

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIA QUÍMICAS Y FARMACIA

“EVALUACIÓN Y FORMULACIÓN DE FORMAS DE
DOSIFICACIÓN A BASE DE DICLOFENACO DIETILAMINA,
PARA USO TÓPICO”

Informe de Tesis

Presentado por

Daniel Angel Rayo Torres

Para optar al título de

Químico Farmacéutico

Guatemala, Junio de 2006.

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIA QUÍMICAS Y FARMACIA

“EVALUACIÓN Y FORMULACIÓN DE FORMAS DE
DOSIFICACIÓN A BASE DE DICLOFENACO DIETILAMINA,
PARA USO TÓPICO”

Daniel Angel Rayo Torres

Químico Farmacéutico

Guatemala, Junio de 2006.

Junta Directiva

M. Sc. Gerardo Leonel Arroyo Catalán	Decano
Licda. Jannette Sandoval Madrid de Cardona	Secretaria
Licda. Gloria Elizabeth Navas Escobedo	Vocal I
Licda. Liliana Vides de Urizar	Vocal II
Licda. Beatriz Eugenia Batres de Jiménez	Vocal III
Br. Juan Francisco Carrascoza Mayén	Vocal IV
Br. Susana Elizabeth Aguilar Castro	Vocal V

Dedico esta tesis a:

Dios, Mis padres y hermanos,

 Mi esposa y mis hijos,

 Mi familia

Colegas y amigos que me estiman,

 La Universidad de San Carlos
 La Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia

AGRADECIMIENTO.

A Licda. Grete Cifuentes:

Por su motivación y colaboración para realizar este trabajo.

A Lic. Estuardo Serrano *Ms.C.*

Por su valiosa y profesional asesoría.

A Licda. Lucrecia Martínez:

Por su apoyo en la revisión del presente trabajo.

A Licda. Lilián Irving Antillón *Ms.A.*

Por su comprensión y aprobación por parte de la Escuela de Química Farmacéutica.

INDICE

CONTENIDO	PAGINA
1. RESUMEN	2
2. INTRODUCCIÓN	3
3. ANTECEDENTES	5
4. JUSTIFICACIÓN	11
5. OBJETIVOS	13
6. HIPÓTESIS	15
7. RESULTADOS	16
8. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	25
9. CONCLUSIONES	29
10. RECOMENDACIONES	31
11. BIBLIOGRAFÍA	32
12. ANEXOS	34

1. RESUMEN

El estudio comparativo para formulaciones de distintas formas farmacéuticas son necesarios para establecer diferencias de complejidad de procesos, costos y disponibilidad de materias primas. El presente estudio de formulaciones trató de las comparaciones entre tres formulaciones de geles tópicos conteniendo Diclofenaco dietilamina como principio activo, y utilizando tres distintos agentes gelantes: Poloxámero F-127, Cetareth-30 y Carbómero 9-40.

Se trabajaron tres formulaciones distintas con los agentes gelantes, evaluando al final las características de: transparencia, consistencia, untuosidad y complejidad de proceso. Por último se presentó una comparación en los costos de las pruebas realizadas. Las evaluaciones fueron visuales y cualitativas. Los resultados establecieron que el Cetareth-30 presentó las mejores cualidades físicas evaluadas y la complejidad del proceso se calificó como la más alta. El Carbómero 9-40 proporcionó un gel con una untuosidad baja y un proceso simple. El Poloxámero F-127 dio un gel con pocas ventajas físicas, con un proceso de preparación y llenado de muchos cuidados. El gel con las mejores cualidades fue el que se formuló con Cetareth-30.

El objetivo fue realizar pruebas comparativas, realizando un trabajo de investigación y una parte práctica, con el fin de formular cualquier forma farmacéutica que pueda iniciar o mejorar la práctica del Químico-farmacéutico en el campo de la formulación, optimizando al máximo los recursos económicos, de materias primas y equipos disponibles para tener una formulación que sea de calidad y costos razonables.

2. INTRODUCCIÓN

Dentro de la práctica profesional del Químico Farmacéutico se encuentra el campo de la formulación de productos nuevos, los cuales deben ser garantizados en cuanto a actividad terapéutica y calidad física del producto terminado. Esto se logra con la formación teórica durante los cursos que proporciona la carrera. Luego, el complemento de esa formación lo encuentra el profesional, cuando puede aplicar y poner en práctica los conocimientos adquiridos propiamente en la industria.

Es entonces, cuando se tiene la oportunidad de innovar, crear y mejorar formas farmacéuticas de varios tipos, según sea el caso. Los campos de la aplicación de la farmacotecnia son extensos y con muchas variables propias de cada uno. Debido a esto, el presente trabajo, se delimita al campo de semi-sólidos y más específicamente a las formulaciones de uso tópico en forma de gel. En este caso en particular, se utilizó el Diclofenaco dietilamina, que es un agente antiinflamatorio no esteroide con un perfil de absorción muy bueno, siempre y cuando la formulación del gel proporcione las condiciones ideales para que el principio activo tenga una eficaz acción terapéutica.

Como punto de partida, entonces nos basamos en la necesidad de aportar datos que apoyen el aprendizaje profesional del Químico Farmacéutico y datos sobre las ventajas y desventajas de formular en tres distintas formas un mismo principio activo.

Para el cumplimiento del propósito de este trabajo, se usaron tres tipos de agentes gelantes, con los que se evaluaron las características de proceso y de producto terminado, con el fin de determinar la forma más recomendable para formular un gel específico. Esto no significa que las tres formas de preparación sean buenas o malas, cada una presenta características propias, las cuales fueron evaluadas por medio del estudio comparativo realizado para definir la mejor manera de preparar el gel.

El estudio comparativo sirvió para establecer las diferencias entre las características de las tres fórmulas ensayadas, en cuanto a consistencia, transparencia, untuosidad y complejidad de proceso. Cada formulación mostró que posee un grado de dificultad propio y de acuerdo a eso, los resultados indicaron que cada agente gelante proporciona cualidades diferentes a los geles terminados, siendo el Cetareth -30 el que mejor resultado proporcionó al gel terminado que sirvió de vehículo al Diclofenaco dietilamina.

Los estudios comparativos de formulaciones ayudan al profesional a usar todos los recursos con que cuenta, con el fin de proporcionar finalmente, una forma farmacéutica de buenas cualidades. Esto es importante ya que en el campo de formulación se pueden desarrollar medicamentos de buena calidad, así como también de bajo costo que sean accesibles a la población. De allí la importancia de que el Químico Farmacéutico, tenga una buena preparación en este campo para aportar a través de la industria farmacéutica nacional especialmente, medicamentos eficaces y económicos. Además, que desarrolla un sentido de responsabilidad y de investigación para aportar beneficios a la población en el mantenimiento de la salud.

