



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

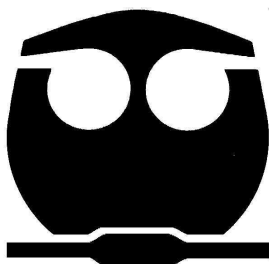
**Desarrollo de dos formulaciones de un gel que
contiene un antiinflamatorio no esterooidal como
Guión experimental para el Laboratorio de
Tecnología Farmacéutica I (1709)
(Gel de Diclofenaco sódico y
Gel de Naproxeno sódico)**

T E S I S

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

P R E S E N T A :

LUZ MARGARITA DÁNIEL DORANTES



MÉXICO, D.F.

2008



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.

DIOS

*Tú que en silencio me has acompañado
a lo largo de mi vida y sin pedirme nada a cambio,
hoy me regalas la alegría de ver realizado uno más de mis sueños,
guarda mi corazón cerca de tí
y guíame día con día en el camino que lleva hacia tí.*

A toda mi familia:

Por ser personas muy importantes durante mi vida, que siempre me han motivado a seguir adelante en las buenas como en las malas, por su amor, cariño, apoyo y comprensión.

A mi madre Matilde:

*Por dedicarme parte de tu vida, tu sacrificio y desvelos,
gracias por tu cariño, amor, comprensión y apoyo, por estar siempre a mi lado,
motivarme para seguir siempre adelante y nunca dejarme vencer.*

A mi padre Raymundo:

*Por motivarme a seguir siempre adelante y nunca dejarme vencer,
por tu cariño, comprensión, apoyo
y por seguir estando juntos.*

A Fernando:

*Doy gracias a Dios por haberme mandado junto a un hermano, que es mi amigo,
por todo tu cariño, amor, consejos, apoyo y ayuda durante mi vida,
por tener a Karla Valeria, a Domino y por estar conmigo siempre.*

A mi amiga Adriana:

Por ser mi súper amiga durante la trayectoria en la facultad,
gracias por todos los momentos que convivimos juntas, por los consejos y risas
que espero nunca olvidaremos y que sigamos con esta amistad por muchos años.

A mi amiga Lupe:

Por seguir con esta amistad, aunque estés en otros rumbos (edificio D), por esos momentos, charlas y risas que hemos disfrutado juntas (adri, maggy, lupe) y que espero sigamos teniendo por muchos años.

A todos mis amigos y compañeros de la Facultad de Química, en especial a Adriana, Lupe, Yoselín, Yunuén, Nataly, Jazmín, Lucila, Leticia, Marcelino, Alberto, Daniel, Miguel Ángel Miñón, Adriana Berenice, Alejandro, Janina, Priscilla, Martha Jael, Juancho, Elba, Diego, Mitzi, Jordán, Jazmín, Alejandra, Miguel Esteves, Paulina, Sonia, Lilia del Carmen, Karla, Edgar, Berenice, Sandra, Gloria Estrada, Gloria Castañón, Claudia Presa, Claudia García, Mónica, Deny, Christian, Anita, Sara, Vanessa, Karina, Cristina, Adriana, Yadira, Roxana, entre muchos otros..., por todos esos buenos momentos que compartimos juntos, por todas esas carcajadas que espero nunca se olviden y el día que nos encontremos nos recordemos con cariño.

A la Dra. Blanca Estela Rivera Cruz y al Profesor Francisco García Olivares:
Por sus observaciones realizadas a este trabajo, que significa la culminación de mi carrera profesional.

A la Profesora María del Socorro Alpizar:
*Con especial agradecimiento y profunda admiración,
gracias por sus palabras, consejos y
por siempre motivarme a seguir adelante.*

A los Profesores Enrique y Efrén:

Por apoyarme durante la realización de este proyecto tan importante para mi vida, por los momentos que convivimos juntos.

A la UNAM (CCH Azcapotzalco y Facultad de Química) donde continúe con mis estudios, por todos los recuerdos, experiencias y buenos momentos que pase en compañía de mis mejores amigos y compañeros durante este pasar de los años....

ÍNDICE

| | Pág. |
|--|------|
| OBJETIVOS E HIPÓTESIS _____ | 1 |
| INTRODUCCIÓN _____ | 2 |
| I. Generalidades _____ | 9 |
| II. Monografía de fármacos _____ | 30 |
| 2.1. Diclofenaco sódico _____ | 31 |
| 2.2. Naproxeno sódico _____ | 36 |
| III. Planteamiento del problema _____ | 41 |
| 3.1. Diclofenaco sódico | |
| 3.1.1. Perfil del producto _____ | 43 |
| 3.1.2. Estudio de factibilidad _____ | 44 |
| 3.1.3. Protocolo de preformulación _____ | 48 |
| 3.1.4. Formulación _____ | 52 |
| 3.2. Naproxeno sódico | |
| 3.2.1. Perfil del producto _____ | 53 |
| 3.2.2. Estudio de factibilidad _____ | 54 |
| 3.2.3. Protocolo de preformulación _____ | 58 |
| 3.2.4. Formulación _____ | 62 |
| IV. Resultados _____ | 63 |
| 4.1. Identificación del principio activo _____ | 64 |
| 4.2. Estudio de excipientes _____ | 64 |
| 4.3. Pruebas de compatibilidad _____ | 65 |
| 4.4. Estudio de degradación del principio activo _____ | 66 |
| 4.5. Estudio de preformulación _____ | 67 |
| 4.6. Formulación y pruebas de control de calidad del gel _____ | 70 |
| 4.7. Prueba de viscosidad _____ | 71 |
| 4.8. Prueba de identificación del principio activo en el gel _____ | 72 |
| 4.9. Cuantificación del principio activo en el gel _____ | 75 |
| a. Diclofenaco sódico _____ | 75 |
| b. Naproxeno sódico _____ | 78 |
| ANÁLISIS DE RESULTADOS _____ | 81 |
| CONCLUSIONES _____ | 84 |
| BIBLIOGRAFÍA _____ | 87 |
| ANEXO I. PNO's del Gel de Diclofenaco sódico _____ | 91 |
| ANEXO II. PNO's del Gel de Naproxeno sódico _____ | 97 |

OBJETIVOS:

Desarrollar dos guiones experimentales para la fabricación de geles de aplicación tópica, que contenga un antiinflamatorio no esterooidal (AINE); para la asignatura de Tecnología Farmacéutica I

- ◆ Evaluar las características fisicoquímicas de las formas farmacéuticas desarrolladas
- ◆ Desarrollar el procedimiento normalizado de fabricación, de las dos formulaciones realizadas (Gel de Diclofenaco sódico y Gel de Naproxeno sódico), que servirán como guiones experimentales para la asignatura de Tecnología Farmacéutica I
- ◆ Desarrollar una técnica para la cuantificación del principio activo contenido en los productos fabricados, por medio de un método de espectroscopia UV

HIPÓTESIS:

Mediante la caracterización de los fármacos en estudio, se permitirá el desarrollo de las formas farmacéuticas semisólidas de uso tópico.



INTRODUCCIÓN



Los **Antiinflamatorios no esteroidales (AINEs o NSAID)**, son fármacos con actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética, cuya categoría se incluyen diversos compuestos que casi nunca tienen relación química alguna (la mayoría son ácidos orgánicos), pero que comparten algunas actividades terapéuticas y efectos colaterales.¹ Todos los AINEs son igualmente efectivos, pero difieren en la dosis y en la toxicidad.³

Los fármacos con propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias constituyen un grupo heterogéneo de compuestos que no tiene un potencial adictivo significativo y por lo tanto, no están sujetas a regulación como las sustancias controladas.¹

Muchos de estos fármacos actúan sobre el dolor, el malestar general que acompaña a las enfermedades febriles, la inflamación, molestias menores, cefaleas y para aliviar los síntomas de la fiebre reumática, la artritis, la gota y otros trastornos musculoesqueléticos, entre otros.²

Los AINEs son usados como terapia inicial en dolor leve, por lo que son usualmente de venta libre y pueden ser usados en combinación con opioides y analgésicos adyuvantes si la intensidad del dolor aumenta.³

Casi todos los antiinflamatorios no esteroides son útiles hoy en día, ya que su mecanismo de acción es bloquear la síntesis de prostaglandinas por inhibición de la actividad de la ciclooxigenasa 1 (COX-1, constitutiva) y ciclooxigenasa 2 (COX-2, inducida en el sitio de inflamación).¹

¹ Goodman, Louis S. y A. Gilman. **“Las Bases farmacológicas de la terapéutica”**. 9na ed. Trad. J. R. Blengio Pinto, B. Rivera Muñoz y S. Sapiña Renard. Educación para todos. 661pp

² Remigton, Gennaro Alfonso. **“Farmacia Remigton”**. 20va ed. Tomo II. Buenos Aires, Panamericana, 2003. 1728pp

³ Massardo Vega, Loreto. **“Apuntes de reumatología: Drogas Antiinflamatorias no esteroidales y corticoesteroides”**. <http://escuela.med.puc.cl/publ/ApuntesReumatologia/Drogas.html>. (Enero 23, 2007)



Se conoce hasta ahora que la inhibición de la COX-2 media la acción antipirética, analgésica y antiinflamatoria de los antiinflamatorios no esteroideos; pero la inhibición simultánea de COX-1 ocasiona efectos colaterales no deseados que culminan en úlceras gástricas como consecuencia de la disminución de la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos.¹

Una elección posible es el uso preferente de inhibidores selectivos de la COX-2 que serían menos tóxicos que los inhibidores de la COX-1, que además de su efecto antiinflamatorio suprimen los efectos fisiológicos dependientes de prostaglandinas.¹

Su acción sobre las prostaglandinas (PG) probablemente explique muchos de los efectos colaterales de los AINEs, aunque hay pequeñas diferencias entre la eficiencia de los diferentes AINEs; ya que algunos pacientes pueden responder a un agente mejor que a otro. Esto es difícil de predecir y suele necesitar pruebas de ensayo y error para encontrar el más apropiado.²

Los AINEs no son fármacos inocuos, se les debe prescribir cuidadosamente en enfermos con alto riesgo, como son los que tienen enfermedad renal, hepática, pacientes que usan diuréticos o se encuentran con insuficiencia cardíaca y en ancianos.¹

Actualmente, en el mercado se encuentran un gran número de preparados farmacéuticos como son: cápsulas, tabletas, grageas, suspensiones, inyectables, supositorios, cremas y emulgeles. Sin embargo, las formas farmacéuticas por vía oral presentan severos efectos secundarios que se manifiestan en trastornos a nivel estomacal, ya que causan principalmente úlcera gástrica. Situación que se pretende eliminar al utilizar las formas farmacéuticas semisólidas tópicas como son cremas, ungüentos, gel y emulgel; pero algunas cremas (con base hidrofóbica) y los ungüentos son formulaciones oleosas que al aplicarse sobre la piel tiene un efecto desagradable y manchar la ropa.



Por lo que, se pretende formular un **gel tópico**, que contiene él o los principios activos y aditivos o excipientes; el cual esta constituido de macromoléculas dispersas en un líquido formando una red que atrapa al líquido y restringe su movimiento, siendo una preparación viscosa.

De acuerdo con la Farmacopea Europea, son preparaciones de consistencia semisólida destinadas a ser aplicadas sobre la piel o sobre ciertas mucosas con el fin de ejercer una acción local o dar lugar a la penetración percutánea de los principios activos por su acción emoliente o protectora y que tienen un aspecto homogéneo.⁴

Un gel, es una preparación que puede estar constituida por excipientes con propiedades gelificantes, existiendo preparados tanto:

Hidrófobos o lipofílicos (oleogeles). Están constituidos por excipientes como la parafina líquida adicionada de polietileno, aceites grasos gelificados con sílice coloidal o por jabones de aluminio o zinc.

Hidrófilos (hidrogeles). Se elaboran con excipientes hidrófilos como el agua, el glicerol y los propilenglicoles, gelificados con sustancias como goma de tragacanto, almidón, derivados de la celulosa, polímeros carboxivinílicos, silicatos de magnesio y aluminio.²

También, la preparación puede contener excipientes como agentes antimicrobianos, antioxidantes, estabilizantes, emulgentes y espesantes, emoliente (es de carácter oclusivo) y demulcente (capacidad de formar una capa de protección).²

⁴ "Preparaciones semisólidas para uso tópico (Unguenta)".
<http://www.ffyb.uba.ar/farmacotecnia%20l/Dermatofarmacacia%5B1%5D.htm>. (Julio 19, 2007)



Los sistemas semisólidos satisfacen la exigencia de las preparaciones de aplicación tópica, ya que poseen buena adherencia, lo que hace que permanezcan sobre la superficie de aplicación por un tiempo razonable hasta que se eliminan por el lavado. Sus propiedades se deben a su comportamiento reológico tipo plástico, según el cual los semisólidos mantienen su forma y se adhieren como una película, pero cuando se aplica una fuerza externa sobre ellos se deforman con facilidad y fluyen (capacidad de extensión).²

Los geles presentan las siguientes ventajas:

- ❖ Ser de fácil administración (tópica)
- ❖ Se elimina el efecto de provocar úlcera gástrica (respecto a las FF sólidas)
- ❖ No producen dependencia
- ❖ No desarrollan tolerancia
- ❖ Fácil de transportar
- ❖ Fácilmente extensible
- ❖ Fácilmente lavable
- ❖ Producen frescura

Por lo antes mencionado, se realizó la formulación de dos geles AINEs hidrofílicos: el primero con Diclofenaco sódico y el segundo con Naproxeno sódico.

Este trabajo se realizó en el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, en la Facultad de Química, UNAM. Se utilizó un método bibliográfico, basado en la investigación sobre las propiedades físicas, químicas, estabilidad, dosis de Naproxeno sódico y de Diclofenaco sódico como principios activos; además de los excipientes a utilizar y su rango de concentraciones para determinar las concentraciones más adecuadas de los excipientes para la fabricación del gel. Por medio del método experimental y utilizando una concentración genérica para ambos principios activos, se propone la formulación.



En esta tesis en el **primer capítulo de generalidades** se presenta una breve información sobre como se lleva a cabo el proceso inflamatorio y sus características; como se trata la inflamación con AINEs (antiinflamatorios no esteroidales).

Durante el **segundo capítulo en la monografía de fármacos**, se proporciona el nombre químico, nombre UIPAC, clase química, clasificación farmacológica, clasificación terapéutica, estructura, fórmula condensada, peso molecular, solubilidad, farmacodinamia, farmacocinética, alteraciones en los resultados de pruebas de laboratorio, interacciones medicamentosas, usos en pacientes, precauciones y contraindicaciones, manifestaciones y manejo de la sobre dosificación o ingesta accidental y reacciones secundarias de los principios activos a utilizar (Diclofenaco sódico y Naproxeno sódico).

Para el **tercer capítulo se realiza el planteamiento del problema**, se da una breve información del porque se propone una forma farmacéutica semisólida (gel), se proporcionan los formatos de perfil de producto, estudio de factibilidad y el estudio de preformulación para ambos fármacos a utilizar.

En el **perfil de producto** se muestran las características del proyecto, los datos generales para la formulación del gel AINE, así como su giro que se le dará en el mercado y también sus restricciones de diseño que pudiera tener el gel durante el proceso y como producto terminado, en el caso del **estudio de factibilidad** se presenta una breve información general del proyecto, las propiedades químicas y organolépticas del fármaco utilizado, así como sus generalidades para tomar en cuenta en la formulación del gel, patentes existentes y proveedores de la materia prima a utilizar. También, se reportan las Farmacopeas en las que se encuentra reportado el principio activo y su forma farmacéutica en el mercado y el cronograma tentativo de actividades del proceso (desde evaluación de materia prima hasta acondicionamiento). Mientras que en el **estudio de preformulación** se menciona el formato adecuado el cual incluye el perfil de producto, estudio de factibilidad (que sólo se menciona ya que se desarrollo en su correspondiente sección), se presentan



todas las características tanto físicas como químicas que se deben de evaluar como la identidad, pureza, propiedades organolépticas, solubilidad y valoración para el principio utilizado; que se deben de considerar para la formulación del gel.

También, en este capítulo se proporciona la **formulación del gel** para ambos principios activos y en el **cuarto capítulo de resultados** se muestran los resultados obtenidos (pruebas realizadas para la identificación de los principios activos, durante la preformulación, del producto terminado gel de Diclofenaco sódico y gel de Naproxeno sódico).

Al finalizar el trabajo experimental se analizaron los resultados y se concluyó si se cumplieron los objetivos propuestos y se proponen sugerencias sobre el trabajo realizado.

En los **Anexos**, se proporcionan los procedimientos normalizados de operación (PNO's) para la fabricación de los geles en la asignatura de Tecnología Farmacéutica I del nuevo programa de estudios (2005).



CAPÍTULO I:

Generalidades



PROCESO INFLAMATORIO:

La **inflamación**, es una reacción del organismo a una lesión del tejido o infección, cuando se produce una rotura de la piel o de las mucosas, los microorganismos pueden pasar del medio externo al interno.¹

La respuesta inflamatoria está formada por plasma, células circulantes (neutrófilos, monocitos, eosinófilos, linfocitos, basófilos y plaquetas), vasos sanguíneos, etc.¹

La reacción inflamatoria, es un mecanismo vital de defensa por el cual factores protectivos tales como el complemento y las células fagocíticas, que se encuentran confinadas en el torrente circulatorio, puedan penetrar en el tejido y ganar el acceso a los sitios de invasión por elementos extraños.²

Puede ser descrito como una respuesta de irritación a la lesión y se caracteriza por presentar movimiento de fluido, proteínas plasmáticas y leucocitos a los tejidos en respuesta a la lesión o invasión microbiana.²

Como reacción y en un intento de localizar al agente invasor, se produce una reacción en el tejido conectivo vascularizado que se denomina **inflamación**. Este proceso produce la acumulación de fluidos y leucocitos en el espacio extravascular.¹

¹ <http://www.inmunologiaonline.com/inmunologia/tema25/etexto25.htm>, Capítulo 25 coordinado por Peña Martínez José (Julio 18, 2007)

² Aníbal Margni, Ricardo. Inmunología e inmunoquímica Fundamentos. Quinta edición. Editorial Médica panamericana. Buenos Aires, Argentina. 1996. Capítulo 23 Inflamación por Norma Speziale.



La inflamación puede ser originada por:¹

- Factores endógenos (degeneración de tejidos o rotura ósea)
- Factores exógenos como:
 - lesiones por agentes mecánicos (corte, golpes, etc.)
 - físicos (quemaduras)
 - químicos (corrosivos)
 - biológicos (microorganismos)
 - inmunológicos (reacciones de hipersensibilidad)

La **inflamación** se caracteriza por la presencia de los *cuatro signos cardinales* descritos por Paracelso:¹

1. **Rubor** (coloración roja)
2. **Tumor** (hinchazón o edema)
3. **Calor** (ardor)
4. **Dolor**
5. **Pérdida de función celular** (descrito por Galeno)

Características del proceso inflamatorio:

Durante la inflamación se acumulan predominantemente en la fase inicial los leucocitos, neutrófilos, polimorfonucleares y en la fase tardía los monocitos, macrófagos. Normalmente estas células ocupan la parte central del torrente sanguíneo teniendo muy poco contacto con el endotelio.



En la inflamación aguda, en los primeros 10 a 15 minutos se produce una hiperemia por dilatación de vasos sanguíneos por el aumento del flujo sanguíneo en el área traumática y a la constricción de las vénulas, razón por la cual se presenta **calor y rubor** en el área.² Tras esta fase, aumenta la viscosidad de la sangre reduciendo la velocidad del flujo sanguíneo y disminuyendo la presión en los capilares, la presión del plasma aumenta y en consecuencia un líquido rico en proteínas y células sale de los vasos sanguíneos al tejido extravascular originando el exudado inflamatorio que provoca un **edema**.¹ El **dolor y la pérdida de función** se deben a la presión local ejercida por la acumulación del líquido extravascular.²

Los cambios producidos en la microcirculación son inducidos por mediadores químicos que además, aumentan la permeabilidad vascular provocando la **hinchazón** y permitiendo a los leucocitos acercarse al endotelio vascular. Este proceso se denomina marginación y se debe a los cambios hemodinámicos producidos en la inflamación.¹

Mecanismos que intervienen en la inflamación:¹

Los leucocitos escapan del torrente circulatorio mediante un movimiento ameboide y cuando entran en contacto con la célula endotelial, proyectan pseudópodos y migran por la superficie hasta que detectan una unión celular inter-endotelial.

En la mayoría de los casos, en la inflamación aguda los neutrófilos son las células predominantes durante las primeras 24 horas; que se empiezan a acumular en los primeros minutos tras la lesión, mientras que los monocitos y macrófagos se acumulan más tarde, tras 24 horas. Después de la exudación, los leucocitos migran de los tejidos a los lugares donde se ha producido la lesión mediante el proceso de quimiotaxis.

Algunos de los productos de sus gránulos son bactericidas, mientras otros son capaces de degradar la matriz proteica extracelular y al morir en el lugar de inflamación son liberados.



Ilustración 1: Visión general del proceso inflamatorio como consecuencia de una herida, al pasar las bacterias el epitelio se activan macrófagos y las otras células.

Elementos que intervienen en la respuesta inflamatoria:²

El proceso inflamatorio es iniciado y propagado por componentes del sistema del complemento, sistema de coagulación (factor de contacto), quininas y componentes del sistema fibrinolítico.

El **sistema del complemento**, es uno de los importantes mediadores de la inflamación. Su activación local induce el aumento del flujo sanguíneo al tejido afectado, produce péptidos que median la quimiotaxis, vasodilatación, secreción de citoquinas, activación de fagocitos, neutrófilos, mononucleares y amplificación del efecto del complemento.

Los componentes C3a y C5a actúan como anafilotoxinas, causando degranulación de células mastoideas y basófilos, liberando histamina y otros mediadores. De este proceso resulta la producción de vasodilatación, enrojecimiento, hinchazón y otros efectos que incluyen la contracción del músculo liso.



El C5a es un potente estímulo químico para la migración de neutrófilos, monocitos y eosinófilos al área de la inflamación. Además, unido a la superficie de los neutrófilos estimula su adherencia, degranulación. También induce la liberación del factor de necrosis tumoral (TNF) e interleucina 1 (IL-1), incrementando de esta forma la respuesta inflamatoria.

Sistema de contacto:²

Esta formado por cuatro proteínas: factor XII, factor XI, pre-caliceína, quinínogeno de alto peso molecular; donde el factor XII es el iniciador de la vía de contacto y responsable de la activación no inmunológica de la vía clásica del complemento.

El factor XII sufre un cambio conformacional por la unión a superficies cargadas negativamente, tales como la membrana basal, enzimas proteolíticas o lipopolisacáridos, produciendo el factor XII activado (XIIa) que puede activar el sistema de la coagulación, la fibrinólisis y el de quinina-caliceína.

La pre-caliceína plasmática humana, es una γ -globulina que circula en plasma en 75% formando un complejo con el quinínogeno de alto peso molecular y 25% en forma libre.

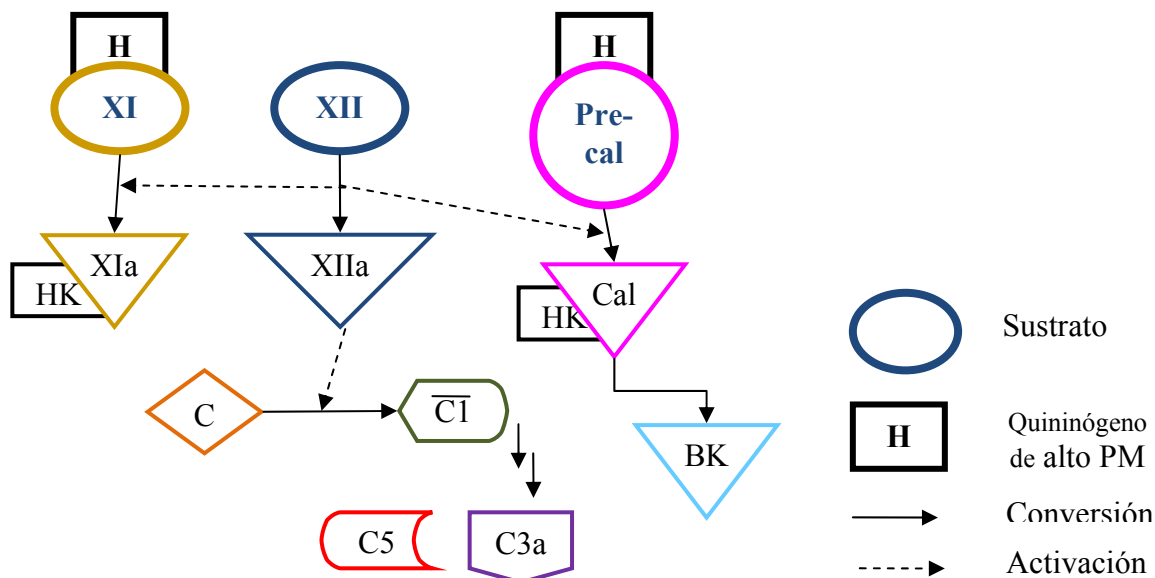


Ilustración 2: Activación del sistema de contacto



Como parte de la respuesta inflamatoria el neutrófilo después de recibir las señales quimiotácticas, se margina y adhieren a la pared del endotelio vascular, la siguiente etapa es la apertura de las uniones endoteliales que permiten la migración de neutrófilos hacia el espacio intersticial (Aquí es importante la presencia de la bradiquinina).

