



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

**ESTRATEGIAS DE FORMULACIÓN DE
IBUPROFENO Y DICLOFENACO
SÓDICO EN FORMA DE SEMISÓLIDOS
DE APLICACIÓN TÓPICA**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

**PRESENTA
NORMA ANGÉLICA VILLANUEVA
MARTÍNEZ**



MÉXICO, D.F.

2010



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesor: EFRÉN HERNÁNDEZ BALTAZAR

VOCAL: Profesor: ENRIQUE AMADOR GONZÁLEZ

SECRETARIO: Profesor: LILIANA AGUILAR CONTRERAS

1er. SUPLENTE: Profesor: ERNESTINA HERNÁNDEZ GARCÍA

2° SUPLENTE: Profesor: FRANCISCO GARCÍA OLIVARES

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

ASESOR DEL TEMA: ENRIQUE AMADOR GONZÁLEZ

(nombre y firma)

SUPERVISOR TÉCNICO: EFRÉN HERNÁNDEZ BALTAZAR

(nombre y firma)

SUSTENTANTE (S): NORMA ANGÉLICA VILLANUEVA MARTÍNEZ

(nombre (s) y firma (s))

Agradecimientos

Esta tesis es para mis padres y hermano, con quienes estaré siempre agradecida por su incondicional apoyo y amor.

Quiero agradecer a todos mis profesores de la facultad por sus valiosas enseñanzas. En especial al profesor Enrique Amador, el que ha sido mi asesor no solo en este trabajo sino también en la vida por lo que lo considero un gran amigo, y al profesor Efrén Hernández quien estuvo siempre dispuesto a apoyarme, a aconsejarme y a darle dirección a este trabajo.

Y finalmente quiero agradecer a mis amigos con quienes he recorrido tantos foros luminosos como antros oscuros, pero siempre han estado a mi lado para darle luz a mi vida. Gracias Areli, Cris, Gerardo, Chucho, Marquito, Lulú, Diana, Arturo, Lalo y Ceci.

Índice

Índice.....	4
Abreviaturas.....	7
I Introducción.....	8
II Marco teórico.....	10
2.1 Semisólidos.....	11
2.2 Geles.....	13
2.2.1 Agentes gelificantes.....	13
2.2.2 Polímeros de Carbopol.....	15
2.2.3 Carboximetilcelulosa Sódica.....	17
2.2.4 Hidroxipropilmetilcelulosa.....	19
2.3 Cremas.....	22
2.3.1 Agentes emulsionantes.....	23
2.3.2 Teorías de emulsificación.....	23
2.3.3 Selección de emulsionante.....	25
2.3.4 Antioxidantes y humectantes.....	27
2.4 Principios activos.....	27
2.4.1 Ibuprofeno.....	27
2.4.2 Diclofenaco.....	28
2.5 Transdérmicos.....	30
2.5.1 Estructura y función de la piel.....	33
2.6 Mercado.....	36
III Diseño experimental.....	37
3.1 Objetivos.....	38
3.2 Reactivos.....	38
3.3 Material.....	39
3.4 Equipo.....	40
3.5 Instrumentos.....	40
3.6 Metodología experimental.....	41
3.6.1 Pruebas de solubilidad.....	41
3.6.2 Fabricación de geles de Diclofenaco.....	45
a) Geles etanólicos de Diclofenaco utilizando Carbopol 971 como agente gelificante.....	46

b) Geles etanólicos de Diclofenaco utilizando NaCMC o HPMC 100000 como agente gelificante.....	49
c) Cambio de color en los geles etanólicos de Diclofenaco con Carbopol 971 como agente gelificante..	52
3.6.3 Fabricación de emulgeles de Ibuprofeno.....	54
a) Emulgeles de Ibuprofeno con Carbopol 971 como agente gelificante.....	55
b) Emulgeles de Ibuprofeno con HPMC como agente gelificante.....	58
3.6.4 Metodología para la medición de viscosidad.....	61
3.6.5 Metodología para la determinación del pH.....	62
IV Resultados.....	63
4.1 Pruebas de solubilidad.....	64
4.2 Geles etanólicos de Diclofenaco utilizando Carbopol 971 como agente gelificante.....	65
4.3 Geles etanólicos de Diclofenaco utilizando HPMC como agente gelificante.....	71
4.4 Geles etanólicos de Diclofenaco utilizando NaCMC como agente gelificante.....	77
4.5 Cambio de color en los geles etanólicos de Diclofenaco con Carbopol 971 como agente gelificante.....	83
4.6 Emulgeles de Ibuprofeno con Carbopol 971 como agente gelificante.....	88
4.7 Emulgeles de Ibuprofeno con HPMC como agente gelificante...	90
V Análisis de Resultados.....	92
5.1 Pruebas de solubilidad.....	93
5.2 Geles etanólicos de Diclofenaco con Carbopol 971 como agente gelificante.....	94
5.3 Geles etanólicos de Diclofenaco con HPMC como agente gelificante.....	97
5.4 Geles etanólicos de Diclofenaco con CMC como agente gelificante.....	100

5.5	Cambio en el color de los geles etanólicos de Diclofenaco con Carbopol 971 como agente gelificante.....	103
5.6	Emulgeles de Ibuprofeno con Carbopol 971 como agente gelificante.....	103
5.7	Emulgeles de Ibuprofeno con HPMC como agente gelificante...	105
VI	Conclusiones.....	107
VII	Referencias.....	110
Anexo 1.	Análisis estadístico de la viscosidad en geles con Carbopol 971.....	114
Anexo 2.	Análisis estadístico de la viscosidad en geles con Hidroxipropilmetilcelulosa.....	116
Anexo 3.	Análisis estadístico de la viscosidad en geles con Carboximetilcelulosa.....	118
Anexo 4.	Análisis estadístico de la viscosidad en emulgeles con Carbopol 971.....	120
Anexo 5.	Análisis estadístico de la viscosidad en emulgeles con Hidroxipropilmetilcelulosa.....	121

TABLA DE ABREVIATURAS

AINE:	Antiinflamatorios no esteroideos
BHT:	Butil Hidroxi Tolueno
BP:	Farmacopea Británica
CMC:	Carboximetilcelulosa
HPMC:	Hidroxipropilmetilcelulosa
IMSS:	Instituto Mexicano del Seguro Social
JP:	Farmacopea Japonesa
NaCMC:	Carboximetilcelulosa sódica
NF:	Formulario Nacional
o/w:	aceite en agua
PhEur:	Farmacopea Europea
USP:	Farmacopea de los Estados Unidos de América
w/o:	agua en aceite
w/v:	peso-volumen
w/w:	peso-peso

CAPÍTULO 1

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades reumáticas constituyen una causa importante del deterioro de la calidad de vida de la población general. Son más de doscientos padecimientos que producen grados variables de dolor, discapacidad y deformidad. En general estas enfermedades no aumentan la mortalidad a corto plazo y por ello no se toman en cuenta en las prioridades de salud.

Se calcula que aproximadamente 10% de la población general padece alguna enfermedad reumática.

Las enfermedades reumáticas ocupan uno de los primeros 10 motivos de invalidez total en países como EUA, Canadá y México. En el IMSS, la tasa de invalidez se ha calculado en 1.38 por cada 1000 derechohabientes. Esta información probablemente representa un subregistro (Martínez-Elizondo, P., 2003).

El ejercicio y el estiramiento pueden provocar diversos grados de molestia, sensibilidad, rigidez o dolor. Existen 4 hipótesis básicas que intentan explicar la naturaleza del dolor muscular que son: del desgarro del tejido, de la lesión de tejido conectivo, de la presión osmótica o inflamación metabólica acumulada y del espasmo localizado de las unidades motrices (Alter, M., 2004).

El tratamiento sintomático de estos padecimientos habitualmente requiere el empleo de AINES, como el ibuprofeno, el diclofenaco y el naproxeno.

Desde el punto de vista del paciente, una vía de administración popular es la tópica ya que es un método de dosificación no invasivo y no doloroso.

Cuando los AINES se aplican por vía tópica, se obtienen concentraciones relativamente altas en la dermis, mientras que los niveles en el músculos adyacentes son tan altos como los hallados con los AINES administrados por vía sistémica (Smith, H. S., 2007).

Además de evitar el paso por el tracto gastrointestinal, evadiendo así la dispepsia y toxicidad gastrointestinal grave, incluyendo úlceras gástricas y duodenales, perforación y sangrado en cualquier grupo de edad, especialmente en las personas mayores causada por los AINES.

Este trabajo se enfoca en la formulación de semisólidos (geles y cremas) conteniendo dos AINES como principios activos, con el fin de estudiar el efecto que tienen la concentración de agente gelificante y cosolvente sobre la viscosidad de los sistemas.

CAPÍTULO 2

MARCO TEÓRICO

2.1 SEMISÓLIDOS

Las preparaciones farmacéuticas semisólidas pueden ser definidas como productos tópicos dirigidos a la aplicación en piel o membranas mucosas accesibles para conseguir efectos locales y a veces sistémicos (Betageri, G.; Prabhu, S., 2006).

Los semisólidos están compuestos comúnmente por 2 fases* (aceite y agua), una que es la continua (externa o dispersante), y la fase dispersa (interna o discontinua). El principio activo se suele disolver en una o ambas fases, o puede estar sin disolverse formando una tercera fase.

Las propiedades físicas de la forma de dosificación dependen de varios factores, incluyendo el tamaño de las partículas dispersas, la tensión de la interfase[♥], el coeficiente de partición del principio activo entre las fases, y la reología del producto. Estos factores combinados determinan las características de liberación del fármaco y otras características como la viscosidad. El diseño de un semisólido está basado en su habilidad para adherirse a la superficie de aplicación durante un período razonable de tiempo antes de ser lavado, desgastado o eliminado por el propio uso. Esta adhesión se consigue con un comportamiento reológico plástico que permita que los semisólidos retengan su forma y se adhieran formando una película hasta que actúe una fuerza externa, con lo cual se deforman y fluyen. Los semisólidos se caracterizan por una estructura tridimensional que es suficientemente rígida para impartir una propiedad parecida a un sólido cuando se encuentra en reposo, pero que se pierde fácilmente y se reajusta bajo la aplicación de una fuerza externa (Betageri, G.; Prabhu, S., 2006).

De acuerdo con Buhse los semisólidos se pueden clasificar como sigue: (Buhse, L., 2005)

* Fase: cada una de las partes homogéneas físicamente separables en un sistema formado por uno o varios componentes.

♥ Interfase: superficie de separación entre dos fases.

- **Soluciones tópicas:** Forma de dosificación líquida, clara y homogénea, para aplicación externa en piel.
Comúnmente contiene un vehículo acuoso o alcohólico; aunque un vehículo oleoso también puede ser útil, necesita un agente gelificante para espesar la solución.

- **Suspensiones tópicas:** Forma de dosificación líquida, que consiste en un sólido suspendido en un vehículo líquido formando un sistema de dos fases, de aplicación externa.
Usualmente contiene un vehículo acuoso o alcohólico.

- **Loción:** Emulsión líquida de aplicación externa en piel.
Usualmente contiene un vehículo acuoso y más del 50% de agua y volátiles.

- **Geles:** Forma de dosificación semisólida que contiene un agente gelificante que provee rigidez a la solución o a la dispersión coloidal de aplicación externa en piel. Un gel puede contener partículas suspendidas.
Usualmente contiene un vehículo acuoso o alcohólico y un agente gelificante como el almidón, derivados de celulosa, silica coloidal, silicatos de aluminio y magnesio, hidróxido de aluminio o de zinc, carbómeros, goma xantana, etc.

- **Crema:** Es una emulsión semisólida que contiene más del 20% de agua y volátiles y/o menos del 50% de hidrocarburos, ceras, polietilenglicoles como vehículo. Son para aplicación externa en piel. Hay dos tipos de crema: cremas aceite en agua (o/w), con agua como la fase continua; y cremas agua en aceite (w/o), con aceite como la fase continua.

- **Emulgel:** Es una emulsión de consistencia semisólida cuya fase interna es oleosa y cuya fase externa o continua es un gel. Contiene más del 50% de agua y volátiles. Como es un sistema de dos fases es opaco. Son para aplicación externa en piel.
- **Ungüento:** Suspensión o emulsión semisólida que contiene menos del 20% de agua y volátiles y más del 50% de hidrocarburos, ceras y polietilenglicoles como vehículo. Son para aplicación externa en piel.
- **Pasta:** Forma de dosificación semisólida que contiene una gran proporción (20-50%) de sólidos finamente dispersados en un vehículo oleoso. Para aplicación externa en piel.

2.2 GELES

Los geles son definidos como sistemas semisólidos, que consisten de suspensiones compuestas de pequeñas partículas inorgánicas o grandes moléculas orgánicas interpenetradas por un líquido. Los geles son un estado intermedio de la materia, contienen ambos componentes, sólido y líquido (Ofner III, C., 2006).

2.2.1 Agentes gelificantes

Tabla 1. Concentraciones de agentes gelificantes usados en productos farmacéuticos.

Agente gelificante	Uso "a" (% peso)	Aditivos requeridos	Uso "b" (% peso)	Uso "c" (% peso)
Proteínas				
Colágena	0.2-0.4			
Gelatina	2-15			
Polisacáridos				
Agar	0.1-1			
Alginatos	0.5-1	Ca ²⁺		
	5-10	Na ⁺		
k- carrageninas	1-2	K ⁺		1-2
Goma guar	2.5-10		2.5	
	0.25	Ion Borato		
Ácido hialurónico	2			
Pectinas	0.8-2	Ca ²⁺		
Almidón	6			
Goma tragacanto	2-5			
Polímeros semisintéticos (derivados de celulosa)				
Carboximetilcelulosa	4-6	Na ⁺	3-6	1-2
	10-25	Ca ²⁺		
Hidroxipropilcelulosa	8-10			
Hidroxipropilmetilcelulosa	2-10			0.3-2
Metilcelulosa	2-4		1-5	1-5
Polímeros sintéticos				
Carbómero	0.5-2		0.5-2	0.1-0.4
Poloxámero	15-50		15-50	
Poliacrilamida	4			
Sustancias inorgánicas				
Hidróxido de aluminio	3-5			
Bentonita	5		0.5-5	1-6
Laponita	2	Electrolitos		

^a Ofner III, C.; Klech-Gelotte, C. (2006) "Gels and Jellies".

^b Rowe, Raymond. (2006) "Handbook of Pharmaceutical Excipients".

^c FMC (2000), Problem Solver.

2.2.2 Polímeros de Carbopol

SINÓNIMOS (Rowe, R., 2006)

- BP: Carbómero.
- PhEur: Carbómero.
- USP NF: Carbómero.

DEFINICIÓN

Polímeros de alto peso molecular del ácido acrílico, químicamente entrecruzados (crosslinked) con polialquilén éteres o divinil glicol (Noveon, 2002, Bulletin 1).

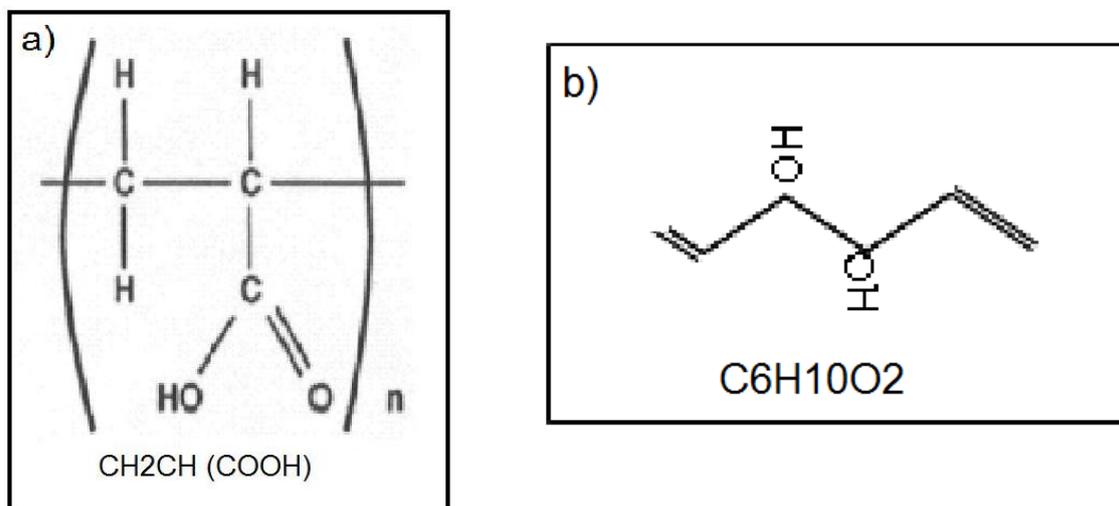


Figura 1. a) Ácido acrílico, b) Divinil glicol.

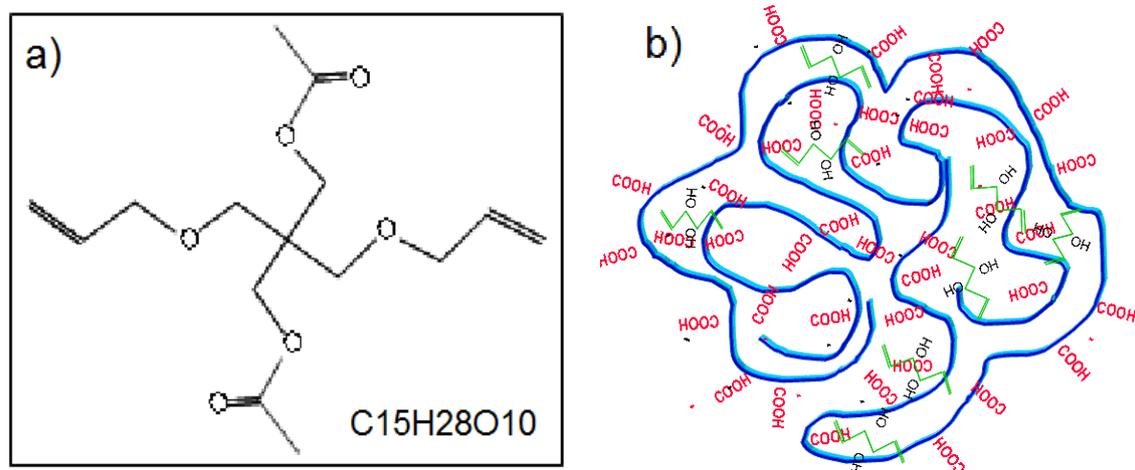


Figura 2. a) Alil éteres de pentaeritriol, b) Polímero de Carbopol.

PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS (Noveon, 2002, Bulletin 3)

- Apariencia: Polímero ligeramente ácido, blanco y suave.
- Densidad aparente: Aproximadamente 208 kg/m³.
- Gravedad específica: 1.41
- Contenido de humedad de fábrica: 2.0% máximo.
- Contenido de humedad al equilibrio: 8-10% (a 50% de humedad relativa).
- pK_a: 6.0±0.5
- pH de una dispersión acuosa al 1.0%: 2.5-3.0
- pH de una dispersión acuosa al 0.5%: 2.7-3.5
- Peso equivalente: 76±4
- Temperatura de transición vítrea: 100-105°C.
- Contenido de cenizas: 0.009 ppm (promedio).
- Son polvos floculados aproximadamente de 2 a 7 micrómetros de diámetro.
- Cada partícula primaria puede ser vista como una red formada por las cadenas de los polímeros interconectadas por entrecruzamientos.
- Aumentan su volumen 1000 veces en agua para formar un gel cuando se expone a un pH entre 4 y 6. Como el pK_a de estos polímeros es 6.0±0.5 el grupo carboxilato del polímero se ioniza, resultando en la repulsión de las cargas negativas.
- Los polímeros entrecruzados no se disuelven en agua.

MANEJO Y ALMACENAMIENTO (Noveon, 2002, Bulletin 5)

- Degradación catalítica
Trazas de hierro y otros metales de transición pueden degradar catalíticamente los polímeros de Carbopol. El calor acelera esta reacción. La luz UV acelera el rompimiento. La degradación reduce la viscosidad en geles y causa la separación y el cremado en algunas emulsiones. Ajustar el pH o usar aditivos ayuda a prevenir la degradación.
- Sensibilidad a electrolitos
Tienden a reducir la viscosidad de geles. Los polímeros de Carbopol, debido a su carácter aniónico, forman precipitados con cationes polivalentes y monovalentes grandes.

- Sensibilidad a la temperatura
Disminuyen levemente su viscosidad al ser expuestos a altas temperaturas.
- Actividad microbiana
Mohos y algunas bacterias pueden crecer. Aunque las propiedades del gel no son afectadas por tal crecimiento, este fenómeno es usualmente inaceptable. La adición de los conservadores apropiados previene el crecimiento de mohos y bacterias.
- Almacenamiento
Contenedores de plástico o vidrio son recomendados para productos que contienen polímeros de Carbopol. Usar tubos de aluminio únicamente cuando el producto tenga un pH de aproximadamente de 6.5 o menos.

2.2.3 Carboximetilcelulosa sódica (NaCMC)

SINÓNIMOS (Rowe, R., 2006)

- BP: Carmelosa sódica.
- JP: Carmelosa sódica.
- PhEur: Carmellosum natricum.
- USP: Carboximetilcelulosa sódica.

Peso molecular: 90000–700000.

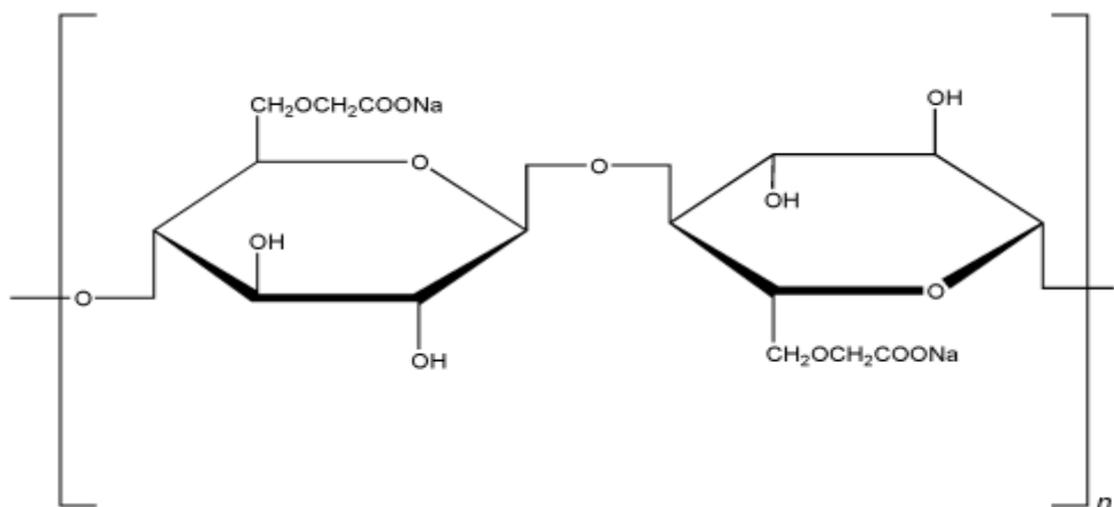


Figura 3. Estructura de la carboximetilcelulosa sódica.

APLICACIONES EN FORMULACIONES FARMACÉUTICAS (Rowe, R., 2006)

- Es ampliamente usada en formulaciones orales y tópicas, principalmente por su propiedad de incrementar la viscosidad. En soluciones acuosas viscosas es usada para suspender polvos ya sea para administración tópica o para administración oral y parenteral.
- Altas concentraciones, usualmente 3-6% de la CMC de mediana viscosidad son usadas para producir geles, que pueden ser usados como base para la fabricación de pastas, en estos geles se suelen incluir glicoles para prevenir el "dry out" (evitar que se seque).

Tabla 2. Usos de Carboximetilcelulosa sódica (Rowe, R., 2006).

USO	CONCENTRACIÓN %
Agente Emulsionante	0.25-1.0
Agente para formar geles	3.0-6.0
Soluciones orales	0.1-1.0

DESCRIPCIÓN (Rowe, R., 2006)

Polvo granular blanco o casi blanco, inodoro.

PROPIEDADES FÍSICOQUÍMICAS (Rowe, R., 2006)

- Constante de disociación: $pK_a = 4.30$
- Densidad aparente: 0.52 g/cm^3 .
- Densidad compactada: 0.78 g/cm^3 .
- Punto de fusión: Se oscurece aproximadamente a 227°C , se carboniza aproximadamente a los 252°C .
- Contenido de humedad: menos del 10% de agua. Sin embargo, la CMC es higroscópica y absorbe cantidades significativas de agua a temperaturas de hasta 37°C y humedades relativas de 80%.
- Solubilidad: Prácticamente insoluble en acetona, etanol, éter y tolueno. Se dispersa fácilmente en agua a cualquier temperatura, formando soluciones coloidales claras. La solubilidad en agua varía con el grado de sustitución.

- Viscosidad: Soluciones acuosas 1% w/v presentan viscosidades de 5-13000 mPas (5-13000 cps). Un incremento en la concentración resulta en un incremento en la viscosidad de la solución. El calor prolongado y las altas temperaturas despolimerizan la goma y la viscosidad disminuye permanentemente. La viscosidad es estable dentro de un rango de pH de 4-10. El pH óptimo es el neutro.

CONDICIONES DE ESTABILIDAD Y ALMACENAMIENTO (Rowe, R., 2006)

- Las soluciones acuosas son estables en un pH de 2-10; la precipitación puede ocurrir debajo de pH = 2 y la viscosidad disminuye rápidamente cerca de pH = 10. Generalmente las soluciones muestran su máxima viscosidad y estabilidad a un pH de 7 a 9.
- Las soluciones acuosas almacenadas por períodos prolongados deben contener antimicrobianos.
- El material a granel debe ser almacenado en un contenedor cerrado, en un lugar fresco y seco.

INCOMPATIBILIDADES (Rowe, R., 2006)

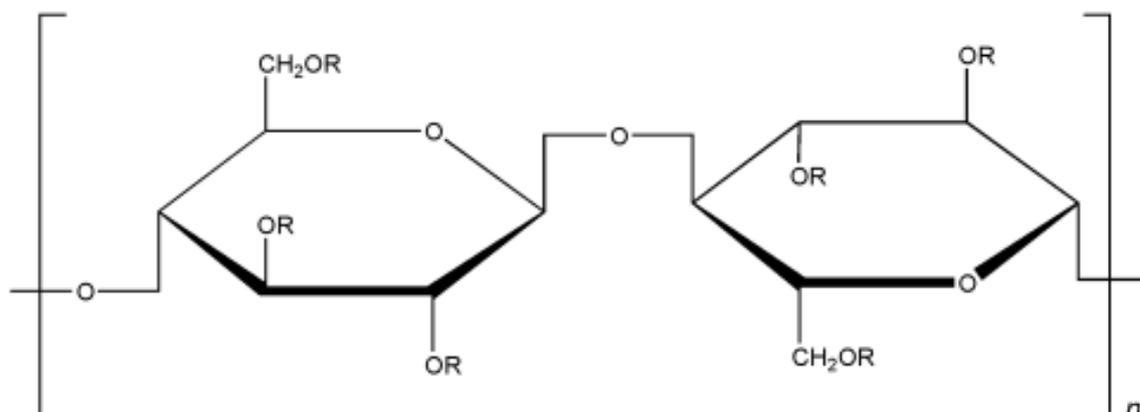
- Es incompatible con soluciones fuertemente ácidas, con sales solubles de hierro y otros metales como aluminio, mercurio y zinc.
- Se precipita al mezclarse con etanol (95%).
- Forma complejos con colágeno y se precipita con ciertas proteínas cargadas positivamente.

