liberación en que se clasifican. En los cuales son los siguientes.

- Control químico.
- Control osmótico.
- Difusión controlada.
- Control por hinchabilidad o disolución.

En la figura 17 se ve representado los tipos de mecanismo de liberación en general, dependiendo del tipo de matriz (composición de polímero) será el tipo de liberación. (20)

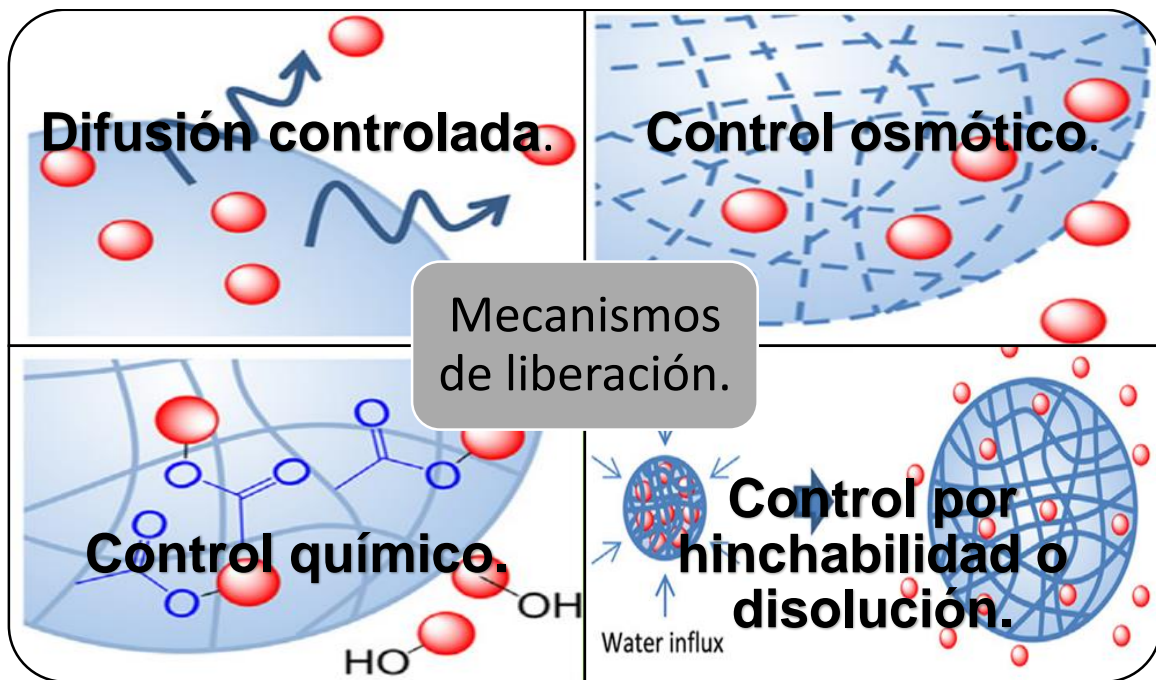


Figura 17. Tipos de mecanismos de liberación. (20)

Existen diversos modelos matemáticos que describen el tipo de sistema de liberación de las formas farmacéuticas, que ayudaran a describir un supuesto comportamiento In Vivo. (21)

2.7.1 Modelo de orden cero.

Es utilizado cuando la disolución del fármaco de una forma farmacéutica no disgrega y libera lentamente el fármaco, puede ser representado por la siguiente ecuación. (21)

$$\text{Ecuación 1. } W_0 - W_t = Kt$$

Donde W_0 es la cantidad inicial del fármaco en la forma farmacéutica, "t" es el tiempo y "K" es la constante de proporcionalidad.

2.7.2 Modelo de primer orden.

Este modelo ha sido utilizado para describir la absorción y eliminación de algunos fármacos, sin embargo, es difícil de conceptualizar este mecanismo en bases teóricas. Este fenómeno de disolución de una partícula sólida en un medio líquido implica una acción de superficie, como puede verse por la ecuación de Noyes-Whitney que se observa Ecuación 2. ⁽²¹⁾

$$\text{Ecuación 2. } \frac{dC}{dt} = k(C_s - C_b)$$

2.7.3 Modelo de Higuchi.

Este es el primer modelo matemático que describe la liberación de un sistema matricial, propuesto por Higuchi en 1960. Este modelo es basado en diferentes hipótesis, en la concentración inicial del fármaco en la matriz es mucho más que la solubilidad del fármaco, la difusión del fármaco toma lugar solo en una dimensión, que las partículas del fármaco son mucho más pequeñas que el grosor del sistema, que la hinchabilidad de la matriz y la disolución son menos despreciables, la difusividad del fármaco es constante y que las condiciones perfectas de Sink siempre se logran en el entorno de la liberación. El estudio de liberación de un sistema plano tiene una matriz homogénea que puede ser obtenida por la ecuación 3. ⁽²¹⁾

$$\text{Ecuación 3. } f_t = Q = A\sqrt{D(2C - C_s)C_s t}$$

Donde Q es la cantidad de fármaco liberado en el tiempo "t" por unidad de área "A", "D" es el coeficiente de difusión del fármaco, "C" es la concentración inicial del fármaco y C_s es la solubilidad del fármaco en la matriz. Esta ecuación es válida durante todo el tiempo, excepto cuando el total del fármaco en el sistema terapéutico es alcanzado. Para estudiar la disolución de un sistema matricial plano heterogéneo, donde la concentración del fármaco en la matriz es más baja que su solubilidad y la liberación ocurre a través de los poros de la matriz, la expresión estará dada por la siguiente ecuación: ⁽²¹⁾

$$\text{Ecuación 4. } f_t = Q = \sqrt{D\delta/\tau(2C - \delta C_s)t}$$

Donde "D" es el coeficiente de difusión de la molécula del fármaco en el solvente, δ es la porosidad de la matriz, τ es la tortuosidad de la matriz y Q, A, C_s y t tienen el mismo significado que la anterior ecuación. Se sabe que la tortuosidad son las dimensiones de radio, la derivación de los poros, los canales en la matriz y la porosidad que está en función de la matriz que existe como poros o canales, de la cual penetra el líquido para liberar de fármaco de la matriz granular. Una general

manera de esto es posiblemente simplificarlo con el modelo de Higuchi con la siguiente ecuación. ⁽²¹⁾

$$\text{Ecuación 5. } f_t = Q = K_H \sqrt{t}$$

El modelo de Higuchi describe la liberación de fármacos como un proceso de difusión basado en las leyes de Fick. Está relacionado con varios tipos de formas farmacéuticas de liberación modificada, como sistemas transdérmicos y tabletas matriciales con fármacos solubles al agua. ⁽²¹⁾

2.7.4 Modelo de Weibull.

La ecuación de Weibull puede ser aplicada a casi todo tipo de curvas de disolución. Esta ecuación expresa la acumulación de fracción de fármaco en solución y es dado por la ecuación siguiente. ⁽²¹⁾

$$\text{Ecuación 6. } M = M_0 [1 - e^{-(t-T/a)^b}] \equiv \frac{m_t}{m_\infty} = 1 - e^{(-at^b)}$$

Donde M es la cantidad de fármaco disuelto en función del tiempo "t". M_0 es el total de fármaco que será liberado. T es considerado el tiempo de demora medido como resultado del proceso de disolución. "a" denota una escala del parámetro que describe la dependencia del tiempo, mientras que "b" describe la forma de la progresión de la curva de disolución. La ecuación se puede arreglar dentro de una forma logarítmica para linealizarse ⁽²¹⁾.

$$\text{Ecuación 7. } \ln[-\ln(1 - \frac{m_t}{m_\infty})] = \ln a + b \ln t$$

El proceso para llegar a la ecuación de Weibull linealizada (7) es la siguiente:

$$\text{Ecuación 8. } \frac{m_t}{m_\infty} = 1 - e^{(-at^b)}$$

$$\text{Ecuación 9. } 1 - \frac{m_t}{m_\infty} = e^{(-at^b)}$$

$$\text{Ecuación 10. } \ln(1 - \frac{m_t}{m_\infty}) = (-at^b)$$

$$\text{Ecuación 11. } -\ln(1 - \frac{m_t}{m_\infty}) = (at^b)$$

$$\text{Ecuación 12. } \ln[-\ln(1 - \frac{m_t}{m_\infty})] = \ln a + \ln t^b$$

$$\text{Ecuación 13. } \ln[-\ln(1 - \frac{m_t}{m_\infty})] = \ln a + b \ln t$$

2.7.5 Modelo de Korsmeyer-Peppas.

Korsmeyer y colaboradores derivaron una simple relación que describía la liberación del fármaco de una ecuación de un sistema polimérico. ⁽²¹⁾

$$\text{Ecuación 14. } ft = Kt^n$$

Donde ft es la fracción de la liberación de un fármaco a un cierto tiempo “ t ”, k es el tiempo constante de liberación y “ n ” es el exponente de liberación ⁽²²⁾. La difusión de una liberación controlada de un sistema polimérico con la forma de una hoja plana, del grosor “ δ ” puede ser representada por la siguiente ecuación. ⁽²¹⁾

$$\text{Ecuación 15. } \frac{\partial c}{\partial t} = D \left(\frac{\partial^2 c}{\partial x^2} \right)$$

Donde D es el coeficiente de difusión del fármaco. Una expresión más precisa puede obtenerse por pequeños valores de “ t ”. Entonces se tiene la siguiente ecuación.

$$\text{Ecuación 16. } \frac{M_t}{M_\infty} = 2 \left(\frac{Dt}{\delta^2} \right)^{\frac{1}{2}} = at^{\frac{1}{2}}$$

Entonces, si la difusión es el principal mecanismo de liberación de fármaco, una representación gráfica de la cantidad de liberación de fármaco, en las condiciones referidas, versus la raíz cuadrada del tiempo debería originar una línea recta. Bajo algunas situaciones experimentales el mecanismo de liberación se desvía de la ecuación Fickiana, siguiendo un comportamiento anómalo. En este caso una ecuación genérica puede ser utilizada. ⁽²¹⁾

$$\text{Ecuación 17. } \frac{M_t}{M_\infty} = at^n$$

De esta manera para linealizar la ecuación 17, aplicamos logaritmo natural y nos queda la siguiente ecuación.

$$\text{Ecuación 18. } \ln \frac{M_t}{M_\infty} = \ln k + n \ln t$$

Estos modelos han sido utilizados principalmente para predecir la liberación temporal del fármaco embebido en la matriz, también para asegurar el diseño óptimo de las formas farmacéuticas y entender el mecanismo de liberación que conlleva este tipo de dispositivo.

2.8 Tipos de formas farmacéuticas oftálmicas.

Tradicionalmente, las formas farmacéuticas oftálmicas han estado disponibles como soluciones o suspensiones acuosas y oleaginosas, administradas como gotas, geles, ungüentos o dispositivos sólidos. La selección de los tipos de formulación será dependiente de las propiedades del fármaco, por ejemplo, la solubilidad del

principio activo en el sistema acuoso. Otros factores serán requeridos como el objetivo de la concentración del principio activo a formular en la dosis y las condiciones del ojo que van a ser tratadas. En recientes años, se está investigando nuevos sistemas de liberación oftálmica que intentan mejorar la retención del principio activo en la córnea, reduciendo la frecuencia de administración para aumentar la comodidad de la forma farmacéutica. El desarrollo y características de varias formas farmacéuticas oftálmicas serán brevemente descritos abajo junto con las implicaciones para la formulación y diseño. ⁽²²⁾

2.8.1 Sistemas de liberación poliméricos oculares en general.

Numerosos polímeros han sido usados en el desarrollo de sistemas de liberación de fármacos. Estos sistemas permiten superar algunas limitaciones asociadas con administraciones tópicas y combinar funciones como: liberación controlada de medicamentos durante un largo periodo de tiempo, disminución de la pérdida de la dosis exacta del fármaco, efectos adversos y aumento del tiempo de residencia del fármaco en la película lagrimal o mucosa. Basado en las propiedades del material polimérico, los sistemas de liberación de fármacos pueden ser clasificado como no biodegradable o biodegradable. ⁽²³⁾

2.8.1.1 Sistemas de liberación biodegradables de fármacos poliméricos oculares.

El uso de polímeros biodegradables en la fabricación de sistemas de liberación de fármacos elimina la necesidad de una intervención quirúrgica para remover el dispositivo después de liberar todo el fármaco, ya que el dispositivo se degradará en productos no tóxicos. Los polímeros biodegradables pueden ser definidos como aquellos que sufren degradación macromolecular *In vivo* por hidrólisis o acción de enzimas, microorganismos o células. El término describe el proceso de biodegradación implicando la escisión de la cadena, las modificaciones del peso molecular y la solubilidad del polímero. Varios polímeros biodegradables, ya sean de origen natural o sintético, son usados para preparar estos sistemas poliméricos biodegradables oculares. ⁽²⁴⁾

Los polímeros sintéticos biodegradables pueden ser adaptados a varias composiciones y pesos moleculares. La velocidad de biodegradación de los polímeros es afectada por sus pesos moleculares. Generalmente, los polímeros con altos pesos moleculares presentan bajos perfiles de biodegradación. Por esta razón, la elección de polímeros a preparar estos sistemas podría ser realizado considerando las características del fármaco y la duración deseable de su liberación. Entre los polímeros más utilizados en este tipo de sistemas de liberación de fármacos son: polianhídridos, poli orto ésteres, derivados de celulosas y polivinilos de acetato. ⁽²⁴⁾

2.8.1.2 Sistemas de liberación no biodegradables de fármacos poliméricos oculares.

En oftalmología, las dos formas más comunes de administración de fármacos controlados implantables son los sistemas preparados a partir de polímeros no biodegradables sistemas tipo reservorio y sistemas tipos matriz, también llamados sistemas monolíticos. En este sistema tipo reservorio, una membrana encierra al fármaco, el grosor y la permeabilidad de esta membrana permite el control de la difusión del fármaco entre los tejidos circundantes. En el sistema matriz, el fármaco es absorbido en la superficie o es homogéneamente dispersado en la matriz polimérica y la liberación controlada es obtenida por la difusión del fármaco de la matriz. En ambos casos, la cinética de liberación es determinada por factores como el grosor de la membrana polimérica, el área de liberación, la forma del implante, características fisicoquímicas del fármaco y la naturaleza de las interacciones establecidas entre el polímero y el fármaco. Ejemplos de polímeros utilizados en estos tipos de sistemas de liberación de fármacos no biodegradables son: siliconas, acrilatos y sus copolímeros, etilenvinil acetato y uretanos. ⁽²⁴⁾