3. ANTECEDENTES

3.1 Geles: son preparaciones semisólidas traslúcidas o transparentes, que consisten en la solución o dispersión de uno o más principios activos en una adecuada base hidrofílica o hidrofóbica. Se elaboran con la ayuda de adecuados agentes gelantes, dependiendo el caso. Usualmente, los geles exhiben propiedades de flujo pseudoplástico y pueden fabricarse usando polímeros sintéticos o semi-sintéticos con un alto grado de polimerización y que poseen valores relativamente altos de rendimiento y baja viscosidad. Los geles frecuentemente son no grasos y se aplican por lo general externamente. El término de “gel” se ha aplicado también en farmacia para designar algunas suspensiones de uso oral, por ejemplo, gel de hidróxido de aluminio. Así como también se ha iniciado su uso como vehículo para liberación de anestésicos, espermicidas y agentes dermatológicos, como lubricantes de guantes e instrumental, como formadores de película en ensayos de parches, y para mejorar la conductividad de electrodos. Los geles se usan como lubricantes de catéteres para ser introducidos en órganos internos, con el requerimiento de que sean estériles. Como vehículos para principios activos solubles en agua, los geles son ideales por su alto contenido de agua, factor que disminuye la aparición de reacciones alérgicas. Los productos son suaves y elegantes, y producen un efecto refrescante por la evaporación de agua sobre la piel; también pueden secarse dejando una película. Estas películas se adhieren bien a la piel y se remueven fácilmente lavando con agua. Las películas que contienen gelatina no se remueven tan fácilmente. Al formular geles hidrofílicos con principios activos insolubles se tiene la limitación que se obtienen productos que pueden ser opacos y

poco suaves. Los líquidos no acuosos también pueden ser transformados a geles. Por ejemplo, la parafina líquida se puede “gelar” con polietileno de baja densidad, formando una base de ungüento. Los geles suavizantes de parafina líquida se pueden obtener usando sílice coloidal. Los aceites vegetales forman geles con estearato de aluminio, y los derivados de celulosa son usados como agentes gelantes para mezclas de etanol y propilenglicol (1).

3.2 El Diclofenaco dietilamina: ($C_{18}H_{22}Cl_2N_2O_2$), de peso molecular 369.3, es un polvo de color blanco a beige suave. Poco soluble en agua y en acetona. Muy soluble en alcohol y metil alcohol. El pH de una solución de 1% en alcohol al 10% esta entre 6.4 a 8.4. (2) Es un antiinflamatorio y analgésico de tipo no esteroideo, del grupo de los ácidos arilacéticos (fenilacéticos), que actúa impidiendo la síntesis de prostaglandinas y otros prostanoides, mediante la inhibición competitiva y reversible de la ciclooxigenasa (3). La equivalencia de potencia es de 1 g de Diclofenaco base equivalen a 1.16 g. de Diclofenaco dietilamina. Es absorbido rápidamente cuando se da por solución oral, supositorios rectales o inyección intramuscular. Se absorbe lentamente cuando se da en tabletas con recubierta entérica, especialmente cuando se da junto con los alimentos. El Diclofenaco se absorbe bien por vía percutánea; penetra el fluido sinovial y sus concentraciones se mantienen, aún cuando la concentración plasmática ya es baja. Las indicaciones para su uso tópico son en procesos caracterizados por dolor e inflamación, tales como: artrosis, trastornos músculo-esqueléticos agudos y post-traumáticos, incluyendo tendinitis, tenosinovitis, periartrosis, esguinces, tortícolis, luxaciones y

dolores lumbares. La aplicación del gel es de uso externo exclusivamente; no deben usarse vendajes oclusivos. Los geles se aplican friccionando suavemente hasta que no queden residuos aparentes sobre la piel. Se aplican sobre la zona afectada y dependiendo de la extensión de la misma una dosis de 2 a 4 gramos de gel, tres o cuatro veces al día. Se pueden utilizar en niños mayores de 6 años. Sus efectos secundarios pueden ser: irritación local ligera o moderada, enrojecimiento, erupción cutánea, picor y reacciones locales similares en el punto de aplicación. No hay riesgo de intoxicación, por ser de uso tópico. Entre sus contraindicaciones está que no debe usarse en pacientes con hipersensibilidad previa al diclofenaco. Puede haber sensibilidad cruzada con ácido acetilsalicílico y otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos. No aplicar en pacientes a quienes el ácido acetilsalicílico y otros antiinflamatorios no esteroideos, les producen rinitis, asma, angioedema y urticaria (4).

3.3 Agentes Gelantes: los utilizados en el presente estudio son propuestos por sus costos bajos y la disponibilidad en el mercado. La información que hay es escasa, pero las referencias consultadas proporcionan la siguiente información:

3.3.1 Los carbómeros: son polímeros de carboxi-vinil de alto peso molecular, con extensiones de cadena enlazadas por poli-alquil-sucrosa. La definición técnica de carbómero es: “es un homopolímero de ácido acrílico encadenado con un alil éter de pentaeritritol, y un alil éter de sucrosa, o un alil éter de propileno” (5). Una dispersión acuosa de 1% tiene un pH aproximado de 3, y forma geles cuando se neutraliza con una base adecuada. La viscosidad se reduce en valores de pH menores de 3 y mayores de 12. Concentraciones relativamente bajas de

carbómero son normalmente suficientes para producir un gel. Para geles lubricantes, las concentraciones típicas son de 0.3% a 1%; para geles medicados usualmente 0.5% a 2%. Los geles acuosos de carbómero son transparentes; geles similares pueden formarse con etanol, glicoles y otros solventes orgánicos, siempre y cuando se utilice una adecuada base para neutralización. Durante la preparación, las precauciones son necesarias para evitar la inclusión de burbujas las cuales pueden causar oxidación en presencia de luz. Se pueden asociar con agentes antioxidantes, agentes quelantes (como el edetato disódico) y agentes antimicrobianos. Las propiedades reológicas de los geles de carbómero se mantienen a elevadas temperaturas y bajo condiciones de esterilización por vapor; debido a ello, son usados ampliamente en productos estériles. Los efectos adversos sobre la viscosidad producida por la esterilización por irradiación, pueden ser reducidos por la inclusión en la formulación de un 5% a 10% de etanol. (1)

3.3.2 Los poloxámeros son polímeros formados por la unión de bloques moleculares de polioxietileno – polioxipropileno, considerados como un éter polimérico. Como agente gelante utilizado para el presente estudio, el Poloxamer F-127 (Lutrol F-127, Pluronic F-127), son formadores de geles transparentes e incoloros, térmicamente reversibles cuando se formulan con agua a concentraciones de 20% a 30%. Otros grados de poloxámeros han sido mezclados y copolimerizados para formar hidrogeles con cadenas de moléculas tridimensionales (1). El poloxámero F-127 es un polvo blanco de consistencia cerosa, casi sin olor ni

sabor. Es soluble en agua y mezclas de alcohol y agua, pero es insoluble en dietiléter, parafina sólida y aceites grasos. Este poloxamer está indicado para el uso como agente pegajoso (en geles fijadores para el pelo), agente gelante, coemulsificante y agente para dar cuerpo en cremas y emulsiones líquidas. Tiene aplicación también como solubilizante para ciertas sustancias activas y aceites esenciales usados en preparaciones farmacéuticas y cosméticas. Las preparaciones con Poloxamer F-127 pueden realizarse por proceso en frío o proceso en caliente, ambos con iguales resultados, pero con menos probabilidades de formar burbujas en el proceso en frío. (7)