2.2.4 Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)

SINÓNIMOS (Rowe, R., 2006)

- BP: Hipromelosa.
- JP: Hidroxipropilmetilcelulosa.
- PhEur: Hypromellose.
- USP: Hipromelosa.

Peso molecular: 10000-1500000.



R = H, CH_3 , o $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$

Figura 4. Estructura de la Hidroxipropilmetilcelulosa.

APLICACIONES EN FORMULACIONES FARMACÉUTICAS (Rowe, R., 2006)

- Es ampliamente usado en formulaciones farmacéuticas orales y tópicas.
- Dependiendo del grado de viscosidad, concentraciones de 2-20% w/w son usadas para el recubrimiento de tabletas. Grados menores de viscosidad son usados en soluciones de recubrimiento; mientras que, grados mayores son usados con solventes orgánicos.
- Es usada como agente suspensor y viscosante en formulaciones tópicas.
- También es utilizada en geles y ungüentos como agente emulsionante, suspensor y estabilizante. Como un coloide protector puede prevenir la coalescencia de partículas o glóbulos o su aglomeración impidiendo así la formación de sedimento.

DESCRIPCIÓN (Rowe, R., 2006)

Polvo blanco o blanco cremoso, fibroso o granular inodoro, insípido.

PROPIEDADES FISCOQUÍMICAS (Rowe, R., 2006)

- Acidez/alcalinidad: pH = 5.5-8.0 para soluciones acuosas 1% w/w.
- Densidad (verdadera): 1.326 g/cm^3 .
- Densidad compactada: 0.557 g/cm^3 .

- Densidad aparente: 0.341 g/cm³.
- Punto de fusión: se oscurece a 190-200°C, se carboniza a 225-230°C.
- Contenido de humedad: absorbe la humedad de la atmósfera, la cantidad de agua absorbida depende del contenido de humedad inicial, de la temperatura y de la humedad relativa del aire alrededor.
- Solubilidad: Soluble en agua fría, forma una solución coloidal viscosa, prácticamente insoluble en cloroformo, etanol (95%) y éter, pero soluble en mezclas de etanol y diclorometano, metanol y diclorometano y agua con alcohol.
- Gravedad específica: 1.26
- Viscosidad: Soluciones preparadas usando solventes orgánicos tienden a ser más viscosas, si se aumenta la concentración también aumenta la viscosidad.

Tabla 3. Valores típicos de viscosidad para soluciones acuosas de Hidroxipropilmetilcelulosa al 2% w/v. Viscosidades medidas a 20°C (Rowe, R., 2006).

GRADO DE HPMC	NOMINAL	VISCOSIDAD (cps)
K100LVP	100	80-120
K4M	4000	3000-5600
K15MP	15000	12000-21000
K100MP	100000	80000-120000
E4MP	4000	3500-5600
E10MP CR	10000	8000-13000
E3 PREM.LV	—	2.4-3.6
E5 PREM.LV	—	4-6
E6 PREM.LV	—	5-7
E15 PREM.LV	—	12-18
E50 PREM.LV	—	40-60
K3 PREM.LV	—	2.4-3.6

CONDICIONES DE ESTABILIDAD Y ALMACENAMIENTO (Rowe, R., 2006)

- Las soluciones son estables en un pH 3 a 11. El incremento de la temperatura disminuye la viscosidad. La HPMC sufre una transformación reversible sol-gel (puede tener la fluidez de una solución o convertirse en un gel dependiendo de la temperatura) con el calentamiento y enfriamiento respectivamente. El punto de gel es 50-90°C, dependiendo del grado y la concentración del material.
- Las soluciones acuosas son susceptibles a la contaminación microbiana y deben ser conservadas apropiadamente.
- Deben ser almacenadas en un contenedor bien cerrado, en un lugar fresco y seco.

INCOMPATIBILIDADES (Rowe, R., 2006)

Es incompatible con algunos agentes oxidantes.

RECOMENDACIONES (Rowe, R., 2006)

- Para preparar una solución acuosa se recomienda que la HPMC sea dispersada y meticulosamente hidratada en cerca del 20-30% de la cantidad de agua requerida. El agua debe ser agitada vigorosamente y calentada a 80-90°C, después se agrega la HPMC restante. Se adiciona después agua fría hasta el volumen requerido.
- Cuando un solvente orgánico miscible con agua como etanol, glicol o mezclas de etanol y diclorometano son usados, la HPMC debe ser dispersada primero en el disolvente orgánico en una proporción de 5-8 partes de solvente por una parte de HPMC. Es entonces cuando se agrega agua fría para conseguir el volumen requerido (Rowe, R., 2006).

2.3 CREMAS

Son sistemas de emulsiones semisólidas con una apariencia opaca. Su consistencia y propiedades reológicas están basadas en el tipo de emulsión: o/w o w/o.

2.3.1 Agentes emulsionantes

Los agentes emulsionantes son usados para promover la emulsificación y controlar la estabilidad durante la vida de anaquel de las emulsiones. En la práctica, es mejor utilizar combinaciones de emulsionantes que utilizarlos por separado.

Los emulsionantes se clasifican en tres grupos: i) agentes activos de superficie; ii) polímeros naturales (macromoleculares); y iii) sólidos finamente divididos (Eccleston, G., 2007).

Tabla 4. Emulsionantes para emulsiones semisólidas (Eccleston, G., 2007).

Aniónicos	Catiónicos	No iónicos
- Alquil sulfatos	- Compuestos	- Sorbitán monolaurato
- Jabones	cuaternarios de amonio	- Sorbitán
- Dodecil	- Alcoxilquilaminas	monoestearato
bencensulfonatos		- Polioxietilen sorbitán
- Lactilatos		monolaureato
- Sulfosuccinatos		- Polioxietilen sorbitán
- Ésteres de fosfato		monopalmitato
- Silicones		- Polioxietilen sorbitán
- Sarcosinatos		monoestearato
- Tauratos		

2.3.2 Teorías de la emulsificación

Entre las teorías más prevalecientes están: la teoría de la tensión superficial, la teoría de la cuña orientada y la teoría de la película plástica o interfacial (Ansel, H., Popovich, N., Allen, L., 2005).

Todos los líquidos tienen la tendencia de asumir la forma con la cual tienen la mínima área expuesta. Para un glóbulo de líquido, esa forma es una esfera. Un glóbulo de líquido tiene fuerzas internas que tienden a promover la asociación de las moléculas para resistir la distorsión de la esfera. Si dos o más glóbulos del mismo líquido se ponen en contacto uno con otro, tienden a unirse, formando un glóbulo más grande que tiene un área superficial más pequeña que el total del área superficial de los glóbulos individuales. Esta tendencia de los líquidos puede ser medida cuantitativamente y cuando el entorno del líquido es aire, ésta es referida como la tensión superficial del líquido (Ansel, H., Popovich, N., Allen, L., 2005).

Cuando el líquido se pone en contacto con un segundo líquido en el cual es insoluble e inmiscible, la fuerza que causa que cada líquido resista a dividirse en glóbulos más pequeños es llamada tensión de la interfase[♥]. Las sustancias que reducen esta resistencia aumentan la tendencia del líquido a romperse en glóbulos o partículas más pequeños. Estas sustancias que disminuyen la tensión son activos de superficie (surfactantes). De acuerdo a la teoría de la tensión superficial de emulsificación, el uso de estas sustancias como emulsionantes y estabilizadores disminuye la tensión de la interfase de los dos líquidos inmiscibles, reduciendo la fuerza de repulsión entre los líquidos y disminuyendo la atracción que existe entre las moléculas de cada líquido. De esta forma, los agentes activos de superficie facilitan el rompimiento de los glóbulos grandes en partículas más pequeñas, las que consecuentemente tienen menor tendencia a reagruparse (Ansel, H., Popovich, N., Allen, L., 2005). La teoría de la cuña orientada asume una capa monomolecular del agente emulsionante curvada alrededor de un glóbulo de la fase interna de la emulsión. El supuesto es que ciertos agentes emulsionantes se orientan en un líquido de una manera acorde con la solubilidad de ese líquido en particular. En un sistema que contiene dos líquidos inmiscibles presumiblemente el agente emulsionante es preferentemente soluble en una de las fases y es embebido más profundamente que en la otra. Ya que muchas moléculas de las sustancias sobre las cuales se basa esta teoría (detergentes) tienen una parte hidrofílica y una parte hidrofóbica, las moléculas se orientan en cada una de estas fases. Dependiendo de la forma y del tamaño de las moléculas, es su solubilidad y por lo tanto su orientación, la forma de cuña visualizada para las moléculas causa que los glóbulos de aceite o los glóbulos de agua sean las rodeadas. Generalmente un agente emulsionante que tiene carácter más hidrofílico que hidrofóbico promoverá una emulsión o/w, una emulsión w/o resultará del empleo de un agente emulsionante que sea más hidrofóbico que hidrofílico. Explicándolo de otra forma, la fase en la cual el agente emulsionante sea más soluble, será la fase continua o externa. Aunque esta teoría no puede

[♥] Se llama tensión interfacial a la energía libre existente en la zona de contacto de dos líquidos inmiscibles. Esta energía es consecuencia de las tensiones superficiales de los dos líquidos y evita que se emulsionen espontáneamente.

representar una descripción totalmente exacta del arreglo molecular de las moléculas de emulsionante, el concepto de que los emulsionantes solubles en agua forman emulsiones o/w es importante y es generalmente encontrado en la práctica (Ansel, H., Popovich, N., Allen, L., 2005).

La teoría de la película plástica o interfacial coloca al agente emulsionante en la interfase entre el aceite y el agua, rodeando los glóbulos de la fase interna como una película fina absorbida en la superficie de los glóbulos. La película previene el contacto y la coalescencia de la fase dispersa; mientras más resistente y maleable sea la película, mejor será la estabilidad de la emulsión. Naturalmente, el material que forma la película debe estar suficientemente disponible para cubrir la superficie entera de cada glóbulo de la fase interna. La formación de una emulsión o/w o una w/o depende del grado de solubilidad del agente emulsionante en las dos fases, con agentes solubles en agua se favorecen las emulsiones o/w, y los emulsionantes solubles en aceite favorecen las emulsiones w/o (Ansel, H., Popovich, N., Allen, L., 2005).

En la actualidad, es poco probable que una sola teoría de emulsificación pueda explicar el proceso por el cual los muchos y variados emulsionantes promueven la formación y estabilidad de las emulsiones. Es más que probable que dentro de un sistema de emulsión, más de una de las teorías mencionadas tengan lugar (Ansel, H., Popovich, N., Allen, L., 2005).

2.3.3 Selección de emulsionante

Balance hidrofílico-lipofílico (HLB)

Cada surfactante está ubicado en un valor de HLB usualmente en la escala de 0-20, basado en la proporción relativa de las partes hidrofílica e hidrofóbica de las moléculas. El método de selección del emulsionante está basado en la observación de que cada tipo de aceite requiere un agente emulsionante con un valor de HLB específico para producir una emulsión estable (Lieberman, H., 1989).

Tabla 5. Valores de HLB de algunos emulsionantes.

Nombre comercial	Nombre químico	Valor de HLB
Acacia	Acacia	12.0
Monoestereato de glicerilo	Monoestereato de glicerilo	3.8
Methocel 15 cps	Metilcelulosa	10.5
PEG 400 Monooleato	Monooleato polioxietileno	11.4
PEG 400 Monoestearato	Monoestearato polioxietileno	11.6
PEG 400 Monolaureato	Monolaureato polioxietileno	13.1
Parmagel B	Gelatina	9.8
Oleato de potasio	Oleato de potasio	20.0
Lauril sulfato de sodio	Lauril sulfato de sodio	40.0
Oleato de sodio	Oleato de sodio	18.0
Span 20	Monolaureato de sorbitán	8.6
Span 40	Monopalmitato de sorbitán	6.7
Span 60	Monoestearato de sorbitán	4.7
Span 65	Triestearato de sorbitán	2.1
Span 80	Monooleato de sorbitán	4.3
Span 85	Trioleato de sorbitán	1.8
Tragacanto	Tragacanto	13.2
Oleato de trietanolamina	Oleato de trietanolamina	12.0
Tween 20	Monolaureato de sorbitán polioxietileno	16.7
Tween 21	Monolaureato de sorbitán polioxietileno	13.3
Tween 40	Monopalmitato de sorbitán polioxietileno	15.6
Tween 60	Monoestearato de sorbitán polioxietileno	14.9
Tween 61	Monoestearato de sorbitán polioxietileno	9.6
Tween 65	Triestearato de sorbitán polioxietileno	10.5
Tween 80	Monooleato de sorbitán polioxietileno	15.0
Tween 81	Monooleato de sorbitán polioxietileno	10.0
Tween 85	Trioleato de sorbitán polioxietileno	11.0

2.3.4 Antioxidantes y humectantes

Los antioxidantes son agregados a varias preparaciones farmacéuticas para prevenir el deterioro del aceite, del emulsionante o del fármaco durante el almacenamiento.

Humectantes como el propilenglicol, glicerol y sorbitol son comúnmente agregados a las preparaciones dermatológicas para reducir la evaporación del agua de la emulsión durante su período de almacenamiento y uso. A veces son utilizados para evitar la evaporación del agua de la superficie de la piel, aunque su uso en grandes concentraciones podría provocar el efecto contrario (Eccleston, G., 2007).

2.4 PRINCIPIOS ACTIVOS

2.4.1 Ibuprofeno

Mecanismo de acción (Sweetman, S., 2003)

El ibuprofeno ejerce su acción analgésica al interferir con las síntesis de prostaglandinas, particularmente la tipo E, responsable de incrementar la sensibilidad de las terminaciones nerviosas. Dicha interferencia se lleva a cabo mediante la prostaglandino-transferasa dando como resultado la analgesia periférica y la disminución del potencial de membrana por acción del calcio. Estas reacciones ocurren únicamente durante el tiempo en que se ejerce el efecto del ibuprofeno; no se perpetúan y son reversibles al suspenderlo.

Reacciones adversas (Sweetman, S., 2003)

- En piel:
 - ✚ Reacciones de hipersensibilidad con exantemas.
 - ✚ Eritema multiforme ampollar, con síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

Propiedades fisicoquímicas

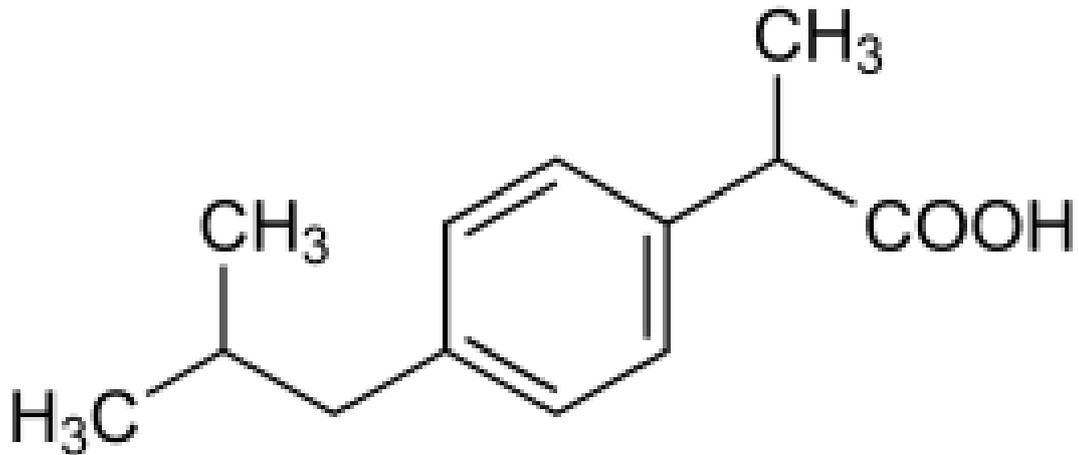


Figura 5. Estructura del Ibuprofeno.

- Peso Molecular: 206.3
- Punto de fusión: 75-77°C.
- Solubilidad:
Prácticamente insoluble en agua; muy soluble en alcohol, acetona, cloroformo y metanol; poco soluble en acetato de etilo.
- Permeabilidad:
Log *P* (octanol/agua), 4.0 (Moffat A., 2004).
- Constante de ionización:
 $pK_a = 4.41$ (Hadgraft, J., 2000).
- Polimorfos:
Tiene 2 polimorfos: α y β (Zhang, G., 2003).

2.4.2 Diclofenaco

Mecanismo de acción (Sweetman, S., 2003)

Se ejerce inhibiendo la síntesis de prostaglandinas y se ha encontrado en pacientes con procesos articulares niveles de diclofenaco en el líquido y tejido sinoviales extirpados durante la cirugía superiores a los niveles plasmáticos, confirmando con esto la penetración del producto en la zona inflamada después de la aplicación tópica. La eliminación del producto es por vía renal.

Reacciones adversas (Sweetman, S., 2003)

- En piel:
 - Reacciones dermatológicas de resolución espontánea: exantema y prurito.
 - Dermatitis ampollosa.
 - Eritema multiforme.

Propiedades fisicoquímicas

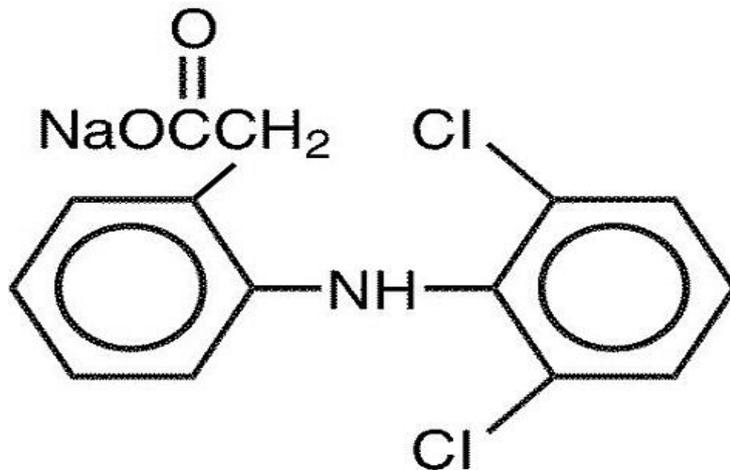


Figura 6. Estructura del diclofenaco.

- Peso Molecular: 296.2
- Punto de fusión: 156-158°C.
- Solubilidad:
A 25°C (mg/mL): en agua desionizada (pH = 5.2) > 9; en metanol > 24, en acetona 6; acetonitrilo < 1, ciclohexano < 1.
- Permeabilidad:
Log *P* (octanol/agua), 4.5
- Constante de ionización:
pK_a = 4.2 (Moffat, A., 2004).
- Hidratos:
 - ✚ Diclofenaco de sodio anhidro.
 - ✚ Diclofenaco de sodio trihidratado.
 - ✚ Diclofenaco de sodio tetrahidratado.
 - ✚ Diclofenaco de sodio pentahidratado (Rodomonte, A., 2008).

2.5 TRANSDÉRMICOS

Por décadas, para conseguir un efecto sistémico se ha buscado una ruta de liberación alternativa a la vía oral, como la transdérmica, la que eventualmente será más aceptada que las rutas convencionales: oral y parenteral. La liberación del fármaco a través de la piel para lograr un efecto sistémico es comúnmente conocida como transdérmica. La liberación transdérmica difiere de la tópica en que ésta última supone un efecto local (Tapash, G., 1997).

Los transdérmicos tienen varias ventajas sobre las formas de dosificación orales:

- Evita el metabolismo de primer paso.
- En muchos casos, una liberación de orden cero es mantenida y puede ser sostenida por largos períodos de tiempo, conduciendo a regímenes de dosificación menores.
- Se evitan los efectos del alimento que intervengan con el proceso de absorción oral.

Aunque los transdérmicos ofrecen varias ventajas sobre las formas convencionales de dosificación, su aplicación es limitada debido a la dificultad que tienen las moléculas grandes y polares para penetrar a través de la piel sin una modificación significativa del estrato córneo. La función de barrera de la piel puede ser reducida por la selección de candidatos que favorezcan el transporte en piel (Tapash, G., 1997).

Hay tres vías de permeación a través del estrato córneo (Williams, A., 2003):

- Transporte por poros de la piel (folículos pilosos, ductos de sudor)
Estas entradas representan solo el 0.1% de la superficie total de la piel. Las glándulas ecrinas son muchas, pero su área superficial es muy pequeña, además secretan sudor, lo que disminuye la difusión de los agentes tópicos hacia el interior.
El caso contrario es el del poro piloso, la superficie es mayor, pero existen un número menor de folículos.
Esta vía es utilizada por moléculas polares grandes e iones que pueden atravesar pobremente el estrato córneo.

● Ruta transcelular

En esta vía, los componentes celulares por los que pasa el soluto (predominantemente queratina hidratada) proveen un ambiente acuoso por lo que la difusión de las moléculas hidrofílicas es rápida. Pero las células de queratina están unidas a una envoltura de lípidos que conecta a los dominios de lípidos de la bicapa intercelular.

De este modo, una molécula que atraviesa el estrato córneo por la ruta transcelular se encuentra con numerosos obstáculos: primero hay una partición en el queratinocito, seguida por una difusión a través de la queratina hidratada. Para salir de la célula, la molécula debe dividirse dentro de la bicapa de lípidos antes de difundir a través de esta al siguiente queratinocito. Para atravesar las múltiples bicapas de lípidos la molécula sufre también una división secuencial dentro y una difusión a través de las cadenas hidrofóbicas y las cabezas hidrofílicas de los lípidos. Existen aproximadamente entre 4 a 20 capas de este tipo entre cada queratinocito.

● Ruta intercelular

Las bicapas lipídicas constituyen el 1% del área de difusión del estrato córneo, éstas proveen la única fase continua dentro de la membrana.

Esta es la vía por la cual la mayoría de las moléculas pequeñas y sin carga atraviesan el estrato córneo.

La composición de las bicapas solo difiere de las otras bicapas de lípidos dentro del cuerpo por la ausencia de fosfolípidos y la presencia de una variedad de ceramidas.

Se ha propuesto un modelo de mosaico para los lípidos del estrato córneo. Este modelo toma en cuenta la heterogeneidad del paquete de lípidos con áreas segregadas de dominios cristalinos de gel con bordes de regiones cristalinas de líquido más fluido. Este arreglo permite la regulación de la pérdida de agua al mismo tiempo que concede la entrada de agua suficiente para mantener la hidratación de los queratinocitos. Los dominios cristalinos de líquido más fluido podrían proveer la ruta por la cual los permeantes atraviesan el estrato córneo.

Estas rutas no son mutuamente excluyentes y es probable que la mayoría de las moléculas pasen a través del estrato córneo por una combinación de rutas. La contribución relativa de las tres rutas para atravesar el estrato córneo varía dependiendo de la naturaleza del permeante. Las siguientes propiedades tienen influencia en el proceso de permeación (Williams, A., 2003):

● Coeficiente de partición

Para atravesar el estrato córneo una molécula debe dividirse primero en la membrana por lo que el coeficiente de partición es usualmente el factor que gobierna y dicta la ruta que la molécula tomará a través de la piel.

Las moléculas hidrofílicas toman la ruta transcelular (queratinocitos hidratados).

Las moléculas lipofílicas prefieren la ruta intercelular (dominios lipoidales).

Con un $\text{Log}P$ intermedio (1-3), las moléculas son solubles en agua y aceites, lo que aumenta la probabilidad de usar la ruta intercelular.

En el caso de tener un $\text{Log}P > 3$, que indica que las moléculas son más lipofílicas, la ruta casi exclusiva será la intercelular.

Si se tiene un $\text{Log}P < 1$, el permeante es más hidrofílico por lo que preferirá la ruta transcelular.

● Tamaño molecular

Por simplicidad, el peso molecular es generalmente tomado como una aproximación del volumen, con la suposición inherente de que la mayoría de las moléculas son esféricas.

Las moléculas pequeñas atraviesan la piel más rápido que las grandes. Sin embargo, la mayoría de los fármacos para liberación transdérmica se encuentran dentro de un rango angosto de pesos moleculares (100-500 Dalton).

● Solubilidad/Punto de fusión

La mayoría de los materiales con altos puntos de fusión tienen bajas solubilidades.

Las moléculas lipofílicas tienden a permear a través de la piel más rápido que otras más hidrofílicas. De este modo, la solubilidad dentro de los lípidos intercelulares puede ser correlacionada con el coeficiente de permeabilidad para una serie de compuesto homólogos. No obstante, aunque la lipofilidad es una propiedad deseable para los candidatos de aplicación transdérmica, también es necesario que la molécula exhiba solubilidad acuosa, ya que los medicamentos tópicos son generalmente aplicados desde una formulación acuosa.

Los permeantes lipofílicos tienen relativamente un coeficiente de permeabilidad alto, pero su solubilidad acuosa es pequeña, lo que tiene un impacto en el flujo del fármaco a través del tejido.

● Ionización

Solo las formas no ionizadas del fármaco pueden permear a través de la barrera lipídica en cantidades significativas.

Las moléculas cargadas pueden cruzar la membrana (por la ruta de poros de la piel), pero la cantidad de estas es menor que la de especies no ionizadas.

2.5.1 Estructura y función de la piel

Epidermis. Consiste en múltiples capas de queratinocitos en etapas de diferenciación. La capa basal contiene células dividiéndose activamente las cuales migran en ascenso para formar sucesivamente los estratos espinoso, granuloso y lúcido. Como parte del proceso las células pierden gradualmente el núcleo y sufren cambios en su composición (Foldvari, M., 2000).

El estrato córneo es la capa más externa de la epidermis, el espesor de esta capa es de 10-20 μm , es altamente hidrofóbica, contiene de 10 a 15 capas de corneocitos (células queratinizadas), que son constantemente renovados.

Es usualmente visto como un arreglo paralelo de platos delgados, cada uno constituido por proteínas (principalmente queratina) y separados entre ellos

por capas delgadas de lípidos. El estrato córneo carece de fosfolípidos, pero es rico en ceramidas y lípidos neutros (colesterol, ácidos grasos y ésteres de colesterol) que se arreglan en un formato de doble capa para formar los llamados “canales de lípidos”. La barrera de la piel está creada por gránulos lamelares (Foldvari, M., 2000).

Debido a la estructura altamente organizada del estrato córneo, éste es considerado como la barrera más grande para materiales externos, y es visto como un factor limitante en la penetración de agentes terapéuticos (Foldvari, M., 2000).

El papel de la epidermis en la función de barrera de la piel está principalmente relacionado con los canales de lípidos intercelulares y varios fenómenos de partición. Dependiendo de su solubilidad los fármacos pueden pasar de capa en capa después de su difusión por el estrato córneo (Foldvari, M. 2000).

Dermis e hipodermis. La dermis está compuesta por tejido conectivo, vasos, nervios y anexos cutáneos. Hay tres clases de fibras proteínicas: colágenas, reticulares y elásticas; una sustancia fundamental formada por mucopolisacáridos y varios tipos de células: fibroblastos, histiocitos, mastocitos, polimorfonucleares, eosinófilos y plasmocitos (Arenas, R., 1996).

Tiene vasos linfáticos, terminaciones nerviosas, folículos pilosos, glándulas sebáceas y glándulas sudoríparas. En términos de transporte transdérmico de fármacos los folículos pilosos y ductos de sudor ofrecen una ruta potencial por la cual las moléculas pueden entrar a las capas internas de la piel sin tener que atravesar el estrato córneo (Williams, A., 2003).

