



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN

**Diseño y caracterización de lentillas oftálmicas
poliméricas, cargadas con Dexametasona para el
tratamiento de padecimientos inflamatorios y alérgicos.**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
LICENCIADO EN FARMACIA.**

PRESENTA:

CÁRDENAS PÉREZ LUIS ÁNGEL

ASESOR:

DR. JOSÉ JUAN ESCOBAR CHÁVEZ

CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO, 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTO APROBATORIO

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

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

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

Diseño y caracterización de lentes oftálmicas poliméricas, cargadas con Dexametasona para el tratamiento de padecimientos inflamatorios y alérgicos.

Que presenta el pasante: Luis Ángel Cárdenas Pérez
Con número de cuenta: 413099266 para obtener el Título de la carrera: Licenciatura en Farmacia.

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

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
Cuautitlán Izcalli, Méx. a 26 de Abril de 2019.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dra. Eva María Molina Trinidad	
VOCAL	Dr. José Juan Escobar Chávez	
SECRETARIO	Dr. Roberto Díaz Torres	
1er. SUPLENTE	Q.F.B. Patricia Jeane Domínguez Quiñones	
2do. SUPLENTE	Q.F.B. Elisa Pedraza Vázquez	

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

LMCF/cga*

AGRADECIMIENTOS

A la **Universidad Nacional Autónoma de México** por abrirme sus puertas para poder brindarme educación de calidad a lo largo de estos años, es un orgullo pertenecer a la UNAM.

A la **Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán** y a cada uno de los profesores que me impartieron clases, que gracias a ellos pude concluir mis estudios y una de las metas en mi vida.

Agradezco especialmente al **Dr. José Juan** por haberme apoyado a lo largo de la preparación de esta tesis. Gracias.

También agradezco a mis compañeros en el laboratorio 12 de la UIM, por ayudarme y aguantarme, **Karla, Abel, Fernando, Mariana, Carlos, Jessica**.

A mi familia por apoyarme siempre en cuanto se puede y hacerme feliz: mi mamá **Evelia**; mis hermanos **Manuel y Salvador**; mis sobrinos que adoro **Gohan, Braulio, Sughey, Luna y Aileen** y a mis cuñadas **Yuri y Daniela**.

A mis compañeros de universidad que gracias a ellos fue hermoso estar: **Anuar, Marilin, Miriam, Abel, Orlando, Angélica, Queren, Jazmín, Yeraldin**.

A la familia **Gómez-Tagle González** y en especial a **Anuar** por su apoyo siempre.

A la familia **Ortiz de la Rosa y Tapia de la Rosa**, quienes me han enseñado a ser familia y amigos al mismo tiempo, y que las risas siempre son mejor con ellos.

Y en especial a todos mis amigos que me han escuchado siempre que lo he necesitado. Ustedes son la familia que yo elegí.

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

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



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

***“Poco conocimiento hace que las personas se sientan orgullosas.
Mucho conocimiento, que se sientan humildes”***

Leonardo da Vinci

***“Cada día sabemos más
y entendemos menos”***

Albert Einstein

***“Lo que sabemos es una gota de agua;
lo que ignoramos es el océano”***

Isaac Newton

Paren el mundo que me quiero bajar.

CONTENIDO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	IX
ÍNDICE DE ILUSTRACIONES	X
ÍNDICE DE ECUACIONES	XI
ÍNDICE DE TABLAS.....	XII
1. RESUMEN.....	1
2. INTRODUCCIÓN.....	2
3. MARCO TEÓRICO.....	5
3.1 PADECIMIENTOS INFLAMATORIOS Y ALÉRGICOS.....	5
3.1.1 <i>Inflamatorios</i>	5
3.1.1.1 Uveítis	5
3.1.1.1.1 Definición.....	6
3.1.1.1.2 Clasificación anatómica.....	6
3.1.1.1.3 Síntomas	7
3.1.2 <i>Alérgicos</i>	7
3.1.2.1 Conjuntivitis	8
3.1.2.1.1 Definición.....	8
3.1.2.1.2 Clasificación	8
3.1.2.1.3 Síntomas	9
3.1.2.1.4 Causas	9
3.1.3 <i>Tratamiento</i>	10
3.2 OJO HUMANO.....	11
3.2.1 <i>Estructuras oculares</i>	11
3.2.1.1 Córnea	12
3.2.1.2 Cristalino	13
3.2.1.3 Iris y pupila	13
3.2.1.4 Cuerpo ciliar	14
3.2.1.5 Coroides.....	14
3.2.1.6 Esclerótica.....	14
3.2.1.7 Retina.....	15
3.2.1.8 Vítreo.....	15
3.2.2 <i>Estructuras extraoculares</i>	15
3.2.2.1 Párpados.....	15
3.2.2.2 La órbita	16
3.2.2.3 Nervio óptico	16
3.2.3 <i>Sistema lagrimal</i>	17
3.2.4 <i>Efecto de las lágrimas en la acción de los fármacos oculares</i>	17
3.2.5 <i>Parámetros fisicoquímicos de las lágrimas</i>	18
3.2.5.1 pH.....	18
3.2.5.2 Viscosidad	18
3.2.5.3 Osmolaridad	18

3.3	DEXAMETASONA.....	19
3.3.1	<i>Propiedades fisicoquímicas de dexametasona.....</i>	19
3.3.2	<i>Propiedades fisicoquímicas de fosfato disódico de dexametasona. ...</i>	20
3.3.3	<i>Uso terapéutico.....</i>	20
3.3.4	<i>Mecanismo de acción.....</i>	21
3.3.5	<i>Farmacocinética.....</i>	22
3.3.5.1	Absorción.....	22
3.3.5.2	Distribución.....	23
3.3.5.3	Biotransformación.....	23
3.3.5.4	Eliminación.....	23
3.3.6	<i>Farmacodinamia.....</i>	23
3.3.7	<i>Efectos adversos.....</i>	24
3.3.8	<i>Tratamiento para enfermedades oftálmicas.....</i>	25
3.4	ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS POR VÍA OFTÁLMICA.....	26
3.4.1	<i>Vías de administración.....</i>	26
3.4.2	<i>Absorción de fármacos por vía ocular.....</i>	26
3.4.3	<i>Formas farmacéuticas.....</i>	29
3.4.3.1	Soluciones.....	29
3.4.3.2	Suspensiones.....	29
3.4.3.3	Pomadas oftálmicas.....	29
3.4.3.4	Baños oculares.....	30
3.4.3.5	Insertos oculares.....	31
3.4.4	<i>Sistema lagrimal y drenaje de las formas farmacéuticas convencionales.....</i>	32
3.4.5	<i>Factores farmacotécnicos.....</i>	32
3.5	LENTILLAS.....	33
3.5.1	<i>Química de los materiales.....</i>	33
3.5.2	<i>Polimerización.....</i>	35
3.5.3	<i>Características para el diseño de lentillas poliméricas.....</i>	36
3.5.3.1	Mucoadhesión.....	37
3.5.3.2	pH.....	38
3.5.3.3	Resistencia a la ruptura.....	39
3.5.4	<i>Liberación.....</i>	40
3.5.4.1	Modelos matemáticos para pruebas de liberación.....	40
3.5.4.1.1	Modelo de orden cero.....	40
3.5.4.1.2	Modelo de orden uno.....	41
3.5.4.1.3	Modelo Higuchi.....	42
3.5.4.1.4	Modelo Korsmeyer-Peppas.....	42
4	JUSTIFICACIÓN.....	44
5	HIPÓTESIS.....	45
6	OBJETIVOS.....	46

6.1	OBJETIVO GENERAL	46
6.1	OBJETIVOS PARTICULARES.....	46
7	MARCO METODOLÓGICO	47
7.1	MATERIAL Y REACTIVOS.	48
7.2	EQUIPOS E INSTRUMENTOS.....	48
7.3	METODOLOGÍA	48
7.3.1	<i>Diseño de películas poliméricas.</i>	<i>48</i>
7.3.2	<i>Diseño de experimentos con Statgraphics Centurion.</i>	<i>49</i>
7.3.3	<i>Preparación de las películas poliméricas para el diseño de experimentos.</i>	<i>49</i>
7.3.4	<i>Caracterización de las películas poliméricas oftálmicas óptimo.</i>	<i>51</i>
7.3.4.1	Estudios de pH.....	52
7.3.4.2	Mucoadhesión	53
7.3.4.3	Resistencia a la ruptura	54
7.3.4.4	Desintegración.....	54
7.3.4.5	Contenido químico.....	55
7.3.4.6	Estudios de Liberación	55
7.3.4.7	Microscopia electrónica de barrido	56
8	RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS	57
8.1	DISEÑO DE EXPERIMENTOS PARA LA DETERMINACIÓN DE LA FORMULACIÓN ÓPTIMA.....	57
8.1.1	<i>Análisis de resultados por Statgraphics Centurion XVI.I.....</i>	<i>57</i>
8.1.2	<i>Análisis ANOVA.....</i>	<i>58</i>
8.1.3	<i>Diagramas de Pareto.....</i>	<i>61</i>
8.1.4	<i>Gráficos de efectos principales.....</i>	<i>62</i>
8.1.5	<i>Diagramas de superficie estimada.....</i>	<i>63</i>
8.1.6	<i>Optimización de las respuestas</i>	<i>65</i>
8.2	CARACTERIZACIÓN DE LAS PELÍCULAS POLIMÉRICAS OFTÁLMICAS OPTIMIZADAS.....	66
8.2.1	<i>pH.....</i>	<i>67</i>
8.2.2	<i>Mucoadhesión</i>	<i>68</i>
8.2.3	<i>Resistencia a la ruptura</i>	<i>69</i>
8.2.4	<i>Desintegración.....</i>	<i>70</i>
8.2.5	<i>Contenido químico.....</i>	<i>70</i>
8.2.6	<i>Estudios de Liberación</i>	<i>71</i>
8.2.7	<i>Microscopia de electrónica de barrido</i>	<i>75</i>
9	CONCLUSIÓN.....	79
10	PERSPECTIVAS.....	80
11.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	81

12	ANEXOS	86
12.1	ANEXO 1: DISEÑO DE EXPERIMENTOS	86
12.1.1	<i>Crear un diseño</i>	86
12.1.2	<i>Análisis de datos</i>	86
12.1.3	<i>Optimización de respuestas</i>	87
12.2	ANEXO 2: PREPARACIÓN DE SOLUCIÓN NaOH AL 10%	87
12.3	ANEXO 3: PREPARACIÓN DE BUFFER DE HEPES A pH= 7.4	87
12.4	ANEXO 4: PROTOCOLO DE VALIDACIÓN	88
12.4.1	<i>Método de análisis de la dexametasona</i>	88
12.4.1.1	Barrido espectrofotométrico de dexametasona	88
12.4.1.2	Preparación de una solución stock 250 µg/mL	89
12.4.1.3	Preparación de la curva de calibración de la dexametasona	90
12.4.2	<i>Validación del método analítico</i>	90
12.4.2.1	Condiciones del análisis	90
12.4.2.2	Criterios de aceptación	90
12.4.2.3	Precisión del sistema	91
12.4.2.4	Linealidad del sistema	91
12.4.2.5	Precisión del método	93
12.4.2.6	Linealidad del método	94
12.4.2.7	Exactitud y repetibilidad del método	95

LISTA DE ABREVIATURAS

cbp:	Cuanto baste para
HEMA:	2-Hidroxietilo metacrilato
EGDMA:	Dimetilacrilato de etilenglicol
MMA:	Metilmetacrilato
AIBN:	Azobisisobutironitrilo
HEPES:	Ácido 2- [4- (2-hidroxietil) piperazin-1-il] etanosulfónico
PVA	Alcohol de polivinilo
gf:	Gramos fuerza
ANOVA:	Análisis de varianza
GI:	Grados de libertad
NaOH:	Hidróxido de Sodio
rpm:	Revoluciones por minuto
mm:	Milímetros
g:	gramos
cm/s:	centímetros sobre segundo
MEB:	Microscopia Electrónica de Barrido

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1: Ojo con uveítis	6
Ilustración 2: Clasificación anatómica de la uveítis	7
Ilustración 3: Conjuntiva normal y conjuntiva inflamada	8
Ilustración 4: Anatomía del ojo.	12
Ilustración 5: Ampliación del segmento anterior que revela la córnea, el cristalino y el cuerpo ciliar.	13
Ilustración 6: Tracto uveal	14
Ilustración 7: Parte posterior del ojo representando la esclerótica retina y vítreo .	15
Ilustración 8: Anatomía del globo ocular en relación con la órbita y nervio óptico.	16
Ilustración 9: Anatomía del sistema lagrimal.	17
Ilustración 10: Estructura química de la dexametasona.	19
Ilustración 11: Estructura química del fosfato disódico de dexametasona.	20
Ilustración 12: Mecanismo intracelular de acción de los glucocorticoides	22
Ilustración 13: Ejemplo de solución oftálmica de dexametasona.	25
Ilustración 14: Vías de administración local (tópica e intraocular)	26
Ilustración 15: Vías de absorción de un fármaco.....	27
Ilustración 16: Aplicación de gotas oftálmicas en solución o suspensión	29
Ilustración 17: Aplicación de pomadas oftálmicas	30
Ilustración 18: Aplicación de baño ocular	31
Ilustración 19: Colocación del inserto ocular	31
Ilustración 20: Ejemplo de lentillas poliméricas.	33
Ilustración 21: Monómero y polímero de HEMA, MMA y EGDMA.....	35
Ilustración 22: Descomposición térmica del AIBN.	35
Ilustración 23: Ejemplificación de la polimerización.....	36
Ilustración 24: Representación del proceso de Mucoadhesión	38
Ilustración 25: Representación de la deformación de la película polimérica en prueba de tensión.....	40
Ilustración 26: Películas poliméricas resultantes de la polimerización en placa de porcelana.....	52
Ilustración 27: pH-metro utilizado para la lectura.	52
Ilustración 28: Placa de porcelana.	53
Ilustración 29: Ejemplo de la realización de Mucoadhesión	53
Ilustración 30: Forma de Dogbone	54
Ilustración 31: Molde para resistencia a la ruptura.	54
Ilustración 32: Ejemplo de la realización de resistencia a la ruptura.	54
Ilustración 33: Realización de la prueba de desintegración.	55
Ilustración 34: Realización de liberación.	56
Ilustración 35: DESK V DENTON	56
Ilustración 36: JEOL JSM-6010LA	56
Ilustración 37: Gráfico de deseabilidad	66

Ilustración 38: Perfil de liberación de la dexametasona contenida en las lentillas.	72
Ilustración 39: Gráfica del perfil de liberación ajustado con la ecuación de orden cero.	73
Ilustración 40: Gráfica del perfil de liberación ajustado con la ecuación de orden uno.	74
Ilustración 41: Gráfica del perfil de liberación ajustado con la ecuación de Higuchi.	74
Ilustración 42: Gráfica del perfil de liberación ajustado con la ecuación de Korsmeyer-Pepas.	74
Ilustración 43: Dexametasona en MEB a 1) 100X, 2) 500X, 3) 1000X.	76
Ilustración 44: Lentilla 1 en MEB a 1) 50X, 2) 100X, 3) 500X, 4) 1000X	77
Ilustración 45: Lentilla 2 en MEB a 1) 50X, 2) 100X, 3) 500X, 4) 1000X	78
Ilustración 46: Barrido espectrofotométrico de la dexametasona (20 µg/mL).	89
Ilustración 47: Curva de calibración de la dexametasona	93

ÍNDICE DE ECUACIONES

Ecuación 1: Modelo de orden cero.	40
Ecuación 2: Modelo de orden uno.	41
Ecuación 3: Modelo de orden uno.	41
Ecuación 4: Modelo de Higuchi.	42
Ecuación 5: Modelo Korsmeyer-Peppas.	43

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Fármacos corticoesteroides oftalmológicos.....	10
Tabla 2: Cantidad de los reactivos a utilizar para preparar 6 mL de película polimérica.....	49
Tabla 3: Cantidades óptimas de los reactivos y el fármaco para preparar la película polimérica, así como su función.	51
Tabla 4: Resultados de la caracterización de las formulaciones dadas por Statgraphics Centurion.....	57
Tabla 5: Resumen de ANOVA para pH.....	59
Tabla 6: Resumen de ANOVA para Mucoadhesión.	59
Tabla 7: Resumen de ANOVA para Resistencia a la ruptura.	60
Tabla 8: Diagrama de Pareto estandarizado de las respuestas.	61
Tabla 9: Gráficos de efectos principales de las respuestas.	63
Tabla 10: Diagrama de superficie estimada de contornos continuos y superficie contorneada de las respuestas.	64
Tabla 11: Valores de respuesta y Óptimo	65
Tabla 12: Factores establecidos para valores óptimos.	65
Tabla 13: Resultados de pH de las 6 formulaciones.	68
Tabla 14: Resultados de mucoadhesión de las 6 formulaciones.....	68
Tabla 15: Resultados de resistencia a la ruptura de las 6 formulaciones.....	69
Tabla 16: Resultados del contenido químico de las 6 formulaciones.....	71
Tabla 17: Resultados de los perfiles de liberación.	72
Tabla 18: Resumen de los resultados de r^2 y de n	75
Tabla 19: Resultados de la evaluación de precisión del sistema.	91
Tabla 20 : Resultados de la concentración y la respuesta analítica para la linealidad del sistema.	91
Tabla 21: Análisis de resultados de la concentración y la respuesta analítica.	92
Tabla 22: Criterios de aceptación de la linealidad del método.	92
Tabla 23: Resultados de precisión del método, en dos días y con dos analistas diferentes.....	93
Tabla 24: Resultados de linealidad del método.....	94
Tabla 25: Criterios de aceptación de la linealidad del método.	94
Tabla 26: Resultados y criterios de aceptación para exactitud y repetibilidad del método.	95
Tabla 27: Criterios de aceptación de la Exactitud y repetibilidad del método.....	95

1. RESUMEN

El objetivo de este trabajo fue desarrollar y caracterizar una nueva forma farmacéutica que sea innovadora y que permita aumentar el tiempo de retención de la dexametasona, en la superficie del ojo, esto para aumentar la absorción del fármaco, y poder evitar la probable y repetida administración de la dosis.

La creación de esta forma farmacéutica nos proporciona mejores propiedades fisicoquímicas y mecánicas de la película polimérica que contiene a la Dexametasona como principio activo, permitiendo así proponer una nueva forma farmacéutica, que puede hacer que retarde la liberación del fármaco, considerándose como una alternativa para el tratamiento de los procesos inflamatorios y alérgicos oculares.

En el presente trabajo se diseñaron las películas poliméricas mediante la recolección de información bibliohemerográfica de este tipo de formas farmacéuticas para seleccionar los excipientes indicados, de esta misma manera se realizó un diseño de experimentos para poder seleccionar las cantidades óptimas de estos excipientes.

Se realizaron las pruebas de caracterización que consistieron en: pH, Mucoadhesión, Resistencia a la ruptura, Desintegración, Contenido químico, Estudios de Liberación y Microscopia de barrido.

También se desarrolló la validación del método analítico, evaluando la linealidad y precisión del sistema; y la linealidad, precisión y exactitud del método.

2. INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria ocular se presenta a cualquier edad y género. La mayoría de estas enfermedades inflamatorias pueden afectar cualquier parte del ojo, o también pueden afectar los tejidos alrededor de éste ya sea en el nervio óptico, vasos sanguíneos, músculos o tejidos que protegen al ojo. Las enfermedades inflamatorias oculares también son llamadas uveítis. La inflamación del ojo incluye conjuntivitis alérgica, pero también conjuntivitis crónica, uveítis, escleritis, epiescleritis, queratitis, retinitis, vasculitis y neuritis óptica (Asociación para Evitar la Ceguera en México I.A.P., 2019).

La dexametasona disminuye la irritación, enrojecimiento, ardor y la inflamación en los ojos, todos estos síntomas provocados por productos químicos, calor, radiación, infecciones, alergias, o cuerpos extraños en los ojos. A veces se usa después de una cirugía en los ojos (Vademécum, 2019).

La dexametasona de fosfato sódico es un corticoesteroide con actividad principal glucocorticoide. Los glucocorticoides se han convertido en fármacos de importancia para el tratamiento de muchos trastornos inflamatorios, inmunitarios, hematológicos y de mayor importancia en las enfermedades oculares; de este modo se ha llevado una extensa investigación en el desarrollo de síntesis y caracterizaciones de formulaciones de la Dexametasona en la industria farmacéutica. La absorción de los glucocorticoides es a nivel general a partir de aplicación local, como serían los espacios sinoviales, el saco conjuntival, la piel y las vías respiratorias. Las proteínas transportadoras de la Dexametasona son dos proteínas plasmáticas: la globulina también llamada transcortina (CBG) y la albúmina (Rodríguez, J. Rodríguez, L. Guzmán, M., 2017).

El ojo es formado como una bola de tenis, con tres capas diferentes de tejido que rodean la cavidad central gelatinosa, llamada vítreo. La capa más interna es la retina, la cual detecta la luz y ayuda a enviar las imágenes al cerebro. La capa más externa es la esclerótica, la pared blanca y fuerte del ojo. La capa intermedia entre la esclerótica y la retina es llamada úvea (Gibson, M, 2009).

La administración eficaz de fármacos oculares tópicos es una tarea todavía desafiante debido a las numerosas barreras que impiden la penetración de fármacos a través de la córnea (Wilson, CG, 2004).

En más del 95% de los casos, se administran medicamentos oftálmicos a través de gotas para los ojos. Sin embargo, es bien conocida la ineficacia de las gotas para los ojos como la forma de dosificación de medicamentos oftálmicos (Lang, J.C., 1995).

Actualmente existen diferentes formas farmacéuticas oftálmicas para enfermedades como uveítis y glaucoma; en el caso del glaucoma la incidencia en México ha sido bastante frecuente debido a enfermedades crónicas como la diabetes que provoca este tipo de padecimientos, mientras que la uveítis por diferentes tipos de accidentes es frecuente la incidencia en México. Hoy en día las gotas que es una forma farmacéutica oftálmica son las más utilizadas, en las cuales su principal desventaja es la poca comodidad de la administración, la baja biodisponibilidad y absorción del fármaco al momento de administrar en el ojo. De este modo, se decidió a realizar una alternativa innovadora que ayude a mejorar la absorción de la dexametasona (Katzung, B., 2016)

Usar lentes de contacto blandos como suministro de medicamentos, aumentan la biodisponibilidad ocular atrapando el fármaco en el líquido lagrimal entre la lente y la córnea (Tieppo A, Boggs AC, Pourjavad P, Byrne ME, 2014).

Varios estudios han demostrado que cuando las lentes de contacto terapéuticas se colocan en la córnea, el medicamento difunde a través del hidrogel, utilizada como matriz, en donde se presentan liberaciones en la película de ambos lados de la lente. También se demostró que las moléculas de fármaco tienen un tiempo de residencia mucho más prolongado y por consiguiente una biodisponibilidad mejorada a través de lentes de contacto en comparación con la terapia de gotas oculares (Peterson, R.C., Wolffsohn, J.S., Nick, J., Winterton, L., Lally, J., 2006).

En general, las lentes de contacto disponibles comercialmente son redes hidrofílicas y exhiben afinidad limitada para la mayoría de los fármacos oftálmicos. Como



consecuencia, la cantidad del fármaco cargado no puede alcanzar niveles terapéuticos en la córnea, o no se pueden obtener efectos demasiado rápidos y prolongados. Por el contrario, algunos tipos de lentes tienen componentes que unen fuertemente ciertos fármacos, que dificulta la liberación completa cuando entran en contacto con el líquido lagrimal (Garrett Q, Garrett RW, Milthorpe BK, 1999).

Por lo tanto, el diseño de lentes de contacto con fármacos requiere una coincidencia adecuada de la sustancia química y funcionalidades de la red polimérica de los lentes de contacto con las del medicamento a ser administrado, preservando la transparencia de la luz única y permeabilidad al oxígeno de las lentes de contacto (González-Chomón C, Concheiro A, Álvarez-Lorenzo C, 2013) y (Kaczmarek JC, Tieppo A, White CJ, Byrne ME, 2014).

3. MARCO TEÓRICO

3.1 PADECIMIENTOS INFLAMATORIOS Y ALÉRGICOS.

Las enfermedades inflamatorias y alérgicas oculares sin tratamiento pueden causar ceguera uni o bilateral debido a la destrucción del globo ocular por el proceso inflamatorio en sí. El grupo de pacientes con estas enfermedades va de hospital en hospital porque hay pocos oftalmólogos con especialización en enfermedades inflamatorias, lo que genera que la atención sea tardía cuando ya hay secuelas inflamatorias y cicatriciales graves. Es de gran importancia que en los hospitales de referencia se identifiquen estos padecimientos para que puedan ser estudiados y diagnosticados de manera oportuna con la finalidad de preservar la visión por el mayor tiempo posible (MC Gabriela Ortega-Larrocea, Dr. Gerson Vizcaíno-López., 2010).

3.1.1 Inflamatorios.

La inflamación ocular agrupa a diferentes enfermedades. Constituye la respuesta local de los tejidos oculares y sus anexos frente a una agresión de muy diversas etiologías; puede llegar a producir un daño irreversible de la función ocular y las estructuras anexas al globo ocular que puede causar ceguera total, sin percepción de luz, legal con visión de 20/200 o campo visual menor a 30 grados (MC Gabriela Ortega-Larrocea, Dr. Gerson Vizcaíno-López., 2010).

3.1.1.1 UVEÍTIS

La uveítis es la forma más frecuente de enfermedad inflamatoria ocular, siendo una importante causa de ceguera y deterioro visual en gran parte del mundo. Su incidencia anual varía de una región a otra, pero de forma general se estima que es de aproximadamente 17-52 casos por cada 100 000 habitantes, con una prevalencia de 1.7-7.14 por cada 100 000 habitantes (Díaz DE, Méndez R, Benítez del Castillo JM., 2007).

Es la causa de 10% a 15% de nuevos casos de ceguera. En la distribución por género destaca el predominio de la uveítis crónica asociada con artritis idiopática juvenil en mujeres y la uveítis anterior aguda asociada a espondilitis anquilosante en hombres. En general, la incidencia es igual en hombres que en mujeres. La

prevalencia de enfermedad sistémica en los pacientes con uveítis se estima aproximadamente entre 20% y 45%, según diferentes autores (MC Gabriela Ortega-Larrocea, Dr. Gerson Vizcaíno-López., 2010).

3.1.1.1.1 Definición

La uveítis es la inflamación de la úvea (ilustración 1), lámina intermedia del ojo situada entre la esclerótica y la retina. La úvea aporta la mayor parte del suministro sanguíneo a la retina, y consta de tres estructuras: el iris, el cuerpo ciliar y la coroides. La uveítis es una de las causas del ojo rojo (MedlinePlus, 2006).



Ilustración 1: Ojo con uveítis (Oftalmica del Pacífico, 2019).

3.1.1.1.2 Clasificación anatómica

Desde el punto de vista anatómico, la uveítis puede ser anterior, intermedia, posterior o difusa (ilustración 2).

- Uveítis anterior: Se divide en iritis, en la que la inflamación afecta predominantemente el iris, e iridociclitis, en la que están igualmente afectados el iris y la parte anterior del cuerpo ciliar.
- Uveítis intermedia: La uveítis intermedia se caracteriza por una afectación predominante de la parte posterior del cuerpo ciliar y de la periferia extrema de la retina.