El factor XIIa humano estimula la agregación y degranulación de los neutrófilos. La especie activa de la calicreina humana es quimiotáctica e induce en los neutrófilos la liberación de elastasa de sus gránulos azurófilos.

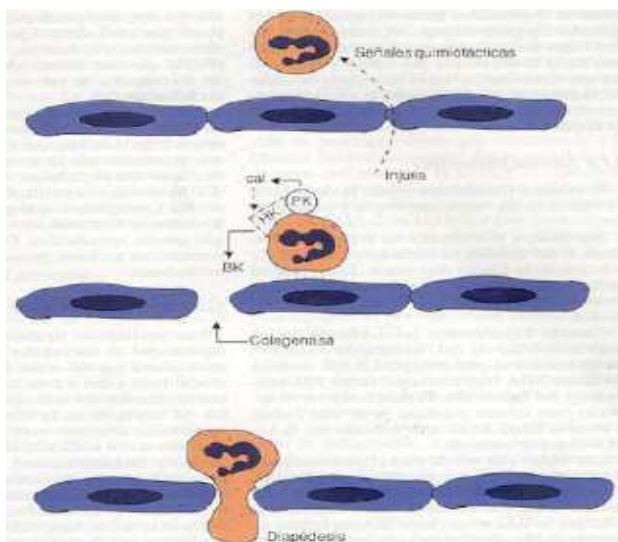


Ilustración 3: Paso del neutrófilo al espacio intersticial

Los neutrófilos tienen una serie de enzimas con capacidad de formar quininas (quininogenasas), que se encuentran depositadas intracelularmente en gránulos citoplasmáticos. Por medio de la exocitosis se realiza el proceso de adherencia y diapédesis del neutrófilo.

Sistema de quininas:²

De todos los mediadores de la inflamación, la **bradiquinina** juega un papel muy importante, ya que todos los síntomas y signos cardinales de la inflamación se observan cuando esta presente. En primer término hay **dolor**, debido a la estimulación del tejido, la vasodilatación y el **edema** por el aumento de la permeabilidad vascular y extravasación de proteínas y fluidos. En seguida, la liberación de citoquinas desde los monocitos, inducida por la bradiquinina, atrae a los leucocitos al sitio de inflamación y su capacidad de liberar citoquinas como IL-1, TNF y otros mediadores.



La presencia de la calicreina, el quinínogeno de alto y bajo peso molecular, pre-calicreina en la superficie de los neutrófilos provee un nuevo mecanismo para la diapédesis de los neutrófilos entre las células de los capilares.

Moléculas que intervienen en la inflamación:¹

Hay dos tipos: los mediadores tisulares y los mediadores plasmáticos de la inflamación.

Tabla 1: Mediadores químicos o plasmáticos de la inflamación

| Origen | Mediador |
|----------------------------------|--|
| Mastocitos, basófilos, plaquetas | Histamina y serotonina (vasodilatación, aumenta la permeabilidad vascular) |
| Quinínogeno | Bradiquinina |
| Fibrinógeno | Fibrinopéptidos |
| Complemento | C3a C5a |
| Membrana celular | Prostaglandinas |
| Leucocitos | Leucotrieno B ₄ Proteínas catiónicas lisosómicas Proteasas neutras lisosómica Metabolitos de oxígeno |
| Leucocitos, mastocitos | Leucotrieno C ₄ , D ₄ , E ₄ |
| Leucocitos y otras | Factor activador de plaquetas |
| Macrófagos y otras | IL-1, IL-6, TNF α |

Mediadores tisulares de la inflamación:¹

La activación de los mastocitos, basófilos y plaquetas estimula el metabolismo del ácido araquidónico con la consiguiente síntesis de prostaglandinas, leucotrienos y tromboxanos.

El PAF es un complejo lisofosfolípido-acetilado que induce la agregación plaquetaria y la degranulación. Además, aumenta la permeabilidad vascular, induce la adhesión leucocitaria y estimula la síntesis de derivados del ácido araquidónico.



Manifestaciones sistémicas de la inflamación:¹

Se conocen como respuesta de fase aguda, al llegar un agente que produce una lesión hay un ajuste rápido en la composición de las proteínas plasmáticas y la concentración de algunas aumenta, mientras que la de otras disminuye. Una de las que aumenta es la proteína C reactiva, que funciona como opsonina de bacterias, la α -2-macroglobulina y otras antiproteinasas, el fibrinógeno del sistema de la coagulación mientras que, la albúmina y la transferrina disminuyen.

La inflamación produce fiebre a través de pirógenos externos (endotoxina generalmente) que estimulan la producción de pirógenos endógenos como la IL-1 o el TNF. Estas citocinas actúan sobre el hipotálamo anterior, donde se encuentra el termostato central del organismo e inducen la producción de PGE₂ que hace aumentar la temperatura corporal.

TIPOS DE INFLAMACIÓN:²

Las fases de la inflamación se han definido según su duración en:²

1. Aguda
2. Crónica
3. De resolución

Inflamación aguda:

De duración relativamente corta (minutos, horas o unos pocos días) se inicia muy rápidamente y se caracteriza por el exudado de fluidos plasmáticos y la migración de leucocitos predominantemente neutrófilos. La inflamación aguda, es la formación de edema, deposición de fibrina y presencia de neutrófilos en el sitio de injuria.¹



Se inicia con la liberación local de mediadores vasoactivos desde las células de los tejidos (por ejemplo: la histamina y leucotrienos) que aumentan el flujo sanguíneo de los capilares cercanos, provocan retracción e inducen la salida del plasma al tejido. Las plaquetas y componentes plasmáticos como la bradiquinina producen vasodilatación y formación del edema. Posteriormente, se activan los sistemas de complemento y coagulación.²

Así mismo, las células inflamatorias circulantes y las endoteliales liberan mediadores solubles de la inflamación y productos biológicamente activos; la generación de factores quimiotácticos para neutrófilos y otras células inflamatorias derivados del plasma (C5a) y de células (IL-8). Estos mediadores también tienen efectos sistémicos, provocando fiebre, neutrofilia y la respuesta de fase aguda (APR).²

Los factores quimiotácticos funcionan reclutando células inflamatorias en el sitio de inflamación y promueven su migración a los tejidos, donde las células inflamatorias (neutrófilos) pueden ser estimuladas para liberar productos bactericidas, inclusive metabolitos reactivos del oxígeno y proteasas, así como también mediadores lipídicos como Leucotrieno B y factor activador de plaquetas (PAF).²

Siguiendo a la fase aguda, se produce un reclutamiento de monocitos, macrófagos que ingieren y/o matan a los agentes infecciosos o al material extraño que fue resistente a la acción de los neutrófilos en el sitio de la lesión. Además, estas células digieren y retiran el tejido dañado que no ha sobrevivido a la respuesta inflamatoria.²

Finalmente, se produce la **etapa de resolución** que comienza cuando las células viables del sitio de inflamación o cercanas al mismo, comienzan a proliferar con el objeto de restaurar la arquitectura normal del tejido y su función. Según la magnitud y naturaleza de la lesión, puede ocurrir: retorno a la estructura y función normal del tejido, regeneración del tejido formando una cicatriz y función tisular alterada, formación de absceso o bien persistencia del agente causante provocando un proceso inflamatorio crónico.²



Inflamación crónica:

Dura semanas, meses o incluso años y se caracteriza por el aumento del número de monocitos, macrófagos, células plasmáticas y eosinófilos en el sitio de inflamación con su proliferación en vasos sanguíneos y tejido conectivo y degeneración de tejido.

Implica la liberación de un número de mediadores que no son prominentes en la respuesta aguda tales como: IL-1, IL-2, IL-3, TNFalfa2, Interferones, etc.¹

En la medida que la agresión inicial es controlada no se produce más reclutamiento de neutrófilos, los que están se degeneran y se acumulan las células mononucleares. Dependiendo de la extensión de la injuria, el tejido dañado puede retornar a la estructura y función normal o transitar hacia la reparación con fibrosis llegando a una estructura y función alterada.²

Alternativamente, si existe persistencia de la lesión los macrófagos pueden cambiar la respuesta hacia un tipo de reacción de hipersensibilidad que incluye una respuesta linfocitaria.²

La inflamación crónica puede producirse por diversas causas:¹

- a) aumento de una inflamación aguda
- b) episodios recurrentes de inflamación aguda

La inflamación crónica tiene tres peligros:³

- *Degeneración maligna hacía un cáncer*
- *Producir fenómenos de autoinmunidad*
- *Amiloidosis: acumulo de sustancias amiloides en tejidos con inflamación crónica*

³ [http://www.elergonomista.com/mediadores de los procesos inflamatorios](http://www.elergonomista.com/mediadores%20de%20los%20procesos%20inflamatorios) (Julio 18, 2007)



Microscópicamente la inflamación crónica se caracteriza por la presencia de macrófagos y sus derivados, linfocitos, células plasmáticas, neutrófilos, eosinófilos y fibroblastos.¹

La artritis reumatoide es un claro ejemplo clínico de este fenómeno, ya que la inflamación crónica produce dolor, lleva a la destrucción del hueso y el cartílago que pueden conducir a la inhabilidad severa y a cambios sistémicos que pueden acortar la vida.¹

Mediadores lipídicos:²

Los signos cardinales de la inflamación (rubor, dolor, edema y calor) son producidos por mediadores lipídicos tales como los eicosanoides y factor activador de plaquetas (PAF) que son sintetizados de novo desde los fosfolípidos de las membranas de las células inflamatorias.

Tabla 2: Acciones pro-inflamatorias de los mediadores lipídicos

| Signo cardinal | Mediadores lipídicos |
|----------------|--|
| Dolor | PGE ₂ , LTB ₄ , PAF |
| Rubor | PGE ₂ , PGI ₂ , PGD ₂ , LTB ₄ , LXA ₄ , PAF |
| Calor | PGE ₂ , PGI ₂ , LXA ₄ , PAF |
| Edema | PGE ₂ , LTB ₄ , LTC ₄ , LTD ₄ , LTE ₄ , PAF |

Los eicosanoides, son productos oxigenados que derivan la mayoría del ácido araquidónico (20:4, origen animal) y son generados por la acción de 3 clases de enzimas intracelulares: ciclooxigenasa (prostaglandinas y tromboxanos), lipoxigenasas (leucotrienos, lipoxinas e hidroxiácidos) y epoxigenasa (epoxiácidos).



Las lipooxigenasas, se encuentran principalmente en neutrófilos, eosinófilos, monocitos, macrófagos y células mastoideas, mientras que la ciclooxigenasa se encuentra en todas las células de mamíferos excepto en eritrocitos.

El ácido araquidónico deriva de la dieta o la transformación del ácido linoleico, se deposita en la bicapa lipídica de membranas celulares como fosfolípido tales como fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina y fosfatidilinositol.

Así, la etapa limitante en la síntesis de eicosanoides es la liberación del ácido araquidónico por la acción de una lipasa del tipo fosfolipasa A_2 , que degrada la unión éster del ácido araquidónico al glicerol del fosfolípido precursor. La fosfolipasa A_2 , es una enzima asociada a membranas, dependiente de calcio siendo activada por el aumento de calcio intracelular² e inhibida por los antiinflamatorios esteroidales (como los corticoesteroides).⁴

El destino del ácido araquidónico liberado de los fosfolípidos de la membrana, depende de las enzimas presentes que lo convierten en eicosanoides biológicamente activos que participan directamente en el proceso inflamatorio.⁴

Productos de Lipooxigenasa:²

Las lipooxigenasas, son enzimas que inician la vía de conversión del ácido araquidónico en hidroperóxidos no cíclicos, los ácidos hidroperoxitetraicos (HPETE),² los cuales rápidamente se convierten en derivados hidróxidos (HETES) y Leucotrienos.⁴

Por ejemplo, la 5-lipoxigenasa (predomina en basófilos, polimorfonucleares y macrófagos, mastocitos, eosinófilos) da origen al hidroperóxido 5-HPETE, la 12-lipoxigenasa da el 12-HPETE (plaquetas, páncreas, glomérulo renal), la 15-lipoxigenasa da el 15-HPETE (reticulocitos, eosinófilos y linfocitos T).

⁴ http://med.javeriana.edu.co/fisiologia/introduccion_CF.htm (Julio 18, 2007)



Los leucocitos, a partir exclusivamente del 5-HPETE forman una familia de ácidos 5-hidroxi-eicosatetraenoicos llamados leucotrienos. La formación de un grupo epoxi en posición 5-6 da origen al leucotrieno A₄ (LTA₄), el cual se transforma a leucotrieno B₄ (LTB₄).

Una vía alterna de transformación del LTA₄, es mediada por la acción de la glutatión-S-transferasa que cataliza la adición de glutatión, dando origen al leucotrieno C₄ (LTC₄). La pérdida del ácido glutámico es mediada por la glutamil-transpeptidasa formando leucotrieno D₄ (LTD₄) y este por la acción de una cistenilglicinasa se convierte en leucotrieno E₄ (LTE₄), siendo este el más activo.

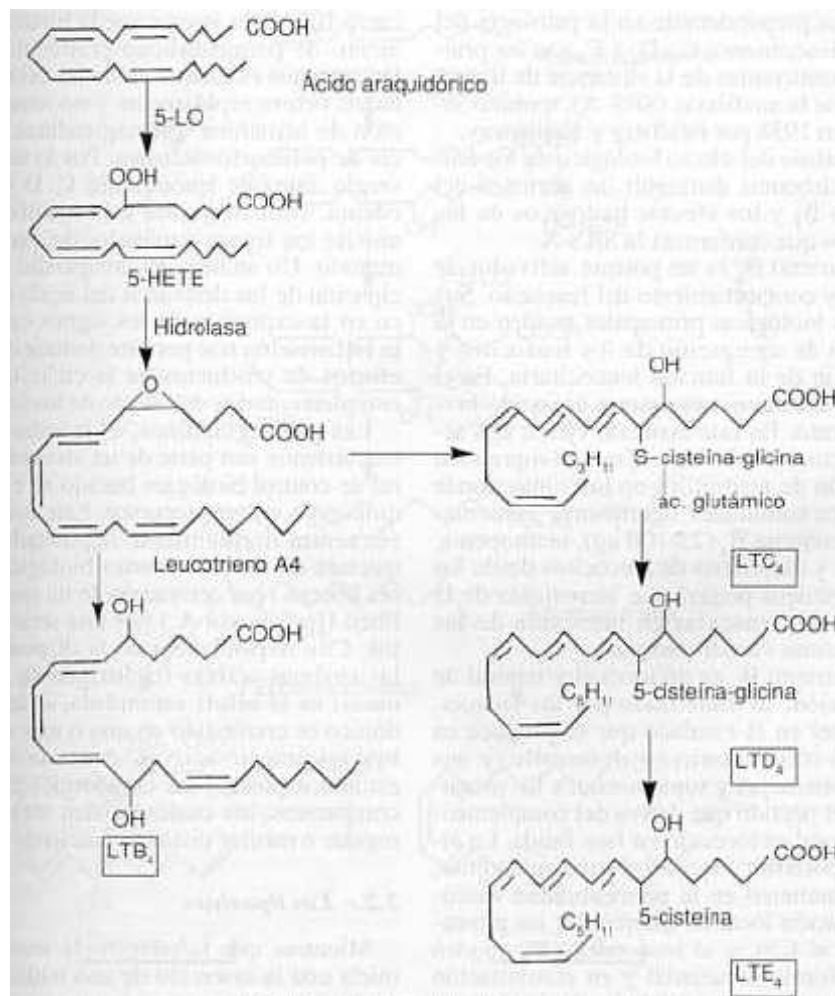


Ilustración 4: Biosíntesis de Leucotrienos



Productos de Lipoxinas:²

Estos compuestos se han incorporado a la familia de los eicosanoides recientemente y difieren de los leucotrienos tanto en su estructura como en su propiedad biológica. Para su formación se requiere la oxigenación secuencial en el carbono 15 y luego en el carbono 5 por la 15-lipoxigenasa y 5-lipoxigenasa, respectivamente. La oxigenación dual, produce un intermediario epóxido 5-6-epoxitetraeno, el cual es rápidamente convertido en lipoxina A₄ (LXA₄) o lipoxina B₄ (LXB₄) por la epoxihidrolasa.

Parece existir una relación inversa entre la cantidad de leucotrienos y lipoxinas sintetizadas, sugiriendo algún tipo de autoregulación del sistema, cuyo mecanismo se desconoce.

La lipoxina A₄ inhibe la migración de los neutrófilos inducida por LTA₄, por lo tanto, tendrían un efecto antiinflamatorio o regulador negativo de la inflamación.

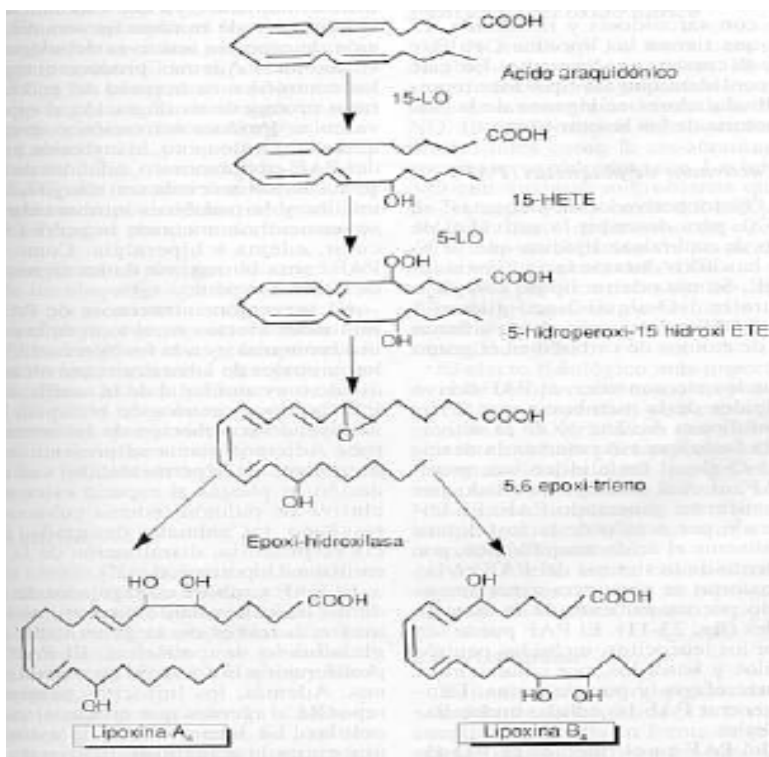


Ilustración 5: Biosíntesis de Lipoxinas



Productos de la Ciclooxygenasa:²

La ciclooxygenasa, es capaz de convertir el ácido araquidónico en prostaglandinas: la PGH Sintetasa 1 (llamada COX-I) se expresa en la mayoría de los tejidos de forma constitutiva y la PGH Sintetasa 2 (llamada COX-II) que puede ser inducida⁴ (macrófagos, fibroblastos o células endoteliales, agentes pro-inflamatorios e IL-1). La inducción de COX-II es la responsable de la producción exagerada de PGE₂ observada en los procesos inflamatorios.

La COX-I tiene funciones de "mantenimiento" (por ejemplo la protección gástrica), mientras que COX-II se produce tempranamente y de forma masiva por células inflamatorias e inmunes y su producción se aumenta por factores de crecimiento, promotores tumorales, citoquinas y especialmente por endotoxinas bacterianas.⁴

El conocimiento de estas isoenzimas es importante para el manejo farmacológico de la inflamación con agentes no esteroidales, ya que ellos actúan precisamente inhibiéndolas.⁴

La vía de las prostaglandinas y tromboxano se inicia cuando la enzima ciclooxygenasa convierte al ácido araquidónico en endoperóxido cíclico (PGG₂) por introducción de oxígeno molecular. Esta etapa puede ser bloqueada irreversiblemente por aspirina y reversiblemente por antiinflamatorios no esteroidales. El segundo endoperóxido cíclico (PGH₂) es generado a partir del PGG₂ por reducción del grupo peróxido del C₁₅ a grupo hidroxilo.

Las prostaglandinas PGG₂ y PGH₂ poseen vida media muy corta y son rápidamente metabolizadas para dar origen a sus productos, cuatro de ellos son prostaglandinas (PGE₂, PGF₂α, PGD₂ y PGI₂) y un compuesto de 17 átomos de carbono (ácido 12-L heptaenoico o HHT) que es acompañado por malonil aldehído (MDA) y tromboxano A₂.

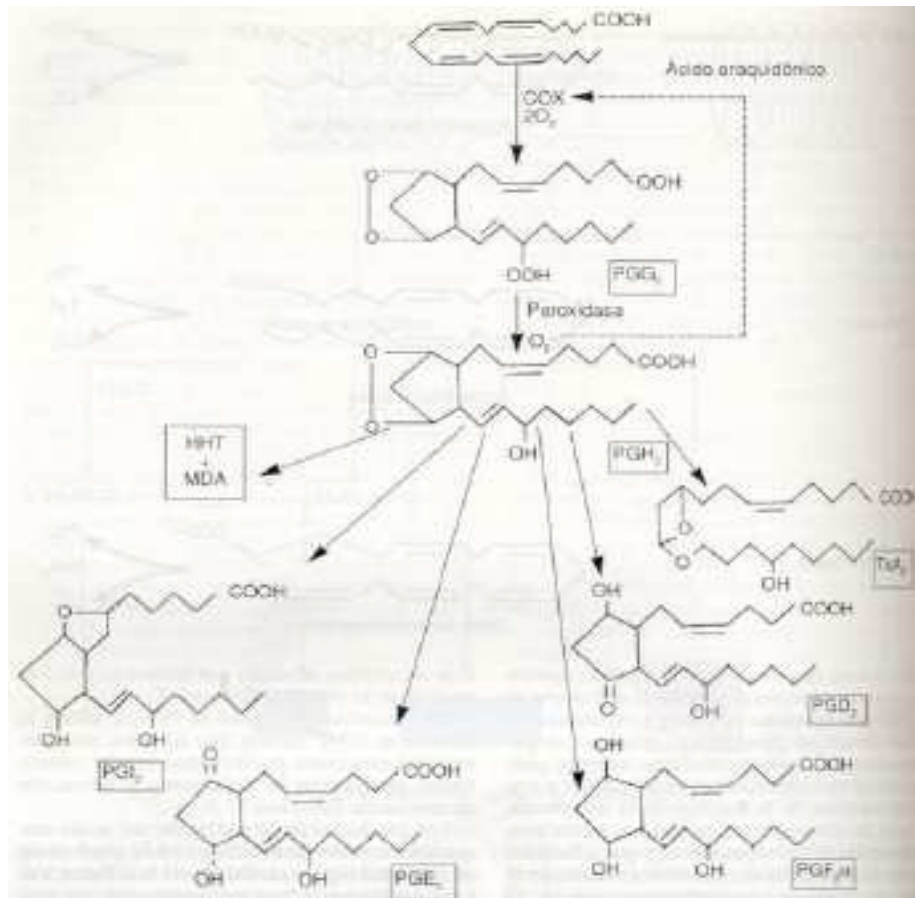


Ilustración 6: Biosíntesis de Prostaglandinas y Tromboxano

Así, las plaquetas sanguíneas son ricas en tromboxano sintetasa produciendo mayor cantidad de tromboxano; mientras que células del endotelio vascular predomina la prostaciclina sintetasa formando PGI_2 . El resto de las prostaglandinas PGE_2 , $\text{PGF}_{2\alpha}$, PGD_2 se encuentran difundidas más ampliamente y en mayor o menor proporción son sintetizadas en casi todas las células del organismo.

Los productos de la oxigenación del ácido araquidónico están involucrados en la producción de todos los signos cardinales de la inflamación. La vasodilatación y enrojecimiento son causados por la liberación en tejidos de PGE_2 , PGI_2 , PGD_2 y el efecto de estos compuestos es antagonizado por tromboxano A_2 .



La PGI_2 actúa en forma sinérgica en la formación del edema con péptido C5a a diferencia de la bradiquinina y la histamina, el C5a no actúa directamente en la vénula, si no que el aumento de permeabilidad inducido por C5a depende de la interacción entre los polimorfonucleares y endotelio de vénulas.

Con respecto al dolor, la PGE_2 es más efectiva que la PGI_2 al producir el dolor de modo sinérgico con la bradiquinina e histamina.

No se conoce con certeza la función de prostaglandinas en la producción de fiebre, ya que el ácido araquidónico no es por si pirogénico.