La hipodermis está formada por lóbulos de adipocitos, que son células redondas con núcleo periférico y citoplasma lleno de lípidos, que sirven como reserva energética y aislantes de calor; dichos lóbulos están separados por tabiques de tejido conectivo. Provee protección contra las agresiones mecánicas (Arenas, R., 1996).

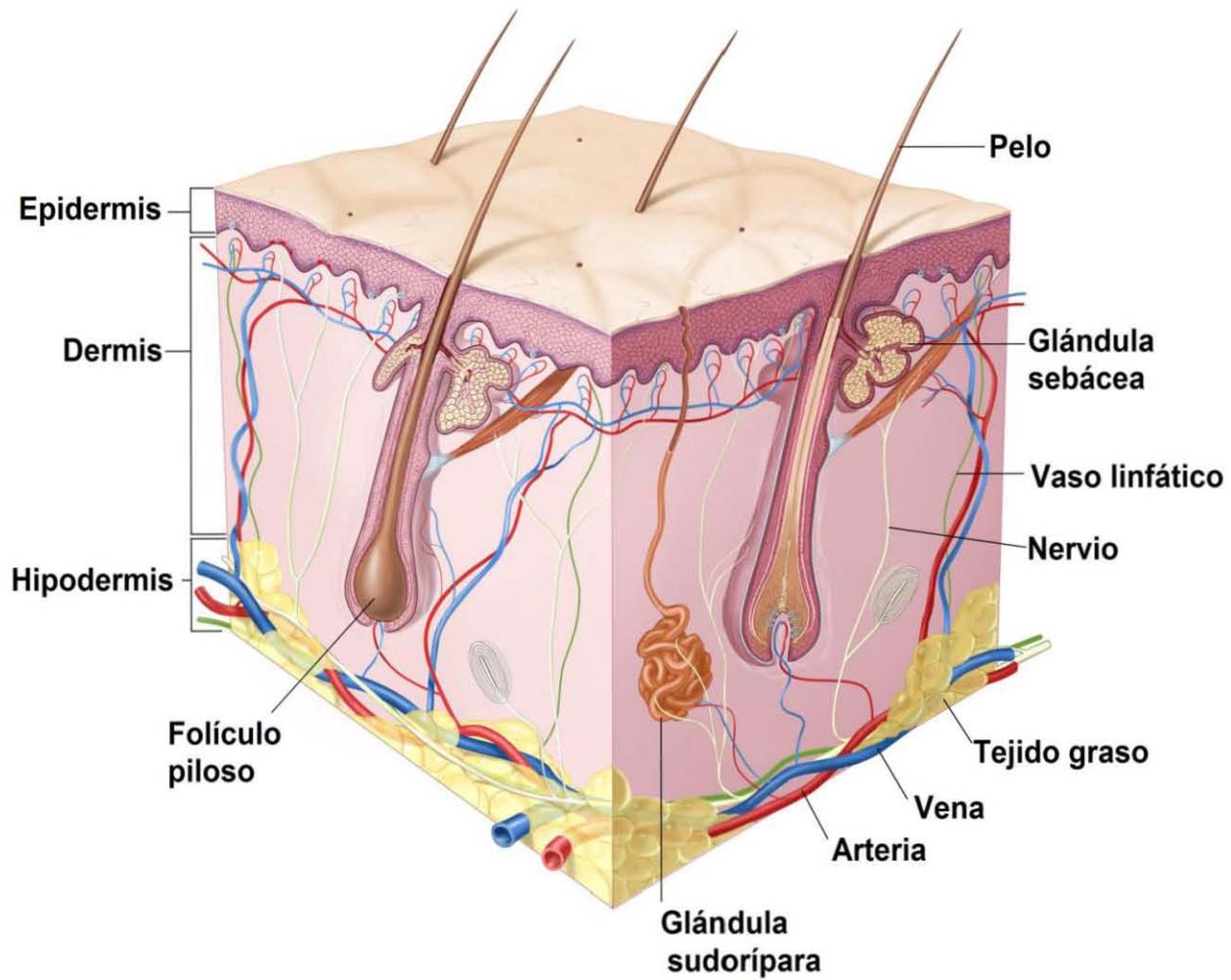


Figura 7. Estructura de la piel.

2.6 MERCADO

Tabla 6. Semisólidos que contienen diclofenaco e ibuprofeno en el mercado (Grupo Thomson, 2008).

Principio activo	Nombre comercial	Forma farmacéutica	Concentración de principio activo
Diclofenaco sódico	Artrenac (Merck)	Gel	1%
Diclofenaco dietilamonio	Dolaren crema (A. F. laboratorios)	Crema	1.235% Eq.* a diclofenaco 1%
Diclofenaco sódico	Diclac (Sandoz)	Gel	1%
Diclofenaco sódico	Fervex (Andrómaco)	Gel	1%
Diclofenaco dietilamonio	Flamygel (Unipharm)	Gel	1.16% Eq.* a diclofenaco 1%
Diclofenaco dietilamonio	Hipo sport (Andrómaco)	Gel	1.16% Eq.* a diclofenaco 1%
Diclofenaco dietilamonio	Voltaren emulgel (Novartis)	Gel	1.16% Eq.* a diclofenaco 1%
Diclofenaco dietilamonio	Neo-dolaren gel (A.F. laboratorios)	Gel	1.235% Eq.* a diclofenaco 1%
Diclofenaco dietilamonio	Volfenac gel (Collins)	Gel	1.16% Eq.* a diclofenaco 1%
Ibuprofeno	Termorub dr (Mentholatum de México)	Gel	5%

Eq.*: Equivalente

CAPÍTULO 3

DISEÑO EXPERIMENTAL

3.1 Objetivos

Objetivo para geles:

Elaborar geles de Diclofenaco estudiando el efecto de la concentración y tipo de agente gelificante, así como de la concentración de etanol con el fin de obtener una viscosidad óptima para una forma farmacéutica empleada por vía tópica.

Objetivo para emulgeles:

Elaborar emulgeles de Ibuprofeno estudiando el efecto de la concentración y tipo de agente gelificante con el fin de obtener una viscosidad óptima para una forma farmacéutica empleada por vía tópica.

3.2 Reactivos

- Hidróxido de sodio 4M.
- Carbopol 971P-NF.
High performance polymers.
Lote: AJ01176.
- Carboximetilcelulosa sódica de mediana viscosidad.
Química Barsa. S. de R. L.
Lote A2705.
- Hipromelosa USP.
Shin Etsu Chemical Co. Ltd.
Viscosidad: 100000 cps.
Lote No. 410560.
Peso neto: 1 kg.
- Alcohol etílico.
- Diclofenaco sódico.
Química Barsa S. de R. L.
Lote: 20040626-1.
- Glicerina.

- Ibuprofeno micronizado.
SICA, S. A. de C. V.
Productos químicos para la industria farmacéutica.
Procedencia: Biocause.
Lote: 200303083M.
- Aceite de olivo.
- Tween 80.
- Span 80.
- Agua destilada.
- Butil Hidroxi Tolueno.
- Propilparabeno.
- Metilparabeno.

3.3 Material:

- Tubos de ensayo de 16X150.
- Espátula de Cromo-Níquel.
- Gradilla.
- Vaso de precipitados de 250 mL.
- Vaso de precipitados de 100 mL.
- Probeta de 100 mL.
- Bureta de 25 mL.
- Pinzas para bureta.
- Soporte.
- Propela.
- Varilla de Vidrio.
- Gotero.
- Pipeta volumétrica de 10 mL.
- Malla #20.
- Vidrio de reloj.
- Piseta.
- Tiras de papel pH.

3.4 Equipo

- Agitador Caframo.
tipo RZR1.
- IKA ULTRA-TURRAX T18.
basicW1S18N-19G.
Velocidad: 6000-24000 rpm.
- Parrilla de calentamiento con agitación eléctrica.
Barnstead/Thermolyne.
Modelo No. SP46925.

3.5 Instrumentos

- Balanza analítica.
Mettler Toledo.
PB303-5.
Max. 310 g.
Min. 0.02 g.
Made in Switzerland.
- Viscosímetro Brookfield.
Helipat Stand.
Model D V.A.C.115.
Serial 12281.

3.6 Metodología experimental

3.6.1 Pruebas de solubilidad

Descripción

- ❖ En la prueba 1 se pesaron 50 mg de principio activo (Diclofenaco o Ibuprofeno) por cuádruplicado.
- ❖ Se añadió 1 mL del solvente correspondiente (alcohol etílico, agua destilada, aceite de olivo, aceite mineral) en los tubos de ensayo en los que se encontraban los principios activos.
- ❖ Se agitó manualmente durante 5 minutos, si el principio activo se solubilizó se dejó reposar a temperatura ambiente, se observó después de 24 horas, si no se encontró precipitado se reportó la solubilidad a ese volumen, si se observó precipitado se añadió otro mL del solvente y se agitó una vez más.
- ❖ Si después de los 5 minutos de agitación no se solubilizó se calentó en un baño maría a 30°C y se agitó de manera manual nuevamente.
- ❖ Si se solubilizó se dejó reposar a temperatura ambiente, se observó después de 24 hrs, si no se encontró precipitado se reportó la solubilidad a ese volumen, si se observó precipitado se añadió otro mL del solvente y se agitó una vez más.
- ❖ Se siguió esta metodología hasta llegar a un volumen máximo de 10 mL, si se llegó a ese volumen sin solubilizar el principio activo, este se reportaba como no soluble.
- ❖ En la prueba 2 se pesaron 500 mg de principio activo: Diclofenaco por duplicado, Ibuprofeno por triplicado.
- ❖ En esta prueba solo se usaron los solventes con los cuales fueron solubles los principios activos en la prueba 1 (Ver tabla 8), se siguió el mismo procedimiento que para la prueba 1.

Prueba 1

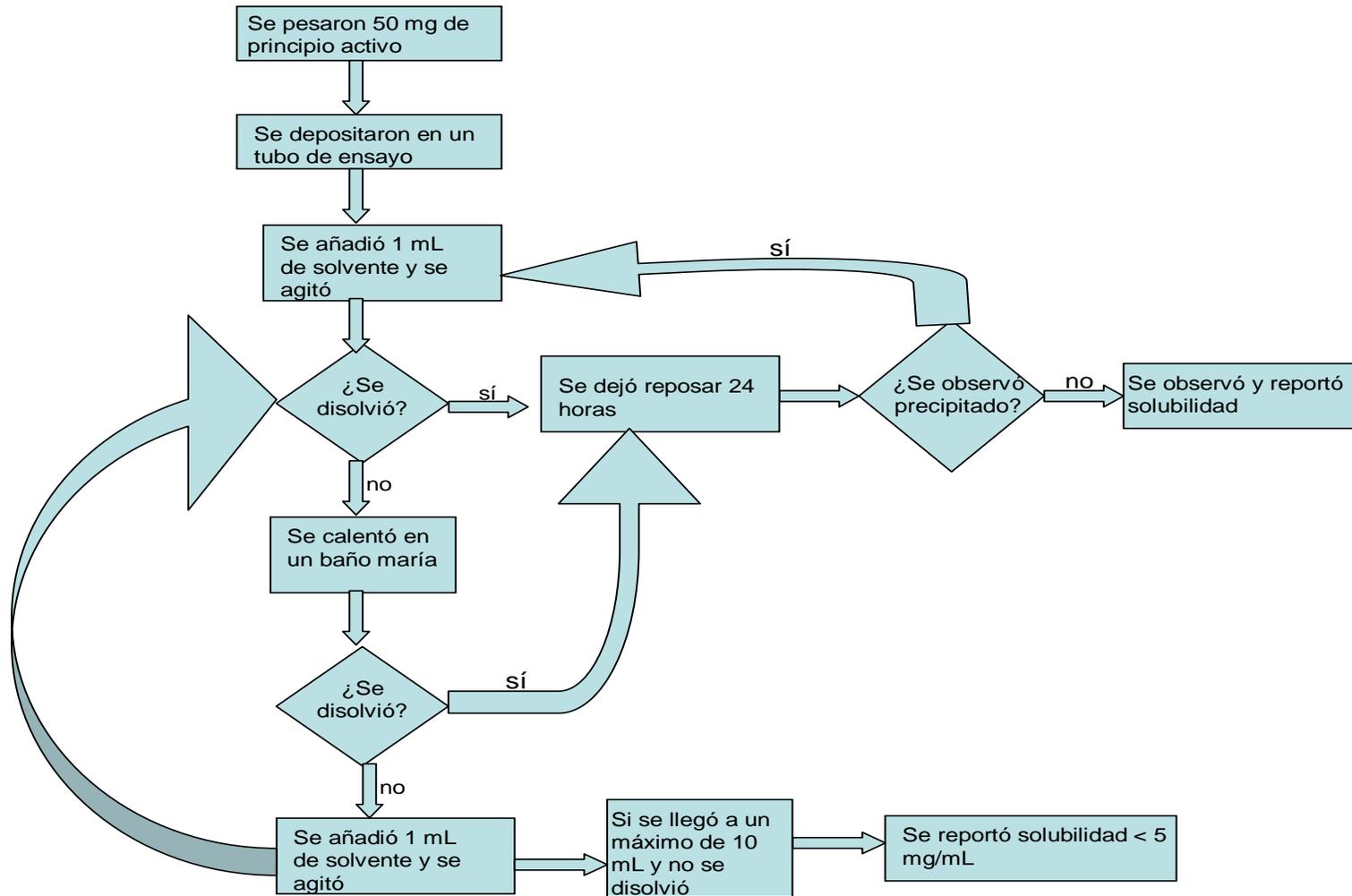


Figura 8. Diagrama de flujo de las prueba de solubilidad 1.

Tabla 7. Principios activos y solventes utilizados en la prueba 1.

Principio activo	Solvente
Diclofenaco	Alcohol etílico Agua destilada Aceite de olivo Aceite mineral
Ibuprofeno	Alcohol etílico Agua destilada Aceite de olivo Aceite mineral

Prueba 2

En esta prueba solo se utilizaron los solventes en los cuales resultaron solubles los principios activos en la prueba 1.

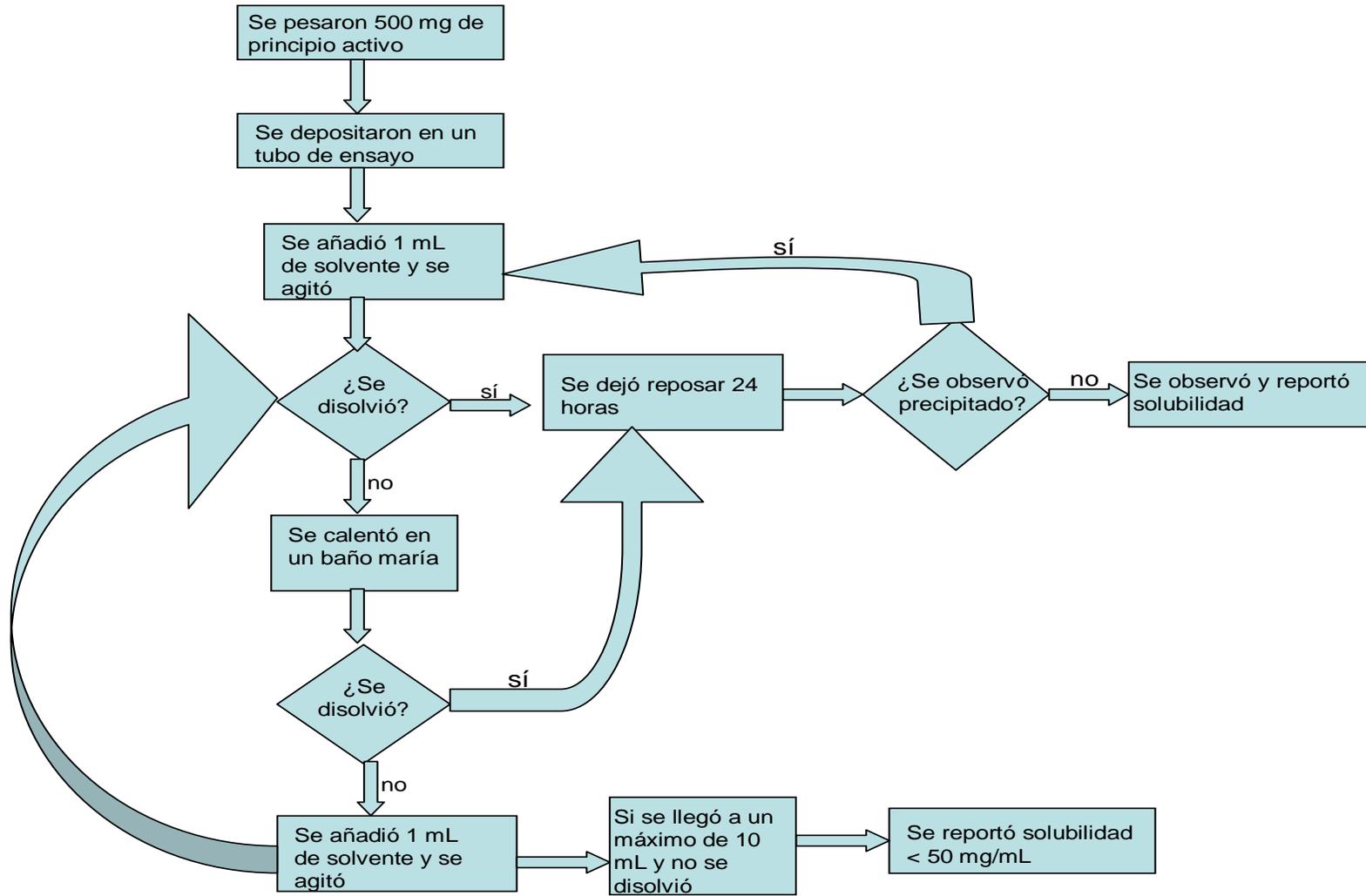


Figura 9. Diagrama de flujo de las prueba de solubilidad 2.

Tabla 8. Principios activos y solventes utilizados en la prueba 2.

Principio activo	Solvente
Diclofenaco	Alcohol etílico Agua destilada
Ibuprofeno	Alcohol etílico Aceite de olivo Aceite mineral

3.6.2 Fabricación de geles de Diclofenaco

Planteamiento del diseño

Las fórmulas desarrolladas se muestran en las tablas 9 y 12; los agentes gelificantes utilizados fueron: Carbopol 971, HPMC 100000 y NaCMC de mediana viscosidad, el principio activo fue solubilizado con alcohol etílico y se añadió glicerina para aumentar humectación y disminuir sensación pegajosa en la piel.

Los niveles empleados de agente gelificante y etanol se muestran en las tablas 10 y 13, los niveles de HPMC 100000 Y NaCMC fueron los mismos por lo que se muestran en la misma tabla.

La concentración de Diclofenaco se estableció tomando en cuenta el contenido de principio activo de los productos que existen en el mercado.

Se planteó un diseño factorial 3^2 (2 variables, 3 niveles) con los valores que se muestran en las tablas 11 y 14 para los geles con Carbopol 971 y con HPMC 100000/NaCMC respectivamente.

a) Geles etanólicos de Diclofenaco utilizando Carbopol 971 como agente gelificante

Metodología experimental para los sistemas (ejemplo para sistema 1):

Solubilización del Principio activo

- Se pesaron 2 g de Diclofenaco en un vaso de precipitados de 100 mL.
- Se añadieron 16 g de etanol y se agitó manualmente hasta solubilizar.

Preparación del gel

- Se taró un vaso de precipitados de 250 mL.
- Se midieron 120 mL de agua destilada con una probeta graduada y se pasaron al vaso que había sido tarado previamente.
- En un papel encerado se pesaron 1.5 g de Carbopol 971.
- Se pasó el Carbopol por una malla #20 recibéndolo en un vidrio de reloj.
- El Carbopol tamizado se dispersó en los 120 mL de agua, para la dispersión se utilizó un agitador ultraturrax a 14000 rpm durante un minuto.
- Se añadió NaOH 4M y se fue midiendo el pH, utilizando tiras reactivas de pH hasta llegar a la neutralidad.
- Se añadió gota a gota el principio activo disuelto con la ayuda de una bureta de 25 mL controlando el goteo con la llave de la bureta, se realizó de esta manera ya que si se añadía rápidamente había precipitación del principio activo.
- Se homogenizó utilizando una propela y un agitador mecánico (caframo), como se muestra en la figura 11.
- Se verificó pH neutro y de ser necesario se agregó NaOH 4M para neutralizar.
- Se añadieron 10 g de glicerina y se homogenizó.
- Se llevó a 200 g con agua destilada y se homogenizó nuevamente con una propela y un agitador mecánico (caframo).
- Se midió viscosidad.

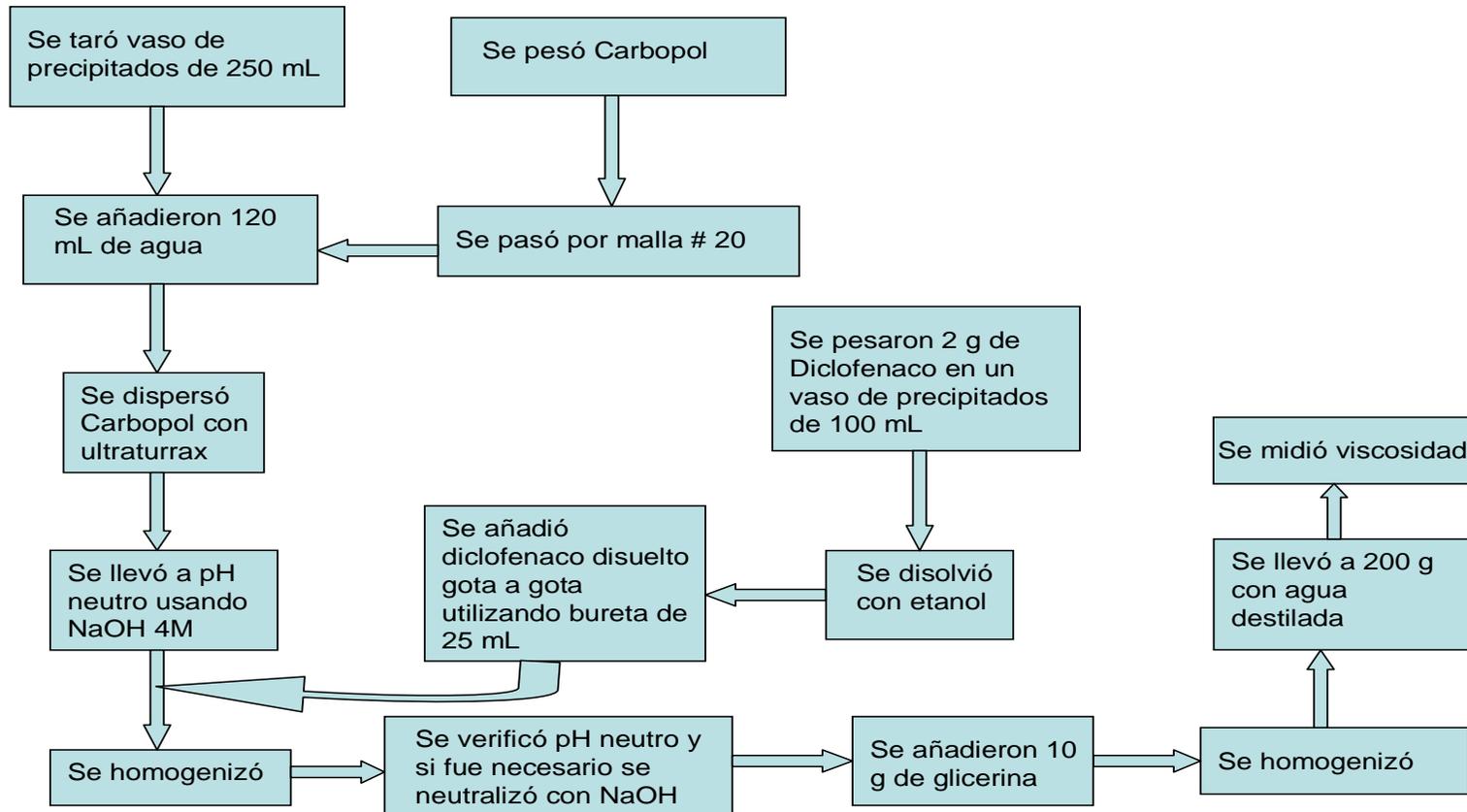


Figura 10. Diagrama de flujo para la preparación de 200 g de gel alcohólico de Diclofenaco usando Carbopol 971 como agente gelificante.

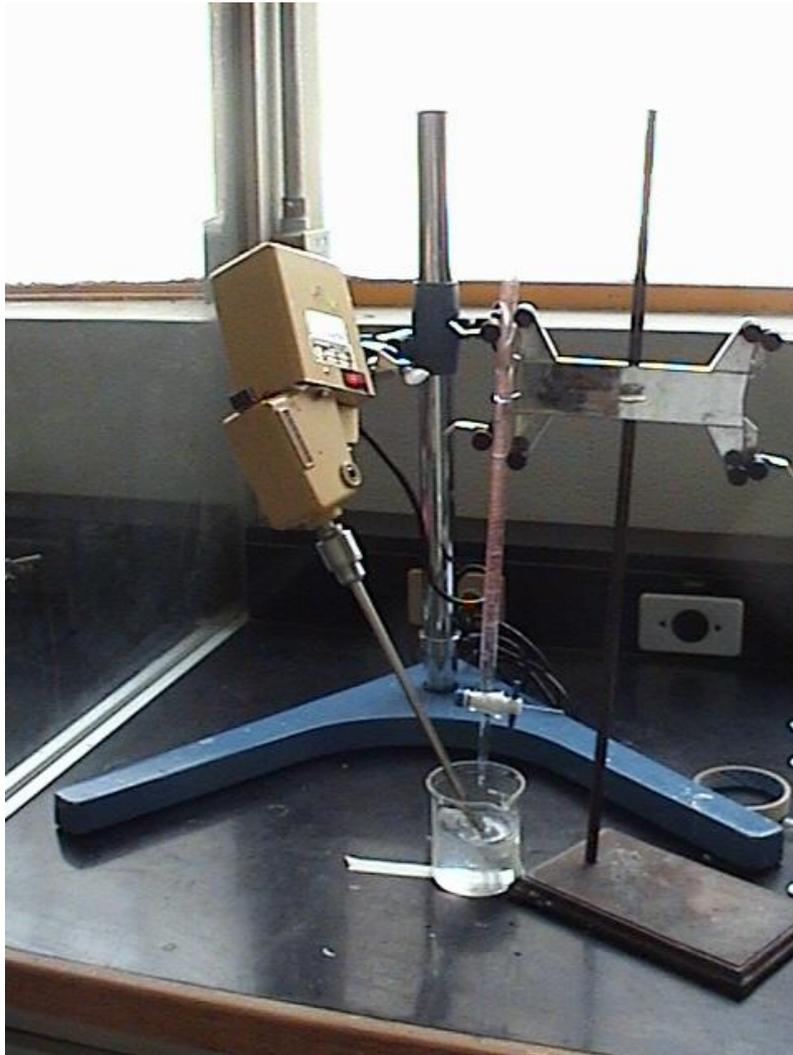


Figura 11. Procedimiento usado para añadir principio activo.

Tabla 9. Fórmula propuesta para gel de Diclofenaco con Carbopol 971.

Excipiente/Principio activo	Concentración (% w/w)
Diclofenaco sódico	1
Carbopol 971	X1
Etanol	X2
Glicerina	5
Agua destilada	cbp 100 g

Tabla 10. Niveles de variables para gel de Diclofenaco con Carbopol 971.