3.3.3 El Cetareth-30 tiene como definición técnica: “es el polietilenglicol éter del alcohol cetárico, que tiene como conformación molecular la siguiente fórmula: $R (OCH_2CH_2)_n OH$, en la cual R representa la mezcla de grupos alquilo derivado de alcohol cetárico y estearílico, n representa el valor nominal de moles de óxido de etileno que tiene la cadena. Para nuestro caso el Cetareth-30, el valor de n , es de 30 moles. Está catalogado en la clase química como: alcohol alcoxlado (5). El Cetareth-30 pertenece al grupo de los emulsionantes no iónicos del tipo aceite en agua. Es apropiado, solo o en combinación con otros emulsionantes, para la elaboración de cremas y emulsiones líquidas. Debido a su carácter no iónico, el Cetareth-30 hace posible la incorporación de sustancias catión-activas sin que haya que temerse una reacción entre éstas y el emulsionante. Como consecuencia de su hidrofilia, es especialmente apropiado

para la elaboración de preparados transparentes en forma de gel, de estructura semi-líquida o cremosa. Mediante la adición de un componente oleoso hidrófilo como por ejemplo el PEG-7-gliceril cocoato, puede reducirse considerablemente la cantidad de emulsionante, que normalmente se utiliza en los geles. Según la consistencia deseada, la cantidad de empleo de Cetareth-30 puede estar entre el 10 al 15%; se le pueden incorporar hidrocarburos y otros compuestos oleosos como octildodecanol, miristato de isopropilo o decil-oleato, entre ellos. La elaboración solo varía de los métodos corrientes, en que para conseguir preparados en forma de gel se precisa de una temperatura de preparación de aproximadamente 90°C. A la fase grasa fundida a esta temperatura se le añade la fase acuosa calentada a la misma temperatura. El gel obtenido se agita hasta su enfriamiento a 60°C, finalizando la agitación con el fin de evitar la incorporación de aire en el proceso de enfriamiento. El producto se suministra en forma de escamas blancas hasta ligeramente amarillentas. Es un producto emulsionante de uso universal, para emulsiones cosméticas y farmacéuticas del tipo aceite en agua y para geles transparentes (7).

No se encontraron referencias escritas de estudios comparativos de formulaciones de geles, ni de otra forma farmacéutica, en la información bibliográfica disponible en nuestro país.

4. JUSTIFICACIÓN

La formación del Químico Farmacéutico incluye el conocimiento de los elementos que debe usar en la formulación de productos de todo tipo, primero de una forma teórica, y luego, la más importante, de forma práctica en la que se cumpla el objetivo de elaboración de un medicamento de buena calidad.

Particularmente la Facultad de Farmacia a través del Departamento de Farmacia Industrial, es la entidad encargada y responsable de la formación del futuro Farmacéutico que se desarrollará en industria. Cualquier aporte bibliográfico que ayude en este sentido servirá, en mucho, para que el alumno a pesar de las limitaciones con las que se enfrenta durante los cursos prácticos, tenga a la mano estudios que sirvan de guía o referencia y que le encaminen a desarrollar sus propias investigaciones de productos farmacéuticos.

Los geles, en la actualidad son una forma farmacéutica de apariencia agradable y adecuada para ser usados como vehículos de principios activos solubles con acción terapéutica a nivel dermatológico o tópico. Sin embargo, su uso está un poco limitado en cuanto a formulaciones medicamentosas, ya que no se tiene mucha información bibliográfica de este tema y en este campo y es por eso que consideramos que no ha tenido mucho auge en nuestro país. Los agentes gelantes reconocidos son más bien usados para productos cosméticos y no para medicamentos.

De aquí surgió que la intención del presente estudio de hacer formulaciones para comparar tres agentes gelantes: Cetareth-30, Poloxamer F-127 y Carbómero 9-40, los cuales se encuentran en el mercado nacional a precios accesibles, y establecer entre ellos el que ofrezca las mejores características en cuanto a soportar determinado método de fabricación, tiempo y facilidad de uso para la obtención de un producto farmacéutico final.

Se escogió el Diclofenaco dietilamina, antiinflamatorio no esteroide, pues es una sal que presenta una buena solubilidad que se presta para que se ofrezca en presentaciones por vía tópica, ya que es compatible con el contenido acuoso de los geles y porque su acción farmacológica hace que se necesite en sitios específicos del cuerpo y por vía externa.

5. OBJETIVOS.

5.1 General:

Establecer un patrón de formulación comparativo, para que el químico farmacéutico cuente con una referencia para la formulación de geles con principios activos usados a nivel farmacéutico.

5.2 Específicos:

5.2.1 Establecer de un método en el que se comparen tres opciones de formulación para geles con principios activos terapéuticos.

5.2.2 Evaluar los resultados obtenidos de la comparación entre formulaciones de una manera funcional, para encontrar la mejor vía de formular cualquier producto, tomando en cuenta factores como complejidad del proceso, equipo necesario, costos, presentación final y buena estabilidad del producto terminado.

5.2.3 Ilustrar sobre los agentes gelantes disponibles en plaza y que son usados para fabricar geles farmacéuticos y cosméticos.

5.2.4 Conocer procedimientos de preparación de geles tópicos con principio activo, usando varios agentes gelantes.

5.2.5 Establecer un modelo de referencia para hacer estudios comparativos de formulaciones de cualquier forma farmacéutica que se fabrique en Guatemala, con el fin de aportar datos de mejores opciones, tanto en el

aspecto terapéutico como en el económico, y así proporcionar a nuestra población medicamentos efectivos y de bajo costo.

- 5.2.6 Fomentar la preparación del Químico Farmacéutico en el desarrollo de formulaciones, en las distintas formas farmacéuticas que se fabrican en nuestro país, para que sea un campo de acción en el desarrollo de su profesión.

6. HIPÓTESIS.

La formulación de geles usando Carbómero 940, Cetearth-30 y Poloxamer F-127 proporciona geles de buena calidad, pero que difieren en complejidad de formulación, proceso, costo y presentación final.

7. RESULTADOS:

7.1 Tabla de Resultados para Poloxámero F-127

	Prueba No.1	Prueba No.2	Prueba No.3	Prueba No.4	Prueba No.5	Prueba No.6
Transparencia	4	4	3	4	4	3
Consistencia	2	2	2	2	2	2
Untuosidad	2	2	2	2	3	3
Complejidad de Proceso	3	3	3	3	3	3