El tratamiento de la inflamación:

Glucocorticoides (anti-inflamatorios esteroidales):

Potentes agentes antiinflamatorios que inhiben la producción de prostaglandinas por inhibición selectiva de COX-II, mientras que no afectan la expresión de la COX-I.²

Muy empleados son la hidrocortisona, la cortisona, la metilprednisolona y la dexametasona, sus efectos secundarios son numerosos e importantes, por lo que sólo deben emplearse en cuadros clínicos graves como asma, enfermedades autoinmunes o rechazo de trasplantes⁵ y controlan muy bien los síntomas de la artritis; sin embargo, su toxicidad con el uso crónico los han limitado solo a recaídas de la enfermedad.⁴ Su aplicación tópica evita muchos efectos secundarios, siendo muy utilizados en dermatología, oftalmología y otorrinolaringología.⁶

⁵ "Antiinflamatorio." *Microsoft® Encarta® 2006* [DVD]. Microsoft Corporation, 2005.



Anti-inflamatorios no esteroidales (AINEs):

Fármacos que suprimen los signos y síntomas de la inflamación, también tienen propiedades analgésicas y antipiréticas. Por lo tanto, su efecto antiinflamatorio los hace muy útiles en el manejo de entidades donde el dolor está relacionado con la intensidad del proceso inflamatorio.⁴

El mecanismo de acción de los AINEs actúan inhibiendo la enzima ciclooxigenasa (COX) responsable de la conversión del ácido araquidónico a prostaglandinas y ejercen su efecto bloqueando algunas etapas de modo que disminuyen la síntesis de eicosanoides.⁷

Tabla 3: Grupo de Antiinflamatorios no esteroidales

| Grupos químicos de AINES | Fármacos | |
|---------------------------------------|---|---|
| Salicilatos | Ácido acetilsalicílico Diflunisal | Salsalato |
| Ácido acético o indolacéticos | Indometacina Tolmetin | Glucametacina Sulindaco |
| Ácido fenilacético | Diclofenaco Tolmetina | Aclofenaco Fenclofenaco |
| Ácido propiónico | Naproxeno Ketoprofeno Fenoprofeno Butibufeno Oxaprozina | Ibuprofeno Flurbiprofeno Fenbufeno Tiaprofeno Ibuproxam |
| Ácido n-acetilantranílico o fenamatos | Acido mefenámico Acido meclofenámico | Acido niflúmico |
| Para-aminofenol | Acetaminofen | |
| Ácidos carboxílicos y pirrolicos | Etodolaco | Ketorolaco |
| Enólicos o oxicam | Piroxicam Tenoxicam | Meloxicam |
| Pirazolónicos | Fenilbutazona Nifenazona | Aminofenazona Azaprofazona |
| N-aril-antranílicos | Mefenámico | Flufenámico |



Entre los **fármacos no selectivos** se encuentran la indometacina, fenilbutazona y naproxeno, entre otros. Sin embargo, como estos inhiben a la COX-I y COX-II inhibe las prostaglandinas que no solo actúan en el proceso inflamatorio sino también la que actúan como protector de la mucosa gástrica, riñón, endotelio y plaquetas. Con este tipo de AINE's tenemos, efectos favorables para reducir la inflamación y algunos efectos secundarios que pueden ser más o menos dañinos.⁴

Dentro de los **fármacos selectivos** también llamados **inhibidores selectivos de COX-II**, que se han comenzado a utilizarse desde hace relativamente poco tiempo, entre los cuales se encuentra el meloxicam y nimesulida con los cuales deberían existir menos efectos secundarios, sobre todo a nivel gástrico, aunque en algunos casos se necesitan dosis altas para igualar los efectos de los AINE's no selectivos.⁴

Los medicamentos que inhiben exclusivamente la COX-II pueden ser útiles para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias crónicas, ya que no comprometen las prostaglandinas que participan en la protección gástrica (mediada por la COX-I).¹

Derivados del Ácido Fenilacético:

El **Diclofenaco sódico**, se considera un analgésico débil no narcótico y se utiliza para tratar artritis de diversos orígenes incluyendo osteoartritis y artritis reumatoide, situaciones que cursan con inflamación y dolor como lumbalgia, distintos tipos de reumatismo, esguinces musculares, ligamentos, músculos, hombro con dolor agudo (tendinitis y bursitis), dolor postoperatorio, torceduras, tendinitis, dismenorrea (dolores en la menstruación), cólico renal y la gota, fiebre reumática, reumatismo muscular, dolor e inflamación de cirugías dentales y ortopédicas.⁹

Propiedades farmacológicas:

Posee actividades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias.



Disminuye las concentraciones intracelulares de ácido araquidónico libre en leucocitos, tal vez al modificar la liberación o captación de dicho ácido graso.⁸

La dosis del Diclofenaco sódico no debe exceder de 200mg¹⁰, por lo tanto, no debe de exceder de la dosis máxima recomendada de 150mg.¹¹

Derivados del Ácido Propiónico:

Las indicaciones aprobadas para utilizar algunos de los derivados del ácido propiónico incluyen el tratamiento de artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis; también se usa como analgésico, contra tendinitis, bursitis y dismenorrea primaria, dolor de origen articular, dental.⁸ También es antiinflamatorio y sintomático de dolor y fiebre que acompañan a las infecciones respiratorias comunes, esguinces, torceduras, sinovitis, osteoartritis de articulaciones superficiales como de los dedos y las rodillas.

El **Naproxeno** se comercializa como el ácido (Naproxeno base) y como sal sódica (naproxeno sódico), que contiene propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas y se vende sin receta médica.⁶

Esta indicado para el alivio de los síntomas de la artritis reumatoide, tanto para episodios agudos como para el tratamiento a largo plazo de la enfermedad, para aliviar el dolor postoperatorio de leve a moderado, dolor postparto, dismenorrea primaria, dolor ortopédico, cefaleas y dolor visceral asociado con el cáncer.⁹

El rango de la dosis para el Naproxeno sódico es de 1,100mg a 1,375mg⁷, por lo tanto, no debe exceder de la dosis máxima recomendada de 1,25mg.⁸

⁶ Remigton, Gennaro Alfonso, **Farmacía Remigton**, 20va edición, Tomo II, Buenos Aires, Panamericana, 2003.

⁷ **Diccionario de especialidades farmacéuticas (PLM)**, 51ra edición, México, Thomson, 2005.

⁸ **The Merck Manual of Diagnosis and Therapies**, 5ta edition, Merck Research Laboratories, USA, 1899.



CAPÍTULO II:

Monografía de Fármacos



2.1. Diclofenaco sódico:

2.1.1. Nombre químico: Sal monosódica del ácido 2[(2,6diclorofenil)amino]fenil]acético

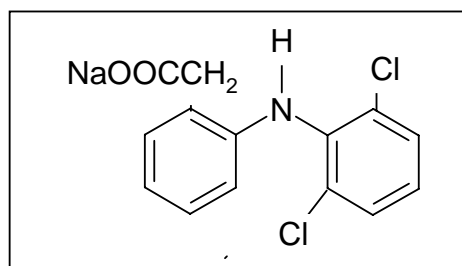
2.1.2. Nombre UIPAC: 2-[2-(2,6-diclorofenil)aminofenil] ácido etanoico¹

2.1.3. Clase química: derivado del ácido fenilacético

2.1.4. Clasificación farmacológica: antiinflamatorio no esteroidal

2.1.5. Clasificación terapéutica: antiinflamatorio, analgésico, antipirético y antiartrítico

2.1.6. Estructura:



2.1.7. Formula condensada: $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$

2.1.8. Peso molecular: 318.13g/mol

2.1.9. Solubilidad:

| | |
|---------------------|--|
| Soluble | Etanol 96%, Metanol Agua desionizada (pH 5.2) |
| Poco soluble | Agua destilada HCl (pH 1.1) |
| Ligeramente soluble | Solución reguladora de fosfatos pH 7.2 |

¹ <http://redpoll.pharmacy.ualberta.ca/drugbank/cgi-bin/getCard.cgi?CARD=APRD00527.txt> (12/octubre/2007)



2.1.10. Farmacodinamia:²

Es un fármaco antiinflamatorio no esteroide con propiedad antiinflamatoria, analgésica y antipirética; cuyo mecanismo de acción es la inhibición de la actividad de la ciclooxigenasa y la reducción de prostaglandinas asociadas a la inflamación, el dolor y la fiebre.

2.1.11. Farmacocinética:

Absorción:

La cantidad de diclofenaco en gel, después de su aplicación local es proporcional al tiempo y área de contacto, dependiendo de la dosis total y la hidratación de la piel. El vendaje oclusivo durante un período de 10 horas triplica la cantidad de diclofenaco absorbida.²

El diclofenaco en gel es absorbido a través de la piel aproximadamente 6% en comparación con la administración de la forma farmacéutica de grageas.²

Tras la administración oral, rectal o intramuscular, el diclofenaco se absorbe con rapidez y casi en su totalidad, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas en un lapso de 10-30 minutos.³

La absorción se retrasa en presencia de alimentos pero no la magnitud de la misma y las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en 2½ a 12 horas.³

Distribución:

Tras la administración tópica, se puede medir en plasma, el tejido y líquido sinovial; además, al acumularse en el líquido sinovial se explica la duración del efecto terapéutico que es considerablemente más larga que su vida media plasmática.⁴

² **Diccionario de especialidades farmacéuticas (PLM)**. 51ra ed. México. Thomson. 2005.

³ F. MacVan, Barbara. **Índice de medicamentos**. Primera edición en español. El manual moderno. México. 1995.

⁴ Goodman, Louis S. y A. Gilman. **“Las Bases farmacológicas de la terapéutica”**. 9na ed. Trad. J. R. Blengio Pinto, B. Rivera Muñoz y S. Sapiña Renard. McGraw-Hill. México. 1996.



Se distribuye ampliamente, encontrándose en mayores concentraciones en hígado, riñón y también en líquido sinovial. El 99.7% del diclofenaco se une a proteínas séricas, principalmente albumina y su vida media plasmática es de aproximadamente 2 horas tras la dosis oral.²

Metabolismo:

Por vía oral, experimenta metabolismo de primer paso y un 60% del medicamento llega a la circulación sistémica sin sufrir cambios.³

La sustancia activa se metaboliza casi al 50% en su paso por el hígado a 4-hidroxiciclofenaco, el principal metabolito que tiene aproximadamente el 3% de la actividad del compuesto original y otras formas hidroxiladas. Un metabolito, el 3'-hidroxi-4'-metoxi-diclofenaco tiene vida plasmática mucho más prolongada; sin embargo, este metabolito es inactivo.²

Excreción:³

La presencia del diclofenaco y sus metabolitos en la orina, constituyen la evidencia de su penetración a través de la piel inflamada; aproximadamente el 65% del diclofenaco sódico se excreta en la orina, más del 90% se excreta en un lapso de 72 horas y un 35% por bilis. El tiempo de vida media del proceso de excreción es de 1.2 a 2 horas.

2.1.12. Alteraciones en los resultados de pruebas de laboratorio:

En pruebas de diagnóstico aumenta el tiempo de agregación plaquetaria, pero no afecta el tiempo de sangrado, el tiempo de coagulación de trombina plasmática, fibrinógeno plasmático, ni los factores V y VII al XII.³

No se reportan efectos de teratogénesis ni mutagénesis ni carcinógenos ni sobre la fertilidad.²



2.1.13. Interacciones medicamentosas:³

En forma farmacéutica tópica hasta la fecha no se ha reportado la existencia de interacciones medicamentosas del diclofenaco en dicha forma farmacéutica.²

| Administración oral simultánea de diclofenaco con: | Efectos |
|--|---|
| Aspirina | Reduce valores plasmáticos de diclofenaco sódico, por lo que no se recomienda |
| Warfarina | Requiere el control continuo de la dosis de anticoagulantes porque el diclofenaco igual que otros AINES, afecta el funcionamiento de las plaquetas |
| Digoxina, metotrexato y ciclosporina | Puede aumentar la toxicidad de estos fármacos al aumentar su concentración plasmática de estos |
| Litio | Reduce la eliminación final de este, por lo tanto, incrementa sus valores plasmáticos y puede provocar intoxicación por litio |
| Insulina y hipoglucémicos orales | Puede alterar la respuesta del paciente a dichos fármacos |
| Diuréticos | Puede inhibir la acción de estos últimos; el uso con diuréticos que no provoquen eliminación de potasio puede incrementar los valores de potasio en suero |

2.1.14. Usos:³

- a) **Geriátrico:** emplearse con precaución en pacientes con edad avanzada y reducir la dosis al valor más bajo que controle los síntomas.
- b) **Pediátrico:** no se han establecido recomendaciones posológicas, por lo que no se recomienda su uso en niños.
- c) **Durante el embarazo y lactancia:** no se cuenta con experiencia suficiente sobre su uso, sin embargo, no es de esperarse encontrar cantidades significativas en leche materna por lo que, no es recomendable.

2.1.15. Precauciones y Contraindicaciones: ²

El gel debe aplicarse sobre piel intacta, en superficies cutáneas sin heridas ó lesiones abiertas, no permitir el contacto con los ojos, las mucosas y no debe tomarse por vía oral.

Son escasas las posibilidades de producir efectos secundarios durante el tratamiento tópico; sin embargo, no se pueden excluir cuando se aplica en zonas relativamente extensas de la piel y por tiempo prolongado.



Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al diclofenaco sódico o cualquier componente de la fórmula y a otros fármacos antiinflamatorios.

No debe administrarse a niños menores de 12 años, ni a pacientes que el diclofenaco, ácido acetilsalicílico y otros analgésicos antiinflamatorios no esteroideos hayan inducido asma, urticaria o rinitis, insuficiencia renal y hepática severa. Ni en pacientes con antecedentes de enfermedad acidopéptica o perforación gastrointestinal, hemorragia, con defectos de coagulación y durante el último trimestre del embarazo.

2.1.16. Manifestaciones y manejo de la sobre dosificación o ingesta accidental:

La escasa absorción sistémica del diclofenaco por vía tópica, hace poco probable una sobredosificación²; sin embargo, por vía oral la sobredosis se caracteriza por somnolencia, indigestión, vértigo, sensación de quemadura, náusea ó vomito, se debe vaciar el estomago y practicarse lavado gástrico, la pronta administración de carbón activado puede ser útil para reducir significativamente la absorción del naproxeno.³

2.1.17. Reacciones secundarias:²

Al aplicar en zonas amplias de la piel no se descarta la presentación de efectos sistémicos que incluye dolor epigástrico, náuseas, diarrea, cefalea y mareos, son transitorios y desaparecen con la corrección de terapéutica.

Se han reportado casos aislados de cansancio, visión borrosa, reacciones cutáneas (ronchas, etc.), calvicie, fotosensibilidad, hemorragia, úlcera o perforación de la pared intestinal.

Dentro de las reacciones locales por alérgicas son escozor, enrojecimiento, edema, ansia, descamación de la piel, erupciones cutáneas, ampollas) y las reacciones sistémicas como reacciones de hipersensibilidad (como ataque de asma), también puede causar retención de líquidos y trastornos de la función renal.



2.2. Naproxeno sódico:

2.2.1. Nombre químico: Sal sódica del ácido(+)-6-metoxi- α -metil-2-naftalenacético

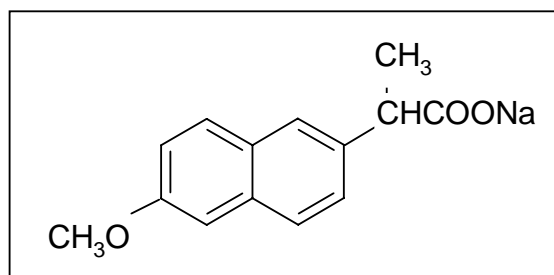
2.2.2. Nombre UIPAC: 2-(6-metoxinaftalen-2-il) ácido propanoico⁵

2.2.3. Clase química: derivado del ácido propiónico

2.2.4. Clase farmacológica: antiinflamatorio no esterooidal

2.2.5. Clase terapéutica: analgésico, antipirético y antiinflamatorio

2.2.6. Estructura:



2.2.7. Formula condensada: $C_{14}H_{13}NaO_3$

2.2.8. Peso molecular: 252.24g/mol

2.2.9. Solubilidad:

| | |
|--------------|---------|
| Soluble | Agua |
| Poco soluble | Metanol |

⁵ <http://redpoll.pharmacy.ualberta.ca/drugbank/cgi-bin/getCard.cgi?CARD=APRD01135.txt> (12/octubre/2007)



2.2.10. Farmacodinamia:²

El producto de uso tópico que contiene naproxeno sódico, es un antiinflamatorio no esteroideo derivado del ácido propiónico que tiene propiedades antiinflamatorias, antipiréticas, analgésicas que actúan inhibiendo la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos, al bloquear la acción de la ciclooxigenasa y disminuyendo los mediadores químicos de la inflamación.

2.2.11. Farmacocinética:

Absorción:

Se absorbe hasta un 30% del naproxeno aplicado tópicamente en forma de gel.² Después de ser ingerido, el naproxeno se absorbe rápida y completamente desde vía gastrointestinal. Su rapidez de absorción, pero no la magnitud de ella es influida por los alimentos en el estómago, la absorción puede acelerarse por el suministro concomitante de bicarbonato de sodio o reducirse por el consumo de óxido de magnesio o hidróxido de aluminio.⁴

La concentración máxima en plasma se alcanza dentro de 2 a 4 horas, el naproxeno también se absorbe por vía rectal, pero sus concentraciones máximas se logran con mayor lentitud.⁴

La vida media plasmática es de 13-14 horas, cifra que aumenta dos tantos en ancianos de tal modo que en ellos se necesita a veces hacer ajustes de la dosis.⁴

Distribución:

El naproxeno se liga en una forma casi total (99%) a las proteínas plasmáticas (albúmina sérica) después del consumo de dosis terapéuticas normales.⁴

Metabolismo:

El fármaco se metaboliza en el hígado, en promedio el 30% del fármaco muestra 6-desmetilación.⁴


Excreción:

El naproxeno, aproximadamente el 95% de la dosis se excreta por orina en forma inalterada y una fracción menor como 6-des-metilnaproxeno, metabolito inactivo y sus glucurónidos u otros conjugados del naproxeno.⁶

El medicamento cruza la placenta y aparece en leche materna en muy bajas concentraciones.⁴

2.2.12. Interacciones medicamentosas:

Los niveles séricos después de la aplicación tópica son muy bajos, de ahí que interacciones medicamentosas clínicas son improbables.²

| Administración oral simultánea de naproxeno con: | Efectos |
|---|--|
| Aspirina | Reduce la biodisponibilidad del naproxeno |
| Probenecid | Aumenta significativamente los niveles plasmáticos y vida media del naproxeno |
| Antihipertensivo del propranolol y otros betabloqueadores, diuréticos | Reduce el efecto y en caso de diuréticos puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad |
| Glucocorticoides, alcohol y otros antiinflamatorios | Aumenta el riesgo de efectos gastrointestinales indeseables |
| Anticoagulantes y trombolíticos (derivados de la cumarina, heparina, estreptocinasa o urocinasa) | Potencializa los efectos anticoagulantes |
| Azlocilina, carbenicilina parenteral, dextrán, dipiridamol, mezlocilina, piperacilina, sulfinpirazona, ticarcilina, aspirina, salicilatos y otros antiinflamatorios | Presenta problemas hemorrágicos si se usa con otros medicamentos que inhiben la agregación plaquetaria |
| Metotrexato | Interfiere en el metabolismo de este y aumenta su toxicidad |
| Medicamentos depresores de medula ósea o potencialmente tóxicos para plaquetas | Facilitar la aparición de alteraciones hematológicas graves |
| Litio | Reduce la depuración renal de este |
| Insulina o hipoglucémicos orales | Potencializar los efectos hipoglucémicos |
| Compuestos de oro, otros antiinflamatorios o con acetaminofen | Aparecer aumento de nefrotoxicidad |

⁶ Remigton, Gennaro Alfonso. **Farmacia Remigton**. 20va ed. Tomo II. Buenos Aires, Panamericana, 2003.



2.2.7. Alteraciones en los resultados de pruebas de laboratorio:

Debido a que los niveles séricos después de la aplicación tópica son muy bajos, no se han reportado alteraciones de las pruebas de laboratorio.²

Sin embargo, por vía oral puede interferir con algunas determinaciones de los 17-cetosteroides (17-hidrocorticoesteroides) y el ácido 5-hidroxiindol-acético (5A-HIA), pueden aumentar los valores séricos de creatinina, potasio (por disminución de su depuración renal) y transaminasas hepáticas; por lo que se recomienda discontinuarlo 48 horas antes de hacer pruebas de función renal y urinarios. Puede alargar el tiempo de hemorragia, ya que disminuye la agregación plaquetaria.³

No se reportan efectos de carcinogénesis, teratogénesis, mutagénesis, ni sobre la fertilidad.²

2.2.8. Usos:

- a) **Geriátrico:** los pacientes de 60 años son más sensibles a los efectos adversos del naproxeno.
- b) **Pediátrico:** no se ha establecido la seguridad del uso del naproxeno en niños y no se han comunicado problemas relacionados con la edad.
- c) **Durante el embarazo y lactancia:** durante el embarazo debe ser evitado, ya que se ha asociado con el aumento del tiempo de trabajo de parto. Los AINES pueden inducir cierre del conducto arterioso en niños si es administrado en el último trimestre del embarazo. Durante la lactancia debe evitarse ya que es detectado en la leche materna.

2.2.9. Precauciones y Contraindicaciones:²

El gel no debe ser aplicado en o cerca de los ojos, mucosas y heridas abiertas, ni aplicarse en áreas extensas de la piel ni por periodos prolongados.²

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al naproxeno ó naproxeno sódico y a los componentes de la formula.³



No administrar a pacientes que reciban tratamiento con anticoagulantes u otros fármacos que disminuyen la agregación plaquetaria, úlcera péptica ni a los que hayan presentado reacciones alérgicas como ataques de asma, urticaria, rinitis ó alergia que fue producida por ácido acetilsalicílico u otros agentes antiinflamatorios no esteroides, en pacientes con hemofilia, alteraciones en la coagulación sanguínea, insuficiencia renal y hepática severa.³

Los AINEs pueden enmascarar los signos y síntomas de infección, no emplear cuando el paciente recibe otro aine por el riesgo acumulativo de reacciones colaterales.²

2.2.10. Manifestaciones y manejo de la sobredosificación o ingesta accidental:

Es muy poco probable que exista sobredosis con la forma farmacéutica en gel.² Sin embargo, por vía oral la sobredosis se caracteriza por somnolencia, indigestión, vértigo, sensación de quemadura, náusea ó vomito, disfunción renal y acidosis metabólica. Se debe vaciar el estomago y practicarse lavado gástrico, la pronta administración de carbón activado puede ser útil para reducir significativamente la absorción del naproxeno.³

2.2.11. Reacciones secundarias:

Las más frecuentes son malestar abdominal, indigestión, somnolencia, náusea, sudación, depresión, cefalea, edema, ruidos en el oído y mareo, se han reportado otras reacciones con menor frecuencia, asma, urticaria, colitis, anafilaxia, vómito, alopecia, anemia, incapacidad para concentrarse, prurito, etc. En raras ocasiones hemorragia gastrointestinal, insuficiencia renal, convulsiones, coma, roncha. También se han reportado reacciones locales como irritación, dermatitis pero raramente de seriedad para discontinuar el tratamiento.²



CAPÍTULO III:

Planteamiento del Problema



Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) se utilizan ampliamente para dolores y molestias leves; cefaleas y el malestar general que acompaña a las enfermedades febriles; para aliviar los síntomas de la fiebre reumática, la artritis reumatoide, la osteoartritis, la espondilitis, la gota y otros trastornos agudos del músculo esquelético; dolor agudo de hombro, tendinitis, bursitis, dolor postoperatorio y dismenorrea.

La principal vía de administración de los medicamentos existentes en el mercado es la oral; sin embargo, presentan efectos secundarios como la inducción de úlcera gástrica o intestinal que puede ser acompañada de anemia, digestión laboriosa e indigestión, hemorragia gástrica, náuseas y vómito. Los efectos sobre el SNC varían desde somnolencia, cefalalgia, mareos y sudación hasta fatiga, depresión y toxicidad. Entre las reacciones menos frecuentes están el prurito y diversos problemas dermatológicos.

Con base en estas consideraciones se propone el desarrollo de formas farmacéuticas tópicas (gel) para cada principio activo seleccionado, empleando como excipientes básicos agua y un agente gelificante. Además, se requiere la adición de propilenglicol que actúa mejorando la elasticidad y facilita la extensión del preparado sobre la piel, también se adicionará un agente antimicrobiano.

Al obtener la formulación y las características fisicoquímicas aceptables del Gel de Diclofenaco sódico y del Gel de Naproxeno sódico fabricados, se realizó el PNO's que se usará como guión experimental para la fabricación de geles de aplicación tópica para la asignatura de Tecnología Farmacéutica I (Nuevo plan, 2005).