Variable	Niveles de experimentación
X1	0.75%,1%,1.25%
X2	8%,12%,16%

Tabla 11. Matriz de experimentos para gel de Diclofenaco con Carbopol 971.

Sistema	Concentración de Carbopol 971 (% w/w)	Concentración de Etanol (% w/w)	Orden de preparación
1	0.75	8	8
2	0.75	12	7
3	0.75	16	3
4	1	8	1
5	1	12	2
6	1	16	6
7	1.25	8	5
8	1.25	12	4
9	1.25	16	9

b) Geles etanólicos de Diclofenaco utilizando NaCMC o HPMC 100000 como agente gelificante.

Metodología experimental para los sistemas (ejemplo para sistema 1 de HPMC):

Solubilización del Principio activo

- Se pesaron 2 g de Diclofenaco en un vaso de precipitados de 100 mL.
- Se añadieron 16 g de Etanol y se agitó manualmente hasta solubilizar.

Preparación del gel

- Se taró un vaso de precipitados de 250 mL.
- Se pesó en el vaso previamente tarado 1 g de HPMC 100000.
- Se midieron 130 mL de agua destilada con una probeta de 100 mL y se pasaron al vaso donde estaba el agente gelificante.
- La HPMC se dejó humectar durante 24 hrs para facilitar la dispersión.
- Cumplidas las 24 hrs. se dispersó la HPMC utilizando una propela y un agitador mecánico (caframo).
- A esta dispersión se añadió el principio activo disuelto en etanol.
- Se añadieron 20 g de glicerina y se homogenizó con propela y agitador mecánico (caframo).
- Se llevó a 200 g con agua destilada y se homogenizó nuevamente con la propela y el agitador mecánico (caframo).
- Se midió viscosidad y pH.

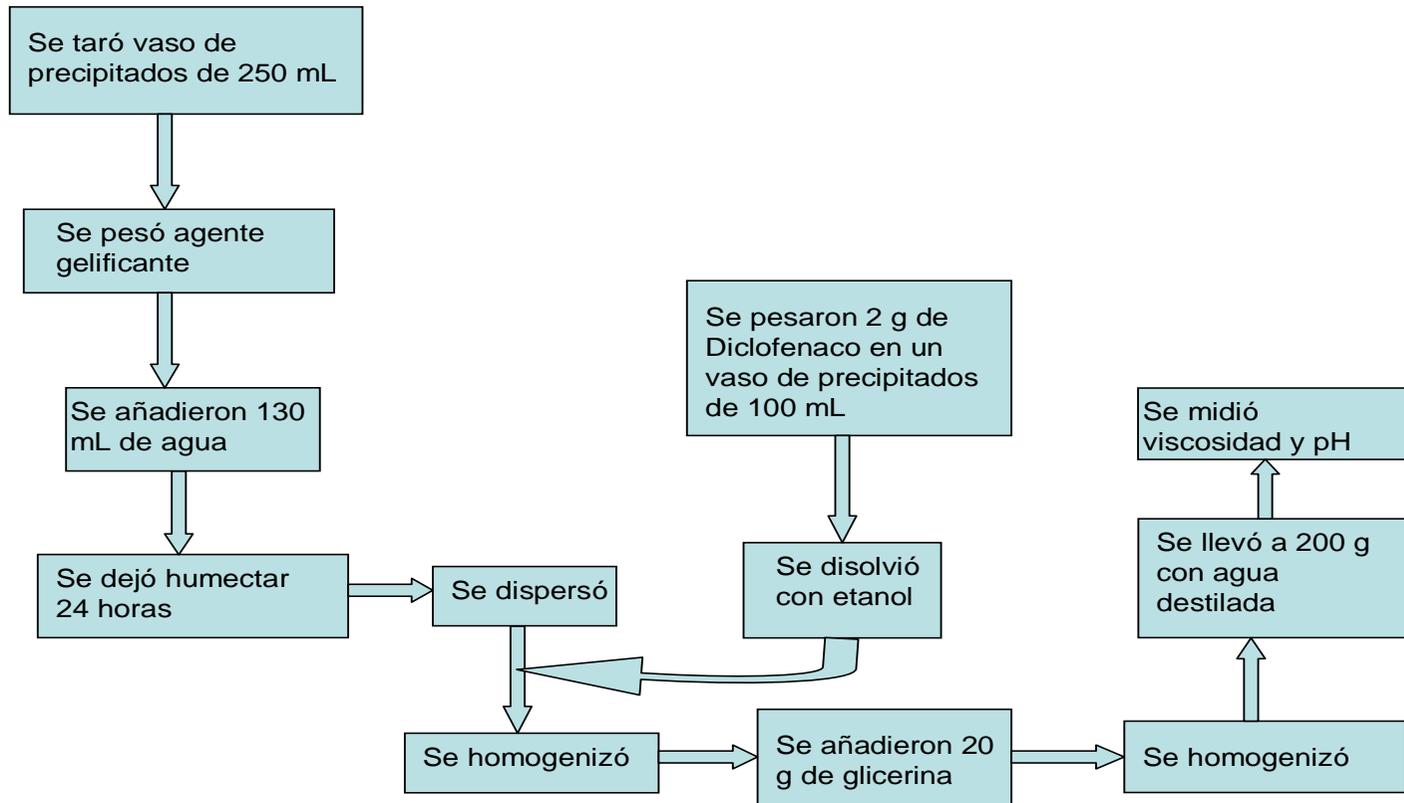


Figura 12. Diagrama de flujo para la preparación 200 g de gel usando Carboximetilcelulosa/Hidroxiopropilmetilcelulosa como agente gelificante.

Tabla 12. Fórmula propuesta para gel de Diclofenaco con HPMC o CMC.

Excipiente/ Principio activo	Concentración (% w/w)
Diclofenaco sódico	1
HPMC o CMC	X1
Etanol	X2
Glicerina	10
Agua destilada	cbp 100 g

Tabla 13. Niveles de variables para gel de Diclofenaco con HPMC o CMC.

Variable	Niveles de experimentación
X1	0.5%,1%,1.5%
X2	8%,12%,16%

Tabla 14. Matriz de experimentos para gel de Diclofenaco con HPMC/CMC.

Sistema	Concentración de HPMC/CMC (% w/w)	Concentración de Etanol (% w/w)	Orden de preparación
1	0.5	8	7
2	0.5	12	3
3	0.5	16	5
4	1	8	4
5	1	12	2
6	1	16	9
7	1.5	8	1
8	1.5	12	8
9	1.5	16	6

c) Cambio de color en los geles etanólicos de Diclofenaco con Carbopol 971 como agente gelificante

Los geles cuyo agente gelificante fue Carbopol adquirieron un color ámbar por lo que se hicieron pruebas de estabilidad para determinar los factores involucrados (causas probables).

Se fabricó un gel y se dividió en 6 fracciones para ponerlas bajo las siguientes condiciones:

- Condiciones 1

T = ambiente, a la luz del día, contenido en un recipiente translúcido de plástico (muestra 1).

- Condiciones 2

T = ambiente, a la luz del día, contenido en un recipiente translúcido de vidrio (muestra 2).

- Condiciones 3

T = ambiente, a la luz del día, contenido en un recipiente ámbar de vidrio (muestra 3).

- Condiciones 4

T = ambiente, en la oscuridad, contenido en un recipiente translúcido de plástico (muestra 4).

- Condiciones 5

T = ambiente, en la oscuridad, contenido en un recipiente translúcido de vidrio (muestra 5).

- Condiciones 6

T = ambiente, en la oscuridad, contenido en un recipiente ámbar de vidrio (muestra 6).

Se obtuvieron los espectros de UV-Visible a las 7 semanas, usando como blanco el gel que se encontraba en el recipiente ámbar.

Se realizó la cromatografía en capa fina de los geles que adquirieron el color ámbar. Se llevaron a cabo 3 ensayos con las siguientes proporciones de agua:etanol para establecer la fase móvil,

- 100:0
- 80:20
- 60:40

Con base en los resultados se decidió utilizar como fase móvil agua: etanol con las proporciones 60:40.

En las cromatoplasmas de los geles que tomaron un color ámbar se colocaron el gel y a un costado la referencia de diclofenaco. Se revelaron con una lámpara de luz UV.

3.6.3 Fabricación de emulgeles de ibuprofeno

Planteamiento del diseño

Las fórmulas desarrolladas se muestran en las tablas 15 y 18.

La concentración de Ibuprofeno se estableció tomando en cuenta el contenido de principio activo de los productos que existen en el mercado.

La fase oleosa está compuesta por el principio activo: Ibuprofeno, el aceite de olivo que se utilizó para disolver el fármaco; se utilizó BHT para evitar la oxidación del aceite.

La fase acuosa es el gel, los agentes gelificantes utilizados fueron: Carbopol 971 y HPMC 100000, para evitar la contaminación se utilizó la mezcla de propilparabeno con metilparabeno.

Se usaron tween 80 y span 80 como agentes emulsionantes, con base en el valor de HLB requerido para el aceite de olivo se calcularon los porcentajes de tween y span como se muestra a continuación:

$$HLB_{\text{requerido aceite de olivo}} = 10 \text{ (Gullapalli R., Sheth B., 1999).}$$

$$X: \text{ Tween 80} \quad HLB_{\text{Tween80}} = 15$$

$$Y: \text{ Span 80} \quad HLB_{\text{span80}} = 4.3$$

$$X + Y = 1$$

$$Y = 1 - X$$

$$HLB_{\text{requerido aceite de olivo}} = X(HLB_{\text{Tween80}}) + Y(HLB_{\text{span80}})$$

$$10 = X(15) + Y(4.3)$$

$$10 = 15X + 4.3Y$$

$$10 = 15X + 4.3(1 - X)$$

$$10 = 15X + 4.3 - 4.3X$$

$$5.7/10.7 = X$$

$$X = 0.5327$$

$$Y = 0.4672$$

El emulsionante fue el 3% del total del emulgel:

$$3 \times 0.5327 = 1.6 \text{ Tween 80}$$

$$3 \times 0.4672 = 1.4 \text{ Span 80}$$

Los niveles empleados de agente gelificante se muestran en las tablas 16 y 19.

Se planteó un diseño factorial 3^1 (1 variable, 3 niveles) con los valores que se muestran en las tablas 17 y 20 para los emulgeles con Carbopol 971 y con HPMC respectivamente. No se varió la concentración de aceite de olivo en la formulación ya que con un volumen más bajo no era posible disolver el ibuprofeno y con un volumen más grande se obtenían geles con una apariencia muy grasosa.

a) Emulgeles de Ibuprofeno con Carbopol 971 como agente gelificante

Metodología experimental para los sistemas (ejemplo para sistema 1):

Preparación de la solución de parabenos

- Se pesaron 4 g de metilparabeno y 1 g de propilparabeno en un vaso de precipitados de 100 mL.
- Se agregaron 25 mL de etanol para disolver los parabenos.
- Esta solución se trasvasó a un matraz aforado de 100 mL.
- Se llevó al aforo con etanol.

Fase oleosa

- Se pesaron 0.2 g de BHT en un vaso de precipitados de 100 mL.
- A este vaso se añadieron 55 g de aceite de olivo y se solubilizó el BHT con calor y agitación manual utilizando una parrilla.
- Se pesaron 10 g de Ibuprofeno y se añadieron con una espátula al aceite con BHT, se disolvieron con calor y agitación manual utilizando una parrilla.
- Se pesaron 2.8 g de Span 80 y se añadieron.
- Se homogenizó utilizando una varilla de vidrio.

Fase acuosa (gel)

- Se taró un vaso de precipitados de 250 mL.
- Se midieron 100 mL de agua destilada con una probeta de 100 mL y se pasaron al vaso que había sido tarado previamente.
- En un papel encerado se pesaron 1.5 g de Carbopol 971.
- Se pasó el Carbopol por una malla #20 recuperándolo en un vidrio de reloj.
- El Carbopol tamizado se dispersó en los 100 mL de agua, para la dispersión se utilizó un ultraturrax a 14000 rpm durante un minuto.
- Se añadió NaOH 4M y se fue midiendo el pH, utilizando tiras reactivas de pH hasta llegar a la neutralidad.
- Se añadieron con una pipeta volumétrica 10 mL de la solución de parabenos y se homogenizó con propela y agitador mecánico (caframo).
- Se pesaron 3.2 g de Tween 80 y se añadieron.
- Se homogenizó utilizando una propela con agitador mecánico (caframo).

Preparación del emulgel

- Se añadió la fase oleosa a la acuosa y se homogenizó a temperatura ambiente con propela y agitador mecánico (caframo).
- Se llevó a 200 g con agua destilada y se homogenizó nuevamente con el agitador con propela.
- Se midió viscosidad y pH.

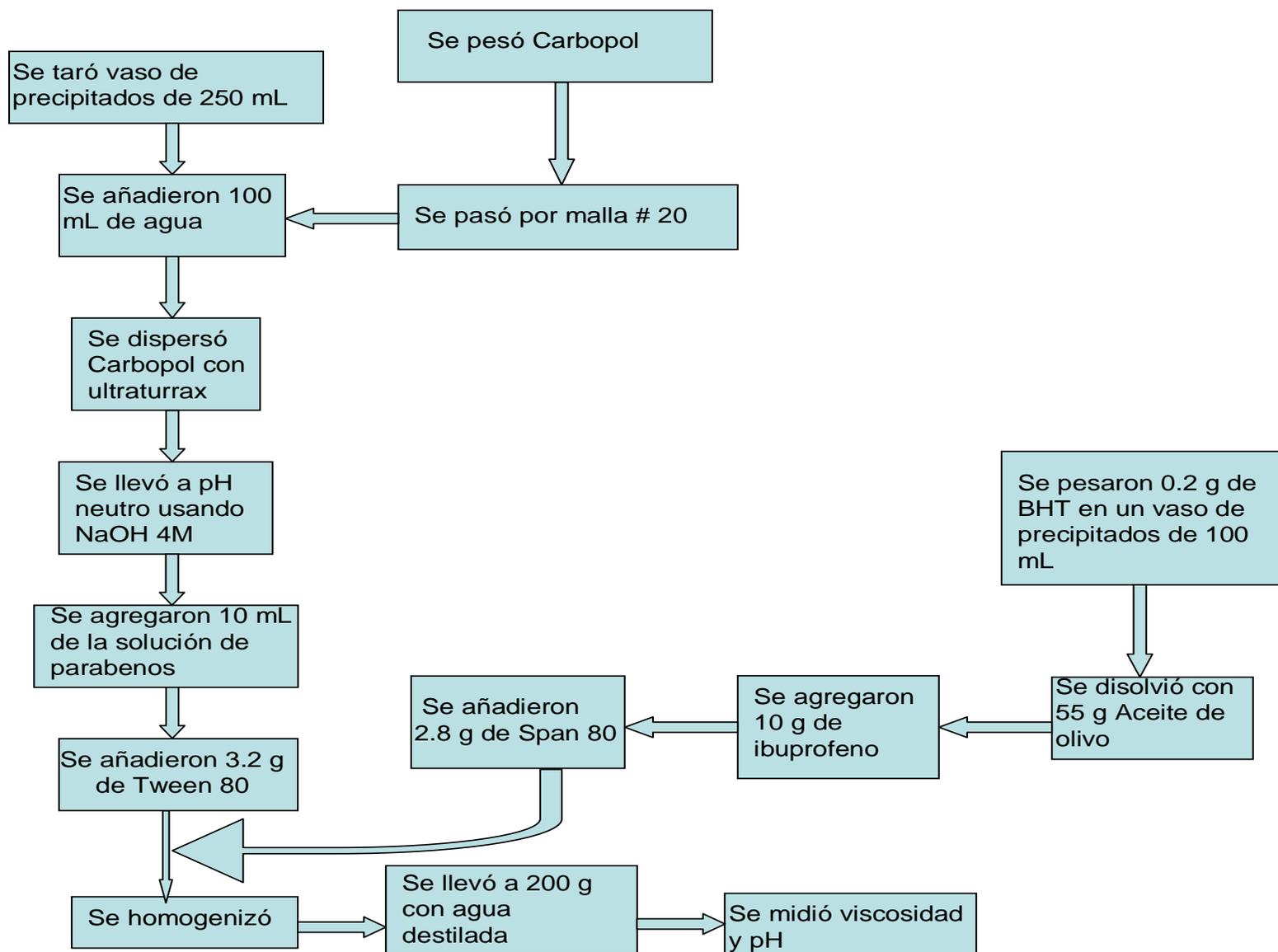


Figura 13. Diagrama de flujo para la preparación de 200 g de emulgel usando Carbopol 971 como agente gelificante.

Tabla 15. Fórmula propuesta para emulgel de Ibuprofeno con Carbopol 971.

Excipiente/ Principio activo	Concentración (% w/w)
Ibuprofeno	5
Aceite de olivo	27.5
Carbopol 971	X1
Tween 80	1.6
Span 80	1.4
BHT	0.1
Metilparabeno	0.2
Propilparabeno	0.05
Etanol	5
Agua destilada	cbp 100 g

Tabla 16. Niveles de variables para emulgel de Ibuprofeno con Carbopol.

Variable	Niveles de experimentación
X1	0.75%, 1%, 1.25%

Tabla 17. Matriz de experimentos para emulgel de Ibuprofeno con Carbopol.

Sistema	Concentración de Carbopol 971 (% w/w)	Orden de preparación
1	0.75	2
2	1	3
3	1.25	1

b) Emulgeles de Ibuprofeno utilizando HPMC como agente gelificante

Metodología experimental para los sistemas (ejemplo para sistema 1):

Preparación de la solución de parabenos

- Se pesaron 4 g de metilparabeno y 1 g de propilparabeno en un vaso de precipitados de 100 mL.
- Se agregaron 25 mL de etanol para disolver los parabenos.
- Esta solución se trasvasó a un matraz aforado de 100 mL.
- Se llevó al aforo con etanol.

Fase oleosa

- Se pesaron 0.2 g de BHT en un vaso de precipitados de 100 mL.
- A este vaso se añadieron 55 g de aceite de olivo y se solubilizó el BHT con calor y agitación manual utilizando una parrilla.
- Se pesaron 10 g de Ibuprofeno y se añadieron al aceite con BHT, se disolvieron con calor y agitación manual utilizando una parrilla.
- Se pesaron 2.8 g de Span 80 y se añadieron.
- Se homogenizó utilizando una varilla de vidrio.

Fase acuosa (gel)

- Se taró un vaso de precipitados de 250 mL.
- Se pesó en el vaso previamente tarado 1 g de HPMC 100000.
- Se midieron 100 mL de agua destilada con una probeta de 100 mL y se pasaron al vaso donde estaba el agente gelificante.
- La HPMC se dejó humectar durante 24 hrs para facilitar la dispersión.
- Cumplidas las 24 hrs se dispersó la HPMC utilizando una propela y un agitador mecánico (caframo).
- Se añadieron con una pipeta volumétrica 10 mL de la solución de parabenos y se homogenizó con una propela y un agitador mecánico (caframo).
- Se pesaron 3.2 g de Tween 80 y se añadieron.
- Se homogenizó utilizando un agitador con propela.

Preparación del emulgel

- Se añadió la fase oleosa a la acuosa y se homogenizó a temperatura ambiente utilizando una propela y un agitador mecánico (caframo).
- Se verificó pH y de ser necesario se llevó a pH = 6 con NaOH 4M.
- Se llevó a 200 g con agua destilada y se homogenizó nuevamente con una propela y un agitador mecánico (caframo).
- Se midió viscosidad.

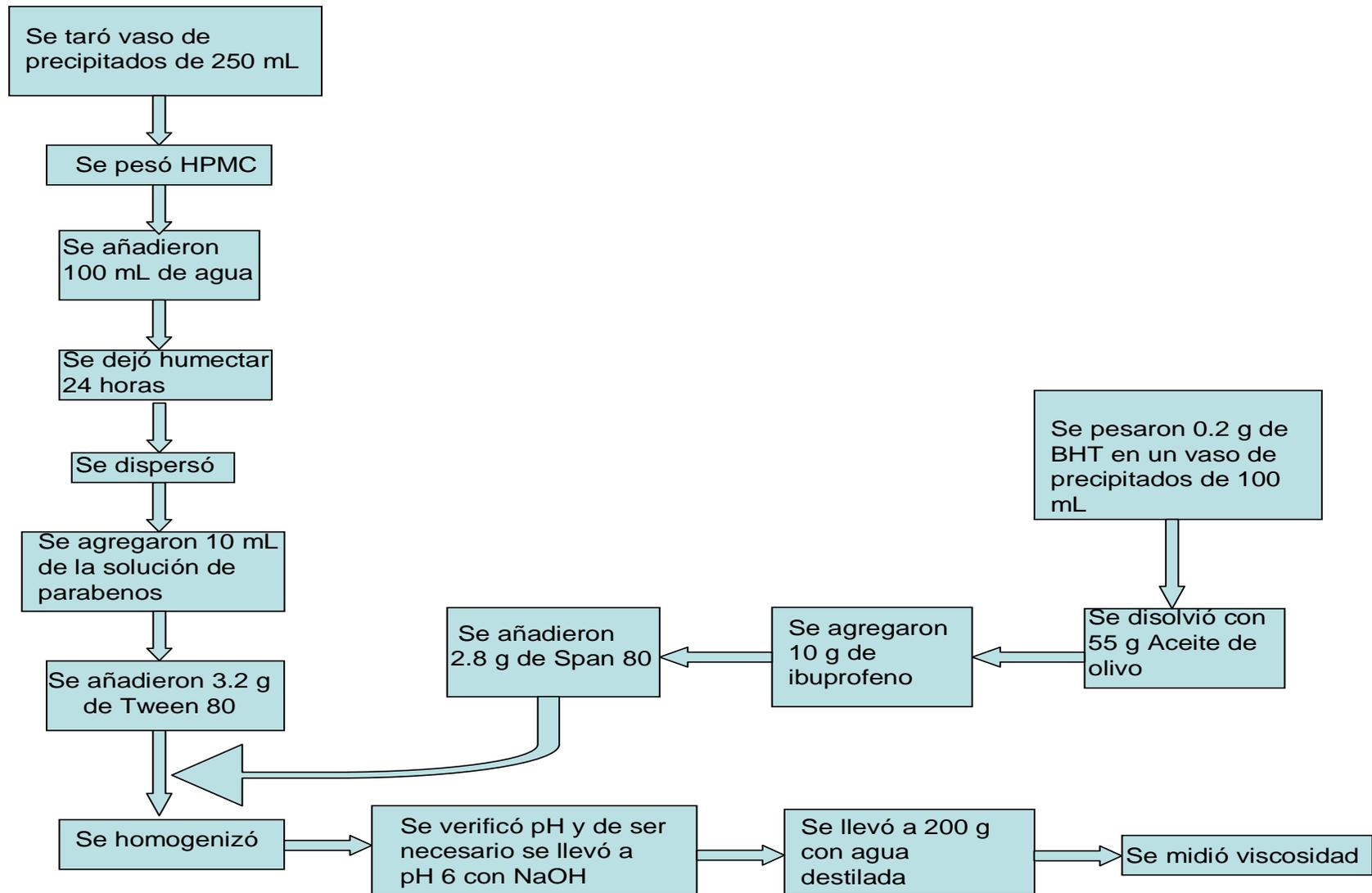


Figura 14. Diagrama de flujo para la preparación de 200 g de emulgel usando HPMC como agente gelificante.

Tabla 18. Fórmula propuesta para emulgel de Ibuprofeno con HPMC/CMC.

Excipiente/ Principio activo	Concentración (% w/w)
Ibuprofeno	5
Aceite de olivo	27.5
HPMC	X1
Tween 80	1.6
Span 80	1.4
BHT	0.1
Metilparabeno	0.2
Propilparabeno	0.05
Etanol	5
Agua destilada	cbp 100 g

Tabla 19. Niveles de variables para emulgel de Ibuprofeno con HPMC.

Variable	Niveles de experimentación
X1	0.5%,1%,1.5%

Tabla 20. Matriz de experimentos para emulgel de Ibuprofeno con HPMC.

Sistema	Concentración de HPMC (% w/w)	Orden de preparación
1	0.5	3
2	1	1
3	1.5	2

3.6.4 Metodología para la medición de viscosidad

Se utilizó un viscosímetro Brookfield. Las lecturas se realizaron por triplicado, se llevaron a cabo en un rango de temperatura de 23-25°C, se dejó estabilizar durante un tiempo de 2 min, las revoluciones y agujas utilizadas se muestran en la tabla 21. Se obtuvieron las lecturas del equipo y para transformarlas a centipoises se utilizó el factor de corrección que también se muestra en la tabla 21.

Tabla 21. Condiciones para la obtención de las viscosidades y factores de corrección utilizados para las lecturas de viscosidad.

Semisólido	Aguja	Rpm	Factor de corrección
Geles con Carbopol 971	6	5	2000
Geles con HPMC 100000	6	5	2000
Geles con CMC de mediana viscosidad	3	5 (concentración de agente gelificante: 1%, 1.5%)	200
	3	1 (concentración de agente gelificante: 2%)	1000
Emulgeles con Carbopol 971	6	5	2000
Emulgeles con HPMC 100000	6	5	2000

3.6.5 Metodología para la determinación del pH

El pH se determinó con tiras reactivas de pH las lecturas se hicieron por triplicado, y en la tabla 22 se muestran los momentos de la medición para cada semisólido.

Tabla 22. Tiempos de determinación de pH para cada semisólido.

Semisólido	Neutralización del agente gelificante disperso	Después de agregar el principio activo	Al terminar de fabricar el semisólido
<i>Geles con Carbopol 971</i>	X	X	
<i>Geles con HPMC 100000</i>			X
<i>Geles con CMC de mediana viscosidad</i>			X
<i>Emulgeles con Carbopol 971</i>	X		X
<i>Emulgeles con HPMC 100000</i>		X	

CAPÍTULO 4

RESULTADOS

4.1 Pruebas de solubilidad

Tabla 23. Volumen de solvente utilizado para producir la solubilidad en la prueba 1.

Solvente	Diclofenaco	Ibuprofeno
Agua	4 mL	No se solubilizó
Etanol	1 mL	1 mL
Aceite de olivo	No se solubilizó	1 mL
Aceite mineral	No se solubilizó	1 mL

Tabla 24. Volumen de solvente utilizado para producir la solubilidad en la prueba 2.

Solvente	Diclofenaco	Ibuprofeno
Agua pH = 8	7 mL	NA
Etanol	4 mL	1 mL
Aceite de olivo	NA	3 mL
Aceite mineral	NA	2 mL

NA: No aplica.

4.2 Geles etanólicos de Diclofenaco utilizando Carbopol 971 como agente gelificante

De acuerdo al diseño de experimentos se establecieron 9 sistemas a los cuales se les determinó la viscosidad. En la tabla 25 se presentan los datos obtenidos para dicha prueba.

Tabla 25. Datos de viscosidad obtenidos para los geles etanólicos con Diclofenaco y Carbopol 971 como agente gelificante.