- Uveítis posterior: En la uveítis posterior, la inflamación se localiza por detrás del extremo posterior de la base vítrea. Según la localización primaria, la uveítis posterior se divide en coroiditis, retinitis, coriorretinitis y papilitis.
- Uveítis difusa o panuveítis: La panuveítis o uveítis difusa se caracteriza por la afectación de todo el tracto uveal. La uveítis anterior es el tipo más frecuente, seguido de la intermedia, la posterior y la difusa (Izquierdo Vásquez, 2008).

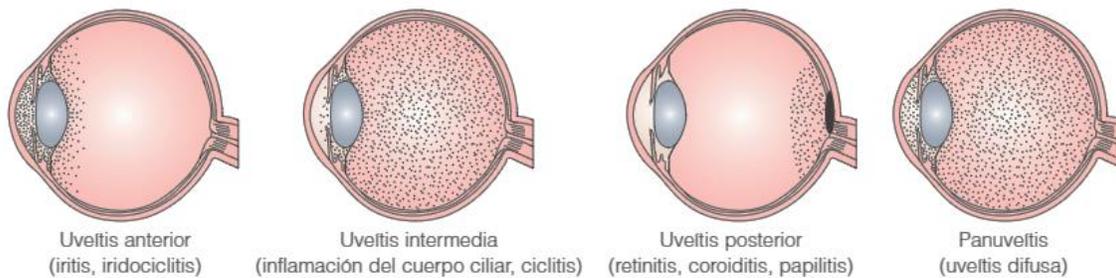


Ilustración 2: Clasificación anatómica de la uveítis (Rojas, S., 2014).

3.1.1.1.3 Síntomas

Los síntomas principales de la uveítis anterior aguda son fotofobia, dolor, eritema, disminución de la visión y lagrimeo. Sin embargo, en la uveítis anterior crónica el ojo puede estar blanco y tener unos síntomas mínimos, incluso en presencia de una inflamación severa (Izquierdo Vásquez, 2008).

3.1.2 Alérgicos.

Alrededor del 30% de las personas en todo el mundo presentan síntomas alérgicos y entre el 40 - 80% de ellos tienen síntomas en los ojos. Las enfermedades alérgicas que afectan a los ojos, también llamadas alergias oculares, constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades y presentan un amplio espectro de síntomas: enrojecimiento, picor, sensación de ardor, dolor e incluso intolerancia a la luz (fotofobia). Las alergias oculares pueden manifestarse tanto de forma independiente como en conjunción con otros síntomas alérgicos como la rinitis o el asma (Sylentis, 2019).

3.1.2.1 CONJUNTIVITIS

La alergia en los ojos, también llamada conjuntivitis alérgica, es muy común. Se produce cuando los ojos reaccionan a algo que los irrita (llamado alérgeno). Los ojos producen una sustancia llamada histamina para combatir el alérgeno. Como resultado, los párpados y la conjuntiva se vuelven rojos, se hinchan y producen picazón. Los ojos pueden lagrimear y arder. A diferencia de otros tipos de conjuntivitis, la alergia en los ojos no es contagiosa (David Turbert, 2018).

3.1.2.1.1 Definición

La conjuntivitis es la inflamación de la conjuntiva (Ilustración 3), membrana mucosa que recubre el interior de los párpados, y que se propaga a la parte anterior del globo ocular hasta llegar a la córnea. Presenta unas manifestaciones comunes (enrojecimiento, lagrimeo) y otras según su causa (lagañas matinales en las infecciosas, ganglios aumentados en las víricas, picor en las alérgicas, etc.), con una duración de 1 a 3 semanas (Institut Català de Retina, 2019).

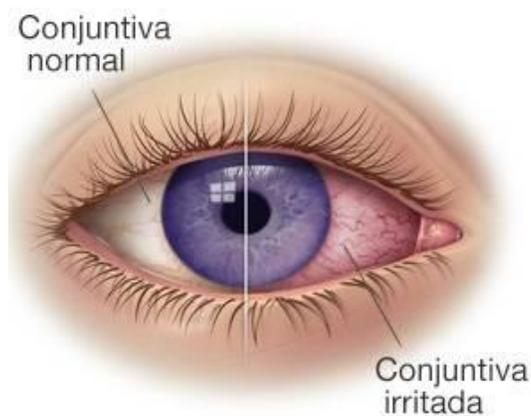


Ilustración 3: Conjuntiva normal y conjuntiva inflamada (Centro Medico Helguera, 2019).

3.1.2.1.2 Clasificación

Las alergias oculares pueden agruparse en dos grandes grupos en función de la forma en la que se manifiestan.

En un primer grupo se incluyen formas leves, como la conjuntivitis alérgica estacional o la conjuntivitis alérgica perenne, que son generalmente transitorias y cuyos síntomas aparecen de forma aguda sin afectar a la córnea.

En un segundo grupo se encuentran las formas más graves como la queratoconjuntivitis vernal, la queratoconjuntivitis atópica o la conjuntivitis papilar gigante. Se trata de manifestaciones generalmente persistentes, crónicas y que pueden afectar a la córnea y, por tanto, producir lesiones que afectan de forma permanente a la visión (Sylentis, 2019).

3.1.2.1.3 Síntomas

Estos son los síntomas más comunes de una alergia en los ojos:

- Enrojecimiento, hinchazón o picazón
- Ardor o lagrimeo
- Sensibilidad a la luz

Si además tiene una alergia nasal, es posible que tenga congestión, picazón y estornudos. También puede tener dolor de cabeza, picazón o dolor de garganta y tos (David Turbert, 2018).

3.1.2.1.4 Causas

Cuando un alérgeno entra en contacto con los ojos, ciertas células en el interior del ojo (llamadas mastocitos) liberan histamina y otras sustancias para combatir el alérgeno. Esta reacción hace que los ojos se enrojezcan, piquen y lagrimeen.

Los alérgenos en el aire, tanto en lugares cerrados como al aire libre, provocan muchas alergias en los ojos. Estos alérgenos incluyen:

- Polen del césped, los árboles y la ambrosía
- Polvo
- Caspa de las mascotas
- Moho
- Humo

Las reacciones alérgicas a perfumes, cosméticos o fármacos también pueden hacer que los ojos tengan una reacción alérgica. Algunas personas pueden ser alérgicas a los conservantes químicos en las gotas lubricantes para ojos o en gotas recetadas. En este caso, deben usar gotas sin conservantes de ser posible.

A veces, los ojos pueden reaccionar a otros alérgenos que no entran en contacto directo con el ojo necesariamente. Por ejemplo, algunos alimentos, mordeduras o picaduras de insectos (David Turbert, 2018).

3.1.3 Tratamiento.

La mayoría de las complicaciones oculares se pueden tratar con corticoides tópicos y/o perioculares. Los corticoides sistémicos pueden ser necesarios en la enfermedad del segmento posterior, especialmente si está afectado el nervio óptico. La neovascularización del fondo se puede tratar mediante fotocoagulación con láser siempre que la inflamación intraocular esté adecuadamente controlada (Izquierdo Vásquez, 2008).

Los corticoesteroides tópicos son muy útiles ante inflamaciones y agresiones de la conjuntiva y del segmento anterior del ojo. Pueden controlar la inflamación local minimizando la absorción sistémica. La potencia antiinflamatoria depende de la concentración del fármaco, la frecuencia de la administración, la potencia intrínseca del corticoide y su biodisponibilidad. Los fármacos disponibles en nuestro país se detallan en la Tabla 1. La utilización de corticosteroides tópicos en los ojos se ha asociado con el aumento de la presión intraocular, que suele revertir al cesar la administración, si bien cuando ésta se prolonga, podría producirse pérdida de visión permanente. La aplicación prolongada de corticoides puede dar lugar al desarrollo de glaucoma con daño del nervio óptico, alteraciones en la agudeza visual y cataratas (B. García, P. DE Juana, F. Hidalgo, T. Bermejo, 2019).

Tabla 1: Fármacos corticoesteroides oftalmológicos (B. García, P. DE Juana, F. Hidalgo, T. Bermejo, 2019).

Compuesto	Potencia antiinflamatoria	Duración de acción
Cortisol	1	Breve
Cortisona	0.8	Breve
Fludrocortisona	10	Intermedia
Prednisona	4	Intermedia
Prednisolona	4	Intermedia
6a-Metilprednisolona	5	Intermedia
Triamcinolona	5	Intermedia
Betametasona	25	Prolongada
Dexametasona	25	Prolongada

3.2 OJO HUMANO.

En el ser humano, el ojo es un órgano que detecta la luz y es la base del sentido de la vista. Su función consiste básicamente en transformar la energía lumínica en señales electroquímicas que son enviadas al cerebro a través del nervio óptico. Funciona de forma muy similar al de la mayoría de los vertebrados y algunos moluscos; posee una lente llamada cristalino, que es ajustable según la distancia; un "diafragma", que se llama pupila, cuyo diámetro está regulado por el iris, y un tejido sensible a la luz, que es la retina. La luz penetra a través de la pupila, atraviesa el cristalino y se proyecta sobre la retina, donde se transforma, gracias a unas células llamadas fotorreceptoras, en impulsos nerviosos que se trasladan, a través del nervio óptico, al cerebro (Cecie Starr, Ralph Taggart, 2008).

El ojo es un órgano sensorial especializado, relativamente apartado del acceso sistémico por las barreras hematorretiniana, hematoacuosa y hematovítrea; por consiguiente, tiene algunos atributos farmacodinámicos y farmacocinéticos peculiares. Debido a su aislamiento anatómico, los ojos ofrecen un singular laboratorio farmacológico específico de órgano, que permite estudiar, por ejemplo, el sistema nervioso autónomo y los efectos de la inflamación y de enfermedades infecciosas. Ningún otro órgano del cuerpo es tan fácilmente accesible ni tan visible a la observación directa; sin embargo, los ojos también ofrecen oportunidades singulares, además de desafíos, para el suministro de fármacos (Robinson, J.C., 1993).

El órgano de la visión está compuesto por los globos oculares, y las estructuras extraoculares que son: los párpados, músculos oculares externos y el sistema lagrimal. El globo ocular mide unos 25 mm de diámetro y se mantiene en su posición gracias a los músculos extraoculares. La visión binocular, con la participación de ambos ojos, permite apreciar las imágenes en tres dimensiones (Álvaro M. Pons Moreno., 2004).

3.2.1 Estructuras oculares.

El ojo se divide en segmentos anterior y posterior (Ilustración 4). Las estructuras del segmento anterior son la córnea, el limbo, las cavidades o cámaras anterior y

posterior, la red trabecular, el conducto de Schlemm, el iris, el cristalino, las zónulas y el cuerpo ciliar. El segmento posterior comprende el humor vítreo, retina, coroides, esclerótica y nervio óptico, y debido a las barreras anatómicas y vasculares para el acceso tanto local como general, la administración de fármacos en el polo posterior del ojo es particularmente desafiante (Goodman & Gilman, 2007).

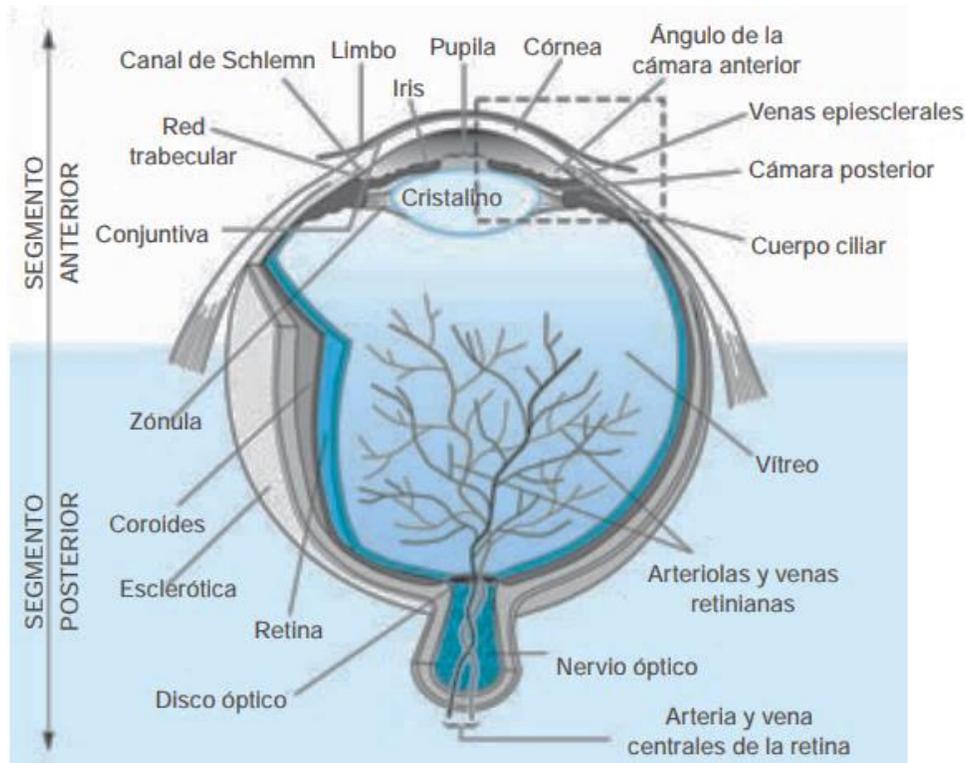


Ilustración 4: Anatomía del ojo (Goodman & Gilman, 2007).

3.2.1.1 CÓRNEA

Es un tejido transparente y avascular, organizado en cinco capas: epitelio, membrana de Bowman, estroma, membrana de Descemet y endotelio (Ilustración 5). La capa epitelial, que representa una importante barrera contra materia extraña, incluidos los fármacos, está compuesta de cinco o seis capas de células epiteliales. Las células epiteliales basales yacen en una membrana basal adyacente a la membrana de Bowman, una capa de fibras de colágeno. El estroma, que representa alrededor de 90% del grosor corneal, es una capa hidrófila de organización singular con láminas de colágeno sintetizadas por queratocitos. Por debajo del estroma yace la membrana de Descemet, la membrana basal del endotelio corneal. En un plano

más posterior yace el endotelio, una monocapa de células adheridas entre sí por medio de uniones estrechas. Esas células conservan la integridad corneal mediante procesos de transporte activo y sirven de barrera hidrófoba. Por tanto, la absorción de fármacos a través de la córnea necesita penetrar en dominios trilaminares hidrófobo-hidrófilo-hidrófobo de las capas anatómicas (Goodman & Gilman, 2007).

3.2.1.2 CRISTALINO

También en la ilustración 5, se observa que el cristalino es una estructura biconvexa transparente que está suspendida mediante zónulas, fibras especializadas que emanan del cuerpo ciliar. El cristalino, de unos 10 mm de diámetro, está encerrado en una cápsula. La mayor parte del cristalino está compuesta de fibras derivadas de células epiteliales en proliferación situadas bajo la porción anterior de la cápsula del cristalino. Esas fibras se producen de manera continua durante toda la vida (Goodman & Gilman, 2007).

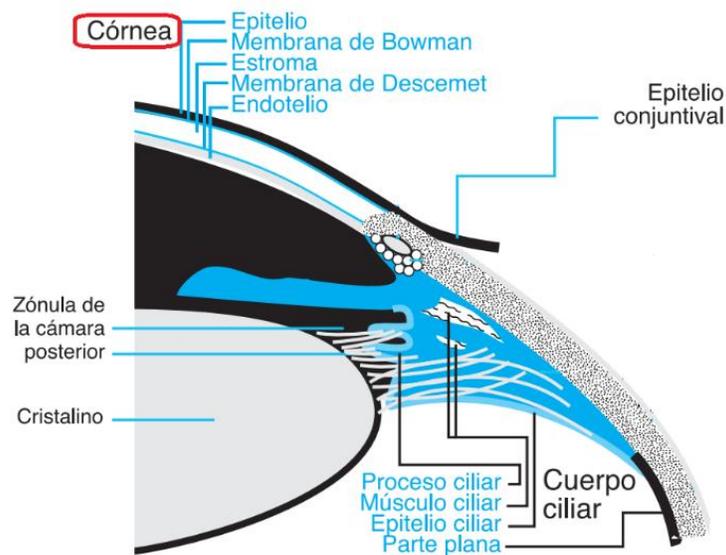


Ilustración 5: Ampliación del segmento anterior que revela la córnea, el cristalino y el cuerpo ciliar (Goodman & Gilman, 2007).

3.2.1.3 IRIS Y PUPILA

El iris es la porción más anterior del tracto uveal (Ilustración 6) que también incluye el cuerpo ciliar y la coroides. La superficie anterior del iris es el estroma, una estructura de organización laxa que contiene melanocitos, vasos sanguíneos, músculo liso y nervios parasimpáticos y simpáticos (Goodman & Gilman, 2007).

3.2.1.4 CUERPO CILIAR

En las ilustraciones 5 y 6, se representa el cuerpo ciliar, el cual tiene dos funciones muy especializadas en los ojos: secreción de humor acuoso por doble capa epitelial y acomodación por el músculo ciliar. La porción anterior del cuerpo ciliar, llamada parte plegada, está compuesta de 70 a 80 procesos ciliares. La porción posterior es la parte plana. El músculo ciliar está organizado en capas longitudinal, radial media y circular interna (Goodman & Gilman, 2007).

3.2.1.5 COROIDES

Consta principalmente de vasos sanguíneos y es el tejido con capilares más fuerte del cuerpo, se encarga de nutrir la retina y a través de su pigmentación melanina evita la luz directa, ver ilustración 6 (Sabat, P., Velásquez, V., 2010).

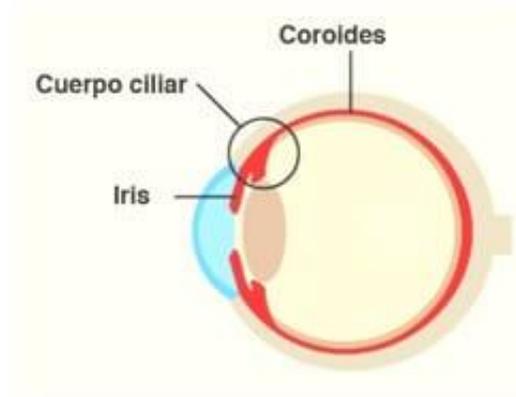


Ilustración 6: Tracto uveal (Cris Arroyo, 2019).

3.2.1.6 ESCLERÓTICA

La cubierta más externa de los ojos (ilustración 7), la esclerótica, cubre la porción posterior del globo ocular. La superficie externa de la envoltura esclerótica está revestida por una cubierta vascular episcleral, por la cápsula de Tenon y por las conjuntivas. Muchos vasos sanguíneos perforan la esclerótica por medio de vasos emisarios, para regar, así como drenar, la coroides, el cuerpo ciliar, el nervio óptico y el iris (Goodman & Gilman, 2007).

3.2.1.7 RETINA

Es una estructura delgada, transparente y muy organizada (ilustración 7), que consta de neuronas, células de la neuroglia y vasos sanguíneos (Goodman & Gilman, 2007). Es el órgano encargado de recibir los rayos de luz y transformarlos convirtiéndolos en estímulos nerviosos, para luego conducirlos a través de los axones del nervio óptico al cerebro. Allí son interpretados en lo que conocemos como visión. La retina se desarrolla a partir de la capa interna como de la externa de la copa óptica, como resultado se generan dos capas definidas e independientes: el epitelio pigmentario de la retina y la retina neurosensorial (Baños, J., 2004)

3.2.1.8 VÍTREO

Aproximadamente 80% del volumen del ojo está constituido por el vítreo (ilustración 7), un medio transparente que contiene colágeno de tipo II, ácido hialurónico, proteoglicanos, una diversidad de macromoléculas que comprenden glucosa, ácido ascórbico y aminoácidos, y varias sales inorgánicas (Goodman & Gilman, 2007).

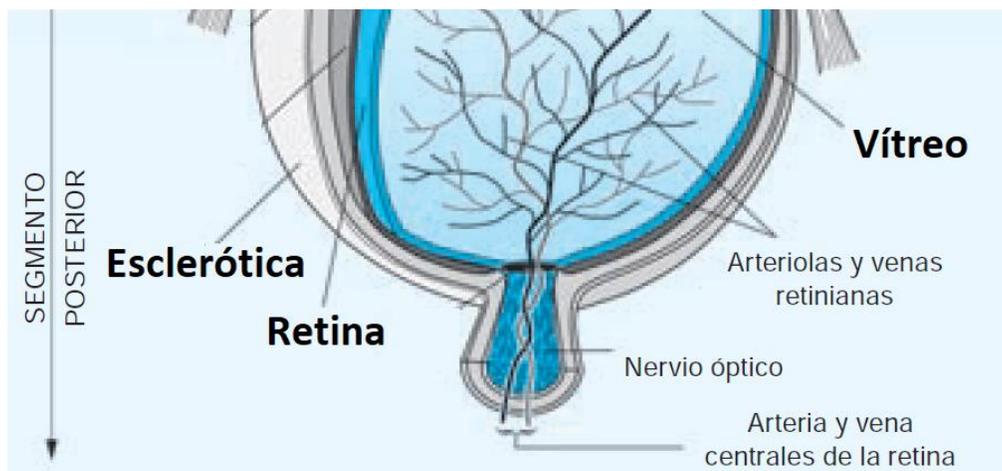


Ilustración 7: Parte posterior del ojo representando la esclerótica retina y vítreo (Goodman & Gilman, 2007).

3.2.2 Estructuras extraoculares.

Los ojos están protegidos por los párpados y por la órbita.

3.2.2.1 PÁRPADOS

Tienen diversas funciones. La más importancia es que su densa inervación sensorial y las pestañas protegen a los ojos de lesiones mecánicas y químicas. El

parpadeo, un movimiento coordinado de los músculos orbiculares de los párpados, elevador del párpado superior y músculos, permite distribuir las lágrimas sobre la córnea y la conjuntiva (Goodman & Gilman, 2007).

3.2.2.2 LA ÓRBITA

Es una cavidad ósea del cráneo que presenta múltiples fisuras y agujeros por los cuales pasan nervios, músculos y vasos (ilustración 8). La órbita está compuesta por, tejidos conectivo (es decir, la cápsula de Tenon); tejido adiposo, y ocho músculos extraoculares que apoyan a los ojos y se alinean para la visión. La zona situada detrás de los ojos (o globos oculares) se denomina región retrobulbar (Goodman & Gilman, 2007).

3.2.2.3 NERVIO ÓPTICO

Es un nervio mielinizado que conduce las aferencias retinianas hacia el sistema nervioso central. Está compuesto de: 1) una porción intraocular, visible como el disco óptico de 1.5 mm en la retina; 2) una porción intraorbitaria; 3) una porción intracanalicular, y 4) una porción intracraneal. El nervio está envainado en las meninges de modo continuo con el cerebro (Goodman & Gilman, 2007).

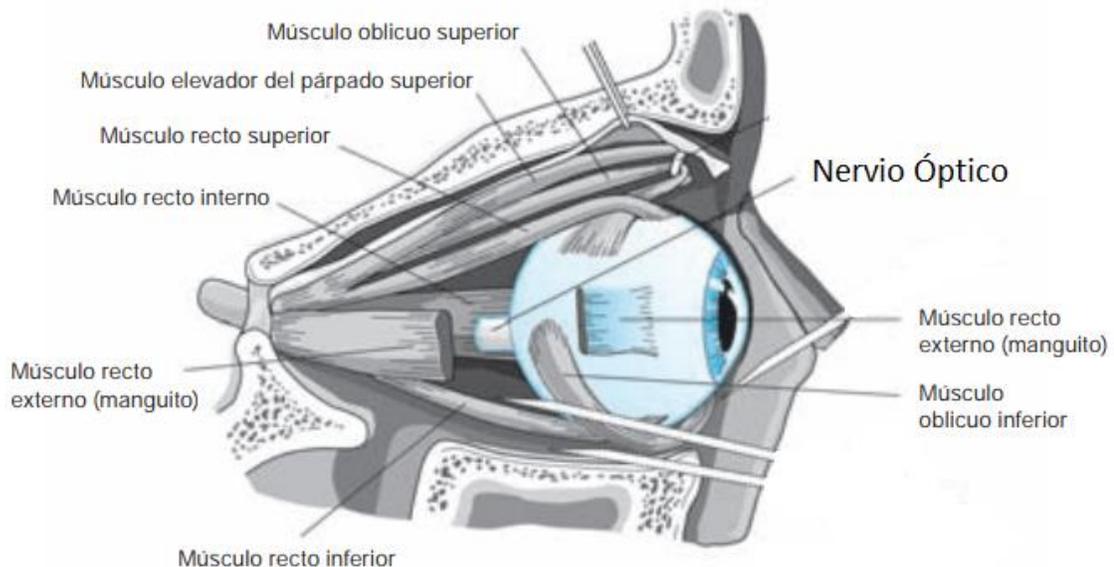


Ilustración 8: Anatomía del globo ocular en relación con la órbita y nervio óptico (Goodman & Gilman, 2007).

3.2.3 Sistema lagrimal

El sistema lagrimal consta de elementos glandulares secretores y ductales excretorios (ilustración 9). El sistema secretor está compuesto de la glándula lagrimal principal, que se localiza en la porción temporal externa de la órbita.

Las lágrimas constituyen una barrera de lubricación trilaminar que cubre la conjuntiva y la córnea. La capa anterior está compuesta de manera primaria de lípidos secretores por las glándulas de Meibomio. La capa acuosa media, producida por la glándula lagrimal principal y por las glándulas lagrimales accesorias (es decir, glándulas de Krause y Wolfring), constituye alrededor de 98% de la película lagrimal. La capa posterior, que está adherida al epitelio corneal, es una mezcla de mucinas producidas por células caliciformes en la conjuntiva. Las lágrimas contienen nutrientes, enzimas e inmunoglobulinas para apoyar la córnea y protegerla (Goodman & Gilman, 2007).

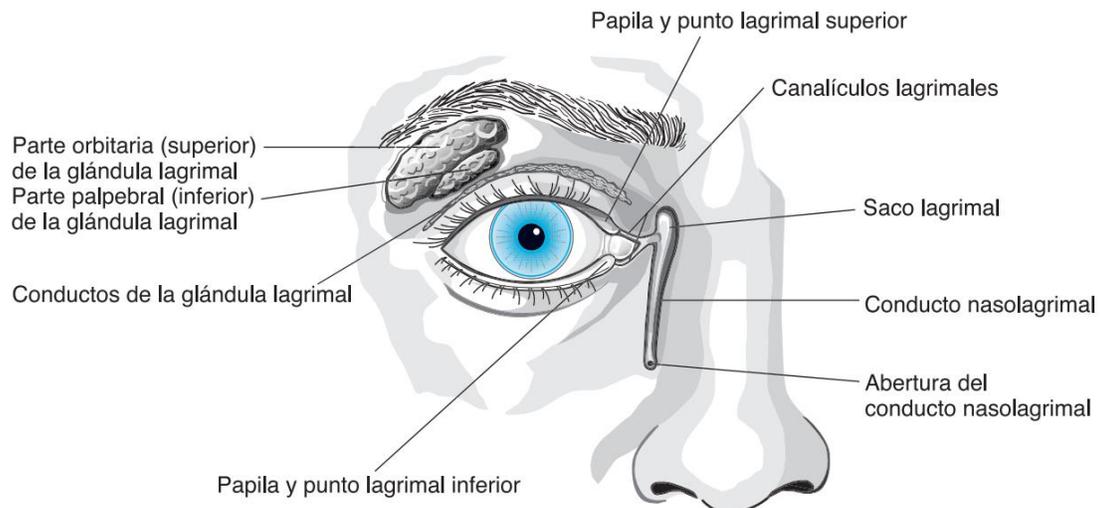


Ilustración 9: Anatomía del sistema lagrimal (Goodman & Gilman, 2007).