2.8.2 Soluciones.

Afortunadamente, muchos de los agentes terapéuticos utilizados en el ojo son solubles en agua o pueden ser formulados como sales solubles en agua y en concentraciones suficientemente altas para alcanzar una dosis terapéutica. En comparación con más sofisticados sistemas de multifase, las soluciones son preferidas porque ellas son generalmente más fáciles de manufacturarse y potencialmente proporcionan una mejor uniformidad de dosis. Sin embargo, las soluciones oftálmicas como es el caso de las gotas tienen una desventaja importante que es la facilidad de drenarse por los conductos lagrimales del ojo, con una considerable pérdida de principio activo. La inclusión del incremento de la viscosidad en la formulación, como compuestos poliméricos como Hidroxipropilmetilcelulosa y Poli vinil alcohol, pueden ser usados como agentes viscosantes de las lágrimas, lo cual decrece el drenaje y mantiene la solución en la superficie ocular, por lo tanto, prolonga la retención precorneal de las gotas en el ojo. Pero hay un inconveniente, productos de alta viscosidad pueden no ser muy tolerados por el ojo, por esta razón, muchas de estas formulaciones tienen un rango de 10 a 25 cP para la adición de agentes viscosantes. ⁽¹³⁾

2.8.3 Geles basados en agua.

Sistemas de liberación pueden ser desarrollados conteniendo polímeros que se someten un cambio de fase de líquido a semisólido como un resultado de cambios de temperatura, pH, o fuerza iónica en la película lagrimal. Estas formulaciones son líquidas antes de la administración, pero forman el gel al entrar en contacto con el ojo, debido a las propiedades de los polímeros que reaccionan al cambio de una propiedad física, polímeros como los carbómeros que son derivados del ácido

poliacrílico y los derivados de celulosa como el HPMC, son los más utilizados para este tipo de geles, que la mayor ventaja que ofrecen es el proporcionar tiempos de retención extendidos mediante las altas condiciones de viscosidad al momento de tener contacto con el ojo. ⁽¹³⁾

2.8.4 Suspensiones.

Suspensiones acuosas u oleosas en formulaciones de gotas puede ser considerada para fármacos que son pobremente solubles en agua o porque la estabilidad del fármaco es pobre en medio acuoso. La medida de la partícula podría ser reducida a menos de 10 μm para evitar la irritación de la superficie del ojo, permitiendo parpadear y evitar una excesiva lacrimación. Una de las ventajas de estas formulaciones oftálmicas es que incrementa el tiempo de residencia de la partícula en el ojo, permitiendo tiempo para la disolución en las lágrimas y un incremento en la biodisponibilidad del ojo. Pero tiene una desventaja, puede haber un incremento en el tamaño de la partícula conforme se incrementa el tiempo de almacenaje o dificultades en la resuspensión después de periodos almacenaje, que pueden generar problemas en cuanto a la homogeneidad y uniformidad de dosis. La selección de una sal adecuada con una baja solubilidad acuosa puede ser empleada para minimizar los riesgos de madurez de Ostwald y también es importante que la suspensión de las partículas se disuelva razonablemente rápido en el ojo. ⁽²⁵⁾

2.8.5 Ungüentos.

Los ungüentos para ojos son preparaciones estériles y semisólidas destinadas para la aplicación en la conjuntiva. Son atractivos debido a su incremento del tiempo de contacto y mejor biodisponibilidad comparado con las soluciones. Sin embargo, no siempre son bien aceptados por los pacientes debido a que después de la aplicación usualmente causan visión borrosa. Como las suspensiones, los ungüentos pueden ser más difíciles de fabricar como una forma estéril; de manera alternativa, deben ser fabricados con ingredientes estériles en un ambiente aséptico. La filtración de una membrana adecuada o la esterilización mediante calor seco son usualmente utilizadas. ⁽¹³⁾

2.8.6 Insertos oculares.

Insertos sólidos erosionables o no erosionables han estado comercialmente disponible por algún tiempo como una medida para prolongar la liberación de fármacos en el ojo. Como por ejemplo Ocusert™ sistema no erosionable desarrollado por Alza Corporation fue el primero en comercializarse en estados unidos en 1974. Este es un reservorio de membrana controlable que contiene alginato de pilocarpina, encerrado por encima y debajo por membranas delgadas con etilen vinil acetato (EVA). La ventaja de los sistemas no erosionables es que el dispositivo del polímero erosionable sufre una disolución gradual mientras libera el fármaco, por lo tanto, el paciente no debe removerlo después de su uso. El producto

es insertado dentro de la parte inferior CUL-DE-SAC del ojo del paciente, con estados de ojo seco administrándose una o dos veces al día. Se suaviza y lentamente se disuelve después de la administración para lubricar y proteger la superficie del ojo. ⁽²²⁾

3. Hipótesis

Las lentillas poliméricas cargadas con Dexametasona, a una dosis terapéutica para el tratamiento de inflamación ocular (uveítis) con las mejores características fisicoquímicas y de liberación, podrán proponerse para su posterior caracterización biofarmacéutica como novedosa alternativa para administración oftálmica a los medicamentos existentes actualmente en el mercado.

4. Objetivos

4.1 Objetivo general:

Desarrollar y caracterizar lentillas poliméricas oftálmicas cargadas con dexametasona mediante el entrecruzado de polímeros, manteniendo el principio activo entre los poros con la finalidad de proponerse como una nueva alternativa a las formas farmacéuticas ya existentes en el mercado para el tratamiento de procesos inflamatorios oculares (uveítis).

4.2 Objetivos particulares:

- Realizar una extensa búsqueda bibliohemerográfica acerca de formas farmacéuticas de administración oftálmica.
- Formular dexametasona a la dosis terapéutica para inflamación del ojo en lentillas poliméricas biodegradables.
- Realizar un diseño de experimentos multifactorial multinivel en cuatro bloques mediante el programa Statgraphics para obtener la formulación óptima.
- Realizar pruebas de caracterización fisicoquímica a las diferentes formulaciones (pH, desintegración, mucoadhesión y ruptura de la película polimérica, como atributos críticos de calidad de producto terminado).
- Realizar estudios de microscopia del principio activo y excipientes a utilizar, así como de la formulación óptima de las películas poliméricas.
- Validar el sistema, mediante la técnica de espectrofotometría UV, para poder cuantificar la cantidad de dexametasona presente en las lentillas.
- Realizar estudios de liberación a las lentillas poliméricas cargadas con dexametasona.

5. Justificación

La uveítis representa del 2.8 a 10% de todas las causas de ceguera mundial y en los centros hospitalarios de la ciudad de México representan un 5% de la consulta oftálmica anual. Este tipo de enfermedad predomina en pacientes de la tercera edad y de la cuarta edad, en el cual de manera crónica inflige daño funcional y anatómico que pueden provocar al paciente una discapacidad permanente ⁽²⁾; es por ello que el reconocimiento y desarrollo de nuevas alternativas para este tipo de condiciones están siendo diseñadas para tratar de forma adecuada esta anomalía ⁽¹¹⁾. La industria farmacéutica y los centros de investigación en el desarrollo de nuevas tecnologías terapéuticas han realizado un extenso estudio en el desarrollo de modificaciones de fármacos que puedan mejorar la absorción ocular y tener una mejor biodisponibilidad ⁽²²⁾. Debido a las dificultades y costosas investigaciones se realizó un mejor enfoque en el desarrollo de nuevas formas farmacéuticas y vías de administración alternativas que puedan mejorar la absorción de glucocorticoides. Actualmente las vías de administración alternativas como inyecciones e implantes, son vías de administración muy invasivas que han provocado incomodidad al paciente y complicaciones en el efecto terapéutico, debido a que aparecen efectos adversos que dificultan más la salud del paciente, además que se necesita de un especialista para la aplicación de estas, ocasionando que el paciente deje la farmacoterapia. Mientras que formas farmacéuticas convencionales como las gotas oculares, resultan que tienen poca biodisponibilidad y baja permeabilidad en la córnea, provocando que mecanismos protectores naturales del ojo como las lágrimas, desechen las gotas al reconocerlo como cuerpos extraños. De este modo estas formas farmacéuticas oculares mencionadas, frecuentemente son suministradas, obteniendo la pérdida de exactitud de la dosis terapéutica y por lo tanto no alcanzar el efecto terapéutico deseado.

Recientemente estudios han demostrado el aumento en el tiempo de residencia del fármaco y la biodisponibilidad en las formas farmacéuticas oculares mediante películas poliméricas oftálmicas ⁽²⁶⁾. Las ventajas de utilizar polímeros inteligentes es que tienen un comportamiento eficaz al momento de interactuar con la superficie ocular, así mismo mejoran las propiedades fisicoquímicas del principio activo y mejoran las propiedades de funcionalidad relacionada a las fuerzas de adhesión y disolución de la película, siendo estas las principales características que proporciona la liberación del fármaco y la permanencia de la película en la mucosa ocular ⁽⁶⁾. Por tal motivo las lentillas poliméricas están siendo ampliamente estudiadas debido a su biodisponibilidad y biocompatibilidad en la mucosa ocular.

La dexametasona es uno de los glucocorticoides más prescritos. Este es efectivo y seguro para tratamientos de una alta variedad de condiciones oculares ⁽¹⁰⁾. Pero debido a factores que provocan una inexactitud antes mencionada, la dosis no es

adecuada, ya sea que no se absorba nada y no exista efecto terapéutico o sobrepase la dosis terapéutica y, por lo tanto, desencadene reacciones adversas medicamentosas. Es por esto que se propone la formulación de películas poliméricas biodegradables, capaces de liberar el fármaco de manera adecuada, para evitar repetidas administraciones, eliminar la intrusión de objetos que podrían ser tóxicos en el globo ocular, mejorar la comodidad del paciente, tener una mejor facilidad de administración y lograr una opción que asegure la dosis terapéutica. En el presente trabajo se desarrolló la preparación de sistemas poliméricos de liberación oftálmica utilizando como matriz polimérica a cuatro excipientes, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), polivinilpirrolidona (PVP), polivinil alcohol (PVA) y Propilenglicol, en el cual se realizó un diseño de experimentos y se caracterizó las propiedades fisicoquímicas, para obtener una formulación óptima con un mejor desempeño, para obtener la PPO como una potencial alternativa para el tratamiento de la uveítis anterior.

6. Metodología

El proyecto se realizó en la Unidad de Investigación Multidisciplinaria en el laboratorio 12 de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán-Universidad Nacional Autónoma de México.

6.1 Materiales.

Los materiales utilizados en el proyecto fueron los siguientes reactivos, todos eran grado analítico que cumplían con las características marcadas por ACS.

- Fosfato sódico de Dexametasona.
- Polivinil Alcohol (PVA) (Sigma-Aldrich).
- Benecel™ Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) K4M (Ashland de México).
- Polivinilpirrolidona (PVP) K29 (Ashland de México).
- Agua destilada calidad Mili-Q (Milipore Inc.).
- Propilenglicol (USP).
- Fosfato dibásico de sodio (Fermont) Na_2HPO_4 .

Los materiales biológicos que se utilizaron fueron ojos de bovino adquiridos por el rastro de Zumpango, Edo. De México.

6.2 Equipos.

Los equipos que se utilizaron a lo largo del proyecto.

- Espectrofotómetro UV-Vis (Cary 100 Varian).
- pH metro (Science MED Sm-3BW).
- Texturométero (Brookfield CTB Texture Analyzer).
- Balanza analítica (VELAB).
- Parrilla magnética.

- Microscopio electrónico de barrido (JEOL JSM-6010LA).
- Disolutor MAYASA S.A de C.V.

6.3 Preparación de las películas poliméricas oftálmicas.

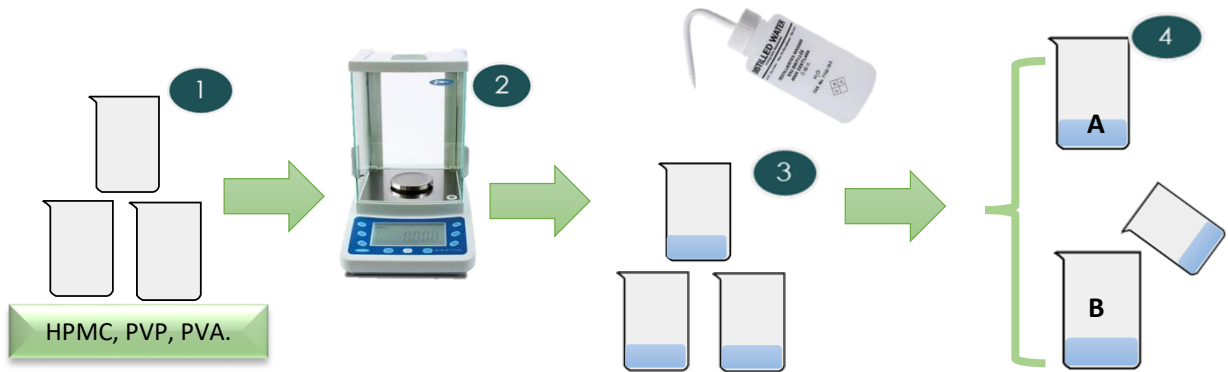
Primeramente, se realizó una extensa investigación bibliohemerográfica de formas farmacéuticas oftálmicas, en bases de datos y libros en relación con estudios de estos sistemas de liberación ocular.