Sistema	Viscosidad 1 (cps)	Viscosidad 2 (cps)	Viscosidad 3 (cps)	Promedio (cps)
1	11000	11000	11000	11000
2	11000	10000	11000	10667
3	11000	12000	12000	11667
4	17000	18000	18000	17667
5	13000	14000	13000	13500
6	16000	16000	16000	16000
7	19000	20000	20000	19667
8	17000	17000	17000	17000
9	18000	18000	18000	18000

Se tomaron fotografías de los 9 sistemas, las cuales se muestran a continuación:

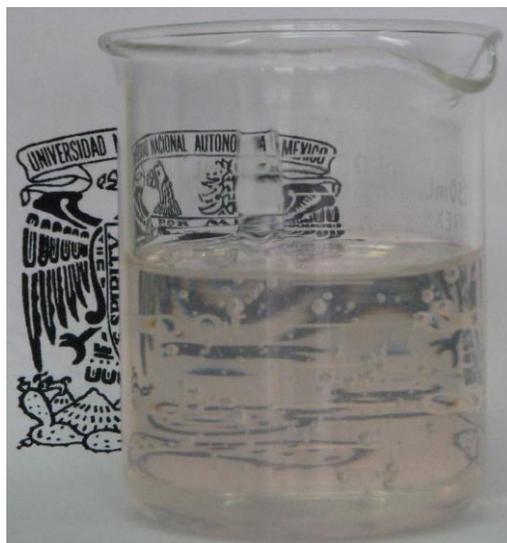


SISTEMA 1

Gel alcohólico de Diclofenaco
Agente gelificante: Carbopol 971
Concentración de agente gelificante: 0.75 % w/w
Concentración de etanol: 8% w/w
Viscosidad: 11000 cps
Temperatura: 23°C
pH: 8

Observaciones:

El sistema es translúcido, presenta un ligero color ámbar, sin partículas suspendidas. La consistencia es fluida.



SISTEMA 2

Gel alcohólico de Diclofenaco
Agente gelificante: Carbopol 971
Concentración de agente gelificante: 0.75 % w/w
Concentración de etanol: 12% w/w
Viscosidad: 10667 cps
Temperatura: 23°C
pH: 7.5

Observaciones:

El sistema es translúcido, presenta un ligero color ámbar, sin partículas suspendidas. La consistencia es fluida.

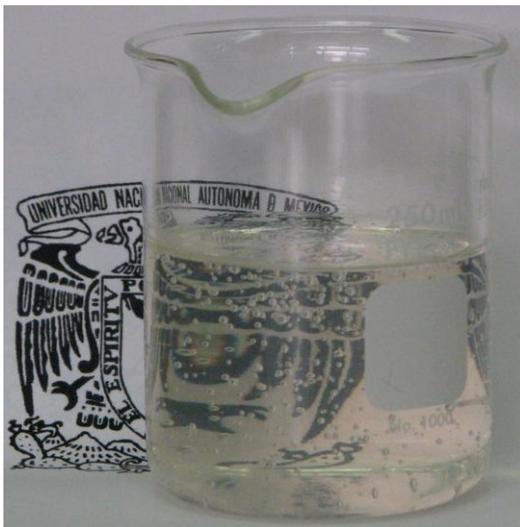


SISTEMA 3

Gel alcohólico de Diclofenaco
Agente gelificante: Carbopol 971
Concentración de agente gelificante:
0.75% w/w
Concentración de etanol: 16% w/w
Viscosidad: 11667 cps
Temperatura: 23°C
pH: 8

Observaciones:

El sistema es translúcido, presenta un ligero color ámbar, sin partículas suspendidas. La consistencia es fluida.

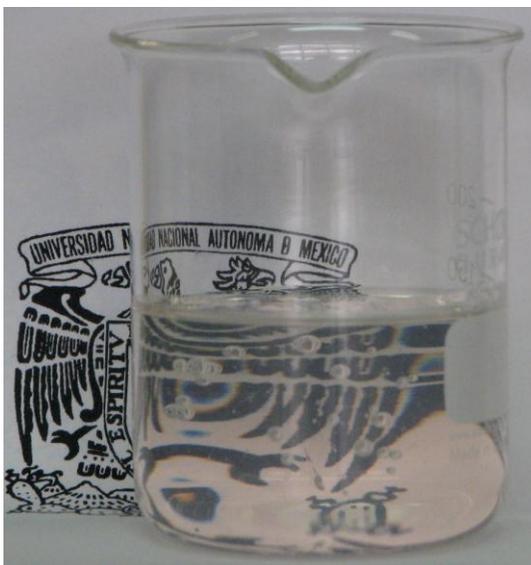


SISTEMA 4

Gel alcohólico de Diclofenaco
Agente gelificante: Carbopol 971
Concentración de agente gelificante:
1% w/w
Concentración de etanol: 8% w/w
Viscosidad: 17667 cps
Temperatura: 23°C
pH: 8

Observaciones:

El sistema es translúcido, presenta una ligera coloración ámbar, sin partículas suspendidas. La consistencia es menos fluida que la de los primeros tres sistemas.



SISTEMA 5

Gel alcohólico de Diclofenaco
Agente gelificante: Carbopol 971
Concentración de agente gelificante:
1% w/w
Concentración de etanol: 12% w/w
Viscosidad: 13500 cps
Temperatura: 23°C
pH: 8

Observaciones:

El sistema es translúcido, presenta una ligera coloración ámbar, sin partículas suspendidas. Su consistencia es ligeramente fluida.

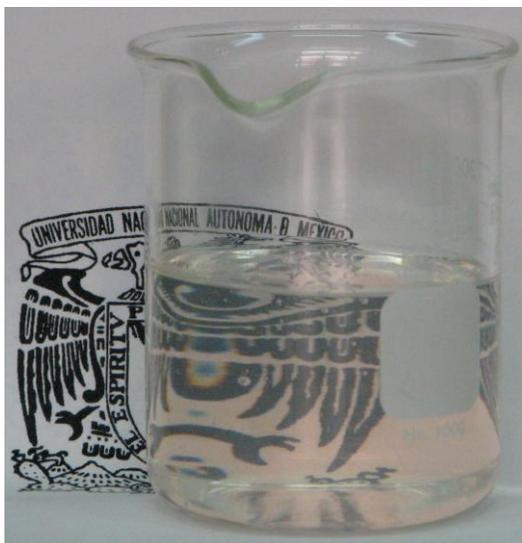


SISTEMA 6

Gel alcohólico de Diclofenaco
Agente gelificante: Carbopol 971
Concentración de agente gelificante:
1% w/w
Concentración de etanol: 16% w/w
Viscosidad: 16000 cps
Temperatura: 23°C
pH: 8

Observaciones:

El sistema es translúcido, presenta una ligera coloración ámbar, sin partículas suspendidas. Su consistencia es menos fluida que la de los primeros tres sistemas.



SISTEMA 7

Gel alcohólico de Diclofenaco
Agente gelificante: Carbopol 971
Concentración de agente gelificante:
1.25% w/w
Concentración de etanol: 8% w/w
Viscosidad: 19667 cps
Temperatura: 23°C
pH: 8

Observaciones:

El sistema es translúcido, presenta una coloración ámbar, sin partículas suspendidas. Tiene una consistencia más viscosa que los sistemas anteriores.

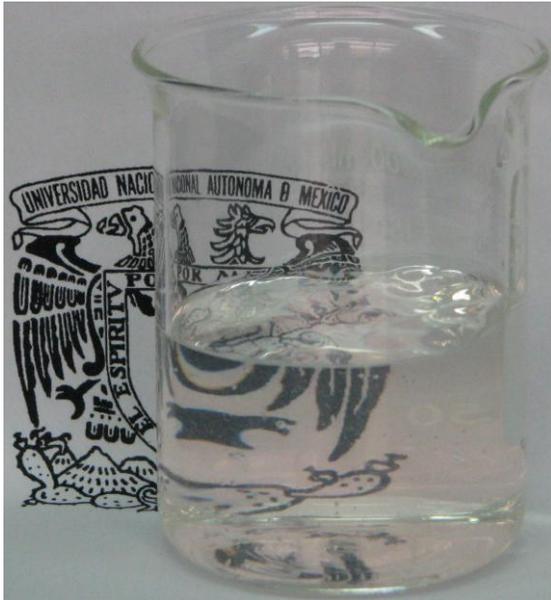


SISTEMA 8

Gel alcohólico de Diclofenaco
Agente gelificante: Carbopol 971
Concentración de agente gelificante:
1.25% w/w
Concentración de etanol: 12% w/w
Viscosidad: 17000 cps
Temperatura: 23°C
pH: 8

Observaciones:

El sistema es translúcido, presenta una coloración ámbar, sin partículas suspendidas. Tiene una consistencia menos fluida que los primeros 6 sistemas.



SISTEMA 9

Gel alcohólico de Diclofenaco
Agente gelificante: Carbopol 971
Concentración de agente gelificante:
1.25% w/w
Concentración de etanol: 16% w/w
Viscosidad: 18000 cps
Temperatura: 23°C
pH: 8

Observaciones:

El sistema es translúcido, presenta una ligera coloración ámbar, sin partículas suspendidas. Tiene una consistencia más viscosa que los primeros 6 sistemas.

4.3 Geles etanólicos de Diclofenaco utilizando HPMC como agente gelificante

De acuerdo al diseño de experimentos se establecieron 9 sistemas a los cuales se les determinó la viscosidad. En la tabla 26 se presentan los datos obtenidos para dicha prueba.

Tabla 26. Datos de viscosidad obtenidos para los geles etanólicos con Diclofenaco y HPMC como agente gelificante.

Sistema	Viscosidad 1 (cps)	Viscosidad 2 (cps)	Viscosidad 3 (cps)	Promedio (cps)
1	200	200	200	200
2	200	200	200	200
3	200	200	200	200
4	4800	4800	5000	4867
5	6200	6000	6000	6067
6	5600	5800	5600	5667
7	21800	21600	21800	21733
8	22200	22200	22200	22200
9	26800	26600	26800	26733

Se tomaron fotografías de los 9 sistemas, las cuales se muestran a continuación:



SISTEMA 1

Gel alcohólico de Diclofenaco
Agente gelificante:
Hidroxipropilmetilcelulosa
Concentración de agente gelificante:
0.5% w/w
Concentración de etanol: 8% w/w
Viscosidad: 200 cps
Temperatura: 23°C
pH: 7

Observaciones:

El sistema es translúcido e incoloro, sin partículas suspendidas.
Su consistencia es muy fluida.

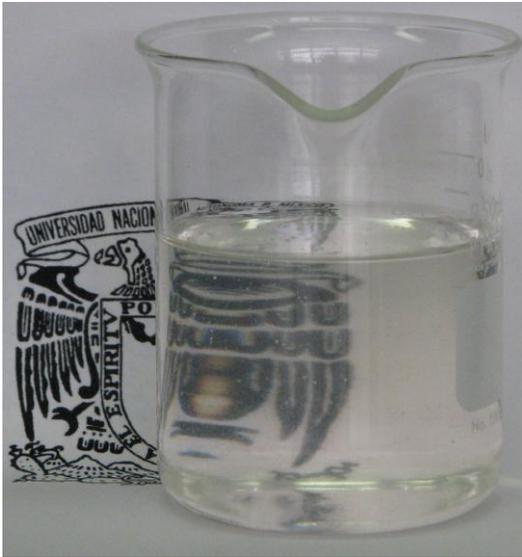


SISTEMA 2

Gel alcohólico de Diclofenaco
Agente gelificante:
Hidroxipropilmetilcelulosa
Concentración de agente gelificante:
0.5% w/w
Concentración de etanol: 12% w/w
Viscosidad: 200 cps
Temperatura: 23°C
pH: 8

Observaciones:

El sistema es translúcido e incoloro, sin partículas suspendidas.
Su consistencia es muy fluida.



SISTEMA 3

Gel alcohólico de Diclofenaco
Agente gelificante:
Hidroxipropilmetilcelulosa
Concentración de agente gelificante:
0.5% w/w
Concentración de etanol: 16% w/w
Viscosidad: 200 cps
Temperatura: 23°C
pH: 8

Observaciones:

El sistema es incoloro y levemente turbio pero lo suficientemente claro para dejar ver a través de él, sin partículas suspendidas.
Su consistencia es muy fluida.

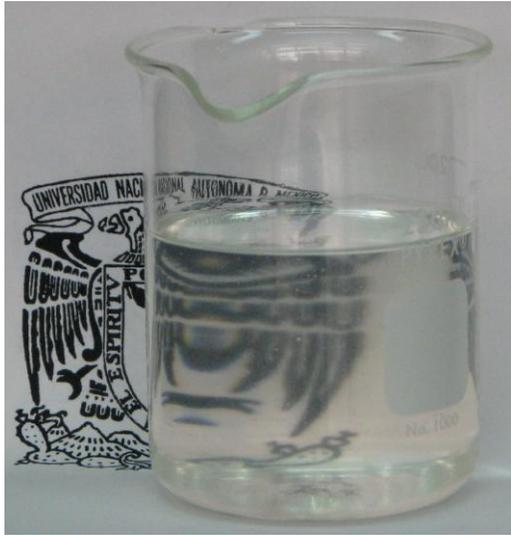


SISTEMA 4

Gel alcohólico de Diclofenaco
Agente gelificante:
Hidroxipropilmetilcelulosa
Concentración de agente gelificante:
1% w/w
Concentración de etanol: 8% w/w
Viscosidad: 4867 cps
Temperatura: 23°C
pH: 8

Observaciones:

El sistema es incoloro y levemente turbio pero lo suficientemente claro para dejar ver a través de él, sin partículas suspendidas.
Su consistencia es fluida.

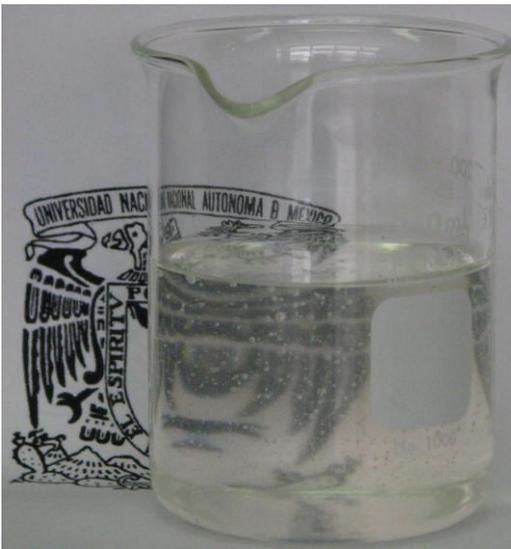


SISTEMA 5

Gel alcohólico de Diclofenaco
Agente gelificante:
Hidroxipropilmetilcelulosa
Concentración de agente gelificante:
1% w/w
Concentración de etanol: 12% w/w
Viscosidad: 6067 cps
Temperatura: 23°C
pH: 8

Observaciones:

El sistema es incoloro y levemente turbio pero lo suficientemente claro para dejar ver a través de él, sin partículas suspendidas.
Su consistencia es fluida.

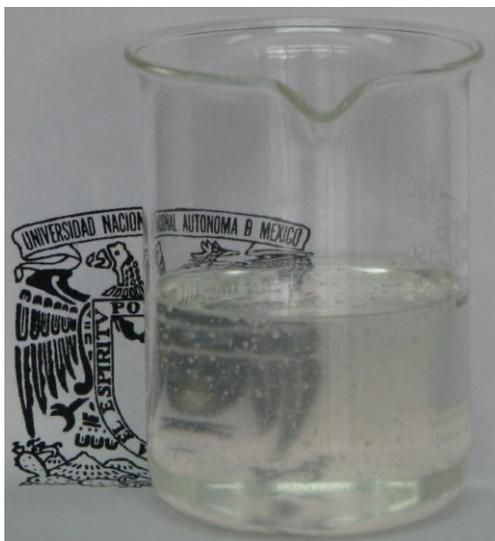


SISTEMA 6

Gel alcohólico de Diclofenaco
Agente gelificante:
Hidroxipropilmetilcelulosa
Concentración de agente gelificante:
1% w/w
Concentración de etanol: 16% w/w
Viscosidad: 5667 cps
Temperatura: 23°C
pH: 8

Observaciones:

El sistema es incoloro y levemente turbio pero lo suficientemente claro para dejar ver a través de él, sin partículas suspendidas.
Su consistencia es fluida.



SISTEMA 7

Gel alcohólico de Diclofenaco
Agente gelificante:
Hidroxipropilmetilcelulosa
Concentración de agente gelificante:
1.5% w/w
Concentración de etanol: 8% w/w
Viscosidad: 21733 cps
Temperatura: 23°C
pH: 8

Observaciones:

El sistema es incoloro y turbio pero lo suficientemente claro para dejar ver a través de él, sin partículas suspendidas.
Su consistencia es más viscosa que la de los sistemas anteriores.



SISTEMA 8

Gel alcohólico de Diclofenaco
Agente gelificante:
Hidroxipropilmetilcelulosa
Concentración de agente gelificante:
1.5% w/w
Concentración de etanol: 12% w/w
Viscosidad: 22200 cps
Temperatura: 23°C
pH: 8

Observaciones:

El sistema es incoloro y turbio pero lo suficientemente claro para dejar ver a través de él, sin partículas suspendidas.
Su consistencia es más viscosa que la de los primeros 6 sistemas.



SISTEMA 9

Gel alcohólico de Diclofenaco
Agente gelificante:
Hidroxipropilmetilcelulosa
Concentración de agente gelificante:
1.5% w/w
Concentración de etanol: 16% w/w
Viscosidad: 26733 cps
Temperatura: 23°C
pH: 8

Observaciones:

El sistema es incoloro y turbio pero lo suficientemente claro para dejar ver a través de él, sin partículas suspendidas.

Su consistencia es más viscosa que la de los sistemas anteriores.

4.4 Geles etanólicos de Diclofenaco utilizando NaCMC como agente gelificante
 De acuerdo al diseño de experimentos se establecieron 9 sistemas a los cuales se les determinó la viscosidad. En la tabla 27 se presentan los datos obtenidos para dicha prueba.

Tabla 27. Datos de viscosidad obtenidos para los geles etanólicos con Diclofenaco y NaCMC como agente gelificante.

Sistema	Viscosidad 1 (cps)	Viscosidad 2 (cps)	Viscosidad 3 (cps)	Promedio (cps)
1	300	300	300	300
2	400	500	400	433
3	400	400	400	400
4	4400	4400	4500	4433
5	4800	5000	4600	4800
6	6200	6300	6300	6267
7	50000	49500	49000	49500
8	69500	69000	69500	69333
9	70000	70000	70500	70167

Se tomaron fotografías de los 9 sistemas, las cuales se muestran a continuación:



SISTEMA 1

Gel alcohólico de Diclofenaco
Agente gelificante:
Carboximetilcelulosa de mediana
viscosidad
Concentración de agente gelificante:
0.5% w/w
Concentración de etanol: 8% w/w
Viscosidad: 300 cps
Temperatura: 23°C
pH: 8

Observaciones:

El sistema es translúcido e
incolore, sin partículas
suspendidas.
Su consistencia es muy fluida.



SISTEMA 2

Gel alcohólico de Diclofenaco
Agente gelificante:
Carboximetilcelulosa de mediana
viscosidad
Concentración de agente gelificante:
0.5% w/w
Concentración de etanol: 12% w/w
Viscosidad: 433 cps
Temperatura: 23°C
pH: 8

Observaciones:

El sistema es translúcido e
incolore, sin partículas
suspendidas.
Su consistencia es muy fluida.



SISTEMA 3

Gel alcohólico de Diclofenaco
Agente gelificante:
Carboximetilcelulosa de mediana
viscosidad
Concentración de agente
gelificante: 0.5% w/w
Concentración de etanol: 16% w/w
Viscosidad: 400 cps
Temperatura: 23°C
pH: 8

Observaciones:

El sistema es translúcido e
incolore, sin partículas
suspendidas.
Su consistencia es muy fluida.



SISTEMA 4

Gel alcohólico de Diclofenaco
Agente gelificante:
Carboximetilcelulosa de mediana
viscosidad
Concentración de agente
gelificante: 1% w/w
Concentración de etanol: 8% w/w
Viscosidad: 4433 cps
Temperatura: 23°C
pH: 8

Observaciones:

El sistema es levemente turbio
pero lo suficientemente claro para
dejar ver a través de él, sin
partículas suspendidas.
Su consistencia es fluida.



SISTEMA 5

Gel alcohólico de Diclofenaco
Agente gelificante:
Carboximetilcelulosa de mediana
viscosidad
Concentración de agente gelificante:
1% w/w
Concentración de etanol: 12% w/w
Viscosidad: 4800 cps
Temperatura: 23°C
pH: 8

Observaciones:

El sistema es levemente turbio pero lo suficientemente claro para dejar ver a través de él, sin partículas suspendidas.
Su consistencia es fluida.



SISTEMA 6

Gel alcohólico de Diclofenaco
Agente gelificante:
Carboximetilcelulosa de mediana
viscosidad
Concentración de agente gelificante:
1% w/w
Concentración de etanol: 16% w/w
Viscosidad: 6267 cps
Temperatura: 23°C
pH: 8

Observaciones:

El sistema es levemente turbio pero lo suficientemente claro para dejar ver a través de él, sin partículas suspendidas.
Su consistencia es fluida.



SISTEMA 7

Gel alcohólico de Diclofenaco
Agente gelificante:
Carboximetilcelulosa de mediana
viscosidad
Concentración de agente gelificante:
1.5% w/w
Concentración de etanol: 8% w/w
Viscosidad: 49500 cps
Temperatura: 23°C
pH: 8

Observaciones:

El sistema es turbio pero lo
suficientemente claro para dejar ver a
través de él, sin partículas suspendidas.
Su consistencia es muy viscosa.



SISTEMA 8

Gel alcohólico de Diclofenaco
Agente gelificante:
Carboximetilcelulosa de mediana
viscosidad
Concentración de agente gelificante:
1.5% w/w
Concentración de etanol: 12% w/w
Viscosidad: 69333 cps
Temperatura: 23°C
pH: 8

Observaciones:

El sistema es turbio pero lo
suficientemente claro para dejar ver a
través de él, sin partículas suspendidas.
Su consistencia es muy viscosa.



SISTEMA 9

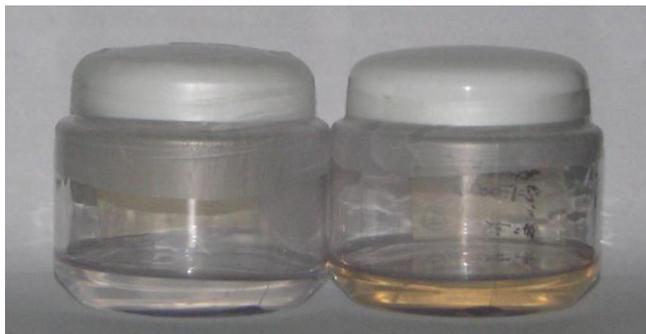
Gel alcohólico de Diclofenaco
Agente gelificante:
Carboximetilcelulosa de mediana
viscosidad
Concentración de agente gelificante:
1.5% w/w Concentración de etanol:
16% w/w
Viscosidad: 70167 cps
Temperatura: 23°C
pH: 8

Observaciones:

El sistema es turbio pero lo
suficientemente claro para dejar
ver a través de él, sin partículas
suspendidas.
Su consistencia es muy viscosa.

4.5 Cambio de color en los geles etanólicos de Diclofenaco con Carbopol 971 como agente gelificante

Se tomaron fotografías de los geles a las 2 semanas bajo las condiciones explicadas anteriormente en el diseño experimental:



Condiciones frasco izquierdo:

T = ambiente, en la oscuridad, contenido en un recipiente translúcido de plástico (muestra 4).

Condiciones frasco derecho:

T = ambiente, a la luz del día, contenido en un recipiente translúcido de plástico (muestra 1).

Observaciones: La fracción de gel que estaba en la oscuridad no cambió de color, la fracción que se encontraba a la luz del día adquirió un ligero color ámbar.



Condiciones frasco izquierdo:

T = ambiente, en la oscuridad, contenido en un recipiente translúcido de vidrio (muestra 5).

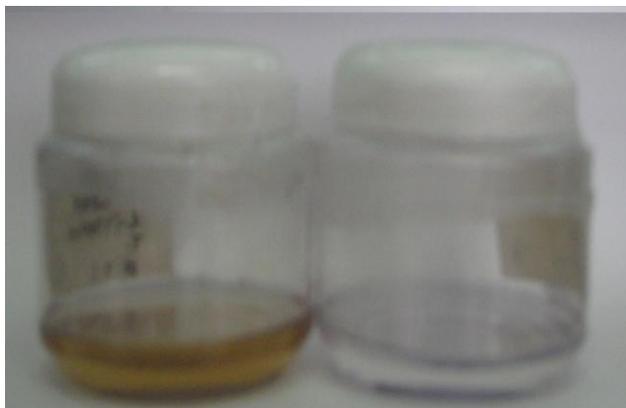
Condiciones frasco derecho:

T = ambiente, a la luz del día, contenido en un recipiente translúcido de vidrio (muestra 2).

Observaciones: La fracción de gel que estaba en la oscuridad no cambió de color, la fracción que se encontraba a la luz del día adquirió un ligero color ámbar.

Se tomaron fotografías de los geles a las 7 semanas bajo las condiciones explicadas anteriormente en el diseño experimental:

:



Condiciones frasco izquierdo:

T = ambiente, a la luz del día, contenido en un recipiente translúcido de plástico (muestra 1).

Condiciones frasco derecho:

T = ambiente, en la oscuridad, contenido en un recipiente translúcido de plástico (muestra 4).

Observaciones: La fracción de gel que estaba en la oscuridad no cambió de color, la fracción que se encontraba a la luz del día adquirió un color ámbar más fuerte que el que tenía a las dos semanas, aparecieron pequeñas partículas suspendidas y su consistencia fue más fluida que la de la fracción de gel que se encontraba en la oscuridad.



Condiciones frasco izquierdo:

T = ambiente, a la luz del día, contenido en un recipiente translúcido de vidrio (muestra 2).

Condiciones frasco derecho:

T = ambiente, en la oscuridad, contenido en un recipiente translúcido de vidrio (muestra 5).

Observaciones: La fracción de gel que estaba en la oscuridad no cambió de color, la fracción que se encontraba a la luz del día adquirió un color ámbar más fuerte que el que tenía a las dos semanas, aparecieron pequeñas partículas suspendidas y su consistencia fue más fluida que la de la fracción de gel que se encontraba en la oscuridad.

Se obtuvieron los espectros UV-visible de las porciones que se encontraban en los recipientes de plástico y de vidrio a las 7 semanas, usando como blanco el gel que se encontraba en el frasco ámbar en la oscuridad.

Se utilizó el gel en el frasco ámbar como blanco porque de esta forma se incluyen todos los factores que pueden absorber y el resto de la absorbancia se atribuye a los productos formados por la degradación.