3.2.4 Efecto de las lágrimas en la acción de los fármacos oculares.

Las lágrimas desempeñan un importante papel en la acción terapéutica de distintos tipos de fármacos oculares tópicos, ya que el principio activo de éstos se disolverá en el fluido lagrimal antes de ejercer su acción terapéutica, ya sea a nivel córneo-conjuntival o en menor concentración en los tejidos intraoculares (D. S. Magallón, 2014).

La mayor parte del principio activo, disuelto y arrastrado por la lágrima que cubre la superficie ocular, llega por el mecanismo del parpadeo a las vías de drenaje, alcanza las fosas nasales y se absorbe por vía nasal pudiendo provocar efectos secundarios sistémicos. La velocidad de drenaje de las lágrimas con el colirio disuelto es directamente proporcional al volumen instilado (Baeyen, V.; et al., 1977).

3.2.5 Parámetros fisicoquímicos de las lágrimas.

Entre los factores que influyen en la acción de los medicamentos oculares, están el pH, la osmolaridad y la viscosidad de las lágrimas. La determinación de los parámetros fisicoquímicos de las lágrimas, deben realizarse siempre de las lágrimas basales (aquellas producidas continuamente por el ojo), y no por las lágrimas reflejas (como respuesta a un estímulo físico, químico, luminoso o psíquico) (D. S. Magallón, 2014).

3.2.5.1 pH

El pH de las lágrimas tiene gran importancia, ya que está en relación con la función fisiológica que desempeña en el ojo.

Los valores del pH lagrimal sufren un incremento (alcalinidad) en casos de patologías oculares y ojo seco, así como también con el porte de lentes de contacto y con la edad, siendo este aumento más marcado en el sexo femenino a partir de los 45 años. Si bien el intervalo de pH tolerado oscila entre 6.6 y 7.8 unidades de pH (Holly, F.J.; LEMP, M.A., 1977).

3.2.5.2 VISCOSIDAD

La película lagrimal estaría formada por una fina capa lipídica flotando en un lago acuoso, con elementos de mucina con concentración creciente hacia la superficie corneo-conjuntival. La lágrima posee una viscosidad superior a la del agua, debido a los componentes que la integran. (D. S. Magallón, 2014). Se puede considerar que el valor aproximado es de 0,9 centipoise (cP) (C. Herrero Vanrell, 2010).

3.2.5.3 OSMOLARIDAD

Sus valores reflejan el grado de intercambio de agua y solutos entre la lágrima y la córnea. La osmolalidad lagrimal en condiciones normales, con los ojos abiertos, se

aproxima a la de una solución de NaCl al 0.9% (310 mOsm/L), mientras que durante el sueño o cuando los párpados permanecen cerrados largo tiempo, no se produce evaporación de las lágrimas descendiendo la osmolalidad hasta 285 mOsm/kg. Soluciones de osmolalidad inferior a 266 o superiores a 640 mOsm/kg, producen irritación ocular (Holly, F.J.; Lamberts, D.W, 1981).

3.3 DEXAMETASONA.

La dexametasona y sus derivados como lo es el fosfato disódico de dexametasona son glucocorticoides sintéticos utilizados como antiinflamatorios e inmunosupresores. La dexametasona no tiene prácticamente actividad mineralocorticoide. Como glucocorticoide, es de 5 a 7 veces más potente que la prednisona. Además, es uno de los corticoides de acción más prolongada (Vademécum, 2019).

3.3.1 Propiedades fisicoquímicas de dexametasona.

- Estructura química ver Ilustración 10
- Nombre químico: 9-fluoro-11 β , 17,21-trihidroxi-16 α -metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona.
- Fórmula molecular: C₂₂H₂₉FO₅
- Peso molecular: 392.47 g/mol
- Características físicas: Polvo cristalino blanco o amarillo claro.
- Solubilidad: Poco soluble en acetonitrilo; ligeramente soluble en alcohol, metanol y acetona; casi insoluble agua (FEUM, 2008).

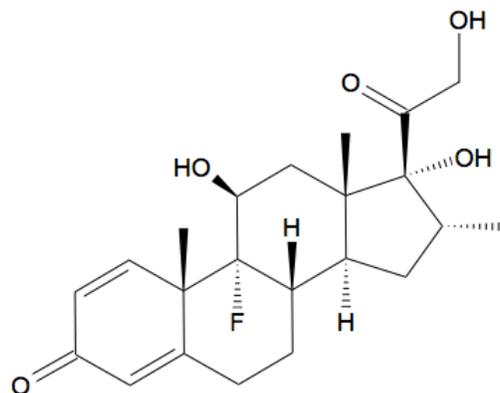


Ilustración 10: Estructura química de la dexametasona.

3.3.2 Propiedades fisicoquímicas de fosfato disódico de dexametasona.

- Estructura química ver Ilustración 11.
- Nombre químico: Fosfato disódico de 9-fluoro-11 β , 17,21-trihidroxi-16 α -metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona.
- Fórmula molecular: C₂₂H₂₈FN₂O₈P
- Peso molecular: 516.41 g/mol
- Características físicas: Polvo cristalino blanco o amarillo claro; higroscópico. Presenta polimorfismo.
- Solubilidad: Fácilmente soluble en agua, poco soluble en alcohol, casi insoluble en éter dietílico. (FEUM, 2008).

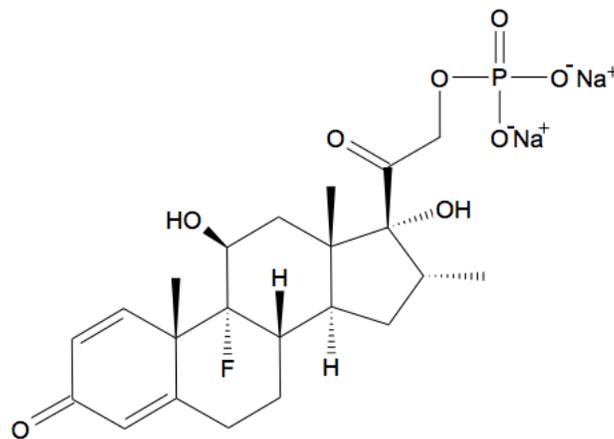


Ilustración 11: Estructura química del fosfato disódico de dexametasona.

3.3.3 Uso terapéutico.

Los glucocorticoides son empleados frecuentemente en la clínica para tratar numerosas afecciones como la supresión de inflamaciones locales, inhibición de reacciones alérgicas. En afecciones oftalmológicas, tienen un uso amplio principalmente para suprimir padecimientos inflamatorios y alérgicos de las estructuras oculares: uveítis aguda, conjuntivitis alérgica, coroiditis, blefaritis y neuritis óptica; y para reducir la inflamación postraumática después de operaciones oftálmicas (Schaffer A., Braun J., Renz U., 1994).

La administración de glucocorticoides para afecciones oftálmicas se realiza por vía tópica, con frecuencia, pacientes con enfermedades de los ojos reciben

glucocorticoides para el tratamiento de procesos patológicos concomitantes. El empleo tópico se realiza para tratar afecciones del ojo externo y segmento anterior pues después de su instilación en el saco conjuntival alcanzan concentraciones terapéuticas en el humor acuoso (Schaffer A., Braun J., Renz U., 1994).

El uso local de glucocorticoides puede resultar útil en el tratamiento del componente inflamatorio en afecciones superficiales del ojo, y en conjuntivitis alérgica, aunque en infecciones como conjuntivitis bacteriana, virósica o fúngica puede mejorar la sintomatología al reducir la inflamación, pero enmascarar la progresión de la enfermedad y provocar la pérdida de la visión (Schaffer A., Braun J., Renz U., 1994).

3.3.4 Mecanismo de acción.

Los glucocorticoides libres cruzan fácilmente las membranas de las células y se unen a unos receptores citoplasmáticos específicos, los receptores de glucocorticoides (GRs) localizados en el citoplasma. Tras la unión, el GR activado va hasta el núcleo donde se produce una regulación al alza de genes antiinflamatorios, induciendo una serie de respuestas que modifican la transcripción y, por tanto, la síntesis de proteínas. Estas respuestas son la inhibición de la infiltración leucocitaria en el lugar de la inflamación, específicamente disminuyen la inflamación por estabilización de los lisosomas en los neutrófilos, la interferencia con los mediadores de la inflamación y la supresión de las respuestas inmunológicas. La acción antiinflamatoria de los glucocorticoides implica proteínas inhibitoras de la fosfolipasa A2, las llamadas lipocortinas. A su vez, las lipocortinas controlan la biosíntesis de una serie de potentes mediadores de la inflamación como son las prostaglandinas y los leucotrienos. Algunas de las respuestas de los glucocorticoides son la reducción del edema y una supresión general de la respuesta inmunológica. Durante las reacciones alérgicas, se cree que cuatro tipos de citoquinas inducen el reclutamiento de células alérgicas. Los corticosteroides son efectivos inhibidores de las citoquinas y así reducen la respuesta inflamatoria provocada por éstas (Vademécum, 2019), (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2018).

El proceso del mecanismo intracelular de acción esta ejemplificado en la ilustración 12, la cual muestra la vía molecular por la cual los esteroides glucocorticoides (marcados como S) entran en las células e interactúan con su receptor de glucocorticoides (glucocorticoide receptor, GR) para cambiar la conformación del GR (indicada por el cambio de la forma de este), inducir translocación nuclear del GR y activar la transcripción de genes precondicionados (Goodman & Gilman, 2007).

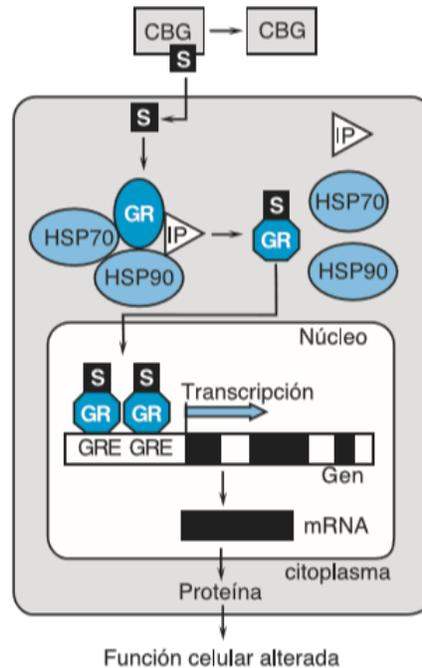


Ilustración 12: Mecanismo intracelular de acción de los glucocorticoides (Goodman & Gilman, 2007).

3.3.5 Farmacocinética.

3.3.5.1 ABSORCIÓN

Tras la administración oftálmica, se puede detectar dexametasona en el humor acuoso después de 30 minutos y se obtienen picos de los 90 a los 120 minutos con una concentración media de 31 ng/ml. A las 12 horas se observan concentraciones bajas pero detectables en el humor acuoso. La biodisponibilidad oral de dexametasona oscila entre un 70-80% en individuos sanos y en pacientes (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2018).

3.3.5.2 DISTRIBUCIÓN

Tras administración intravenosa, el volumen de distribución en estado estacionario fue de 0.58 l/kg. No se observó ningún cambio *in vitro* en la unión a proteínas plasmáticas humanas con concentraciones de dexametasona de 0.04 a 4 µg/ml, con una media de unión a proteínas plasmáticas del 77.4% (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2018).

3.3.5.3 BIOTRANSFORMACIÓN

Tras administración oral, se recuperaron dos metabolitos principales de los cuales el 60% de la dosis fue recuperada como 6β-hidroxicortisona y hasta el 10% como 6β-hidroxi-20-dihidroxicortisona (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2018).

3.3.5.4 ELIMINACIÓN

Después de la administración intravenosa, la depuración sistémica, fue de 0.125 l/h/kg. Tras administración oral, se recuperó en la orina el 2.6% del fármaco inalterado, mientras que hasta el 70% de la dosis se recuperó como metabolitos identificados. Después de la administración sistémica, la vida media fue de 3-4 horas, siendo ligeramente superior en los hombres. Esta diferencia observada no se atribuyó a cambios en la depuración sistémica, sino a diferencias en el volumen de distribución y el peso corporal. (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2018).

3.3.6 Farmacodinamia.

Los corticoesteroides se pueden administrar por las vías: oral, intramuscular, intravenosa o tópica, la dexametasona se administra en fosfato sódico por vía tópica, oftálmica, inhalatoria e inyectable. La absorción por la vía oral es buena debido a su naturaleza lipídica (Lorenzo, P., 2008).

En los glucocorticoides, en condiciones normales el 90% de estos se encuentra unido a proteínas en la circulación sistémica, mientras que el 10% se encuentra libre, el cual puede entrar a las células y por lo tanto activar el receptor y realizar la acción terapéutica. Una de las principales proteínas transportadoras es la transcortina o globulina transportadora de corticoides (CBG), por esta proteína tiene

gran afinidad, sin embargo, se satura fácilmente al encontrarse con grandes concentraciones de corticoides. Por lo que otra de las proteínas transportadoras más importantes entra a su ayuda, la albúmina, con menor afinidad por los corticoides, pero con gran capacidad de transporte (Lorenzo, P., 2008).

Dentro del hígado es el sitio principal donde ocurren las conversiones metabólicas de los esteroides, la mayoría de las modificaciones consisten en cambio de grupos cetónicos por hidroxilos, que poseen mayor polaridad y pueden conjugarse con grupos sulfuros o glucuronatos, aumentando la solubilidad en agua. El metabolismo puede modificarse por diversas enfermedades, fármacos u hormonas, como enfermedades hepáticas crónicas, alteraciones hormonales como hipertiroidismo o hipotiroidismo (Lorenzo, P., 2008).

La eliminación de este tipo de corticoides se lleva a cabo por la inactivación a través de los cambios metabólicos que hacen irreconocibles para sus receptores, aumentando la solubilidad en agua, con esto facilitando su excreción a través de la orina y por el aparato gastrointestinal (Lorenzo, P., 2008).

3.3.7 Efectos adversos

Las administraciones en dosis únicas o en número reducido no suelen provocar efectos secundarios, pero la administración crónica ocasiona la atrofia de las glándulas suprarrenales y una depleción generalizada de proteínas (Vademécum, 2019).

Aunque los corticosteroides se usan para el tratamiento de oftalmopatías graves, pueden producirse efectos oculares adversos como exoftalmos, cataratas subcapsulares posteriores, retinopatía o aumento de la presión intraocular. En particular, puede producirse glaucoma y lesiones del nervio óptico, incluyendo neuritis. Se han comunicado casos de ceguera temporal después de la administración de glucocorticoides por vía intranasal e intraocular. El riesgo de cataratas aumenta con la duración del tratamiento y con la dosis del corticoide inhalada. No se conoce con exactitud el mecanismo de la formación de cataratas, aunque parece ser que está relacionada con la bomba sodio-potasio que hace que

se produzca una acumulación de agua en las fibras de la lente y una aglutinación de sus proteínas (Vademécum, 2019).

3.3.8 Tratamiento para enfermedades oftálmicas.

Los glucocorticoides se utilizan a menudo para suprimir la inflamación en el ojo y pueden preservar la visión cuando se usan de manera apropiada; se administran por vía local en enfermedades de la parte externa del ojo y su segmento anterior, y alcanzan concentraciones terapéuticas en el humor acuoso después de instilación en el fondo de saco conjuntival. En enfermedades del segmento posterior se requiere administración por vía sistémica. En general, se recomienda que el uso ocular de glucocorticoides se efectúe bajo la supervisión de un oftalmólogo.

Una prescripción habitual consta de solución oftálmica (ilustración 13) de fosfato sódico de dexametasona al 0.1% (1 mg/mL), dos gotas en el saco conjuntival cada 4 h durante la vigilia. En inflamaciones del segmento posterior se requiere tratamiento por vía sistémica, y las dosis características de prednisona o su equivalente son de 30 mg/día, administrados por vía oral en dosis divididas.

El tratamiento con glucocorticoides por vía local suele incrementar la presión intraocular en ojos normales y exacerba la hipertensión intraocular en sujetos con antecedente de glaucoma. Este último no siempre es reversible al concluir la terapéutica con glucocorticoides. Cuando se aplican éstos en los ojos durante más de dos semanas, es necesario vigilar la presión intraocular (Goodman & Gilman, 2007).



Ilustración 13: Ejemplo de solución oftálmica de dexametasona (Farmalisto, 2019).

3.4 ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS POR VÍA OFTÁLMICA.

Para que un fármaco ocular sea eficaz, éste debe alcanzar el lugar de acción a concentración terapéutica y mantenerse el tiempo necesario en dicho lugar. Ambos factores (concentración y tiempo) dependerán tanto de la absorción como de la eliminación de dicho fármaco (D. S. Magallón, 2014).

3.4.1 Vías de administración.

Las vías de administración en farmacoterapia ocular, como se muestra en la ilustración 14, son diversas, desde la vía sistémica (oral y parenteral) a las vías locales. Si bien pueden utilizarse diferentes vías especiales a nivel tópico, como la periocular (subconjuntival y corneal) o la intraocular (intraescleral subretiniana e intravítrea). La vía tópica ocular es la más habitual en procesos de patologías de los tejidos oculares externos, donde el fármaco es disuelto previamente en las lágrimas antes de ejercer su acción terapéutica. Esta es una vía cómoda, ya que, a diferencia de las vías peri o intraoculares, permite la administración del fármaco por el propio paciente, asegurando, en general, la máxima liberación del principio activo en el tejido afectado (D. S. Magallón, 2014).

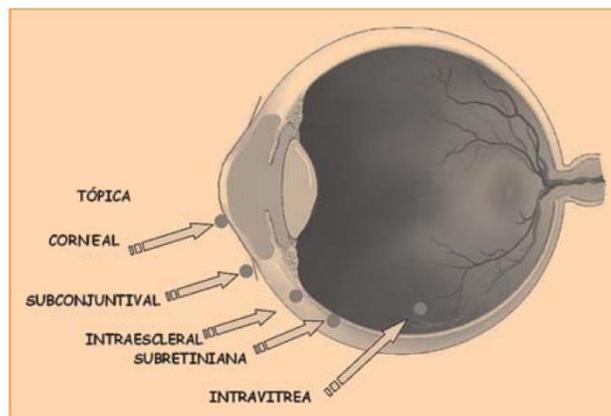


Ilustración 14: Vías de administración local (tópica e intraocular) (C. Herrero Vanrell, 2010).

3.4.2 Absorción de fármacos por vía ocular.

La velocidad de absorción y la extensión de la absorción del fármaco dependen del lapso que permanezca en el fondo del saco y la capa de lágrimas precorneales, también por la eliminación por el drenaje nasolagrimal, la unión del fármaco a las proteínas de las lágrimas, el metabolismo de este por proteínas de las lágrimas y

tejidos, la difusión por la córnea y por la conjuntiva. Las vías buscadas para obtener efectos oculares localizados de un fármaco son las de absorción corneal y conjuntival/escleral. Se define como lapso de espera el tiempo entre la instilación del fármaco y su aparición en el humor acuoso. Otros factores que intervienen en la capacidad de difusión de un fármaco son el tamaño de sus moléculas, su estructura química y su configuración estérica (Goodman & Gilman, 2007).

Las posibles vías de absorción de un fármaco oftálmico después de aplicación tópica en el ojo se representan en la ilustración 15, donde las flechas negras continuas representan la vía corneal; las flechas azules punteadas representan la vía conjuntival/escleral (Goodman & Gilman, 2007).

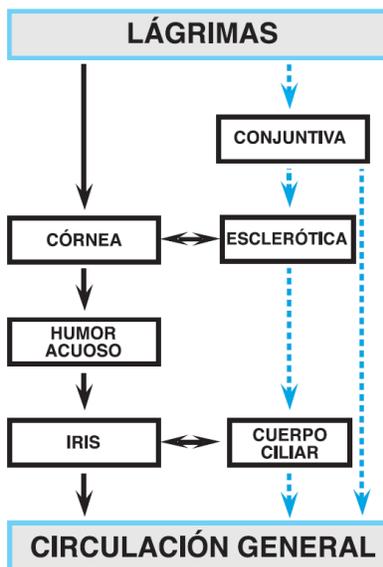


Ilustración 15: Vías de absorción de un fármaco (Goodman & Gilman, 2007).

Hay dos vías para absorción ocular, la ruta corneal y la ruta de conjuntiva/esclerótica. La absorción conjuntiva no es beneficiosa y constituye una pérdida adicional seguida de la instilación de una dosis tópica (Katzung, B., 2016).

La ruta corneal: es frecuentemente considerada la vía para absorción ocular. Muchos fármacos cruzan esta membrana dentro del tejido intraocular ya sea por difusión paracelular y transcelular. Fármacos lipofílicos son transportados por la ruta transcelular y los fármacos hidrofílicos penetran principalmente mediante la ruta

paracelular. La córnea consta de tres capas, epitelio, estroma medio y el endotelio. El epitelio y el endotelio son barreras ricas en lípidos, haciendo una barrera a la permeación de sustancias polares. Mientras que el estroma es una capa hidrofílica que contiene de 70% a 80% de agua, siendo una barrera de permeación de sustancias no polares (Katzung, B., 2016).

La ruta no corneal: implica la penetración a través de la conjuntiva y la esclerótica dentro del tejido intraocular. Usualmente esta vía no es provechosa, como ruta para la penetración de fármacos en la superficie ocular, más allá del limbo de la esclerótica y la córnea; el fármaco es capturado por canales de capilares locales y removido a circulación general. Hay tres rutas para la penetración del fármaco a través de la esclerótica:

- I. Mediante espacios perivasculares.
- II. Mediante medio acuoso de gel como mucopolisacáridos.
- III. Mediante espacios vacíos entre redes de colágeno (Katzung, B., 2016).

Los fármacos oftálmicos de uso local se utilizan por sus efectos en el sitio de aplicación. Por lo general, es indeseable la absorción sistémica que resulta del drenaje por el conducto nasolagrimal. Los fármacos que se absorben a través del drenaje ocular no son metabolizados en el hígado, de manera que la administración oftálmica de gotas de antiadrenérgicos β o corticosteroides puede originar efectos indeseables. Para que se produzcan efectos locales es necesario que el fármaco se absorba a través de la córnea; por lo tanto, las infecciones o traumatismos corneales aceleran la absorción. Los sistemas que prolongan la duración de la acción (p. ej., suspensiones y pomadas) son de gran utilidad en el tratamiento oftálmico. Los implantes oculares, ofrecen la aplicación continua de una pequeña cantidad del fármaco. Se pierde muy poco a través del drenaje ocular y, por lo tanto, sus efectos colaterales sistémicos se reducen al mínimo (Goodman & Gilman, 2007).

3.4.3 Formas farmacéuticas.

3.4.3.1 SOLUCIONES

La mayor parte de los principios activos utilizados en farmacoterapia para la vía ocular, se formulan en forma de soluciones, (antibióticos, corticoides, antiinflamatorios no esteroideos). Las soluciones ver ilustración 16, suelen tener una buena estabilidad y una biodisponibilidad uniforme, facilitando la dosificación y la acción del fármaco, lo que resulta primordial en el caso de la aplicación tópica de antibióticos y corticoides, principalmente (Andrés, S.; Higuera, M^a I.; Mozaz, T., 2008).

3.4.3.2 SUSPENSIONES

El vehículo es una solución saturada del fármaco. La preparación de suspensiones acuosas de medicamentos liposolubles crea un incremento del tamaño molecular, que dificulta su penetración corneal, pero que aumenta el tiempo de acción del principio activo sobre la superficie de la córnea, siendo superior al de las soluciones. Las suspensiones serían idóneas en aquellas patologías de la superficie corneal en que necesitemos una acción prolongada del fármaco (sequedad ocular, afecciones de la superficie corneal, entre otras) (Andrés, S.; Higuera, M^a I.; Mozaz, T., 2008).



Ilustración 16: Aplicación de gotas oftálmicas en solución o suspensión (DePeru, 2019).

3.4.3.3 POMADAS OFTÁLMICAS

Las pomadas oftálmicas (ilustración 17) están indicadas en aquellos casos en que se desee aumentar el tiempo de contacto del fármaco con la superficie ocular externa, pudiendo favorecer la absorción corneal. Se utilizan excipientes estériles

inertes como la vaselina, lanolina anhidra o el polietilenglicol, que no se absorben por los epitelios corneales y funden a temperatura corporal.

Los fármacos liposolubles, se disuelven en el excipiente, mientras que los hidrosolubles se formulan como una emulsión de fase externa oleosa. La pomada, antes de eliminarse, queda retenida en el saco conjuntival, actuando como reservorio. Causan visión borrosa, lo que unido a la necesidad de efecto prolongado que se desea (efecto que es mucho mayor con los párpados cerrados) hace que se administren preferentemente por la noche (Holly,F.J., 1980).



Ilustración 17: Aplicación de pomadas oftálmicas (CENTRO DE OFTALMOLOGIA BONAFONTE, 2019).

3.4.3.4 BAÑOS OCULARES

Según la Real Farmacopea Española, los baños oculares (ilustración 18) son disoluciones acuosas estériles, destinadas a lavar o bañar el ojo o impregnar los vendajes que se apliquen al ojo. Están indicados en el tratamiento de infecciones, procesos inflamatorios o, simplemente, para eliminar de la superficie ocular contaminantes o cuerpos extraños. Se utilizan, también, en la preparación previa a la intervención quirúrgica (C. Herrero Vanrell, 2010).



Ilustración 18: Aplicación de baño ocular (VENCA, 2019)

3.4.3.5 INSERTOS OCULARES.

Los insertos sólidos erosionables o no erosionables han estado comercialmente disponible por algún tiempo como una medida para prolongar la liberación de fármacos en el ojo. Como por ejemplo Ocusert™ sistema no erosionable desarrollado por Alza Corporation fue el primero en comercializarse en Estados Unidos en 1974. Este es un reservorio de membrana controlable que contiene alginato de pilocarpina, encerrado por encima y debajo por membranas delgadas con etilen vinil acetato (EVA). La ventaja de los sistemas no erosionables es que el dispositivo del polímero erosionable sufre una disolución gradual mientras libera el fármaco, por lo tanto, el paciente no debe removerlo después de su uso. El producto es insertado en la parte inferior del ojo del paciente (ilustración 19), administrándose una o dos veces al día. Se suaviza y lentamente se disuelve después de la administración para lubricar y proteger la superficie del ojo (Kulkarni, V., 2010).

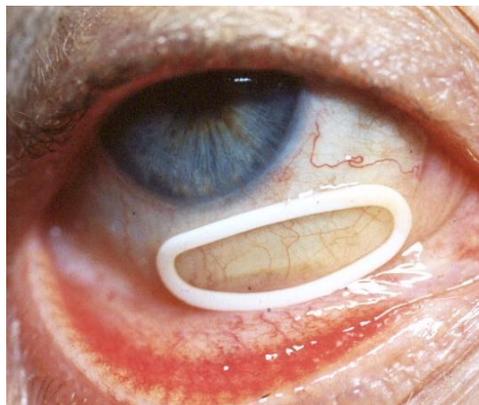


Ilustración 19: Colocación del inserto ocular (mrcophth, 2019).

3.4.4 Sistema lagrimal y drenaje de las formas farmacéuticas convencionales.

La administración de una gota de solución oftálmica implica el depósito de un volumen que oscila entre 50 y 60 μl en el saco conjuntival. Teniendo en cuenta que el volumen máximo admitido oscila entre 25 μl y 30 μl , el resto de la formulación será eliminada. Este hecho provoca una pérdida inicial de la sustancia activa capaz de atravesar la córnea (Ordan AJ, Baum JL., 1980).