6.3.1 Diseño de experimentos.

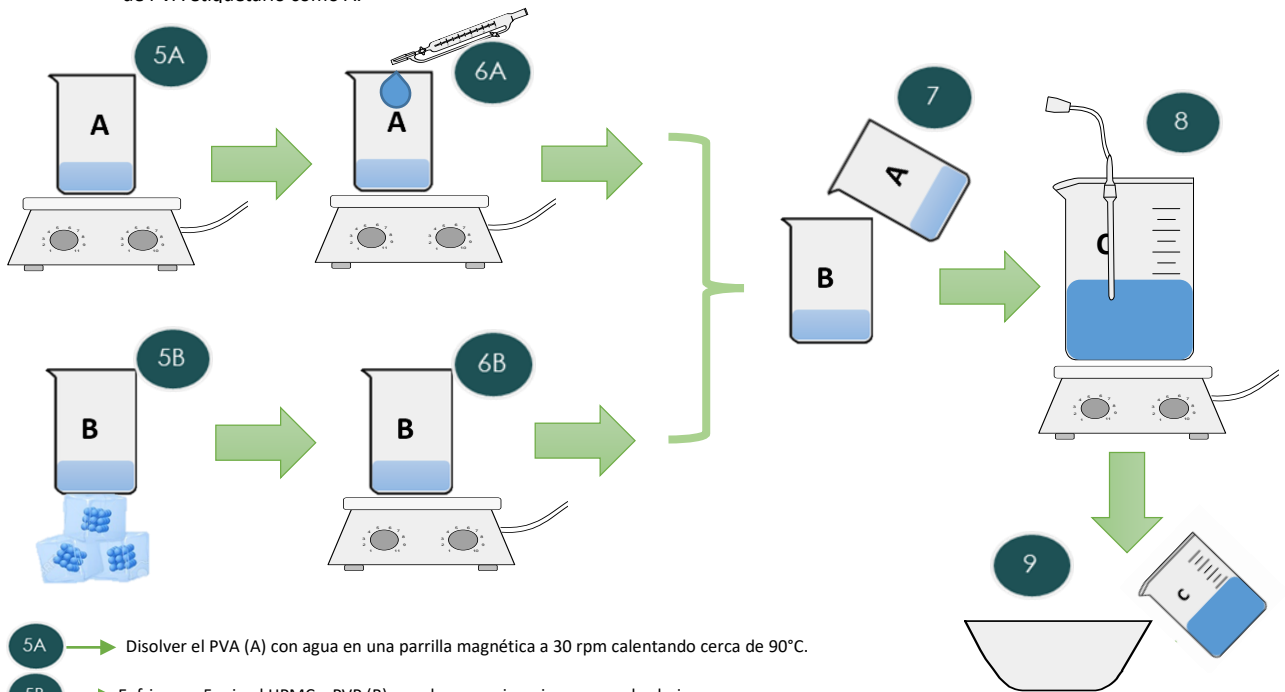
Una vez obtenidos los datos necesarios para obtener una forma farmacéutica oftálmica y los datos relacionados con los polímeros a utilizar, realizamos un diseño de experimentos factorial multinivel en cuatro bloques con el programa estadístico Statgraphics, en el cual se evaluaron cuatro factores que fueron: mucoadhesión, tiempo de desintegración, pH y resistencia a la ruptura, con cuatro variables que fueron los cuatro excipientes a utilizar: concentraciones de PVP, HPMC, PVA y Propilenglicol, una vez introducidos los datos nos arrojó 16 experimentos.

6.3.2 Preparación de los lotes.

Se realizaron los 16 experimentos uno por uno en dos etapas como se muestra en la figura 18. Es importante mencionar que los procesos de elaboración de las películas poliméricas fueron de acuerdo a los atributos críticos de calidad de los excipientes; por ejemplo, el PVA es un excipiente que su T°C vítrea es a 90°C, de este modo se debe de colocar a esta temperatura para disolverlo, el HPMC se hidrata a temperaturas menores de 5°C por 5 minutos y por último el Propilenglicol es un polímero que a altas temperaturas tiende a oxidarse y convertirse en un aldehído, de esta manera, se debe de tener un control en las temperaturas y el orden de proceso para obtener adecuadamente las películas.



- 1 → Selección de los polímeros a utilizar para la preparación de la película.
- 2 → Pesarse aproximadamente la cantidad de polímeros respectivamente en la balanza analítica.
- 3 → Agregar 5 mL de agua destilada a cada vaso de precipitado.
- 4 → El vaso de precipitado de PVP una vez disuelto verterlo en el vaso de HPMC y etiquetarlo como B. Mientras que el vaso de precipitado de PVA etiquetarlo como A.



- 5A → Disolver el PVA (A) con agua en una parrilla magnética a 30 rpm calentando cerca de 90°C.
- 5B → Enfriar por 5 min el HPMC y PVP (B) para homogenizar sin provocar burbujas.
- 6A → Dejar enfriar la solución a T°C ambiente(A) con constante agitación, con una micropipeta agregar el Propilenglicol y agitar.
- 6B → Mantener la solución a T°C ambiente y mantener en agitación constante.
- 7 → Una vez homogenizadas las soluciones (A) y (B), verter la solución (A) en la (B) y agregar agua destilada hasta llegar a 20mL.
- 8 → Agitar hasta observar homogenización 10 min. Una vez homogenizado se les midió el pH.
- 9 → Verter la muestra en el molde 24h.

Figura 18. Preparación de las películas poliméricas.

El procedimiento que se realizó para la elaboración de las películas poliméricas se pueden describir en dos etapas.

6.3.3 Etapa 1. Preparación de las películas poliméricas.

Se pesaron aproximadamente bien conocidos los polímeros: HPMC, PVP y PVA respectivamente en vasos de precipitados en la balanza analítica (VELAB) de acuerdo a las cantidades de cada lote aleatorizado en el programa Statgraphics. Posteriormente a cada uno de los vasos de precipitado se les agregó 5 mL de agua destilada para disolver el polvo, seguido de esto la solución de PVP se vertió en el vaso de precipitado de HPMC y se etiquetó como (B), mientras que la solución de PVP se etiquetó como (A). La solución (A) se calentó cerca de 90 °C a una agitación constante por 10 minutos o hasta observar una homogenización, posteriormente se disminuyó la temperatura a 25°C, de tal manera que una vez llegada a esa temperatura se le adicionó Propilenglicol con una micropipeta con una agitación constante. Posteriormente la solución (B) se enfrió por 5 minutos para ayudar a disolver a ambos polímeros, se llevó a temperatura ambiente y se colocó en una parrilla eléctrica en agitación constante. Una vez homogenizadas las soluciones (A) y (B), se vertió la solución (A) en la (B) agitándose constantemente por 10 minutos, así una vez homogenizados la solución se midió el pH con un pHmetro previamente calibrado. Por último, se vertió la solución en el molde y se dejó secar por 24 horas.

Este procedimiento fue el mismo para los 16 lotes que se realizaron. Una vez secados las películas se sometieron a las pruebas de mucoadhesión y ruptura, esto es debido a la proclive humectación de las películas mediante la humedad del medio ambiente. Por lo tanto, el procedimiento para las pruebas de ruptura y mucoadhesión se describirán a continuación.

6.4 Etapa 2. Estudios Físicoquímicos para las películas poliméricas.

6.4.1 Estudios de resistencia a la ruptura.

El estudio se realizó con el Texturómetro (Brookfield CTB Texture Analyzer) con los aditamentos tipo agarraderas como se muestra en la figura 19, mostrando el funcionamiento de una prueba de lote, en el cual se programó como prueba de tensión con carga de 4500 g y las medidas de la muestra que fueron 8.4 cm² como área (forma Dogbone) de las películas, en el cual se representa en la figura 20, se estandariza la velocidad de ensayo de 0.5mm/s y con una fuerza de tensión de 6.8g a una distancia de 100mm como máximo. La forma en la cual se coloca la película en las pinzas es por las partes extremas más anchas de las películas. Una vez colocado y programado el Texturómetro, se inicia el ensayo y se analizan los resultados.



Figura 19. Texturométro con los aditamentos de ruptura, en una prueba de un lote.

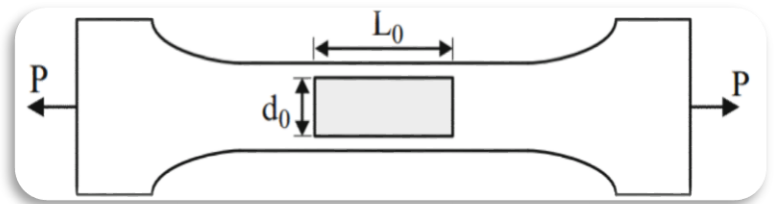


Figura 20. Película en forma de Dogbone para los estudios de ruptura. ⁽²⁷⁾

6.4.2 Estudios de Mucoadhesión.

Al igual que la prueba de resistencia a la ruptura se utilizó el Texturómetro (Brookfield CTB Texture Analyzer), pero con el aditamento de cilindro perplex, se programó con la prueba de adhesión, con muestras de las películas con un área de 1.1309cm^2 y con una carga de 4500 g, a una velocidad de 0.5cm/s , a una fuerza de carga y a una distancia de 45 mm como máximo. El aditamento de cilindro se colocó en la base inferior una cinta nylon doble cara y la película se colocó en la otra cara de la cinta, posteriormente la muestra biológica antes preparada en una solución salina fisiológica (0.9%) se colocó en un recipiente que pueda mantenerlo fijo, centrado con la parte de la córnea hacía arriba y en una distancia cercana al cilindro en donde se encuentra la película, después se pega la córnea con la película que se encuentra en el cilindro y se activa el ensayo. Posteriormente, se analizaron los resultados.



Figura 21. Texturómetro con el aditamento de cilindro perplex para la prueba de mucoadhesión.

6.4.3 Estudios de pH.

Anteriormente en la descripción del procedimiento de la preparación de las películas poliméricas mostrada en la figura 17 en el paso 9. Una vez preparadas las formulaciones y perfectamente homogenizada, se les determino su valor de pH con un pH-metro previamente calibrado.

6.4.4 Estudios de desintegración de las lentillas.

Las películas poliméricas se cortaron de manera circular con un área de 4.32 cm² (equivalente a 1 mL de la formulación), se colocaron en vasos de precipitados de 50mL con 20mL de un búfer de fosfatos con un pH 7.4 previamente preparado. Se mantuvo en agitación constante a 50 rpm y a 37°C durante el desarrollo de la prueba. Se registró el tiempo en el cual la película ya estaba completamente desintegrada.

6.4.5 Preparación de las películas poliméricas de la formulación óptima con Dexametasona.

Como se describió en la figura 17 y en el punto “5A” de la preparación de las películas poliméricas, el procedimiento es el mismo para la formulación óptima, solamente en el paso 6B, se le adicionó 200mg de fosfato de Dexametasona, mezclándose entre los polímeros de PVP y HPMC. Posteriormente se prosiguió a realizar los siete estudios que abajo se mencionan, con la finalidad de determinar la calidad de la película polimérica oftálmica cargada con dexametasona. Los estudios como mucoadhesión, resistencia a la ruptura, tiempo de desintegración y pH, siguieron el procedimiento anteriormente descrito.

- Estudios de mucoadhesión.
- Estudios de ruptura.
- Estudios de pH.
- Estudios de tiempo de desintegración
- Estudios de liberación.
- Estudios de humedad para la película polimérica.
- Estudios de Microscopia de barrido.

6.4.6 Estudios de liberación.

Para este estudio se cortaron películas poliméricas con un área de 4.32 cm², se colocaron en vasos de precipitados de 50 mL con 20 mL de búfer fosfatos con pH 7.4. Se mantuvo en agitación constante de 50 rpm, temperatura constante de 37°C durante el desarrollo de la prueba. Se tomaron las muestras de 1 mL con una pipeta volumétrica a los 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120, 135, 150 y 165 segundos y a los 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 6, 7, 8, 9 y 10 minutos. La cuantificación del porcentaje de fármaco liberado en función del tiempo se realizó mediante espectrofotometría utilizando el espectrofotómetro UV-Vis (Cary 100 Varian) a una longitud de onda de 243 nm, con la finalidad de obtener la cantidad del activo liberado en un determinado tiempo.

6.4.7 Estudios de humedad para la película polimérica.

Se pesaron en una balanza analítica tres películas oftálmicas de un área de un 89.59 cm² (W₁), se mantuvieron en un desecador con cloruro de calcio durante 72 horas, posteriormente se registró el peso de cada película (W₂). En el cual se calculó el porcentaje de humedad con la siguiente ecuación.

$$\text{Ecuación 19. \% humedad} = \frac{(W_2 - W_1)}{W_2}$$

6.4.8 Estudios de microscopía de barrido.

Se examinaron muestras de las películas poliméricas oftálmicas mediante microscopía de barrido utilizando el Equipo de ionización (DesKV Denton) y el microscopio de barrido (JEOL Jsm-6010 LA) que se muestra en la figura 22, para verificar la uniformidad de la película, el estudio se realizó a un aumento de 100x, 300x y 1000x.



Figura 22. Microscopio electrónico de barrido Jeol JSM-6010LA.

En la figura 23 podemos observar el diagrama general de todo el procedimiento experimental de este proyecto, en el cual demuestra la secuencia que se siguió durante todo este proceso para la elaboración de las películas poliméricas, las pruebas que se determinaron y la cuantificación o validación del sistema, para determinar la calidad de la película.

Caracterización de lentillas poliméricas cargadas con Dexametasona como potencial forma farmacéutica para el tratamiento de uveítis.

Revisión e investigación bibliohemerográfica de lentillas poliméricas.

Selección de polímeros y materiales.

Realizar un diseño de experimentos mediante el programa Statgraphics.

Elaborar las formulaciones para obtener la formulación óptima, mediante las pruebas.

Optimización de las lentillas.

Disolución.

pH.

Ruptura.

Mucoadhesión.

Realizar las pruebas mecánicas y fisicoquímicas a la formulación óptima.

Disolución.

Ruptura.

Mucoadhesión

pH.

Realizar la prueba de estudios de liberación a las lentillas.

Microscopia de luz polarizada: obtener imágenes que nos permita observar el tamaño del poro del entrecruzamiento y la naturaleza de los diferentes excipientes.

Proponer el método analítico mediante la técnica de espectrofotometría UV.

Validar el sistema para cuantificar la cantidad de Dexametasona.

Parámetros a evaluar.

- Linealidad.
- Exactitud.
- Precisión.

Figura 23. "Diagrama de flujo general para la elaboración de las películas poliméricas con Dexametasona".

7. Resultados y discusión

7.1 Diseño experimental y resultados.

El diseño estadístico experimental se refiere al proceso para planear el experimento de tal forma que se recaben datos adecuados que puedan analizarse con métodos estadísticos que lleven a conclusiones válidas y objetivas¹⁸. Los diseños experimentales y la optimización son herramientas usadas para examinar sistemáticamente los diferentes tipos de problemas que podrían ocasionarse, el campo en el cual pueden utilizarse es en investigación de nuevos materiales, desarrollo de fármacos o formas farmacéuticas y en la producción de medicamentos (28).

Las películas oftálmicas se prepararon utilizando una mezcla de polímeros, realizando un diseño factorial multinivel con el programa estadístico Statgraphics Centurion, arrojando 16 experimentos para obtener la formulación óptima. Es de importancia mencionar que las concentraciones propuestas para el diseño de experimento por cada polímero fueron seleccionadas de acuerdo con las propiedades que otorgan los polímeros en esas condiciones y sus rangos de límites toxicológicos. En la tabla 2 se observa los componentes que forman a la película polimérica y su función dentro de la formulación.

Tabla 2. Componentes de las películas poliméricas oftálmicas con dexametasona.

Componentes	%P/V	Función
Dexametasona	1	Actividad terapéutica
PVA	0.5, 1	Agente filmógeno
HPMC	1, 1.5	Matriz
PVP	0.5, 1	Matriz
Propilenglicol	0.4, 0.5	Plastificante
Agua destilada	20 mL	Medio de disolución

Posteriormente se continuó a realizar la evaluación de los efectos de las variables independientes o de estudio, sobre las variables dependientes o de respuesta. En el que introduciendo las concentraciones obtenemos la tabla de composiciones con los factores, junto con los niveles codificados y no codificados, mostrados en la tabla 4.

Tabla 3. Composiciones de las 16 experimentaciones arrojadas por el programa estadístico Statgraphics.