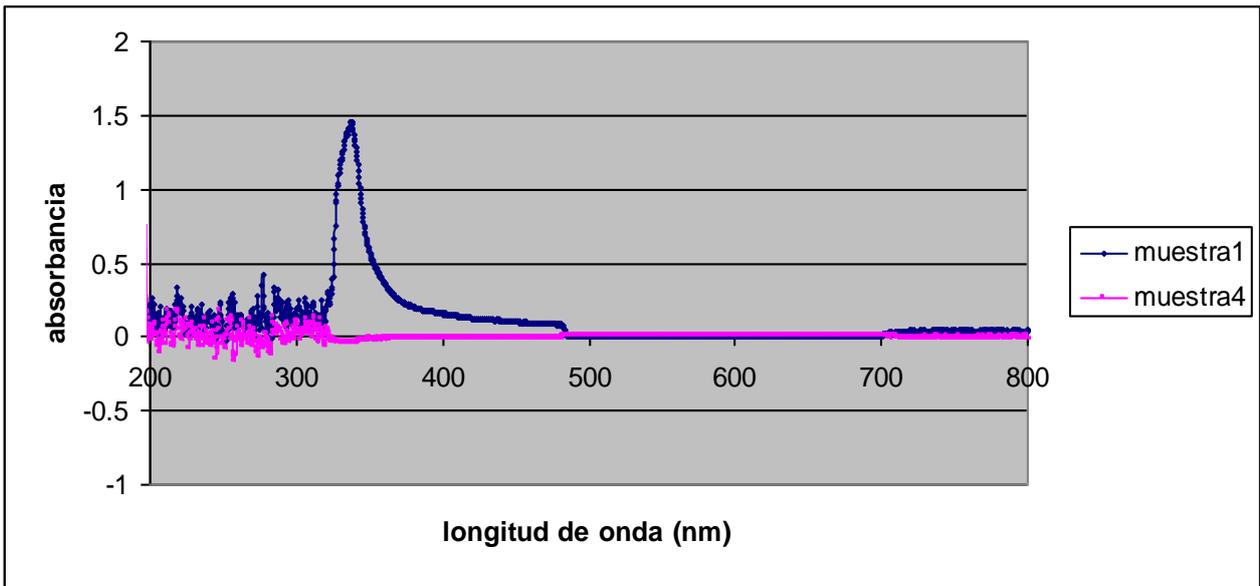


Figura 15. Espectro UV-visible de las muestras que se encontraban en recipiente de plástico (1 y 4).

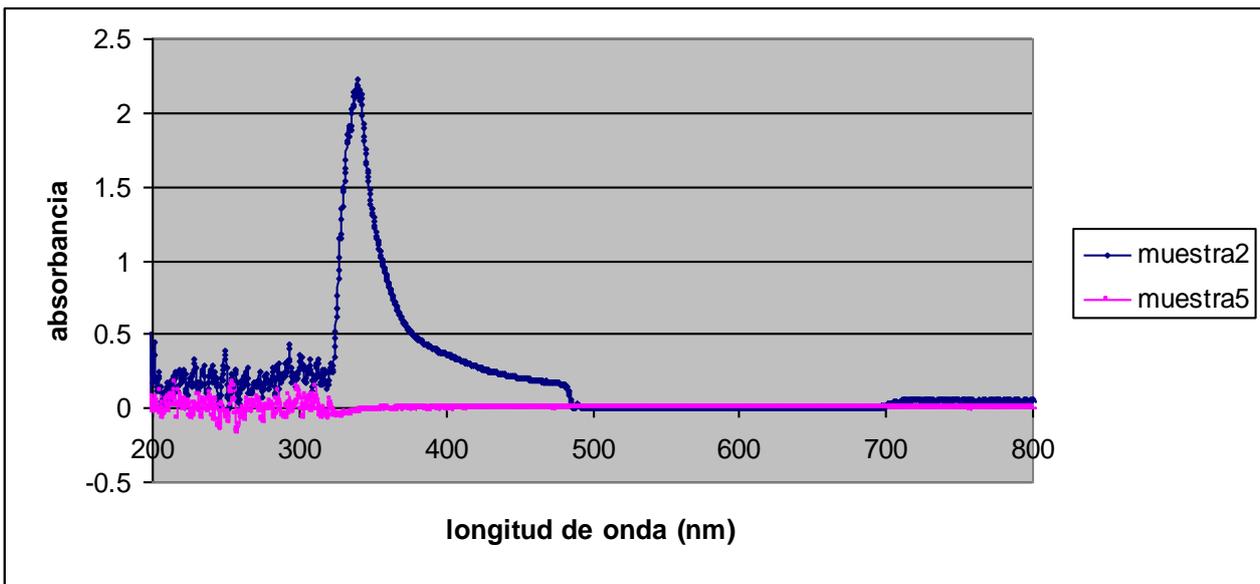


Figura 16. Espectro UV-visible de las muestras que se encontraban en recipiente de vidrio (2 y 5).

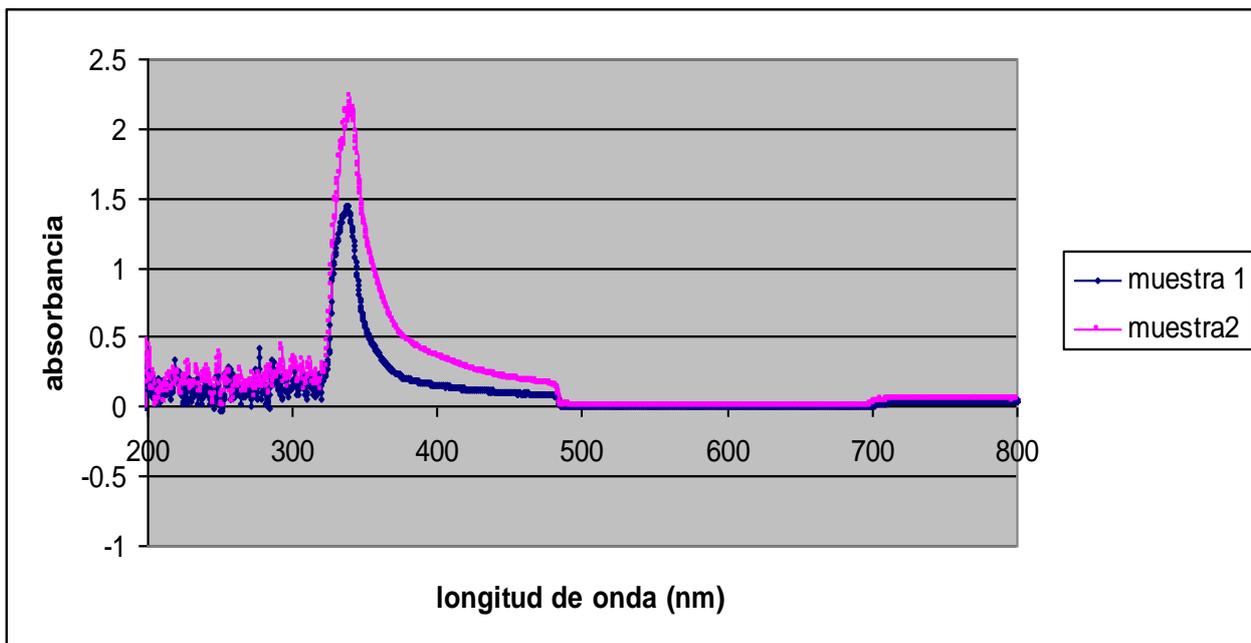


Figura 17. Espectro UV-visible de las muestras que se encontraban a la luz del día (1 y 2).

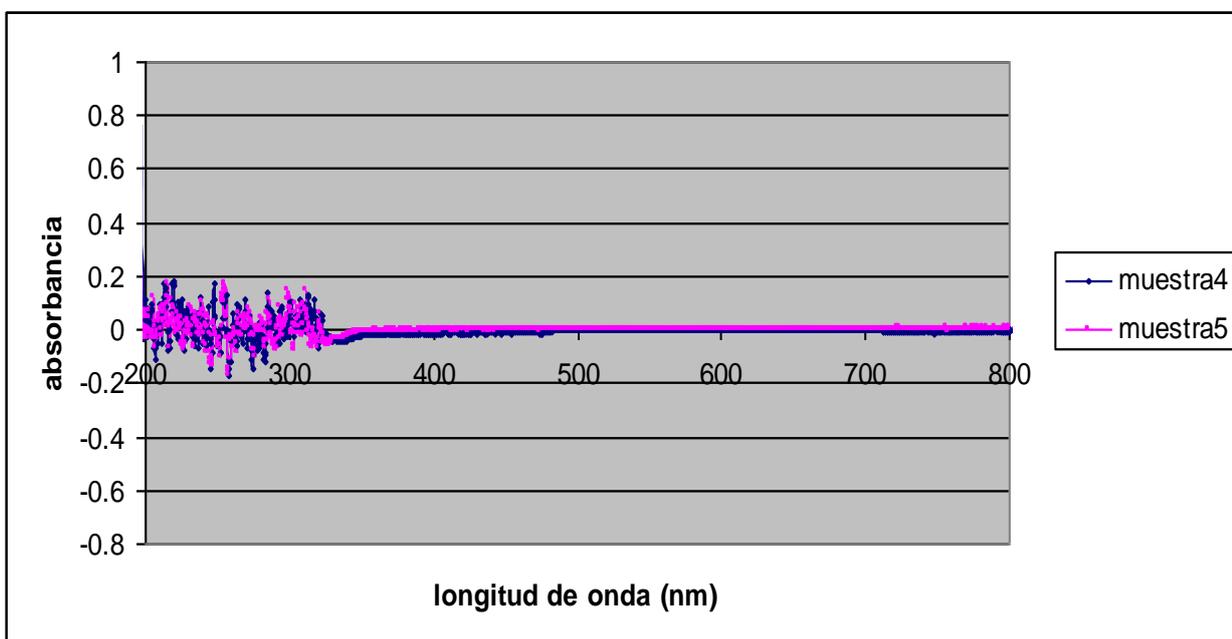


Figura 18. Espectro UV-visible de las muestras que se encontraban en la oscuridad (4 y 5).

Se realizó la cromatografía en capa fina de las fracciones de gel que cambiaron de color (muestra 1 y 2).

Se llevó a cabo una prueba para escoger las proporciones agua:etanol de la fase móvil. La cromatoplaqa se muestra a continuación:



Proporciones de agua:etanol

Placa izquierda 60:40

Placa central 80:20

Placa derecha 100:0

Observaciones: En la placa de la derecha (proporciones agua:etanol 100:0) se observa que el diclofenaco corrió junto con el eluyente, en las otras dos placas la distancia recorrida por el diclofenaco se puede observar claramente.

Las cromatoplaqa obtenidas de las fracciones de gel (condiciones 1 y 2) que cambiaron de color se muestran a continuación:



Placa izquierda:

Gel bajo condiciones 1

(mancha izquierda: referencia;

mancha derecha: gel)

Placa derecha:

Gel bajo condiciones 2.

(mancha izquierda: referencia;

mancha derecha: gel)

Observaciones: Ambas muestras corrieron a la misma distancia que la referencia.

4.6 Emulgeles de Ibuprofeno con Carbopol 971 como agente gelificante

De acuerdo al diseño de experimentos se establecieron 3 sistemas a los cuales se les determinó la viscosidad. En la tabla 28 se presentan los datos obtenidos para dicha prueba.

Tabla 28. Datos de viscosidad obtenidos para los emulgeles con Ibuprofeno y Carbopol 971 como agente gelificante.

Sistema	Viscosidad 1 (cps)	Viscosidad 2 (cps)	Viscosidad 3 (cps)	Promedio (cps)
1	18000	19000	19000	18667
2	23000	23000	23000	23000
3	26000	27000	27000	26667

Se tomaron fotografías de los 3 sistemas, las cuales se muestran a continuación:



SISTEMA 1

Emulgel de Ibuprofeno
Agente gelificante: Carbopol 971
Concentración de agente gelificante:
0.75% w/w
Concentración de aceite de olivo: 30%
w/w
Viscosidad: 18667 cps
Temperatura: 25°C
pH: 6

Observaciones:

Es un sistema homogéneo,
opaco, estable, sin partículas
suspendidas.
Cuya consistencia es levemente
viscosa.



SISTEMA 2

Emulgel de Ibuprofeno
Agente gelificante: Carbopol 971
Concentración de agente gelificante:
1% w/w
Concentración de aceite de olivo:
30% w/w
Viscosidad: 23000 cps
Temperatura: 25°C
pH: 6

Observaciones:

Es un sistema homogéneo,
opaco, estable, sin partículas
suspendidas.
Cuya consistencia es viscosa.



SISTEMA 3

Emulgel de Ibuprofeno
Agente gelificante: Carbopol 971
Concentración de agente gelificante:
1.25% w/w
Concentración de aceite de olivo:
30% w/w
Viscosidad: 26667 cps
Temperatura: 25°C
pH: 6

Observaciones:

Es un sistema homogéneo,
opaco, estable, sin partículas
suspendidas.
Cuya consistencia es viscosa.

4.7 Emulgeles de Ibuprofeno con HPMC como agente gelificante

De acuerdo al diseño de experimentos se establecieron 3 sistemas a los cuales se les determinó la viscosidad. En la tabla 29 se presentan los datos obtenidos para dicha prueba.

Tabla 29. Datos de viscosidad obtenidos para los emulgeles con Ibuprofeno y HPMC como agente gelificante.

Sistema	Viscosidad 1 (cps)	Viscosidad 2 (cps)	Viscosidad 3 (cps)	Promedio (cps)
1	2000	2000	2000	2000
2	20000	20000	19000	19667
3	39000	39000	40000	39333

Se tomaron fotografías de los 3 sistemas, las cuales se muestran a continuación:



SISTEMA 1

Emulgel de Ibuprofeno
Agente gelificante:
Hidroxipropilmetilcelulosa
Concentración de agente
gelificante: 0.5% w/w
Concentración de aceite de
olivo: 30% w/w
Viscosidad: 2000 cps
Temperatura: 25°C
pH: 6

Observaciones:

Es un sistema homogéneo,
opaco, estable, sin partículas
suspendidas.
Cuya consistencia es fluida.



SISTEMA 2

Emulgel de Ibuprofeno
Agente gelificante:
Hidroxipropilmetilcelulosa
Concentración de agente gelificante:
1% w/w
Concentración de aceite de olivo:
30% w/w
Viscosidad: 19667 cps
Temperatura: 25°C
pH: 6

Observaciones:

Es un sistema homogéneo,
opaco, estable, sin partículas
suspendidas.
Cuya consistencia es levemente
viscosa.



SISTEMA 3

Emulgel de Ibuprofeno
Agente gelificante:
Hidroxipropilmetilcelulosa
Concentración de agente gelificante:
1.5% w/w
Concentración de aceite de olivo:
30% w/w
Viscosidad: 39333 cps
Temperatura: 25°C
pH: 6

Observaciones:

Es un sistema homogéneo,
opaco, estable, sin partículas
suspendidas.
Cuya consistencia es muy
viscosa.

CAPÍTULO 5

ANÁLISIS DE RESULTADOS

El análisis estadístico se llevó a cabo con la ayuda del programa Statgraphics Plus 5.0

En los anexos se presentan los resultados para viscosidad de los sistemas.

El establecimiento de los niveles mínimos y máximos de cada factor se realizó mediante pruebas preliminares, en el caso del etanol y el aceite de olivo éstas fueron las pruebas de solubilidad y para los agentes gelificantes se midió la viscosidad de sistemas agua-agente gelificante variando las concentraciones de este último, escogiendo un rango de concentración en el que la consistencia del sistema se aproximara a 20000 cps.

Para los geles, con el análisis de varianza se buscaron los efectos significativos de variables o de la combinación de variables sobre la viscosidad.

En cuanto a la confiabilidad de los modelos matemáticos propuestos, se calcularon los estadísticos de R^2 ajustados para conocer el grado en que el modelo explica los cambios de viscosidad.

Se utilizó la metodología de superficies de respuesta que es una colección de técnicas matemáticas y estadísticas útiles en el modelado y el análisis de problemas en los que una respuesta de interés (viscosidad) recibe la influencia de diversas variables (concentración de etanol y de agente gelificante) y donde el objetivo es encontrar regiones con el comportamiento que nos interesa (bajo que condiciones se obtiene un gel de características apropiadas).

Para los sistemas de emulgeles se utilizó el estadístico R^2 para escoger el modelo más simple y que más se ajustara a los datos experimentales (que tuviera la mayor R^2). En ambos casos fue el modelo lineal.

5.1 Pruebas de solubilidad

Un principio activo sólido no tiene efecto, es necesario que se encuentre disuelto para que sea capaz de permear en la piel.

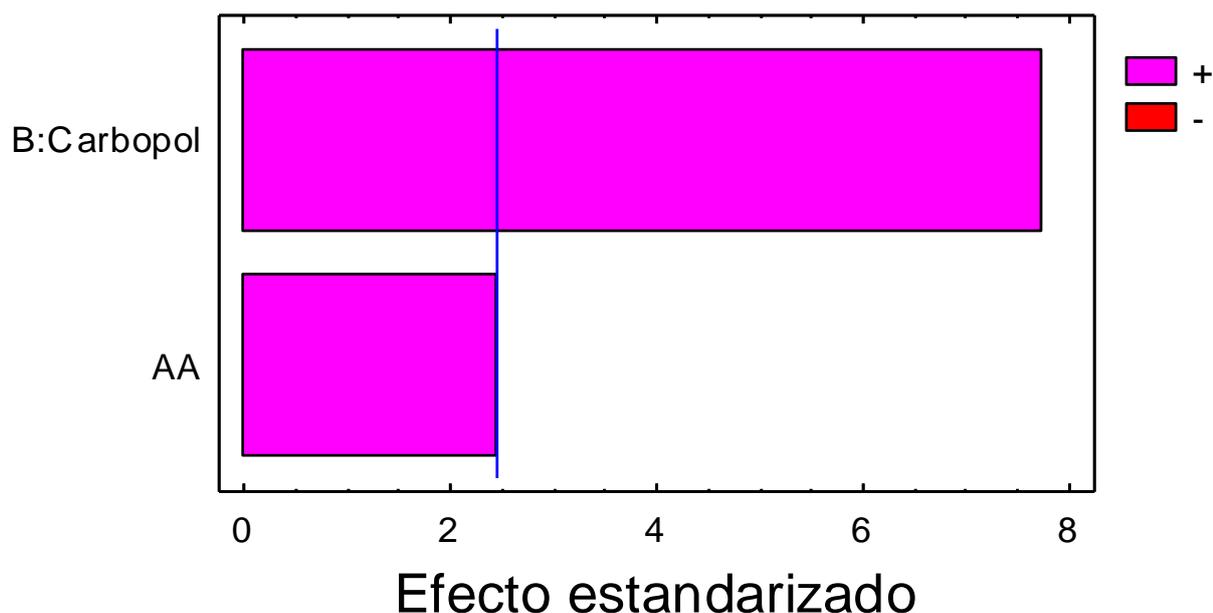
Por lo anterior es importante conocer la solubilidad de los principios activos utilizados.

De acuerdo a las pruebas de solubilidad 500 mg de diclofenaco son solubles en 4 mL de alcohol etílico (125 mg activo/mL etanol), gracias a esto fue posible la elaboración de un gel hidroalcohólico de diclofenaco.

En cuanto al ibuprofeno, 500 mg del activo son solubles en 3 mL de aceite de olivo (166.7 mg ibuprofeno/mL aceite), debido a esto se fabricó un emulgel cuya fase discontinua es la oleosa y la continua un gel acuoso.

5.2 Geles etanólicos de Diclofenaco con Carbopol 971 como agente gelificante
 Los factores que están implicados en el comportamiento de la viscosidad se muestran en la gráfica 1, donde se observa que el efecto de la concentración de Carbopol es significativa, ya que tiene un valor de $p < 0.05$, con un valor de $p = 0.0002$. El efecto cuadrático de la concentración de etanol tiene un valor de $p = 0.0504$, muy cercano al $p = 0.05$, por lo que se toma en cuenta en el análisis, además de incrementar el valor de R^2 .

Gráfica estandarizada de Pareto para Viscosidad



Gráfica 1. Gráfica de Pareto para Viscosidad de geles con Carbopol.

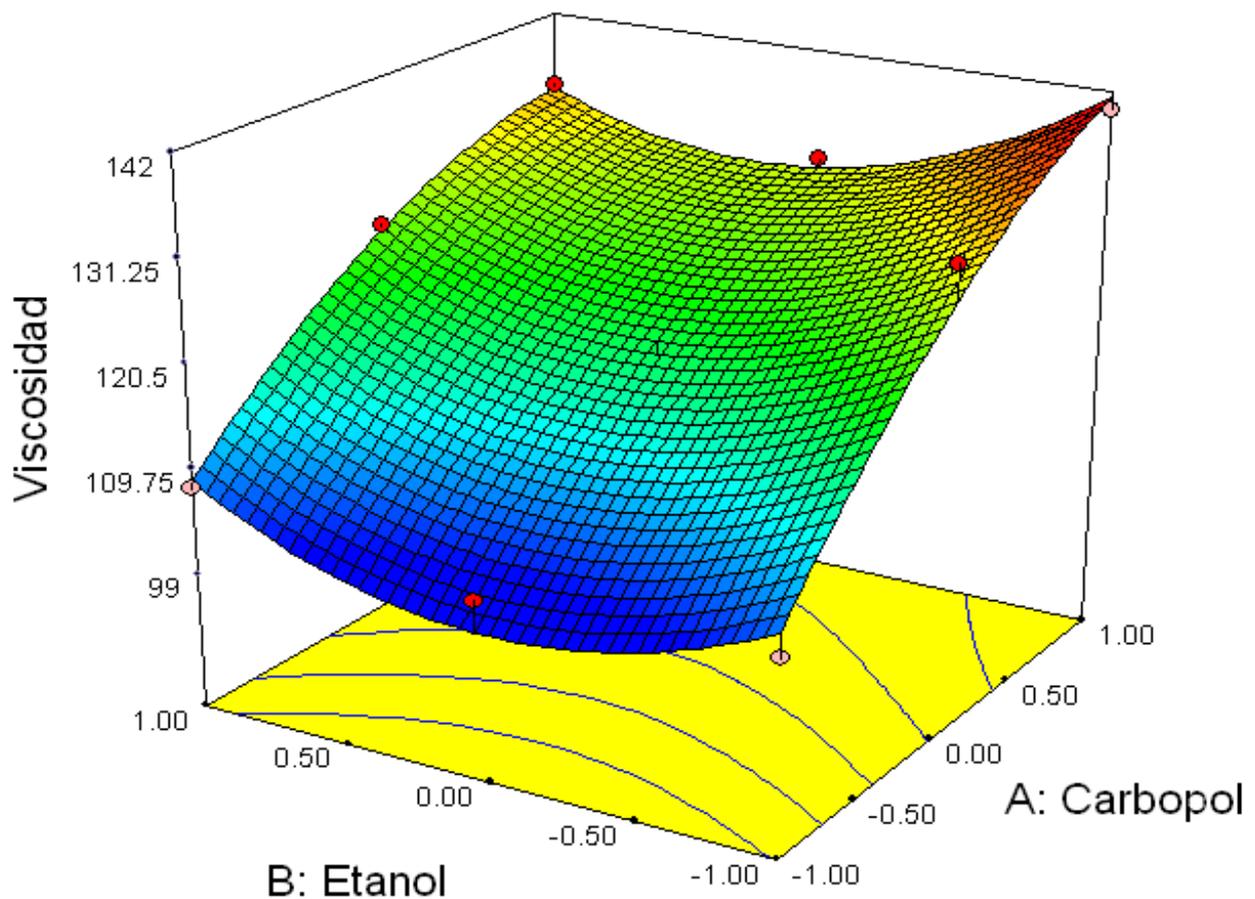
Los datos obtenidos de la medición de viscosidad se analizaron estadísticamente y se obtuvo la superficie de respuesta que se muestra en la gráfica 2, en la cual se observa el comportamiento que tuvo la viscosidad con respecto a la concentración de Carbopol y de Etanol. De acuerdo con el análisis se obtuvo el siguiente modelo matemático:

$$\text{Viscosidad (cps)} = 13722.3 + 3555.5 \cdot \text{Carbopol} + 1944.5 \cdot \text{Etanol}^2$$

con una $R^2 = 88.8487\%$ y un intervalo de confianza del 95%; el coeficiente más grande es el del efecto de la concentración de Carbopol, lo que indica que es el que tiene el mayor efecto sobre la viscosidad del sistema.

La viscosidad no se comporta igual en toda la superficie, tiene una relación directamente proporcional con la concentración de Carbopol, en cuanto a lo que respecta a la concentración de etanol se observa que en los valores mínimos y máximos la viscosidad es mayor en comparación con la viscosidad obtenida en el punto central.

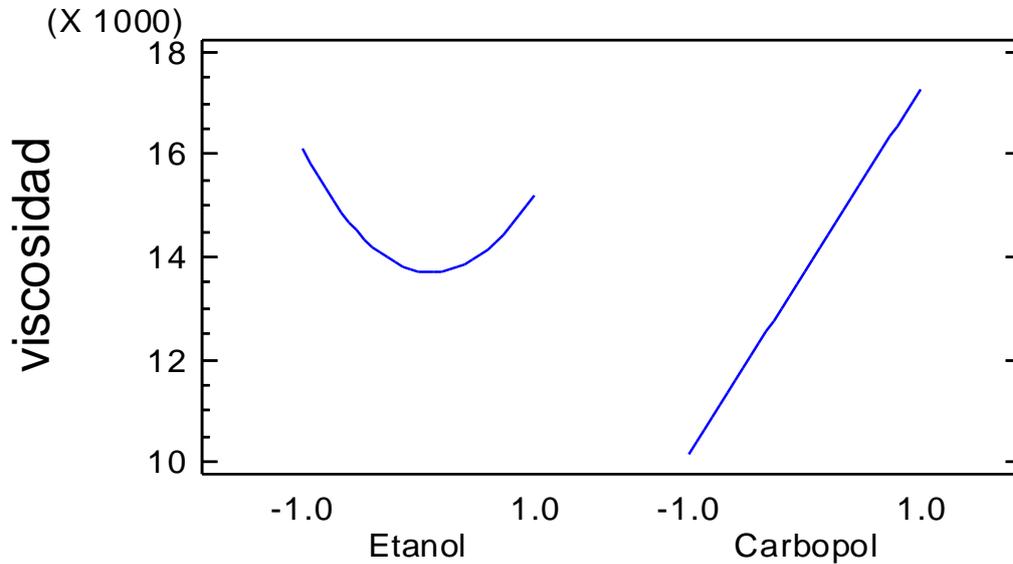
Superficie de respuesta



Gráfica 2. Superficie de respuesta de los geles elaborados con Carbopol.

En la gráfica 3 se observa cómo la concentración de Carbopol tiene un efecto positivo sobre la viscosidad; y la línea curva indica un efecto cuadrático de la concentración de etanol.

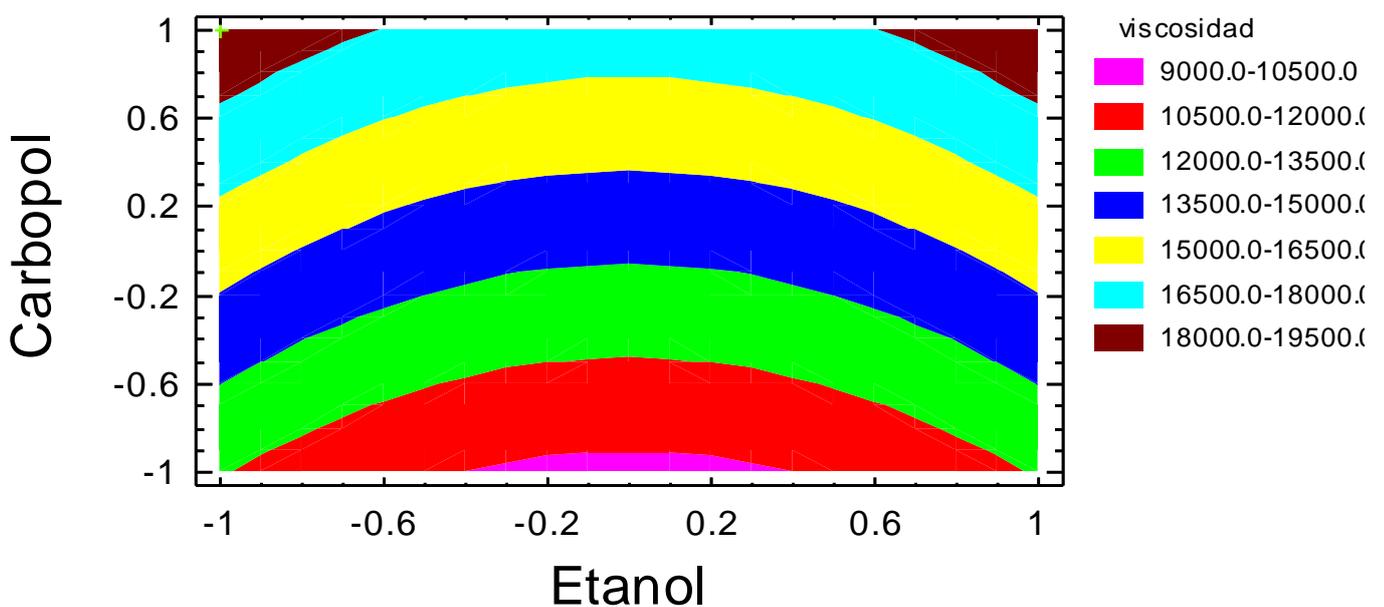
Efectos principales para la viscosidad



Gráfica 3. Efectos principales para la Viscosidad de los sistemas con Carbopol.