Mientras que las lágrimas basales fluyen continuamente sobre la superficie de la córnea y la conjuntiva, las lágrimas reflejas se segregan por distintos estímulos. La colocación de una solución puede estar acompañada de lagrimación refleja que se manifiesta dentro de los 30-40 segundos posteriores a la administración del preparado. El volumen de las lágrimas reflejas depende de la irritación que se produzca en el momento de la instilación del medicamento (Ordan AJ, Baum JL., 1980).

Así, se origina una dilución de las sustancias activas, generando una disminución significativa de la biodisponibilidad de estas cuando se administran por esta vía. A las pérdidas por el sistema lagrimal hay que añadir el drenaje de la solución instilada hacia el conducto nasolagrimal, con el consiguiente paso a circulación sistémica (Ordan AJ, Baum JL., 1980).

3.4.5 Factores farmacotécnicos

Se entiende por factores tecnológicos o farmacotécnicos aquellos dependientes de las características fisicoquímicas de la formulación. Se sabe que estos factores pueden condicionar la biodisponibilidad de las sustancias activas contenidas en un preparado oftálmico. La formulación de un preparado resulta fundamental a la hora de obtener una eficacia óptima. Las propiedades críticas, dependientes de la formulación y que condicionan la biodisponibilidad de las sustancias medicinales administradas por vía tópica ocular son como ya se han mencionado: la osmolaridad, el pH y viscosidad (Vila Jato J.L., 1997).

3.5 LENTILLAS

Se preparan a partir de polímeros y pueden actuar como reservorio para el fármaco, liberándolo de forma gradual a lo largo del tiempo. (C. Herrero Vanrell, 2010). Aunque la aplicación clásica de unas lentillas (ilustración 20) en el ojo, tiene como principal finalidad compensar los problemas visuales, mejorando la visión; lentes de contacto terapéuticas, se pueden utilizar también como sistemas de protección ocular (a modo de apósito) en determinadas patologías que lesionan las capas externas de la córnea y, finalmente, como reservorio de fármacos. La ventaja de las lentillas terapéuticas sobre las formas farmacéuticas convencionales es el tiempo de residencia y una mayor biodisponibilidad, y de los insertos, es que no saltan del ojo, al estar perfectamente adaptadas de forma cuasiparalela a la córnea (cóncava) (D. S. Magallón, 2014).



Ilustración 20: Ejemplo de lentillas poliméricas (COOOA, 2019).

3.5.1 Química de los materiales.

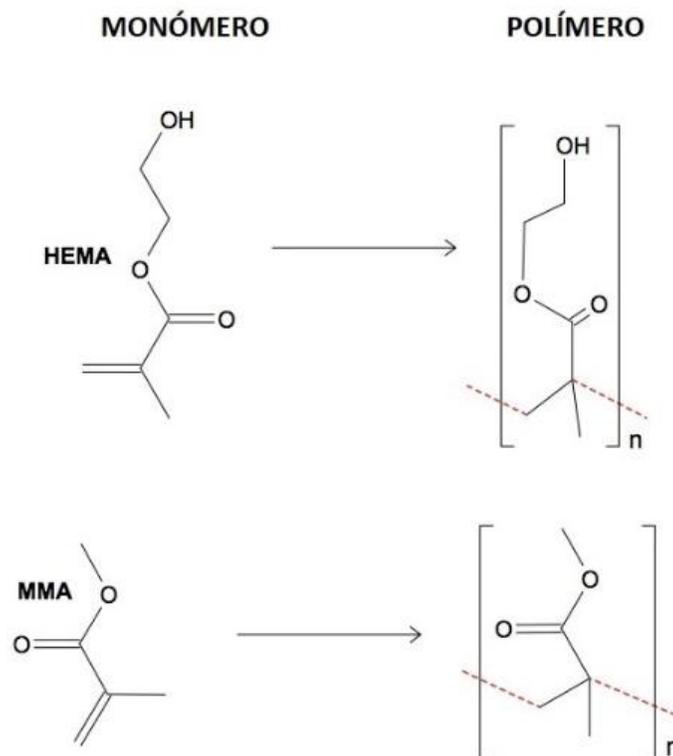
Antes de abordar el tema de los diferentes materiales que se utilizan, es necesario conocer brevemente como se componen química y estructuralmente dichos materiales.

Un monómero (del griego mono “uno” y meros “parte”) es una molécula de pequeña masa molecular que unida a otros monómeros, a veces cientos o miles, por medio de enlaces químicos, generalmente covalentes, forman macromoléculas llamadas polímeros. Así, los polímeros para la fabricación de lentillas son macromoléculas en cadena cuyos eslabones son los monómeros unidos entre sí en el proceso de polimerización. En la mayoría de las lentillas, las cadenas poliméricas están

formadas por enlaces carbónicos de las que penden radicales diversos. Los radicales que penden de las cadenas poliméricas pueden ser hidrófilos o hidrófobos (C. Abadias Ferreiro, 2012).

Los diferentes polímeros difieren en su estructura química. Están los homopolímeros, que se obtienen uniendo entre sí moléculas de un solo monómero y, por otra parte, están los copolímeros, en los que los monómeros pueden alternarse individualmente o en bloques de tamaño preciso o variable. En el caso de las lentillas, por lo general, están compuestas de polímeros o copolímeros derivados de dos o más monómeros que están distribuidos en el polímero resultante sin un orden determinado (Refojo, Fernandez, M., 1998).

Por lo tanto, la composición, tamaño y distribución de las cadenas poliméricas determinan las propiedades fisicoquímicas y fisiológicas del material de las lentillas. Algunos de los monómeros más utilizados en los materiales para la fabricación de estas, son los siguientes: 2-Hidroxietilo metacrilato (HEMA), Metilmetacrilato (MMA) y Dimetilacrilato de etilenglicol (EGDMA). Todos estos ejemplificados en la ilustración 21 (Universidad del Sur de Mississippi, 2019).



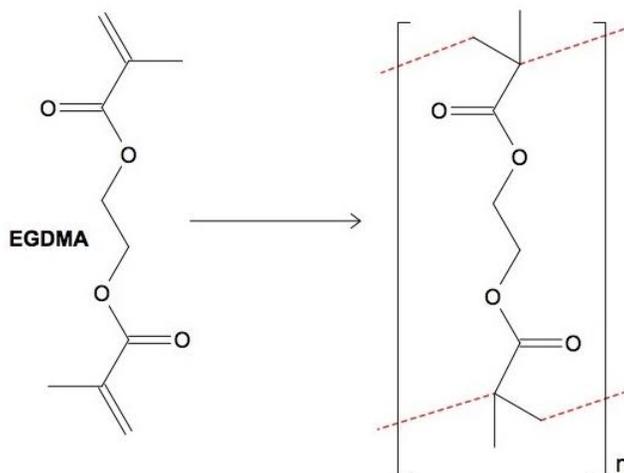


Ilustración 21: Monómero y polímero de HEMA, MMA y EGDMA.

3.5.2 Polimerización

Una de las reacciones más comunes y útiles para la obtención de polímeros, es la polimerización por adición formando radicales libres. Se emplea para sintetizar polímeros a partir de monómeros vinílicos, es decir, pequeñas moléculas que contengan dobles enlaces carbono-carbono, que reaccionen entre sí.

Todo el proceso comienza con una molécula llamada iniciador. Este es el 2,2'-azobisisobutirilnitrilo (AIBN) el cual es un excelente iniciador de radicales libres, pues a unos 70 °C el nitrógeno es liberado y se forman dos radicales 2-cianoprop-2-il, llamados fragmentos de iniciador, a este proceso se le conoce como descomposición térmica del iniciador de acuerdo con la ilustración 22. Estos radicales pueden iniciar polimerizaciones por radicales libres, así como otras reacciones inducidas por radicales. (Universidad del Sur de Mississippi, 2019).

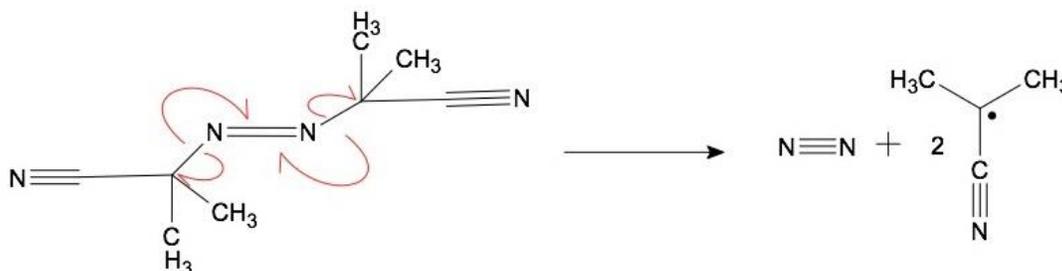


Ilustración 22: Descomposición térmica del AIBN.

Los electrones desapareados son inestables y tratarán de aparearse con cualquier electrón que encuentren. El doble enlace carbono-carbono de un monómero vinílico tales como el de HEMA, MMA y EGDMA, tienen un par electrónico susceptible de ser fácilmente atacado por un radical libre. El electrón desapareado, cuando se acerca al par de electrones, roba uno de ellos para aparearse. Este nuevo par electrónico establece un nuevo enlace químico entre el fragmento de iniciador y uno de los carbonos del doble enlace de la molécula de monómero. Este electrón, se asocia al átomo de carbono que no está unido al fragmento de iniciador.

Este nuevo radical reacciona con otra molécula de monómero, del mismo modo que lo hizo el fragmento de iniciador. Esta reacción es de propagación debido a que el apareamiento de los electrones se genera simultáneamente, ya que cuando esta reacción toma lugar una y otra vez, siempre formamos otro radical.

Puesto que seguimos regenerando el radical, podemos continuar con el agregado de más y más moléculas de monómero y constituir una larga cadena de este. Las reacciones como éstas que se autoperpetúan son denominadas *reacciones en cadena*, como se ejemplifica en la ilustración 23. (Universidad del Sur de Mississippi, 2019).

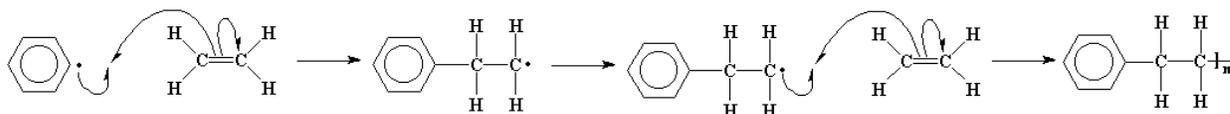


Ilustración 23: Ejemplificación de la polimerización. (Universidad del Sur de Mississippi, 2019).

3.5.3 Características para el diseño de lentillas poliméricas

Las lentillas blandas son la opción más popular entre los usuarios debido a su tecnología que las hace más cómodas, flexibles y transpirables por varias horas, incluso días. Este tipo de lentillas se formulan a base de hidrogeles constituidos por polímeros que no solo se hidratan en agua, sino que también aumentan la permeabilidad al oxígeno.

Debido a las características del ojo se requiere un especial diseño de novedosas formas farmacéuticas para los sistemas de liberación oftálmico, por esto, es

indispensable considerar los puntos críticos de calidad del diseño de estas formas farmacéuticas.

Los factores más importantes para el diseño de estas lentillas y que son relevantes para este proyecto son:

3.5.3.1 MUCOADHESIÓN

Los polímeros son macromoléculas capaces de retener la medicación en el área precorneal para establecer interacciones fisicoquímicas con la capa cubierta de mucina del epitelio corneal. Polímeros como HEMA, MMA y EGDMA, han demostrado ser polímeros que poseen buenas propiedades peliculares y mucoadhesivas (Muppalaneni, S., Mastropietro, D., Omidian, H., 2014)

En las ciencias farmacéuticas, cuando el fenómeno de adhesión es asociado con superficies biológicas cubiertas por una capa mucosa, el término apropiado es Mucoadhesión: el cual representa la adhesión entre una macromolécula natural o sintética en una superficie epitelial (Muppalaneni, S., Mastropietro, D., Omidian, H., 2014).

El mucus es una capa de gel adherido a la mucosa, en el cual sus principales componentes son glicoproteínas de mucina y lípidos (0.5-5%), sales inorgánicas (0.5-1%), y proteínas libres (1%). El agua contenida en esta dispersión es de 95%. La composición puede variar dependiendo del origen y el rol del mucus y de la salud del individuo. La principal glicoproteína que mantiene la adhesión es la mucina, la mucina es de la familia de las glicoproteínas que tiene como característica un alto peso molecular, de un intervalo de 1.000 a 40.000 kDa (Rathbone, M. et al, 2015).

El proceso de interacción entre la mucosa y el polímero mucoadhesivo es el resultado de interacciones secundarias en donde las cadenas de la mucina interaccionan con las del polímero para realizar una mucoadhesión efectiva, esta unión mucoadhesiva, de un material mucoadhesivo y una membrana mucosa, requiere de tres pasos sucesivos, los cuales se representan en la ilustración 24.

1. Estado de contacto: contacto íntimo entre el polímero mucoadhesivo y la membrana mucosa.

2. Estado de interpenetración: interdifusión de la cadena polimérica dentro de la capa mucosa hacia la extensión del área de contacto.
3. Estado de consolidación: formación de interacciones mecánicas y químicas, responsables de la consolidación y fortalecimiento de la unión mucoadhesiva, la cual resulta una prolongada adhesión (Rathbone, M. et al, 2015).

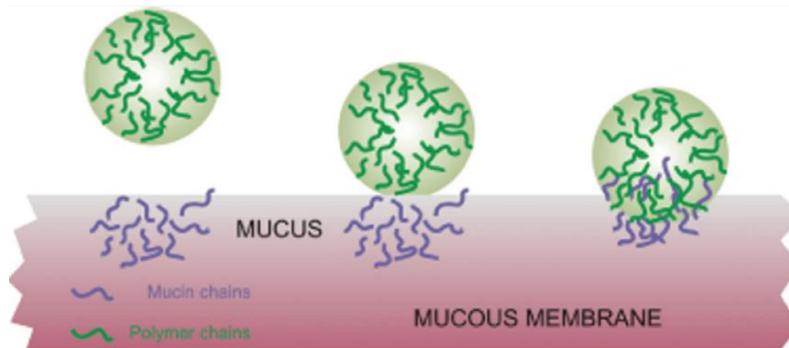


Ilustración 24: Representación del proceso de Mucoadhesión (Rathbone, M. et al, 2015).

3.5.3.2 pH

Desde el punto de vista fisiológico, el pH de las preparaciones oftálmicas mejor tolerado por el ojo es el de 7.4, valor similar al de las lágrimas naturales. En general, se admite que valores de pH comprendidos entre 7.4 y 9.6 no presentan problemas de tolerancia (C. Herrero Vanrell, 2010) en colirios, baños oculares y pomadas oculares, así como en las lágrimas artificiales, se debe optar por valores comprendidos entre 7.2 y 7.6, aproximadamente, ya que, de no estar entre esos valores, producen un cierto grado de malestar ocular que se incrementa en los usuarios de lentes de contacto (Carney, L.G.; Brezinski, S.D.; Hill, R.M., 1986).

Es indispensable que las lentillas poliméricas tengan un pH óptimo, esto será muy cercano a 7.4, al elaborarlas, para evitar cambios bruscos en el intervalo de pH tolerado. Además, el rango de pH puede afectar otras propiedades indispensables para la función óptima de la liberación, debido a que la carga neta en la superficie del mucus y el polímero varía con el pH del entorno del medio, el pH del medio afecta la disociación de los grupos funcionales de carbohidratos y aminoácidos en

los polipéptidos mucosos, de este modo se afecta la mucoadhesión y disolución del polímero en la mucosa y por lo tanto la liberación del fármaco (Muppalaneni, S., Mastropietro, D., Omidian, H., 2014).

3.5.3.3 RESISTENCIA A LA RUPTURA

Las propiedades mecánicas juegan un rol crucial en la integridad física de las formas farmacéuticas en general. La medida de la resistencia a la tracción es obtenida mediante la fuerza de la película como tensión dimétrico o fuerza de desgarre. Al igual que otros sólidos, los polímeros son determinados por la fractura, dado que la fractura determina el rango de uso de una película polimérica (Woertz, C., Preis, M. et al., 2013).

Las películas realizadas en este proyecto se someten a pruebas de estiramiento hasta su ruptura, y la tensión necesaria representa la resistencia de ruptura del polímero. Esta prueba no solo nos da una indicación de la elasticidad y fuerza de la película, también de la dureza de esta. Es importante mencionar que las concentraciones de los polímeros mezclados proporcionarán un diferente comportamiento de estrés-tensión en comparación de un solo polímero.

En la ilustración 25, se representa la deformación de una película polimérica al realizarse una prueba de ruptura o tensión en el texturómetro, donde: A) Deformación elástica. B) Punto de rendimiento. C) Deformación plástica. D) Ruptura. Cabe destacar que existen diversos métodos para medir este tipo de propiedad mecánica de los materiales, una de las más destacadas es la descrita por la sociedad americana para la guía de prueba de materiales, armonizada con la ISO 527-1:2012 (Peña Cuevas, A. E., 2019).

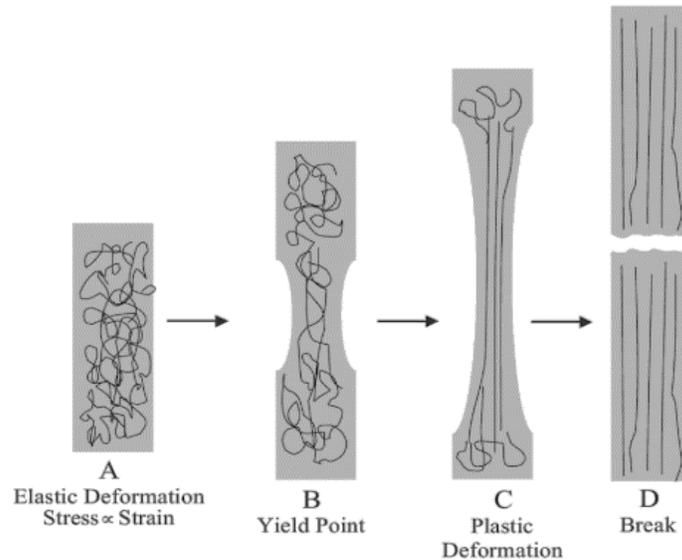


Ilustración 25: Representación de la deformación de la película polimérica en prueba de tensión. (Linda A. Felton, James W. McGinity, 2008).

3.5.4 Liberación

Para que un fármaco pueda ser absorbido es necesario que se encuentre en solución, por lo que la forma farmacéutica ejerce influencia en la liberación del fármaco y por ende en los niveles plasmáticos obtenidos. Para definir la cinética de liberación en formas farmacéuticas de liberación modificada, se emplea el uso de modelos matemáticos.

3.5.4.1 MODELOS MATEMÁTICOS PARA PRUEBAS DE LIBERACIÓN

3.5.4.1.1 Modelo de orden cero.

La liberación del fármaco a partir de formas de dosificación que no se disgregan y liberan lentamente el fármaco puede ser representado por la ecuación 1:

$$Q_t = Q_0 + K_0 t$$

Ecuación 1: Modelo de orden cero.

Donde:

- Q_t es la cantidad de fármaco disuelto al tiempo t
- Q_0 es la cantidad inicial del fármaco en la solución (muchas veces $Q_0 = 0$)

- K_0 es la constante de liberación de orden cero expresado en unidades de concentración/tiempo.

Para estudiar la cinética de liberación los datos obtenidos del estudio de liberación deben graficar la cantidad acumulada de fármaco liberado contra tiempo.

3.5.4.1.2 Modelo de orden uno.

Este modelo también se ha usado para describir absorción y/o eliminación de algunos fármacos, aunque es difícil conceptualizar este mecanismo sobre una base teórica. La liberación del fármaco que sigue la cinética de primer orden se puede expresar por la ecuación 2:

$$\frac{dc}{dt} = -KC$$

Ecuación 2: Modelo de orden uno.

Donde

- K es la constante de primer orden expresada en unidades de tiempo $^{-1}$.

La ecuación 2 puede ser expresada como:

$$\log C = \log C_0 - \frac{Kt}{2.303}$$

Ecuación 3: Modelo de orden uno.

Donde

- C_0 es la concentración inicial del fármaco
- K es la constante de primer orden
- t es el tiempo.

Los datos obtenidos deben ser graficados como logaritmo del porcentaje acumulado del fármaco vs tiempo.

3.5.4.1.3 Modelo Higuchi.

El primer ejemplo de un modelo matemático destinado a describir la liberación de fármacos desde un sistema de matriz fue propuesto por Higuchi en 1901. Inicialmente concebido para sistemas planos, luego se extendió a diferentes geometrías y sistemas porosos. Este modelo se basa en:

- La liberación de fármaco ocurre básicamente por difusión. Debido a un gradiente de concentración.
- La velocidad de disolución del fármaco es mayor que la velocidad de difusión.
- La concentración inicial de fármaco en la matriz es mucho mayor que la solubilidad del fármaco.
- La liberación del fármaco es unidireccional.
- Las partículas del fármaco son mucho más pequeñas que el grosor del sistema.
- El hinchamiento y la disolución de la matriz son despreciables.
- La difusividad del fármaco es constante.
- Se mantienen condiciones sink.

El modo de expresión viene dado como:

$$Q = K_H * t^{\frac{1}{2}}$$

Ecuación 4: Modelo de Higuchi.

Los datos obtenidos del estudio de liberación del fármaco deben ser representados gráficamente como el porcentaje acumulado de la liberación del fármaco frente a la raíz cuadrada del tiempo.

3.5.4.1.4 Modelo Korsmeyer-Peppas

Ellos derivaron una relación simple que describía la liberación de fármaco de un sistema polimérico. Este modelo intenta explicar el mecanismo de liberación de fármacos donde se presenta erosión y/o disolución de la matriz. Este se expresa:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = Kt^n$$

Ecuación 5: Modelo Korsmeyer-Peppas.

Donde

- M_t / M_∞ es la fracción de fármaco disuelto en un tiempo t
- K es la constante de velocidad de liberación que incorpora características estructurales y geométricas del sistema de liberación
- n es el exponente de liberación que indica el mecanismo mediante el cual ocurre la liberación.

Si se obtiene valores de $0.45 \leq n$ corresponde a un mecanismo de liberación Fickiano, $0.45 < n = 0.89$ es un transporte no Fickiano o anómalo, $n = 0.89$ es un transporte caso II (relajación de cadenas poliméricas), y $n > 0.89$ es un super transporte caso II.

Para estudiar la cinética de liberación de este caso se grafican los datos de liberación como logaritmo del porcentaje acumulado en función del logaritmo del tiempo solo para los datos que correspondan a no más del 60% del fármaco disuelto (Jitendra C. Shah, Ashwini Deshpande., 2014).

4 JUSTIFICACIÓN

El cuidado de los ojos es fundamental para su correcto funcionamiento, ya que la vista es uno de los sentidos más esenciales, por lo que toda prevención que se tenga es poca. Aun así, los ojos están muy expuestos a sufrir complicaciones de salud. Al ser un órgano externo se enfrenta continuamente con multitud de agentes agresivos que favorecen el desarrollo de procesos inflamatorios en el tejido óptico (Baños, J., 2004).

Las alergias oculares son una de las enfermedades más comunes que encuentran los alergólogos y los oftalmólogos en sus consultas. La mayoría de los fármacos disponibles para el tratamiento de las alergias oculares se centran en el alivio de los síntomas de forma puntual (Sylentis, 2019)

Las enfermedades inflamatorias oculares también llamadas uveítis, son un grupo de condiciones inflamatorias que ocurren en los ojos. Pueden afectar cualquier parte de este o de los tejidos alrededor de este órgano, en el nervio óptico, los vasos sanguíneos, los músculos o tejidos que lo protegen (Baños, J., 2004).

Las enfermedades inflamatorias oculares son patologías que afectan a todos los sectores de la población desde niños hasta adultos mayores, lo que puede llevar a procesos infecciosos, esto es atribuido a los diferentes factores ya sean ambientales como la contaminación, la radiación, entre otros, o por procesos bacterianos que en su mayoría también son captadas en el ambiente (Carson, 1998)

Estas enfermedades han tenido un aumento debido a los altos niveles de contaminación que se registran en la atmósfera y la exposición que tenemos a dichos contaminantes, además del estilo de vida que se lleva actualmente (exposición prolongada a radiación emitida ya sea por el uso celulares, computadoras, etc.). Los tratamientos más utilizados para erradicar estas enfermedades son el uso de corticosteroides, principios activos que se encuentran formulados en presentación de gotas o pomadas oftálmicas (El-Sousi, 2012)

Hay pocas alternativas para la administración de fármacos vía oftálmica y esto hace necesario el desarrollo de nuevas formas farmacéuticas, que ayuden a la administración de los principios activos, y que además conlleven a un beneficio mayor para el paciente, como un mayor control en la dosificación sin llegar a aumentar la cantidad administrada y la disminución de inconvenientes para los pacientes (Suñe, 2010).

Por las características peculiares del proceso de absorción a nivel ocular y a la inevitable pérdida de la dosis administrada por las lágrimas, se hace necesario el desarrollo de otras formas de administración oftálmica, las lentillas o lentes de contacto son prótesis oculares que en terapéutica pueden usarse como una forma farmacéutica de acción prolongada o sostenida, según la formulación que se diseñe. Actúan como auténticos reservorios de fármaco, que se va liberando lentamente por difusión, teniendo como principal ventaja sobre las otras formas farmacéuticas que únicamente se colocarían una vez sobre la superficie del ojo sin tener que recurrir a varias dosis durante el día (Yañez, F., 2012).

5 HIPÓTESIS

Proponer el diseño y la caracterización de lentillas poliméricas cargadas con dexametasona, la cual es una nueva forma farmacéutica, innovadora y como alternativa a las convencionales ya que ayuda a tener una mejor calidad de vida a pacientes, pues si se desea disminuir el número de administraciones de gotas oftálmicas de dexametasona para el tratamiento de inflamación y alergia ocular, con la finalidad de proporcionar una terapia única, y de este modo unificar una dosis al momento de ser colocados en el ojo.

6 OBJETIVOS

6.1 OBJETIVO GENERAL

Desarrollar lentillas oftálmicas poliméricas cargadas con Dexametasona y caracterizarlas mediante pruebas físicas, químicas y de liberación, con el propósito de generar una nueva forma farmacéutica de vía oftálmica para el tratamiento de padecimientos inflamatorios y alérgicos, y como una alternativa distinta de dosificación a la ya existente en el mercado farmacéutico actual.