Formulación.	Niveles codificados.				Niveles no codificados.			
	PVA	PVP	HPMC	Propilenglicol	PVA	PVP	HPMC	Propilenglicol
1	-1	-1	1	-1	0.5	0.5	1.5	0.4
2	-1	-1	1	1	0.5	0.5	1.5	0.5
3	1	1	-1	1	1	1	1	0.5
4	1	1	1	1	1	1	1.5	0.5
5	-1	-1	-1	-1	0.5	0.5	1	0.4
6	1	1	-1	-1	1	1	1	0.4
7	1	1	1	-1	1	1	1.5	0.4
8	-1	1	1	-1	0.5	1	1.5	0.4
9	-1	1	-1	-1	0.5	1	1	0.4
10	1	-1	-1	1	1	0.5	1	0.5
11	-1	-1	-1	1	0.5	0.5	1	0.5
12	-1	1	-1	1	0.5	1	1	0.5
13	-1	1	1	1	0.5	1	1.5	0.5
14	1	-1	-1	-1	1	0.5	1	0.4
15	1	-1	1	1	1	0.5	1.5	0.5
16	1	-1	1	-1	1	0.5	1.5	0.4

Los resultados obtenidos de la caracterización fisicoquímica de las 16 formulaciones del diseño experimental se observan en la tabla 4.

Los resultados del análisis del diseño para las pruebas de mucoadhesión, ruptura, desintegración y pH en las películas oftálmicas se muestran en las figuras 24, 25 y 26, proporcionados por el análisis de diseño en el programa Statgraphics.

En la figura 24 podemos observar los diagramas de Pareto que permiten identificar visualmente los efectos importantes y comparar la magnitud relativa de los diversos efectos de cada factor.

Así mismo podemos observar en la figura 25 los efectos principales de las cuatro pruebas, se hace una comparación entre las pruebas (variables) de cada excipiente (factor). Los efectos principales son las comparaciones entre las variables del factor promediado para todas las variables de otro factor ⁽²⁹⁾. Está se puede calcular mediante la siguiente ecuación:

$$\text{Ecuación 20. } I_{PVA} = \bar{\mu}_2 - \bar{\mu}_1.$$

Por ejemplo, se hace un promedio de las respuestas de mucoadhesión por cada uno de los excipientes (factor) y se comparan los promedios. En caso de los efectos de interacción se mide entre las diferencias de los efectos simples (comparaciones

entre la variable de un factor a una sola variable del otro), que nos proporciona como afectan las variables de acuerdo a los factores. ⁽²⁹⁾

$$\text{Ecuación 21. } I_{AB} = I_B - I_A$$

I_{AB} = interacción entre un excipiente con otro.

I_B = excipiente B(HPMC).

I_A = excipiente A(PVP).

De tal modo en la figura 26 podemos observar los diagramas de superficie de respuesta estimadas de cada una de las pruebas para las variables dependientes en función de las variables independientes, estas nos permiten visualizar el efecto que tiene la cantidad de excipiente en las variables, también se encuentra una gama de colores, que representa un rango de las respuestas posibles de cada factor.

Tabla 4 Caracterización fisicoquímica de las películas poliméricas.

Formulación	Ruptura (g.f.)	Mucoadhesión (g.f.)	Desintegración (min)	pH (No.)
1	699.5	87.5	8.05	7.73
2	1446.5	41	5.1	6.47
3	1346.5	55	4.25	7.75
4	1305.5	115	4	7.65
5	1048.5	39	3	7.7
6	870.5	32	10	7.52
7	4416.5	40.5	4.1	7.53
8	989	30.5	2.3	7.54
9	789	27.5	10	7.65
10	622.5	40	10	7.73
11	807	53	5	7.63
12	1286	46.5	9	7.58
13	1435	44	8	6.33
14	1417.5	16	7.2	7.64
15	483	77	2	7.79
16	844	64.5	7.4	7.62

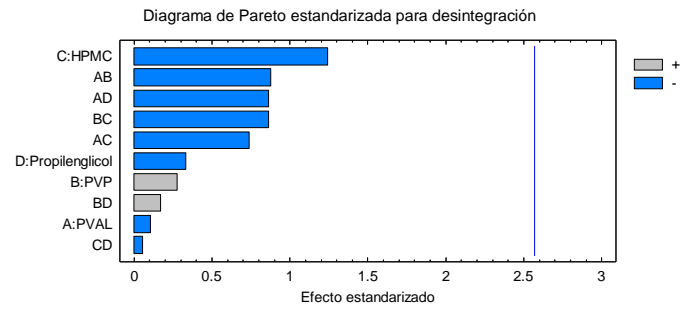
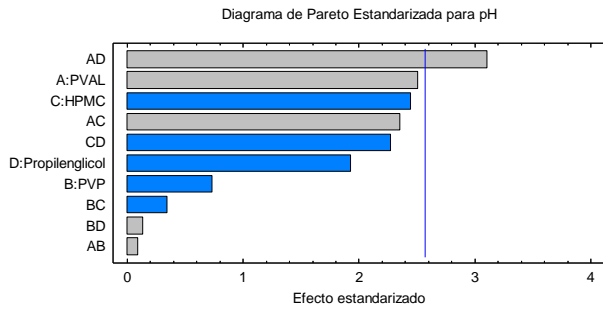
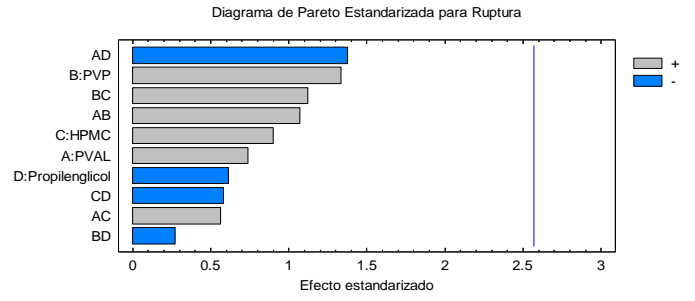
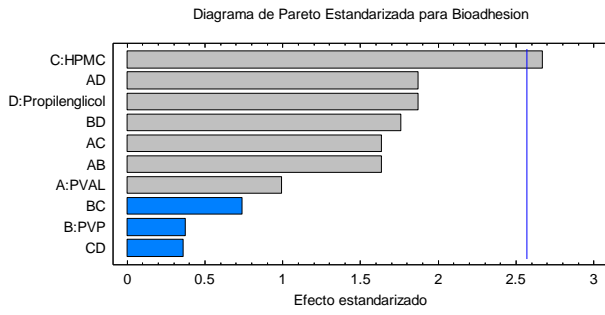
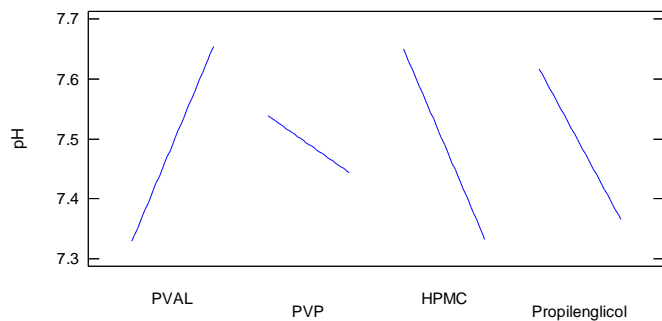
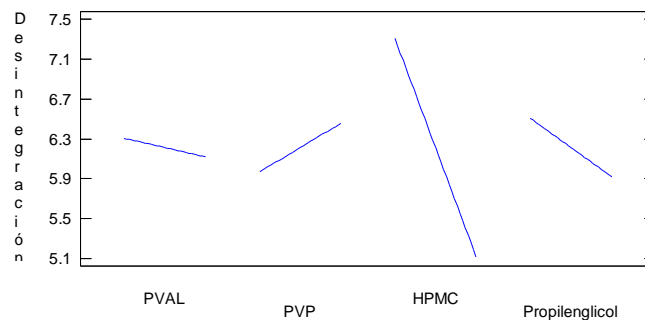


Figura 24. Diagramas de Pareto para Mucoadhesión, ruptura, pH y desintegración.

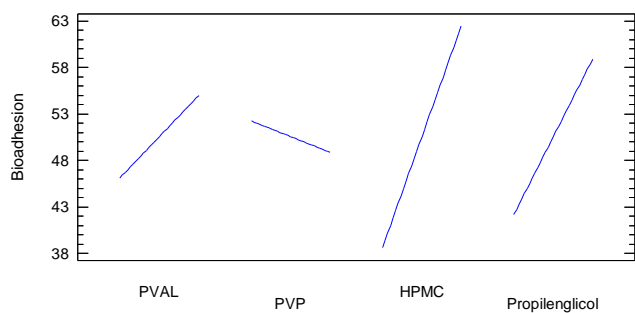
Gráfica de efectos principales para pH.



Gráfica de efectos principales para desintegración.



Gráfica de efectos principales para mucoadhesión..



Gráfica de efectos principales para ruptura.

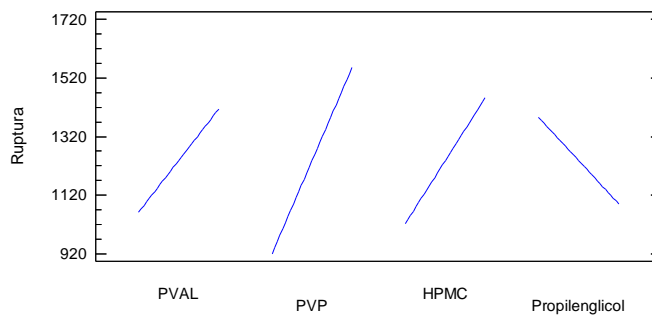


Figura 25. Gráficas de efectos principales para Mucoadhesión, ruptura, pH y Desintegración.

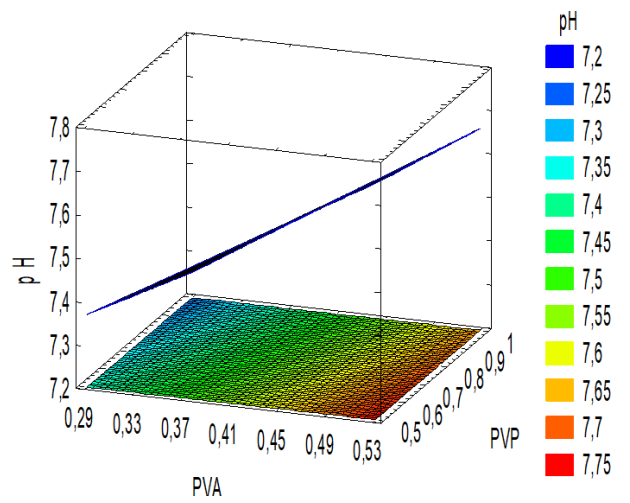
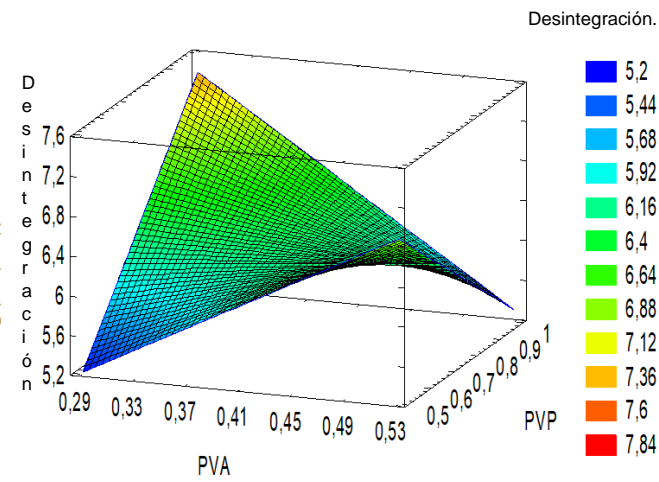
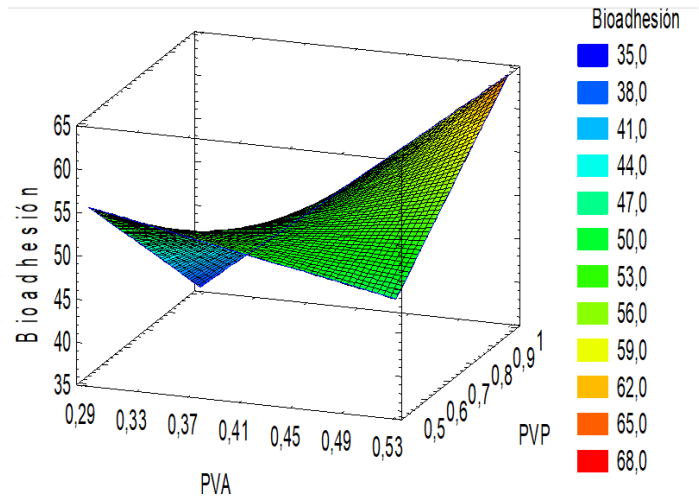
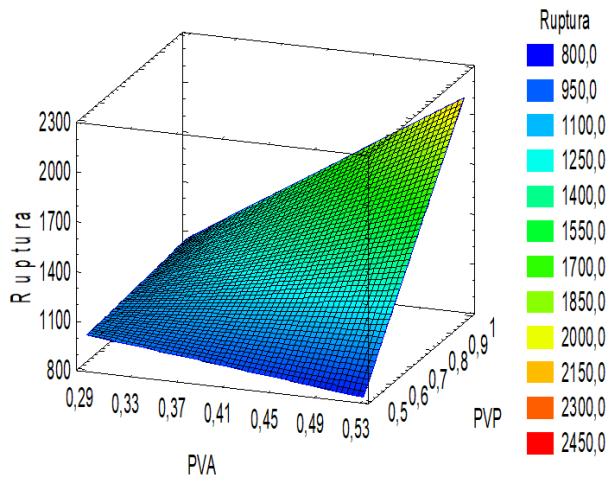


Figura 26. Graficas 3D de superficie de respuestas para Mucoadhesión, ruptura, pH y desintegración.

Se realizó un ANOVA para cada uno de las variables para determinar la confiabilidad de los datos, de este modo se obtuvieron la suma de cuadrados y los cuadrados medios, para obtener la razón F y el valor p. La razón F nos representa las diferencias entre los cuadrados medios de cada factor en relación con el error total. Mientras que el valor p nos representa que el valor obtenido no se haya encontrado por casualidad, los resultados obtenidos mediante el análisis del diseño de experimentos son observados en las tablas 5, 6, 7 y 8 para cada variable respectivamente. ⁽³⁰⁾

Tabla 5 Análisis de varianza para mucoadhesión.

