

Desarrollo y optimización de una jalea de piroxicam 0,5 %

Development and optimization related to a 0.5 % Piroxican jelly

Oscar García Pulpeiro^I; Yania Suárez Pérez^{II}; Munkhzul Mishig^{III}; Thuy Dao Thanh^{IV}

^ILicenciado en Ciencias Farmacéuticas. Máster en Tecnología y Control de Medicamentos. Empresa Laboratorio "Roberto Escudero Díaz". La Habana, Cuba.

^{II}Doctora en Ciencias Farmacéuticas. Licenciada en Ciencias Farmacéuticas. Máster en Tecnología y Control de Medicamentos. Profesora Auxiliar. Instituto de Farmacia y Alimentos. Universidad de La Habana. La Habana, Cuba.

^{III}Licenciado en Ciencias Farmacéuticas. República Popular de Mongolia.

^{IV}Licenciado en Ciencias Farmacéuticas. República Socialista de Viet Nam.

RESUMEN

Se desarrolló por primera vez en Cuba, una formulación de jalea de piroxicam al 0,5 %. Se tomó como referencia la composición de la formulación líder del mercado FELDENE GEL[®], a la cual se le efectuaron algunas modificaciones. Se realizaron 4 experimentos en las evaluaciones preliminares que sirvieron de base para la etapa posterior de diseño y optimización de la formulación. Se aplicó un diseño de experimentos con mezcla, para lo cual se emplearon como variables independientes la concentración de Carbopol 940, trietanolamina y hidroxipropilmetilcelulosa. Se evaluó la influencia de estos componentes en el pH, el área de extensibilidad y en algunas propiedades organolépticas. A partir de estos resultados, se seleccionó una formulación óptima.

Palabras clave: Piroxicam, jalea, diseño con mezcla, optimización.

ABSTRACT

For the first time in Cuba a 0.5 % Piroxican jelly formula was developed. The point of reference was the leader formula from FELEDENE GEL[®]; market which underwent

some modifications. During first assessments four experiments were carried out as basis for the later stage of formula design and optimization. An experimental design with mixture was applied using as independent variables the concentration of Carbopol 940, Trietanolamine, and Hidroxypropyl methylcellulose. Influence of these components on pH, the extensibility area, and on some organoleptic properties. From these results, an optimal formula was selected.

Key words: Piroxicam, jelly, mixture design, optimization.

INTRODUCCIÓN

La vía oral de administración de medicamentos es extremadamente eficaz. Sin embargo, el metabolismo presistémico, la limitada absorción a través del epitelio intestinal y la unión a los alimentos, crean un ambiente hostil para la forma farmacéutica que se traduce en una baja biodisponibilidad, lo que implica una falta de proporcionalidad en la dosis y un lento comienzo del efecto terapéutico.¹

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) tópicos, entre cuyas indicaciones figura el tratamiento del dolor e inflamación asociado a procesos musculoesqueléticos, se utilizan frecuentemente para tratamientos cortos de tendinitis, bursitis y osteoartritis de las articulaciones superficiales, así como en múltiples situaciones dentro del ámbito de la medicina deportiva.

Frecuentemente, la información promocional y la publicidad de los AINEs tópicos, destaca la ventaja teórica de producir los beneficios de la terapia sistémica evitando sus riesgos. Para los conocedores de los efectos adversos asociados a la administración oral de AINEs, resulta sin duda atractiva la idea de que la aplicación tópica local pueda evitar el camino que sigue el medicamento hasta llegar a la articulación, disminuyendo la toxicidad sistémica, al actuar solo sobre la zona afectada.²

El piroxicam es un potente AINE usado en el tratamiento de la artritis reumatoidea, osteoartritis, contusiones traumáticas y diferentes desórdenes inflamatorios tales como los dolores musculares.³ Se comercializa fundamentalmente en formas farmacéuticas para administración oral: cápsulas y tabletas⁴ y desde el 2000, se incorpora en formas farmacéuticas oficiales de uso tópico: la jalea de piroxicam al 0,5 %.⁵

En Cuba, la única empresa productora de semisólidos "Roberto Escudero Díaz", tiene entre sus líneas de investigación, la introducción del piroxicam en la jalea al 0,5 % de producción nacional. Resulta de gran prioridad por el Ministerio de la Industria Básica, específicamente del grupo QUIMEFA (Industria Químico Farmacéutica), la incorporación de nuevos medicamentos, para lo cual se requiere de un conjunto de investigaciones encaminadas a proporcionar nuevas alternativas desde el punto de vista terapéutico. En el mercado nacional, existe un importante déficit de AINEs de uso tópico. Teniendo en cuenta estos antecedentes, en el presente trabajo se propone desarrollar y evaluar preliminarmente una nueva formulación de piroxicam jalea al 0,5 % con elevada calidad.

MÉTODOS

No fue necesario realizar un estudio de preformulación completo, pues se conocía por referencia bibliográfica⁶ la fórmula cuantitativa del producto líder del mercado: FELDENE GEL[®].

En la etapa preliminar del trabajo se realizaron los siguientes experimentos:

Experimento 1: Determinación de los componentes de la formulación

Se definió la composición preliminar para la jalea, a partir de la disponibilidad de materias primas y de la fórmula de FELDENE GEL[®] declarada por el fabricante, a la cual se le realizaron algunas modificaciones.

Experimento 2: Determinación de la solubilidad del piroxicam en los componentes de la base de la jalea

a) Se preparó una mezcla de etanol-propilenglicol con el empleo de las mismas proporciones declaradas para FELDENE GEL[®] y se probó la solubilidad de piroxicam al 0,5 %. Esta prueba se realizó por duplicado.

b) Se evaluó la solubilidad del piroxicam en solución acuosa de trietanolamina (TEA) con vistas a estimar si este componente era capaz de solubilizar el fármaco mediante escasa fortaleza como base.