3.1.1. PERFIL DEL PRODUCTO:

| | |
|--|--|
| 1. Nombre del proyecto: | Gel de diclofenaco sódico |
| 2. Clave: | DFT012007 |
| 3. Fecha de solicitud: | 23 de enero de 2007 |
| 4. Solicitado por: | María del Socorro Alpizar Ramos |
| 5. Fecha tentativa de lanzamiento del producto: | Noviembre 2008 |
| 6. Datos generales: | |
| a. Fármaco y dosis: | 1 g de Diclofenaco sódico/100 g de gel |
| b. Forma farmacéutica: | Semisólido (gel) |
| c. Vía de administración: | Tópica |
| d. Tipo de liberación: | Prolongada |
| e. Indicaciones terapéuticas: | analgésico y antiinflamatorio no esterooidal, auxiliar en el tratamiento local de la inflamación de tendones, ligamentos, músculos y articulaciones causada por esguinces, torceduras y lesiones; también en formas localizadas del reumatismo en tejidos blandos causados por tendinitis, bursitis, síndrome de hombro-mano, osteoartritis y en procesos inflamatorios de la columna vertebral. |
| 7. Tipo de producto: | Genérico Intercambiable |
| 8. ¿Se parte de un producto existente en la empresa? | (X) No () Si |
| ¿Se requiere mantener la imagen de la empresa? | (X) No () Si |
| 9. Mercado: | (X) Nacional () Internacional |
| 10. Restricciones del diseño: | |
| a. Apariencia del producto: | gel transparente libre de partículas con consistencia suave, cremosa y fácilmente extendible |
| b. Material de empaque: | tubo de aluminio con capacidad de 40 g de gel |
| c. Restricción de excipientes: | Carbopol 940, Trietanolamina, Parabenos |
| d. Restricción de proceso: | Caframo, potenciómetro, viscosímetro |
| e. Restricción de material de empaque: | tubo de aluminio con capacidad de 40 g de gel |
| f. Limite de costo por unidad: | 55.00 pesos |
| 11. Fecha limite para concluir el proyecto: | Abril 2008 |
| 12. Estudios especiales: | análisis sensorial para analizar la apariencia y aceptación del producto |
| 13. Observaciones: | ninguna |



3.1.2. ESTUDIO DE FACTIBILIDAD:

| | |
|--------------------------------|--|
| 1. Información general: | |
| a. Clave del proyecto: | DFT012007 |
| 2. Fármaco: | |
| a. Nombre del fármaco: | Diclofenaco sódico |
| b. Nombre químico: | sal monosódica del ácido 2-[(2,6-diclorofenil)amino]-bencenoacético |
| c. Productos en el mercado: | voltaren, voltarol, voldal, orthophen, dolflam, fervex |
| d. Descripción: | cristales blancos, ligeramente higroscópico, fotosensible por lo que se debe guardar en frasco ámbar, funde alrededor de 284°C con descomposición, pka 4.0 |
| e. Grupos funcionales: | ácido carboxílico, amina secundaria, anillo aromático, metilenos, cloro |
| f. Estructura condensada: | $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$ |
| g. Estructura química: | |
| h. Peso molecular: | 318.13g/mol |
| 3. Información: | |
| a. Fármaco y dosis: | 1 g de Diclofenaco sódico/100 g de gel |
| b. Forma farmacéutica: | Semisólido (gel) |
| c. Vía de administración: | Tópica |
| d. Tipo de liberación: | Prolongada |
| e. Indicación terapéutica: | analgésico y antiinflamatorio no esterooidal, auxiliar en el tratamiento local de la inflamación de tendones, ligamentos, músculos y articulaciones causada por esguinces, torceduras y lesiones; también en formas localizadas del reumatismo en tejidos blandos causados por tendinitis, bursitis, síndrome de hombro-mano, osteoartritis y en procesos inflamatorios de la columna vertebral. |
| 4. Fecha de inicio: | 12-Febrero-2007 |



5. Patentes:

| Título de patente | Datos |
|---|---|
| (WO 2007/102090) FORMULACIÓN TÓPICA | Fecha de publicación 13.09.2007 Clase internacional No IPC Found Número de aplicación PCT/IB2007/ 001983 Asignada FQUBED INC. |
| (WO 2006/134406) GEL FARMACÉUTICO ESTABLE DE DICLOFENACO DE SODIO | Fecha de publicación 21.12.2006 Clase internacional A61K 31/196 Número de aplicación PCT/GR2005/000023 Asignada UNI-PHARMA KLEON TSETIS PHARMACEUTICAL LABORATORIES S.A. |
| (WO 2004/030665) COMPOSICIÓN DE GEL TRANSPARENTE, PARA LA ADMINISTRACIÓN DE DICLOFENACO DE SODIO A TRAVÉS DE LA PIEL | Fecha de publicación 15.04.2004 Clase internacional A61K 9/06 Número de aplicación PCT/GB2003/004398 Asignada THALAS GROUP INCORPORATED |
| (WO 2004/017998) COMPOSICIÓN DE GEL-EMULSIÓN TÓPICA QUE COMPRENDE DICLOFENACO DE SODIO | Fecha de publicación 04.03.2004 Clase internacional A61K 9/06 Número de aplicación PCT/EP2003/009302 Asignada NOVARTIS CONSUMER HEALTH S.A. |
| (WO 2002/011700) COMPOSICIONES DE ANALGÉSICO, ANTIINFLAMATORIO Y RELAJANTE DE MÚSCULO ESQUELETICO | Fecha de publicación 14.02.2002 Clase internacional A61K 31/55 Número de aplicación PCT/US2001/024168 Asignada NIAZI, Sarfaraz, K. |
| (WO 1994/013281) PREPARACIÓN DE GEL ANALGÉSICO Y ANTIINFLAMATORIO | Fecha de publicación 23.06.1994 Clase internacional A61K 31/195 Número de aplicación PCT/JP1992/001692 Asignada SS PHARMACEUTICAL CO., LTD. IKEDA, Yasuo KASAI, Shuichi ENOMOTO, Satoru IMAMORI, Katsumi IWASA, Akira |
| (WO 1992/007561) PREPARACIÓN DE GEL ANALGÉSICO | Fecha de publicación 14.05.1992 Clase internacional A61K 31/195 Número de aplicación PCT/JP1990/001392 Asignada SS PHARMACEUTICAL CO., LTD. KASAI, Shuichi, IKEDA, Yasuo ENOMOTO, Satoru IMAMORI, Katsumi IWASA, Akira |
| (WO92/07561) PREPARACIÓN DE GEL ANTIINFLAMATORIO | Fecha de publicación 14.05.1992 Clase internacional A61K 47/38 Número de aplicación PCT/JP90/01392 Asignada SS Pharmaceutical Co., Ltd. (Tokyo, JP) Kasai; Shuichi (Narita, JP), Ikeda; Yasuo (Narita, JP), Enomoto; Satoru (Narita, JP), Imamori; Katsumi (Yotsukaido, JP), Iwasa; Akira (Yotsukaido, JP) |
| RECHAZADA(4543251) PREPARACION DE GEL PARA APLICACION TOPICA DE DICLOFENACO DE SODIO | Fecha de publicación 24.09.1985 [*] El aviso: La porción del término de esta patente subsecuente al 24 de septiembre de 2002 se ha negado. Clase internacional A61K 47/00 Número de aplicación Los EE.UU Documentos relacionados de patente 4543251 Diciembre, 1983 Fecha del problema Septiembre, 1985 Asignada Toko Yakuhin Industry Co., Ltd. (Osaka, JP) Kamishita; Takuzo (Takatsuki, JP) |



6. Proveedores y costos:

| Materia prima | Proveedor | Costo | |
|--------------------|---|----------|------------|
| | | Cantidad | Precio(\$) |
| Diclofenaco sódico | | | |
| Carbopol 940 | Droguería Cosmopolita | 1Kg | 379.00 |
| Agua destilada | Aldrich | 2L | 28.80 |
| | Droguería Cosmopolita | 1L | 10.00 |
| Etanol 96% | Aldrich | 1L | 48.10 |
| | | | 27.60 |
| Propilenglicol | Aldrich | 100g | 24.30 |
| | Droguería Cosmopolita | 1L | 58.60 |
| | Productos Químicos Ballester | 1Kg | 28.45 |
| Propilparabeno | Aldrich | 250g | 28.70 |
| | Droguería Cosmopolita | 1Kg | 123.05 |
| Metilparabeno | Aldrich | 500g | 41.31 |
| | Droguería Cosmopolita | 1Kg | 115.00 |
| Trietanolamina | Aldrich Droguería Cosmopolita Productos Químicos Ballester | 1Kg | 32.40 |
| | | 1L | 41.40 |
| | | 1Kg | 27.51 |

7. Farmacopeas en la que se encuentra reportado:

| Farmacopea | Páginas | |
|----------------------|---------------|--|
| | Materia prima | Forma Farmacéutica |
| FEUM, 8va edición | --- | Cápsulas de liberación prolongada Grageas de liberación prolongada 1604-1608 |
| BP, 2004 | 627-628 | Gel, Tabletas Tabletas de liberación prolongada 2353-2356 |
| USP 29 | 746-747 | Tabletas de liberación retardada 747-748 |

8. Productos en el mercado:

| Nacional | Producto | Compañía | Marbete | Presentación |
|----------|----------|----------------------------------|---|--------------|
| | Artrenac | Merck | 1g diclofenaco sódico Excipiente cbp. 100 g gel | Tubo con 60g |
| | Cataflam | Novartis | 1g diclofenaco sódico Excipiente cbp.100 g emulgel | Tubo con 60g |
| | Dolflam | Farmacéuticos Rayere | 1g diclofenaco sódico Excipiente cbp. 100 g gel | Tubo con 60g |
| | Fervex | Industria Farmacéutica Andrómaco | 1g diclofenaco sódico Excipiente cbp.100 g gel | Tubo con 60g |



9. Propiedades del fármaco:

- a. **Organolépticas:** polvo cristalino blanco, inoloro
- b. **Estabilidad e incompatibilidades reportadas:** fotosensible
- c. **Polimorfos reportados:** ninguno

10. Proceso de fabricación propuesto:

- a. **Áreas:** almacén de materias primas, almacén de producto terminado, pesado de materias primas, fabricación, acondicionamiento, control de calidad, recursos humanos, mantenimiento, compras, ventas, planeación, mercadotecnia y finanzas.
- b. **Equipos:** balanza o báscula, patín o montacarga, reactor con propela, potenciómetro, viscosímetro, dosificadora, etiquetadora, encajilladora y empaquetadora.
- c. **Materiales:** tubo de aluminio con capacidad de 40 g color blanco, caja individual de cartón y etiqueta.
- d. **Materias primas:** Carbopol 940, Diclofenaco sódico, Propilenglicol, Metilparabeno, Propilparabeno, Agua destilada, Etanol 96% y Trietanolamina.

11. Cronograma tentativo de actividades y estimación de horas-hombre:

| Actividad | Tiempo estimado | Fecha programada | Personal | Horas estimadas |
|---------------------------------|-----------------|--|------------------|--------------------|
| Identificación de materia prima | 3 días | 20-Febrero-2007 al 02-Marzo-2007 | Químico Analista | 3 horas (9 horas) |
| Pruebas de solubilidad | | | Químico Analista | 2 horas (6 horas) |
| Preformulación | 8 días | 05-Marzo-2007 al 29-Marzo-2007 | Químico Analista | 8 horas (64 horas) |
| Formulación | 10 días | 02-Abril-2007 al 03-Mayo-2007 | Químico Analista | 8 horas (80 horas) |
| Pruebas de ciclado | 15 días | 07-Mayo-2007 al 23-Mayo-2007 | Químico Analista | 2 horas (30 horas) |
| Pruebas de incompatibilidad | 2 días | 15-Agosto-2007 al 22-Agosto-2007 | Químico Analista | 3 horas (6 horas) |
| Estudio de degradación | 3 días | 03-Septiembre-2007 al 17-Septiembre-2007 | Químico Analista | 2 horas (6 horas) |
| Control de calidad | 3 días | 27-Septiembre-2007 al 9-Octubre-2007 | Químico Analista | 5 horas (15 horas) |
| Acondicionamiento | 2 días | | Personal | 4 horas (8 horas) |
| Pruebas de estabilidad | 3 meses | | Químico Analista | 7 horas (49 horas) |

12. Fecha de término del estudio:

Abril 2008



3.1.3. PROTOCOLO DE PREFORMULACIÓN:

1. Perfil de producto

2. Estudio de factibilidad

3. Estudio de Preformulación:

- ◆ **Objetivo:** Determinar los excipientes apropiados para la formulación del gel transparente de Diclofenaco sódico
- ◆ **Planteamiento:** se realizó la evaluación de identidad, pureza, solubilidad y estabilidad en solución (estudio de degradación) del Diclofenaco sódico

a. Identidad del diclofenaco sódico:

- i. *Descripción:* polvo fino de color blanco¹
- ii. *Espectro de absorción UV-VIS* a longitud de onda de 276-283 nm (metanol o solución reguladora de fosfatos pH 7.2)
 Pesar 37.5 mg de diclofenaco sódico, disolver con 50 mL de metanol y transferir a un matraz volumétrico de 100 mL hasta disolución total; aforar con metanol; tomar una alícuota de 4 mL y transferir a un matraz volumétrico de 100 mL y llevar al aforo con metanol.
 La solución contiene 15 µg/mL de diclofenaco sódico.²
 Leer en el espectro, determinar la longitud de onda de máxima absorción, utilizando celda de 1 cm y un blanco de metanol para ajustar el aparato.
- iii. *Cromatografía en capa fina:*¹
 Fase estacionaria: soporte gel de sílice
 Fase móvil: acetato de etilo: metanol: hidróxido de amonio (8:1:1), revestir la cámara con papel y saturar con la fase móvil durante 30 minutos.
 Muestra: disolver 25 mg de diclofenaco sódico en 5 mL de metanol, la solución contiene [5 mg/mL].
 SRef: disolver una cantidad adecuada en metanol para obtener [5 mg/mL]
- iv. *pH en solución:*³ entre 7.0 - 8.5
- v. *pka:*⁴ 4.0

¹ British Pharmacopeia (BP), Vol. I y II, 2002, pp.627

² Soto Ramos, Alicia Guadalupe, Diseño de una formulación de diclofenaco sódico, desarrollo y validación de un método analítico para su determinación en control de calidad, México, UNAM, Facultad de Química, 1998, pp.43 (Química Farmacéutica-Bióloga)

³ The United States Pharmacopoeial Convention (USP), Tomo 29, 2005, pp.746



*vi. Solubilidad:*¹

- ⇒ *Soluble* en metanol, etanol y agua desionizada (pH 5.2)
- ⇒ *Ligeramente soluble* en solución reguladora de fosfatos pH 7.2 y acetona
- ⇒ *Poco soluble* en acetonitrilo, ciclohexano y HCl (pH 1.1)

b. Pureza:

- i. *Productos de degradación:* 3'-hidroxi-diclofenaco, 4-hidroxi-diclofenaco, 5-hidroxi-diclofenaco, 4',5-dihidroxi-diclofenaco y 3'-hidroxi-4'-metoxi-diclofenaco (metabolitos fenólicos).

ii. *Punto de fusión:*⁴ 284°C

c. Propiedades organolépticas:⁵

- i. *Color:* blanco
- ii. *Olor:* inoloro
- iii. *Sabor:* insaboro
- iv. *Textura:* polvo fino

d. Biodisponibilidad:

- i. *Coficiente de partición(n-octanol/agua):*⁵ 13.4

e. Química:

- i. *Estabilidad en solución (estudio de degradación)*
- ii. *Compatibilidad fármaco-excipiente (pruebas de compatibilidad)*
- iii. *Efecto de temperatura y humedad (prueba de estabilidad)*
- iv. *Polimorfos:* no reportados

4. Excipientes para la formulación:

Al realizar la revisión bibliográfica se encuentra que una formulación semisólida para aplicación cutánea (gel tópico) puede contener excipientes como:⁶

- ◆ Fármaco
- ◆ Agente gelificante disuelto en agua
- ◆ Cosolvente (como alcohol y/o propilenglicol)
- ◆ Agente antimicrobiano (como metilparabeno y propilparabeno)

Los diversos agentes gelificantes comúnmente usados:^{6,7}

- ◆ Macromoléculas sintéticas (carbopol al 0.5-2%, poloxamero 15-50%, polivinil alcohol al 10-20%, metilcelulosa al 2-4%)
- ◆ Derivados de celulosa (carboximetilcelulosa sódica al 2-5% y hidroxipropilmetilcelulosa al 2-10%, entre otros)
- ◆ Polisacáridos (goma tragacanto al 2-5%, goma guar al 2.5-10, alginato de sodio al 2-10%, entre otros)

⁴ Remigton, Gennaro Alfonso, **Farmacía Remigton**, 20va ed., Tomo II, Buenos Aires, Panamericana, 2003, pp. 1731

⁵ Florey, Klaus, **Analytical profiles of drug substances**, Volume 19, Academic press, USA, 1990, pp. 124-140

⁶ Swarbrick, James, **Encyclopedia of pharmaceutical technology**, third edition, volume V, "Semisolid preparations", Informa healthcare, USA, 2007, pp. 3257-3273

⁷ Remigton, Gennaro Alfonso, **Farmacía Remigton**, 20va ed., Tomo II, Buenos Aires, Panamericana, 2003, pp. 868 y 869



Sin embargo, el Carbopol 940 proporciona alto grado de transparencia en el semisólido que el público asocia con calidad, además de presentar mayor viscosidad que el Carbopol 934 y también se sabe que si se neutraliza con trietanolamina se obtienen geles de mayor viscosidad que con hidróxido de sodio.^{8,9} El Carbopol 940 se utiliza en un rango de 0.5% al 2%, el cual es soluble en agua.¹¹

Cabe de señalar que la gelatina y el almidón se unen al metilparabeno y propilparabeno, la goma arábiga se une al metilparabeno.¹⁰

El metilparabeno al 0.2% y el propilparabeno al 0.02% son los dos agentes antimicrobianos más ampliamente usados en formas farmacéuticas, al exhibir amplia actividad antimicrobiana en un rango de pH 4-8, esta es mejorada al añadir de 2-5% propilenglicol, el cual también facilitara la extensión del gel sobre la piel.¹¹

Para minimizar la pérdida de agua del gel se agregan humectantes como: propilenglicol, glicerina o sorbitol.⁷

Como se trata de un producto genérico al 1% de diclofenaco sódico y por medio de las pruebas de solubilidad se determinará el disolvente más apropiado (etanol al 96% o agua ionizada).

Proponiendo la formulación del gel de Diclofenaco sódico (%):

| | | |
|-----------------------------|----------------------|---|
| ✓ Diclofenaco sódico | 1% | |
| ✓ Carbopol 940 | 0.5-2% | ó |
| Carboximetilcelulosa sódica | 2-5% | |
| ✓ Metilparabeno | 0.2% | |
| ✓ Propilparabeno | 0.02% | |
| ✓ Propilenglicol | 2-5% | |
| ✓ Agua destilada | cbp. 100g | |
| ✓ Etanol al 96° | cbp. solubilizar p.a | |
| ✓ Trietanolamina | cbp. pH 7 | |

⁸ Helman José, Farmacotecnia teoría y practica, Capítulo "Preparados para la higiene, tocador y cosmética", Tomo VIII, Continental, México, 1981, pp. 2283-2284

⁹ Swarbrick, James, **Encyclopedia of pharmaceutical technology**, third edition, volume III, "*Semisolid preparations*", Informa healthcare, USA, 2007, pp. 1887

¹⁰ Helman José, Farmacotecnia teoría y practica, Capítulo "Incompatibilidades", Tomo VIII, Continental, México, 1981, pp. 2417-2431

¹¹ Wade, Ainley y Paul J. Weller. **Handbook of pharmaceutical excipients**, 2da edition, American pharmaceutical association, Washington, 1994, pp. 310, 411



5. Incompatibilidad: se realizó para demostrar si existe incompatibilidad entre excipiente-excipiente y excipiente-fármaco.

En la bibliografía consultada se encontraron las incompatibilidades de los excipientes propuestos a utilizar en la formulación:

| Excipiente | Incompatibilidad |
|---|--|
| Carbopol¹² | Incompatibilidad con el fenol, polímeros catiónicos, ácidos fuertes y concentraciones altas de electrolitos. Pequeños niveles de hierro y otros metales de transición catalizan la degradación del carbómero en la dispersión. Intenso calor puede generar, si un carbómero está en contacto con una base fuertemente como amoniaco, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio o aminas. |
| Carboximetilcelulosa de sodio¹² | Incompatible con soluciones acidas y con sales solubles de hierro y algunos otros metales como el aluminio, mercurio y zinc, también con goma xantana. Puede ocurrir una precipitación a pH < 2 y cuando se mezcla con el etanol al 95%. |
| Metilparabeno¹² | Incompatibilidad con bentonita, trisilicato de magnesio, talco, goma tragacanto, alginato de sodio, aceites esenciales, sorbitol y atropina. Reporta absorción por plásticos, la cantidad absorbida depende del tipo de plástico y el vehículo, sin embargo, no absorbe la botella de polietileno de densidad alta y baja. Es descolorido en presencia de hierro y sujeto a hidrólisis por álcalis débiles y ácidos fuertes. |
| Propilparabeno¹² | Se reportada absorción por plásticos, la cantidad absorbida depende del tipo de plástico y el vehículo, también el silicato de aluminio y magnesio, trisilicato de magnesio, óxido de hierro amarillo, absorben propilparabeno reduciendo su eficiencia antimicrobiana. Es descolorido en presencia de hierro y sujeto a hidrólisis por álcalis débiles y ácidos fuertes. |
| Propilenglicol¹² | Incompatible con reactivos oxidantes como el permanganato |
| Trietanolamina¹² | Reacciona con minerales ácidos para formar esterres y sales cristalinas, también con el cobre forma sales. Reacciona con agentes como cloruro y remplazar el grupo hidroxilo por el halógeno y los productos de esta reacción son tóxicos. Es descolorido y precipitado en presencia de sales de metales pesados |
| Agua¹² | Reacciona violentamente con los metales alcalinos y rápidamente con sus óxidos, como óxido de calcio y óxido de magnesio. Reacciona con sales anhidras formando hidratos de varias composiciones y con ciertos materiales orgánicos. Puede reaccionar con fármacos y otros excipientes que son susceptibles a hidrólisis (la descomposición en la presencia de agua o humedad) al ambiente y elevadas temperaturas. |

¹² Wade, Ainley y Paul J. Weller. **Handbook of pharmaceutical excipients**, 2da edition, American pharmaceutical association, Washington, 1994, pp. 72-73,80, 312, 413, 407,539547



3.1.4. FORMULACIÓN:

- a. Fabricación del gel de Diclofenaco sódico para obtener las cantidades de la formulación.
- b. Redacción del procedimiento normalizado de operaciones (PNO), que se encuentra en Anexo I.
- c. Desarrollar la técnica para la cuantificación del diclofenaco sódico contenido en el gel por espectroscopía UV y determinar la especificación.