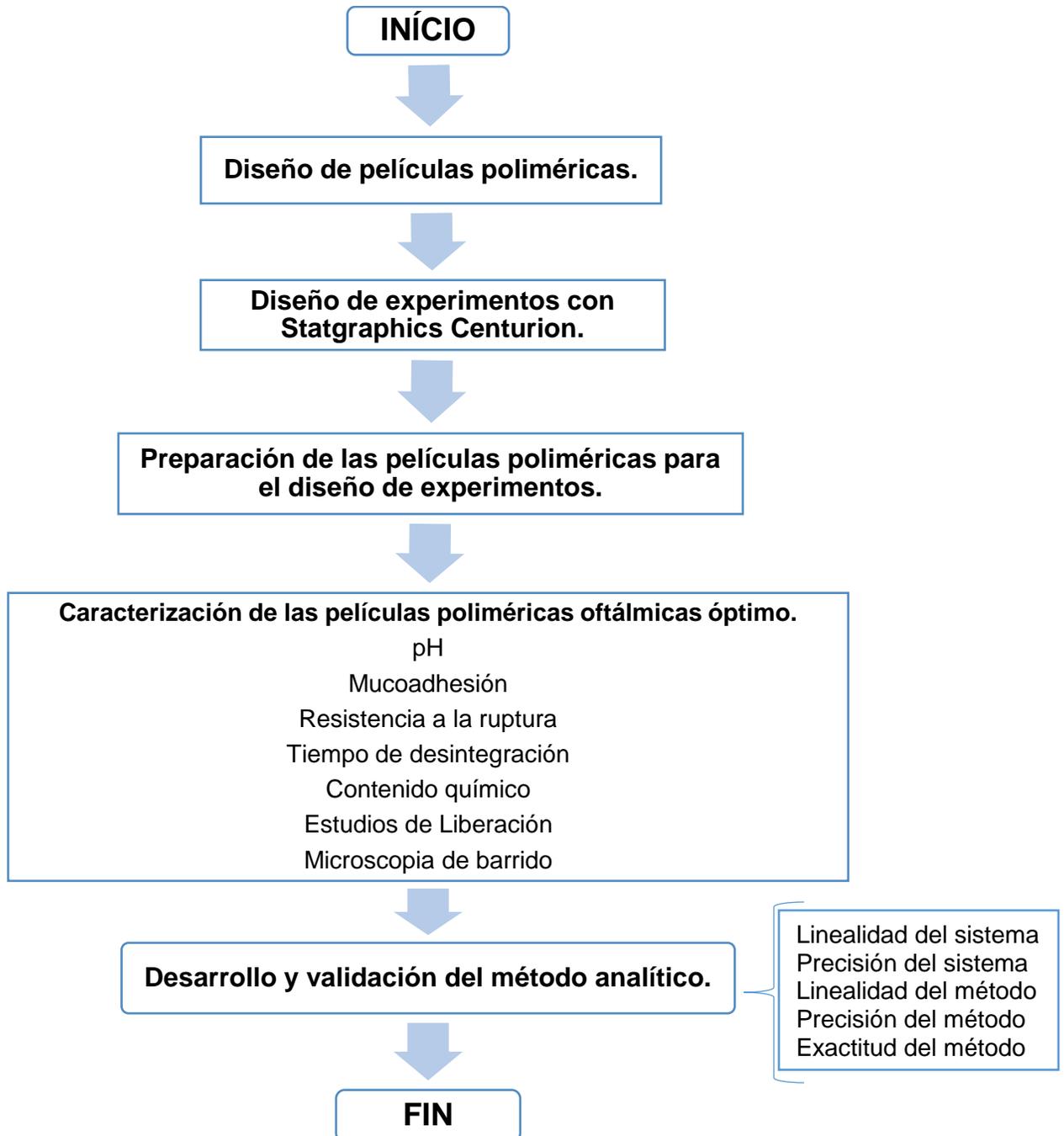
6.1 OBJETIVOS PARTICULARES

- ✚ Formular las lentillas con la Dexametasona a la dosis terapéutica para el tratamiento de inflamación del ojo.
- ✚ Realizar un diseño de experimentos mediante el programa de Statgraphics Centurion, para obtener la formulación óptima.
- ✚ Efectuar pruebas de caracterización como: pH, Liberación, Mucoadhesión, Resistencia a la ruptura, Contenido químico, Desintegración y Microscopia de barrido, con la finalidad de obtener las características de las lentillas.
- ✚ Realizar la cuantificación de la dexametasona en las lentillas mediante el método de espectrofotometría UV-Vis.
- ✚ Desarrollo y validación del método analítico.

7 MARCO METODOLÓGICO

La experimentación se llevó a cabo en el laboratorio 12 “Sistemas transdérmicos y materiales nanoestructurados” perteneciente a la Unidad de Investigación Multidisciplinaria de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM.

La metodología se representa de forma general en el siguiente diagrama.



7.1 MATERIAL Y REACTIVOS.

Los materiales y reactivos que se utilizan son grado analítico que cumplieran con las características marcadas por la ACS.

- Fosfato sódico de Dexametasona
- HEMA
- EGDMA
- MMA
- AIBN
- NaOH
- Agua destilada calidad Mili-Q (Milipore Inc.)
- Alcohol de Polivinilo
- HEPES
- Ojos de cerdo adquiridos en el rastro.

7.2 EQUIPOS E INSTRUMENTOS.

- Micropipetas con puntas.
- Lámpara de luz ultravioleta.
- pH-metro (HANNA HI 2210).
- Espectrofotómetro UV-Vis (Dynamica HALO DB-20).
- Texturómetro (Brookfield CTB Texture Analyzer).
- Balanza analítica (VELAB).
- Termoagitador magnético.
- Microscopio electrónico de barrido (JEOL JSM-6010LA).
- Ionizador DESK V DENTON

7.3 METODOLOGÍA

7.3.1 Diseño de películas poliméricas.

Para realizar el diseño de lentillas se debe realizar una extensa investigación bibliohemerográfica de este tipo de formas farmacéuticas para la elección de

excipientes y cantidades en las que se puede trabajar para preparar dichas películas poliméricas las cuales tengan contenido al fármaco a utilizar.

7.3.2 Diseño de experimentos con Statgraphics Centurion.

Tanto los reactivos como las cantidades aproximadas resultantes de la obtención de la búsqueda bibliohemerográfica se ingresan al programa según lo descrito en el Anexo 1, en donde se realiza un diseño de experimentos multifactorial de tres bloques. En este se evalúan 2 factores modificables (HEMA y EGDMA) y 3 variables de respuesta (pH, Mucoadhesión y Resistencia a la ruptura), estos datos ingresados nos arrojaron un total de 27 formulaciones a preparar.

7.3.3 Preparación de las películas poliméricas para el diseño de experimentos.

Según los datos arrojados por el programa Statgraphics Centurion se realizan en 3 días diferentes las 9 formulaciones por cada bloque y, se procede a la preparación de estas de la siguiente manera:

- i. Se etiquetan vasos de precipitados de 50 mL con el número de la formulación y con una micropipeta se coloca la cantidad del reactivo indicado según la tabla 2.

Tabla 2: Cantidad de los reactivos a utilizar para preparar 6 mL de película polimérica.

BLOQUE	FORMULACIÓN	HEMA (µL)	EGDMA (µL)	MMA (µL)	AIBN (µL)	NaOH 10% (µL)	HEPES (µL)
1	1	3300	75	120	120	384	2001
1	2	3000	120	120	120	384	2256
1	3	3000	75	120	120	384	2301
1	4	3600	120	120	120	384	1656
1	5	3600	75	120	120	384	1701
1	6	3600	30	120	120	384	1746
1	7	3300	30	120	120	384	2046
1	8	3000	30	120	120	384	2346
1	9	3300	120	120	120	384	1956
2	10	3300	75	120	120	384	2001
2	11	3300	120	120	120	384	1956
2	12	3300	30	120	120	384	2046

2	13	3600	30	120	120	384	1746
2	14	3600	75	120	120	384	1701
2	15	3600	120	120	120	384	1656
2	16	3000	30	120	120	384	2346
2	17	3000	75	120	120	384	2301
2	18	3000	120	120	120	384	2256
3	19	3300	75	120	120	384	2001
3	20	3600	120	120	120	384	1656
3	21	3600	75	120	120	384	1701
3	22	3300	30	120	120	384	2046
3	23	3300	120	120	120	384	1956
3	24	3000	30	120	120	384	2346
3	25	3000	120	120	120	384	2256
3	26	3000	75	120	120	384	2301
3	27	3600	30	120	120	384	1746

- ii. Para mezclar bien los reactivos se le introduce una barra magnética y se coloca en el agitador magnético durante 5 minutos a 50 rpm.
- iii. Para realizar las pruebas de pH, una vez transcurrido el tiempo, se hace la medición del pH, el cual se describe en el punto 7.3.4.1.
- iv. Para realizar las pruebas de Mucoadhesión, se colocan 100 µL de cada formulación en un poso de una placa de porcelana, Se sigue la metodología descrito en el punto 7.3.4.2.
- v. Para realizar las pruebas de Resistencia a la ruptura, se toman 5 mL y se coloca en los moldes para esta prueba. Se sigue la metodología descrito en el punto 7.3.4.3.
- vi. Los moldes correspondientes se colocan dentro de la lámpara de luz ultravioleta que se encuentra en el laboratorio, en donde se enciende y se deja por 1 hora cada molde.
- vii. Una vez transcurrido este tiempo, los moldes se sacan de la lámpara y se dejan secar por un día.

- viii. Este procedimiento fue el mismo para las 27 formulaciones, 9 por día diferente.
- ix. Una vez terminado el experimento se colocan los datos al programa, para que así este nos proporcione la formulación óptima.

7.3.4 Caracterización de las películas poliméricas oftálmicas óptimo.

Una vez que se haya obtenido la formulación óptima, para obtener datos por sextuplicado, se realizan 6 lotes de 10 mL de la formulación óptima, y se agrega la dexametasona a una concentración de 1 % en la formulación, lo cual queda descrito en la tabla 3.

Tabla 3: Cantidades óptimas de los reactivos y el fármaco para preparar la película polimérica, así como su función.

Reactivos y P.A.	% PV	Cantidad	Función
DEXAMETASONA	1	0.1 g	Actividad terapéutica
HEMA	60	6 mL	Matriz
EGDMA	0.5	0.05 mL	Matriz
MMA	2	0.2 mL	Matriz
AIBN	2	0.2 mL	Activador
NaOH 10%	8	0.8 mL	Ajustador de pH
HEPES	26.5	2.65 mL	Ajustador de pH y disolvente

Para realizar la manufactura de lentillas poliméricas que se lleva a cabo en los moldes especiales para tal propósito, y se realiza la siguiente manera:

- i. Bañar en PVA al 1% cada pozo de una placa de porcelana y los moldes para resistencia a la ruptura que se utilicen y dejar secar, repitiendo este paso tres veces.
- ii. Agregar 75 μ L de la mezcla polimérica dentro de los pozos de la placa de porcelana (ilustración 28) y 5 mL dentro del molde para resistencia a la ruptura (ilustración 31).
- iii. Someter a radiación para la curación de las lentillas en la lámpara UV del laboratorio durante 1 hora.
- iv. Desmoldar las películas generadas (ilustración 26) en dichos moldes.



Ilustración 26: Películas poliméricas resultantes de la polimerización en placa de porcelana.

Se procede a la caracterización de las películas, en donde todas las pruebas se describen a continuación.

7.3.4.1 ESTUDIOS DE PH

Esta prueba se realiza antes de que se genere la polimerización, en el vaso de precipitados donde se realizó la mezcla de los reactivos, y mientras siguen en agitación, se toma el pH con el pH-metro (ilustración 27) previamente calibrado, colocando el electrodo dentro de los vasos de precipitado con la formulación.



Ilustración 27: pH-metro utilizado para la lectura.

7.3.4.2 MUCOADHESIÓN

Se toma una película por lote hecha previamente en la placa de porcelana. Y una vez transcurrido el día de secado de las películas poliméricas, se colocan en un vaso de precipitado de 50 mL con agua destilada por 10 minutos, para homogeneizar la hidratación de las películas.

Esta prueba se realizó con el Texturómetro (Brookfield CTB Texture Analyzer) y con el aditamento de cilindro perplex colocado, se enciende el equipo en operación remota para poder ser controlado por el programa en la computadora, en el cual se programa con la prueba de lentillas oftálmicas, tipo de prueba tensión, a una velocidad del test de 0.5 cm/s. En el aditamento del cilindro se coloca un pequeño cuadro de cinta nylon de doble cara en el que también se le adhiere la lentilla.

Previamente, el ojo de cerdo, -la muestra para este estudio- se coloca en una solución salina fisiología durante 15 minutos para hidratarlo, y se coloca en un vidrio de reloj sobre la base del Texturómetro, con la parte de la córnea hacia arriba y muy cercano al cilindro donde está la película que se va a estudiar. Se baja la barra del Texturómetro hasta que el cilindro con la lentilla haga contacto con la córnea del ojo, como se ejemplifica en la ilustración 29. Se da iniciar test, el cual arroja los resultados para ser analizados.



Ilustración 28: Placa de porcelana.



Ilustración 29: Ejemplo de la realización de Mucoadhesión

7.3.4.3 RESISTENCIA A LA RUPTURA

Para este estudio se colocan 5 mL de cada formulación en un molde (ilustración 31) y se introduce a la lámpara de luz ultravioleta durante 30 minutos. Se deja secar por un día, al día siguiente se hidrata y se realiza un corte llamado Dogbone como se representa en la ilustración 30.

Para la realización de este estudio también se hace con el Texturómetro (Brookfield CTB Texture Analyzer), pero con los aditamentos tipo agarraderas (ilustración 32) en donde se programa con la prueba de película oftálmica, tipo de prueba tensión, a una velocidad del test de 0.5 cm/s, con una fuerza de tensión de 6.8 g a una distancia máxima de 100 mm.

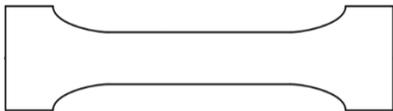


Ilustración 30: Forma de Dogbone



Ilustración 31: Molde para resistencia a la ruptura.



Ilustración 32: Ejemplo de la realización de resistencia a la ruptura.

7.3.4.4 DESINTEGRACIÓN

Se toma una película por lote hecha previamente, y una vez transcurrido el día de secado de la película polimérica, se coloca en un vaso de precipitado de 100 mL con aproximadamente 50 mL de buffer de HEPES pH 7.4 y se mantiene en agitación

de 100 rpm en un termoagitador, como se observa en la ilustración 33, esto se coloca a temperatura constante de 37 °C por 48 horas, con esto se observa si la película se desintegra.



Ilustración 33: Realización de la prueba de desintegración.

7.3.4.5 CONTENIDO QUÍMICO

Se toma una película por lote hecha previamente, y una vez transcurrido el día de secado de la película polimérica, se coloca en un vaso de precipitado de 50 mL con aproximadamente 20 mL de buffer de HEPES 7.4 y se mantiene en agitación de 100 rpm en un termoagitador por 48 horas, posterior a esto se agrega a un matraz volumétrico de 25 mL, filtrando por gravedad con un embudo y papel filtro el total del vaso, se afora el matraz a la marca con solución buffer y se lee en el espectrofotómetro UV-VIS a una longitud de onda de 242 nm.

7.3.4.6 ESTUDIOS DE LIBERACIÓN

Para este estudio se toma una película de cada lote y una vez transcurrido el día de secado de las películas poliméricas, se colocan en un vaso de precipitado de 50 mL con 30 mL de buffer de HEPES pH=7.4, manteniéndolo en agitación de 100 rpm y a 37°C durante 48 horas (ilustración 34), se toma una muestra de 3 mL a las 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 19, 24, 32, 48 horas y se lee la absorbancia en el espectrofotómetro UV-VIS a una longitud de onda de 242 nm.

El volumen muestreado es recuperado, y cada que se muestrea se ajusta nuevamente a la cantidad de 30 mL, para no tener errores por la evaporación del líquido.



Ilustración 34: Realización de liberación.

7.3.4.7 MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DE BARRIDO

Muestras de dexametasona y películas poliméricas son observadas en el microscopio electrónico de barrido. Utilizando el equipo de ionización DESK V DENTON VACUUM (ilustración 35) se le transfiere electrones dándoles un baño en oro. Después se colocan en el microscopio electrónico de barrido JEOL JSM-6010LA (ilustración 36) y se observan a distintos aumentos.



Ilustración 35: DESK V DENTON



Ilustración 36: JEOL JSM-6010LA

8 RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

8.1 DISEÑO DE EXPERIMENTOS PARA LA DETERMINACIÓN DE LA FORMULACIÓN ÓPTIMA.

Una vez que se realizan los experimentos de la tabla 2 y se obtienen los resultados, estos son analizados en Statgraphics Centurion.

El diseño estadístico experimental se refiere al proceso para planear el experimento de tal forma que se recaben datos adecuados que puedan analizarse con métodos estadísticos que lleven a conclusiones válidas y objetivas. Los diseños experimentales y la optimización son herramientas usadas para examinar sistemáticamente los diferentes tipos de problemas que podrían ocasionarse, el campo en el cual pueden utilizarse es en investigación de nuevos materiales, desarrollo de fármacos o formas farmacéuticas y en la producción de medicamentos. (Peña Cuevas, A. E., 2019).

8.1.1 Análisis de resultados por Statgraphics Centurion XVI.I

Fueron analizadas 27 formulaciones las cuales se prepararon con la mezcla de los reactivos HEMA y EGDMA, los cuales son los factores modificables, a esta mezcla se le realizaron mediciones, las cuales son las tres variables de respuesta estudiadas (pH, mucoadhesión y resistencia a la ruptura), los resultados se muestran en la tabla 4.

Tabla 4: Resultados de la caracterización de las formulaciones dadas por Statgraphics Centurion.

FORMULACIÓN	HEMA (%)	EGDMA (%)	pH	Mucoadhesión (gf)	Resistencia a la ruptura (gf)
1	55	1.25	7.26	28.5	1078
2	50	2	7.22	16.5	160.5
3	50	1.25	7.24	25.5	489.5
4	60	2	7.5	10.5	1062.5
5	60	1.25	7.79	21.5	848.5
6	60	0.5	7.22	28.5	1798.5

7	55	0.5	7.26	21.5	785
8	50	0.5	7.05	21.3	510
9	55	2	7.29	16	875
10	55	1.25	7.4	24	1089.5
11	55	2	7.38	15.5	680
12	55	0.5	7.32	19.6	850
13	60	0.5	7.3	23.5	1726.5
14	60	1.25	7.75	25	863
15	60	2	7.67	9.5	1598.5
16	50	0.5	7.2	23.5	457
17	50	1.25	7.22	21.6	506
18	50	2	7.5	19	446
19	55	1.25	7.4	26.5	1281.5
20	60	2	7.46	8.6	1624.5
21	60	1.25	7.65	26	1078.5
22	55	0.5	7.43	20	541.5
23	55	2	7.2	19	575
24	50	0.5	7.16	20	484.5
25	50	2	7.15	17.3	398
26	50	1.25	7.32	28.9	432.5
27	60	0.5	7.2	26.1	1833.5

8.1.2 Análisis ANOVA

Las tablas 5-7, muestra los resultados para cada uno de los efectos estimados y las interacciones para cada una de las variables.

El análisis ANOVA prueba la significancia estadística de cada efecto, comparando su cuadro medio contra un estimado de error experimental, de este modo se obtuvieron la suma de cuadrados y los cuadrados medios, para obtener la razón F y el valor P. Es así como los efectos que representan un valor de P menor a 0.05 indican que son significativamente diferentes de cero con un nivel de confianza del 95%.

- El estadístico r^2 representa el porcentaje en el que el modelo explica la variabilidad de cada respuesta.
- El error estándar del estimado muestra la desviación estándar de los residuos.

- El error absoluto medio es el valor promedio de los residuos.
- El estadístico de Durbin-Watson prueba los residuos para determinar si hay alguna correlación significativa basada en el orden que se presentan los datos, cuando el valor de P es mayor a 5% no hay indicación de autocorrelación en los residuos con un nivel de significancia del 5%.

Tabla 5: Resumen de ANOVA para pH.

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
A:HEMA+bloque	0.341689	1	0.341689	16.32	0.0006
B:EGDMA+bloque	0.08405	1	0.08405	4.01	0.0582
AB+bloque	0.016875	1	0.016875	0.81	0.3795
bloques	0.0533556	2	0.0266778	1.27	0.3004
Error total	0.439631	21	0.0209348		
Total (corr.)	0.9356	26			

$R^2 = 53,0108\%$
 Error estándar del est. = 0,144689
 Error absoluto medio = 0,101831
 Estadístico Durbin-Watson = 2,54099 (P=0,8143)

Podemos decir que para el caso del ANOVA para la variable pH la tabla 5 particiona la variabilidad de pH en piezas separadas para cada uno de los efectos, entonces prueba la significancia estadística de cada efecto comparando su cuadrado medio contra un estimado del error experimental. En este caso, los efectos tienen un valor-P menor que 0,05, indicando que son significativamente diferentes de cero con un nivel de confianza del 95%.

El estadístico r^2 indica que el modelo, así ajustado, explica 53,0108% de la variabilidad en pH, lo que nos dice que se puede tomar como válida ya que está explicando más de la mitad de la variación.

Tabla 6: Resumen de ANOVA para Mucoadhesión.

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
---------------	--------------------------	-----------	-----------------------	----------------	----------------

A:HEMA+bloque	11.52	1	11.52	0.63	0.4378
B:EGDMA+bloque	288.801	1	288.801	15.69	0.0007
AB+bloque	117.188	1	117.188	6.36	0.0198
bloques	7.63556	2	3.81778	0.21	0.8144
Error total	386.656	21	18.4122		
Total (corr.)	811.8	26			

$R^2 = 52,3705\%$
 Error estándar del est. = 4,29095
 Error absoluto medio = 3,26626
 Estadístico Durbin-Watson = 2,93576 (P=0,9790)

La tabla 6 representa el ANOVA de Mucoadhesión, en este caso, los efectos también tienen una valor-P menor que 0,05, indicando que son significativamente diferentes de cero con un nivel de confianza del 95,0%.

El estadístico r^2 indica que el modelo, así ajustado, explica 52,3705% de la variabilidad en Mucoadhesión, lo que nos dice que se puede tomar como válida ya que está explicando más de la mitad de la variación.

Tabla 7: Resumen de ANOVA para Resistencia a la ruptura.

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
A:HEMA+bloque	4.06125E6	1	4.06125E6	48.57	0.0000
B:EGDMA+bloque	136329.	1	136329.	1.63	0.2156
AB+bloque	32656.3	1	32656.3	0.39	0.4885
bloques	29042.0	2	14521.0	0.17	0.8148
Error total	1.75605E6	21	83621.3		
Total (corr.)	6.01532E6	26			

$R^2 = 70.8071 \%$
 Error estándar del est. = 289.173
 Error absoluto medio = 207.179
 Estadístico Durbin-Watson = 2.19654 (P=0.4916)

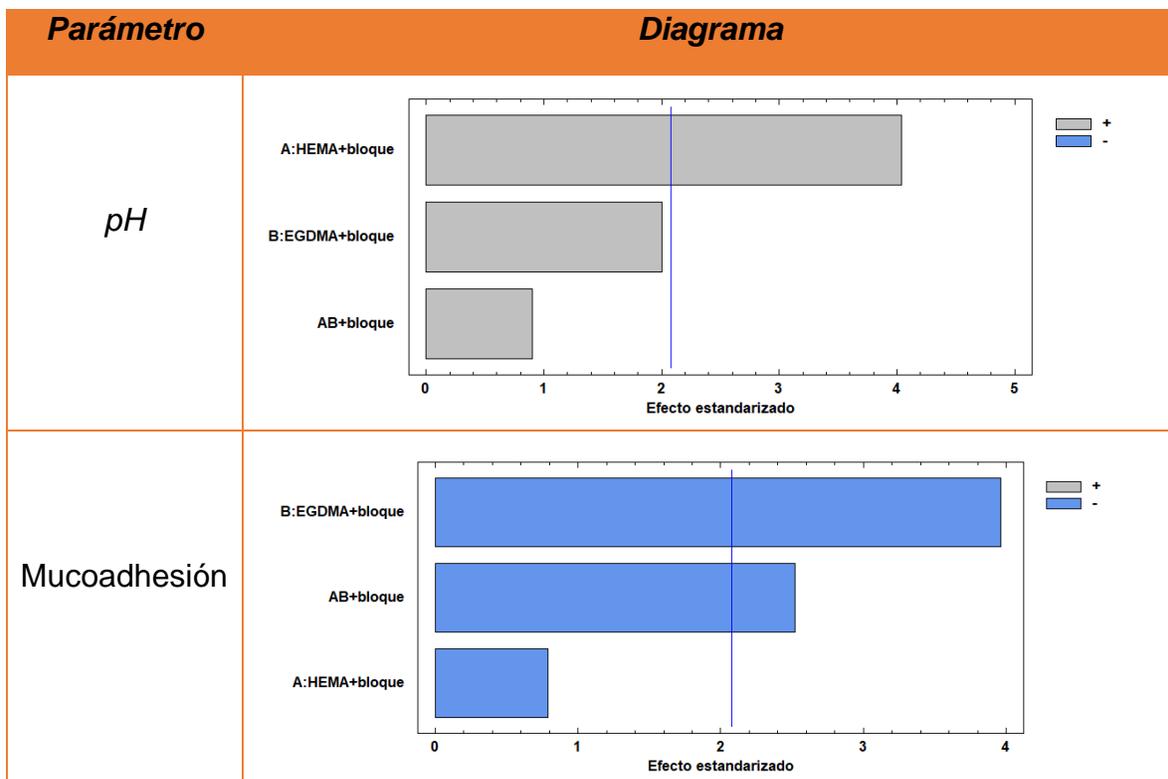
La tabla 7 representa el ANOVA de Resistencia a la ruptura, para este caso también los efectos tienen una valor-P menor que 0.05, indicando que son significativamente diferentes de cero con un nivel de confianza del 95.0%.

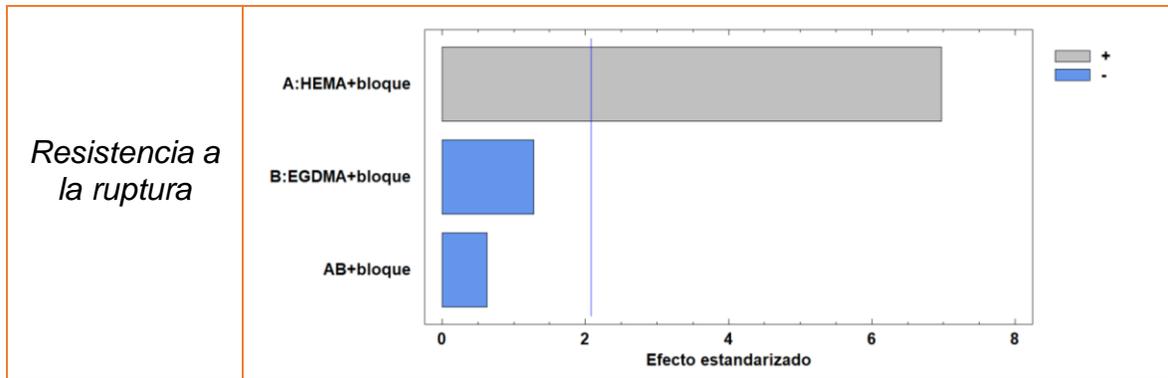
El estadístico r^2 indica que el modelo, así ajustado, explica 70.8071% de la variabilidad en Resistencia a la ruptura, lo que nos indica que es un modelo que funciona bien pero que aún puede mejorar.

8.1.3 Diagramas de Pareto

Los diagramas de Pareto que se muestran en la tabla 8 tienen una línea vertical de color azul, lo cual indican un nivel de significancia del 5%, por lo tanto, los factores e interacciones que están detrás de la línea no son significativos, pero, por lo contrario, los que sobrepasan esta línea se consideran como significativos. El color de las barras representa el sentido en el que el factor modifica la respuesta, siendo que las barras de color gris modifican la respuesta de manera positiva y las barras de color azul de manera negativa.

Tabla 8: Diagrama de Pareto estandarizado de las respuestas.