Factor.	Suma de Cuadrados.	Gl	Cuadrado medio.	Razón F.	Valor P.
A: PVA.	315.063	1	315.063	0.98	0.3666
B: PVP.	45.5625	1	45.5625	0.14	0.7214
C: HPMC.	2280.06	1	2280.06	7.12	0.0444
D: Propilenglicol.	1122.25	1	1122.25	3.51	0.12
AB	855.563	1	855.563	2.67	0.163
AC	855.563	1	855.563	2.67	0.163
AD	1122.25	1	1122.25	3.51	0.12
BC	175.563	1	175.563	0.55	0.4922
BD	992.25	1	992.25	3.1	0.1386
CD	42.25	1	42.25	0.13	0.7312
Error total.	1600.06	5	320.012		
Total (corr).	9406.44	15			

Tabla 6 Análisis de varianza para desintegración.

Factor.	Suma de Cuadrados.	Gl	Cuadrado medio.	Razón F.	Valor P.
A: PVA.	0.140625	1	0.140625	0.01	0.9194
B: PVP.	0.950625	1	0.950625	0.08	0.7931
C: HPMC.	19.1406	1	19.1406	1.54	0.269
D: Propilenglicol.	1.38063	1	1.38063	0.11	0.7523
AB	9.61	1	9.61	0.77	0.4192
AC	6.76	1	6.76	0.54	0.4937
AD	9.3025	1	9.3025	0.75	0.4262
BC	9.3025	1	9.3025	0.75	0.4262
BD	0.36	1	0.36	0.03	0.8715
CD	0.04	1	0.04	0	0.9569
Error total.	62.065	5	12.413		
Total (corr).	119.053	15			

Tabla 7 Análisis de varianza para pH.

Factor.	Suma de Cuadrados.	Gl	Cuadrado medio.	Razón F.	Valor P.
A:PVA	0.4225	1	0.4225	6.28	0.054
B:PVP.	0.0361	1	0.0361	0.54	0.4966
C:HPMC.	0.403225	1	0.403225	6	0.058
D:Propilenglicol.	0.25	1	0.25	3.72	0.1117
AB	0.000625	1	0.000625	0.01	0.9269
AC	0.3721	1	0.3721	5.53	0.0654
AD	0.648025	1	0.648025	9.64	0.0267
BC	0.0081	1	0.0081	0.12	0.7427
BD	0.001225	1	0.001225	0.02	0.8979
CD	0.3481	1	0.3481	5.18	0.072
Error total.	0.336175	5	0.067235		
Total (corr).	2.82617	15			

Tabla 8 análisis de varianza para ruptura.

Factor.	Suma de Cuadrados.	Gl	Cuadrado medio.	Razón F.	Valor P.
A: PVA.	491927	1	491927	0.55	0.054
B: PVP.	1.61E+06	1	1606240	1.78	0.4966
C: HPMC.	735960	1	735960	0.82	0.058
D:Propilenglicol.	342957	1	342957	0.38	0.1117
AB	1.04E+06	1	1037600	1.15	0.9269
AC	289579	1	289579	0.32	0.0654
AD	1.72E+06	1	1715770	1.9	0.0267
BC	1.14E+06	1	1143030	1.27	0.7427
BD	67795.1	1	67795.1	0.08	0.8979
CD	306778	1	306778	0.34	0.072
Error total.	4.51E+06	5	902558		
Total (corr).	1.23E+07	15			

En la figura 27, se puede apreciar el diagrama de superficie de respuesta de la optimización de la formulación mediante el análisis de diseño de experimentos del programa de Statgraphics, de tal manera que nos proporcionó las concentraciones ideales de acuerdo a las variables de respuesta del diseño. La tabla 9 nos proporciona el por ciento y las concentraciones respectivas de cada uno de los excipientes, estos se obtuvieron mediante el análisis del diseño factorial multinivel y nos arrojó la formulación óptima.

Tabla 9 Formulación óptima.		
Excipientes y P.A.	%PV	Cantidad a pesar.
PVA.	0.5%	0.1 g
HPMC.	1.5%	0.3 g
PVP.	0.7%	0.14 g
Propilenglicol.	2%	0.4 mL
Fosfato de Dexametasona.	1%	0.2 g
Agua destilada	100%	c.b.p. 20 mL

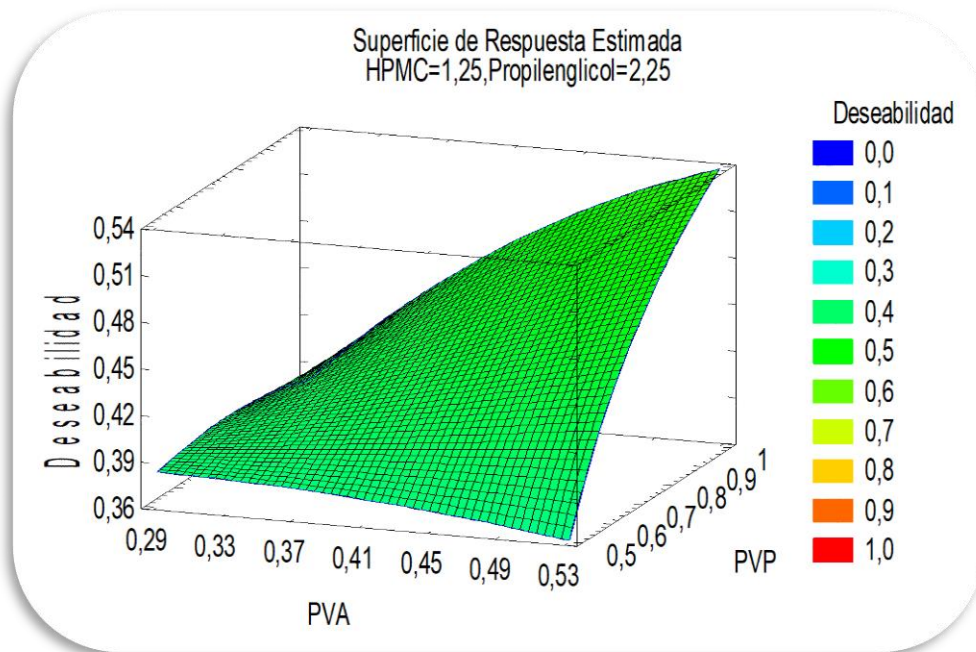


Figura 27. Diagrama de Superficie de respuesta estimada para la optimización de múltiples respuestas.

Se hicieron seis lotes de la formulación óptima, descrita en la tabla 9. Se les realizaron siete pruebas obteniendo los resultados, de las cuales cinco se pueden observar en la tabla 10, esos son los resultados de las pruebas de caracterización de las películas poliméricas oftálmicas de la formulación óptima.



La gráfica 1 es una representación de los resultados de la tabla 11, donde se observan la cantidad liberada en un determinado tiempo. El tiempo máximo fue de 120 segundos con un 9.2635 mg de Dexametasona liberado.

Tabla 10. Resultado de la caracterización de las películas poliméricas oftálmicas de la formulación óptima.

Prueba/lote	Pruebas de caracterización.				
	pH (No.)	Tiempo de Desintegración (min)	Mucoadhesión (g.f.)	Ruptura (g.f.)	Humedad (%)
1	7.280	7.167	49.500	997.500	2.740
2	7.560	6.500	199.000	2018.500	1.576
3	7.310	7.667	107.000	2293.000	2.537
4	7.480	6.083	115.000	2116.500	1.221
5	7.580	7.000	168.500	3055.000	1.644
6	7.610	8.083	184.000	3115.500	1.144
X	7.470	7.083	137.167	2266.000	1.810
σ	0.143	0.734	56.719	779.436	0.673

En la tabla 11 se puede apreciar los datos analizados de acuerdo con los resultados de las liberaciones de la dexametasona en las películas poliméricas oftálmicas.

Tabla 11. Datos para el análisis del tipo de liberación de acuerdo a la teoría de sistemas matriciales.

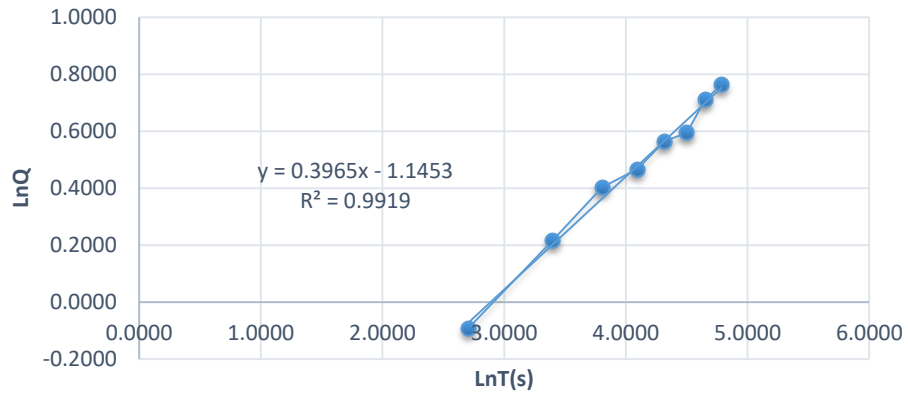
Ln(T)	1/2T	T(s)	Cantidad.	Q	LnQ	Mt/M _∞	1-Mt/M _∞	Ln(-Ln(1-Mt/M _∞))
2.7081	3.8730	15	3.9451	0.9132	-0.0908	0.3954	0.6046	-0.6868
3.4012	5.4772	30	5.3714	1.2434	0.2178	0.5383	0.4617	-0.2576
3.8067	6.7082	45	6.4664	1.4969	0.4034	0.6481	0.3519	0.0434
4.0943	7.7460	60	6.8963	1.5964	0.4677	0.6912	0.3088	0.1612
4.3175	8.6603	75	7.6052	1.7605	0.5656	0.7622	0.2378	0.3621
4.4998	9.4868	90	7.8252	1.8114	0.5941	0.7843	0.2157	0.4277
4.6540	10.2470	105	8.7983	2.0366	0.7113	0.8818	0.1182	0.7585
4.7875	10.9545	120	9.2635	2.1443	0.7628	0.9284	0.0716	0.9695
4.9053	11.6190	135	8.2617	1.9124	0.6484	0.8280	0.1720	0.5655
5.0106	12.2474	150	7.4299	1.7199	0.5423	0.7446	0.2554	0.3112
5.1059	12.8452	165	7.0522	1.6324	0.4901	0.7068	0.2932	0.2044
5.1930	13.4164	180	6.8231	1.5794	0.4571	0.6838	0.3162	0.1410
5.3471	14.4914	210	6.6115	1.5304	0.4256	0.6626	0.3374	0.0830
5.4806	15.4919	240	6.3264	1.4645	0.3815	0.6340	0.3660	0.0052
5.7038	17.3205	300	6.0366	1.3974	0.3346	0.6050	0.3950	-0.0738
5.7991	18.1659	330	5.8327	1.3502	0.3002	0.5846	0.4154	-0.1296
5.8861	18.9737	360	5.5504	1.2848	0.2506	0.5563	0.4437	-0.2076
6.0403	20.4939	420	5.2983	1.2264	0.2041	0.5310	0.4690	-0.2782
6.1738	21.9089	480	5.1709	1.1970	0.1798	0.5182	0.4818	-0.3143
6.2916	23.2379	540	4.9436	1.1444	0.1348	0.4955	0.5045	-0.3796
6.3969	24.4949	600	4.7164	1.0918	0.0878	0.4727	0.5273	-0.4463

Ln(T)=logaritmo natural del tiempo. 1/2T=raíz cuadrada del tiempo. T(s)=tiempo en segundos. Q=cantidad en escala de 10. Q_∞= Cantidad máxima en la matriz (0.1). LnQ=logaritmo natural de Q. Mt=representa la cantidad de principio activo liberada a un tiempo determinado. M_∞=representa la cantidad total de fármaco incorporado total.

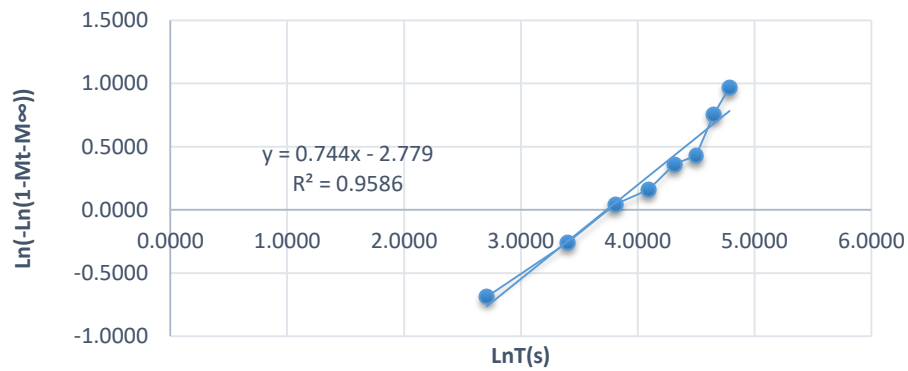
Las gráficas 2-4, son las representaciones de los resultados linealizados de acuerdo con los modelos matemáticos de Korsemeyer-Peppas, Weibull y Higuchi respectivamente.

La figura 28 representa las microscopias de barrido de los excipientes utilizados (HPMC, PVA y PVP) y el principio activo (Dexametasona) a 300x. Mientras que la figura 29 representa las microscopias de barrido de la película polimérica como producto terminado, en un aumento de 300x, 1000x y 2,500x respectivamente.

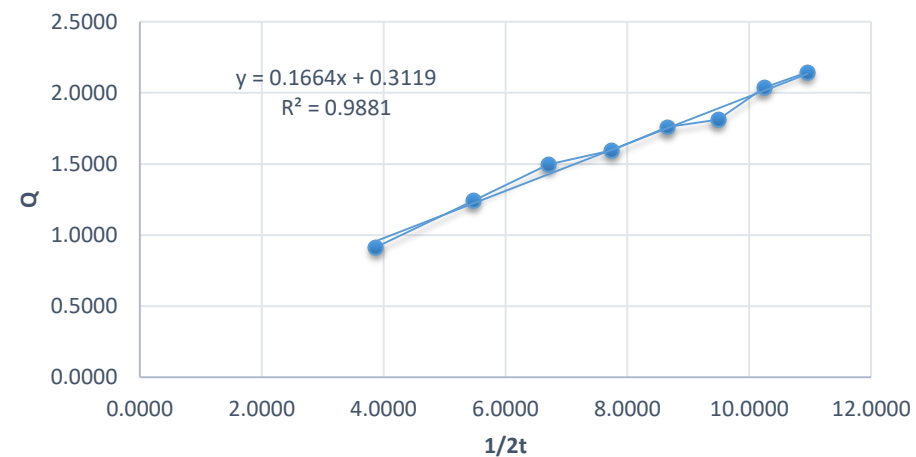
Gráfica 2. Ecuación de Peppas.



Gráfica 3. Ecuación de Weibull.