Experimento 3: Formación de sales hidrosolubles, a pesar de su análisis de las posibles variantes de métodos para la preparación de la jalea

Se procedió a preparar 400 g de jalea y su placebo, con el empleo de 2 métodos de preparación diferentes: método A y B. Para la selección del método se tuvo en cuenta la facilidad en las operaciones tecnológicas a realizar, es decir, el procedimiento más sencillo.

Cada formulación se evaluó organolépticamente teniendo en cuenta los aspectos: apariencia, uniformidad en la distribución del piroxicam, presencia de *rolling*, facilidad de aplicación, consistencia, velocidad de absorción y calidad en general. Se tomaron como referencia los resultados de la evaluación organoléptica realizada a formulación de GELDENE GEL[®].

Experimento 4: Evaluación de la influencia del hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) en la calidad de la jalea

Por último se incluyó el HPMC en la formulación y se preparó una jalea con el empleo de un método similar al B, incorporando 0,4 % de HPMC previamente levigado con una pequeña porción de etanol sobre la dispersión de Carbopol 940 en agua (Fase I), antes de añadir la de trietanolamina (TEA). Se comparó organolépticamente con GELDENE GEL[®] de igual forma a la descrita con anterioridad.

Desarrollo y optimización de la formulación

Aplicación del diseño de experimentos con mezcla: Se realizó el desarrollo de la formulación a través de un diseño de experimento con mezcla D-optimal. Las variables a considerar fueron:

X₁: concentración de Carbopol: 0,6-1,2 %

X₂: concentración de TEA: 0,9-2,2 %

X₃: concentración de HPMC: 0-0,7 %

Se emplearon restricciones de mínimo y de máximo, y se aplicó un modelo especial cúbico. Se obtuvieron 15 experimentos en total, de los cuales 7 se utilizaron para estimar el modelo, 4 para estimar la pérdida de ajuste y los 4 restantes fueron réplicas. Su composición se refleja en la tabla 1.

Elaboración de las jaleas: Se elaboraron 400 g de cada formulación. Se completa con agua según corresponda teniendo en cuenta la composición de la formulación.

Cada ensayo se envasó en frascos de polietileno de alta densidad con liner de polietileno de baja densidad y tapa de rosca. Su capacidad nominal fue de 250 mL y su capacidad rebosante fue de 300 mL.

Evaluaciones realizadas a cada formulación

Transcurridos 7 días desde el momento de la preparación se realizaron las siguientes determinaciones a cada jalea obtenida:

- **pH:** Se aplicó el procedimiento descrito en la BP 2004⁵ para determinar la alcalinidad de piroxicam jalea. Las evaluaciones se realizaron por triplicado. Se calculó la media (X) y DE.

- **Área de extensibilidad:** Se utilizó el mismo procedimiento establecido en la Empresa para realizar el control de calidad de semisólidos⁷ (PNO-LAB 12-002), el cual se describe a continuación: se tomaron 2 láminas de vidrio de 20 x 20 cm, y se colocó una de ellas sobre papel milimetrado con un sistema de ejes cartesianos trazado previamente. Se añadieron 2 g del semisólido pesados en balanza técnica con precisión de ± 0,01 g, en el centro de la otra placa y sobre este sistema se colocó cuidadosamente en el centro de una tercera lámina de vidrio de iguales dimensiones y peso de 200 g. Transcurridos 5 min, se determinó la distancia desde el punto de aplicación hasta el borde del semisólido extendido. Se midió la distancia de extensión en 4 direcciones perpendiculares entre sí. Se calculó el área de la circunferencia formada aplicando la siguiente fórmula:

$$A = \pi (d_1 \times d_2) / 4$$

donde:

A: área de la circunferencia formada (mm²).

d₁ y d₂: semidiámetros perpendiculares a la elipse o circunferencia formada (mm).

Se aplicó por triplicado y se determinó la X y la DE.

- **Propiedades organolépticas:** Se evaluaron sensorialmente las jaleas, se seleccionaron para ello 25 jueces adiestrados conocedores de la actividad, a los

cuales se les aplicó una encuesta que incluyó la evaluación de 3 atributos: presencia de residuo, velocidad de absorción y aspecto de la piel. Para asignar la puntuación correspondiente, cada juez aplicó el producto hasta total absorción por frotación sobre la piel. Para la presencia de residuo, se esperó hasta que la piel se secase totalmente.

Procesamiento estadístico de los resultados

Para el procesamiento estadístico de los resultados de las encuestas, se utilizó una escala de intervalo de 5 puntos. Se le asignó una mayor puntuación (5) al atributo reflejado en primera opción en la ficha (ver escala en tabla 1), 4 puntos al segundo, 3 puntos al tercero, 2 puntos al cuarto y 1 punto al quinto. Se calculó para cada formulación la puntuación obtenida multiplicando el número de respuestas por los puntos asignados en cada caso y dividiendo por el total de jueces.⁸

Además se comprobó el cumplimiento de la distribución normal con el empleo de la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Los resultados de D máxima deben ser inferiores a los de D tabulada para $\alpha = 0,05$ y $N = 15$ para las evaluaciones organolépticas y $N = 45$ (15 ensayos x 3 réplicas) para el pH y el área de extensibilidad. A los resultados obtenidos en las pruebas realizadas, se les determinó la X y DE.