Como se puede observar en la tabla 8 el HEMA modifica de manera positiva al pH y a la resistencia a la ruptura, esto es que entre mayor sea la concentración de HEMA las respuestas serán óptimas siendo que el pH se acercará mas a 7.4 y la resistencia a la ruptura será mayor. Pero, para la mucoadhesión no se verá modificada según la cantidad de HEMA empleada, solo en la combinación con el EGDMA.

Para el EGDMA observamos que no modifica el pH ni la resistencia a la ruptura, pero si modifica de manera negativa a la mucoadhesión, y esto se puede observar ya que influencia en la combinación con HEMA, que juntos modifican de manera negativa a la mucoadhesión, pero no tanto como lo hace el EGDMA solo.

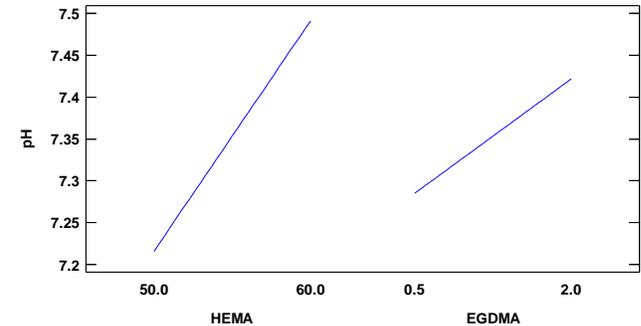
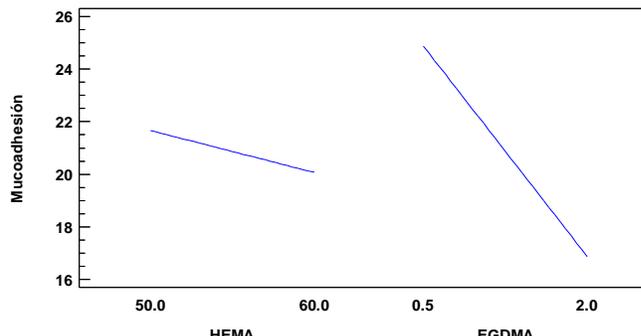
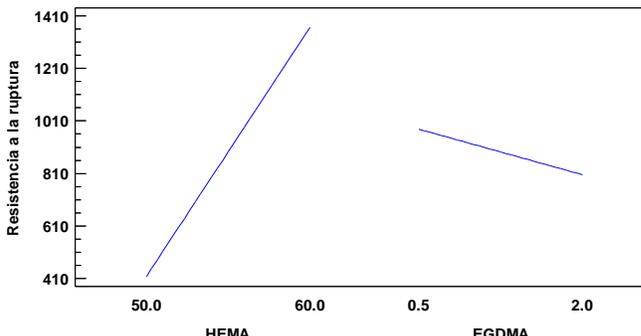
8.1.4 Gráficos de efectos principales

En la tabla 9 podemos encontrar los efectos que proporcionan según la cantidad de los factores.

Estos gráficos justifican a los diagramas de Pareto, pues nos indican que entre más cantidad de HEMA el pH y la resistencia a la ruptura serán más adecuadas, pero bajará un poco las características de mucoadhesión.

Y que la cantidad del EGDMA aumentará ligeramente el pH, disminuirá notablemente la mucoadhesión y también disminuirá levemente la resistencia a la ruptura.

Tabla 9: Gráficos de efectos principales de las respuestas.

Parámetro	Gráfico													
pH	 <table border="1"> <caption>Data for pH graph</caption> <thead> <tr> <th>Factor</th> <th>Value</th> <th>pH</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">HEMA</td> <td>50.0</td> <td>~7.22</td> </tr> <tr> <td>60.0</td> <td>~7.48</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">EGDMA</td> <td>0.5</td> <td>~7.28</td> </tr> <tr> <td>2.0</td> <td>~7.42</td> </tr> </tbody> </table>	Factor	Value	pH	HEMA	50.0	~7.22	60.0	~7.48	EGDMA	0.5	~7.28	2.0	~7.42
Factor	Value	pH												
HEMA	50.0	~7.22												
	60.0	~7.48												
EGDMA	0.5	~7.28												
	2.0	~7.42												
Mucoadhesión	 <table border="1"> <caption>Data for Mucoadhesión graph</caption> <thead> <tr> <th>Factor</th> <th>Value</th> <th>Mucoadhesión</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">HEMA</td> <td>50.0</td> <td>~21.8</td> </tr> <tr> <td>60.0</td> <td>~20.2</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">EGDMA</td> <td>0.5</td> <td>~24.8</td> </tr> <tr> <td>2.0</td> <td>~17.2</td> </tr> </tbody> </table>	Factor	Value	Mucoadhesión	HEMA	50.0	~21.8	60.0	~20.2	EGDMA	0.5	~24.8	2.0	~17.2
Factor	Value	Mucoadhesión												
HEMA	50.0	~21.8												
	60.0	~20.2												
EGDMA	0.5	~24.8												
	2.0	~17.2												
Resistencia a la ruptura	 <table border="1"> <caption>Data for Resistencia a la ruptura graph</caption> <thead> <tr> <th>Factor</th> <th>Value</th> <th>Resistencia a la ruptura</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">HEMA</td> <td>50.0</td> <td>~410</td> </tr> <tr> <td>60.0</td> <td>~1350</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">EGDMA</td> <td>0.5</td> <td>~950</td> </tr> <tr> <td>2.0</td> <td>~800</td> </tr> </tbody> </table>	Factor	Value	Resistencia a la ruptura	HEMA	50.0	~410	60.0	~1350	EGDMA	0.5	~950	2.0	~800
Factor	Value	Resistencia a la ruptura												
HEMA	50.0	~410												
	60.0	~1350												
EGDMA	0.5	~950												
	2.0	~800												

8.1.5 Diagramas de superficie estimada

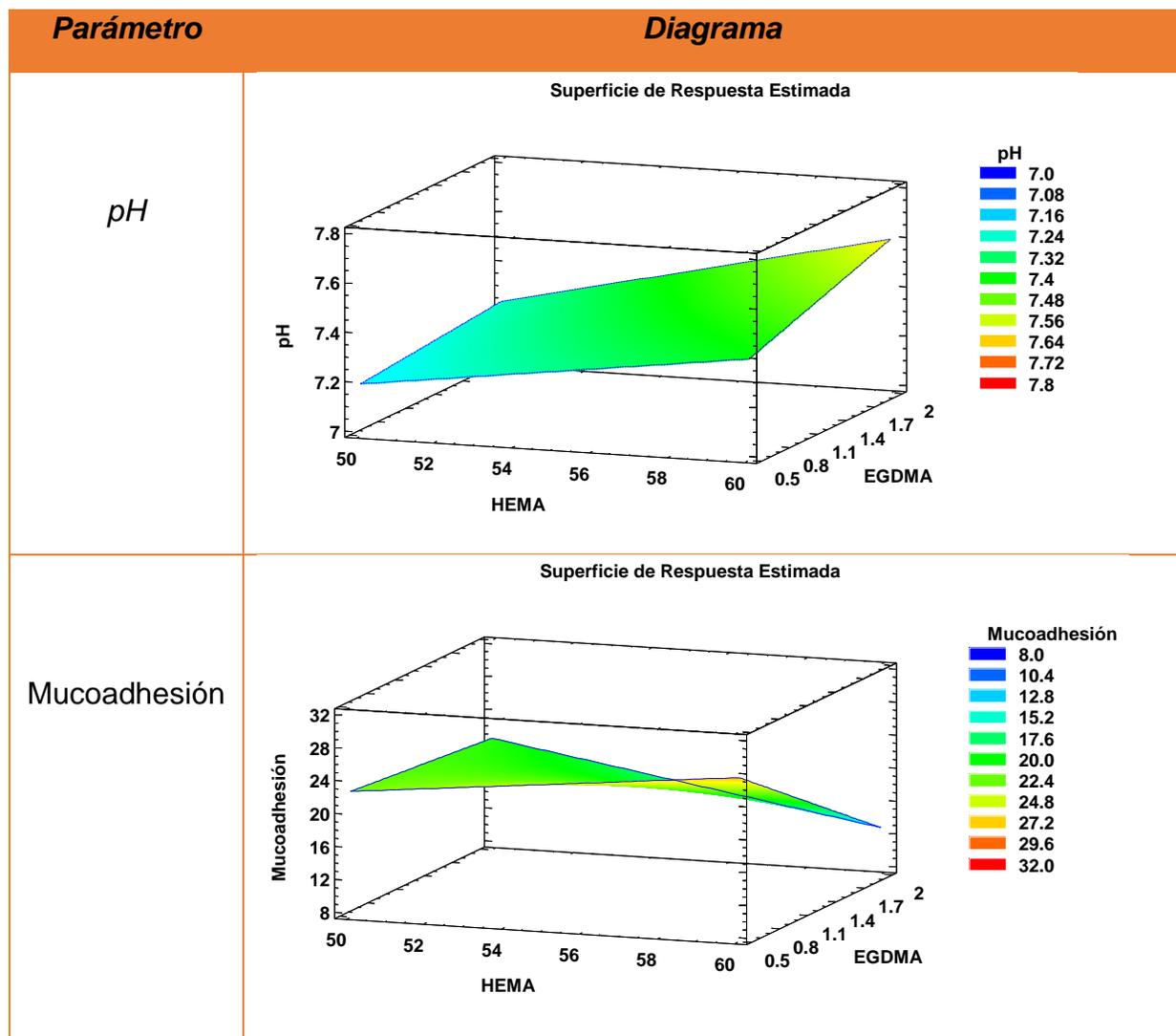
Los diagramas de la tabla 10, nos proporcionan el efecto de cada factor y además el porcentaje en el cual se obtiene una respuesta máxima estimada.

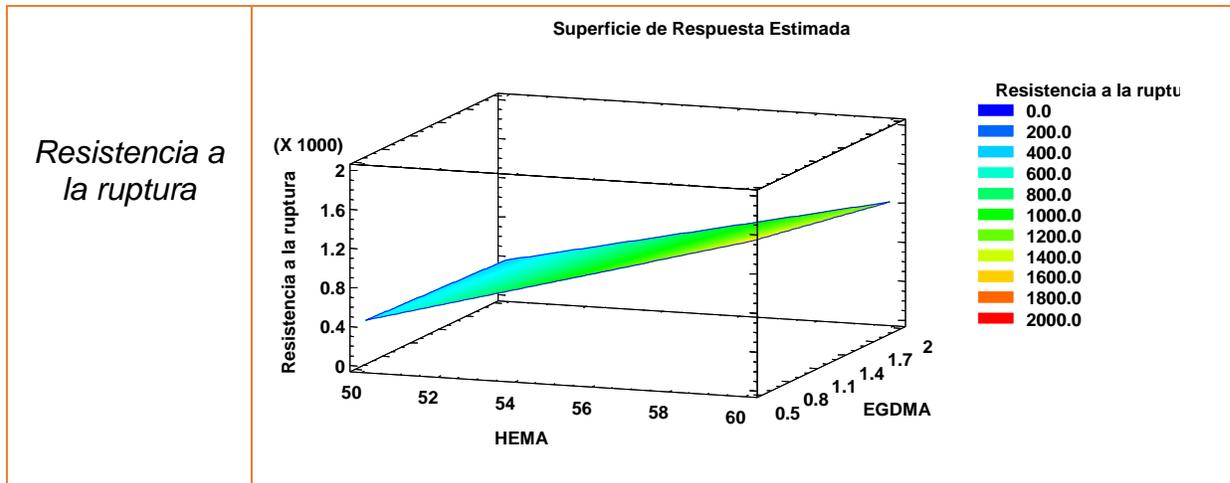
Para el caso de pH, observamos que para el pH deseado el cual es de 7.4 se presenta en un color verde intenso, el cual puede ser interpolado en su gráfico en una cantidad aproximada de 60 de HEMA y 0.5 de EGDMA.

Para la mucoadhesión, se considera que el máximo valor será el óptimo y también podemos interpolarlo en el diagrama como la tonalidad máxima, que es la naranja, en una cantidad aproximada también de 60 de HEMA y 0.5 de EGDMA.

Para el caso de la resistencia a la ruptura también se considera que el máximo valor será el óptimo y al interpolarlo en el diagrama observamos que este valor máximo es una tonalidad verde-amarilla y se posiciona también en una cantidad aproximada también de 60 de HEMA y 0.5 de EGDMA.

Tabla 10: Diagrama de superficie estimada de contornos continuos y superficie contorneada de las respuestas.





8.1.6 Optimización de las respuestas

En la tabla 11, podemos observar que las variables de respuesta fueron optimizadas y que al utilizar las cantidades de los factores que se muestran en la tabla 12 se podrán obtener valores óptimos con una deseabilidad muy cercana a la unidad que es la más alta.

Tabla 11: Valores de respuesta y Óptimo

Respuesta	Optimizado	Predicción	Deseabilidad
pH	si	7.38528	0.926389
Mucoadhesión	si	17.1972	0.916119
Resistencia a la ruptura	si	1505.81	0.804128

Tabla 12: Factores establecidos para valores óptimos.

Factor	Establecimiento
HEMA	60.0
EGDMA	0.5

Grafico de deseabilidad

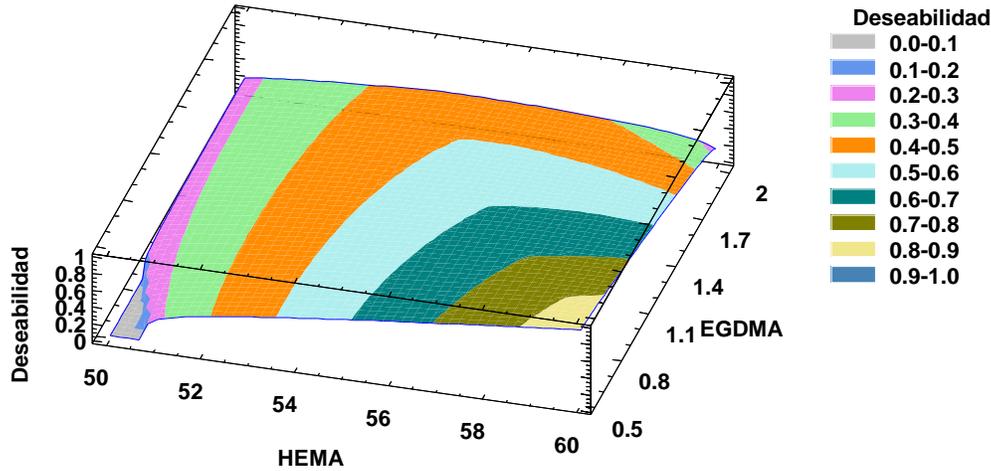


Ilustración 37: Gráfico de deseabilidad

En la ilustración 37 podemos corroborar las cantidades óptimas, pues en este diagrama se nos presenta que, para obtener la deseabilidad más alta que para este caso es la de color hueso se deben emplear 60% de HEMA y 0.5% de EGDMA. Se pudiera utilizar porcentajes mayores de HEMA y menores de EGDMA para obtener una deseabilidad mayor, pero cabe mencionar que estas cantidades son la máxima y mínima respectivamente, empleada para formular lentillas.

8.2 CARACTERIZACIÓN DE LAS PELÍCULAS POLIMÉRICAS OFTÁLMICAS OPTIMIZADAS

Las películas poliméricas fueron caracterizadas según la formulación óptima, la que se presenta en la tabla 3, esta caracterización sirve para especificar las propiedades físicas, y fisicoquímicas de las lentillas.

Para el análisis de las lentillas se emplearon películas con una cantidad de 75 μ L de la formulación óptima debido a que, en teoría, esta cantidad de la formulación debe contener 0.75 mg de dexametasona pues si según la formulación óptima en 10 mL (10000 μ L) de la formulación hay 100 mg de dexametasona, entonces en 75 μ L abra 0.75 mg de dexametasona.

Esta cantidad es un poco más de la requerida para alcanzar la dosis terapéutica de procesos inflamatorio y alérgicos de la parte anterior del ojo durante 24 horas pues la prescripción habitual es de dos gotas oftálmicas de fosfato sódico de dexametasona en una concentración de 1 mg/mL cada 4 horas (Vademécum, 2019), esto es una cantidad de 0.6 mg de dexametasona durante el día completo considerando que 20 gotas son 1 mL y que cada dos gotas son 0.1 mL de la solución oftálmica, entonces estas contiene 0.1 mg de dexametasona por cada dos gotas, esto es por cada administración, y son seis veces en 24 horas, obtenemos que la dosis terapéutica para 24 horas es de 0.6 mg de dexametasona.

8.2.1 pH

El pH puede afectar propiedades importantes como una correcta liberación del fármaco, debido a que la cantidad de mucus varia con el pH, el pH afectaría la disociación de los grupos funcionales de carbohidratos y aminoácidos en los polipéptidos mucosos, de este modo se afecta la mucoadhesión y disolución del polímero en la mucosa ocular y por lo tanto la liberación del fármaco

El pH es un parámetro fisicoquímico crítico, debido a que si no se obtienen lentillas con el pH que fisiológicamente tiene el ojo puede causar irritación en los ojos de los pacientes, ya sea por un valor de pH ácido o básico. Se sabe que el ojo tiene un pH de entre 7.2 y 7.6. En el ojo, el valor más tolerado es de 7.4 (Muppalaneni, S., Mastropietro, D., Omidian, H., 2014), por tal razón todas las formas farmacéuticas elaboradas para el tratamiento oftálmico están ajustadas a un valor muy cercano a ese pH, es por esto, que la formulación de las lentillas se le tuvo que ajustar el pH con NaOH al 10% y estabilizar con una solución buffer de HEPES para que no se moviera en la escala de pH.

El ajuste de pH fue necesario obteniendo valores adecuados para las lentillas y de estos valores se muestran en la tabla 13.

Tabla 13: Resultados de pH de las 6 formulaciones.

Lote	pH
1	7.35
2	7.34
3	7.36
4	7.36
5	7.39
6	7.43
\bar{X}	7.37

8.2.2 Mucoadhesión

Como se sabe, la mucoadhesión es el proceso en el cual una capa de polímeros es adherida a una capa biológica (Rathbone, M. et al, 2015), en este caso los polímeros empleados van a representar la afinidad que tienen con el mucus, el cual es la capa biológica precorneal, esto es con la finalidad de que las lentillas permanezcan más tiempo en la mucosa, y es debido a las interacciones de los grupos funcionales que tienen los polímeros.

Para este estudio se utilizó la prueba de mucoadhesión basado en la determinación de la fuerza mecánica utilizando un texturómetro (Woertz, C., Preis, M. et al., 2013). Esta prueba consiste en medir la fuerza necesaria para desprender el polímero mucoadhesivo de la superficie mucosal de un ojo de cerdo. En la tabla 14, encontramos la fuerza necesaria para arrancar la lentilla, obteniendo un promedio de 17 gramos/fuerza, obteniendo así que se realiza una mucoadhesión efectiva.

Tabla 14: Resultados de mucoadhesión de las 6 formulaciones.

Lote	Mucoadhesión (gf)
1	15
2	17.5
3	14.5
4	19
5	19.5
6	16.5
\bar{X}	17

8.2.3 Resistencia a la ruptura

En general las propiedades mecánicas juegan un rol crucial en la integridad de cualquier forma farmacéutica, los polímeros son determinados por la fractura, dado que la fractura determina el rango de uso de una película polimérica (Woertz, C., Preis, M. et al., 2013). Las lentillas blandas desechables diarias tienen una vida útil similar a la de las lentes de contacto reutilizables, pero con la ventaja de que su degradación no se va dando durante el porte, sino cuando ya han sido desechadas; por ello, el ojo no tiene que combatir con la progresiva limitación de oxígeno o con la deficiencia de la concentración de H₂O. Para medir esta propiedad las películas son sometidas a pruebas de estiramiento hasta su ruptura.

Esta prueba fue realizada con un texturómetro con la finalidad de encontrar el valor de las 3 deformaciones que sufre el polímero hasta llegar a la ruptura

La resistencia a la ruptura es medida en gramos/fuerza obteniendo un valor promedio de 1032.3, la variabilidad de los resultados depende de la hidratación, debido que este es uno de los parámetros que ocasionan una menor resistencia de las películas pues las fuerzas cohesivas de los polímeros son más débiles. Con lo anterior podemos decir que los resultados representados en la tabla 15 fueron poco dispersos debido a que se homogeneizó la hidratación de las películas.

Tabla 15: Resultados de resistencia a la ruptura de las 6 formulaciones.

Lote	Resistencia a la ruptura (gf)
1	985
2	1047.5
3	1011
4	925
5	1057.5
6	1168
\bar{X}	1032.3

Las concentraciones de los polímeros mezclados proporcionan un diferente comportamiento ante el estrés y tensión en comparación con un solo polímero, es por lo que esta prueba fue de suma importancia para la búsqueda de la formulación óptima, pues se eligieron aquellas que tienen una mayor resistencia a la ruptura.

8.2.4 Desintegración

Esta prueba se realiza con la finalidad de observar si la película se desintegra durante el tiempo que está expuesta en el ojo, para esta forma farmacéutica, puede o no desintegrarse según los polímeros empleados. El HEMA, MMA y EGDMA, no son polímeros solubles y por lo tanto se espera que no se desintegren, lo que resultó en la práctica fue que por un lapso de 48 horas las películas no se desintegraron, lo que nos indica que durante el periodo de 24 horas, que es lo que se propone para las lentillas desarrolladas estén en el ojo, no se degrade y pueda ser el fármaco liberado y llegue a proporcionar el efecto terapéutico durante ese tiempo que la lentilla está en el ojo.

8.2.5 Contenido químico

Esta prueba es de vital importancia ya que se realiza en la industria farmacéutica como parámetro de calidad para asegurar que las formas farmacéuticas cuentan con la cantidad de principio activo que se reporta, esto asegura que se lleve a cabo una correcta dosificación

Para la cuantificación de la dexametasona en la lentilla se realizó según a la metodología del punto 7.3.4.5, obteniendo así la absorbancia, posterior a esto se realizó la cuantificación interpolando en una curva de calibración, obteniendo los resultados en $\mu\text{g/ml}$ y de ahí la cantidad en mg y finalmente expresada en % de la dexametasona por cada $75\mu\text{L}$ de la formulación, todas las cantidades están descritas en la tabla 16.

Tabla 16: Resultados del contenido químico de las 6 formulaciones

Lote	Absorbancia	Concentración ($\mu\text{g/ml}$)	Cantidad (mg)	Cantidad (%)
1	0.7473	27.8707	0.6968	92.90
2	0.7520	28.0494	0.7012	93.50
3	0.8043	30.0380	0.7510	100.13
4	0.7642	28.5133	0.7128	95.04
5	0.8082	30.1863	0.7547	100.62
6	0.7658	28.5741	0.7144	95.25
		\bar{X}	0.7218	96.24

En la tabla anterior observamos que el promedio de la cantidad liberada en dos días es del 0.7218 mg de la dexametasona lo que nos lleva a un 96.24% del fármaco, lo cual nos indica que este valor está dentro de los valores especificados en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM), en donde nos indica que el valor del contenido del fármaco en la forma farmacéutica de ser de entre 90 a 110 %.

8.2.6 Estudios de Liberación

La liberación del fármaco es la prueba que se realiza a los medicamentos, en este caso de la matriz polimérica, y que nos ayuda a predecir la cantidad de fármaco que pasa el medio de disolución en un tiempo definido (Vallet, Regi, M.; Doadrio Villarejo A. L., 2006). Dado que la absorción del fármaco y su biodisponibilidad van a depender de que el fármaco este disuelto, se debe cuantificar al fármaco según está siendo liberado, puesto que, en este caso la lentilla polimérica es una forma farmacéutica de liberación modificada. Así podemos mencionar que los polímeros mezclados en la formulación retardaran la liberación del fármaco, de manera que tendrá alguno de los tres mecanismos de liberación conocidos que son mediante: erosión, difusión e hinchabilidad (Dash S, Murthy PN, Nath L, Chowdhury P., 2010).

Los datos obtenidos para el perfil de liberación se muestran en la tabla 17 y podemos verlo representado en el gráfico del perfil de liberación de la ilustración 36,

se puede observar que el fármaco está siendo liberado de manera retardada. Y que, a las 24 horas, que es lo que se propone sobre el tiempo de vida útil de la lentilla, se libera el 88.02% del fármaco lo que corresponde a 0.66 mg de dexametasona, lo ideal para alcanzar la dosis terapéutica a lo largo de 24 horas, después de este tiempo el paciente puede retirar la lentilla y colocar otra para continuar con su tratamiento.

Tabla 17: Resultados de los perfiles de liberación.

Tiempo (h)	Fármaco liberado (%)
0.5	16.73
1	20.85
1.5	27.29
2	32.43
2.5	37.05
3	41.85
4	50.24
5	54.66
6	60.42
7	67.76
8	71.66
19	83.63
24	88.02
32	93.67
48	95.07

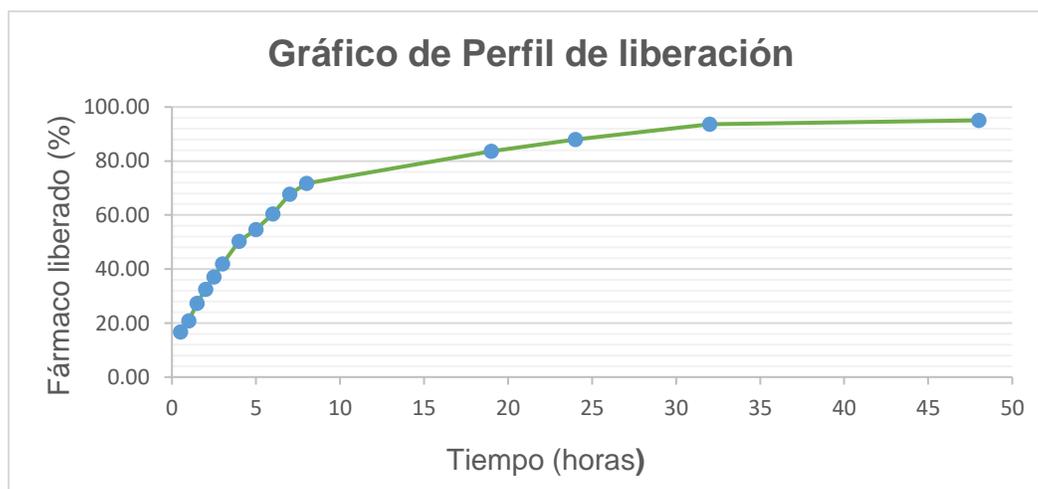


Ilustración 38: Perfil de liberación de la dexametasona contenida en las lentillas.

Debido a que la liberación del fármaco no es convencional el análisis de esta liberación se debe realizar mediante modelos matemáticos que nos ayude a explicar cómo se dará la liberación del fármaco de la forma farmacéutica. Los modelos empleados fueron: orden cero (ilustración 39), orden uno (ilustración 40), Higuchi (ilustración 41) y Korsmeyer-Pepas (ilustración 42). Para saber a qué modelo matemático se ajusta se realiza una regresión lineal de los datos, así se obtiene el coeficiente de determinación (r^2) este debe ser el más cercano a uno, estos valores los encontramos resumidos en la tabla 18, y en cada ilustración de los diferentes modelos trabajados se tiene la ecuación de la recta de cada uno.

Las cinéticas de liberación de dexametasona en las lentillas poliméricas tienen un mejor ajuste al modelo de Korsmeyer-Pepas, que es un modelo para matrices erosionables, porosas o que se disuelven en función del tiempo para la liberación del fármaco a través de la matriz.