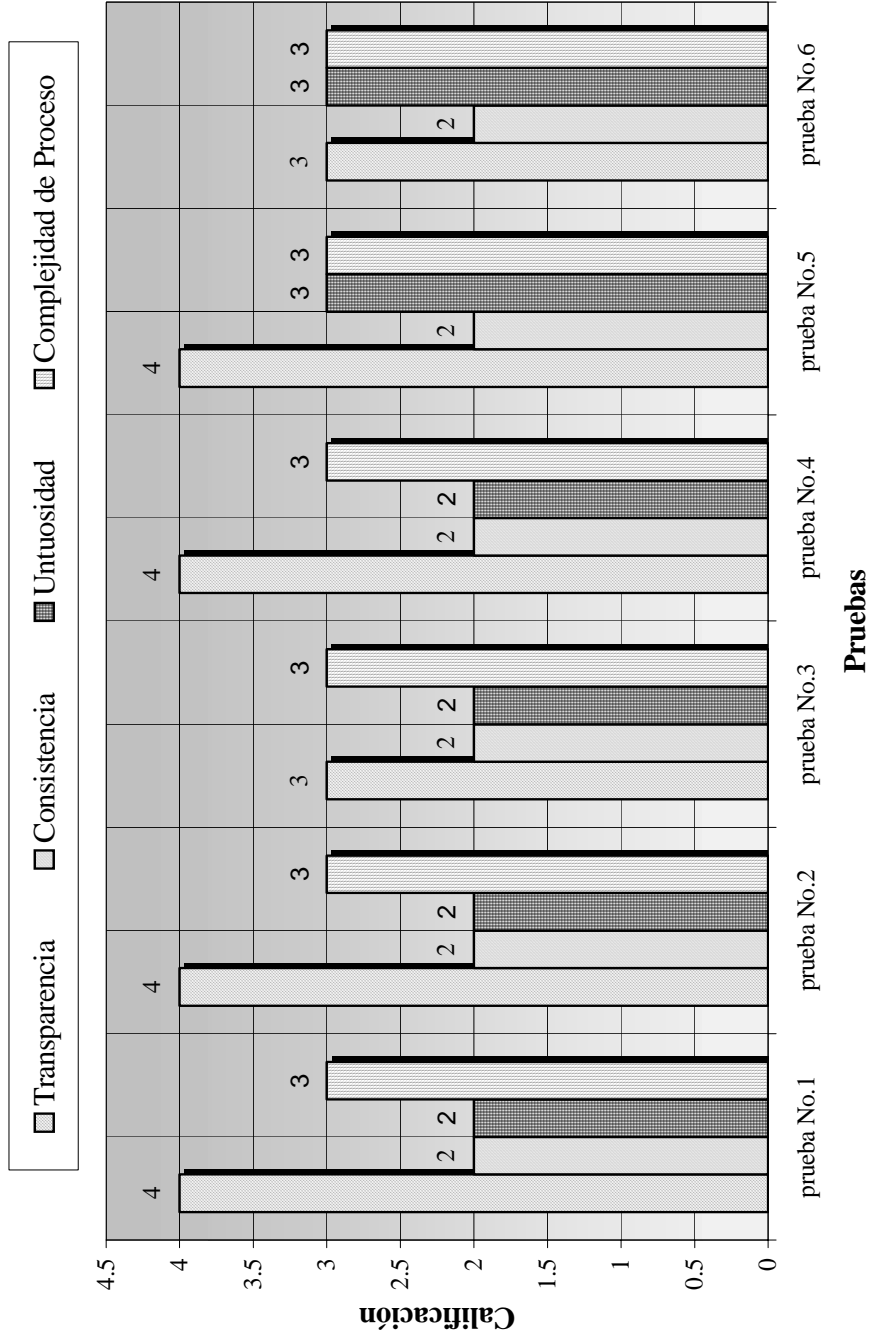
Valores de Evaluación para cualidades Físicas

- 1 = no sirve
- 2 = mala
- 3 = regular
- 4 = buena
- 5 = muy buena

Valores de Evaluación para Complejidad de Proceso

- 1 = muy fácil
- 2 = fácil
- 3 = regular
- 4 = difícil
- 5 = muy difícil

Gráfica de Resultados de las pruebas utilizando Poloxamero F-127 como agente gelante



7.2 Tabla de Resultados para Carbómero 9-40

	Prueba No.1	Prueba No.2	Prueba No.3	Prueba No.4	Prueba No.5	Prueba No.6
Transparencia	2	2	3	3	3	3
Consistencia	4	4	4	4	4	4
Untuosidad	3	3	4	4	4	4
Complejidad de Proceso	2	2	2	2	2	2

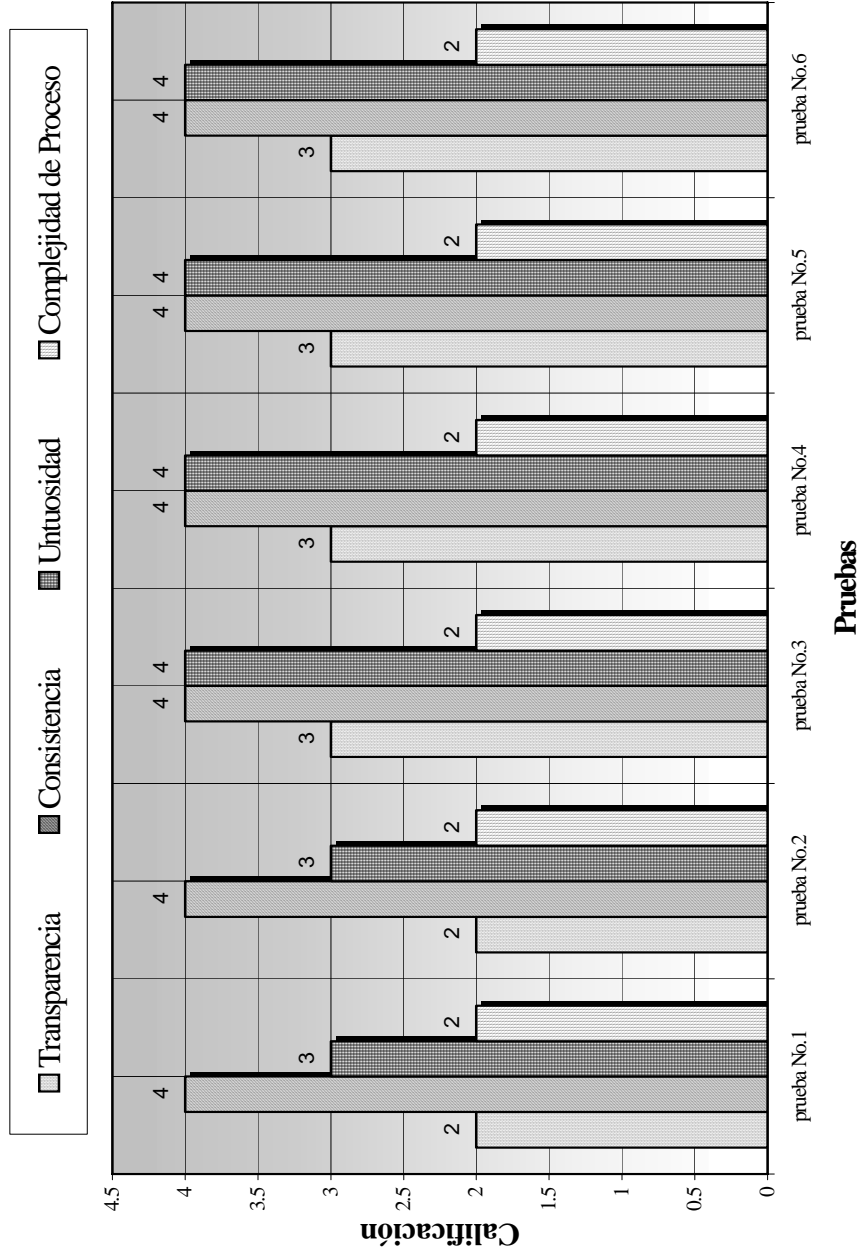
Valores de Evaluación

- 1 = no sirve
- 2 = mala
- 3 = regular
- 4 = buena
- 5 = muy buena

Valores de Evaluación para Complejidad de Proceso

- 1 = muy fácil
- 2 = fácil
- 3 = regular
- 4 = difícil
- 5 = muy difícil

Gráfica de Resultados de las pruebas utilizando Carbónero 9-40 como agente gelante



7.3 Tabla de Resultados para Cetareth-30

	Prueba No.1	Prueba No.2	Prueba No.3	Prueba No.4	Prueba No.5	Prueba No.6
Transparencia	5	5	5	5	5	5
Consistencia	4	4	5	5	5	5
Untuosidad	5	5	4	4	5	5
Complejidad de Proceso	5	5	4	4	4	4