Para el análisis estadístico de los resultados del diseño, se utilizó el programa Desing-Expert 6 (DX-6), Versión 6.0.1, 2000.

Se empleó la opción Mixture para el diseño D-optimal de 3 componentes, con restricciones de máximo y mínimo y un total de 2,8 % de variación con respecto al total de la formulación.

Se seleccionó el modelo de mejor ajuste en cada caso. Se determinó la ecuación del modelo matemático que describió el comportamiento obtenido, y se obtuvieron los gráficos de traza para las variables dependientes.

Para la optimización se utilizó un procedimiento numérico, en el cual se asignó un máximo de importancia a todas las variables estudiadas.

Elaboración de la fórmula óptima a escala de laboratorio

De la formulación seleccionada como óptima a escala de laboratorio, se prepararon de forma independiente 3 lotes de 1 000 g de piroxicam jalea al 0,5 % rotulados como Px-I, Px-II y Px-III y un lote placebo (Px-Pb). Se envasaron en tubos de aluminio laqueados interiormente, de boca ciega y capacidad 25 g.

RESULTADOS

Resultados de los estudios preliminares

Experimento 1: En este estudio, se definió tentativamente una formulación cuya composición fuera similar a la FELDENE GEL[®]. Se mantuvieron iguales las proporciones de los promotores de la absorción mayoritarios: alcohol etílico y propilenglicol. Aunque hasta cierto punto el alcohol bencílico de FELDENE GEL[®] pudiera tener alguna función de este tipo, también puede favorecer una analgesia superficial ligera. Teniendo en cuenta que se presenta en una baja concentración (1

%), se asumió que su inclusión en la formulación fue solo para reforzar el sistema preservante de la jalea y no con otros fines. Se consideró oportuno, sustituir el alcohol bencílico por la mezcla de propil y metilparabenos en las proporciones en que normalmente se emplean como preservos. Estos compuestos, además de probada efectividad, tienen gran estabilidad. Por otra parte, el alcohol bencílico por su eventual conversión a ácido benzoico, puede afectar la consistencia de la jalea, ya que es un compuesto ácido que compite con el Carbopol 940 y con el propio piroxicam en su reacción con la TEA.

La TEA no aparece incluida en la formulación líder. Sin embargo, se utiliza la diisopropanol amina, una dialcanol amina no reconocida en que presenta características similares y cumple la misma función en la formulación. La TEA presenta semejanza funcional dada por los grupos aminos libres que aparecen en su estructura.

Se incluyó un 2 % de glicerina con el objetivo de disminuir la posible formación de *rolling* durante la aplicación de la jalea, ya que en la Empresa "Roberto Escudero" se contaba con experiencias en otras jaleas, donde los compuestos polihidroxilados, de alta polaridad, en general muestran tendencia a reducir este fenómeno.

Experimento 2: Los resultados demostraron que el piroxicam en la concentración en que se encuentra en la formulación, no se disuelve totalmente en la mezcla alcohol etílico-propilenglicol. Sin embargo, los resultados en solución acuosa de TEA fueron satisfactorios, ya que el piroxicam en la concentración prevista (0,5 %), se disolvió fácilmente en este medio, a valores de pH aproximadamente de 7,5. Con esta información se estableció la posible conveniencia de disolver el piroxicam en la TEA, o al menos incorporar la TEA antes del piroxicam, con el propósito de facilitar su posterior disolución.

Experimento 3: Se probaron diferentes variantes cuya diferencia radicó fundamentalmente en el orden de incorporación de los componentes.

En el método A desde el punto de vista tecnológico, se dificultó la disolución de los parabenos en agua, lo cual requirió una agitación rigurosa, que provocó la incorporación de aire al sistema. Además resultó difícil la incorporación del piroxicam al final, una vez formada la jalea, por lo que fue necesario un tiempo prolongado de agitación para lograr una homogeneidad adecuada.

Las jaleas formadas presentaron propiedades organolépticas similares a GELDENE GEL[®], excepto para la velocidad de absorción que fue inferior, por lo que se decidió eliminar la glicerina de la formulación, por su posible retardo en la absorción de la jalea.

En el método B se realizó por una parte, la dispersión previa del Carbopol 940 con el agua y por otra, se fueron incorporando con agitación los restantes componentes. Este procedimiento resultó ventajoso tecnológicamente. La única dificultad en este caso se presentó con la presencia de un pequeño residuo (*rolling* o *balling*) posterior a la absorción de la jalea mediante su fricción sobre la piel, debido a la eliminación de la glicerina. Sin embargo, se ganó en velocidad de absorción, con resultados comparables a GELDENE GEL[®].

El próximo paso estuvo encaminado a mejorar la presencia de *rolling*

Experimento 4: Partiendo del criterio de que el responsable de garantizar la ausencia de residuos no absorbibles al frotar la jalea sobre la piel en las

formulaciones de referencia (FELDENE GEL[®]), fue el polímero no iónico hidroxietilcelulosa, se propuso la incorporación de HPMC. El HPMC también es un polímero celulósico no iónico con propiedades formadoras de película. Para su incorporación se propone su levigación previamente en etanol, que posteriormente se adiciona al medio acuoso, lo cual facilita la disolución del polímero.

Los resultados de la comparación organoléptica fueron alentadores ya que la formulación no produjo residuos al llevar a cabo la aplicación y mostró una velocidad de absorción similar a GELDENE GEL[®]. El resto de las características fueron también muy semejantes y la calidad general fue catalogada de muy buena.

Una vez realizados estos estudios preliminares, se procedió a evaluar con mayor exactitud, la influencia de los componentes de la formulación en la calidad tecnológica de la jalea, para así poder establecer una fórmula definitiva con elevada calidad.

Desarrollo tecnológico de piroxicam jalea al 0,5 %

El método de elaboración fue muy similar al método B propuesto en los estudios preliminares, por sus ventajas desde el punto de vista tecnológico. Se incluyó la incorporación de HPMC previamente disperso en alcohol etílico, para facilitar su posterior disolución.

Resultados de la evaluación de las formulaciones y procesamiento estadístico

Los resultados experimentales se resumen en la tabla 1, mientras que los procesamientos estadísticos aparecen en la [tabla 2](#).

Tabla 1. Resumen de los resultados obtenidos en las formulaciones del diseño

No. de la formulación Composición (X ₁ , X ₂ , X ₃)	pH X ± DE	Área de extensibilidad (mm ²) X ± DE	Propiedades organolépticas*		
			Presencia de residuo	Velocidad de absorción	Aspecto de la piel
1 (0,8; 1,77; 0,23)	7,39 ± 0,01	3741,27 ± 32,65	4,58	4,00	3,56
2 (0,6; 1,5; 0,7)	7,41 ± 0,01	3819,42 ± 116,01	4,61	3,78	3,34
3 (0,9; 1,9; 0)	7,35 ± 0,01	3216,14 ± 142,10	4,23	3,96	3,65
4 (0,6; 2,2; 0)	7,74 ± 0,00	4797,92 ± 48,84	4,23	4,00	3,56
5 (1,2; 0,9; 0,7)	5,77 ± 0,00	2920,98 ± 135,44	4,74	4,22	3,65
6 (1,2; 0,9; 0)	5,75 ±	2267,86 ± 29,97	4,50	3,68	3,32

0,7)	0,01				
7 (1,2; 1,6; 0)	6,81 ± 0,00	2310,25 ± 29,97	4,37	3,91	3,47
8 (0,9; 1,55; 0,35)	7,11 ± 0,00	2550,46 ± 63,28	4,57	4,13	3,74
9 (1,2; 1,25; 0,35)	6,31 ± 0,01	2212,13 ± 353,03	4,74	3,96	3,87
10 (0,6; 1,85; 0,35)	7,66 ± 0,02	5183,35 ± 225,36	4,43	3,56	3,91
11 (0,6; 2,2; 0)	7,72 ± 0,03	4063,16 ± 228,70	4,13	4,26	3,74
12 (1,2; 1,6; 0)	6,92 ± 0,01	1961,71 ± 28,31	4,17	3,91	3,52
13 (0,6; 1,5; 0,7)	7,45 ± 0,02	5508,34 ± 325,28	4,87	3,83	3,35
14 (0,9; 1,2; 0,7)	6,73 ± 0,01	3445,36 ± 109,90	4,61	3,83	3,65
15 (1; 1,33; 0,47)	6,71 ± 0,01	3024,10 ± 44,36	4,64	4,02	3,65
			Ninguno ⇒ 5	Excelente ⇒ 5	Agradable ⇒ 5
			Inapreciable ⇒ 4	Buena ⇒ 4	Normal ⇒ 4
			Ligero ⇒ 3	Regular ⇒ 3	Húmeda ⇒ 3
			Mediano ⇒ 2	Mala ⇒ 2	Pegajosa ⇒ 2
			Considerable ⇒ 1	Pésima ⇒ 1	Reseca ⇒ 1

*En la evaluación sensorial se reportan valores promedio de las 25 encuestas.

Para el pH se comprobó el cumplimiento de la distribución normal ya que se obtuvo un valor de D máxima de 0,1237 inferior al valor crítico (D crítico= 0,2026) para $\alpha = 0,05$ y N= 45 (15 experimentos por 3 réplicas).

El análisis de varianza sugirió como modelo de mejor ajuste el cuadrático con un valor de probabilidad (p) < 0,0001, inferior a 0,05. El análisis de pérdida de ajuste coincidió para el modelo cuadrático con los mejores resultados, p > 0,05, lo que corroboró que no hay pérdida de ajuste. De igual forma para este modelo se obtuvo el menor valor de PRESS ([tabla 2](#)).

Tabla 2. Procesamiento estadístico de los parámetros evaluados con el diseño con mezcla

Modelo	Probabilidad de ajuste		Pérdida de ajuste		PRESS
	F	p	F	p	
pH					
Lineal	2,760	84,470	25,650	0,003	0,680
Cuadrático	82,240	<0,0001	0,670	0,667	0,041
Especial cúbico	0,058	0,816	0,830	0,570	0,055
Área de extensibilidad					
Lineal	29,140	<0,0001	0,240	0,959	4,914
Cuadrático	0,400	0,755	0,240	0,923	7,817
Especial cúbico	0,680	0,432	0,200	0,924	7,906
Presencia de residuo					
Lineal	0,380	0,692	34,020	0,0021	11,06
Cuadrático	0,950	0,462	43,660	0,0015	17,76
Especial cúbico	4,050	0,084	36,380	0,0023	23,91
Velocidad de absorción					
Lineal	2,150	0,163	83,52	0,0004	0,49
Cuadrático	2,720	0,114	71,81	0,0006	0,46
Especial cúbico	0,034	0,859	95,280	0,0004	0,49
Aspecto de la piel					
Lineal	0,610	0,562	2,730	0,174	0,67
Cuadrático	3,580	0,066	1,470	0,359	0,52
Especial cúbico	1,270	0,358	1,910	0,269	0,83

Se obtuvo gran correspondencia entre los valores experimentales y predichos ya que las diferencias observadas fueron del orden de las centésimas, por lo que los resultados predictivos del modelo se consideraron muy satisfactorios.

La evaluación del área de extensibilidad dio importantes variaciones relacionadas con los cambios en la composición de las formulaciones. Se comprobó el cumplimiento de la distribución normal a partir de la relación obtenida entre la D máxima de 0,1109 y la D crítica= 0,2026 ($D \text{ máxima} < D \text{ crítica}$ para $\alpha = 0,05$ y $N = 45$).

En este caso, a partir del procesamiento estadístico se obtuvo mejor ajuste para el modelo lineal. Según el análisis de varianza, se alcanzó la menor probabilidad (p) < 0,0001, inferior a 0,05. La $p > 0,05$ corroboró que no hay pérdida de ajuste. En este caso, se cumplió esta condición para los 3 modelos analizados, siendo mayor la p para el modelo lineal y menor el valor de PRESS ([tabla 2](#)).

La correspondencia existente entre los valores experimentales y predichos por este modelo fue inferior, si se compara con los resultados alcanzados para el pH.

Todos los datos obtenidos en la evaluación sensorial mostraron una distribución normal, según los resultados de la prueba de Kolmogorov-Smirnov para $N = 15$ y $\alpha = 0,05$

Los resultados del procesamiento estadístico para estos parámetros no dieron ajuste a ninguno de los modelos, siendo en cada caso el modelo no significativo, y

la pérdida de ajuste significativa, además se obtuvieron elevados valores de PRESS. Por esta razón no se incluyeron como variables dependientes en la optimización (tabla 2).

No obstante se corroboró la necesidad de incluir HPMC en las formulaciones por su efecto sobre la presencia de residuos (*rollings*), ya que las formulaciones 3, 4, 7, 11 y 12 con $X_3 = 0$ dieron las puntuaciones más bajas al evaluar este indicador (de 4,13 a 4,23). Estos resultados concuerdan con el análisis anterior sobre la aparición de este fenómeno. La velocidad de absorción osciló entre regular y buena (3,56 a 4,00), sin mostrar diferencias notables entre las formulaciones, resultado lógico si se tiene en cuenta que los promotores de la absorción no varían. La formulación de menor puntuación fue el ensayo 10, con valores intermedios de cada componente.

Las formulaciones fueron catalogadas entre "normal" y "pegajosa", una vez aplicadas sobre la piel, por lo que se obtuvieron puntuaciones promedio superiores a 3 e inferiores a 4. No se apreciaron importantes diferencias entre los ensayos (tabla 1).

El análisis para el pH y el área de extensibilidad se complementó con el ploteo normal de los residuos, y se obtuvo el comportamiento esperado. Los valores se distribuyeron aleatoriamente a través de una línea recta de pendiente positiva (fig. 1, A y B).

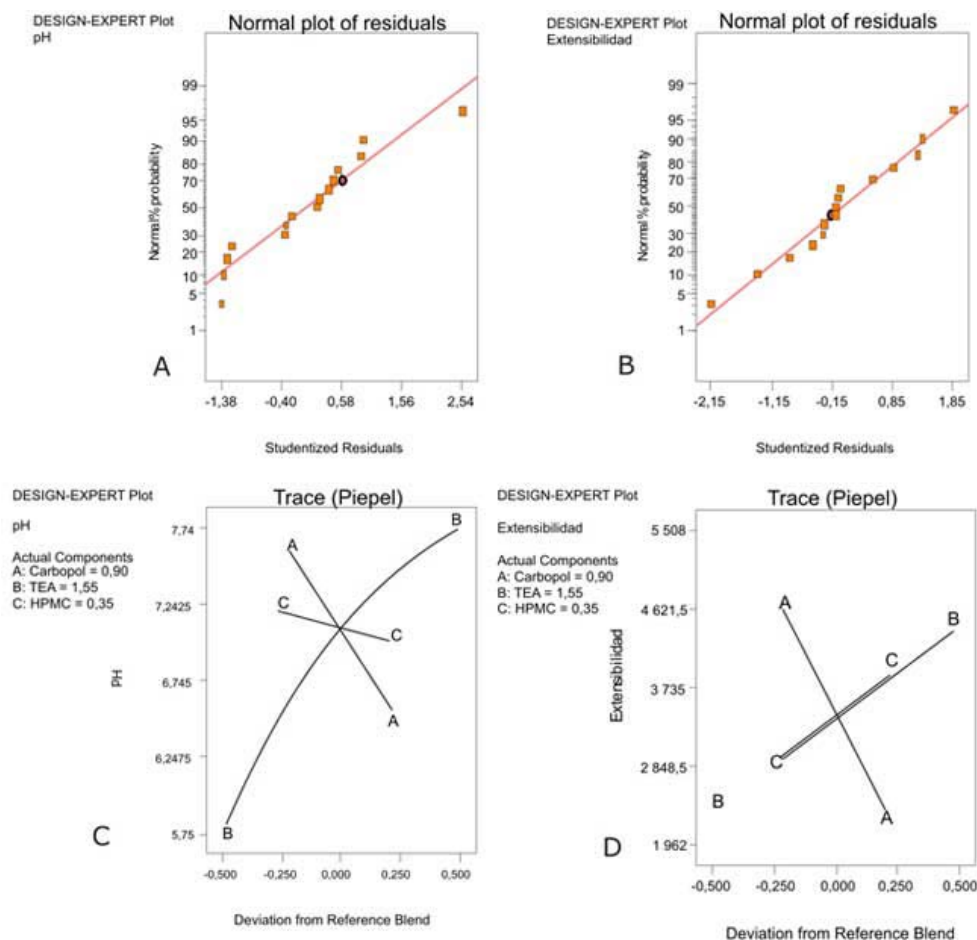


Fig. 1. Ploteo normal de los residuos y gráfico de trazas para pH (A y C) y área de extensibilidad (B y D).

Se obtuvieron las siguientes ecuaciones:

$$\text{pH} = 0,19 A + 2,79 B + 2,74 C + 1,12 AB - 0,42 AC + 0,38 BC$$

Todos los coeficientes resultaron significativos, lo cual está en total correspondencia con la adecuación del modelo obtenido. Para facilitar la interpretación de estos resultados se construyó el gráfico de trazas (fig. 1, C).

$$\text{Área de extensibilidad} = -1485,24 A + 2418,27 B + 2846,56 C$$

Se obtuvo un efecto negativo del Carbopol, y positivo y a su vez muy similar para TEA y HPMC. La representación gráfica del comportamiento descrito por la ecuación del modelo se muestra en la figura 1, D.

Optimización de la formulación

Los criterios utilizados para la optimización fueron los mismos rangos del diseño para las variables independientes X_1 y X_2 , pero en el caso de X_3 , se utilizó como límite inferior un valor de 0,25 % en vez de cero, ya que el efecto de la concentración de HPMC en la aparición de *rolling* durante la aplicación no pudo incluirse por falta de ajuste de los modelos.

Como resultado de la optimización se obtuvieron 3 posibles soluciones. La solución sugerida por el programa se representa gráficamente en la figura 2.

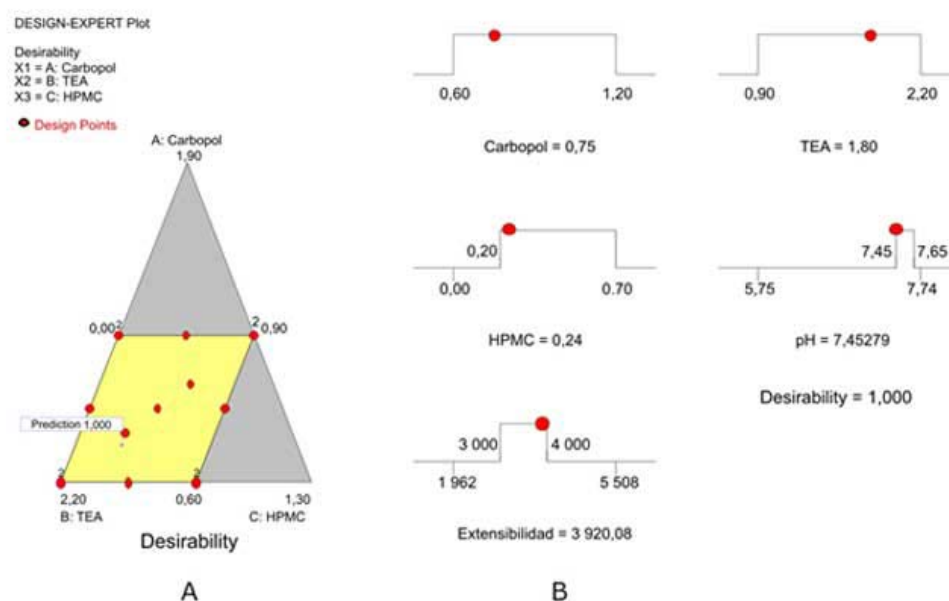


Fig. 2. Representación gráfica del punto seleccionado como formulación óptima del diseño y su composición. A) Ubicación en el simplex y B) gráfico de rampas.

DISCUSIÓN

Evaluaciones preliminares

La formulación de piroxicam no aparece incluida en la Farmacopea de los Estados Unidos,⁵ sin embargo, es un producto ampliamente comercializado a nivel mundial,

que constituye un producto oficial en la Farmacopea Británica desde el 2000.⁶ Su introducción en Cuba por primera vez, requiere de un estudio de desarrollo, para el cual se tomó como referencia la formulación líder del mercado: FELDENE gel[®] registrada por Pfizer Products Inc .

En la bibliografía no se reporta la solubilidad del piroxicam en propilenglicol y se plantea que solo es ligeramente soluble en etanol.⁶ Teniendo en cuenta el valor de $pK_a = 5,1$, el piroxicam se clasifica como un ácido débil que debe ionizarse en medio básico. Por esta razón se probó su solubilidad en solución acuosa de TEA.

La incorporación del piroxicam al final (método A), redujo la consistencia de la jalea con respecto al placebo. Esto es debido a que el piroxicam forma una sal con la TEA, que por efecto salino disminuye el grado de hidratación del Carbopol 940 y este fenómeno repercute en la disminución de la viscosidad del medio.

La glicerina presenta peso molecular ligeramente mayor y viscosidad superior al agua, el etanol y el propilenglicol, siendo estos dos últimos los principales promotores de la absorción en la formulación. Teniendo en cuenta que el proceso de absorción se favorece a menores pesos moleculares, viscosidad y polaridad, se ha reportado que las moléculas cuyo coeficiente de reparto a/o no sea muy alto y preferentemente sea próximo a la unidad, pueden atravesar más fácilmente la barrera cutánea, que aquellas moléculas muy polares como la glicerina. De ahí su influencia retardando la velocidad de absorción de la jalea.

El fenómeno de aparición de *rolling* se presenta cuando existen 2 condiciones:

1. Presencia de moléculas de muy alto peso molecular cuyo transporte a través del estrato corneo no es posible y por tanto, se retienen en la superficie.
2. Escasa adhesividad de las macromoléculas sobre la superficie cutánea.

La segunda condición se favorece en el caso de los polímeros aniónicos, debido a que la piel también está cargada negativamente. Esto provoca repulsión electrostática que impide la adhesión entre ambos y favorece su separación cuando las cantidades de disolventes residuales son tan pequeñas, que no son capaces de mantener el polímero en solución. En estas condiciones, bajo la acción de la fricción manual aplicada, se forman pequeños rollos (*rolling*) o bolas (*balling*) de polímeros.

La hidroxietilcelulosa es un polímero no iónico de alto peso molecular que no puede absorberse en la piel, pero que se adhiere de forma adecuada en forma de película. Esta película, a su vez retiene las moléculas de carbómeros presentes (Carbopol 940) e impide su separación a pesar de la repulsión electrostática, debida a la mayor resistencia mecánica de la película mixta formada.

Desarrollo tecnológico de piroxicam jalea al 0,5 %

Diseño de la formulación

Se utilizó como herramienta el diseño experimental con mezcla, teniendo en cuenta las ventajas y aplicaciones de estos diseños para la Industria Farmacéutica.

Selección de las variables independientes

Se seleccionaron las variables concentración de Carbopol 940 y de TEA, por ser los componentes fundamentales de la base de la jalea con mayor influencia sobre las variables dependientes. Los rangos propuestos incluyeron como punto central, valores muy próximos a los que aparecen en FELDENE GEL[®].

Además se incluyó la HPMC por su efecto sobre la formación de *rolling* y teniendo en cuenta que a pesar de su similitud con el hidroxietil celulosa de la formulación de referencia, se trata de un componente diferente. Se estudiaron formulaciones incluso sin HPMC y hasta un rango de 0,7 %.

Selección de las variables dependientes

El parámetro pH resulta de gran importancia en este tipo de formulación ya que influye en la estabilidad del fármaco, la efectividad de los preservos, la viscosidad, las características organolépticas e incluso en la velocidad de absorción. Además su inclusión está avalada por la prueba de alcalinidad que aparece en la Farmacopea.⁵

El área de extensibilidad constituye un ensayo muy valioso para estimar la consistencia en semisólidos, a pesar de ser una prueba de menor exactitud y reproducibilidad que la determinación de pH. Aunque no se describe como ensayo oficial, constituye una prueba de control de calidad al producto terminado que se aplica en la única empresa productora de semisólidos del país.

Además se consideró la posibilidad de inclusión de 3 parámetros que permitían establecer otros criterios de aceptación de la formulación, al llevar a cabo la aplicación del producto:

Presencia de residuos: La aparición de *rolling* es un problema que se debe evitar para garantizar una adecuada calidad desde el punto de vista psicoreológico, como ya se ha discutido con anterioridad. Este indicador está relacionado con la presencia y concentración de HPMC. Con el propósito de confirmar la utilidad de este componente, se incluyeron en el diseño algunas formulaciones sin HPMC ($X_3 = 0\%$; ensayos 3, 4, 7, 11 y 12) (tabla 1). Se evaluó mediante la comprobación de la presencia/ausencia de residuos perceptibles, una vez que se absorbió totalmente el producto y se seca la piel.

Velocidad de absorción: Resulta un parámetro de gran importancia, ya que una adecuada absorción transdermal es imprescindible para lograr una acción terapéutica satisfactoria en este nuevo medicamento. Está sujeto a factores subjetivos por la forma en que se realizaron las determinaciones. Se administró sobre la piel por frotación continua y se asignó la puntuación correspondiente.

Aspecto de la piel: Se establecieron diferentes categorías que varían según el grado de aceptación. Esta evaluación se realizó transcurridos 5 min después que se aplicó completamente la jalea por frotación sobre la piel.

Constituyó un requisito indispensable la inclusión de jueces adiestrados en la realización de esta actividad.

Resultados de las evaluaciones y procesamiento estadístico

La menor correspondencia entre resultados experimentales y predichos por el modelo para el área de extensibilidad respecto al pH, fue un resultado lógico. Se debe a la mayor representatividad lograda al determinar un parámetro como el pH,

que solo depende de la composición del sistema y se obtiene mediante determinaciones instrumentales directas. El área de extensibilidad constituye un índice reológico influenciado por factores tecnológicos durante el proceso (cizallamiento, nivel de incorporación de aire, etc.) y debida a la ejecución del análisis.

Se observó un incremento en el pH relacionado con la incorporación de mayores porcentajes de TEA, lo cual está en total correspondencia con las características de este compuesto que es básico.

Se describió un notable efecto para el Carbopol 940 sobre el pH, que a diferencia de la TEA presenta en su estructura gran cantidad de grupos-COOH. Por esta razón, a mayor porcentaje de Carbopol 940 en la formulación el pH disminuye.

Para la HPMC, a pesar de su estructura neutra, se obtuvo un comportamiento similar al del Carbopol 940, aunque con menor influencia. Este hecho se relaciona posiblemente con la presencia de impurezas iónicas, como los cloruros, cuyo límite en la materia prima es de hasta 0,5 %.⁵ Por la presencia inevitable de cationes acompañantes, la concentración salina total se considera relativamente alta. Los cloruros pueden reducir la ionización de los grupos carboxilatos del Carbopol, lo que provoca ligera disminución del pH, a medida que se incrementa la concentración de HPMC y por tanto, de dichas impurezas.

Como resultado de la interacción entre Carbopol y HPMC (interacción AC), se potencia la disminución del pH observada por el comportamiento individual de ambas variables, por lo que se refleja en la ecuación un coeficiente significativo con signo negativo. Para las restantes interacciones se denota el efecto preponderante de la TEA teniendo en cuenta el rango utilizado.

Las formulaciones con menores valores de pH fueron la 5 y la 6 (que constituyen réplicas) en las cuales está presente la mayor concentración de Carbopol (1,20 %) y de HPMC (0,7 %). En correspondencia, las formulaciones 4 y 11 (réplicas) presentaron el mayor pH debido al elevado contenido de TEA (2,20 %). Estos resultados están en total correspondencia con los predichos por el modelo.

Si comparamos los valores experimentales con el rango de pH establecido en la para la prueba de alcalinidad (7,2-8,2),⁵ se puede observar un gran número de ensayos por debajo de este rango. Solo cumplieron con este criterio, siete de las formulaciones evaluadas: 1-4, 10-11 y 13.

Se observó una disminución del área de extensibilidad con el incremento del porcentaje de Carbopol 940 en la formulación atribuido a que a mayor concentración del polímero, mayor viscosidad influyendo en el aumento de la consistencia, por lo que el área de extensibilidad tiende a disminuir.

Para la TEA el resultado fue lógico, ya mientras mayor sea su concentración, mayor formación de sal de piroxicam. De forma similar a lo discutido anteriormente acerca del efecto de la HPMC sobre el pH, por efecto salino, disminuye el grado de hidratación de las cadenas del Carbopol 940, lo que provoca a su vez la disminución de la viscosidad y aumento del área de extensibilidad.

El comportamiento de la HPMC fue inesperado, ya que a pesar de que se seleccionó un estrecho rango de este componente (0-0,7 %) en las formulaciones, por su condición de polímero hidrófilo, debía esperarse un ligero incremento de la consistencia de la jalea a mayor porcentaje de este. Sin embargo, mostró un

comportamiento exponencial que se puede atribuir nuevamente al efecto salino explicado con anterioridad.

La menor área de extensibilidad experimental fue la de la formulación 12, con elevados valores de Carbopol y TEA, pero sin HPMC. Sin embargo, existen ciertas diferencias con respecto al valor predicho para este experimento. No obstante, coincide con la menor área predicha por el modelo (formulaciones 7 y 12 que son réplicas).

Las formulaciones de menor consistencia, es decir, mayor área de extensibilidad, fueron la 10 y la 13. Sin embargo, solo fueron satisfactorias las predicciones para la 13, ya que evidentemente en la formulación 2 predicha por el modelo con este comportamiento, las diferencias observadas debido al error experimental influyeron en los resultados. En estos ensayos se utilizó el mayor % de HPMC, el mínimo de Carbopol y valores intermedios de TEA.

Optimización de la formulación

La influencia del porcentaje de HPMC en la presencia de residuos fue un aspecto al que se le atribuye gran prioridad, por lo que se limitó el mínimo, descartando la posibilidad de eliminar este componente de la formulación.

El pH se optimizó con un máximo de importancia en el rango de 7,45-7,65. Este es un rango mucho más estrecho que el de Farmacopea⁵ que se estableció tomando como punto medio el valor obtenido para la formulación de referencia GELDENE GEL[®]. Aunque a pH mayores se facilita teóricamente la disolución del piroxicam por formación de su sal, la ionización del principio activo provoca mayor dificultad para atravesar la membrana cutánea. Por esta razón se prefirió un rango de optimización más próximo al límite inferior.

Para el área de extensibilidad se seleccionó un rango de 3 000-4 000 mm² según criterios de expertos. Se tuvo en cuenta que a menor área de extensibilidad, mayor consistencia y por tanto, menor facilidad de aplicación del producto. En esta variable también se utilizó un máximo de importancia para la optimización.

Las 3 soluciones sugeridas fueron muy similares y presentaron valores de HPMC próximos al límite establecido de 0,20 %, seleccionando la que presentó mayor porcentaje de este componente en aras de garantizar la ausencia de *rolling* después de la aplicación. Las áreas de extensibilidad predichas tienden al límite superior prefijado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Salazar N, Trives C, Del Río LA. Capacidad de dosificación de vehículos semisólidos en cápsulas duras conteniendo piroxicam 20 mg. An R Acad Nac Farm. 2005; 71: 849-59.
2. Boletín Terapéutico Andaluz. Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) tópicos. 1996. Disponible en: <http://www.easp.es/web/documentos/BTA/00001213documento.pdf>

3. Jug M, Becirevic M, Kwokal A, Cetina B. Influence of cyclodextrin complexation on piroxicam gel formulations. *Acta Pharm.* 2005; 55: 223-36.
4. United States Pharmacopoeial Convention XXVIII and National Formulary 25st. USP 28. United States Pharmacopeia. 2005. Versión Electrónica.
5. British Pharmacopoeia. London: The Stationery Office; 2000. CD ROM.
6. Feldene gel. 2006. Disponible en: <http://www.netdoctor.co.uk/medicines/100001012.html>
7. PNO-LAB 12-002: Edición 02-02. Determinación de caracteres organolépticos, pH y extensibilidad de cremas y ungüentos. La Habana: Empresa Laboratorio Roberto Escudero Díaz; 2002.
8. Pedrero DL, Pangborn RM. Evaluación sensorial de los alimentos, métodos analíticos. México, DF: Editorial Alambra; 1989. p. 26-35.

Recibido: 16 de julio de 2009.

Aprobado: 20 de agosto de 2009.

Lic. *Yania Suárez Pérez*. Instituto de Farmacia y Alimentos. Universidad de La Habana. Ave 23 No. 21425 e/ 214 y 222, La Coronela, municipio La Lisa, La Habana, Cuba. Correo electrónico: yania_as@yahoo.es