Gráfica 4. Ecuación de Higuchi.



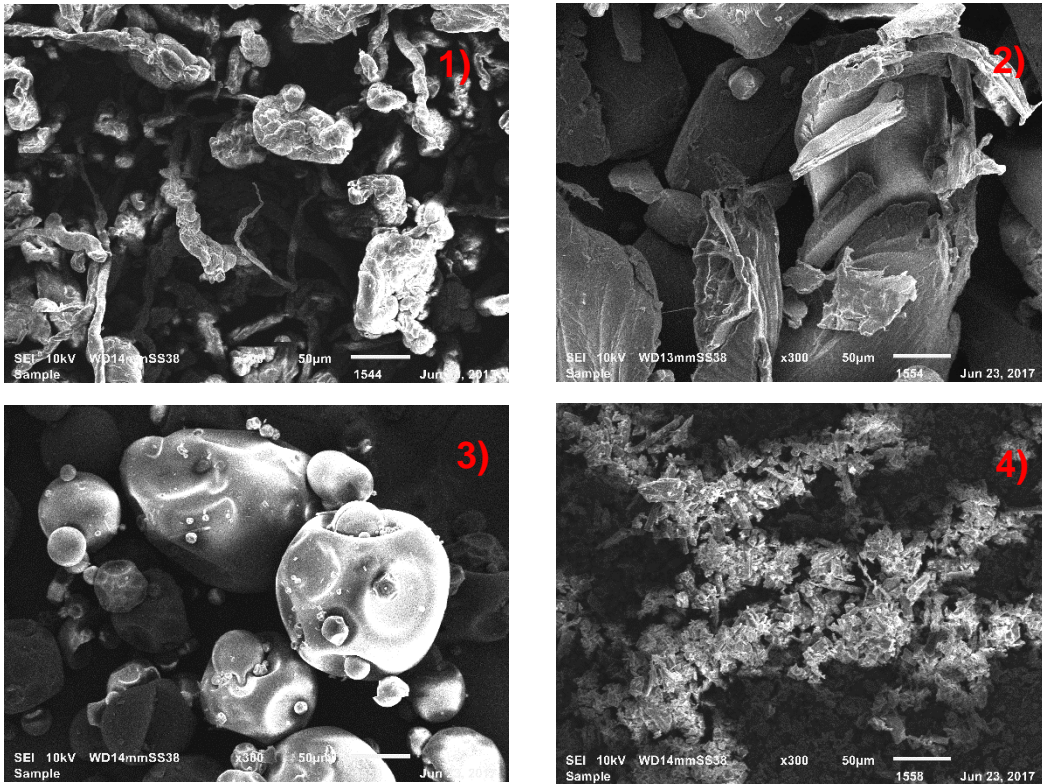


Figura 28. Microscopías de: 1) HPMC. 2) PVA. 3) PVP. 4) Dexametasona. Microscopías de barrido tomadas a X300.

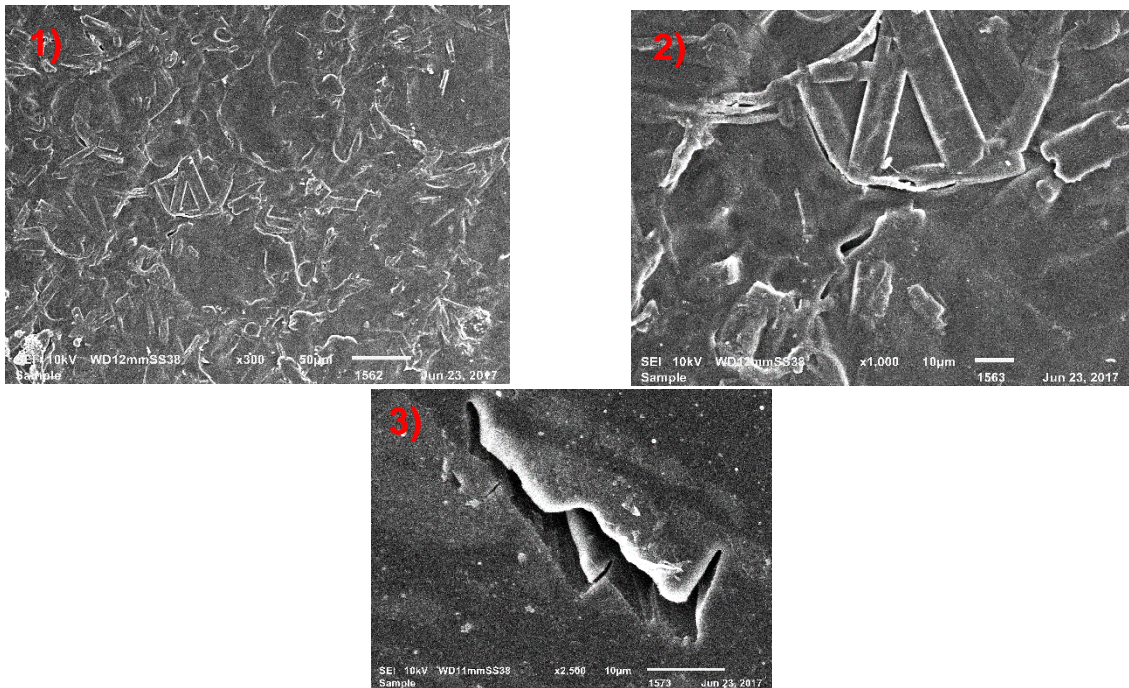


Figura 29. Microscopias de: 1) Película polimérica a x300. 2) Película polimérica a x1000. 3) película polimérica a x2500.

7.2 Ruptura y tensión de las películas poliméricas.

Existen diversas pruebas mecánicas que pueden determinar esta propiedad, pero en este proyecto nos guiamos de acuerdo al “Standard Test Method for Tensile properties of thin plastic” con el texturométero. Esta evaluación nos permite conocer la fuerza de la capa interfacial formada entre los polímeros mezclados. De este modo podemos observar en la figura 25 los efectos principales de resistencia a la ruptura, el Propilenglicol es un excipiente que a una baja cantidad nos aumenta la dureza de las películas teniendo un efecto negativo observado en el diagrama de Pareto, esto es debido a que el Propilenglicol es un humectante que ayuda a los polímeros a evitar la pérdida de humedad y tiene la capacidad de recapturar partículas de agua del medio ambiente, provocando que los polímeros como PVP y HPMC sean hidratados constantemente y por lo tanto pierda rigidez la película ⁽³¹⁾. Ya que uno de los factores que ocasionan una menor resistencia de las películas poliméricas es la hidratación, induciendo a que las fuerzas cohesivas de los polímeros mezclados sean débiles, esto se puede observar en el comportamiento de la formulación 7 de la tabla 4, la cantidad de Propilenglicol disminuyó y por lo tanto aumento los g.f. de la película, siendo la formulación con mayor resistencia de ruptura. Aunque es necesario la hidratación de la película, un exceso de Propilenglicol hace que disminuya la resistencia a la ruptura ⁽³²⁾. En el caso de los polímeros como HPMC y PVP, tienen un efecto positivo, esto es por los grupos funcionales como hidroxilo y éteres que ayudan a formar puentes de hidrógeno y aumentar la resistencia a la ruptura, debido a sus enlaces dipolares de los átomos de oxígeno de ambos grupos funcionales ⁽³¹⁾.

7.3 Mucoadhesión de las películas poliméricas.

Los sistemas poliméricos de liberación controlada son frecuentemente diseñados con polímeros que ayudan a retardar la liberación en ciertas áreas específicas del cuerpo y es una representación en la unión de la película y la mucosa ocular. Los polímeros mucoadhesivos han sido utilizados altamente en la industria para ayudar a la forma farmacéutica a permanecer por más tiempo en las mucosas, esto es posible debido a las fuertes interacciones de los grupos funcionales de los polímeros y el revestimiento mucoso de los tejidos que pueden mantener las películas poliméricas en contacto por un periodo de tiempo alargado ⁽¹⁾ ⁽¹⁰⁾. En este proyecto se utilizó la prueba de mucoadhesión, basado en la determinación de fuerza mecánica, en este caso se analizó con el texturómetro mencionada en la metodología ⁽¹⁴⁾, esta prueba consiste en medir la fuerza necesaria para despegar el material mucoadhesivo de la capa superficial de la mucosa ocular (ojo de bovino). De manera que el punto crítico en esta prueba es la hidratación de la película polimérica antes de colocarlo en el cilindro. Como podemos apreciar en la figura 25 en los efectos principales de mucoadhesión del HPMC, tiene un efecto positivo, esto es debido a que es un polímero no iónico, en el cual su mecanismo es la

interpenetración de las cadenas poliméricas en la mucina y en la formación de puentes de hidrógeno con este, la adición de agua o cualquier otro solvente antes de la prueba aumentará la mucoadhesión, debido a los puentes de hidrógeno y a las fuerzas de Van der Waals del HPMC y el PVP. Estos dos polímeros (HPMC y PVP), son altamente adhesivos y son formadores de películas, pero el PVP debido a sus propiedades desintegradoras se debe de mezclar con polímeros derivados de celulosa, que puedan evitar la prematura desintegración de la película, es probable que el efecto negativo del PVP, sea debido a esta prematura desintegración en el momento de colocarse en la mucosa ocular bovina ⁽³⁰⁾. Estadísticamente se puede observar en la tabla 5 que el único con un valor menor a 0.05 de “p” fue HPMC (0.044), esto quiere decir que los datos tienen un 95% de confiabilidad, teniendo un efecto significativo en la mucoadhesión, de manera que el HPMC es importante para mejorar las condiciones de unión entre la película y la mucosa ocular ⁽²⁹⁾. En el caso de Propilenglicol y PVA, tienen un efecto positivo debido a su comportamiento no iónico, tanto para el PVA al igual que el HPMC su interacción es mediante difusión o interpenetración de las cadenas en la mucosa ⁽¹⁷⁾. En la tabla 4, la formulación 4, donde las cantidades de cada excipiente es la máxima, se observa un aumento de mucoadhesión, esto es debido al aumento de las fuerzas intermoleculares que ejercen los grupos funcionales de los polímeros al momento de realizar la prueba ⁽¹⁸⁾.

7.4 Tiempo de Desintegración de las películas poliméricas.

La prueba de desintegración de las películas poliméricas es una prueba importante en el desarrollo y caracterización de formas farmacéuticas, debido a que un factor crítico en la forma farmacéutica es aumentar la absorción del fármaco en la mucosa ocular, de tal manera que se necesita que la película polimérica se desintegre y libere el fármaco, por lo tanto, se debe tener en cuenta este criterio para mejorar esta característica. Sabemos que la desintegración es el proceso por el cual una matriz sólida (excipientes) entra en la fase de un solvente (líquido) para producir la desintegración de un compuesto en sustancias de menor peso molecular. En este proyecto se determinó la desintegración de las películas poliméricas. En la figura 25, se observa que el comportamiento de PVP es positivo para esta prueba, el PVP es un mejorador de disolución, desintegrador y agente viscosante ⁽³¹⁾. El PVP es destacado en la industria farmacéutica por su solubilidad universal, desde el agua hasta el butanol, es indispensable mencionar que las características de ser un buen solubilizante, es debido a su grupo funcional pirrólico⁽³²⁾, ya que realiza una deslocalización de protones (momento dipolar) del átomo de nitrógeno hacia el grupo carbonilo, obteniendo un oxígeno con carga negativa parcial (δ^-), de este modo, al momento de hacer contacto con el solvente (búfer de fosfatos) realiza la liberación de las partículas que se hayan enlazado con el oxígeno del grupo carbonilo. Aunque los demás excipientes de acuerdo al análisis estadístico, fueron

negativos para esta variable, son indispensables para la desintegración de la película, en el caso del PVA para que se disuelva en agua la temperatura debe ser cerca de 90°C ⁽³¹⁾, por este motivo podría ser negativo estadísticamente. En el caso de HPMC como anteriormente había mencionado en la prueba de bioadhesión, ayuda a disminuir la prematura desintegración del PVP, en los resultados aparece como negativo por este motivo, pero es indispensable para el control de liberación ⁽¹⁷⁾.

7.5 pH de las películas poliméricas.

El pH de las películas poliméricas en el desarrollo y caracterización influyen mucho en la absorción y liberación del fármaco al momento de colocarse en la mucosa ocular, además de influir en el funcionamiento del ojo, estas películas poliméricas oculares con un pH demasiado ácido o básico pueden afectar la zona ocular causando irritación o daños permanentes. La determinación del pH de la película polimérica en este proyecto fue proporcionar si la mezcla de los excipientes formadora de la película tenía un rango favorable o abrasivo para el ojo. Se sabe que el rango tolerable de pH en el ojo es de 7.2-7.6 unidades de pH. Como podemos observar en la figura 24 el diagrama de Pareto de pH y en la figura 25 de los efectos principales de pH, el Propilenglicol tiene un efecto negativo, esto es debido a que es un ácido débil ⁽³¹⁾. De acuerdo a la teoría de ácidos y bases de Bronsted-Lowry, su base conjugada es una base fuerte, por lo tanto, el Propilenglicol predomina en su base conjugada y otorga propiedades alcalinas, pero contrario a esto, cuando observamos la combinación entre Propilenglicol y PVA en la figura 24 en el diagrama de Pareto de pH, tiene un efecto positivo, proporcionando el rango ideal para nuestra formulación, esto es debido a que el PVA al reaccionar con un compuesto con un hidróxi secundario, se disuelve en un ácido fuerte y su base conjugada (débil) ⁽³¹⁾, de tal modo que con la adición de agua en el medio se equilibra. Además, estadísticamente esta interacción de excipientes tiene un valor menor a 0.05, por lo tanto, tendrán un efecto significativo en esta propiedad, de tal modo que el aumento o disminución del pH serán debido a la interacción de estos dos excipientes. En el caso del polímero HPMC nos proporciona un pH de acuerdo al tamaño de su cadena y el número de sustituyentes, este HPMC que es K4M, no afecta el pH directamente ya que es un polímero no iónico ⁽¹⁷⁾, en la figura 25 de los efectos principales de pH nos proporciona un efecto negativo, debido a sus características naturales no iónicas, resisten cambios de pH, sin embargo, a ciertas concentraciones, los iones compiten por moléculas de agua y causan la precipitación del polímero. Por ende, al enredarse o unirse entre los polímeros sus grupos funcionales no serán afectados por el medio acuoso.