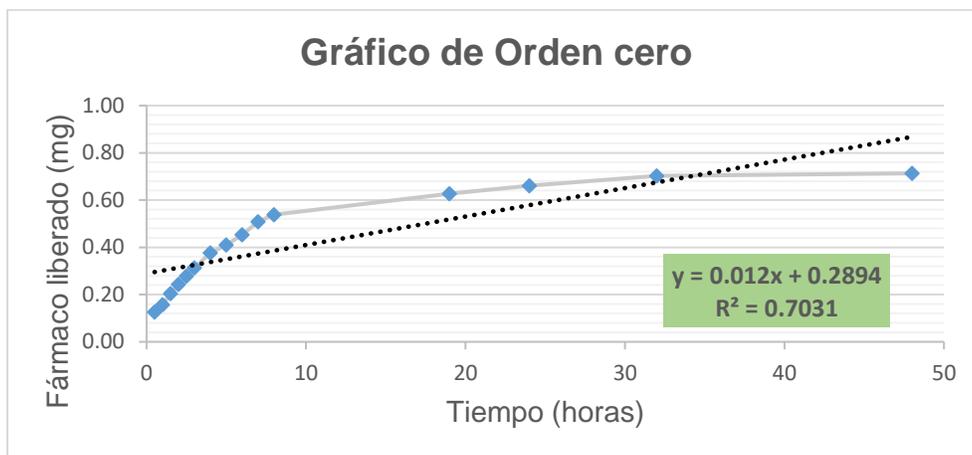


Ilustración 39: Gráfica del perfil de liberación ajustado con la ecuación de orden cero.

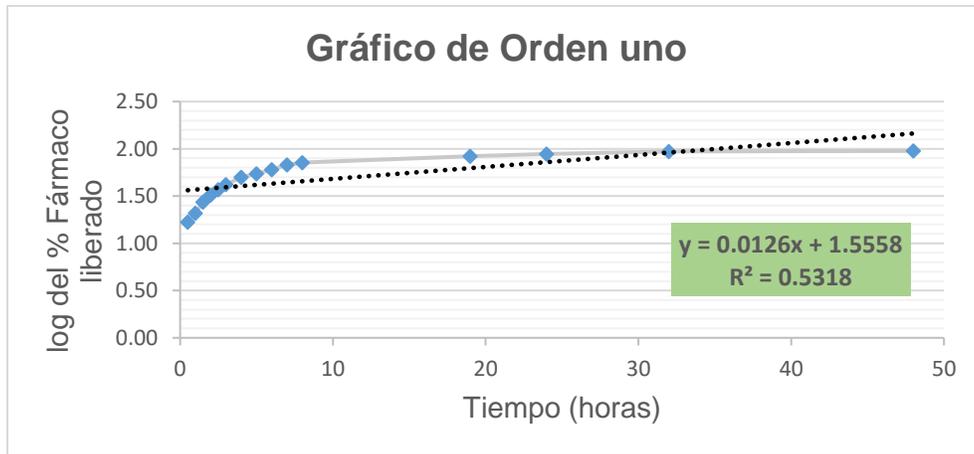


Ilustración 40: Gráfica del perfil de liberación ajustado con la ecuación de orden uno.

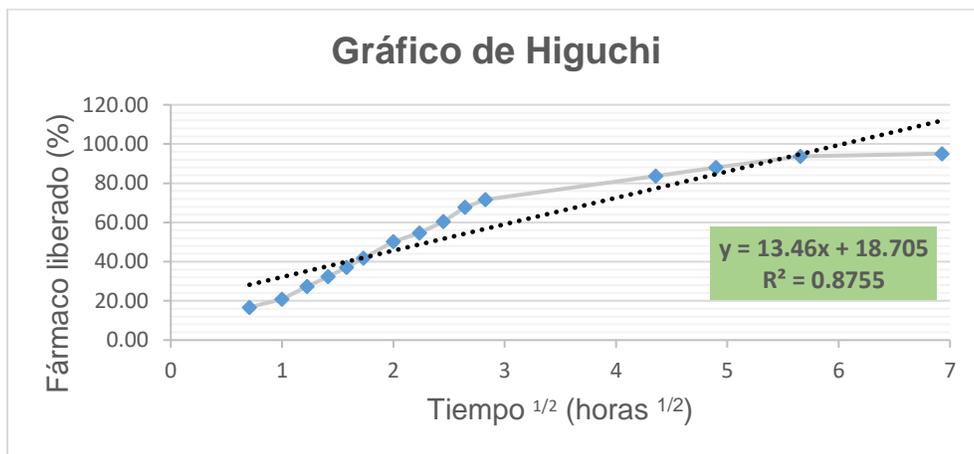


Ilustración 41: Gráfica del perfil de liberación ajustado con la ecuación de Higuchi.

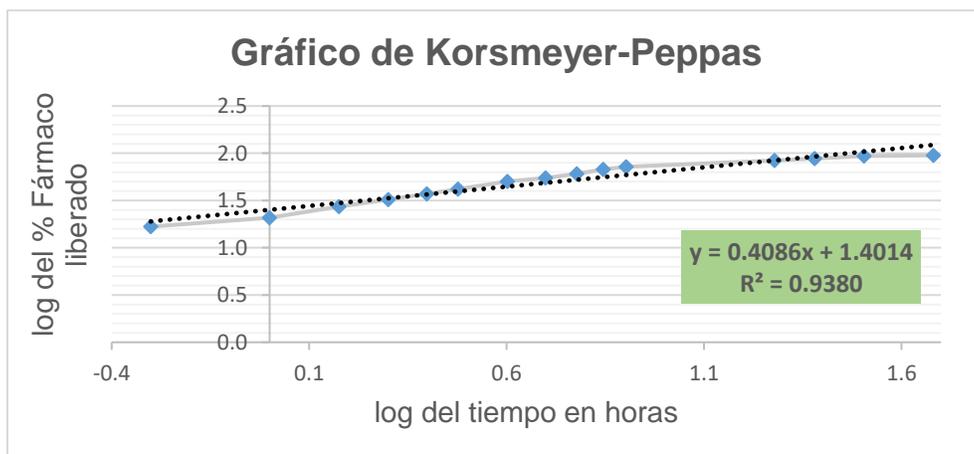


Ilustración 42: Gráfica del perfil de liberación ajustado con la ecuación de Korsmeyer-Peppas.

La pendiente de la ecuación de la recta (n) del modelo de Korsmeyer-Peppas fue de 0.4086, por lo tanto, $n < 0.45$, que describe un mecanismo de difusión tipo Fickiano, lo cual representa que la matriz polimérica es porosa. En este proceso de liberación los polímeros captan agua y comienzan un proceso de hinchamiento para liberar de la matriz al fármaco, de tal manera que se difunde el agua hacia el interior de la matriz haciendo una relajación de las cadenas poliméricas, provocando que exista una apertura y pueda diluirse el fármaco en el medio.

Tabla 18: Resumen de los resultados de r^2 y de n .

Modelo matemático	r^2	n
Orden cero	0.7031	
Orden uno	0.5318	
Higuchi	0.8755	
Korsmeyer-Pepas	0.9380	0.4086

8.2.7 Microscopia de electrónica de barrido

La MEB es una técnica de microscopía electrónica capaz de producir imágenes de alta resolución de la superficie de una muestra utilizando las interacciones electrón-materia. Utiliza un haz de electrones en lugar de un haz de luz para formar una imagen (Ibáñez, Carlos A., 2004).

En la ilustración 43, podemos ver a la dexametasona con diferentes aumentos. En esta ilustración se puede observar la dexametasona no presenta una forma estructural definida sin embargo se puede apreciar formas un tanto cilindroides y alargadas.

Esta microscopia se realiza con el fin de observar si las películas poliméricas presentan dexametasona sólida embebida en el polímero que pueden representar un problema para la absorción de la misma en la membrana ocular.

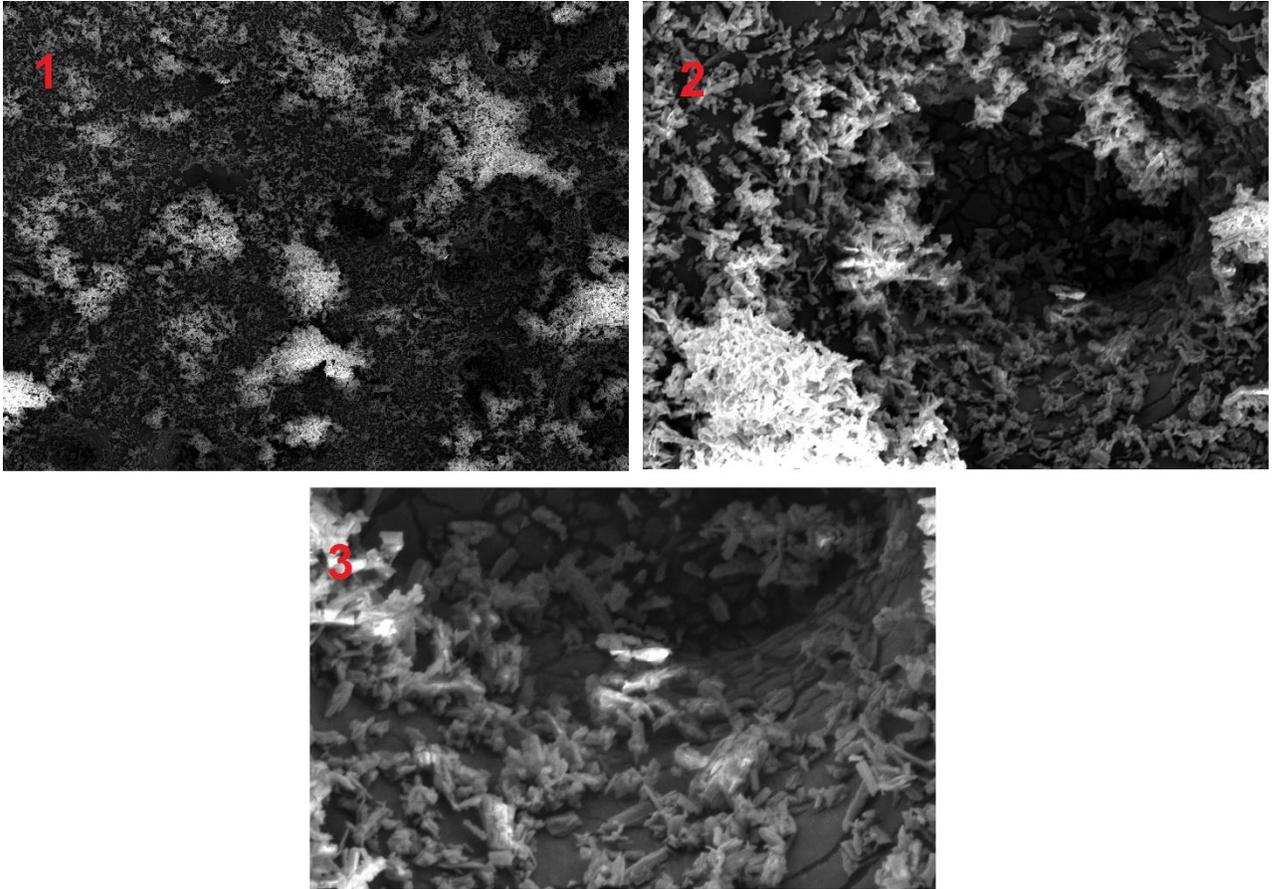


Ilustración 43: Dexametasona en MEB a 1) 100X, 2) 500X, 3) 1000X

En las ilustraciones 44 y 45, podemos encontrar dos distintas películas poliméricas en donde en los distintos aumentos no se observa ninguna estructura similar a la de la dexametasona, por lo que podemos decir que la dexametasona se disuelve e incorpora adecuadamente en la matriz de la película. En las mismas ilustraciones, se encuentran estructuras alargadas como ramificadas, mismas que se aprecian mejor en el aumento 1000X, estas pueden ser algún polímero de los empleados, muy seguramente el EGDMA pues es el polímero insoluble con mayor tamaño estructural, que esta embebida en el polímero.

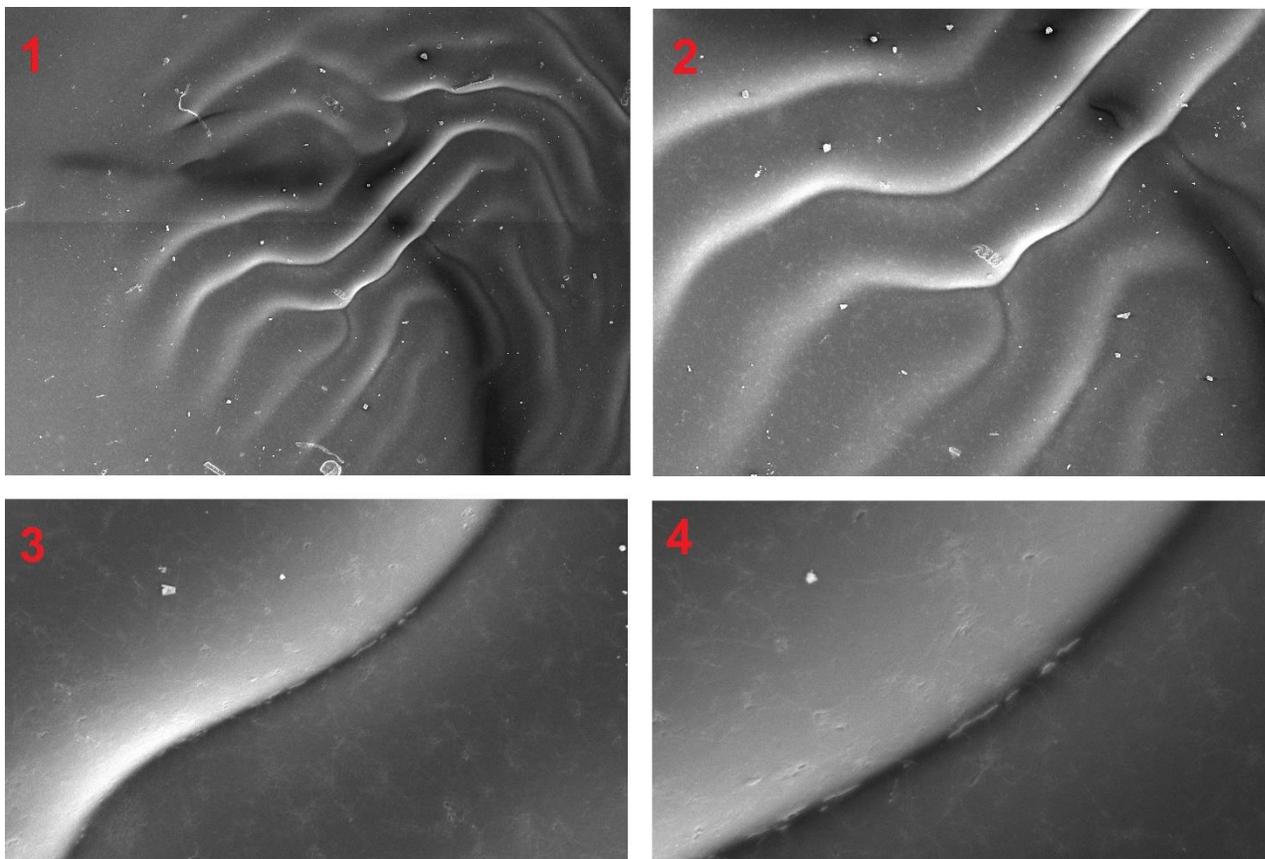


Ilustración 44: Lentilla 1 en MEB a 1) 50X, 2) 100X, 3) 500X, 4) 1000X

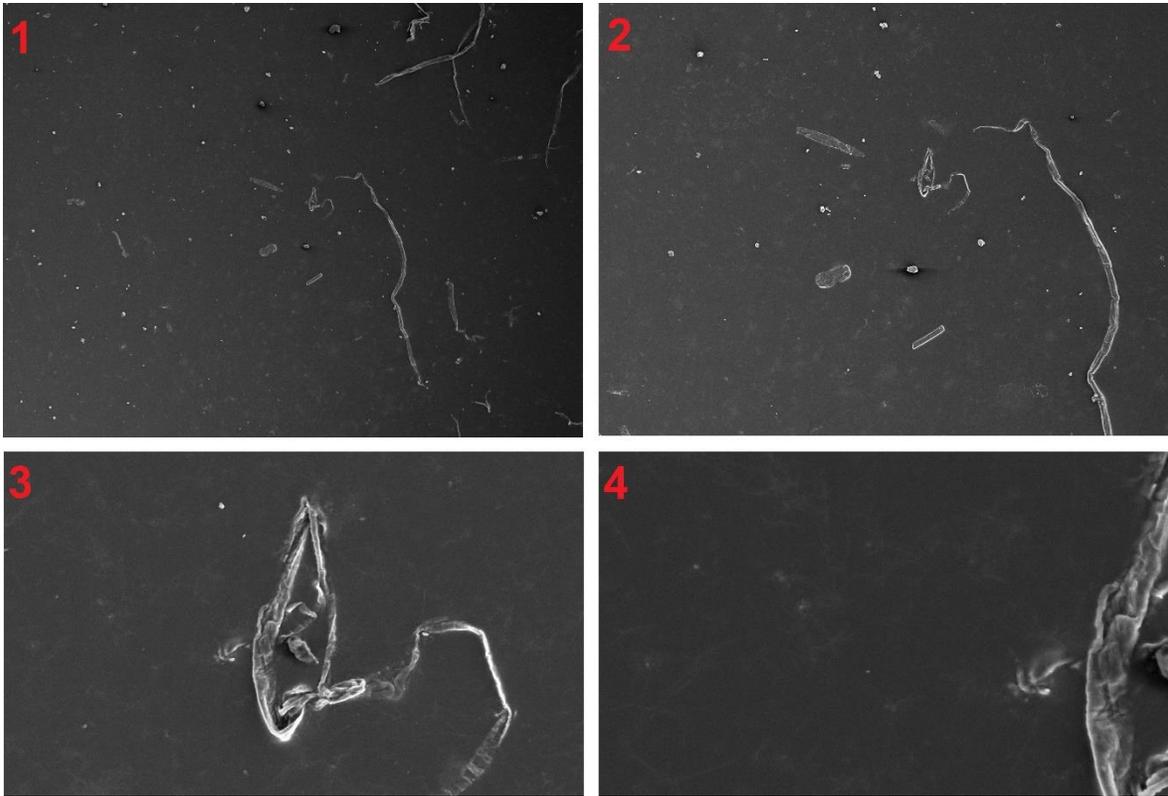


Ilustración 45: Lentilla 2 en MEB a 1) 50X, 2) 100X, 3) 500X, 4) 1000X

En la ilustración 44 podemos observar una muestra de película polimérica hecha aproximadamente 6 meses antes de la observación al microscopio en donde podemos darnos cuenta de que se distingue degradación de la película pues ésta presenta deformación y además ruptura, en el aumento a 1000X se puede apreciar como la película comienza a perder integridad pues se comienza a formar porosidades

A diferencia de la película de la lentilla 1, la película de la lentilla 2 hecha aproximadamente 1 mes antes de la observación al microscopio representada por la ilustración 45, no se le observa ni deformación ni degradación, lo que podemos concluir que esto se debe considerar para el tiempo de anaquel de la forma farmacéutica.

9 CONCLUSIÓN

Se desarrollaron lentillas oftálmicas cargadas con dexametasona utilizando reactivos monoméricos las cuales fueron elaboradas con HEMA, EGDMA y MMA estos se someten a procesos de polimerización mediados por radicales libres iniciados por AIBN y luz ultravioleta, esto para la formación del polímero

Médiante un diseño de experimentos factorial multinivel con dos factores (HEMA y EGDMA) y tres variables de respuesta (pH, mucoadhesión y resistencia a la ruptura) se pudo encontrar las concentraciones óptimas de los factores 60 y 0.5% respectivamente, y así obtener una lentilla con mejores características físicas y químicas.

Las lentillas poliméricas se caracterizaron dando los siguientes resultados promedios:

- Un pH de 7.37 que es muy cercano al fisiológico en el ojo 7.4.
- Una mucoadhesión alta para esta forma farmacéutica de 17 gf
- Una resistencia a la ruptura de 1032.3 gf en promedio.
- Las lentillas no se degradan durante el tiempo de contacto en el ojo.
- A las 24 horas de que es colocado la lentilla en el ojo se libera un 88.02% de la dexametasona, cantidad suficiente para provocar el efecto terapéutico.
- La forma farmacéutica es estable por lo menos durante 6 meses ya que después de este tiempo se comienza a degradar la película polimérica.

Se validó el método analítico de acuerdo con la Guía de Validación de Métodos Analíticos editada por el Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos, A. C. 2002.

Con el desarrollo y caracterización de esta lentilla polimérica realizadas en este proyecto se puede proponer como una alternativa más a las ya existentes formas farmacéuticas oftálmicas, y en particular puede ser propuesta para el tratamiento de padecimientos inflamatorios y alérgicos de la parte anterior del ojo.

10 PERSPECTIVAS

Al ser una nueva forma farmacéutica es importante realizar estudios de permeación in vitro para garantizar la liberación y así la acción terapéutica del principio activo, pero además conocer la absorción del fármaco a través de la mucosa ocular.

También realizar estudios de estabilidad, pues debe tener un tiempo en el que la forma farmacéutica ya no sea útil para utilizar, y así establecer su vida de anaquel, siendo esto muy importante para que no se modifiquen las características físicas y fisicoquímicas de las lentillas al momento de ser utilizadas.

En vista de que el ojo es muy sensible y al ser el órgano donde esta forma farmacéutica se coloca, es necesario garantizar la esterilidad del producto, y por lo tanto es necesario hacerlo en una cadena de producción estéril.

Realizar estudios de Calorimetría Diferencial de Barrido y Análisis Termogravimétrico para así confirmar las compatibilidades del fármaco con todos los excipientes utilizados, de esta manera determinar la calidad del producto.

11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (25 de 01 de 2018). *Ficha técnica de la dexamentasona*. Obtenido de https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/40602/FT_40602.html#1-nombre-del-medicamento
- Álvaro M. Pons Moreno. (2004). *Fundamentos de visión binocular*. Valencia : Universidad de Valencia.
- Andrés, S.; Higuera, M^a I.; Mozaz, T. (2008). *Efectos adversos oculares asociados a medicamentos y productos oftálmicos*. Zaragoza.: Colegio Oficial de Farmacéuticos de Zaragoza.
- Asociacion para Evitar la Ceguera en México I.A.P. (21 de 01 de 2019). *Enfermedades Inflamatorias Oculares*. Obtenido de <http://www.apec.org.mx/inflamatorias.html>
- B. García, P. DE Juana, F. Hidalgo, T. Bermejo. (21 de 01 de 2019). *Biblioteca virtual*. Obtenido de *Oftalmología*: <https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo2/CAP15.pdf>
- Baeyen, V.; et al. (1977). Chemical and physical. *Pharm. ActaHelv.*, 72:191-202.
- Baños, J. (2004). *Farmacología Ocular*. Catalunya, España: Universidad de Catalunya.
- C. Abadias Ferreiro. (2012). *CAMBIOS EN LAS SUPERFICIES DE LAS LENTES DE CONTACTO*. Catalunya: Universidad Politecnica de Catalunya.
- C. Herrero Vanrell. (2010). *FARMACOLOGÍA OCULAR*. Amsterdam.
- Carney, L.G.; Brezinski, S.D.; Hill, R.M. (1986). The pH question and some. *Contact Lens Spectrum* 1 (1), 63-65.
- Carson, G. (1998). *Fundamentos de Psicología Fisiológica*. Santiago de Chile: Pearson Educación.
- Cecie Starr, Ralph Taggart. (2008). *Biología: La unidad y diversidad de la vida*. Thomsom.
- CENTRO DE OFTALMOLOGIA BONAFONTE. (27 de 02 de 2019). Obtenido de *Colirios y pomadas*: <http://centrodeoftalmologiabonafonte.blogspot.com/2015/08/colirios-y-pomadas.html>
- Centro Medico Helguera. (21 de 01 de 2019). *Conjuntivitis*. Obtenido de <http://www.centrohelguera.com.ar/especialidades/oftalmologia/conjuntivitis/conjuntivitis/>

- COOOA. (15 de 03 de 2019). *SomostuOptometrista.com*. Obtenido de ¿QUÉ SON LAS LENTES DE CONTACTO?: <https://www.tuoptometrista.com/lentes-de-contacto/que-son-las-lentes-de-contacto/>
- Cris Arroyo. (22 de 01 de 2019). *Tu Vista Sana*. Obtenido de Uveítis: <https://tuvistasana.com/condiciones-y-enfermedades/uveitis-inflamacion-del-ojo/>
- D. S. Magallón. (2014). *FARMACOTERAPIA OCULAR ORESENTE Y FUTURO*. Zaragoza: Colegio oficial de Farmacéuticos de Zaragoza.
- Dash S, Murthy PN, Nath L, Chowdhury P. (2010). Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems. *PubLMed*, 217-223.
- David Turbert. (04 de 12 de 2018). *AMERICAN ACADEMY OF OPHTHALMOLOGY*. Obtenido de ¿Qué son las alergias de los ojos?: <https://www.aao.org/salud-ocular/enfermedades/alergias>
- DePeru. (24 de 02 de 2019). Obtenido de Aplicación de gotas oftálmicas: <https://www.deperu.com/abc/salud/4999/aplicacion-de-gotas-oftalmicas>
- Díaz DE, Méndez R, Benítez del Castillo JM. (2007). *Actualización en el manejo de las uveítis*. . España: Las Palmas de Gran Canaria;.
- El-Sousi, S. N.-S. (2012). Hydroxypropylmethylcellulose films for the ophthalmic delivery of diclofenac sodium. *Journal of Pharmacy and Phamacology*, 193.
- Farmalisto. (26 de 02 de 2019). *Dexafrin Ofteno*. Obtenido de <https://www.farmalisto.com.mx/cuidado-personal/1018-dexafrin-ofteno-solucion-1mgml-caja-con-frasco-gotero-con-5ml-oftalmico-736085053876.html>
- FEUM. (2008). *Volumen 1, 11° edición*. México: Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos,.
- Furqan A. Maulvia; et al. (2017). Effect of surfactant chain length on drug release kinetics from. *Elsevier, International Journal of Pharmaceutics*, 193-204.
- Garrett Q, Garrett RW, Milthorpe BK. (1999). Lysozyme sorption in hydrogel contact lenses. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 40, 897-903.
- Gibson, M. (2009). *Pharmaceutical preformulation and formulation: A Practical guide from candidate drug selection to commercial dosage form*. NEW YORK, USA.: Informal health care.
- González-Chomón C, Concheiro A, Álvarez-Lorenzo C. (2013). Soft contact lenses for controlled ocular delivery: 50 years in the making. *Ther Deliv* 4, 1141-1161.
- Goodman & Gilman. (2007). *Las bases de la terapeutica*. México: Mc Graw Hill.