La variación de la viscosidad se observa de una forma más clara en la gráfica 4, donde se muestran dentro del área delimitada por un color diferentes composiciones que resultan en un gel con la misma viscosidad.

Gráfico de Contornos de Superficie de Respuesta

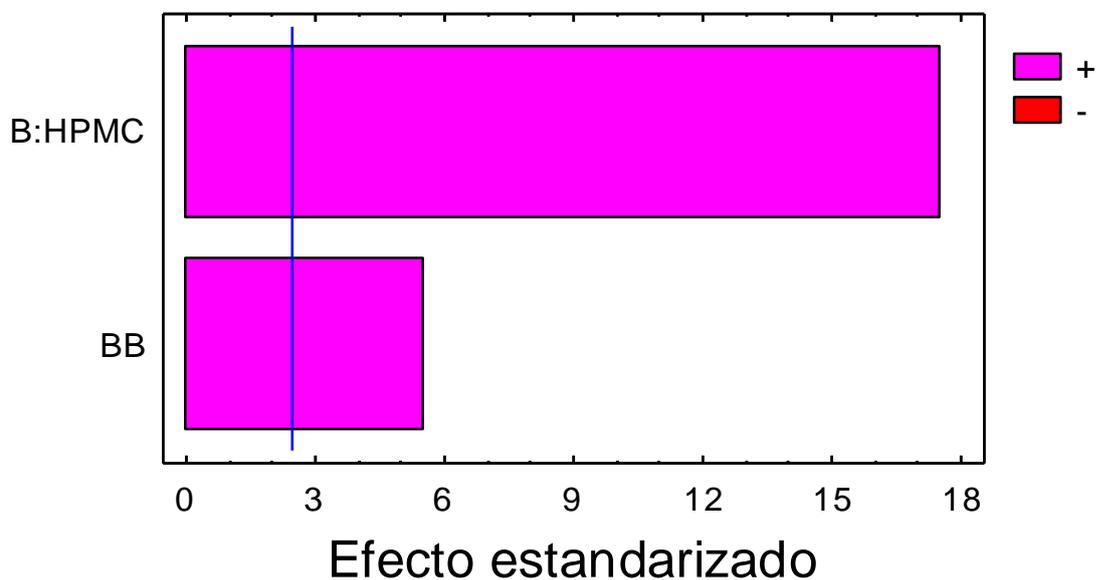


Gráfica 4. Gráfica de contornos para geles con Carbopol.

5.3 Geles etanólicos de Diclofenaco con HPMC como agente gelificante

Los factores significativos para la viscosidad se muestran en la gráfica 5, fueron el efecto de la concentración de HPMC y el efecto cuadrático de la misma con un valor de $p = 0.0000$ y $p = 0.0015$ respectivamente, ambos menores a 0.05. Los dos efectos son positivos, ya que ambos producen un incremento en la viscosidad.

Gráfica Estandarizada de Pareto para Viscosidad



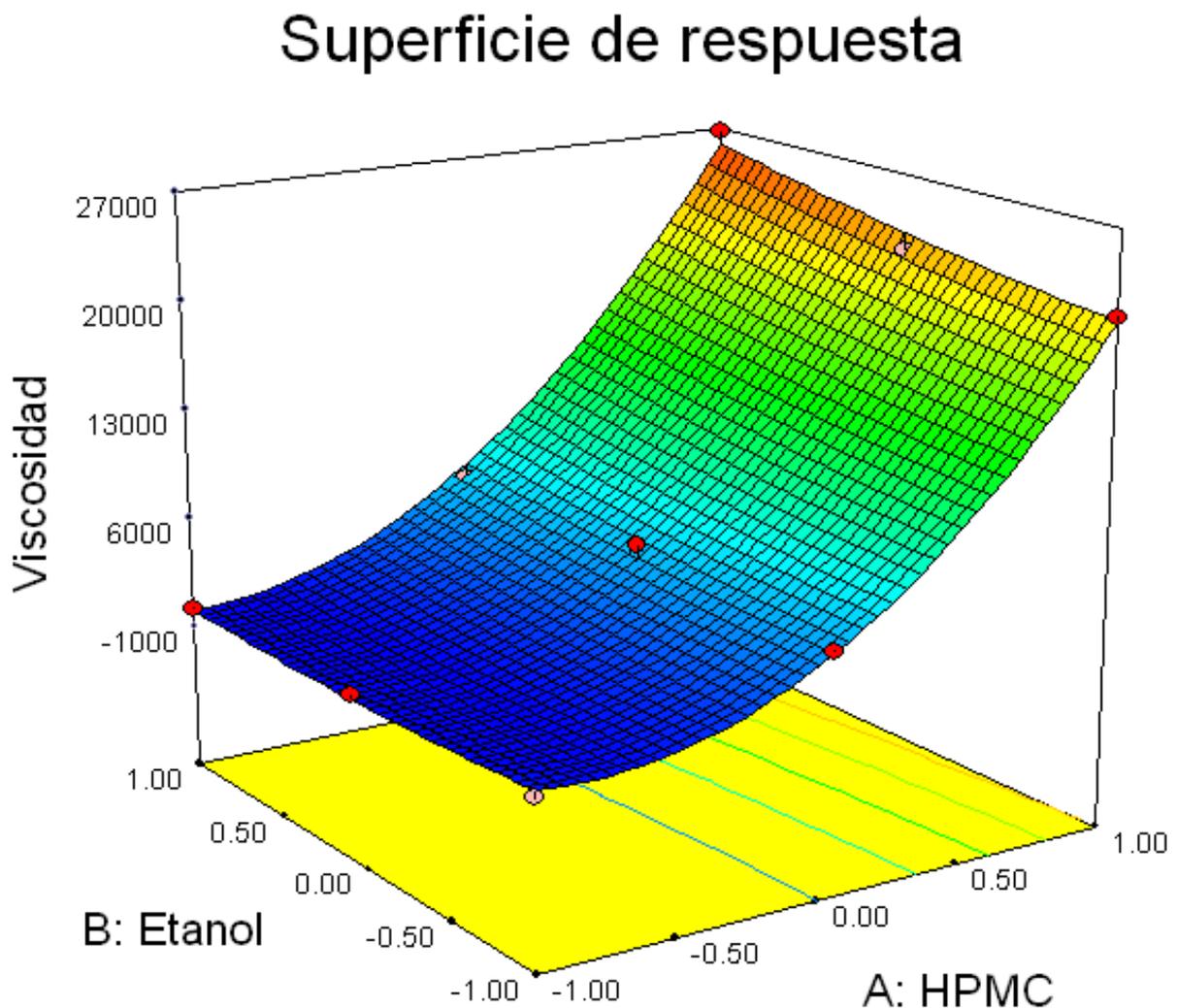
Gráfica 5. Gráfica de Pareto para Viscosidad de geles con HPMC.

En la gráfica 6 se observa la superficie de respuesta que se obtuvo mediante el análisis estadístico de las viscosidades. En ésta se puede apreciar el comportamiento que tuvo la viscosidad con respecto a la concentración de HPMC y etanol, se logra ver que la superficie no es lineal por lo existe un efecto cuadrático. Se obtuvo el siguiente modelo matemático:

$$\text{Viscosidad (cps)} = 5533.67 + 11677.7 \cdot \text{HPMC} + 6344.0 \cdot \text{HPMC}^2$$

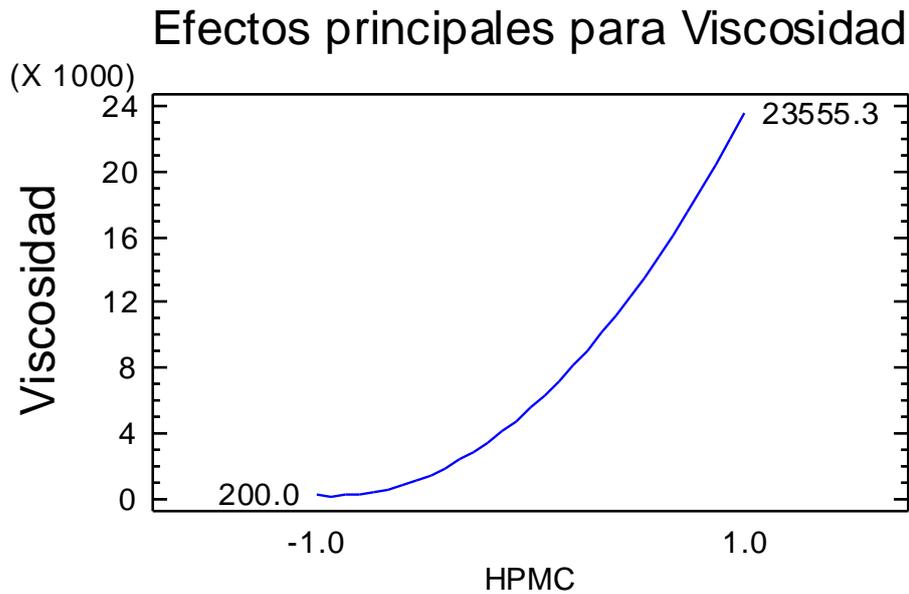
con una $R^2 = 97.6674\%$ y un intervalo de confianza del 95%; el coeficiente más grande es el de la concentración de HPMC, lo que indica que es el que tiene el mayor efecto sobre la respuesta.

La viscosidad tiene una relación lineal con respecto a la concentración de HPMC, en los niveles bajos se observa una pequeña curvatura; en cuanto a la concentración de etanol no se observa ningún efecto significativo sobre la viscosidad.



Gráfica 6. Superficie de respuesta de los geles elaborados con HPMC.

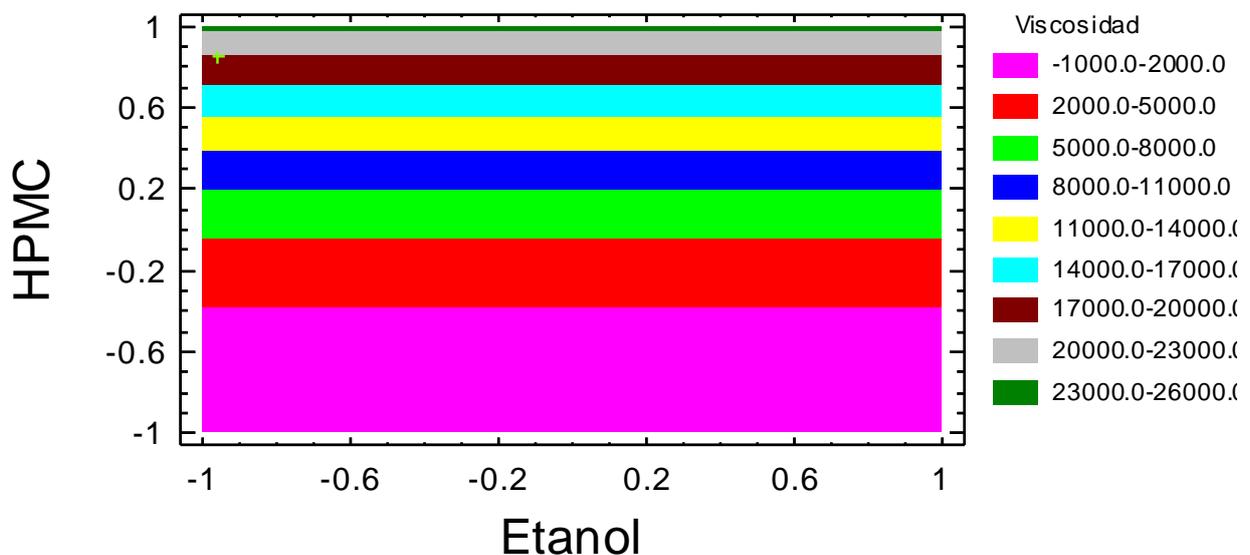
El principal factor que afecta la respuesta es la concentración de HPMC como se muestra en la gráfica 7, se puede observar que tiene un efecto positivo sobre la viscosidad.



Gráfica 7. Efectos principales para la Viscosidad de los sistemas con HPMC.

En la gráfica 8 se pueden observar las áreas de viscosidad delimitadas por colores, en esta se aprecia que la viscosidad es independiente de la concentración de etanol, solo depende de la concentración de HPMC.

Gráfico de Contornos de Superficie de Respuesta

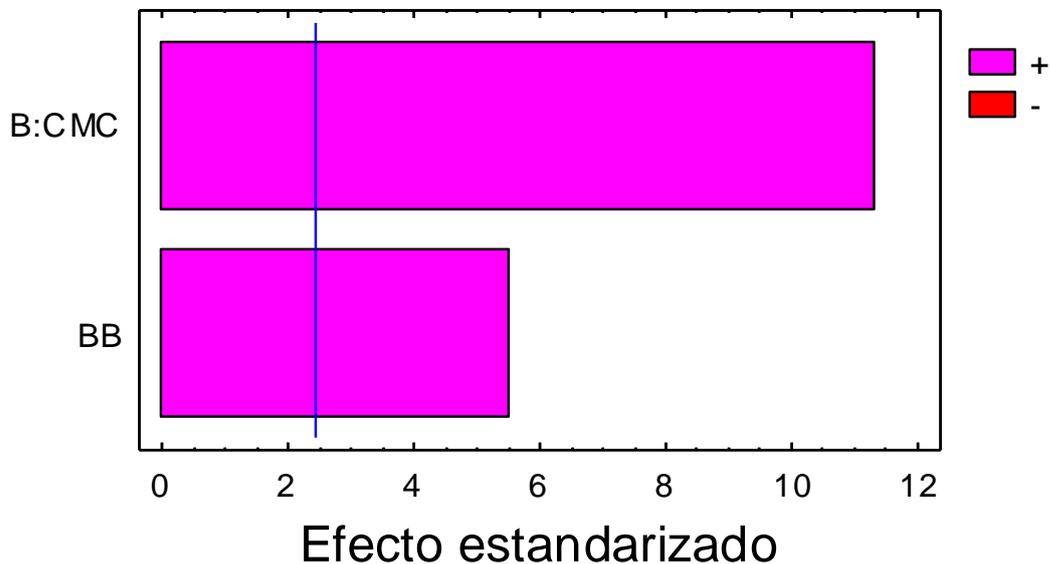


Gráfica 8. Gráfica de contornos para geles con HPMC.

5.4 Geles etanólicos de Diclofenaco con CMC como agente gelificante

En la gráfica de Pareto (gráfica 9) se muestra que el efecto de la concentración de CMC y efecto cuadrático de la misma tienen un efecto significativo sobre la respuesta. El valor de p para los dos es menor a 0.05, para el efecto de la concentración de CMC = 0.0000 y para el efecto cuadrático de la concentración de CMC = 0.0015

Gráfica estandarizada de Pareto para Viscosidad



Gráfica 9. Gráfica de Pareto para Viscosidad de geles con CMC.

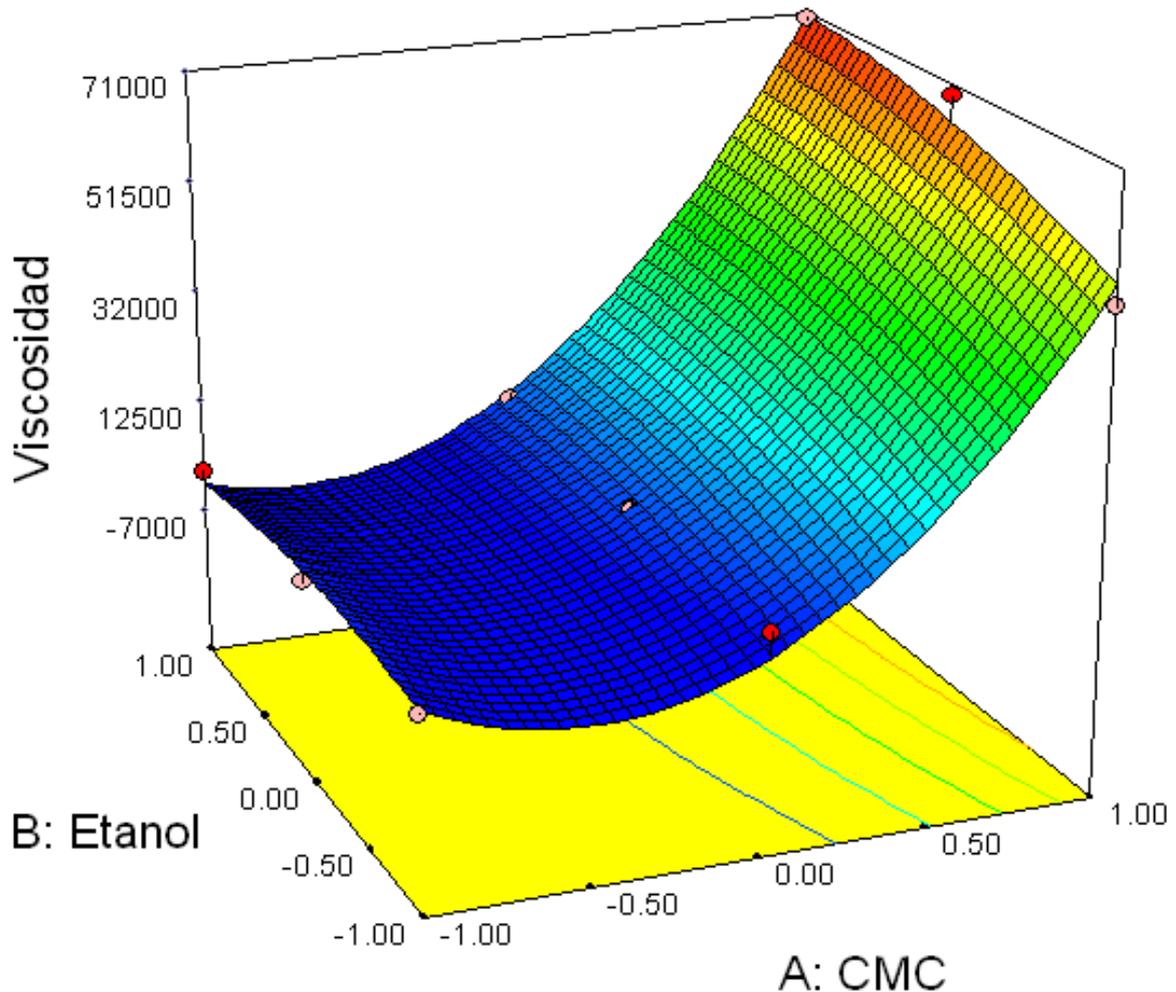
Con el análisis estadístico de los datos se obtuvo la superficie de respuesta que se muestra en la gráfica 10, en la cual se observa como se comporta la viscosidad en relación a la concentración de CMC y etanol, se logra ver que la superficie no es lineal por lo existe un efecto cuadrático. Se obtuvo el siguiente modelo matemático:

$$\text{Viscosidad (cps)} = 5166.67 + 31311.2 \cdot \text{CMC} + 26522.2 \cdot \text{CMC}^2$$

con una $R^2 = 95.1421\%$ y un intervalo de confianza del 95%; el coeficiente más grande es del efecto de la concentración de CMC, lo que indica que ésta tiene

el efecto más importante sobre la viscosidad, en cuanto a la concentración de etanol no tiene efecto significativo sobre la viscosidad.

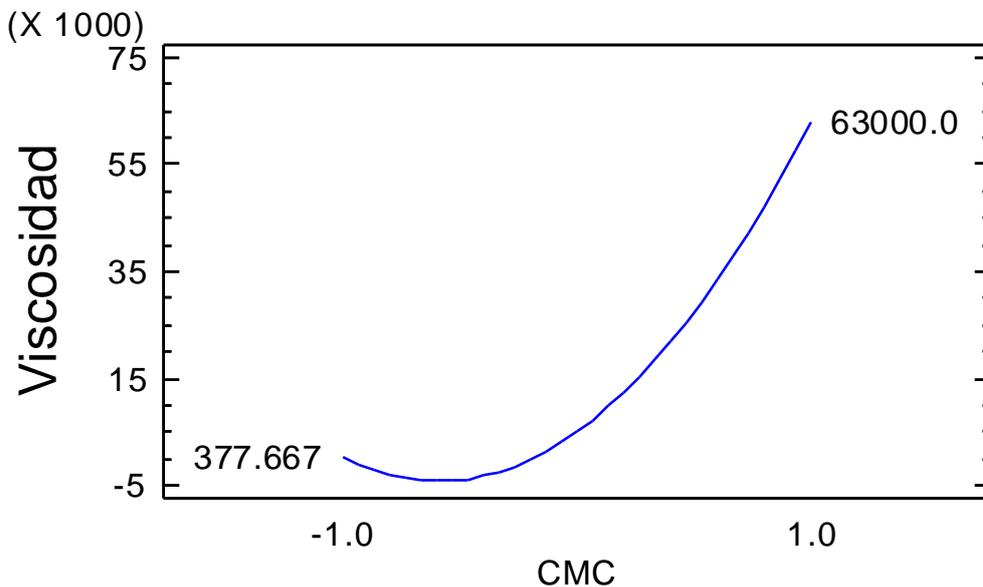
Superficie de respuesta



Gráfica 10. Superficie de respuesta de los geles elaborados con CMC.

En la gráfica 11 se muestra que la concentración de CMC es la que tiene mayor efecto sobre la viscosidad, también se aprecia que es un efecto positivo y la curvatura indica que existe un efecto cuadrático de la concentración de agente gelificante.

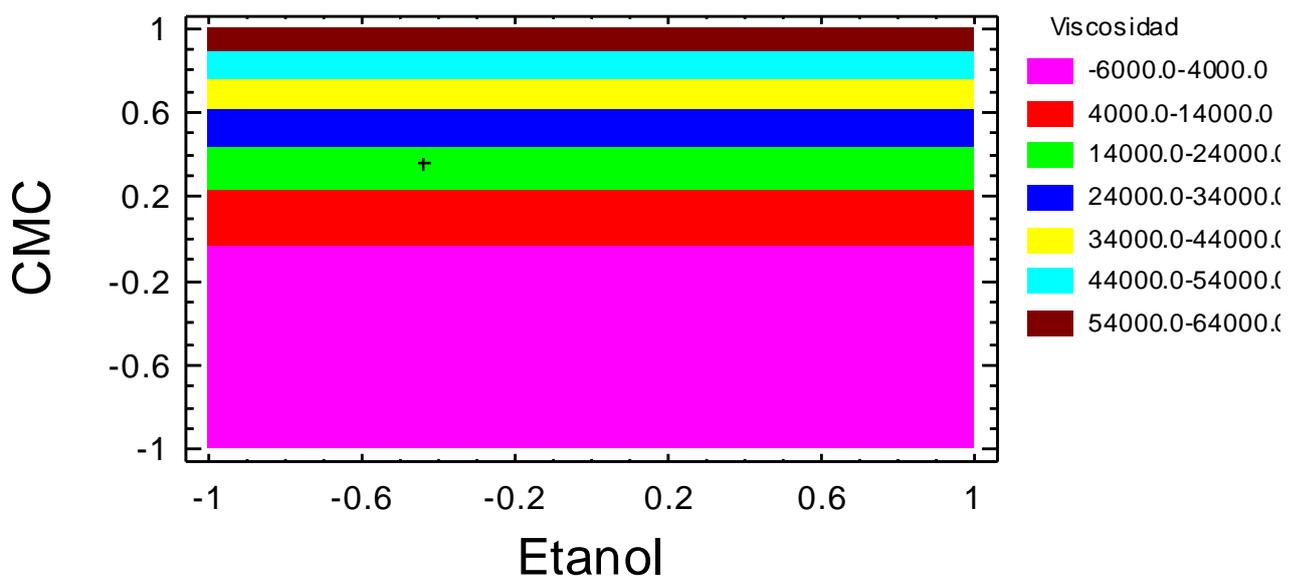
Efectos principales para viscosidad



Gráfica 11. Efectos principales para la Viscosidad de los sistemas con CMC.

La gráfica 12 muestra las áreas de viscosidad delimitadas por colores, se puede observar que la concentración de etanol no tiene efecto sobre la viscosidad, el único factor que afecta es la concentración de CMC.

Gráfico de Contornos de Superficie de Respuesta



Gráfica 12. Gráfica de contornos para geles con CMC.

5.5 Cambio en el color de los geles de Diclofenaco con Carbopol 971 como agente gelificante

Las fracciones del gel que se tornaron ámbar fueron aquellas que se encontraban en frascos translúcidos y a la luz del día.

En los espectros de las dos muestras que se encontraban a la luz del día se observa que el plástico protegió más que el vidrio a los geles. Y esto se atribuye al tipo de material.

En estos espectros existen dos regiones de absorción una de 300 a 500 nm con máximos de 337 y 340, donde absorbe el color azul, y otra de absorciones menores entre los 700 y 860 nm, donde absorbe el color rojo.

En los espectros de las muestras que se protegieron de la luz no se observa ninguna absorción.

En las cromatoplasmas no se observó desaparición de la mancha cuyo Rf es igual al Rf del diclofenaco, ni se observó aparición de una mancha adicional, por lo que aunque los geles hayan cambiado de color aún contienen diclofenaco.