Tabla 1: Técnica propuesta para la cuantificación del Diclofenaco sódico contenida en el gel por espectroscopía UV

| | Procedimiento |
|----------------------------------|--|
| Gel de diclofenaco sódico | <p>Muestra: Pesar un equivalente a 50 mg de diclofenaco sódico (4.8207 g de gel); disolver y aforar a 100 mL con agua destilada. Tomar una alícuota de 3 mL y aforar con agua destilada a 100 mL, obteniendo una concentración de 15 µg/mL.</p> |
| | <p>Solución de Referencia: Pesar aproximadamente 50 mg de Diclofenaco sódico, disolver y aforar a 100 mL con agua destilada. Tomar una alícuota de 3 mL y se aforar con agua destilada a 100 mL, obteniendo una concentración de 15 µg/mL.</p> |
| | <p>Blanco: Agua destilada</p> |
| | <p>Leer en el espectro a la longitud de onda de máxima absorción de 276,04 nm y calcular la cantidad de diclofenaco sódico en la porción de la muestra tomada, por medio de la siguiente formula:</p> $DC(Am/Aref)$ <p>C = concentración de la SRef D = factor de dilución de la muestra Am = absorbancia de la muestra Aref = absorbancia de la SRef</p> |



3.2.1. PERFIL DEL PRODUCTO:

| | |
|--|--|
| 1. Nombre del proyecto: | Gel de Naproxeno sódico |
| 2. Clave: | DFT022007 |
| 3. Fecha de solicitud: | 23 de enero de 2007 |
| 4. Solicitado por: | María del Socorro Alpizar Ramos |
| 5. Fecha tentativa de lanzamiento del producto: | Noviembre 2008 |
| 6. Datos generales: | |
| a. Fármaco y dosis: | 5.5 g de Naproxeno sódico/100g de gel |
| b. Forma farmacéutica: | Semisólido (gel) |
| c. Vía de administración: | Tópica |
| d. Tipo de liberación: | Prolongada |
| e. Indicaciones terapéuticas: | antiinflamatorio no esterooidal con acción analgésica y antipirética. ^{13,14} Indicado para el alivio del dolor e inflamación de leve a moderada de origen articular, dental, ginecológico (menstrual, dismenorrea primaria, después de la aplicación del DIU, posparto si no se considera lactancia) o como antiinflamatorio y analgésico en manipulaciones ortopédicas, esguinces, torceduras y también para el dolor y la fiebre que acompaña las infecciones respiratorias comunes: amigdalitis, faringitis, faringoamigdalitis, otitis y bronquitis. |
| 7. Tipo de producto: | Genérico Intercambiable |
| 8. ¿Se parte de un producto existente en la empresa? | (X) No () Si |
| ¿Se requiere mantener la imagen de la empresa? | (X) No () Si |
| 9. Mercado: | (X) Nacional () Internacional |
| 10. Restricciones del diseño: | |
| a. Apariencia del producto: | gel transparente libre de partículas con consistencia suave, cremosa y fácilmente extendible |
| b. Material de empaque: | tubo de aluminio con capacidad de 40 g de gel |
| c. Restricción de excipientes: | Carbopol 940, Trietanolamina, Parabenos |
| d. Restricción de proceso: | Caframo, potenciómetro, viscosímetro |
| e. Restricción de material de empaque: | tubo de aluminio con capacidad de 40 g |
| f. Limite de costo por unidad: | 55.00 pesos |
| 11. Fecha limite para concluir el proyecto: | Abril 2008 |
| 12. Estudios especiales: | análisis sensorial para analizar la apariencia y aceptación del producto |
| 13. Observaciones: | ninguna |

¹³ F. McVan, Bárbara, *Índice de Medicamentos*, 1ra. edición en español, El Manual Moderno, México, 1995, pp. 1085

¹⁴ Remigton, Gennaro Alfonso, *Farmacía Remigton*, 20va edición, Tomo II, Buenos Aires, Panamericana, 2003, pp. 1735



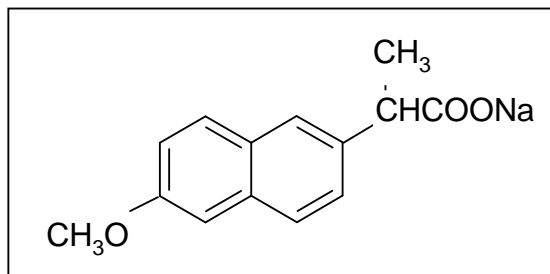
3.2.2. ESTUDIO DE FACTIBILIDAD:

1. Información general:

- a. Nombre del proyecto: Gel de Naproxeno sódico
 b. Clave del proyecto: DFT022007

2. Fármaco:

- a. Nombre del fármaco: Naproxeno sódico
 b. Nombre químico: sal sódica del ácido (+)-6-metoxi- α -metil-2-naftalenacético
 c. Productos en el mercado: aleve, anaprox, flanax, gynestrel, miranax, synflex
 d. Descripción: polvo cristalino blanco con sabor amargo, fotosensible por lo que se debe de guardar en frasco ámbar, funde alrededor de 255°C, pka aparente 4.15
 e. Grupos funcionales: ácido carboxílico, metilos, metilenos, anillo aromático, metoxilo
 f. Estructura condensada: $C_{14}H_{13}NaO_3$
 g. Estructura química:



- h. Peso molecular: 252.24g/mol

3. Información:

- a. Fármaco y dosis: 5.5g de Naproxeno sódico/100g de gel
 b. Forma farmacéutica: Semisólido (gel)
 c. Vía de administración: Tópica
 d. Tipo de liberación: Prolongada
 e. Indicación terapéutica: antiinflamatorio no esterooidal con acción analgésica y antipirética. Indicado para el alivio del dolor e inflamación de leve a moderada de origen articular, dental, ginecológico (menstrual, dismenorrea primaria, después de aplicación del DIU, posparto si no se considera lactancia) o como antiinflamatorio y analgésico en manipulaciones ortopédicas, esguinces, torceduras y también para el dolor y la fiebre que acompaña las infecciones respiratorias comunes: amigdalitis, faringitis, faringoamigdalitis, otitis y bronquitis.

4. Fecha de inicio: 12-Febrero-2007



5. Patentes:

| Título de Patente | Datos |
|--|---|
| (WO 1999/009954) FORMULACIONES DE FARMACO ANTIINFLAMATORIO NO ESTEROIDAL PARA APLICACIÓN TÓPICA A LA PIEL | Fecha de publicación 04.03.1999 Clase internacional A61K 47/08 Número de aplicación PCT/US1998/017523 Asignada MACROCHEM CORPORATION |
| (WO 1997/035573) NSAIDS EN EL TRATAMIENTO DE PRURITO | Fecha de publicación 02.10.1997 Clase internacional A61K 31/192 Número de aplicación PCT/EP1997/001561 Asignada THE BOOTS COMPANY PLC SPEIGHT, Justin |
| (WO 1995/023596) FORMULACIONES FARMACÉUTICAS ADHESIVAS DE LIBERACION TÓPICA | Fecha de publicación 08.09.1995 Clase internacional A61K 9/70 Número de aplicación PCT/EP1995/000791 Asignada THE BOOTS COMPANY PLC AGGARWAL, Meena HAGUE, John, Neville KHAN, Karrar, Ahmad SMITH, Alan |

6. Proveedores y costo:

| Materia prima | Proveedor | Costo | |
|------------------|------------------------------|----------|------------|
| | | Cantidad | Precio(\$) |
| Naproxeno sódico | | | |
| Carbapol 940 | Droguería Cosmopolita | 1Kg | 379.00 |
| Agua destilada | Aldrich | 2L | 28.80 |
| | Droguería Cosmopolita | 1L | 10.00 |
| Propilenglicol | Aldrich | 100g | 24.30 |
| | Droguería Cosmopolita | 1L | 58.60 |
| | Productos Químicos Ballester | 1Kg | 28.45 |
| Propilparabeno | Aldrich | 250g | 28.70 |
| | Droguería Cosmopolita | 1Kg | 123.05 |
| Metilparabeno | Aldrich | 500g | 41.31 |
| | Droguería Cosmopolita | 1Kg | 115.00 |
| Trietanolamina | Aldrich | 1Kg | 32.40 |
| | Droguería Cosmopolita | 1L | 41.40 |
| | Productos Químicos Ballester | 1Kg | 27.51 |



7. Farmacopeas en la que se encuentra reportado:

| Farmacopea | Páginas | |
|-------------------|---------------|---|
| | Materia prima | Forma farmacéutica |
| FEUM, 8va edición | 1166-1167 | Tabletas de naproxeno sódico 1897-1898 |
| FEUM, 7ma edición | 877-878 | Tabletas de naproxeno sódico 1476-1477 |
| FEUM, 6ta edición | --- | Tabletas de naproxeno sódico 1339-1341 |
| USP 23 | 1054-1055 | Tabletas de naproxeno sódico 1055 |

8. Productos en el mercado:

| Nacional | Producto | Compañía | Marbete | Presentación |
|----------|-----------|-------------------------|--|---|
| | Daflofen | Liomont | Tabletas de 550 mg y 275 mg Capsulas de 275 mg y 100 mg Suspensión 2.5 g/100mL | 12 tabletas/ 20 tabletas 20 capsulas Frasco 50 mL/100 mL |
| | Deflamox | Sanfer | Tabletas adulto de 550 mg y 275 mg Suspensión infantil 2.5 g/100mL | 12 tabletas/ 20 tabletas Frasco 50 mL/100mL |
| | Diferbest | Laboratorio Best | Tabletas de 550 mg y 275 mg | Frasco con 12 tabletas/ 20 ó 30 tabletas |
| | Flogen | Ivax Pharmaceuticals | Capsulas de 275 mg Tabletas 550 mg | 20 capsulas 12, 30 ó 120 tabletas |
| | Fuxen | | Tabletas de 250 mg | 30 tabletas |
| | Synflex | Syntex | Capsulas 100 mg Supositorios 50,137.5,275 mg Tabletas 550 mg y 275 mg Suspensión 2.5 g/100mL | 20 capsulas 12 supositorios/50 mg 12 tabletas/ 20 tabletas Frasco para preparar 100 mL |
| | Neonaxil | Probiomed | Tabletas de 250 mg | 30 tabletas |

9. Propiedades del fármaco:

- a. **Organolépticas:** polvo cristalino blanco, sin olor y sabor amargo
- b. **Estabilidad e incompatibilidades reportadas:** fotosensible
- c. **Polimorfos reportados:** ninguno



10. Proceso de fabricación propuesto:

- a. Áreas:** almacén de materias primas, almacén de producto terminado, pesado de materias primas, fabricación, acondicionamiento, control de calidad, recursos humanos, mantenimiento, compras, ventas, planeación, mercadotecnia y finanzas.
- b. Equipos:** balanza o báscula, patín o montacarga, reactor con propela, potenciómetro, viscosímetro, dosificadora, etiquetadora, encajilladora y empaquetadora.
- a. Materiales:** tubo de aluminio con capacidad de 40 g color blanco, caja individual de cartón y etiqueta.
- c. Materias primas:** Carbopol 940, Naproxeno sódico, Propilenglicol, Propilparabeno, Metilparabeno, Agua destilada y Trietanolamina.

11. Cronograma tentativo de actividades y estimación de horas-hombre:

| Actividad | Tiempo estimado | Fecha programada | Personal | Horas estimadas |
|---------------------------------|-----------------|---|------------------|--------------------|
| Identificación de materia prima | 3 días | 20-Febrero-2007 al 02-Marzo-2007 | Químico Analista | 3 horas (9 horas) |
| Pruebas de solubilidad | | | Químico Analista | 2 horas (6 horas) |
| Preformulación | 8 días | 05-Marzo-2007 al 29-Marzo-2007 | Químico Analista | 8 horas (64 horas) |
| Formulación | 10 días | 02-Abril-2007 al 03-Mayo-2007 | Químico Analista | 8 horas (80 horas) |
| Pruebas de ciclado | 15días | 07-Mayo-2007 al 23-Mayo-2007 | Químico Analista | 2 horas (30 horas) |
| Pruebas de incompatibilidad | 2 días | 15-Agosto-2007 al 22-Agosto-2007 | Químico Analista | 3 horas (6 horas) |
| Estudio de degradación | 3 días | 03-Septiembre-2007 a 17-Septiembre-2007 | Químico Analista | 2 horas (6 horas) |
| Control de calidad | 3 días | 27-Septiembre-2007 al 9-Octubre-2007 | Químico Analista | 5 horas (15 horas) |
| Acondicionamiento | 2días | | Personal | 4 horas (8 horas) |
| Pruebas de estabilidad | 3meses | | Químico Analista | 7 horas (49 horas) |

12. Fecha de termino del estudio: Abril 2008



3.2.3. PROTOCOLO DE PREFORMULACIÓN:

1. Perfil de producto

2. Estudio de factibilidad

3. Estudio de Preformulación:

◆ **Objetivo:** Determinar los excipientes apropiados para la formulación del gel transparente de Naproxeno sódico

◆ **Planteamiento:** se realizó la evaluación de identidad, pureza, solubilidad y estabilidad en solución (estudio de degradación) del Naproxeno sódico

a. Identidad del Naproxeno sódico:

- i. *Descripción:* polvo cristalino de color blanco^{15,16}
- ii. *Espectro de UV* ^{15,17} de una solución de la muestra en metanol, a longitud de onda máxima de 272nm, corresponde con lo obtenido con la SRef.
Pesar 250 mg de naproxeno sódico, agregar 180 mL de metanol, agitar y aforar con metanol a 250 mL. Pasar una alícuota de 5 mL a un matraz volumétrico de 100 mL y aforar con metanol.
La solución contiene [50 µg/mL] de Naproxeno sódico.
Medir la absorbancia de la solución en el rango ultravioleta a longitud de onda máxima de 272 nm, utilizando celda de 1cm y un blanco de metanol para ajustar el espectro.
- iii. *Cromatografía en capa fina:*^{15,17}
Fase estacionaria: soporte gel de sílice
Fase móvil: tolueno: tetrahidro-furano: ácido acético glacial (30:3:1), revestir la cámara con papel y saturar con la fase móvil durante 30 minutos.
Muestra: disolver 100 mg de naproxeno sódico en 5 mL metanol [20 mg/mL].
SRef: disolver una cantidad adecuada en metanol para obtener [20 mg/mL].
- iv. *pka:*¹⁸ 4.5

¹⁵ Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM), 7va edición, México, 2000, pp. 877-878

¹⁶ Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM), 8va ed., México, 2004, pp.1166-1167

¹⁷ The Unites States Pharmacopeial Convention (USP), Tomo 23, 1995, pp.1054-1055

¹⁸ Remigton, Gennaro Alfonso, Farmacia Remigton, 20va edición, Tomo II, Buenos Aires, Panamericana, 2003, pp. 1735



v. *Solubilidad*:^{15,16}

- ⇒ Soluble en agua y metanol
- ⇒ Poco soluble en alcohol
- ⇒ Muy ligeramente soluble en acetona
- ⇒ Prácticamente insoluble en cloroformo y tolueno

vi. *Rotación específica*:¹⁶ entre $-17,0^\circ$ y $-15,3^\circ$

b. Pureza del naproxeno sódico:

- i. *Productos de degradación*: naproxeno, 6-O-desmetilnaproxeno y sus conjugados.
- ii. *Punto de fusión*:¹⁵ 255°C

c. Propiedades organolépticas:^{15,16}

- i. *Color*: blanco
- ii. *Olor*: inoloro
- iii. *Sabor*: amargo
- iv. *Textura*: polvo fino

d. Biodisponibilidad:

- ii. Coeficiente de partición(n-octanol/agua): 2.2

e. Química:

- i. Estabilidad en solución (estudio de degradación)
- ii. Compatibilidad fármaco-excipiente (pruebas de incompatibilidad)
- iii. Efecto de temperatura y humedad (prueba de estabilidad)
- iv. Polimorfos: no reportados

4. Excipientes para la formulación:

Al realizar la revisión bibliográfica se encuentra que una formulación semisólida para aplicación cutánea (gel tópico) puede contener excipientes como:¹⁹

- ◆ Fármaco
- ◆ Agente gelificante disuelto en agua
- ◆ Cosolvente (como alcohol y/o propilenglicol)
- ◆ Agente antimicrobiano (como metilparabeno y propilparabeno)

Los diversos agentes gelificantes comúnmente usados:^{19,20}

- ◆ Macromoléculas sintéticas (carbopol al 0.5-2%, poloxamero 15-50%, polivinil alcohol al 10-20%, metilcelulosa al 2-4%)
- ◆ Derivados de celulosa (carboximetilcelulosa sódica al 2-5% y hidroxipropilmetilcelulosa al 2-10%, entre otros)
- ◆ Polisacáridos (goma tragacanto al 2-5%, goma guar al 2.5-10, alginato de sodio al 2-10%, entre otros)

¹⁹ Swarbrick, James, **Encyclopedia of pharmaceutical technology**, third edition, volume V, "Semisolid preparations", Informa healthcare, USA, 2007, pp. 3257-3273

²⁰ Remigton, Gennaro Alfonso, **Farmacología Remigton**, 20va ed., Tomo II, Buenos Aires, Panamericana, 2003, pp. 868 y 869



Sin embargo, el Carbopol 940 proporciona alto grado de transparencia en el semisólido que el público asocia con calidad, además de presentar mayor viscosidad que el Carbopol 934 y también se sabe que si se neutraliza con trietanolamina se obtienen geles de mayor viscosidad que con hidróxido de sodio.^{21,22} El Carbopol 940 se utiliza en un rango de 0.5% al 2%, el cual es soluble en agua.²³

Cabe de señalar que la gelatina y el almidón se unen al metilparabeno y propilparabeno, la goma arábiga se une al metilparabeno.²⁴

El metilparabeno al 0.2% y el propilparabeno al 0.02% son los dos agentes antimicrobianos más ampliamente usados en formas farmacéuticas, al exhibir amplia actividad antimicrobiana en un rango de pH 4-8, esta es mejorada al añadir de 2-5% propilenglicol, el cual también facilitara la extensión del gel sobre la piel.²²

Para minimizar la pérdida de agua del gel se agregan humectantes como: propilenglicol, glicerina o sorbitol.²⁰

Como se trata de un producto genérico al 5.5% de naproxeno sódico y por medio de las pruebas de solubilidad se determinará el disolvente es más apropiado (agua destilada o metanol).

Proponiendo la formulación del gel de Naproxeno sódico (%):

| | |
|-----------------------------|-----------|
| ▪ Naproxeno sódico | 5.5% |
| ▪ Carbopol 940 | 0.5-2% ó |
| Carboximetilcelulosa sódica | 2-5% |
| ▪ Metilparabeno | 0.2% |
| ▪ Propilparabeno | 0.02% |
| ▪ Propilenglicol | 2-5% |
| ▪ Agua destilada | cbp. 100g |
| ▪ Trietanolamina | cbp. pH 7 |

²¹ Helman José, Farmacotecnia teoría y practica, Capítulo "Preparados para la higiene, tocador y cosmética", Tomo VIII, Continental, México, 1981, pp. 2283-2284

²² Swarbrick, James, **Encyclopedia of pharmaceutical technology**, third edition, volume III, "Gels and jellies", Informa healthcare, USA, 2007, pp. 1887

²³ Wade, Ainley y Paul J. Weller. **Handbook of pharmaceutical excipients**, 2da edition, American pharmaceutical association, Washington, 1994, pp. 310, 411

²⁴ Helman José, Farmacotecnia teoría y practica, Capítulo "Incompatibilidades", Tomo VIII, Continental, México, 1981, pp. 2417-2431



5. Incompatibilidad: se realizó para demostrar si existe incompatibilidad entre excipiente-excipiente y excipiente-fármaco.

En la bibliografía consultada se encontraron las incompatibilidades de los excipientes propuestos a utilizar en la formulación:

| Excipiente | Incompatibilidad |
|---|--|
| Carbopol²⁵ | Incompatibilidad con el fenol, polímeros catiónicos, ácidos fuertes y concentraciones altas de electrolitos. Pequeños niveles de hierro y otros metales de transición catalizan la degradación del carbómero en la dispersión. Intenso calor puede generar, si un carbómero está en contacto con una base fuertemente como amoniaco, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio o aminas. |
| Carboximetilcelulosa de sodio²⁵ | Incompatible con soluciones acidas y con sales solubles de hierro y algunos otros metales como el aluminio, mercurio y zinc, también con goma xantana. Puede ocurrir una precipitación a pH < 2 y cuando se mezcla con el etanol al 95%. |
| Metilparabeno²⁵ | Incompatibilidad con bentonita, trisilicato de magnesio, talco, goma tragacanto, alginato de sodio, aceites esenciales, sorbitol y atropina. Reporta absorción por plásticos, la cantidad absorbida depende del tipo de plástico y el vehículo, sin embargo, no absorbe la botella de polietileno de densidad alta y baja. Es descolorido en presencia de hierro y sujeto a hidrólisis por álcalis débiles y ácidos fuertes. |
| Propilparabeno²⁵ | Se reportada absorción por plásticos, la cantidad absorbida depende del tipo de plástico y el vehículo, también el silicato de aluminio y magnesio, trisilicato de magnesio, óxido de hierro amarillo, absorben propilparabeno reduciendo su eficiencia antimicrobiana. Es descolorido en presencia de hierro y sujeto a hidrólisis por álcalis débiles y ácidos fuertes. |
| Propilenglicol²⁵ | Incompatible con reactivos oxidantes como el permanganato |
| Trietanolamina²⁵ | Reacciona con minerales ácidos para formar ésteres y sales cristalinas, también con el cobre forma sales. Reacciona con agentes como cloruro y remplazar el grupo hidroxilo por el halógeno y los productos de esta reacción son tóxicos. Es descolorido y precipitado en presencia de sales de metales pesados |
| Agua²⁵ | Reacciona violentamente con los metales alcalinos y rápidamente con sus óxidos, como óxido de calcio y óxido de magnesio. Reacciona con sales anhidras formando hidratos de varias composiciones y con ciertos materiales orgánicos. Puede reaccionar con fármacos y otros excipientes que son susceptibles a hidrólisis (la descomposición en la presencia de agua o humedad) al ambiente y elevadas temperaturas. |

²⁵ Wade, Ainley y Paul J. Weller. **Handbook of pharmaceutical excipients**, 2da edition, American pharmaceutical association, Washington, 1994, pp. 72-73,80, 312, 413, 407,539547



3.2.4. FORMULACIÓN:

- a. Fabricación del gel de Naproxeno sódico para obtener las cantidades en la formulación.
- b. Redacción del procedimiento normalizado de operaciones (PNO's), que se encuentra en Anexo II.
- c. Desarrollar la técnica para la cuantificación del naproxeno sódico contenido en el gel por espectroscopía UV y determinar la especificación.

Tabla 2: Técnica propuesta para la cuantificación del Naproxeno sódico contenida en el gel por espectroscopía UV

| | Procedimiento |
|--------------------------------|---|
| Gel de Naproxeno sódico | <p>Muestra: Pesar un equivalente a 125 mg de Naproxeno sódico (1.7045g de gel), disolver y aforar a 250 mL con agua destilada. Tomar una alícuota de 4 mL y aforar con agua destilada a 50 mL, obteniendo una concentración de 40µg/mL</p> |
| | <p>Solución de Referencia: Pesar aproximadamente 125 mg de Naproxeno sódico, disolver y aforar a 250 mL con agua destilada. Tomar una alícuota de 4 mL y aforar con agua destilada a 50 mL, obteniendo una concentración de 40µg/mL</p> |
| | <p>Blanco: Agua destilada</p> |
| | <p>Determinar la Abs de SRef y muestra en el espectro en un rango de UV a una $\lambda = 272$ nm. Calcular la cantidad de naproxeno sódico contenida en la muestra, por medio de la siguiente fórmula:</p> $DC(A_m/A_{ref})$ <p style="text-align: center;"> C = concentración de la SRef. D = factor de dilución de la muestra A_m = absorbancia de la muestra A_{ref} = absorbancia de la SRef </p> |



CAPÍTULO IV:

Resultados



4.1. Identificación del principio activo: los fármacos proporcionados corresponden a los principios activos a utilizar.

Tabla 1: Identificación de principios activos

| Prueba | | Diclofenaco sódico | | Naproxeno sódico | |
|-------------------|--------------|--------------------|-------------|--------------------|-------------|
| Solubilidad | | Solvente | Solubilidad | Solvente | Solubilidad |
| | | H ₂ O | + | H ₂ O | +++ |
| | | EtOH | +++ | EtOH | + |
| Punto de fusión | Teórico | 284°C | | 255°C | |
| | Experimental | 282-284°C | | 257-261°C | |
| Espectro en el UV | Teórico | 276-283nm | | λ máxima de 272nm | |
| | Experimental | λ máxima 276.04nm | | λ máxima de 271.01 | |

+++ Muy soluble

++ Soluble

+ Poco soluble

-- Insoluble

4.2. Estudio de excipientes: en base al análisis bibliográfico planteado en el protocolo de preformulación, se realizaron ensayos con los excipientes a utilizar, para determinar su disolvente.

Tabla 2: Solubilidad de antimicrobianos

| Materia prima | Propilparabeno | Metilparabeno |
|------------------|----------------|---------------|
| H ₂ O | -- | -- |
| EtOH | ++ | -- |
| Propilenglicol | +++ | +++ |

+++ Muy soluble

++ Soluble

+ Poco soluble

-- Insoluble



Tabla 3: Solubilidad del propilenglicol

| Materia prima | H ₂ O | EtOH |
|----------------|------------------|----------|
| Propilenglicol | miscible | miscible |

Tabla 4: Prueba de apariencia del gel producida por el agente gelificante

| Materia prima | Carbopol 940 | Carbopol 934 | Carboximetilcelulosa de sodio de alta viscosidad |
|-----------------------|--------------|--------------|--|
| H ₂ O | *** | ** | Color ligeramente amarillo |
| EtOH | *** | ∅ | Color ligeramente amarillo |
| H ₂ O/EtOH | *** | ** | Color ligeramente amarillo |

*** Grado de transparencia

∅ Solución

Considerando los resultados, se plantea la formulación para ambos geles con Carbopol 940 ya que presenta mejor transparencia y viscosidad.

4.3. Pruebas de compatibilidad:

Se disolvió cada excipiente considerado para la formulación y se realizó la mezcla excipiente-fármaco, las cuales se colocaron en una cromatopla de gel sílice que al revelar con la lámpara de UV, se determinó que no existe incompatibilidad entre los excipientes ni con el principio activo utilizados en la formulación de ambos geles.



4.4. Estudio de degradación del principio activo:

Se considera que cualquier cambio en la cromatoplaqueta como la presencia de una nueva mancha o un cambio en el valor del Rf de los componentes es indicativo de una interacción, por lo que, se determina que el diclofenaco sódico y el naproxeno sódico presentan hidrólisis ácida con HCl al 10%.