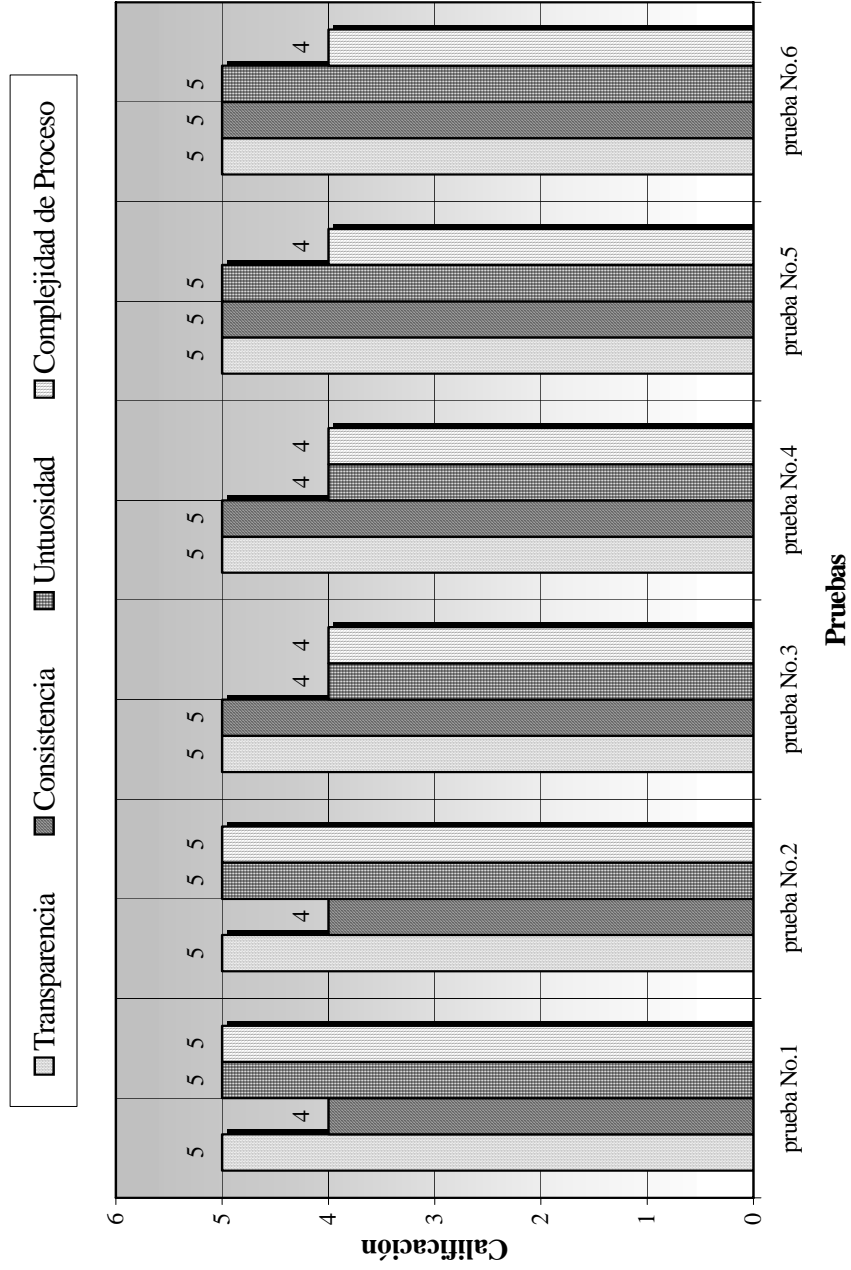
Valores de Evaluación

- 1 = no sirve
- 2 = mala
- 3 = regular
- 4 = buena
- 5 = muy buena

Valores de Evaluación para Complejidad de Proceso

- 1 = muy fácil
- 2 = fácil
- 3 = regular
- 4 = difícil
- 5 = muy difícil

Gráfica de Resultados de las pruebas utilizando Cetareth-30 como agente gelante



7.4 Tabla de Resultados Comparativos entre agentes gelantes utilizados:

	Poloxamero F-127 (Valor Promedio)	Carbómero 9-40 (Valor Promedio)	Cetareth-30 (Valor Promedio)
Transparencia	3.66	3	4.83
Consistencia	2	4	4.66
Untuosidad	2	3.66	4.66
Complejidad de Proceso *	3	2	4.33

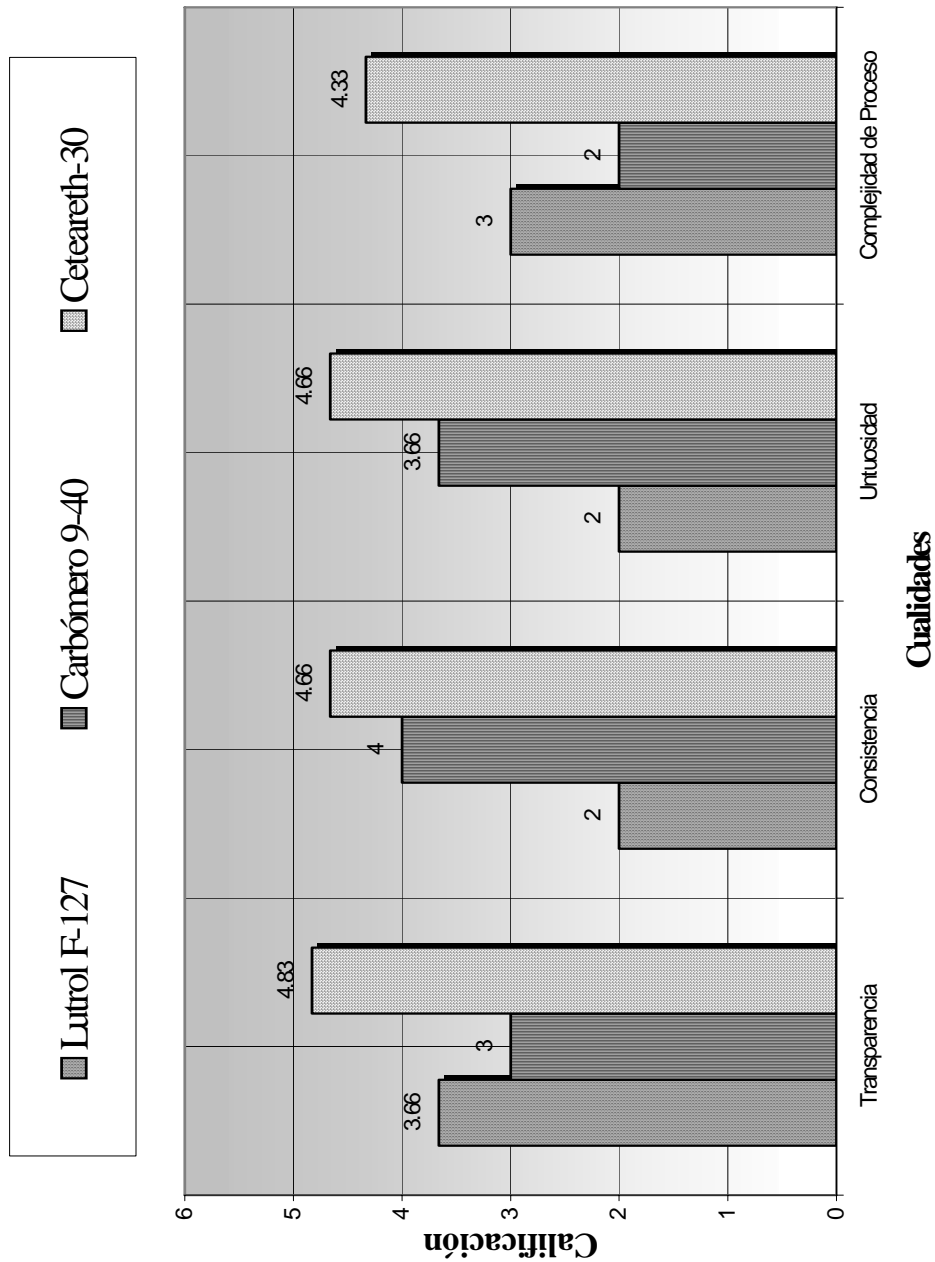
Valores de Evaluación

- 1 = no sirve
- 2 = mala
- 3 = regular
- 4 = buena
- 5 = muy buena

* Valores de Evaluación para Complejidad de Proceso

- 1 = muy fácil
- 2 = fácil
- 3 = regular
- 4 = difícil
- 5 = muy difícil

Tabla de valores promedio de las cualidades evaluadas de cada uno de los agentes gelantes usados



7.5 Tabla de Resultados Comparativos de costos en las formulaciones ensayadas con los tres distintos agentes gelantes utilizados:

	Costo aproximado* por 1 kilo	Diferencia en % con el más económico
Poloxamero F- 127	Q 27.53	53 % +
Ceteareth - 30	Q 22.07	41.3 % +
Carbómero 9-40	Q 12.94	-----

* Los precios son de referencia actuales a diciembre de 2005.

8. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

Los resultados de las pruebas presentaron datos diferentes en los parámetros evaluados de los tres agentes gelantes, de los cuales el Poloxámero F-127 es el que tiene menos ventajas para ser usado como agente gelante, debido a su baja untuosidad y el grado de complejidad del proceso (calificación promedio 3). Esto hace que la formulación del gel no sea la ideal. Por sus características químicas, el producto final deja una sensación pegajosa en la piel después de su aplicación, lo cual no es agradable en un gel medicado. En cuanto a la complejidad del proceso, en la mezcla de las fases I acuosa y la fase II con Poloxámero F-127, el proceso de agitación produce una fuerte inclusión de aire en el producto, formando burbujas de alta tensión superficial, es decir de difícil rompimiento. Se observó que las burbujas que no habían desaparecido cuando la temperatura descendió a 40°C, no desaparecen del gel y que si se insiste en evitarlo, el problema se incrementa. En consecuencia, la presentación del gel se vio afectada por la presencia de burbujas de aire, incluso hasta alcanzar la temperatura ambiente. En cuanto a la consistencia, se obtuvo una calificación promedio = 2, lo que se traduce a un gel líquido viscoso, que no sería adecuado para dosificar el producto y para envasarlo en un tubo de aluminio colapsible. En comparación a los demás agentes gelantes, el Poloxámero F-127 es el que necesita estar en mayor porcentaje en las formulaciones propuestas, utilizando el 20% en la fórmula, con esto se compromete los costos y la dificultad de manejo de esta propuesta de formulación.

Los resultados con el Carbómero 9-40 ofrecieron un producto final con buena presentación en casi todos los parámetros evaluados: cualidades físicas en promedio buenas

y en la complejidad de proceso se colocó dentro de el valor más bajo (calificación = 2). Sin embargo el gel resultante tiene algunas observaciones que hay que hacer notar: la transparencia no es total (calificación = 3), ya que por ser un agente viscosante forma un gel cuando este se humecta, extiende su tamaño molecular para proporcionar una consistencia espesa, y al igual que otros agentes espesantes, proporciona semisólidos no traslúcidos. En su cualidad de consistencia (calificación = 4), el gel obtenido la presentó en forma adecuada para ser envasado en tubo colapsible, pero con la posibilidad de tener un exceso de producto dispensado, si se ejerce mucha presión en el envase; esta situación se puede corregir agregando más Carbómero 9-40, pero con la desventaja que quede mucho residuo en la piel después de su aplicación. La evaluación de la untuosidad fue aceptable (calificación = 3.66), pero se observó que después de aplicar en la piel, deja una capa que tarda mucho tiempo en secar, lo cual no es adecuado ni cómodo, tomando en cuenta la posibilidad de estar en contacto con la ropa. Esto se explica por el alto contenido de fase acuosa que tiene la formulación. Este factor no significa que se absorba más rápido el principio activo, además que en la fórmula no se incluyó un agente emoliente que funcione efectivamente en fase acuosa. Con solo 1.5% de Carbómero 9-40 se obtuvo un gel adecuado y de los tres agentes gelantes utilizados, es el que se usa en menor cantidad, mejorando así la relación costo/beneficio cuando se opta formular con este producto.

En el caso del gel preparado con Cetareth-30, sus cualidades de transparencia, consistencia y untuosidad presentaron valores de 4.83, 4.66 y 4.66, respectivamente. En cambio, en la complejidad de proceso se obtuvo un valor promedio de 4.33, que según la evaluación lo califica como un proceso difícil. La transparencia del gel es excelente, al

punto de poder detectar cualquier tipo de partícula en su interior, y colocado en los beakers de vidrio utilizados, permite una buena visibilidad no importando la cantidad de gel preparado. Su consistencia fue ideal para ser dispensado en tubo colapsible; la temperatura de llenado debe mantenerse en aproximadamente 45-50°C, pues debajo de 40°C se dificulta el proceso porque se va tornando en un semisólido más duro. Al enfriar a temperatura ambiente y después de 36 horas, el gel preparado llega a tener su consistencia final, un gel con apariencia de bloque, pero suave al tacto y al manejo en un tubo colapsible. La consistencia que se debe mantener para un proceso de llenado está en función de una temperatura adecuada para no tener variables de peso. Comparativamente el gel con Cetareth-30, mostró la mejor consistencia de los tres agentes gelantes propuestos, siendo visualmente el más atractivo. Respecto a la untuosidad, la facilidad fue evidentemente mejor, no deja residuos, no mancha y permite frotar con un masaje suave la piel donde se aplicó; después de frotar, desaparece a los 5-10 minutos, sin dejar sensación desagradable en la piel, lo que significa una buena absorción del activo. En el caso de incluir aceites esenciales o fragancias al gel, esta formulación permite hacerlo sin problemas, ya que el gel en este caso se forma por una emulsión O/W que rinde un producto final agradable para su aplicación. En su complejidad de proceso, se observó cierta dificultad para gelar el Cetareth-30, pues debe de trabajarse a una temperatura de 90°C, así como también, la fase acuosa donde va disuelto el activo y los demás excipientes hidrosolubles. Inmediatamente después de unir las fases, se baja la temperatura para llenarlo lo más pronto posible, ya que si es recalentado a más de 65°C, la agitación produce la inclusión de burbujas de aire. La manipulación de la formulación debe hacerse con mucho cuidado, por la temperatura usada en la preparación y el llenado; además se requiere tener equipos

adecuados y la protección del personal idóneos para el proceso, siendo estas razones los factores que hacen difícil trabajar con el Cetareth-30, en comparación a los otras propuestas. Por otro lado, el costo de realizar esta formulación implica mayor inversión en equipo y materias primas.

Con las comparaciones realizadas a los geles obtenidos, también se evaluó tres distintos procesos para la formulación de esta forma farmacéutica, que se explican de la siguiente forma; el Poloxámero F-127 produce geles por efecto de la temperatura alta (75°C) o baja (4°C) en presencia de agua, el Carbómero 9-40 forma geles por formación de polímeros de gran tamaño por la absorción de agua en su estructura, y por último, el Cetareth-30 produce geles con concentraciones de entre 10-30% en una emulsión O/W, en la cuál la consistencia final del gel esta dada por la cantidad del gelante utilizado.

El estudio comparativo arrojó resultados útiles para establecer parámetros de evaluación en procesos de preparación de geles con distintas características químicas, los datos obtenidos permiten recomendar una propuesta de agente gelante y rechazar las otras dos. De acuerdo al planteamiento de la hipótesis se logró llegar a tener geles con características aceptables pero con distintas cualidades físicas y de complejidad de proceso.

9. CONCLUSIONES.

- 9.1 El gel preparado con Poloxámero F-127, que es un poloxámero de mediano peso molecular, fue el agente gelante que presentó menos ventajas físicas en el producto final, así como el proceso de preparación y llenado requiere mucho cuidado para no incluir aire en el gel resultante.
- 9.2 El gel preparado con Carbómero 9-40, que es un polímero de carboxi-vinil de alto peso molecular, mostró buenas cualidades físicas en el producto final con alguna desventaja en su untuosidad y el proceso de preparación fue el menos complejo de las tres propuestas.
- 9.3 El gel preparado con Cetareth-30, que es polietilenglicol éter del alcohol cetearílico, presentó las mejores características físicas en cuanto a transparencia, consistencia y untuosidad. La complejidad de proceso fue la más alta de las tres propuestas.
- 9.4 El diclofenaco dietilamina es un principio activo que no presentó ninguna interferencia o reacción con ninguno de los excipientes utilizados en las tres propuestas de formulación de un gel tópico.
- 9.5 Las formulaciones ensayadas cumplen con los requisitos para preparar geles de aplicación tópica usando Diclofenaco dietilamina de calidad aceptable, pero si tiene diferencias en sus cualidades físicas y en la complejidad de proceso, comprobando de esta manera la hipótesis planteada.
- 9.6 El gel formulado con Poloxámero F-127 es el que mayor costo presentó, con respecto a los excipientes utilizados y por su delicado proceso de fabricación.

- 9.7 Los procedimientos para la elaboración de geles se cumplen usando los tres agentes gelantes propuestos, estableciendo cualitativamente las diferencia en los productos finales de cada uno, así como las diferencias en los procesos y formulaciones.
- 9.8 El modelo de estudio utilizado para la comparación de formulaciones de geles, se puede utilizar en otros tipos de comparaciones de cualquier forma farmacéutica que se necesite formular, ya que su aplicación es cualitativa, permite establecer diferencias entre formulaciones para poder escoger la que mejor convenga en un estudio en particular.
- 9.9 El presente estudio ayuda a fomentar la práctica del desarrollo de formulaciones de distintas formas farmacéuticas, para que el futuro Químico-Farmacéutico tenga un campo de acción y práctica para lograr medicamentos eficaces y seguros para su población.

10. RECOMENDACIONES.

Los estudios comparativos de formulaciones de cualquier forma farmacéutica, son útiles para que el químico-farmacéutico se desempeñe dentro del área de desarrollo de medicamentos eficaces y seguros. También amplía su criterio para poder evaluar las características ideales de un producto específico con el fin de hacer comparaciones de costos, procedimientos y materias primas utilizadas como excipientes.

Por lo anteriormente expuesto, sería recomendable incentivar en los cursos de Farmacia Industrial la práctica del desarrollo de productos nuevos. O bien, siendo más exigente, sería recomendable evaluar el contenido de los cursos que incluyen la teoría industrial que actualmente se imparte, mejorando la distribución del tiempo efectivo entre la docencia presencial y la práctica de laboratorio, que es la que en concreto brindará al químico-farmacéutico la capacitación adecuada para aplicarla en el campo de trabajo.

En esta instancia, es necesario mantener una actualización en cuanto a recursos bibliográficos de información para que el futuro profesional pueda apoyarse sobre bases teóricas adecuadas, ya que las tendencias de formulación han evolucionado para obtener una calidad más alta y mejores presentaciones de los productos que se consumen en nuestro país.

Los estudios comparativos de formulaciones como el que se realizó en este trabajo, puede ser parte de una lista de trabajos que puedan ser propuestos en el futuro para la Escuela de Química-Farmacéutica, partiendo desde fórmulas sencillas hasta interesantes proyectos de combinaciones de varios activos, medicamentos de liberación prolongada, oftálmicos, tópicos, inyectables y otros.

11. BIBLIOGRAFÍA

- 11.1 The Pharmaceutical Codex. Principles and Practice of Pharmaceutics. Twelfth edition. London, 1994. Págs. 134-155.
- 11.2 Martindale, Extra Pharmacopoeia. 33a. edición. Pharmaceutical Press, London, 2002, Pág. 30-31.
- 11.3 Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Consejo General de Catálogos Oficiales de Farmacéuticos. Madrid, España, 2001. Pág. 1574-5.
- 11.4 Vademécum Internacional. Vol. 1. Medicom, 39a. edición, Madrid , España, Pág. 990.
- 11.5 Internacional Cosmetic Ingredient Handbook. 3ra. Edición, Washington, D.C. 1995, Pág. 112-113; 103; 560-561.
- 11.6 BASF. Fine Chemicals. Technical Information Lutrol F 127, Febrero 1995, Págs. 2-4.
- 11.7 Boletín Técnico de Eumulgin B3. Línea de Cospha, Henkel. Septiembre/1994, Págs. 2-3.
- 11.8 Wilkinson, J.B. – Moore R.J. Cosmetología de Harry. España, 1990, Págs. 29-45, 547-549, 737-739.
- 11.9 USP DI 2002. Volumen I, 22a. Edición, Massachussets, USA. Págs. 1163-1164.
- 11.10 Helman, José. Farmacotecnia Teórica y Práctica. Tomo VII, México, 4ta. Edición. Compañía Editorial Continental, S.A. de C.V. 1984, Págs. 2009-2013.

Artículos Consultados:

- 11.11 K.Y. Paik, Dissertation Stevens Institute of Technologie, USA y Dissertation Abstracts Int. 52 No.7 (1992)
- 11.12 H.C. Meyer, J.B. Mielk, Eur. J. Pharm. Biopharm. 40, Suppl., 14 S (1994)
- 11.13 www. Glaxowellcom-col.com
- 11.14 www.medical-library.org
- 11.15 www.me.rug.nl/pharma/who-cc-gap/annex4/page01.htm
- 11.16 www.findarticles/gel/aplicaciones/intro/plub.htm
- 11.17 www.cc.nihgocccc/supplements/topicgel/cream/page05.htm
- 11.18 www.cc.hihgocccc/supplument/intro.html/iptoline.com
- 11.19 www.pharmaweb/formulation/cream/gel-aplic/equipments/review.com
- 11.20 www.usp.org/gel-estab/htm
- 11.21 www.msd.es/publicaciones/technologies-farma.arg
- 11.22 Index Merck 13a. Ed., Págs. 344-661-846. 1998
- 11.23 Croda, Skin Care Formulary, Págs. 24-25. England, 1999
- 11.24 Farmacia Fórmulas Ejemplares, Dehydag, Henkel Págs. . 77-82 Ed. 1998
- 11.25 Cospha Products from A to Z, Henkel, Edición de Septiembre, 1993.

12. ANEXOS.

Formulaciones Propuestas en el Estudio Comparativo de los tres Agentes Gelantes:

12.1 Formulaci3n propuesta con Carb3mero 9-40:

Diclofenac dietilamina	1.2 %
Carb3mero 9-40	1.5%
Propilenglicol	5%
Metilparab3n s3dico	0.02%
Propilparab3n s3dico	0.004%
Etanol 95°	30%
Agua desionizada aprox. para	100%

Procedimiento:

- a) Disolver el Carb3mero 9-40 en agua y etanol.
- b) En el propilenglicol a 60°C disolver el Diclofenac dietilamina.
- c) Disolver en una fracci3n de agua a 75°C los parabenos. Mezclar con la fase b)
- d) Agregar el resultado de la fase a)
- e) Llevar a peso total con agua desionizada. Mezclar. Llenar los tarros.
- f) Evaluar el gel resultante.

12.2 Formulación propuesta con Cetareth – 30

Fase I

Diclofenac dietilamina	1.2%
Metilparabén sódico	0.02%
Propilparabén sódico	0.004%
Agua desionizada	55.90 %

Fase II

Cetareth – 30	14%
Cetiol HE	18%
Cetiol CC	2%
Vaselina líquida	1%
Isopropanol	4%

Procedimiento:

- Fase I : en la cantidad de agua dada y el propilenglicol a a 75°C, disolver los parabenos. Luego agregar el Diclofenac dietilamina. Disolver totalmente.
- Fase II: Fundir a 70°C el Cetareth-30 con la vaselina líquida, agregar luego el Cetiol HE y el Cetiol CC.
- agregar la Fase I a la Fase II, ambas a 70°C. Mezclar y dejar enfriar a 40°C para agregar el isopropanol. Llenar los tarros de muestra.
- Evaluar el gel resultante.

12.3 Formulación propuesta con oloxámero F-127

Fase I

Diclofenac dietilamina	1.26%
Propilenglicol	10%
Metilparabén sódico	0.02%
Propilparabén sódico	0.004%
Agua desionizada	20%

Fase II

oloxámero F-127	20%
Agua desionizada	45.71%

Fase III

Cetiol CC	3%
-----------	----

Procedimiento:

- a) Fase I: Calentar el agua y el oloxámero col requerido a 70°-75 y disolver los parabenos, luego agregar el Diclofenac dietilamina. Reservar.
- b) Fase II: Calentar el agua a 75°C a agregar el oloxámero F-127, disolver con agitación.
- c) Mezclar la fase I en la fase II, a temperatura de 70°-75°C. Retirar el calentamiento.
- d) Agregar el Cetiol CC a 60°C. Mezclar. Dejar en reposo y llenar los tarros a 45°-50°C. No agitar para evitar la inclusión de burbujas.
- e) Evaluar el gel resultante.

12.4 Otros Agente gelantes y sus característica de formación de geles:

- 12.4.1 Silicato de Aluminio-Magnesio (Veegum): en dispersiones arriba del 5% es usado como un estabilizante de emulsiones y como agente suspensor, pero a concentraciones del 10% forma firmes geles tixotrópicos. La viscosidad de las dispersiones está afectada por calor, electrolitos y en envejecimiento de la preparación. Es compatible con etanol, glicerol, Propilenglicol y macrogles de alto peso molecular.
- 12.4.2 Bentonita: es una arcilla montmorilonita, que se mezcla en agua y forma geles trixótrópicos que tienden a ser coloreados y opalescentes. Concentraciones de bentonita entre 7% y 20% en agua permiten fácilmente la incorporación y suspensión de sólidos; altas concentraciones pueden ser utilizadas par gelar etanol, glicerol o glicoles. Las bentonitas químicamente modificadas son usadas para formar geles tixotrópicos en líquidos orgánicos.
- 12.4.3 Derivados de Celulosa: es una arcilla montmorilonita, que se mezcla en agua y forma geles trixótrópicos que tienden a ser coloreados y opalescentes. Concentraciones de bentonita entre 7% y 20% en agua permiten fácilmente la incorporación y suspensión de sólidos; altas concentraciones pueden ser utilizadas par gelar etanol, glicerol o glicoles. Las bentonitas químicamente modificadas son usadas para formar geles tixotrópicos en líquidos orgánicos.
- 12.4.4 Gelatina: Se disuelve en agua caliente para formar geles elásticos reversibles al calor a temperaturas bajo 40°C. .Concentraciones de 2% a

15% producen geles adecuados para uso dermatológico. Posee propiedades adhesivas para que se remueva fácilmente de la piel. Las soluciones acuosas de gelatina pueden ser esterilizadas antes de ser aplicadas en la piel.

- 12.4.5 Pectinas: son carbohidratos purificados con alto poder gelante, pero solamente en medio ácido; es degradado por álcalis. Las formulaciones de geles de pectina requieren el agregado de preservantes y de agentes higroscópicos tal como glicerina, por lo que están expuestos a riesgo microbiano y de pérdida de humedad.
- 12.4.6 Alcoholes Polivinílicos: los alcoholes polihídricos no iónicos, a los que se les aplica el término genérico de alcoholes polivinílicos, vienen a partir de polimerizaciones del vinil acetato. Condiciones controladas de hidrólisis de los polímeros producen distintos grados de moléculas con propiedades que dependen del grado de hidrólisis y de su peso molecular. La viscosidad aumenta en los grados mayores, o sea los de mayor peso molecular y alto grado de hidrólisis. Estas sales forman geles en concentraciones del 8% al 15% en agua.
- 12.4.7 Alginatos: pueden formar geles a partir de alginato sódico en agua fría por la inclusión de alguna sal cálcica junto con citrato de sodio y ácido atípico. Concentraciones de alginato sódico del 1.5% al 2% se usan en lubricantes tópicos y entre 5% y 10% para geles medicados.
- 12.4.8 Almidón: Un gel traslucido puede ser formado incorporando almidón como una suspensión acuosa, en glicerina caliente, pero este producto tiene una corta vida media.

- 12.4.9 Goma Carragenina: su solubilidad varia dependiendo de los distintos grados que hay, pero en agua caliente forma geles transparentes y elásticos de bajo valor de rendimiento. La viscosidad se incrementa en la presencia de calcio, potasio, sodio y iones de amonio. La concentración usual para geles es de 1.5% a 2%. Los geles tienen un pH de 7 a 9.5 y son degradados en condiciones ácidas; la preservación es esencial.
- 12.4.10 Goma Tragacanto: es un complejo polisacárido de origen natural, por lo tanto es variable en sus propiedades reológicas y en su calidad microbiológica. Debe ser humectado con etanol o glicerol, antes de su dispersión en agua. Los valores de rendimiento y de propiedades reológicas de los geles son afectados por las fuerzas que se aplican durante su proceso y por la presencia de citratos o edetatos. Se usa en concentraciones de 2 a 3% en lubricantes, y en 5% en geles medicados. Se debe incluir un agente microbiano como preservante.
- 12.4.11 Goma Xanthan: es una mezcla de sales (sodio, potasio o calcio) de un polisacárido parcialmente acetilado de muy alto peso molecular. Las soluciones acuosas incrementan sus características pseudoplásticas. No se afectan por cambios de pH, o temperatura de 100°C o exposición a enzimas. La gelación ocurre en presencia de bajas concentraciones de iones borato, pero solo en presencia de otras sales solubles. Los productos comerciales combinan goma xanthan con goma guar, por ejemplo para formar geles termo-reversibles a concentraciones de solo 1% de goma. Los colorantes catiónicos y preservantes son incompatibles con la goma xanthan.

12.4.12 Otros agentes gelantes: se han utilizado como gelantes los éteres polioxietilen oleicos que forman geles claros con la parafina líquida, agua y solventes no polares. También el Agar, forma geles opacos y mucílagos viscosos en agua pero su principal aplicación en los productos farmacéuticos es usada como estabilizador de emulsiones.

Daniel Angel Rayo Torres

Estudiante

Lic. Estuardo Serrano Vives *M.Sc.*

Asesor de Tesis

Licda. Alma Lucrecia Martínez Cano

Revisora

Licda. Lilian Irving Antillón , *Ms. A.*

Directora de Escuela

Lic. Gerardo Arroyo Catalán, *M. Sc.*

Decano