- Holly, F.J.; Lamberts, D.W. (1981). Effect of nonisotonic solutions on tears. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 20, 236-241.
- Holly, F.J.; LEMP, M.A. (1977). Tear physiology and dry eyes. *Surv. Ophthalmol.*; 22, 69-87.
- Holly, F.J. (1980). Artificial tears formulations. *Int. Ophthalmol. Clin.*, 20:171-184.
- Ibáñez, Carlos A. (2004). *Los sistemas terrestres y sus implicaciones medioambientales*. Madrid: Ministerio de educación y ciencia .
- Institut Català de Retina. (21 de 01 de 2019). *Conjuntivitis*. Obtenido de <https://icrcat.com/enfermedades-oculares/conjuntivitis/>
- Izquierdo Vásquez. (2008). *CIRUGÍA : IV OFTALMOLOGÍA uveítis*. Lima Perú: Departamento Académico de Cirugía.
- Jitendra C. Shah, Ashwini Deshpande. (2014). Kinetic modeling and comparison of invitro dissolution profiles. *World Journal of Pharmaceutical Sciences*, 302.
- Juarez Lazcano, F. (2018). *Parche transdérmico tipo reservorio cargado de Cafeína para el tratamiento de la obesidad*. México: Tesis de licenciatura; UNAM, [Asesor: Dr. José Juan Escobar Chávez].
- Kaczmarek JC, Tieppo A, White CJ, Byrne ME. (2014). Adjusting biomaterial composition to achieve controlled multiple-day release of dexamethasone from an extended-wear silicone hydrogel contact lens. *J Biomater Sci Polym Ed* 25, 88-100.
- Katzung, B. (2016). *Farmacología básica y clínica*. México: McGraw-Hill.
- Kulkarni, V. (2010). Handbook of Non-Invasive drug delivery systems: Science and technology. *Elsevier, Inc. UK* .
- Lang, J.C. (1995). Ocular drug delivery conventional ocular formulations. *Adv. Drug Deliv. Rev* 16, 39-43.
- Linda A. Felton, James W. McGinity. (2008). *Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms*. New York: informa healthcare. Obtenido de *Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms, Third Edition*:
<https://books.google.com.mx/books?id=39n5iz5YwVEC&pg=PA105&dq=mechanical+properties+of+polymeric+films+prepared+from+aqueous+dispersions&hl=es-419&sa=X&ved=0ahUKEwifpru7y6jhAhWPLHwKHfT-CXAQ6AEINzAC#v=onepage&q=mechanical%20properties%20of%20polymeric%20fi>
- Lorenzo, P. (2008). *Farmacología básica y clínica*. Buenos Aires: Médica panamericana.

- MC Gabriela Ortega-Larrocea, Dr. Gerson Vizcaíno-López. (2010). Prevalencia de las enfermedades inflamatorias oculares. *Revista Mexicana de Oftalmología*, 153-158.
- MedlinePlus. (2006). *Uveítis*. Enciclopedia médica en español.
- mrcophth. (28 de 02 de 2019). *Signos físicos poco comunes*. Obtenido de <http://www.mrcophth.com/interestingcases/uncommonphysicalsigns.html>
- Muppalaneni, S., Mastropietro, D., Omidian, H. (2014). Mucoadhesive drug delivery systems. *Wiley& sons, Inc.: USA*.
- Oftalmica del Pacífico. (21 de 01 de 2019). *viral-conjuntivitis*. Obtenido de <https://www.ofthalmicadelpacifico.com/los-3-tipos-principales-conjuntivitis/viral-conjunctivitis/>
- Ordan AJ, Baum JL. (1980). Basic Tear Flow. Does exists? *Ophthalmology*; 87, 920.
- Peña Cuevas, A. E. (2019). *Caracterización de películas poliméricas cargadas con Dexametasona como potencial forma farmacéutica para el tratamiento de uveítis*. México: Tesis de licenciatura, UNAM, [Asesor: Dr. José Juan Escobar Chávez].
- Peterson, R.C., Wolffsohn, J.S., Nick, J., Winterton, L., Lally, J. (2006). Clinical performance of daily disposable soft contact lenses using sustained release technology. *Cont. Lens Anterior Eye. Rev 29*, 127-134.
- Prado Serrano, A; et al. (2008). Superficie ocular y lentes de contacto. *Rev Mex Oftalmol*, 352-365.
- Rathbone, M. et al. (2015). *Oral mucosal drug delivery and therapy*. London: Springer.
- Refojo, Fernandez, M. (1998). Tipos y Propiedades de los Materiales de las Lentes de Contacto. En J. A. Colina, *Complicaciones de las lentes de contacto*. España: TECNIMEDIA.
- Robinson, J.C. (1993). Ocular anatomy and physiology relevant to ocular drug delivery. *Ophthalmic Drug Delivery Systems*. (Mitra, A.K., ed.) Marcel, 29.
- Rodríguez, J. Rodríguez, L. Guzmán, M. (2017). *Pharmaceutical technology can turn a traditional drug, dexamethasone into a first-line ocular medicine. A global perspective and future trends*. Madrid, ESPAÑA: Biomedical Sciences Department, Pharmacy and Pharmaceutical Technology Unit, Faculty of Pharmacy, University of Alcalá.
- Rojas, S. (2014). *"Oftalmología" El manual moderno*. México D.F.
- Sabat, P., Velásquez, V. (2010). Uvea and systemic diseases. *Revista medica clínica condes*. 21(6) , 921-929.

- Santodomingo, J.; Villa, C. (2011). La córnea. Parte III. *Gaceta optometría y óptica oftálmica*.
- Schaffer A., Braun J., Renz U. (1994). *Tratado de medicina interna: guía diagnóstica y terapéutica*,. Barcelona: Grass-Latios.
- Suñe, J. (2010). *Nuevas aportaciones galénicas a las formas de administración*. Grupo Ferrer.
- Sylentis. (21 de 01 de 2019). *Áreas Terapéuticas*. Obtenido de Alergias oculares: <https://www.sylentis.com/index.php/es/areas-terapeuticas/ocular-allergias>
- Tieppo A, Boggs AC, Pourjavad P, Byrne ME. (2014). Analysis of release kinetics of ocular therapeutics from drug releasing contact lenses: Best methods and practices to advance the field. *Contact Lens Anterior Eye. Rev 37*, 305-313.
- Universidad del Sur de Mississippi. (03 de 03 de 2019). *Departamento de Ciencia de Polímeros*. Obtenido de Free radical vinyl polymerization: <https://pslc.ws/spanish/radical.htm>
- Vademécum. (21 de 01 de 2019). *DEXAMETASONA*. Obtenido de <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/d009.htm>
- Vademécum. (21 de 01 de 2019). *Dexametasona oftálmica*. Obtenido de <https://www.vademecum.es/principios-activos-dexametasona+oftalmica-s01ba01>
- Vallet, Regi, M.; Doadrio Villarejo A. L. (2006). *Liberación de fármacos en matrices biocerámicas*. Madrid: REAL ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA.
- VENCA. (02 de 03 de 2019). Obtenido de <https://www.venca.es/p/024740/guia-de-gotas-ocular-flexible-con-cuenta-gotas-ideal-banos-de-ojos>
- Vila Jato J.L. (1997). *Tecnología Farmaceutica: Vol.1; Vol.2 Formas Farmacéuticas*. Madrid: Síntesis.
- Wilson, CG. (2004). Topical drug delivery in the eye. *Exp Eye Rev 78*, 737-743.
- Woertz, C., Preis, M. et al. (2013). Assessment of test methods evaluating mucoadhesive polymers and dosage forms: An overview. *Elsevier, Germany*.
- Yañez, F. (2012). *Lentes de contacto y sistemas trampa sintetizados por moldeado molecular para captura selectiva y liberación controlada de moléculas activas*. Santiago de Compostella: Tesis de Maestría. Universidad de Santiago de Compostella.

12 ANEXOS

12.1 ANEXO 1: DISEÑO DE EXPERIMENTOS

12.1.1 Crear un diseño

- ✚ Abrir el programa Statgraphics Centurion XVI.
- ✚ En las herramientas de la parte superior seleccionar DDE (Diseño de experimentos) y seleccionar en Asistente de Diseño de Experimentos.
- ✚ Se abrirá una ventana en donde se selecciona 1) Definir respuestas. En esta nueva ventana se coloca el número de respuestas, nombre y unidades (pH, Mucoadhesión y Resistencia a la ruptura). Aceptar.
- ✚ Seleccionar en 2) Definir factores exp. En donde se colocan los factores controlables (HEMA, EGDMA), unidad (%) y rango (50-60, 0.5-2 respectivamente). Aceptar.
- ✚ Seleccionar en 3) Seleccionar diseño. En la nueva ventana que se abre seleccionar en Opciones (factores de proceso). Dar aceptar en factorial multinivel. En los niveles de los dos factores colocar “3” y colocar “2” en número de diseño replicado. Aceptar. Aceptar.
- ✚ Seleccionar 7) Guardar experimento.

12.1.2 Análisis de datos

- ✚ Una vez que todos los experimentos hayan sido analizados.
- ✚ Se abre el programa y se abre el archivo guardado en Archivo – Abrir – Abrir StatFolio...
- ✚ En libro de datos se registran los resultados obtenidos en la experimentación.
- ✚ En la ventana de asistente de diseño de experimentos, seleccionar la opción 8) Analizar datos y se da aceptar en la ventana que se abre.
- ✚ La ventana que se abre a continuación muestra cuatro paneles:
 - Resumen de análisis

- Tabla ANOVA
- Gráfico de Pareto estandarizado
- Gráfico de efectos principales

✚ Sacar un 5° panel que será Diagrama de superficie estimada.

12.1.3 Optimización de respuestas

✚ En el programa, en la ventana de Asistente de Diseño de Experimentos. Seleccionar la opción 9) Optimizar respuestas. Aceptar en las dos ventanas que se abren.

✚ El resultado se añadirá a la ventana principal del Asistente de Diseño de Experimentos.

12.2 ANEXO 2: PREPARACIÓN DE SOLUCIÓN NaOH AL 10%

Para preparar 100 mL de la solución:

- ✚ En un vaso de precipitados de 150 mL se pesan 10 g de NaOH.
- ✚ Agregar aproximadamente 50 mL de agua destilada y agitar con una varilla de vidrio. Tener cuidado de que no se caliente la solución.
- ✚ Trasvasar la solución a un matraz volumétrico de 100 mL y aforarlo a la marca con agua destilada.

12.3 ANEXO 3: PREPARACIÓN DE BUFFER DE HEPES A pH= 7.4

- ✚ Para preparar 1 litro de la solución:
- ✚ En un vaso de precipitados de 50 mL pesar 5.958 g de HEPES.
- ✚ Colocar la cantidad pesada de HEPES en un vaso de precipitado de 2 litros.
- ✚ Enjuagar 3 veces el vaso donde se pesó el HEPES con agua destilada y vaciándolo en el vaso de 2 litros.
- ✚ Agregar aproximadamente 900 mL de agua destilada al vaso.

- ✚ Colocarle una barra magnética y ponerlo en agitador magnético hasta que este disuelto.
- ✚ Con una pipeta Pasteur colocar gota a gota NaOH al 10% (anteriormente preparado) hasta llegar a un pH de 7.4.
- ✚ Vaciar el contenido del vaso de precipitado a un matraz volumétrico de 1 litro y aforarlo con agua destilada.

12.4 ANEXO 4: PROTOCOLO DE VALIDACIÓN.

12.4.1 Método de análisis de la dexametasona.

12.4.1.1 BARRIDO ESPECTROFOTOMÉTRICO DE DEXAMETASONA.

Se realiza para obtener la longitud de onda máxima a la que la dexametasona absorbe, así que se realiza el barrido de 200 a 900 nm (ilustración 46) en el espectrofotómetro Dynamica HALO, para ello se prepara una solución de 20 µg/mL:

- ✚ Se pesó aproximadamente bien conocido 25 mg de dexametasona en un vaso de precipitado.
- ✚ Se disuelve con aproximadamente 10 mL de agua destilada y se agrega a un matraz volumétrico de 100 mL.
- ✚ Por triplicado, se lava el vaso con aproximadamente 5 mL de agua destilada, agregando los lavados al mismo matraz.
- ✚ Aforar a la marca con agua destilada.
- ✚ Agitar para homogeneizar la solución.
- ✚ Se toman 2 mL con una pipeta volumétrica y se colocan en un matraz volumétrico de 25 mL, aforándolo después a la marca con agua destilada.
- ✚ Agitar para homogeneizar la solución.
- ✚ Realizar el barrido en el espectrofotómetro de 200 a 900 nm.

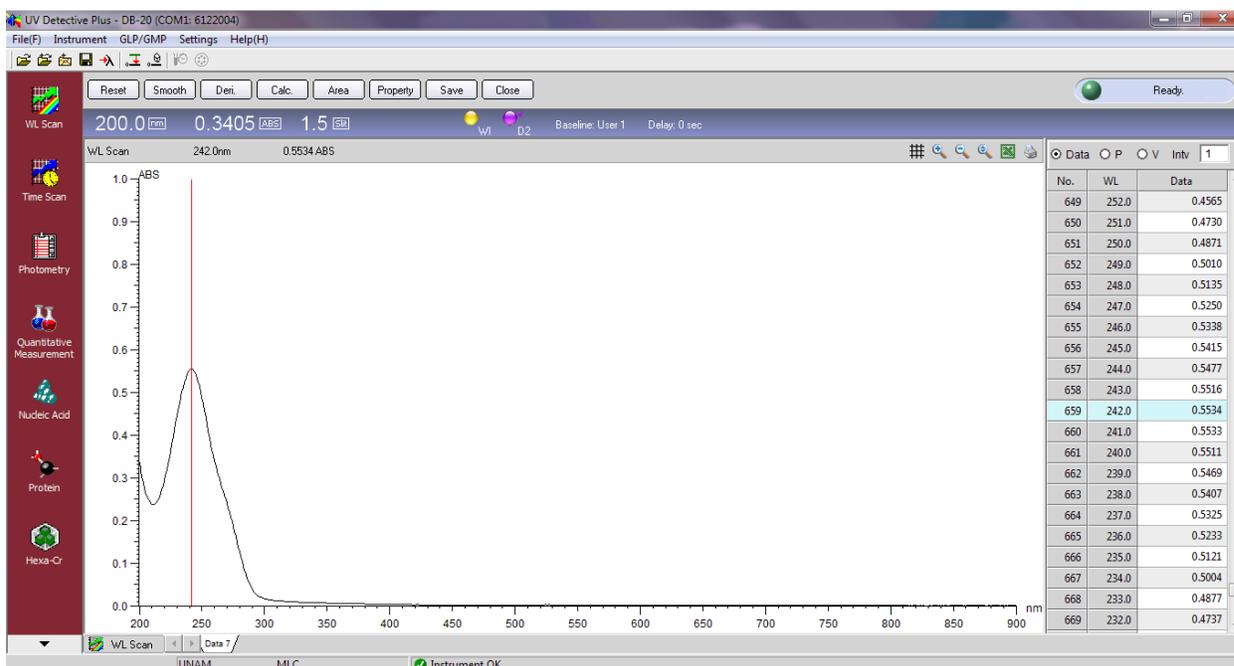


Ilustración 46: Barrido espectrofotométrico de la dexametasona (20 µg/mL)

12.4.1.2 PREPARACIÓN DE UNA SOLUCIÓN STOCK 250 µG/ML

Esta solución servirá para la preparación de la curva de calibración:

- ✚ Se pesó aproximadamente bien conocido 25 mg de dexametasona en un vaso de precipitado.
- ✚ Se disuelve con aproximadamente 10 mL de agua destilada y se agrega a un matraz volumétrico de 100 mL.
- ✚ Por triplicado, se lava el vaso con aproximadamente 5 mL de agua destilada, agregando los lavados al mismo matraz.
- ✚ Aforar a la marca con agua destilada.
- ✚ Agitar para homogeneizar la solución.
- ✚ Se toman 2 mL con una pipeta volumétrica y se colocan en un matraz volumétrico de 25 mL, aforándolo después a la marca con agua destilada.
- ✚ Agitar para homogeneizar la solución.

12.4.1.3 PREPARACIÓN DE LA CURVA DE CALIBRACIÓN DE LA DEXAMETASONA.

- ✚ Preparar la solución stock 250 µg/mL según el punto 12.4.1.2.
- ✚ Con pipetas volumétricas de 1, 2, 3, 4, y 5, tomar alícuotas y agregarlas a matraces volumétricos de 25 mL.
- ✚ Llevar a la marca de aforo con agua destilada y agitar para homogeneizar.
- ✚ Estas soluciones son los puntos de la curva de calibración con concentraciones de 10, 20, 30, 40 y 50 µg/mL.
- ✚ Leer la respuesta analítica en el espectrofotómetro.

12.4.2 Validación del método analítico

Para este protocolo de validación se evaluaron los parámetros de acuerdo con la Guía de Validación de Métodos Analíticos editada por el Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos, A. C.

12.4.2.1 CONDICIONES DEL ANÁLISIS

Realizar el análisis por espectrofotometría UV-VIS en el equipo Dynamica HALO DB-20 a una longitud de onda 242 nm, utilizando como blanco agua destilada.

12.4.2.2 CRITERIOS DE ACEPTACIÓN

- ✚ **Precisión del sistema:** % C.V. de la respuesta analítica debe ser $\leq 1.5\%$.
- ✚ **Linealidad del sistema:** El valor de r^2 de la relación entre la concentración y la respuesta analítica debe ser ≥ 0.98 y el IC (β_1) no debe incluir el cero.
- ✚ **Precisión del método:** El % C.V. del contenido químico menor al 3%.
- ✚ **Linealidad del método:** el valor de la r^2 de la relación cantidad adicionada vs cantidad recuperada debe ser $r^2 > 0.98$, el IC (β_1) debe incluir la unidad y el %C.V. no debe ser mayor al 3%. Según el porcentaje de recobro el IC (μ) debe incluir el 100% o el promedio aritmético del % de recobro debe incluirse en el intervalo de 97-103% con un %C.V. no mayor de 3%.

✚ **Exactitud y repetibilidad del método:** El IC (μ) debe incluir el 100% o el promedio aritmético del % de recobro se debe incluir en el intervalo de 97-103%. El %C.V. del porcentaje de recobro no debe ser mayor de 3%.

12.4.2.3 PRECISIÓN DEL SISTEMA

De una solución stock 250 $\mu\text{g/mL}$ aproximadamente (ver punto 12.4.1.2) tomar una alícuota de 2 mL con una pipeta volumétrica y colocarla en un matraz volumétrico de 25 mL y aforar con agua destinada. Realizar por sextuplicado Donde:

Peso exacto del P.A.: 0.0253 g.

Concentración de la muestra: 20.24 $\mu\text{g} / \text{mL}$.

Tabla 19: Resultados de la evaluación de precisión del sistema.

Muestra	Absorbancia
1	0.5647
2	0.5583
3	0.5645
4	0.5625
5	0.5553
6	0.5631
\bar{X}	0.5614
S	0.00378
% C.V.	0.67

Se acepta

12.4.2.4 LINEALIDAD DEL SISTEMA

Por triplicado, preparar la curva de calibración de la dexametasona según el punto 12.4.1.3. Reportar la relación entre la concentración y la respuesta analítica obteniendo (ilustración 47).

Tabla 20 : Resultados de la concentración y la respuesta analítica para la linealidad del sistema.

Concentración de sol. Stock 254 $\mu\text{g/mL}$				Absorbancia		
Muestra	Alícuota (mL)	Aforo (mL)	[Muestra] $\mu\text{g/mL}$	Curva 1	Curva 2	Curva 3
1	1	25	10.28	0.2774	0.2826	0.289
2	2	25	20.56	0.5522	0.5622	0.5558
3	3	25	30.84	0.8218	0.8352	0.8232

4	4	25	41.12	1.1042	1.1022	1.0976
5	5	25	51.4	1.3588	1.3654	1.3686

Se realiza el análisis de datos calculando el coeficiente de absorción molar, también conocida como el coeficiente de extinción molar, representado con la letra ϵ , que es la absorbancia / concentración, esto para poder calcular el r^2 y el IC (β_1).

Tabla 21: Análisis de resultados de la concentración y la respuesta analítica.

Curva	Nivel	Abs/Conc = ϵ
1	1	0.02698
	2	0.02686
	3	0.02665
	4	0.02685
	5	0.02644
2	1	0.02749
	2	0.02734
	3	0.02708
	4	0.02680
	5	0.02656
3	1	0.02811
	2	0.02703
	3	0.02669
	4	0.02669
	5	0.02663
	\bar{X}	0.02695
	S	0.0004304
	%C.V.	1.60

Tabla 22: Criterios de aceptación de la linealidad del método.

Parámetros estadísticos	Resultado	Criterio de aceptación	Observación
r^2	0.9998	$r^2 \geq 0.98$	Se acepta
b_1	0.0263		
$t_{0.975, n-2}$	2.16		
S_{b_1}	0.0004304		
I.C. superior	0.02723	IC (β_1) no debe incluir el cero	Se acepta
I.C. inferior	0.02537		

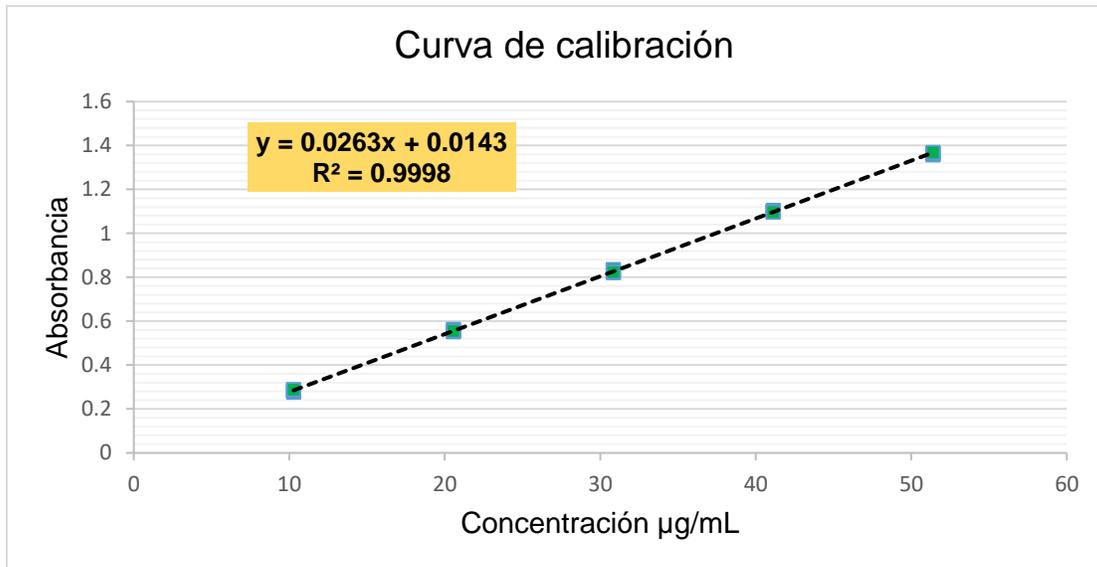


Ilustración 47: Curva de calibración de la dexametasona

12.4.2.5 PRECISIÓN DEL MÉTODO

Se analiza por triplicado el contenido químico de una muestra de una lentilla en dos días diferentes y por dos analistas diferentes, resultados y criterios de aceptación en la tabla 23.

Tabla 23: Resultados de precisión del método, en dos días y con dos analistas diferentes.

Día	Analista	Muestra	Absorbancia	Concentración recuperada (µg/mL)	Cantidad recuperada (mg)
1	1	1	0.7736	28.8707	0.72177
		2	0.7861	29.3460	0.73365
		3	0.7798	29.1065	0.72766
	2	4	0.7957	29.7110	0.74278
		5	0.7925	29.5894	0.73973
		6	0.8121	30.3346	0.75837
2	1	7	0.8146	30.4297	0.76074
		8	0.8065	30.1217	0.75304
		9	0.8427	31.4981	0.78745
	2	10	0.8356	31.2281	0.78070
		11	0.8271	30.9049	0.77262
		12	0.8422	31.4791	0.78698
Se acepta				\bar{X}	0.75546
				S	0.02293
				% C.V.	3.03

12.4.2.6 LINEALIDAD DEL MÉTODO

La linealidad del método se evaluó mediante la preparación de 3 concentraciones de placebos cargados entre un intervalo de 80, 100 y 120%, analizados por triplicado. En la tabla 24 se muestran los resultados y en la tabla 25 los parámetros estadísticos de aceptación.

Tabla 24: Resultados de linealidad del método.

Nivel de Con. (%)	Muestra	Abs.	Con. adicionada (µg/mL)	Con. recuperada (µg/mL)	Cantidad adicionada (mg)	Cantidad recuperada (mg)	% Recobro	
80	1	0.6711	24.20	24.9734	0.605	0.6243	103.20	
	2	0.6689	24.20	24.8897	0.605	0.6222	102.85	
	3	0.6802	24.20	25.3194	0.605	0.6330	104.63	
100	1	0.8281	30.80	30.9430	0.770	0.7736	100.46	
	2	0.8467	30.80	31.6502	0.770	0.7913	102.76	
	3	0.8163	30.80	30.4943	0.770	0.7624	99.01	
120	1	0.9769	36.40	36.6008	0.910	0.9150	100.55	
	2	0.9508	36.40	35.6084	0.910	0.8902	97.83	
	3	0.9864	36.40	36.9620	0.910	0.9240	101.54	
							X̄	101.425
							S	2.17075

Tabla 25: Criterios de aceptación de la linealidad del método.

Parámetros estadísticos	Valor obtenido	Criterio de Aceptación	Observación
r^2	0.9883	$R \geq 0.98$	Se acepta
Pendiente	0.9715	$m = 1$	Se acepta
Intercepto	0.0264	$b = 0$	Se acepta
%C.V.	1.98	$CV \leq 3\%$	Se acepta
IC _(B1) pendiente	0.8769 a 1.0660	IC _(B1) debe incluir la unidad	Se acepta
IC _(B0) Intercepto	-0.0466 a 0.0664	IC _(B0) debe incluir el cero	Se acepta
IC _(µ)	99.18 a 102.24	IC _(µ) debe incluir el 100%	Se acepta

12.4.2.7 EXACTITUD Y REPETIBILIDAD DEL MÉTODO

Para evaluar la exactitud y la precisión del método se analizaron tres concentraciones diferentes de placebos cargados (80, 100 y 120%), por sextuplicado, y se evalúa el % de recobro. En la tabla 26 se muestran los resultados y en la tabla 27 los parámetros estadísticos de aceptación.

Tabla 26: Resultados y criterios de aceptación para exactitud y repetibilidad del método.

Nivel de Con. (%)	Muestra	Abs.	Con. adicionada (µg/mL)	Con. recuperada (µg/mL)	% Recobro
50	1	0.4096	15.2	15.0304	98.88
	2	0.4118	15.2	15.1141	99.43
	3	0.4165	15.2	15.2928	100.61
	4	0.4373	15.2	16.0837	105.81
	5	0.3986	15.2	14.6122	96.13
	6	0.3906	15.2	14.3080	94.13
100	1	0.7926	30.1	29.5932	98.32
	2	0.8035	30.1	30.0076	99.69
	3	0.7916	30.1	29.5551	98.19
	4	0.8129	30.1	30.3650	100.88
	5	0.8012	30.1	29.9202	99.40
	6	0.7964	30.1	29.7376	98.80
150	1	1.1756	45.4	44.1559	97.26
	2	1.1689	45.4	43.9011	96.70
	3	1.2165	45.4	45.7110	100.69
	4	1.2069	45.4	45.3460	99.88
	5	1.1987	45.4	45.0342	99.19
	6	1.1895	45.4	44.6844	98.42
				\bar{X}	99.02
				S	2.41061498

Tabla 27: Criterios de aceptación de la Exactitud y repetibilidad del método.

Parámetros estadísticos	Valor obtenido	Criterio de Aceptación	Observación
%C.V.	2.43	$CV \leq 3\%$	Se acepta
IC(μ)	97.83 a 100.22	IC(μ) debe incluir el 100%	Se acepta