Tabla 5: Valores de Rf de la prueba de degradación del Diclofenaco sódico a [5mg/mL]

| Diclofenaco sódico | Medio | Ambiente | Tiempo cero | 1ra semana | 2da semana |
|--------------------|---|----------|-------------|------------|------------|
| 2mL | 2 mL de HCl al 10 % | Luz | 0.56 | --- | 0.73 |
| 2mL | 2 mL de NaOH 1N | Luz | 0.63 | 0.5 | 0.61 |
| 2mL | 2 mL de H ₂ O ₂ al 30 % | Luz | 0.56 | 0.63 | 0.61 |
| 2mL | ----- | Luz | 0.60 | 0.68 | 0.63 |
| 2mL | ----- | Gaveta | 0.60 | 0.70 | 0.63 |
| | Control | | 0.60 | 0.65 | 0.65 |

Tabla 6: Valores de Rf de la prueba de degradación del Naproxeno sódico a [20mg/mL]

| Naproxeno sódico | Medio | Ambiente | Tiempo cero | 1ra semana | 2da semana |
|------------------|---|----------|-------------|------------|------------|
| 2mL | 2 mL de HCl al 10 % | Luz | 0.54 | --- | 1.0 |
| 2mL | 2 mL de NaOH 1N | Luz | 0.51 | 0.51 | 0.53 |
| 2mL | 2 mL de H ₂ O ₂ al 30 % | Luz | 0.51 | 0.51 | 0.56 |
| 2mL | ----- | Luz | 0.54 | 0.51 | 0.56 |
| 2mL | ----- | Gaveta | 0.54 | 0.54 | 0.53 |
| | Control | | 0.54 | 0.65 | 0.56 |



4.5. Estudio de preformulación:

Se determinó que el propilenglicol es el mejor disolvente para el metilparabeno y propilparabeno, además de proveer a la formulación características de humectación y de fácil extensión sobre la piel, utilizando el intervalo del 2% ya que con este se logra solubilizar dichos parabenos.

Con las pruebas de solubilidad realizadas a los principios activos, se determinó la cantidad de disolvente para cada principio activo en el producto genérico:

- ④ 1 g de diclofenaco sódico en 10 mL de etanol al 96%
- ④ 5.5g de naproxeno sódico en 22mL de agua destilada

Las pruebas de control de calidad para un semisólido que se deben practicar:^{1,2}

- ⇒ Apariencia (color, olor, consistencia o textura)
- ⇒ Identidad
- ⇒ pH
- ⇒ Viscosidad
- ⇒ Uniformidad de dosis
- ⇒ Valoración
- ⇒ Limite microbiano
- ⇒ Contenido de agentes antimicrobianos

¹ **Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM)**, 7va edición, Tomo II, México, 2000, pp. 1108

² Swarbrick, James, **Encyclopedia of pharmaceutical technology**, third edition, volume V, "Semisolid preparations", Informa healthcare, USA, 2007, pp. 3257-3273



Para determinar el agente gelificante y su concentración se realizaron diversos ensayos:

Tabla 7: Ensayos para la formulación del gel de diclofenaco sódico

| Ensayo | Agente gelificante | Observaciones |
|--------|---|--|
| 1 | 3 g de Carboximetilcelulosa de alta viscosidad 83 mL de agua 10 mL de etanol 1 g de diclofenaco sódico 2 g de propilenglicol 0.02 g de propilparabeno 0.2 g de metilparabeno | Gel ligeramente amarillo a pH 7, descartándose por no presentar transparencia |
| 2 | 0.5 g de Carbopol 934 66 mL de agua 30 mL de etanol 1 g de diclofenaco sódico 2 g de propilenglicol 0.02 g de propilparabeno 0.2 g de metilparabeno | Gel trasparente a pH 7 con fuerte olor a etanol, por lo tanto se debe disminuir la cantidad de etanol. |
| 3 | 0.5 g de Carbopol 940 66 mL de agua 30 mL de etanol 1 g de diclofenaco sódico 2 g de propilenglicol 0.02 g de propilparabeno 0.2 g de metilparabeno | Gel más trasparente a pH 7 con fuerte olor a etanol, por lo tanto se debe disminuir la cantidad de etanol. |
| 4 | 1 g de Carbopol 940 85 mL de agua 10 mL de etanol 1 g de diclofenaco sódico 2 g de propilenglicol 0.02 g de propilparabeno 0.2 g de metilparabeno | Gel trasparente a pH 7. |



Tabla 8: Ensayos para la formulación del gel de naproxeno sódico

| Ensayo | Agente gelificante | Observaciones |
|---------------|--|---|
| 1 | 3 g de Carboximetilcelulosa de alta viscosidad 92 mL de agua 2.5 g de naproxeno sódico 2 g de propilenglicol 0.02 g de propilparabeno 0.2 g de metilparabeno | Gel ligeramente amarillo a pH 7, descartándose por no presentar transparencia |
| 2 | 0.5 g de Carbopol 934 36 mL de agua 10 mL de etanol 1 g de naproxeno sódico 2 g de propilenglicol 0.02 g de propilparabeno 0.2 g de metilparabeno | Gel trasparente a pH 7 con fuerte olor a etanol, por lo tanto se debe disminuir la cantidad de etanol. |
| 3 | 0.5 g de Carbopol 940 36 mL de agua 10 mL de etanol 1 g de naproxeno sódico 2 g de propilenglicol 0.02 g de propilparabeno 0.2 g de metilparabeno | Gel más trasparente a pH 7 con fuerte olor a etanol, por lo tanto se debe disminuir la cantidad de etanol. |
| 4 | 1 g de Carbopol 940 70 mL de agua 5 g de naproxeno sódico 22 g de propilenglicol 0.02 g de propilparabeno 0.2 g de metilparabeno | Gel blanco a pH 7 poco viscoso, por lo que se propone aumentar la concentración de carbopol al 2% |
| 5 | 2 g de Carbopol 940 68 mL de agua 5 g de diclofenaco sódico 24 g de propilenglicol 0.02 g de propilparabeno 0.2 g de metilparabeno | Gel trasparente a pH 7, pero en una semana se observó un color ámbar por lo que se propone realizar el gel solubilizando en naproxeno sódico en agua. |
| 6 | 2 g de Carbopol 940 90 mL de agua 5.5 g de diclofenaco sódico 2 g de propilenglicol 0.02 g de propilparabeno 0.2 g de metilparabeno | Gel trasparente a pH 7. |



4.6. Formulación y pruebas de control de calidad del gel

| Gel de Diclofenaco sódico | Gel de Naproxeno sódico |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ✓ Diclofenaco sódico 1g ✓ Carbopol 940 1g ✓ Metilparabeno 0.2g ✓ Propilparabeno 0.02g ✓ Propilenglicol 2g ✓ Agua destilada 85mL ✓ Etanol al 96° 10mL ✓ Trietanolamina cbp. pH 7 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Naproxeno sódico 5.5g ▪ Carbopol 940 2g ▪ Metilparabeno 0.2g ▪ Propilparabeno 0.02g ▪ Propilenglicol 2g ▪ Agua destilada 90mL ▪ Trietanolamina cbp. pH 7 |
| | |
| <ul style="list-style-type: none"> ✓ Características físicas: Color gel transparente Olor sin olor Consistencia adherente Textura cremosa ✓ pH 8.0 ✓ Viscosidad 93000cP | <ul style="list-style-type: none"> ✓ Características físicas: Color gel transparente Olor sin olor Consistencia adherente Textura cremosa ✓ pH 7.6 ✓ Viscosidad 94500cP |

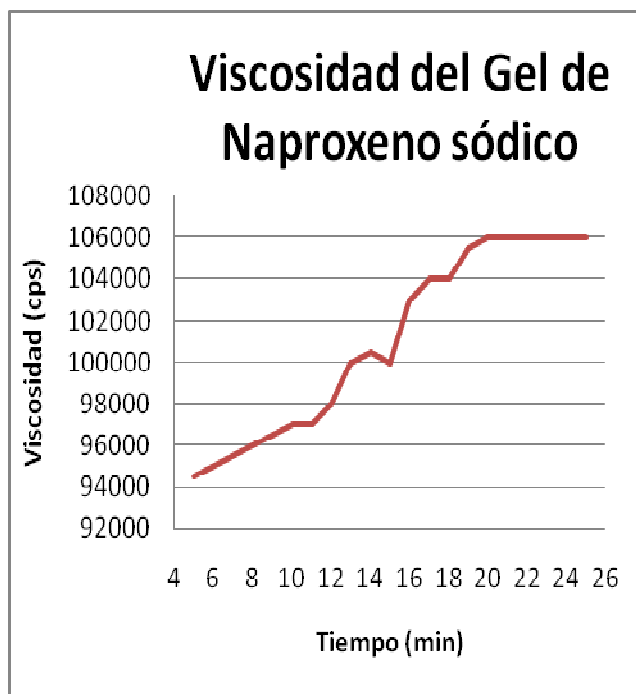
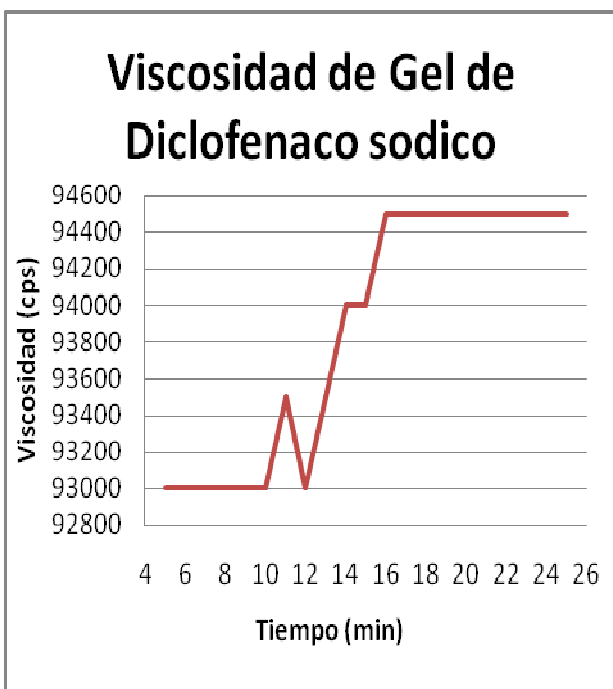


4.7. Prueba de Viscosidad:

*Nota: se realizó en viscosímetro de Brockfield modelo RV, aguja número 7 a 20rpm (se obtiene un factor de 2000).

| Viscosidad del gel de Diclofenaco sódico | | | |
|--|---------|---------|------------------|
| 20rpm | t (min) | Lectura | Viscosidad (cps) |
| | 5 | 46.50 | 93000 |
| | 10 | 46.50 | 93000 |
| | 11 | 46.75 | 93500 |
| | 12 | 46.50 | 93000 |
| | 13 | 46.75 | 93500 |
| | 14 | 47.00 | 94000 |
| | 15 | 47.00 | 94000 |
| | 16 | 47.25 | 94500 |
| | 17 | 47.25 | 94500 |
| | 18 | 47.25 | 94500 |
| | 19 | 47.25 | 94500 |
| | 20 | 47.25 | 94500 |
| | 25 | 47.25 | 94500 |

| Viscosidad del gel de Naproxeno sódico | | | |
|--|---------|---------|------------------|
| 20rpm | t (min) | Lectura | Viscosidad (cps) |
| | 5 | 47.25 | 94500 |
| | 10 | 48.50 | 97000 |
| | 11 | 48.50 | 97000 |
| | 12 | 49.00 | 98000 |
| | 13 | 50.00 | 100000 |
| | 14 | 50.25 | 100500 |
| | 15 | 50.00 | 100000 |
| | 16 | 51.50 | 103000 |
| | 17 | 52.00 | 104000 |
| | 18 | 52.00 | 104000 |
| | 19 | 52.75 | 105500 |
| | 20 | 53.00 | 106000 |
| | 25 | 53.00 | 106000 |





4.8. Prueba de identificación del principio activo en el gel:

Como base para desarrollar una técnica para la cuantificación del principio activo contenido en la formulación de geles de aplicación tópica que contienen un antiinflamatorio no esterooidal por espectroscopia UV, se propone fabricar geles placebo con el objetivo de realizar un barrido en el espectro y demostrar que los excipientes contenidos en la formulación de ambos geles no interfieren a la longitud de onda de máxima absorción del principio activo.

Se comparó el gel placebo (blanco) con la muestra del gel de diclofenaco sódico a la misma dilución, al obtener el espectro del gel placebo (Figura 1) y comparar con el espectro del gel de diclofenaco sódico (Figura 2); se demostró que los excipientes utilizados en la formulación del gel de diclofenaco sódico no interfieren en la longitud de onda de máxima absorción de 276.04n m.

| Gel de Diclofenaco sódico | |
|--|---|
| <p>Muestra: Se peso un equivalente a 37.5 mg de diclofenaco sódico (3.62 g de gel) Se disolvió en agua destilada y aforo a 100 mL, se tomó una alícuota de 2 mL y se aforo a 50 mL. Obteniendo una concentración de 15 µg/mL</p> | <p>Placebo: Se peso 3.66 g del gel placebo Se disolvió en agua destilada y aforo a 100 mL, se tomo una alícuota de 2 mL y se aforo a 50 mL. Obteniendo una concentración de 15 µg/mL</p> |

Se comparó el gel placebo (blanco) con la muestra del gel de naproxeno sódico a la misma dilución, al obtener el espectro del gel placebo (Figura 3) y comparar con el espectro del gel de naproxeno sódico (Figura 4); se demostró que los excipientes utilizados en la formulación del gel de naproxeno sódico no interfieren con la longitud de onda de máxima absorción de 271.01nm.

| Gel de Naproxeno sódico | |
|---|---|
| <p>Muestra: Se peso un equivalente a 125 mg de naproxeno sódico (5.11 g de gel) Se disolvió en agua destilada y aforo a 250 mL, se tomo una alícuota de 2 mL y se aforo a 100mL. Obteniendo una concentración de 10 µg/mL</p> | <p>Placebo: Se peso 5.20 g del gel placebo Se disolvió en agua destilada y aforo a 250 mL, se tomo una alícuota de 2 mL y se aforo a 100mL. Obteniendo una concentración de 10 µg/mL</p> |

Con estos resultados, se determina que se puede realizar la cuantificación del principio activo por espectroscopia de UV.



Figura 1: Espectro en el UV del gel placebo del Diclofenaco sódico

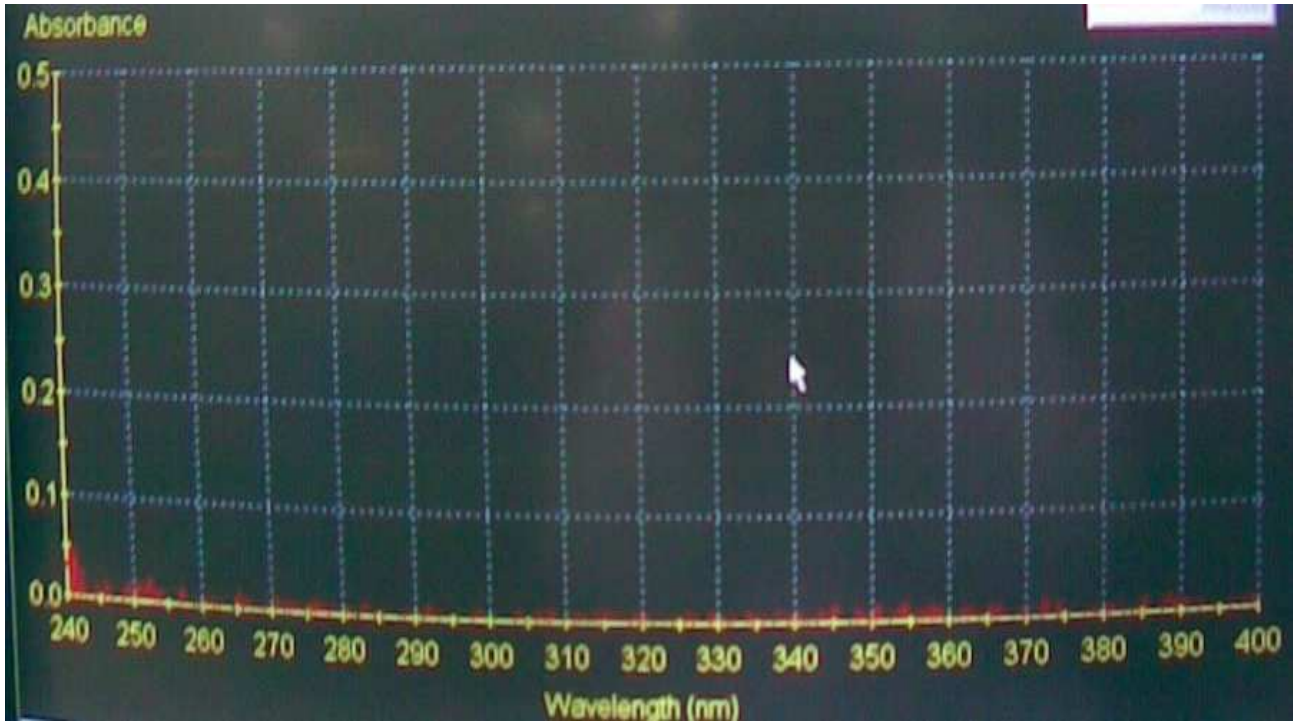


Figura 2: Espectro en el UV del gel de Diclofenaco sódico

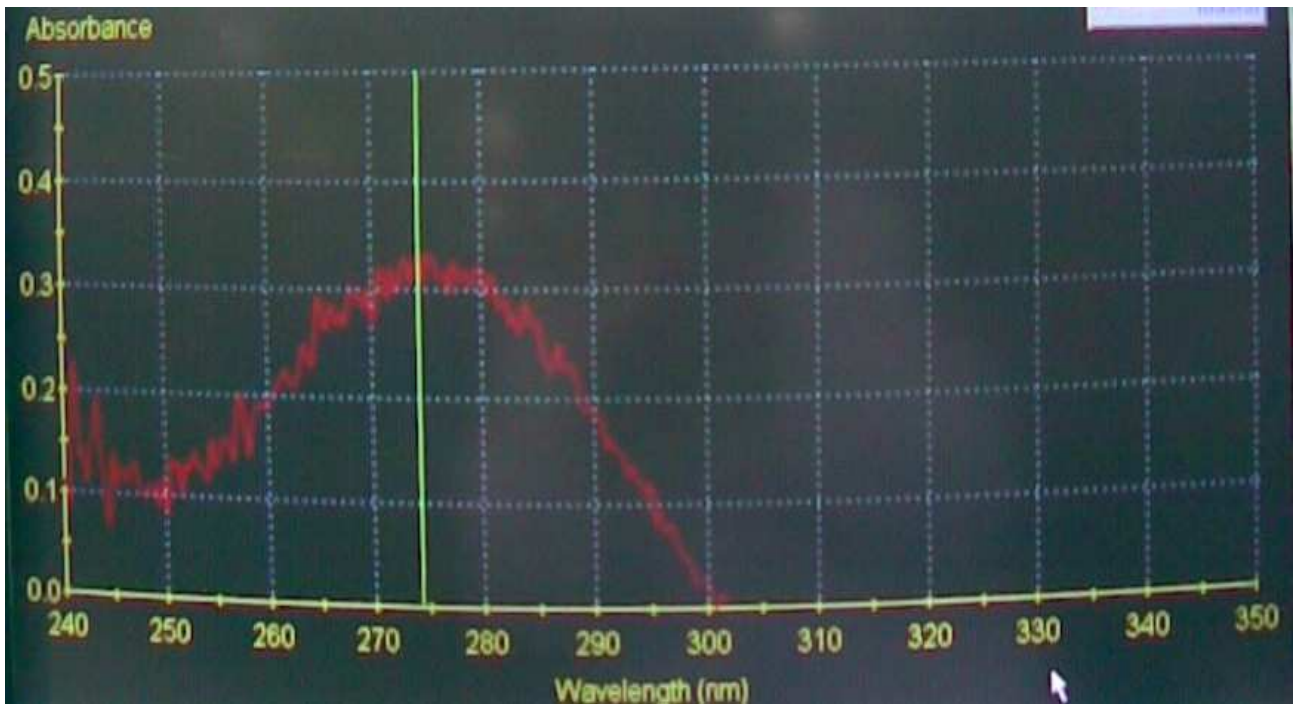




Figura 3: Espectro en el UV del gel placebo del Naproxeno sódico

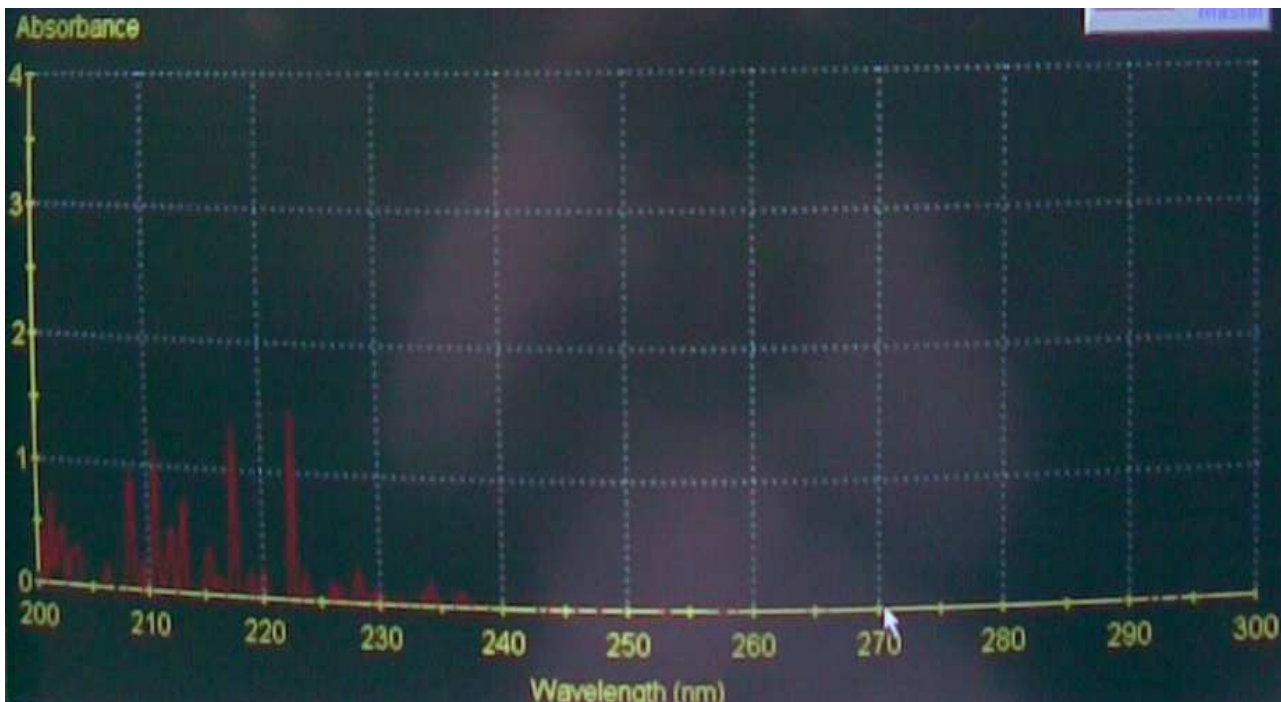
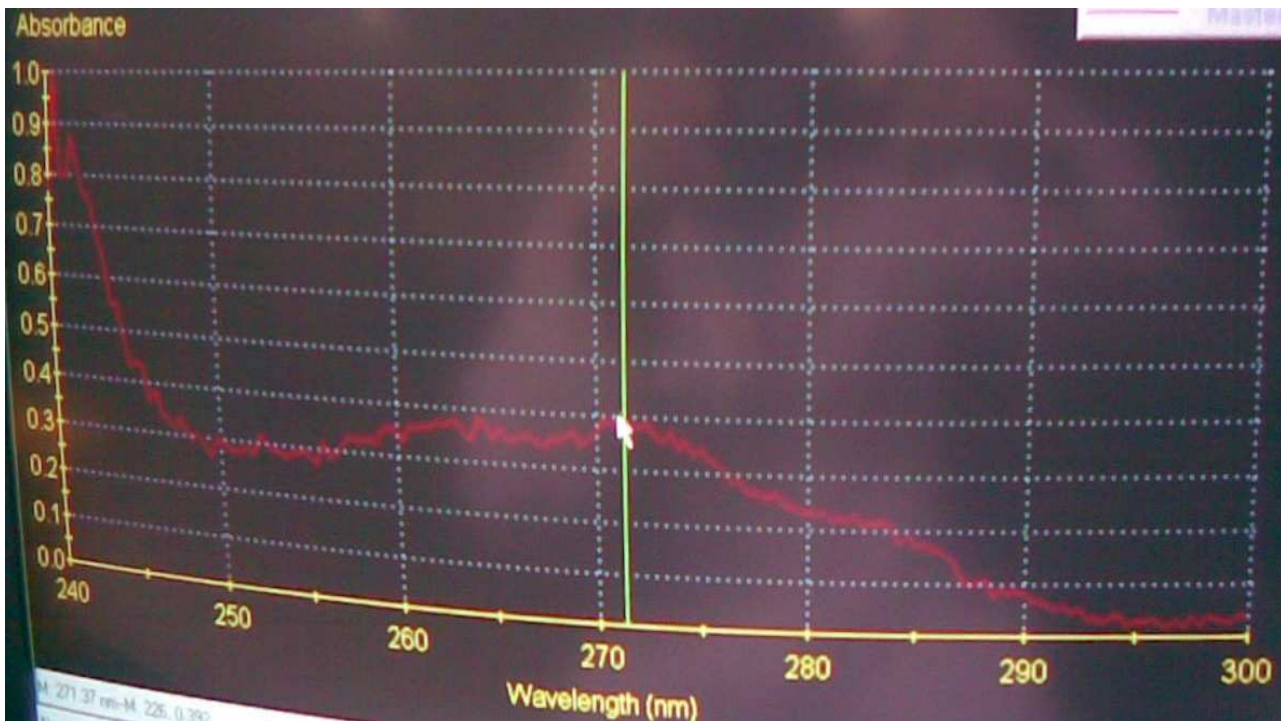


Figura 4: Espectro en el UV del gel de Naproxeno sódico





4.9. Cuantificación del principio activo en el gel:

a. Diclofenaco sódico (DS):

| | |
|---|--|
| <p>Solución de Referencia(SRef):</p> <p>Se peso aproximadamente 50 mg de Diclofenaco sódico, se disuelve con agua destilada y se afora a 100 mL.</p> <p>Se toma una alícuota de 3 mL y se afora con agua destilada a 100 mL.</p> <p>Obteniendo una concentración de 15 µg/mL</p> | <p>Solución de la muestra:</p> <p>Se peso un equivalente a 50 mg de diclofenaco sódico (4.8207 g de gel), se disuelve con agua destilada y se afora a 100 mL.</p> <p>Se toma una alícuota de 3 mL y se afora con agua destilada a 100 mL.</p> <p>Obteniendo una concentración de 15 µg/mL</p> |
| <p>Blanco: agua destilada</p> | |
| <p>Contiene no menos del 90.0% y no más del 110.0% de la cantidad de $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$, indicada en el marbete.</p> | |

Tabla 9: Resultados obtenidos

| | Diclofenaco sódico | Concentración de SRef | Absorbencia λ máx. 276,04 nm |
|------------------------|---------------------|-----------------------|--------------------------------------|
| SRef | Peso = 0,054 g | 16.2 µg/mL | 0.710 |
| Muestra del gel | Muestra 1 = 4,830 g | | 0.632 |
| | Muestra 2 = 4,824 g | | 0.616 |
| | Muestra 3 = 4,835 g | | 0.638 |

Fórmula:

$$\frac{\text{Abs Mtra}}{\text{Abs SRef}} \left| \frac{[\text{SRef}]}{\text{Factor de dilución}} \right| = \text{g de DS en la muestra}$$

$$\frac{\text{g de gel pesados}}{100\text{g de gel}} \frac{\text{g de DS en la muestra}}{x} = \text{g de DS en el gel}$$

$$\frac{1,0\text{g DS}}{\text{g de DS en el gel}} \frac{100\%}{x} = \% \text{ de DS en el gel}$$



Se determinó el contenido de diclofenaco sódico en el gel por espectroscopia UV, los espectros en el UV del blanco, la solución de referencia y las muestras se ilustran en las Figuras 5 a 9. En la tabla 10 se muestran los valores de absorbancia a la longitud de onda de máxima absorción de 276.04 nm, el peso de las muestras y la concentración de la referencia con lo cual se determina que el gel de diclofenaco sódico contiene el 99,0% de diclofenaco sódico, cumpliendo con la especificación propuesta.