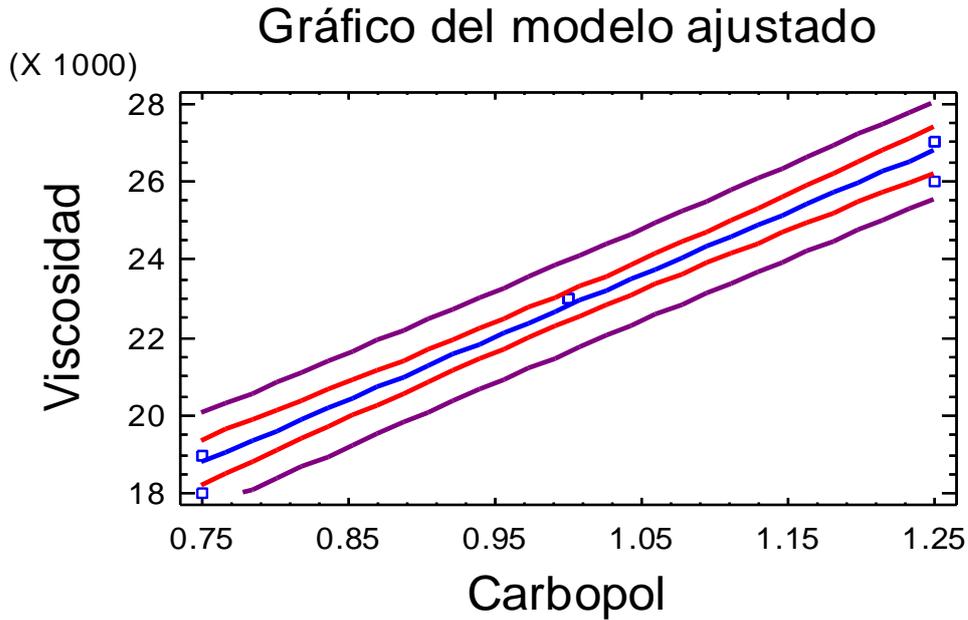
5.6 Emulgeles de Ibuprofeno con Carbopol 971 como agente gelificante

De acuerdo con el análisis de las respuestas de viscosidad se obtuvo el siguiente modelo matemático:

$$\text{Viscosidad (cps)} = 6777.78 + 16000.0 * \text{Carbopol}$$

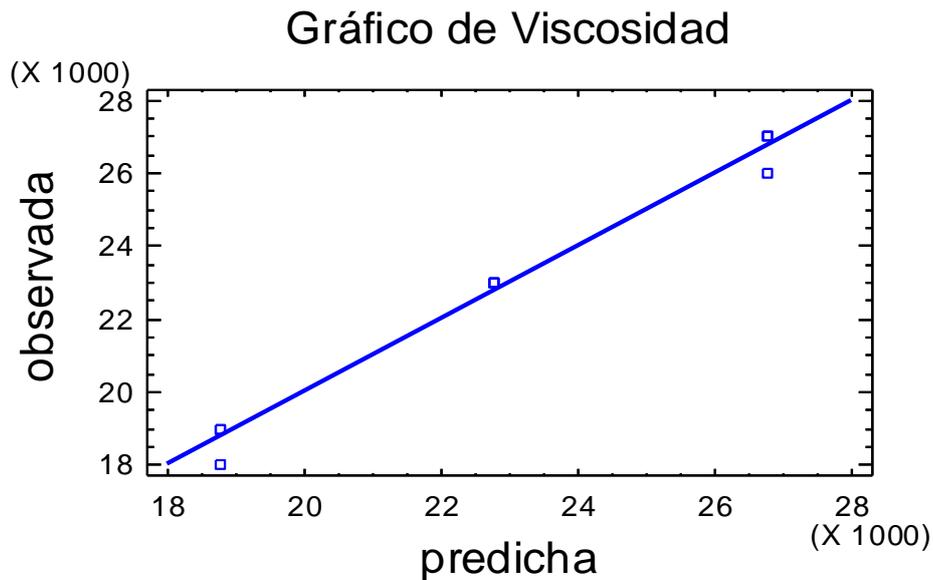
con una $R^2 = 98.1777\%$, un nivel de confianza del 99% y un valor de p menor a 0.01 por lo que estadísticamente hay una relación significativa entre viscosidad y la concentración de Carbopol.

En la gráfica 13 se puede observar que los valores obtenidos de viscosidad se encuentran dentro de las 2 desviaciones estándar.



Gráfica 13. Gráfico del modelo ajustado para emulgeles con Carbopol como agente gelificante.

En el gráfico 14, se puede observar la línea obtenida con el modelo ajustado, los puntos son los datos experimentales; los datos experimentales se encuentran muy cercanos a la línea por lo que el modelo es confiable para la predicción de la respuesta.



Gráfica 14. Gráfico de viscosidad para emulgeles con Carbopol como agente gelificante.

5.7 Emulgeles de Ibuprofeno con HPMC como agente gelificante

El modelo matemático encontrado después del análisis llevado a cabo a los datos de viscosidad es el siguiente:

$$\text{Viscosidad (cps)} = -17000.0 + 37333.3 \cdot \text{HPMC}$$

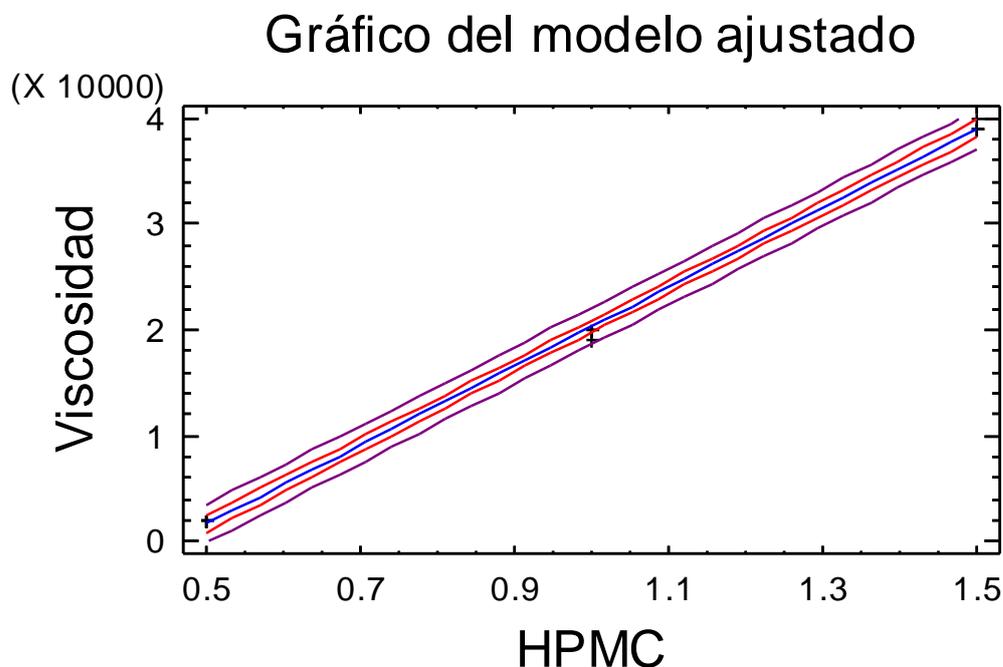
el cual tiene una $R^2 = 99.8408\%$ y un nivel de confianza del 99%.

El valor de p es menor a 0.01 lo que indica que hay una relación significativa entre la viscosidad y la concentración de HPMC.

El signo “+” del coeficiente de la concentración del agente gelificante indica que tiene un efecto positivo sobre la respuesta.

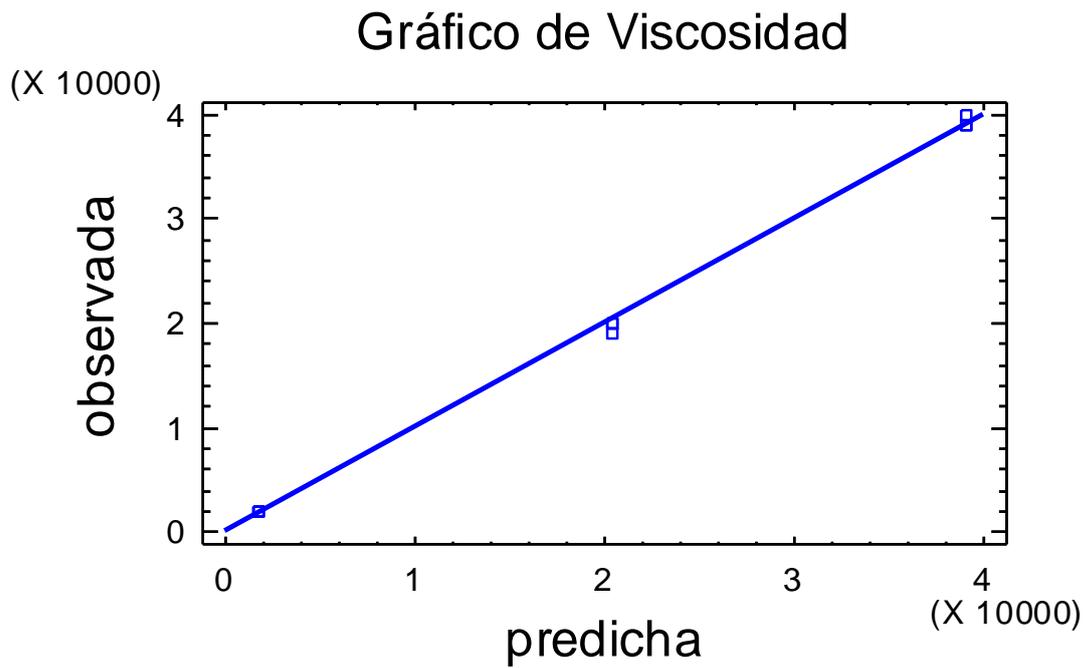
Nuestro modelo solo es válido en el intervalo de investigación, en el rango de concentración de HPMC de 0.5 a 1.5% w/w, lo que quiere decir que la viscosidad puede tomar valores desde 2000 hasta 39333 cps.

En la gráfica 15 se observa que las mediciones de viscosidad de los sistemas se encuentran dentro de las dos desviaciones estándar.



Gráfica 15. Gráfico del modelo ajustado para emulgeles con HPMC como agente gelificante.

En el gráfico 16 se observa que los puntos que representan las viscosidades obtenidas para los sistemas se encuentra sobre o muy cercanos a la línea del modelo. Por lo que el modelo es confiable para predecir los valores de viscosidad que se obtendrán a una cierta concentración de agente gelificante.



Gráfica 16. Gráfico de viscosidad para emulgeles con HPMC como agente gelificante.

CAPÍTULO 6

CONCLUSIONES

La solubilidad del principio activo (en agua, en etanol, en aceite) indica el tipo de semisólido (gel acuoso, gel alcohólico, emulgel) a preparar, lo que tiene implicaciones para la formulación (componentes, proporciones, orden de adición).

Dado que el diclofenaco es más soluble en etanol se prepararon geles hidroalcohólicos.

En el caso del ibuprofeno se fabricaron emulsiones, solubilizando al activo en la fase interna que es aceite de olivo y dispersando en un gel acuoso.

Para los geles se utilizó un diseño factorial 3^2 ya que fueron investigados dos factores (concentración de agente gelificante y etanol) a tres niveles, con este diseño se encontró una ecuación cuadrática que describe con un buen grado de ajuste el comportamiento de la viscosidad de los geles por efecto del etanol, como en el caso de los geles de Carbopol.

En cuanto a los emulgeles se modificó la concentración de agente gelificante, ya que variar la concentración de aceite de olivo era poco viable. Y se encontró un comportamiento lineal de la viscosidad en función de la concentración de polímero (Carbopol 971 o HPMC).

La viscosidad de los geles fabricados con Carbopol 971, HPMC 100000 y CMC sódica de mediana viscosidad se incrementa a medida que la concentración de estos agentes aumenta.

La viscosidad de los geles fabricados con HPMC 100000 y CMC de mediana viscosidad no se ve afectada por la concentración de etanol. Sin embargo, la presencia de etanol es necesaria para mantener en solución al diclofenaco sódico.

Se encontró cambio de color en los geles de diclofenaco que tenían Carbopol 971 como agente gelificante tanto en envase de plástico y de vidrio, esto se debió a su sensibilidad a la luz (reacción entre diclofenaco y Carbopol, fotosensibilidad). En cambio en envase transparente protegido de la luz o en envase ámbar no se presentó cambio de coloración. Por lo que estos geles se deben contener en un recipiente cuyo material no pueda ser atravesado por la luz.

En cuanto a los emulgeles existe una relación significativa entre la concentración del agente gelificante (Carbopol y HPMC) y la viscosidad de los sistemas. Con $R^2 = 98.1777\%$ en el caso de Carbopol 971 y una $R^2 = 99.8408\%$ para HPMC.

Fue posible controlar la viscosidad de los geles y emulgeles ajustando la concentración del agente viscosante, obteniendo los siguientes intervalos de trabajo para geles:

10667 < Carbopol < 19667 cps.

200 < HPMC < 26733 cps.

300 < CMC < 70167 cps.

Y para emulgeles:

18667 < Carbopol < 26667 cps.

2000 < HPMC < 39333 cps.

Con la Carboximetilcelulosa es posible obtener desde sistemas muy fluidos hasta sistemas con viscosidades elevadas desde 300 cps hasta 70000 cps con cambios en la concentración de 0.5 a 1.5% w/w.

CAPÍTULO 7

REFERENCIAS

- Alter, M. (2004), "Los estiramientos: bases científicas y desarrollo de ejercicios", Editorial Paidotribo, sexta Edición, pp. 95.
- Ansel H, Popovich N, Allen L. (2005), "Ansel's pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems", Lippincott Williams & Wilkins, octava Edición, pp. 405-408.
- Arenas, R. (1996), "Dermatología, Atlas, Diagnóstico y tratamiento", McGraw-Hill Interamericana, segunda Edición, pp. 1-4.
- Betageri, G; Prabhu, S. (2006), "Semisolid preparations", Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Ed. Department of Pharmaceutical Sciences.
- Buhse Lucinda, Kolinski Richard, Westenberger Benjamin, Wokovich Anna, Spencer John, Wan Chen Chi, Turujman Saleh, Gautam-Basak Mamta, Jong Kang Gil, Kibbe Arthur, Heintelman Brian, Wolfgang Eric. (2005), "Topical drug classification", International Journal of pharmaceutics, volume 295, pp. 101-112, March 2005.
- Canamex, S.A. de C.V., (1980), "El sistema HLB, una guía que ahorra tiempo en la selección de emulsificantes", ICI Americas Inc, pp. 10.
- Eccleston, G. (2007), "Emulsions and Microemulsions", Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Ed. Department of Pharmaceutical Sciences.
- FMC (2000), Problem Solver.
- Foldvari, M. (2000), "Non-invasive administration of drugs through the skin: challenges in delivery system design", Pharmaceutical Science and Technology Today, volume 3, No. 12, pp. 417-418.

- Grupo Thomson (2008), "Diccionario de Especialidades Farmacéuticas", Thomson PLM.
- Gullapalli R., Sheth B. (1999), "Influence of an optimized non-ionic emulsifier blend on properties of oil-in-water emulsions", European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, volume 48, pp. 233-238, June 1999.
- Hadgraft J., Valenta C. (2000), "pH, pK_a and dermal delivery", International Journal of Pharmaceutics, volume 200, pp. 243-247.
- Lieberman H., (1989), "Pharmaceutical dosage forms: Disperse Systems", Marcel Dekker, Inc. pp. 340-344.
- Martínez-Elizondo, P. (2003), "Introducción a la Reumatología", Fondo Editorial CMR, tercera Edición, pp. 9, 142-144.
- Moffat Anthony, Osselton David, Widdop Brian. (2004), "Clarke's Analysis of Drugs and Poisons", Pharmaceutical Press, third edition, volume 2, pp. 904-906, 1125, 1126.
- Nielloud F, Marti.Mestres G. (2000), "Pharmaceutical emulsions and suspensions", Drugs and the pharmaceutical sciences, volume 105, pp 260.
- Noveon (2002), Bulletin 1: "Pharmaceutical polymers".
- Noveon (2002), Bulletin 3: "Nomenclature and chemistry".
- Noveon (2002), Bulletin 5: "Handling and storage".
- Ofner III, C; Klech-Gelotte, C. (2006), "Gels and Jellies", Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Ed. Department of Pharmaceutical Sciences.

- Rowe, Raymond. (2006), "Handbook of Pharmaceutical Excipients", Pharmaceutical Press, fifth edition, pp. 111-114, 120-122, 346-349.
- Rodomonte Andrea, Antoniella Eleonora, Bertocchi Paola, Gaudiano Maria Cristina, Manna Livia, Bartolomeo Monica, (2008), "Different crystal morphologies arising from different preparation methods of a same polymorphic form may result in different properties of the final materials: The case of diclofenac sodium trihydrate"; Journal of pharmaceutical and biomedical analysis, volume 48, pp. 477-481, May 2008.
- Smith, H. S., (2007), "Clínicas Médicas de Norteamérica", volumen 91, parte 1: Tratamiento del dolor, Ed. Saunders, pp. 126.
- Statistical Graphics Corp. "Statgraphics Plus 5.0" Copyright 1994-2000.
- Sweetman, Sean. (2003) "Martindale. Guía completa de consulta farmacoterapéutica", Pharma editores, primera edición, pp. 39-41, 57-59.
- Tapash Ghosh, William Pfister, Su Il Yum, (1997), "Transdermal and topical drug delivery systems", Interpharm press, primera edición, pp. 139-140.
- Walters, K. (2006) "Drug Delivery: Topical and Transdermal Routes", Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Ed. Department of Pharmaceutical Sciences.
- Williams, A. (2003) "Transdermal and Topical Drug Delivery", Pharmaceutical Press, primera edición, pp.1-17.
- Zhang Geoff, Paspal Sophia, Suryanarayanan Raj, Grant David. (2003), "Racemic Species of Sodium Ibuprofen: Characterization and Polymorphic Relationships", Department of Pharmaceutics, College of Pharmacy, University of Minnesota, January 2003.

Anexo 1

Análisis experimental de viscosidad de geles con Carbopol 971

Efectos estimados para viscosidad

promedio	=	13722.3	+/-	650.332
B:Carbopol	=	7111.0	+/-	919.709
AA	=	3889.0	+/-	1592.98

95.0 de intervalo de confianza con 6 grados de libertad

Análisis de varianza para viscosidad

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
B:Carbopol	7.58495E7	1	7.58495E7	59.78	0.0002
AA	7.56216E6	1	7.56216E6	5.96	0.0504
Total erro	7.61278E6	6	1.2688E6		
Total (corr.)	9.10244E7	8			

R-cuadrada = 91.6366 por ciento

R-cuadrada ajustada = 88.8487 por ciento

Error estándar = 1126.41

Error absoluto de la media = 728.481

Estadístico Durbin-Watson = 2.12001 (P = 0.3590)

Lag 1 autocorrelación residual = -0.239256

La ANOVA realizada indica que en este caso 2 efectos tienen valores de p menores a 0.05 indicando que son diferentes significativamente con un nivel de confianza del 95%.

La r-cuadrada indica que el modelo explica el 91.6366% de la variabilidad de la viscosidad.

Coefficientes de regresión para viscosidad

constante	=	13722.3
B:Carbopol	=	3555.5
AA	=	1944.5

La ecuación del modelo es:

$$\text{Viscosidad} = 13722.3 + 3555.5 \cdot \text{Carbopol} + 1944.5 \cdot \text{Etanol}^2$$

Resultados estimados para viscosidad

Fila	Valor observado	Valor teórico	Media menor CL para 95%	Media mayor CL para 95%
1	11000.0	12111.3	10520.0	13702.6
2	10667.0	10166.8	8217.88	12115.8
3	11667.0	12111.3	10520.0	13702.6
4	17667.0	15666.8	14541.6	16792.1
5	13500.0	13722.3	12131.0	15313.6
6	16000.0	15666.8	14541.6	16792.1
7	19667.0	19222.3	17631.0	20813.6
8	17000.0	17277.8	15328.9	19226.8
9	18000.0	19222.3	17631.0	20813.6

Respuesta optimizada

Meta: mantener la viscosidad a 20000.0

Valor óptimo = 19222.3

Factor	Mínimo	Máximo	Óptimo
Etanol	-1.0	1.0	-1.0
Carbopol	-1.0	1.0	1.0

Anexo 2

Análisis experimental de viscosidad de geles con HPMC

Efectos estimados para viscosidad

promedio	=	5533.67 +/- 942.87
B:HPMC	=	23355.3 +/- 1333.42
BB	=	12688.0 +/- 2309.55

95.0 de intervalo de confianza con 6 grados de libertad

Análisis de varianza para viscosidad

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
B:HPMC	8.18207E8	1	8.18207E8	306.79	0.0000
BB	8.04927E7	1	8.04927E7	30.18	0.0015
Total error	1.60021E7	6	2.66701E6		
<hr/>					
Total (corr.)	9.14702E8	8			

R-cuadrada = 98.2506 por ciento

R-cuadrada ajustada = 97.6674 por ciento

Error estándar = 1633.1

Error absoluto de la media = 854.296

Estadístico Durbin-Watson = 1.66449 (P = 0.0666)

Lag 1 autocorrelación residual = -0.147753

La ANOVA realizada indica que en este caso 2 efectos tienen valores de p menores a 0.05 indicando que son diferentes significativamente con un nivel de confianza del 95%.

La r-cuadrada indica que el modelo explica el 98.2506% de la variabilidad de la viscosidad.

Coefficientes de regresión para viscosidad

constante	=	5533.67
B:HPMC	=	11677.7
BB	=	6344.0

La ecuación del modelo es:

$$\text{Viscosidad} = 5533.67 + 11677.7 \cdot \text{HPMC} + 6344.0 \cdot \text{HPMC}^2$$

Resultados estimados para viscosidad

Fila	Valor observado	Valor teórico	Media menor CL para 95%	Media mayor CL para 95%
1	200.0	200.0	-2107.13	2507.13
2	200.0	200.0	-2107.13	2507.13
3	200.0	200.0	-2107.13	2507.13
4	4867.0	5533.67	3226.54	7840.79
5	6067.0	5533.67	3226.54	7840.79
6	5667.0	5533.67	3226.54	7840.79
7	21733.0	23555.3	21248.2	25862.5
8	22200.0	23555.3	21248.2	25862.5
9	26733.0	23555.3	21248.2	25862.5

Respuesta optimizada

Meta: mantener la viscosidad a 20000.0

Valor óptimo = 20000.0

Factor	Mínimo	Máximo	Óptimo
Etanol	-1.0	1.0	-0.961876
HPMC	-1.0	1.0	0.848075

Anexo 3

Análisis experimental de viscosidad de geles con CMC

Efectos estimados para viscosidad

Promedio	=	5166.67 +/- 3913.05
B:CMC	=	62622.3 +/- 5533.89
BB	=	53044.3 +/- 9584.99

95.0 de intervalo de confianza con 6 grados de libertad

Análisis de varianza para viscosidad

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
B:CMC	5.88233E9	1	5.88233E9	128.06	0.0000
BB	1.40685E9	1	1.40685E9	30.63	0.0015
Total error	2.75616E8	6	4.5936E7		

Total (corr.)	7.5648E9	8			
---------------	----------	---	--	--	--

R-cuadrada = 96.3566 por ciento

R-cuadrada ajustada = 95.1421 por ciento

Error estándar = 6777.61

Error absoluto de la media = 3261.78

Estadístico Durbin-Watson = 2.21355 (P = 0.1019)

Lag 1 autocorrelación residual = -0.199971

La ANOVA realizada indica que en este caso 2 efectos tienen valores de p menores a 0.05 indicando que son diferentes significativamente con un nivel de confianza del 95%.

La r-cuadrada indica que el modelo explica el 96.3566% de la variabilidad de la viscosidad.

Coefficientes de regresión para viscosidad

constante	=	5166.67
B:CMC	=	31311.2
BB	=	26522.2

La ecuación del modelo es:

$$\text{Viscosidad} = 5166.67 + 31311.2 \cdot \text{CMC} + 26522.2 \cdot \text{CMC}^2$$

Resultados estimados para viscosidad

Fila	Valor observado	Valor teórico	Media menor CL para 95%	Media mayor CL para 95%
1	300.0	377.667	9197.26	9952.59
2	433.0	377.667	-9197.26	9952.59
3	400.0	377.667	-9197.26	9952.59
4	4433.0	5166.67	-4408.26	14741.6
5	4800.0	5166.67	-4408.26	14741.6
6	6267.0	5166.67	-4408.26	14741.6
7	49500.0	63000.0	53425.1	72574.9
8	69333.0	63000.0	53425.1	72574.9
9	70167.0	63000.0	53425.1	72574.9

Respuesta optimizada

Meta: mantener la viscosidad a 20000.0

Valor óptimo = 20000.0

Factor	Mínimo	Máximo	Óptimo
Etanol	-1.0	1.0	-0.441939
CMC	-1.0	1.0	0.362458

Anexo 4

Análisis de la regresión simple Viscosidad vs Carbopol (Emulgeles)

Análisis de Regresión – Modelo lineal: $Y = a + b \cdot X$

Variable dependiente: Viscosidad

Variable independiente: Carbopol

Parámetro	Error Estimado	T estándar	estadístico	Valor de P
Intercepto	6777.78	785.674	8.6267	0.0001
Pendiente	16000.0	769.8	20.7846	0.0000

Análisis de Varianza

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Model	9.6E7	1	9.6E7	432.00	0.0000
Residual	1.55556E6	7	222222.0		
Total (Corr.)	9.75556E7	8			

Coefficiente de correlación = 0.991995

R-cuadrada = 98.4055 por ciento

R-cuadrada ajustada = 98.1777 por ciento

Error estándar = 471.405

Error absoluto de la media = 345.679

Estadístico Durbin-Watson = 1.92857 (P = 0.2932)

Lag 1 autocorrelación residual = -0.174603

Ya que el valor de P en la ANOVA es menor que 0.01, hay una relación estadísticamente significativa entre Viscosidad y Carbopol con un nivel de significancia del 99%.

La r-cuadrada indica que el modelo explica el 98.4055% de la variabilidad de la viscosidad.

Comparación de modelos alternativos

Modelo	Correlación	R-Cuadrada
Raíz cuadrada-X	0.9931	98.62%
Logarítmico-X	0.9928	98.57%
Multiplicativo	0.9922	98.45%
Lineal	0.9920	98.41%
S-curva	-0.9916	98.32%
Recíproco doble	0.9912	98.25%
Raíz cuadrada-Y	0.9903	98.06%
Recíproco-X	-0.9886	97.74%
Exponencial	0.9877	97.56%
Recíproco-Y	-0.9804	96.11%
Logístico	<no se ajusta>	
Log probit	<no se ajusta>	

Anexo 5

Análisis de la regresión simple Viscosidad vs HPMC (Emulgeles)

Análisis de Regresión – Modelo lineal: $Y = a + b \cdot X$

Variable dependiente: Viscosidad

Variable independiente: HPMC

Parámetro	Error Estimado	T estándar	estadístico	Valor de P
Intercepto	-17000.0	608.581	-27.9339	0.0000
Pendiente	37333.3	563.436	66.2601	0.0000

Análisis de Varianza

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Model	2.09067E9	1	2.09067E9	4390.40	0.0000
Residual	3.33333E6	7	476190.0		
Total (Corr.)	2.094E9	8			

Coefficiente de correlación = 0.999204

R-cuadrada = 99.8408 por ciento

R-cuadrada ajustada = 98.8181 por ciento

Error estándar = 690.066

Error absoluto de la media = 444.444

Estadístico Durbin-Watson = 1.26667 (P = 0.0441)

Lag 1 autocorrelación residual = 0.2

Ya que el valor de P en la ANOVA es menor que 0.01, hay una relación estadísticamente significativa entre Viscosidad y Carbopol con un nivel de significancia del 99%.

La r-cuadrada indica que el modelo explica el 99.8408% de la variabilidad de la viscosidad.

Comparación de modelos alternativos

Modelo	Correlación	R-Cuadrada
S-curva	-0.9998	99.95%
Lineal	0.9992	99.84%
Raíz cuadrada-X	0.9940	98.80%
Raíz cuadrada-Y	0.9901	98.03%
Multiplicativo	0.9888	97.77%
Logarítmico-X	0.9834	96.70%
Recíproco doble	0.9811	96.25%
Exponencial	0.9555	91.29%
Recíproco-X	-0.9514	90.52%
Recíproco-Y	<no se ajusta>	
Logístico	<no se ajusta >	
Log probit	<no se ajusta >	