7.6 Pruebas fisicoquímicas de la formulación óptima de la película polimérica oftálmica con DXM.

Una vez analizados los datos obtenidos en el diseño de experimentos se realizó una optimización de múltiples respuestas, el cual nos arrojó valor óptimo de cada uno de los excipientes. En la tabla 7 se aprecian las cantidades que se mezclaron al momento de hacer la película polimérica óptima, mientras que en la figura 27 se observa el diagrama de superficie de respuesta estimada para la optimización de la formulación ideal. En la tabla 8 observamos los resultados de la caracterización de las películas poliméricas oftálmicas de la formulación óptima, donde se hizo un análisis estadístico, obteniendo un pH de 7.470 ± 0.143 con $1.908\% CV < 2\%$, por lo tanto, no hay variabilidad en los resultados de este parámetro, este promedio de pH aún se encuentra en el rango de 7.2-7.6 de pH ocular. Adicionando que se realizó el porcentaje de humedad obteniendo un $1.810 \pm 0.673\%$ aunque estén dentro lo permitido ($< 5\%$). Así mismo la prueba de desintegración tiene 7.083 ± 0.734 minutos, indicando un tiempo relativamente alto para la estabilidad de la película en condiciones *In Vitro*, esta prueba nos da inicio a las pruebas de liberación, dando un enfoque superficial de la velocidad de la liberación del fármaco e incrementando el tiempo de residencia del fármaco con respecto a las gotas.

7.7 Prueba de liberación *In Vitro* de la formulación óptima.

Las películas poliméricas oftálmicas tienen como objetivo retardar la permanencia del fármaco en la mucosa ocular, mediante diversos mecanismos, por ende, se entiende que la película polimérica es una forma farmacéutica de liberación modificada de acuerdo a la definición de este. Así podemos mencionar que los polímeros mezclados en la formulación retardaran la liberación del fármaco, de manera que tendrá alguno de los tres mecanismos conocidos que son: erosión, difusión e hinchabilidad. Debido a esto tendremos una liberación no convencional, en el cual no se ajustará a modelos matemáticos simples. De tal modo que se les hizo un tratamiento matemático para determinar a qué modelo matemático se ajusta, como Higuchi, Weibull y Peppas (tabla 11); así determinamos el posible comportamiento y el mecanismo de liberación del fármaco de la película polimérica.

Principalmente se hicieron los ajustes matemáticos para obtener el coeficiente de correlación y la ecuación de la recta, para saber a cuál modelo matemático se ajusta mejor la PPOP, por lo tanto, se obtuvieron los resultados de la tabla 11, se tomó como tiempo máximo 120 segundos, donde se puede observar que el porcentaje de dexametasona liberado es del 92.635% en este tiempo, debido a que la dexametasona está distribuido homogéneamente en la película polimérica formada por los polímeros como el PVP que es un desintegrador, que permite la liberación rápida de la dexametasona (Efecto Burst). Posteriormente se realizó una regresión lineal de los datos, así se obtiene el coeficiente de correlación y la ecuación de la

recta de cada uno de ellos. De esta manera podemos observar los resultados de cada uno de estos parámetros en la tabla 12.

Tabla 12. Parámetros de los modelos matemáticos obtenidos de los resultados de la prueba de liberación.

Modelo.	r^2 (Coeficiente de correlación).	"n" (pendiente de la ecuación de la recta).
Higuchi.	0.9881	-
Weibull.	0.9586	
Korsmeyer-Peppas.	0.9919	0.3965

Se observa que el coeficiente de correlación obtenido de cada uno es diferente, de acuerdo con este método de regresión lineal, el coeficiente de correlación entre más cercano a uno, mayor se ajusta al modelo, de este modo podemos mencionar que la liberación de la dexametasona de las películas poliméricas se ajusta al modelo Korsmeyer-Peppas. La pendiente de la ecuación de la recta del modelo de Korsmeyer-Peppas fue de 0.3965, por lo tanto, $n < 0.5$, que describe un mecanismo de difusión tipo Fickiana, en lo cual representa que la matriz polimérica es porosa. Este comportamiento es debido al HPMC, ya que este tiene un comportamiento de hinchamiento al hidratarse, de tal manera que se difunde el agua hacia el interior de la matriz haciendo una relajación de las cadenas poliméricas, provocando que exista una apertura y pueda diluirse el fármaco en el medio.

7.8 Estudios de microscopía de barrido.

Los estudios de microscopía son pruebas que nos pueden ayudar a determinar la estabilidad física de los compuestos que conforman la película polimérica, además de poder conocer la conformación de la película y la uniformidad de la mezcla de los excipientes, de este modo, se tomó una muestra de HPMC, PVA, PVP y dexametasona, que se pueden observar en la figura 28 del 1 al 4 respectivamente. Se puede observar que el hábito de HPMC es fibroso, el PVA es columnar, el de PVP es botroidal y el de la dexametasona es laminar ⁽³⁴⁾.

En el caso de las películas cargadas con dexametasona, que se representan en la figura 29, podemos observar una superficie diferente a los excipientes, donde no se distinguen formas de hábitos mencionados anteriormente, esto nos proporciona que la mezcla es uniforme y que no hay cristales de la dexametasona o de los excipientes que puedan afectar en la formación de la película y de la liberación del fármaco.

8. Conclusiones

- Se realizó un diseño factorial multinivel con cuatro factores (HPMC, PVP, PVA y Propilenglicol) y cuatro variables (Mucoadhesión, Ruptura, pH y Desintegración) conformándose 16 lotes experimentales.
 - El método de elaboración es adecuado para la formación de las películas poliméricas para la mucosa ocular.
 - Se obtuvieron las concentraciones óptimas de HPMC, PVP, PVA y propilenglicol que fueron: 1.5%, 0.7%, 0.5% y 2% respectivamente.
 - La película óptima resultó ser resistente, flexible y elástica, debido a los gramos fuerza tan altos para poderla fracturar.
 - Se validó el sistema analítico de acuerdo con la Guía de Validación de Métodos analíticos de Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos México A. C. (2002).
 - La película polimérica oftálmica es estable físicamente a través del tiempo al no observarse precipitados del principio activo o excipientes. Al igual que se pueden tener concentraciones terapéuticas del PA en áreas de 4.32 cm².

Los resultados obtenidos en este proyecto nos permiten concluir que este tipo de forma farmacéutica oftálmica puede ser una novedosa alternativa para el tratamiento de enfermedades inflamatorias del ojo, como la uveítis anterior, de este modo se puede realizar los estudios de permeación, estabilidad y pruebas In vivo.

9. Perspectivas

El presente proyecto por su extensión y la generación de una nueva forma farmacéutica permite proponer las siguientes perspectivas:

- Es importante extender la investigación para determinar y asegurar la calidad de la forma farmacéutica, de este modo, deben de realizarse los estudios de Calorimetría diferencial de Barrido (DSC) y el análisis termogravimétrico (TGA) para determinar las compatibilidades del fármaco excipiente y la interacción entre las cadenas poliméricas, también determinar la estabilidad de la FFOP al momento de almacenarse.
- Los estudios de permeación *ex vivo* son importantes para conocer la liberación del principio activo, conocer el flujo del fármaco a través de la mucosa ocular, su constante de permeabilidad y el tiempo de latencia.

- Debido a la sensibilidad del órgano en estudio, es de importancia la esterilidad de la forma farmacéutica, de este modo, estudios de esterilidad, pruebas bioquímicas primarias y secundarias deben de realizarse, así como realizar un protocolo de proceso para la elaboración de este tipo de producto.

10. Referencias

1. González F. (2014). "Capacidad visual y grosor macular posterior a tratamiento con inhibidores de leucotrienos en el tratamiento de edema macular quístico secundario a inflamación crónica intraocular por uveítis en el servicio de oftalmología del hospital de especialidades centro médico nacional siglo XXI. Tesis para obtener diploma de la especialidad de oftalmología. UNAM. CD. de México.
2. Rojas, S. (2014). "Oftalmología". El manual moderno. México, D.F.
3. Kumar, V. et al. (2010). "Patología estructural y funcional. Elsevier: España.
4. Gómez-Mascaraque, L., Palao-Suay, R., Vázquez, B. (2014). "The use of smart polymers in medical devices for minimally invasive surgery, diagnosis and other applications".
5. Felton, L., McGinity, J. (2008). "Aqueous polymeric coatings for pharmaceutical dosage forms. Informa healthcare: London.
6. Hsu, K., Gause, S., Chauhan, A. (2014). "Review of ophthalmic drug delivery by contact lenses". Department of Chemical Engineering: USA.
7. Tortora, G. and Derrickson, B. (2009). "principios de anatomía y fisiología humana". Panamericana médica: México D.F.
8. Magallón, S. (2014). "Farmacoterapia ocular: Presente y futuro". Academia de farmacia "Reino de Aragón": España.
9. Bruton, L. (2013). "Goodman and Gilman: las bases farmacológicas de la terapéutica". McGraw-Hill: México.
10. Biswas, J., Dutta, P. (2016). "Uveitis: An update". Springer. India.
11. Rodríguez, J. Rodríguez, L. Guzmán, M. (2017). Pharmaceutical technology can turn a traditional drug, dexamethasone into a first-line ocular medicine. A global perspective and future trends. Biomedical Sciences Department, Pharmacy and Pharmaceutical Technology Unit, Faculty of Pharmacy, University of Alcalá. Madrid, España.
12. Katzung, B. (2016). "Farmacología básica y clínica". McGraw-Hill: México.
13. Gibson, M. (2009). "Pharmaceutical preformulation and formulation". Informa Healthcare, Inc.: USA.
14. Woertz, C., Preis, M. et al. (2013). "Assessment of test methods evaluating mucoadhesive polymers and dosage forms: An overview". Elsevier: Germany.

15. Pina, M., Ferreira, P. et al. (2015). "Polymeric materials in ocular drug delivery systems". University of Coimbra. Portugal.
16. Muppalaneni, S., Mastropietro, D., Omidian, H. (2014). "Mucoadhesive drug delivery systems. Wiley& sons, Inc.: USA.
17. Rathbone, M. et al. (2015). "Oral mucosal drug delivery and therapy". Springer: London.
18. Carvalho, F., Bruschi, M. et al. (2010). "Mucoadhesive drug delivery systems". Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences. Brazil.
19. Peppas, N., Narasimhan, B. (2014). "Mathematical models in drug delivery: How modeling has shaped the way we design new drug delivery systems" (Review). Journal of Controlled Release: USA.
20. Lee, J., Yeo, Y. (2014). Controlled drug release from pharmaceutical nanocarriers". Chemical Engineering Science: USA.
21. Ramteke, K. et al. (2014). "Mathematical models of drug dissolution: A review". Journal of Pharmacy Academic: India.
22. Kulkarni, V. (2010). "Handbook of Non-Invasive drug delivery systems: Science and technology". Elsevier, Inc. UK.
23. Aulton, E. (2004). "Pharmaceutics: The science of dosage form design". Churchill Livingstone. UK.
24. Kompella, U. et al. (2011). "Drug product development for the back of the eye". Springer: USA.
25. Hillery, A. et al. (2001). "Drug delivery and targeting". Taylor & Francis: London, UK.
26. Münstedt, H., Schwarzl, F. (2014). "Deformation and flow of polymeric materials". Springer: Germany.
27. Chakraborty, P. et al. (2015). "Polymeric systems in quick dissolving novel films". Scrivener publishing: India.
28. Münstedt, H., Schwarzl, F. (2014). "Deformation and flow of polymeric materials". Springer: Germany.
29. Montgomery, D. (2004). "Diseño y análisis de experimentos". Limusa WILEY: N.Y. USA.
30. Rowe, R. Sheskey, P., Quinn, M. (2009). "Handbook of pharmaceutical excipients". Pharmaceutical Press. USA.
31. Barroso, S., Gil J., Camacho, A. (2008). "Introducción al conocimiento de los materiales y sus aplicaciones". UNED: Madrid, España.
32. Gaisford, S., Saunders, M. (2013). "Essentials of pharmaceutical preformulation". John Wiley&sons. USA.
33. Wise, D. (2000). "Handbook of pharmaceutical controlled release technology". Marcel Dekker, Inc. New York: USA
34. Vizcaíno, G., Ortega G. (2010). "Prevalencia de las enfermedades inflamatorias". Revista mexicana de oftalmología. México, D.F.

35. Nair, A., Kumria, R., Harsha, S. (2012). "In vitro techniques to evaluate buccal films". Journal of Controlled Release: Elsevier. Saudi Arabia.
36. Li, C. Chauhan, A. (2007). "Ocular transport model for ophthalmic delivery of timolol through p-HEMA contact lenses". University of Florida, Chemical Engineering Department: USA.
37. Dressman, J, Krämer, J. (2005). "Pharmaceutical dissolution testing". Taylor&Francis: GERMANY.
38. Tanwar, YS. Sharma, A. (2016). "Pharmaceutical dosage form design". The health sciences publisher: INDIA.
39. Gibson, M. (2009). "Pharmaceutical preformulation and formulation: A Practical guide from candidate drug selection to commercial dosage form. Informal health care: NEW YORK, USA.
40. Salah, E. et al. (2012). "Hydroxypropylmethylcellulose films for the ophthalmic delivery of diclofenac sodium". Journal of pharmacy and pharmacology. Valencia: España.
41. Ding, C. et al. (2014). "Preparation and characterization of collagen/HPMC blend film". Journal carbohydrate polymers (ELSEVIER): China.
42. Mangal, S. et al. (2015). "Particle engineering of polymers into multifunctional interactive excipients". Scrivener publishing LLC: Australia.
43. Labarre, D. Ponchel, G. (2010). "Biomedical and Pharmaceutical polymers". Pharmaceutical Press: USA.
44. Cho, K. (2016). Viscoelasticity of polymers: Theory and numerical algorithms". Springer: Republic Korea.
45. Kim, J., Peng, C. (2010). "Extended release of dexamethasone from siliconehydrogel contact lenses containing vitamin E. J. Control. Release".
46. Lenaerts, V. and Gurny, R. (2000). "Bioadhesive drug delivery systems". CRC press, Inc. USA.
47. Khutoryanskiy, V. (2014). "Mucoadhesive materials and drug delivery systems". John Wiley & Sons, Ltd. UK.
48. Patel, S. (2007). "Design and characterization of chitosan-containing mucoadhesive buccal patches of propranolol hydrochloride". College of pharmaceutical education and research. India.
49. Bader, R., Putnam, D. (2014). "Engineering polymer systems for improved drug delivery". John Wiley & Sons, Inc. New Jersey: USA.
50. Lundstedt, T. et al. (1998). "Experimental Design and Optimization". ELSEVIER: Sweden.
51. Fisher, R. (1971). "The design of experiments". Hafner publishing company Inc.: USA.

52. Arnau, J. (1996). "Métodos y técnicas avanzadas de análisis de datos en ciencias del comportamiento". Ediciones de la Universitat de Barcelona. España.
53. Lira, L. (2009). "Utilidad de algunos copolímeros acrílicos para el control de liberación de fármacos en pellets matriciales elaborados por extrusión-esferonización. Universidad de Santiago de compostella facultad de farmacia. España.
54. Korsmeyer, R. W., and Peppas, N. (1983). Macromolecular and modelling aspects of swelling-controlled systems. Marcel Dekker, Inc. New York: USA.
55. Wise, D. (2000). "Handbook of pharmaceutical controlled release technology". Marcel Dekker, Inc. New York: USA.
56. Devarajan, P., Snayog, J. (2015). "Targeted drug delivery: Concepts and design". Springer: India.
57. Karki, S. Kim, H. et al. (2016). "Thin films as an emerging platform for drug delivery". Elsevier. Seoul: Republic of Korea.
58. Jalvandi, J., White, M. et al. (2016). Polyvinyl alcohol composite nanofibres containing conjugated levofloxain-chitosan for controlled drug release. Elsevier: Australia.
59. Bühler, V. (2005). "Polyvinylpyrrolidone excipients for pharmaceuticals". Springer: Germany.
60. Wade, L. (2011). "Química orgánica". Pearson education. México D.F.
61. Hannah, J., Yeo, Y. (2014). "Controlled drug release form pharmaceutical nanocarriers". Journal Chemical engineering science. USA.
62. Peppas, N., Narasimhan, B. (2014). "Mathematical models in drug delivery: How modeling has shaped the way we design new drug delivery systems". Journal controlled release. USA.
63. Parmar, A., Sharma, S. (2017). "Engineering design and mechanistic mathematical models: Standpoint on cutting edge drug delivery. Journal trends in analytical chemistry. India.
64. Vijay, W., Inamdar, B., Samanta, M. (2008). "Polymers used in ocular dosage form and drug delivery systems". Asian Journal of Pharmaceutics: India.
65. Siepmann, J., Siepmann, F. (2011). "Mathematical modeling of drug release from lipid dosage forms". International Journal of Pharmaceutics: France.

Anexos.

Anexo 1. Validación del sistema analítico.

Barrido de longitud de onda del principio activo.

Se pesó 0.0392g de fosfato de Dexametasona con un vaso de precipitado de 50 mL en una balanza analítica (VELAB) en el cual se vertió agua destilada para disolver, posteriormente se hicieron tres enjuagues del vaso de precipitado y se vertió en un matraz volumétrico de 50 mL se agita tres veces y se toma una alícuota de 5 mL colocándolo en un matraz volumétrico de 25 mL, se toma una alícuota de 5 mL con ayuda de una pipeta volumétrica de dicha cantidad y se coloca en un matraz volumétrico de 10 mL, por último se toma una muestra de esta última solución, colocándose en una celda del espectrofotómetro UV-Vis (Cary 100 Varian) y se realiza el barrido.

Barrido de longitud de onda de los excipientes.

Posteriormente se hizo el mismo procedimiento para los excipientes, se pesó 0.0392 g de cada uno de los excipientes con un vaso de precipitado de 50 mL en una balanza analítica (VELAB) en el cual se vertió agua destilada para disolver, posteriormente se hicieron tres enjuagues del vaso de precipitado y se vertió en un matraz volumétrico de 50 mL agitándose tres veces, se toma una alícuota de 5 mL con ayuda de una pipeta volumétrica de dicha cantidad y se coloca en un matraz volumétrico de 25 mL hasta llegar al aforo, posteriormente se toma una alícuota de 5 mL y se colocan en un matraz volumétrico de 10 mL y se afora. Por último, se toma una muestra y se coloca en una celda del espectrofotómetro UV-Vis (Cary 100 Varian) y se realiza un barrido (el blanco es agua). Se observó que a la longitud de onda máxima del fosfato de Dexametasona que fue de 243 nm no interfiere ningún excipiente.

Cuantificación de fosfato de Dexametasona con la técnica espectrofotométrica UV-Vis.

Se realizó la cuantificación de fosfato de Dexametasona para validar el método analítico con tres parámetros a determinar que son: linealidad, exactitud y precisión. Se cuantificó mediante el siguiente procedimiento tomado de la Guía de Validación de Métodos Analíticos del Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos de México A.C.

Se pesó 0.01146g de fosfato de Dexametasona en un vaso de precipitado de 50 mL en una balanza analítica, se vertió agua para disolver el polvo y agregarlo en un matraz volumétrico de 100 mL hasta llegar al aforo, posteriormente se toman tres matraces volumétricos de 10 mL por cada nivel, se realiza una aleatorización para la preparación, se toma una alícuota con una pipeta volumétrica de 1, 2, 3, 4 y 5 mL

en sus respectivos matraces volumétricos de 10 mL y se aforan. Posteriormente se realiza una aleatorización para la lectura de cada muestra de los matraces y se leen en el espectrofotómetro UV-Vis (Cary 100 Varian).

Parámetros a evaluar:

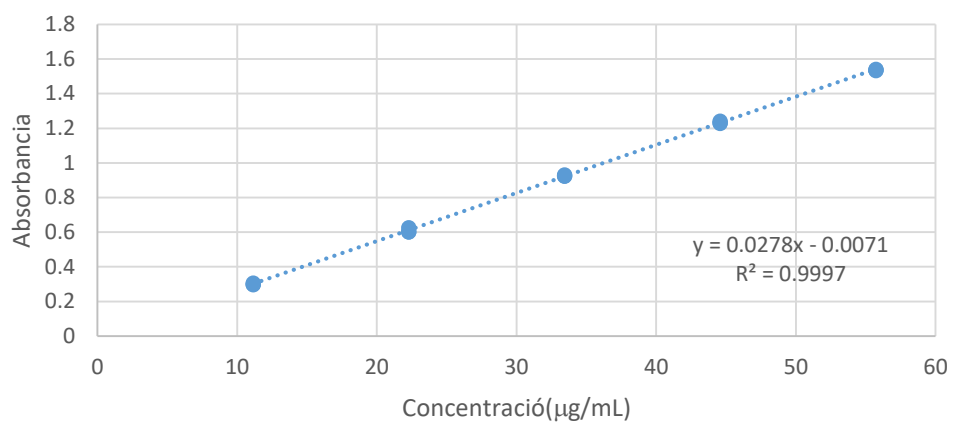
- Linealidad: $r^2 \geq 0.99$.
- Precisión: $\%CV \leq 2\%$.
- Exactitud: Desviación estándar relativa de $\leq 3\%$ o IC= 98-102%.
- Resultados de la cuantificación espectrofotométrica del Fosfato de Dexametasona.

Tabla 13. Análisis de los resultados de la cuantificación espectrofotométrica de dexametasona.					
Nivel	Conc.	ABS	ABS/conc	Conc. Esti.	% D.E.R
4	44.585	1.242	0.02786	45.198	-1%
3	33.438	0.925	0.02766	33.662	-1%
4	44.585	1.233	0.02766	44.871	-1%
3	33.438	0.923	0.02760	33.589	0%
2	22.2925	0.603	0.02705	21.944	2%
4	44.585	1.229	0.02757	44.725	0%
3	33.438	0.932	0.02787	33.917	-1%
5	55.73	1.538	0.02760	55.970	0%
2	22.2925	0.602	0.02700	21.908	2%
5	55.73	1.534	0.02753	55.825	0%
1	11.1462	0.297	0.02665	10.808	3%
5	55.73	1.541	0.02765	56.079	-1%
2	22.2925	0.627	0.02813	22.817	-2%
1	11.1462	0.299	0.02683	10.881	2%
1	11.1462	0.307	0.02754	11.172	0%
		X	0.02748		
		σ	0.00041		
		%CV.	1.50206		
Conc.=Concentración. ABS=Absorbancia. ABS/Conc.=Absorbancia/Concentración. Conc. Esti.= Concentración estimada. %D.E.R.= Porcentaje de desviación estándar. X=promedio. σ =Desviación estándar. %CV= porcentaje de Coeficiente de variación.					

En el gráfico se observa la curva de calibración de fosfato de Dexametasona, así como su coeficiente de correlación de la cuantificación espectrofotométrica al igual que la ecuación de su recta.

Tabla 14. Resultados de la cuantificación de dexametasona para obtener exactitud.		
Cant. Rec µg/mL	Cant. Rec.mg	%recobro
44.9317	11.2329	98.5343
33.5288	11.1763	98.0374
44.6079	11.1520	97.8244
33.4568	11.1523	97.8270
21.9460	10.9730	96.2546
44.4640	11.1160	97.5088
33.7806	11.2602	98.7736
55.5791	11.1158	97.5073
21.9101	10.9550	96.0968
55.4353	11.0871	97.2548
10.9388	10.9388	95.9548
55.6871	11.1374	97.6966
22.8094	11.4047	100.0410
11.0108	11.0108	96.5859
11.2986	11.2986	99.1102
	X	97.6672
	σ	1.1547
	%CV	1.1822
	t0.98	2.6020
	IC	98.4429
Cant. Rec.= Cantidad recuperada. Cant. Rec. mg.= cantidad recuperada en miligramos. X=Promedio. σ= Desviación estándar. %CV=Porcentaje de coeficiente de variación. t 0.98= valor de t de student a un nivel de confianza de 0.98 o 98%. IC= Intervalo de confianza.		

Gráfico 5. Curva de calibración de fosfato de Dexametasona.



Anexo 2. Cálculos hechos durante el proyecto.

Cálculos para obtener el área de la película polimérica y por ende la cantidad de la medida idónea de la PPO.

$$A = \pi * r^2 \therefore A_{película} = \pi * (5.25cm)^2 = 86.59 cm^2 \triangleq A_{lentilla} = \pi * (0.7 cm)^2 = 1.53 cm^2$$

$$mg \text{ de } DXM \text{ en la lentilla} = 1.53cm^2 * \frac{200mg}{86.59cm^2} = 3.55 mg \text{ de } DXM.$$

Cálculos para determinar las concentraciones teóricas de cada uno de los sistemas para la curva de calibración.

$$C = \frac{A}{\varepsilon=21193.18} \therefore$$

$$\text{Sistema 1. } C = \frac{2.5}{21193.18} = 1.1795X^{-4}M \left(\frac{472.45}{1 mol} * \frac{1000mg}{1 g} * \frac{1000\mu g}{1 mg} * \frac{1 L}{1000 mL} \right) = \frac{55.73\mu g}{mL}$$

$$\text{Sistema 2. } C = \frac{2.0}{21193.18} = 9.4369X^{-5}M \left(\frac{472.45}{1 mol} * \frac{1000mg}{1 g} * \frac{1000\mu g}{1 mg} * \frac{1 L}{1000 mL} \right) = \frac{44.5850\mu g}{mL}$$

$$\text{Sistema 3. } C = \frac{1.5}{21193.18} = 7.077X^{-5}M \left(\frac{472.45}{1 mol} * \frac{1000mg}{1 g} * \frac{1000\mu g}{1 mg} * \frac{1 L}{1000 mL} \right) = \frac{33.438\mu g}{mL}$$

$$\text{Sistema 4. } C = \frac{1.0}{21193.18} = 4.7184X^{-5}M \left(\frac{472.45}{1 mol} * \frac{1000mg}{1 g} * \frac{1000\mu g}{1 mg} * \frac{1 L}{1000 mL} \right) = \frac{22.2925\mu g}{mL}$$

$$\text{Sistema 5. } C = \frac{0.5}{21193.18} = 2.3592X^{-5}M \left(\frac{472.45}{1 mol} * \frac{1000mg}{1 g} * \frac{1000\mu g}{1 mg} * \frac{1 L}{1000 mL} \right) = \frac{11.1462\mu g}{mL}$$

Posteriormente se realizó el cálculo para determinar la cantidad a pesar de fosfato de Dexametasona.

Sistema 1.

$$55.73 \frac{\mu g}{mL} = \frac{10 mL}{5mL} * \frac{1mg}{1000 \mu g} * \frac{1 g}{1000mg} * 100mL = 0.01146 g \text{ de } DXM.$$

La cantidad que se pesó de fosfato de Dexametasona fue de 0.01146 g, contemplando las diluciones que se realizaron.

Cálculos para determinar la cantidad de fármaco en las pruebas de liberación.

Con la ecuación de la recta obtenida a partir de la curva de calibración, se prosiguió a realizar el cálculo para obtener la cantidad de fármaco.

$$y = 0.0278x - 0.0071.$$

$$x = \frac{(y) + 0.0071}{0.0278} \therefore x = \frac{\left(0.2123 \frac{\mu g}{mL}\right) + 0.0071}{0.0278}$$

$$= 7.8903 \frac{\mu g}{mL} * \frac{20 mL}{1 mL} * \frac{1 mg}{1000 \mu g} * 20 mL = 3.9451 mg$$

Este mismo cálculo se le realiza a cada una de las muestras obtenidas en esta prueba. Por ejemplo, este cálculo es para la muestra en el segundo 15.

Para obtener la " Q_{∞} " se necesita el área de la muestra que se cuantificó. De este modo obtenemos el siguiente cálculo.

$$A = \pi * (1.1726 cm)^2 = 4.32 cm^2 \therefore 4.32 cm^2 \frac{200 mg}{86.59 cm^2} = 9.9780 mg/cm^2$$

$$Q_{\infty} = \frac{9.9780 mg/cm^2}{4.32 cm^2} = 2.3097 mg$$

Para obtener "Q" de cada tiempo de muestra, se obtuvo a partir del siguiente calculo, de acuerdo a la cantidad obtenida en cada tiempo.

$$Q_{15s} = \frac{3.9451 mg}{4.32 cm^2} = 0.9132 mg/cm^2 \dots$$

Anexo 3. Preparación de la muestra biológica.

La muestra biológica obtenida de un vacuno, se debe mantener en refrigeración en un recipiente adecuado que mantenga la separación de cualquier otro objeto que pueda ocasionar una ruptura o pegado con la muestra biológica (Ojo vacuno). La temperatura ideal de mantenimiento del ojo es 4°C o menos.

Antes de realizar la prueba de mucoadhesión se debe de realizar una solución salina al 0.9% que mantenga la isotonicidad de la muestra. En el cual se describe en a continuación.

- Pesar 9 g de cloruro de sodio (NaCl) en una balanza analítica.
- en un vaso de precipitado de 100 mL colocar el cloruro de sodio previamente pesado y verter agua destilada.
- Mantener en agitación la solución en un agitador magnético hasta observar homogénea la mezcla.
- Una vez observado la homogeneidad de la solución, verter en un matraz volumétrico de 1L y llevarlo a volumen.

Ya obtenida la solución salina de 0.9% colocar 500 mL en un vaso de precipitado de 1L, posteriormente colocar el ojo en la solución hasta observar la muestra a temperatura ambiente.

en una caja Petri colocar una cantidad moderada de solución salina al 0.9%, cantidad necesaria para mantener en hidratado el ojo al momento de realizar la prueba de mucoadhesión en el texturómetro, por ultimo colocar el ojo en la caja Petri y realizar la prueba cuidando que el ojo este hidratado.