Figura 5: Espectro en el UV del blanco

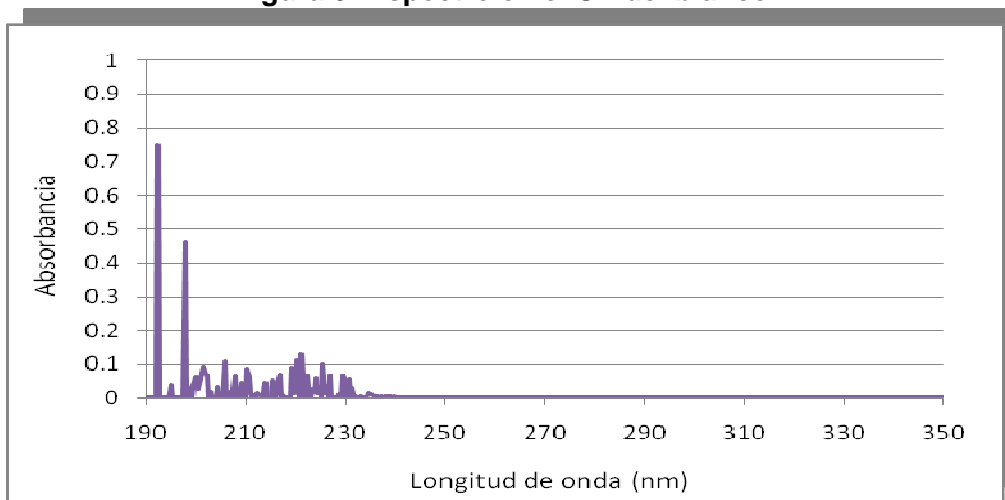


Figura 6: Espectro en el UV de la Solución de Referencia de Diclofenaco sódico [15mg/mL]

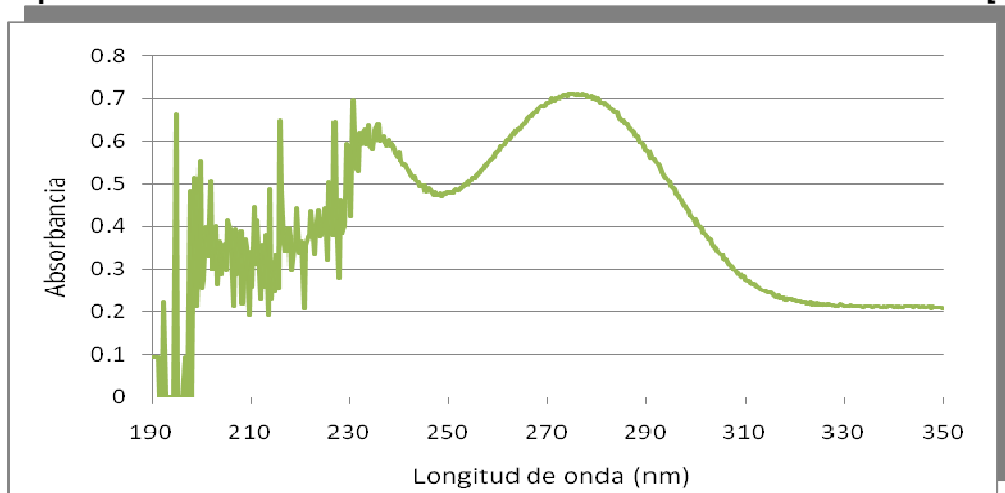




Figura 7: Espectro en el UV de la muestra 1 del gel de Diclofenaco sódico [15mg/mL]

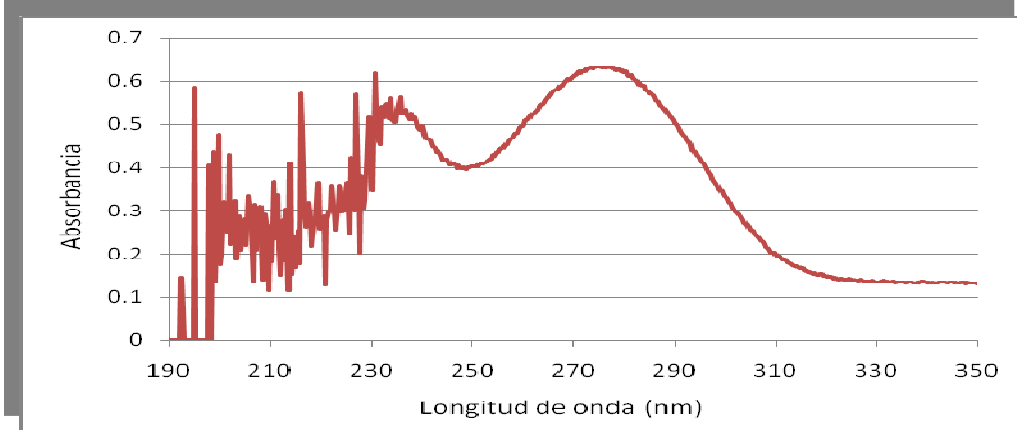


Figura 8: Espectro en el UV de la muestra 2 del gel de Diclofenaco sódico [15mg/mL]

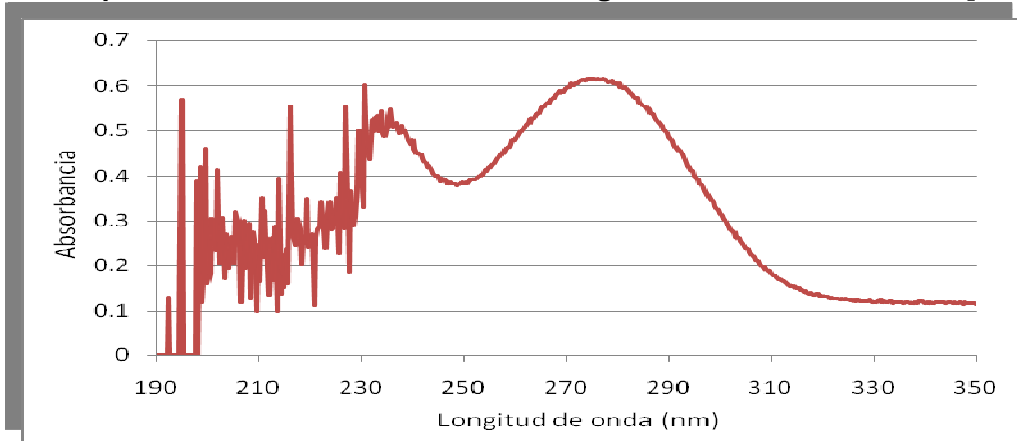
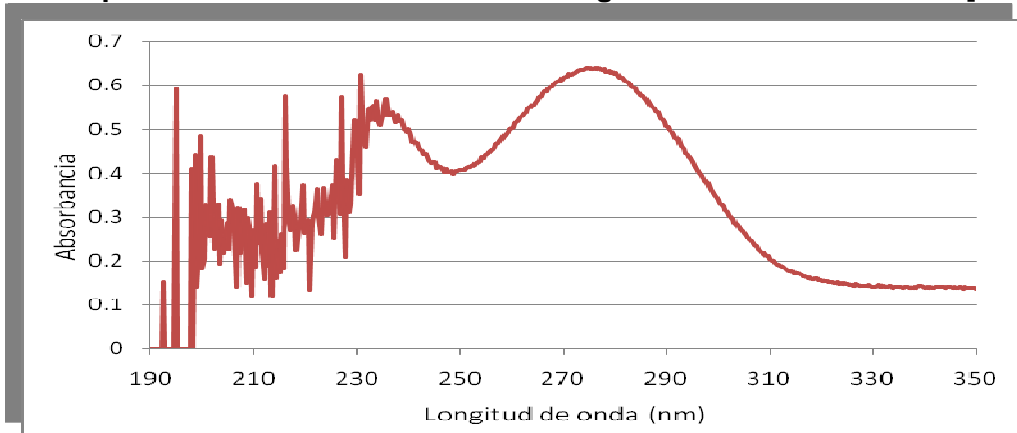


Figura 9: Espectro en el UV de la muestra 3 del gel de Diclofenaco sódico [15mg/mL]





b. Naproxeno sódico (NS):

| | |
|---|---|
| <p>Solución de Referencia:</p> <p>Se peso un equivalente a 125 mg de Naproxeno sódico, se disuelve con agua destilada y se afora a 250 mL.</p> <p>Se toma una alícuota de 4 mL y se afora con agua destilada a 50 mL</p> <p>Obteniendo una concentración de 40 µg/mL</p> | <p>Solución de la muestra:</p> <p>Se peso un equivalente a 125 mg de naproxeno sódico (1.7045 g de gel), se disuelve con agua destilada y se afora a 250 mL.</p> <p>Se toma una alícuota de 4 mL y se afora con agua destilada a 50 mL</p> <p>Obteniendo una concentración de 40 µg/mL</p> |
| <p>Blanco agua destilada</p> | |
| <p>Contiene no menos del 90.0% y no más del 110.0% de la cantidad de C₁₄H₁₃NaO₃, indicada en el marbete.</p> | |

Tabla 10: Resultados obtenidos

| | Naproxeno sódico | Concentración de SRef | Absorbencia λ máx. 271,01 nm |
|------------------------|-------------------------|------------------------------|-------------------------------------|
| SRef | Peso = 0,130 g | 41.6 µg/mL | 0.750 |
| Muestra del gel | Muestra 1 = 1,728 g | | 0.578 |
| | Muestra 2 = 1,733 g | | 0.585 |
| | Muestra 3 = 1,724 g | | 0.572 |

Fórmula:

$$\frac{\text{Abs Mtra}}{\text{Abs SRef}} \left| \frac{[\text{SRef}]}{\text{Factor de dilución}} \right| = \text{g de NS en la muestra}$$

$$\frac{\text{g de gel pesados}}{100\text{g de gel}} \frac{\text{g de NS en la muestra}}{\text{g de NS en el gel}} \times =$$

$$\frac{1,0\text{g NS}}{\text{g de NS en el gel}} \frac{100\%}{\text{x}} = \text{\% de NS en el gel}$$



Se determinó el contenido de naproxeno sódico en el gel por espectroscopia UV, los espectros en el UV del blanco, la solución de referencia y las muestras se ilustran en las Figuras 10 a 1. En la tabla 11 se muestran los valores de absorbancia a la longitud de onda de máxima absorción de 271.01 nm, el peso de las muestras y la concentración de la referencia con lo cual se determina que el gel de naproxeno sódico contiene el 105,5% de naproxeno sódico, cumpliendo con la especificación propuesta.

Figura 10: Espectro en el UV del blanco

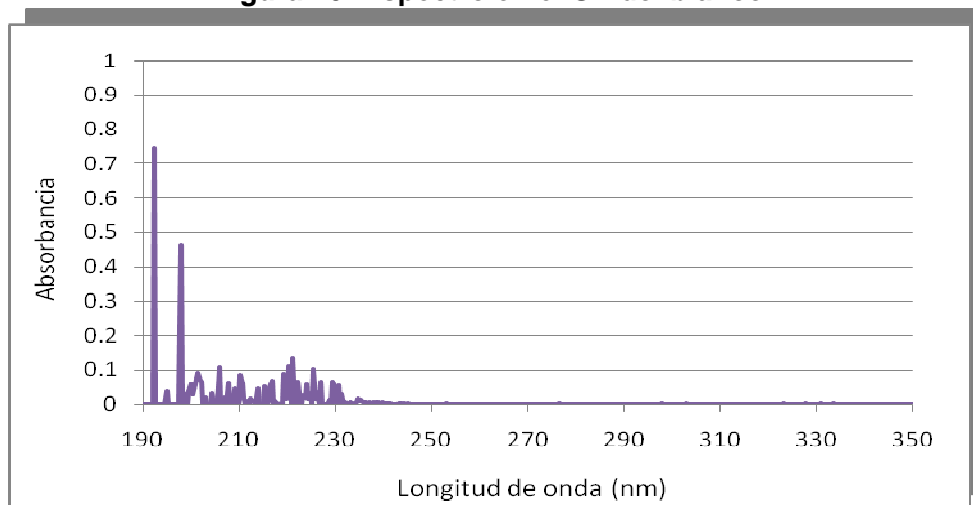


Figura 11: Espectro en el UV de Solución de Referencia de Naproxeno sódico [40mg/mL]

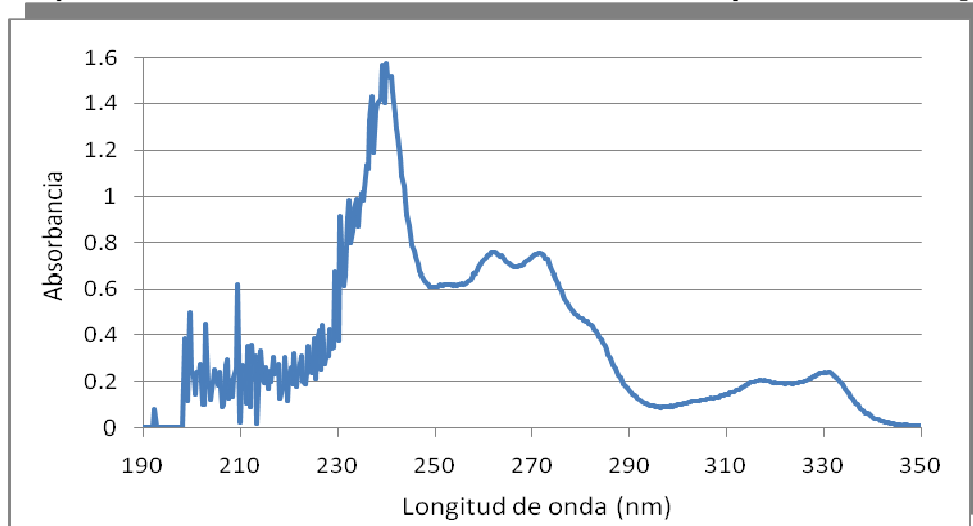




Figura 12: Espectro en el UV de la muestra 1 del gel de Naproxeno sódico [40mg/mL]

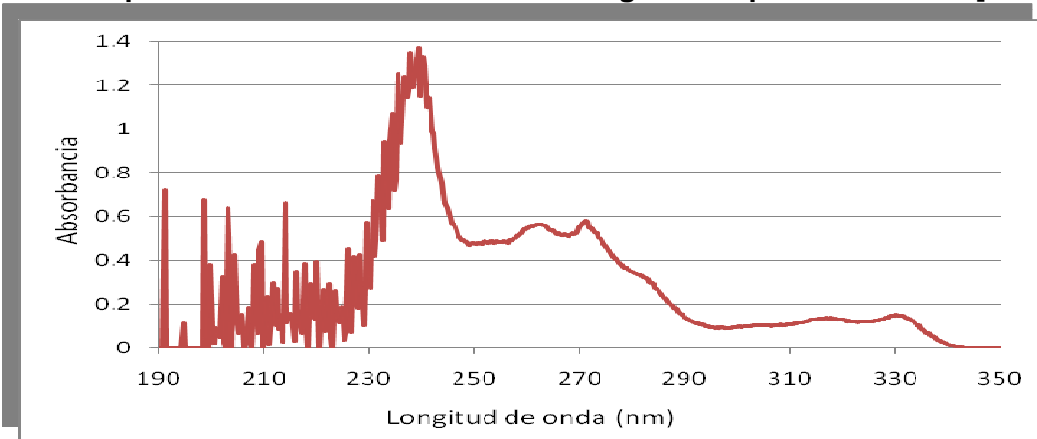


Figura 13: Espectro en el UV de la muestra 2 del gel de Naproxeno sódico [40mg/mL]

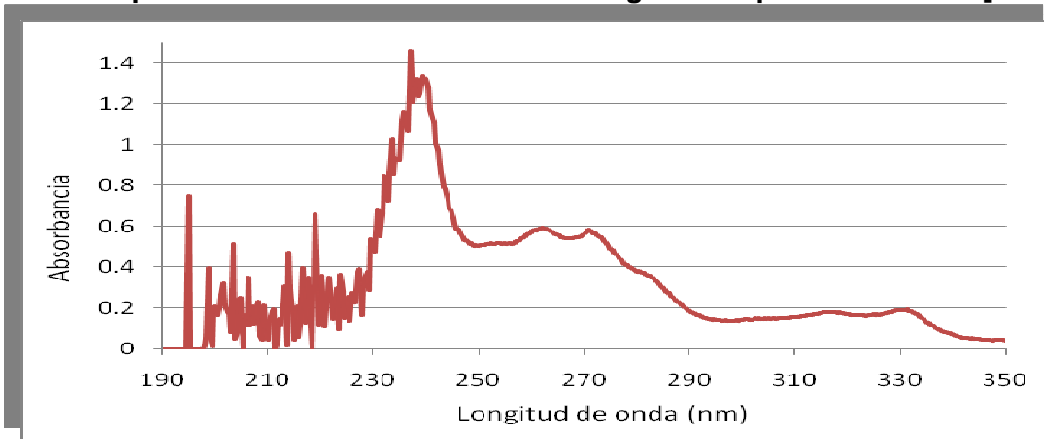
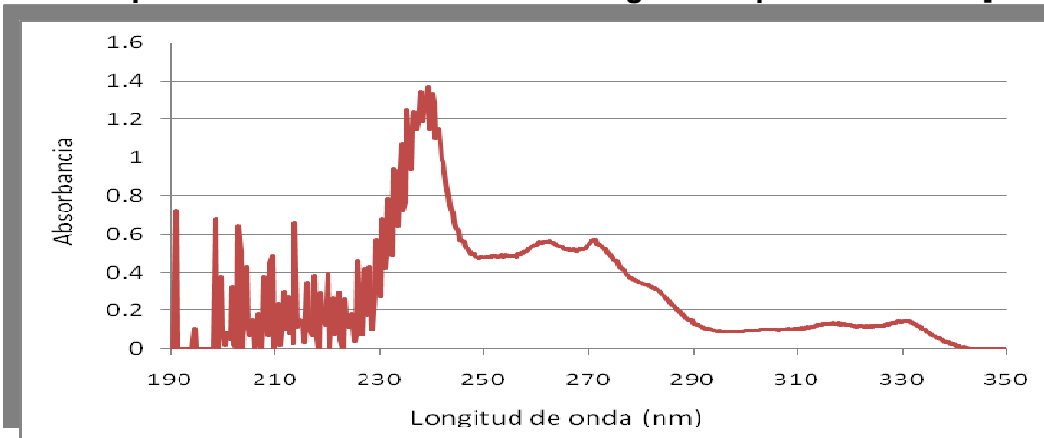


Figura 14: Espectro en el UV de la muestra 3 del gel de Naproxeno sódico [40mg/mL]





ANÁLISIS DE

RESULTADOS



Para el desarrollo de una forma farmacéutica, se requiere primero la identificación de los fármacos utilizados para la manufactura de los geles: el Diclofenaco sódico y el Naproxeno sódico.

Posteriormente, durante la etapa de preformulación se realizaron las pruebas de compatibilidad entre excipiente-fármaco y excipiente-excipiente, por cromatografía en capa fina obteniendo que no existe incompatibilidad. Al realizar el estudio de degradación de diclofenaco sódico y de naproxeno sódico se determina que presentan degradación por hidrólisis ácida.

Se determinó que la formulación del gel de Diclofenaco sódico y del gel de Naproxeno sódico es con Carbopol 940, ya que presenta más transparencia en comparación con el Carbopol 934 y la Carboximetilcelulosa de sodio.

A los geles obtenidos se les practicó la prueba de control de calidad de apariencia, viscosidad y cuantificación de principio activo. La apariencia en ambos geles es transparente y libre de partículas; sin embargo, cabe mencionar que ambos principios activos son fotosensibles por lo que se deben proteger de la luz de lo contrario perdería su transparencia.

En la evaluación de la viscosidad, se obtuvieron resultados de 93,000 a 94,500cps para el gel de diclofenaco sódico, mientras que de 94,500 a 106,000cps en gel de naproxeno sódico, los cuales son aceptables ya que una alta viscosidad implica una buena adherencia del gel sobre la piel.



Para desarrollar la técnica de cuantificación del principio activo en el gel se utilizó un método por espectroscopia en el UV, la especificidad del método se demostró comparando el espectro en el UV obtenido con el placebo con aquel obtenido de la muestra del gel que contiene el antiinflamatorio no esterooidal. En los espectros obtenidos se observó que los excipientes empleados en la formulación del gel no interfieren para la cuantificación de ambos principios activos a su longitud de onda de máxima absorción, determinando que se puede cuantificar el fármaco contenido en la forma farmacéutica del gel por espectroscopía en el UV.

La cuantificación del contenido de Diclofenaco sódico y de Naproxeno sódico en los geles es de 99,0% y 105.5% respectivamente; por lo tanto, cumplen con la especificación propuesta de no menor a 90,0% y no más de 110,0%.



CONCLUSIONES



Se desarrollaron dos formulaciones de una forma farmacéutica semisólida (gel) de aplicación tópica que contiene un antiinflamatorio no esterooidal (AINE), con lo cual se evita la inducción de úlcera gástrica provocada por las formas farmacéuticas por vía oral y al mismo tiempo se reducen los efectos secundarios.

La apariencia de los geles es aceptable, por ser un gel transparente con alta viscosidad teniendo buena adherencia sobre la piel.

Se desarrollo una técnica para la cuantificación del principio activo contenido en la formulación de ambos geles por medio de un método espectrofotométrico, obteniendo resultados aceptables dentro del rango de especificación propuestos.

Se elaboraron dos guiones experimentales para la asignatura de Tecnología Farmacéutica I (Plan de estudios 2005), el cual consta del procedimiento normalizado de operación (PNO's) para la fabricación de geles de aplicación tópica que contienen un antiinflamatorio no esterooidal (Gel de Diclofenaco sódico y Gel de Naproxeno sódico).

Con los guiones experimentales se pretende la fabricación de geles de aplicación tópica que contiene un antiinflamatorio no esterooidal, por medio del cual, el alumno aprenderá como se lleva a acabo el proceso de fabricación del gel al seguir un procedimiento normalizado de operación (PNO's) y los requisitos que debe de cumplir.

Se asegura la reproducibilidad de lote a lote para la fabricación de ambos geles tópicos con la validación del proceso de fabricación.



Sugerencias:

Validar la técnica desarrollada para la cuantificación del principio activo para ambos geles.

Determinar la estabilidad de las formulaciones desarrolladas en sus variantes acelerada y a largo plazo, para determinar la fecha de caducidad tentativa de cada gel.



BIBLIOGRAFÍA



- Aldrich, **Manual de productos químicos finos y equipo de laboratorio.** México. Catálogo 2003-2004.

 - Florey, Klaus. **Analytical profiles of drug substances.** Volume 19. Academic press, inc. USA. 1990.

 - Massardo Vega, Loreto. **“Apuntes de reumatología: Drogas Antiinflamatorias no esteroideas y corticoesteroides”.**
<http://escuela.med.puc.cl/publ/ApuntesReumatologia/Drogas.html>. (Enero 23, 2007)

 - **British Pharmacopeia (BP).** Vol. I, II. 2002

 - **British Pharmacopeia (BP).** Vol. III. 2004

 - Ramírez Pérez, Tonantzin. **Desarrollo de geles tópicos transparentes con actividad antiinflamatoria.** México. UNAM. Facultad de Química. Departamento de farmacia, 2005. (Tesis de Química Farmacéutica-Bióloga)

 - **Diccionario de especialidades farmacéuticas (PLM).** 51ra ed. México. Thomson. 2005.

 - Soto Ramos, Alicia Guadalupe. **Diseño de una formulación de diclofenaco sódico, desarrollo y validación de un método analítico para su determinación en control de calidad.** México. UNAM. Facultad de Química. 1998. (Química Farmacéutica-Bióloga)

 - Swarbrick, James. **Encyclopedia of pharmaceutical technology.** Third edition. Volume III y V. Informa healthcare. USA. 2007.

 - Remigton, Gennaro Alfonso. **Farmacia Remigton.** 20va ed. Tomo II. Panamericana. Buenos Aires. 2003.
-



- **Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM). 5ta ed.** México. 1988.
- **Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM). 6ta ed.** México. 1994.
- **Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM). 7va ed.** México. 2000.
- **Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM). 8va ed.** México. 2004.
- Helman José. **Farmacotecnia teoría y practica.** Tomo VIII. Continental. México. 1981.
- Wade, Ainley y Paul J. Weller. **Handbook of pharmaceutical excipients.** 2da ed. American Pharmaceutical Association. Washington. 1994.
- F. McVan, Bárbara. **Índice de Medicamentos.** 1ra. edición en español. El Manual Moderno. México. 1995.
- Goodman, Louis S. y A. Gilman. **“Las Bases farmacológicas de la terapéutica”.** 9na ed. Trad. J. R. Blengio Pinto, B. Rivera Muñoz y S. Sapiña Renard. McGraw-Hill. México. 1996.
- **“Manual de experimentos de orgánica I”.** Facultad de Química, UNAM. México. 1996.
- **“Naproxeno sódico”.** http://es.wikipedia.org/wiki/Antiinflamatorio_no_esteroideo. (julio 16, 2007).
- **“Preparaciones semisólidas para uso tópico (Unguenta)”.** <http://www.ffyb.uba.ar/farmacotecnia%20l/Dermatofarmacologia%5B1%5D.htm>. (Julio 19, 2007).



- **The Merck Index**, an encyclopedia of Chemicals, drugs and biologicals. 20va ed. Merck Research Laboratories (Merck & Co. Inc). USA. 1996.
- **The Merck Manual of Diagnosis and Therapies**. 5ta ed. Merck Research Laboratories (Merck & Co. Inc). USA. 1899.
- **The Unites States Pharmacopeial Convention (USP). Tomo 23**. 1995.
- **The Unites States Pharmacopeial Convention (USP). Tomo 29**. 2005.
- **The Unites States Pharmacopeial Convention (USP). Tomo 30**. 2007.
- <http://www.arthritiscentral.com/index.html> (Enero 23, 2007)
- http://www.elergonomista.com/mediadoresdelosproceso_inflamatorios (Julio 18, 2007)
- <http://www.uspto.gov>. (Diciembre 3, 2007)
- <http://www.wipo.int>. (Diciembre 3, 2007)
- http://es.geocities.com/espondilitis_a/tratamiento/aines.html (Julio 18, 2007)
- http://med.javeriana.edu.co/fisiologia/introduccion_CF.htm (Julio 18, 2007)
- <http://redpoll.pharmacy.ualberta.ca/drugbank/cgi-bin/getCard.cgi?CARD=APRD00527.txt> (12/octubre/2007)
- <http://redpoll.pharmacy.ualberta.ca/drugbank/cgi-bin/getCard.cgi?CARD=APRD01135.txt> (12/octubre/2007)



ANEXO I



Tecnología Farmacéutica

| FABRICACIÓN DE GEL DE DICLOFENACO SÓDICO | | Procedimiento de Fabricación | | | | | | | |
|---|--|---|---|-----------|----|---------|-------|----------|-------|
| | | PNO:TF-DF-001 | Vigencia: 08/Mayo/2007 | | | | | | |
| | | Versión: 1 | Página 1 de 5 | | | | | | |
| Escrita por: Luz Margarita Dániel Dorantes | Revisada por: María Eugenia Ivette Gómez Sánchez | Aprobada por: María del Socorro Alpizar Ramos | Sustituye a: nuevo Próxima revisión: 08/mayo/2008 | | | | | | |
| Equipo: _____ | | Lote No. _____ | | | | | | | |
| Integrantes: _____ _____ _____ _____ _____ | | Fecha de inicio: _____ Fecha de término: _____ | | | | | | | |
| <p>1.-Tamaño estándar del lote: 100 g</p> <p>2.-Descripción: gel transparente libre de partículas con consistencia suave, cremosa y fácilmente extensible</p> <p>3.-Formulación:</p> | | | | | | | | | |
| Componente | Clave | Lote no. | Análisis no. | P/100g | P/ | Realizó | Fecha | Verificó | Fecha |
| Carbopol 940 | | | | 1g | | | | | |
| Propilenglicol | | | | 2g | | | | | |
| Propilparabeno | | | | 0.02g | | | | | |
| Metilparabeno | | | | 0.2g | | | | | |
| Diclofenaco sódico | | | | 1g | | | | | |
| Agua destilada | | | | 85mL | | | | | |
| Etanol 96% | | | | 10mL | | | | | |
| Trietanolamina | | | | cbp. pH 7 | | | | | |



4.-Objetivo: Realizar la formulación del gel de Diclofenaco sódico.

5.-Alcance: Aplica al Laboratorio de Tecnología Farmacéutica

6.-Políticas:

Es responsabilidad del personal asignado a la fabricación de gel de Diclofenaco sódico, conocer y seguir la metodología descrita en este procedimiento.

Es responsabilidad del académico que dirige el grupo o proyecto, verificar el seguimiento de los lineamientos descritos en este procedimiento.

Es responsabilidad del coordinador del Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, administrar este procedimiento.

7.-Seguridad:

El personal involucrado en la manufactura del gel de Diclofenaco sódico, deberá portar bata blanca limpia en buen estado, cerrada (abotonada), cofia, cubrebocas y guantes de cirujano. No debe portar ningún tipo de maquillaje ni joyería.

El personal que opere los equipos requeridos durante este proceso, deberá observar cuidadosamente las instrucciones de uso, limpieza y seguridad del mismo, así como las indicaciones del profesor que actúe como supervisor.

8.-Equipo:

- 1 Balanza analítica
- 1 Caframo
- 1 Parrilla eléctrica con agitador magnético
- 1 Potenciómetro
- 1 Viscosímetro
- 1 Soporte universal

Material:

- 1 Probeta graduada de vidrio de 100 mL
- 1 Pipeta graduada de 1 mL
- 1 Pipeta graduada de 10 mL
- 1 Espátula de cromo-níquel
- 1 Agitador de vidrio
- 1 Vaso de precipitados de vidrio de 400 mL
- 1 Vaso de precipitados de vidrio de 100 mL
- 1 Vaso de precipitados de vidrio de 50 mL
- 1 Cronómetro
- 1 Pizeta
- 1 Propipeta



9.-Procedimiento:

9.1.-Surtido y pesado de materias primas

Realizó

Verificó

- a) Verificar el orden y limpieza de la central de pesadas _____
- b) Verificar la limpieza del material empleado en el pesado de materias primas _____
- c) Verificar la identificación de las materias primas surtidas _____
- d) Verificar que las materias primas surtidas estén aprobadas _____
- e) Pesar e identificar las materias primas _____
- f) Verificar el peso de las materias primas _____
- g) Trasladar las materias primas pesadas al cubículo de proceso asignado _____
- h) Registrarse en la bitácora de la balanza empleada con la información requerida _____
- i) Verificar el orden y limpieza de la central de pesadas _____

9.2.-Fabricación del granel

Realizó

Verificó

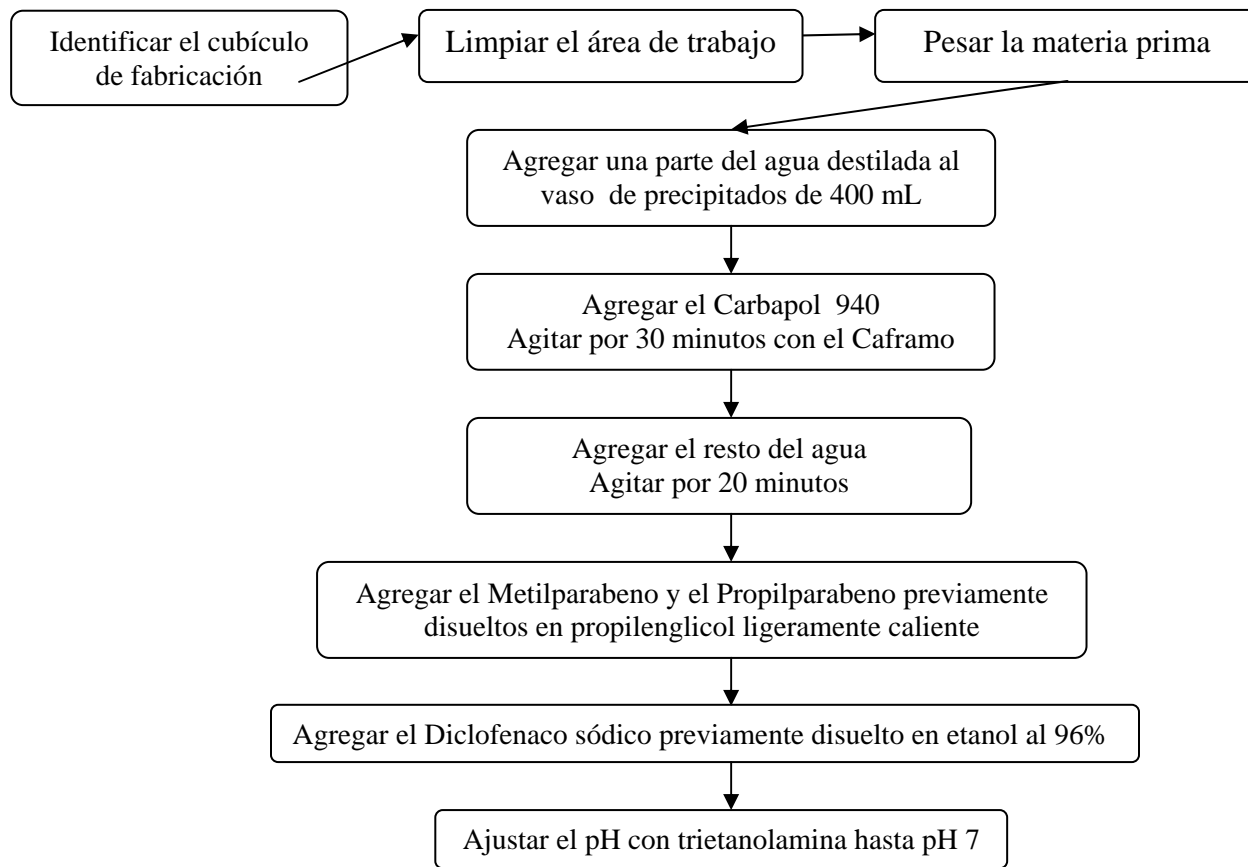
- a) Verificar el orden y limpieza del cubículo asignado _____
- b) Identificar el cubículo asignado _____
- c) Pesar y anotar el peso del vaso de precipitados de 400 mL _____
- d) Medir con una probeta 85 mL de agua destilada, verter una parte al vaso de precipitados de 400mL y agregar 3mL de etanol al 96% _____
- e) Agregar poco a poco el Carbopol 940, evitando que se hagan grumos mezclando con un Caframo en nivel 0-1 (160-270 rpm), durante 30 minutos _____
- f) Agregar el resto del agua y agitar por 20 minutos _____
- g) En una parrilla calentar ligeramente el propilenglicol, agregar el Metilparabeno y posteriormente el Propilparabeno con agitación suave y constante hasta disolución total. Se deja enfriar esta mezcla. _____



- h) Disolver el Diclofenaco sódico con 7 mL de etanol al 96% _____
- i) Adicionar la mezcla que contiene el propilenglicol a la mezcla del Carbapol 940, agitar y posteriormente adicionar el Diclofenaco sódico.
Homogenizar con un agitador de vidrio. _____
- j) Medir el pH del gel y ajustar a pH 7 con trietanolamina _____
- k) Pesar y anotar el peso del vaso de precipitados que contiene el gel _____
- l) Realizar las determinaciones fisicoquímicas del producto terminado:

| | | | |
|-------------|-------|-------|-------|
| Descripción | _____ | _____ | _____ |
| pH | _____ | _____ | _____ |
| Viscosidad | _____ | _____ | _____ |
| Rendimiento | _____ | _____ | _____ |

9.3.-Diagrama de flujo del Procedimiento:





Conciliación parcial:

Peso teórico: _____ gramos (1)

Peso obtenido: _____ gramos (2)

% Rendimiento = $\frac{2}{1} \times 100 = \frac{\quad}{\quad} \times 100 = \quad$

Mermas por Control de calidad: _____

Observaciones:

9.4.-Acondicionamiento:

| Material | Clave | Lote no. | P/ | pieza | Realizó | Fecha | Supervisó | Fecha |
|----------|-------|----------|----|-------|---------|-------|-----------|-------|
| | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |

| | <u>Realizó</u> | <u>Verificó</u> |
|--|----------------|-----------------|
| a) Verificar el orden y limpieza del cubículo asignado | _____ | _____ |
| b) Verificar la identidad de los materiales surtidos | _____ | _____ |
| c) Identificar el cubículo asignado | _____ | _____ |
| d) Acondicionar el producto | _____ | _____ |

Conciliación de acondicionamiento:

Numero de piezas teóricas acondicionadas: _____ (1)

Número de piezas reales acondicionadas : _____ (2)

% Rendimiento: $\frac{2}{1} \times 100 = \frac{\quad}{\quad} \times 100 = \quad$

Observaciones:



ANEXO II



Tecnología Farmacéutica

| FABRICACIÓN DE GEL DE NAPROXENO SÓDICO | | Procedimiento de Fabricación | | | | | | | |
|---|--|---|---|-----------|----|---------|-------|----------|-------|
| | | PNO:TF-DF-001 | Vigencia: 08/Mayo/2007 | | | | | | |
| | | Versión: 1 | Página 1 de 5 | | | | | | |
| Escrita por: Luz Margarita Dániel Dorantes | Revisada por: María Eugenia Ivette Gómez Sánchez | Aprobada por: María del Socorro Alpizar Ramos | Sustituye a: nuevo Próxima revisión: 08/mayo/2008 | | | | | | |
| Equipo: _____ | | Lote No. _____ | | | | | | | |
| Integrantes: _____ _____ _____ _____ _____ | | Fecha de inicio: _____ Fecha de término: _____ | | | | | | | |
| 1.-Tamaño estándar del lote: 100 g | | | | | | | | | |
| 2.-Descripción: gel transparente libre de partículas con consistencia suave, cremosa y fácilmente extendible | | | | | | | | | |
| 3.-Formulación: | | | | | | | | | |
| Componente | Clave | Lote no. | Análisis no. | P/100g | P/ | Realizó | Fecha | Verificó | Fecha |
| Carbopol 940 | | | | 2g | | | | | |
| Propilenglicol | | | | 2g | | | | | |
| Propilparabeno | | | | 0.02g | | | | | |
| Metilparabeno | | | | 0.2g | | | | | |
| Naproxeno sódico | | | | 5.5g | | | | | |
| Agua destilada | | | | 90mL | | | | | |
| Trietanolamina | | | | cbp. pH 7 | | | | | |



4.-Objetivo: Realizar la formulación del gel de Naproxeno sódico.

5.-Alcance: Aplica al Laboratorio de Tecnología Farmacéutica

6.-Políticas:

Es responsabilidad del personal asignado a la fabricación de gel de Diclofenaco sódico, conocer y seguir la metodología descrita en este procedimiento.

Es responsabilidad del académico que dirige el grupo o proyecto, verificar el seguimiento de los lineamientos descritos en este procedimiento.

Es responsabilidad del coordinador del Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, administrar este procedimiento.

7.-Seguridad:

El personal involucrado en la manufactura del gel de Naproxeno sódico, deberá portar bata blanca limpia en buen estado, cerrada (abotonada), cofia, cubrebocas y guantes de cirujano. No debe portar ningún tipo de maquillaje ni joyería.

El personal que opere los equipos requeridos durante este proceso, deberá observar cuidadosamente las instrucciones de uso, limpieza y seguridad del mismo, así como las indicaciones del profesor que actué como supervisor.

8.-Equipo:

- 1 Balanza analítica
- 1 Caframo
- 1 Parrilla eléctrica con agitador magnético
- 1 Potenciómetro
- 1 Viscosímetro
- 1 Soporte universal

Material:

- 1 Probeta graduada de vidrio de 100 mL
- 1 Pipeta graduada de 1 mL
- 1 Pipeta graduada de 10 mL
- 1 Espátula de cromo-níquel
- 1 Agitador de vidrio
- 1 Vaso de precipitados de vidrio de 400 mL
- 1 Vaso de precipitados de vidrio de 100 mL
- 1 Vaso de precipitados de vidrio de 50 mL
- 1 Cronómetro
- 1 Pizeta
- 1 Propipeta



9.-Procedimiento:

9.1.-Surtido y pesado de materias primas

Realizó

Verificó

- a) Verificar el orden y limpieza de la central de pesadas _____
- b) Verificar la limpieza del material empleado en el pesado de materias primas _____
- c) Verificar la identificación de las materias primas surtidas _____
- d) Verificar que las materias primas surtidas estén aprobadas _____
- e) Pesar e identificar las materias primas _____
- f) Verificar el peso de las materias primas _____
- g) Trasladar las materias primas pesadas al cubículo de proceso asignado _____
- h) Registrarse en la bitácora de la balanza empleada con la información requerida _____
- i) Verificar el orden y limpieza de la central de pesadas _____

9.2.-Fabricación del granel

Realizó

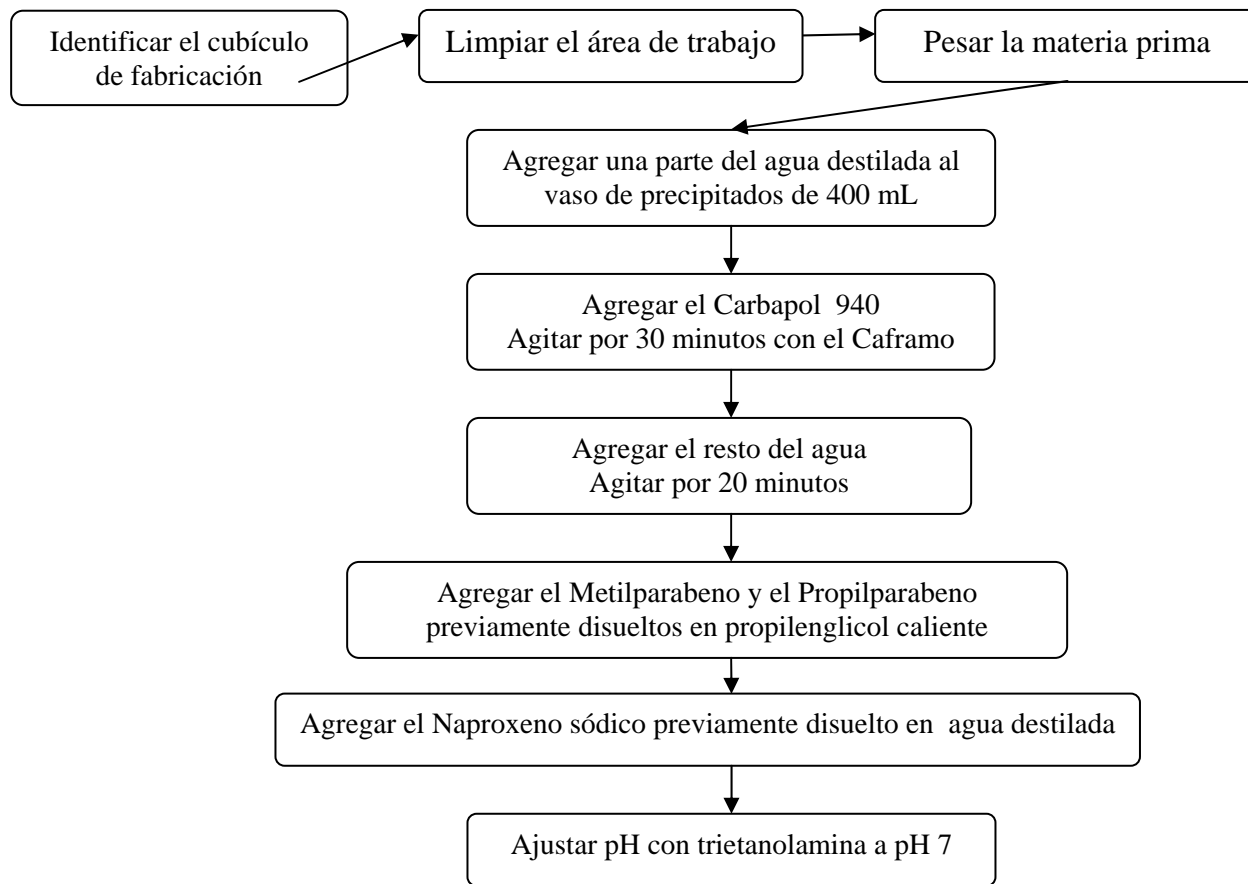
Verificó

- a) Verificar el orden y limpieza del cubículo asignado _____
- b) Identificar el cubículo asignado _____
- c) Pesar y anotar el peso del vaso de precipitados de 400 mL _____
- d) Medir con una probeta 68 mL de agua destilada y verter una parte al vaso de precipitados de 400 mL _____
- e) Agregar poco a poco el Carbopol 940, evitando que se hagan grumos mezclando con un Caframo en nivel 0-1 (160-270 rpm), durante 30 minutos _____
- f) Agregar el resto del agua y agitar por 20 minutos _____
- g) En una parrilla calentar ligeramente el propilenglicol, agregar el Metilparabeno y posteriormente el Propilparabeno con agitación suave y constante hasta disolución total. Se deja enfriar esta mezcla. _____



- h) Disolver el Naproxeno sódico con 22 mL de agua destilada _____
- i) Adicionar la mezcla que contiene el propilenglicol a la mezcla del Carbapol 940, agitar y posteriormente adicionar el Naproxeno sódico.
Homogenizar con un agitador de vidrio. _____
- j) Medir el pH del gel y ajustar a pH 7 con trietanolamina _____
- k) Pesar y anotar el peso del vaso de precipitados que contiene el gel _____
- l) Realizar las determinaciones fisicoquímicas del producto terminado:
- | | | | |
|-------------|-------|-------|-------|
| Descripción | _____ | _____ | _____ |
| pH | _____ | _____ | _____ |
| Viscosidad | _____ | _____ | _____ |
| Rendimiento | _____ | _____ | _____ |

9.3.-Diagrama de flujo del Procedimiento:





Conciliación parcial:

Peso teórico: _____ gramos (1)

Peso obtenido: _____ gramos (2)

% Rendimiento = $\frac{2}{1} \times 100 = \frac{\quad}{\quad} \times 100 = \quad$

Mermas por Control de calidad: _____

Observaciones:

9.4.-Acondicionamiento:

| Material | Clave | Lote no. | P/ | pieza | Realizó | Fecha | Supervisó | Fecha |
|----------|-------|----------|----|-------|---------|-------|-----------|-------|
| | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |

| | <u>Realizó</u> | <u>Verificó</u> |
|--|----------------|-----------------|
| a) Verificar el orden y limpieza del cubículo asignado | _____ | _____ |
| b) Verificar la identidad de los materiales surtidos | _____ | _____ |
| c) Identificar el cubículo asignado | _____ | _____ |
| d) Acondicionar el producto | _____ | _____ |

Conciliación de acondicionamiento:

Numero de piezas teóricas acondicionadas: _____ (1)

Número de piezas reales acondicionadas : _____ (2)

% Rendimiento: $\frac{2}{1} \times 100 = \frac{\quad}{\quad} \times 100 = \quad$

Observaciones:
