



**Universidad Autónoma  
Metropolitana  
Unidad Xochimilco**

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD  
MAESTRÍA EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS

LINEA DE INVESTIGACIÓN:  
DISEÑO Y EVALUACIÓN DE FORMAS FARMACÉUTICAS.

**“DESARROLLO Y CARACTERIZACIÓN DE LENTILLAS POLIMÉRICAS  
CARGADAS CON DEXAMETASONA COMO ALTERNATIVA PARA EL  
TRATAMIENTO DE PROCESOS INFLAMATORIOS OCULARES”**

IDÓNEA COMUNICACIÓN DE RESULTADOS PARA OBTENER EL GRADO DE  
MAESTRO EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS

PRESENTA

L. EN F. CARLOS ARTURO VELÁZQUEZ TAPIA  
MATRICULA: 2162800206

**Comité Tutorial:**

Tutor: Dr. José Juan Escobar Chávez  
Asesora: Dra. Isabel Marlen Rodríguez Cruz  
Asesor: Dr. Martin Gómez Hernández

JULIO, 2018

DESARROLLO Y CARACTERIZACIÓN DE LENTILLAS POLIMÉRICAS  
CARGADAS CON DEXAMETASONA COMO ALTERNATIVA PARA EL  
TRATAMIENTO DE PROCESOS INFLAMATORIOS OCULARES

COMITÉ TUTORAL

TUTOR

---

DR. JOSÉ JUAN ESCOBAR CHÁVEZ

ASESORES

---

DR. MARTIN GÓMEZ HERNÁNDEZ

---

DRA. ISABEL MARLEN RODRÍGUEZ CRUZ

ALUMNO

---

CARLOS ARTURO VELÁZQUEZ TAPIA

MATRICULA 2162800206

DESARROLLO Y CARACTERIZACIÓN DE LENTILLAS POLIMÉRICAS  
CARGADAS CON DEXAMETASONA COMO ALTERNATIVA PARA EL  
TRATAMIENTO DE PROCESOS INFLAMATORIOS OCULARES

JURADO

PRESIDENTE

---

DRA. EVA MARÍA MOLINA TRINIDAD

VOCAL

---

DR. ROBERTO DÍAZ TORRES

SECRETARIO

---

DR. MARTIN GÓMEZ HERNÁNDEZ

## Resumen

En 2010 la revista mexicana de oftalmología en su estudio titulado “Prevalencia de las enfermedades inflamatorias oculares” reveló que los diferentes tipos de uveítis y otros procesos inflamatorios, son causantes de un 10 a 15% de los casos de ceguera total, mencionando que en los próximos años esto iría en aumento debido a la contaminación y el estilo de vida actual.

Los tratamientos utilizados para estos procesos inflamatorios son en su mayoría soluciones oftálmicas administradas en forma de gotas, las cuales tienen como principal problema la pérdida de la dosis durante la aplicación debido al proceso normal de lagrimeo de los ojos, esto puede tener como consecuencia que no se alcance el efecto terapéutico deseado, lo cual lleva a una repetida administración a lo largo del día. Por las desventajas de las formas farmacéuticas actuales, este proyecto tiene como objetivo desarrollar lentillas poliméricas para el tratamiento de los procesos inflamatorios oculares, siendo una novedosa alternativa para tratar estas enfermedades debido al mayor tiempo de estancia en el ojo que ayuda a una mejor absorción del fármaco.

Se desarrollaron y caracterizaron fisicoquímicamente-biofarmacéuticamente películas oftálmicas de HPMC, PVA, PVP y propilenglicol. Para el desarrollo de las formulaciones se utilizó el programa estadístico Statgraphics Centurion XVII (diseño multifactorial y superficie respuesta) y la caracterización con los estudios de bioadhesión, resistencia a la ruptura, pH, disolución, microscopía de barrido, humedad y perfiles de liberación. La cuantificación del principio activo se realizó mediante espectrofotometría UV-Visible.

Se obtuvo una formulación óptima a partir del diseño experimental, para esta formulación se obtuvieron adecuadas propiedades fisicoquímicas para bioadhesión y resistencia a la ruptura, asegurando así que las películas sean resistentes a la manipulación de los pacientes, así mismo los valores para pH son cercanos al ocular y la disolución se lleva a cabo en un tiempo de 7 minutos el cual es adecuado para la liberación del fármaco a través de la matriz, en cuanto a los estudios de liberación a los 3 minutos se llega a un máximo de la liberación desde la matriz, aumentando así el tiempo de estancia del fármaco en comparación con los colirios, finalmente los estudios de permeación arrojaron resultados favorables, mostrando que el fármaco liberado a partir de la película oftálmica es capaz de atravesar la membrana corneal mejorando de esta manera la terapia de los pacientes con un mejor control de la dosis.

## Agradecimientos Institucionales

A la Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco por permitirme poder continuar con mis estudios de posgrado.

A la Maestría en Ciencias Farmacéuticas y al comité como a los profesores por su confianza así como sus enseñanzas.

A la Universidad Nacional Autónoma de México y a la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán por permitirme realizar el proyecto de investigación en el laboratorio 12 de Sistemas transdérmicos y Materiales nanoestructurados.

Al CONACyT por haberme brindado una beca la cual me permitió seguir los objetivos propuestos dentro de la maestría (no. de beca: 438500).

A los proyectos PAPIIT IT 200218, PIAPIME 4.31.35.18 y PIAPI 1817.

## Agradecimientos Personales

A mis padres y hermano Arturo, Josefina y Christian por su apoyo cariño y confianza brindada motivándome a superarme día con día.

A Dania por su apoyo, animo y cariño durante los momentos difíciles para poder culminar esta etapa.

A tutor el Dr. José Juan por amistad, paciencia, enseñanzas, dedicación y confianza proporcionadas durante todos estos años.

A mis asesores la Dra. Isabel Marlen y al Dr. Martín por sus conocimientos, tiempo y apoyo brindados.

A la M. en C. Sofía González Gallardo por su apoyo para los estudios de microscopia.

A mis amigos y compañeros del laboratorio Miriam, Guillermo, Juan, Ignacio, Raul, Carlos, Abel, Pablo, Karla, Mariana, Selene, Rodrigo y aún son muchas más las personas especiales que me gustaría agradecer por todo su apoyo, amistad, animo, compañía, comprensión durante el transcurso de mi vida. Algunas están aún conmigo otras en mis recuerdos y en mi corazón. Sin importar donde estén todas quiero darles las gracias.

## ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE ABREVIATURAS .....	10
ÍNDICE DE FIGURAS .....	11
ÍNDICE DE TABLAS .....	12
1. INTRODUCCIÓN .....	13
2. ANTECEDENTES .....	14
3. MARCO TEÓRICO .....	16
3.1 Los ojos .....	16
3.2 Estructura del ojo .....	16
3.3 Absorción ocular .....	22
3.4 Formas Farmacéuticas de administración oftálmica.....	24
3.5 Lentillas .....	26
3.6 Formulación de lentillas .....	28
3.7 Cuantificación de fármacos administrados por vía oftálmica .....	30
3.8 Procesos inflamatorios oculares .....	31
3.9 Dexametasona.....	34
3.9.1 Generalidades. ....	34
3.9.2 Uso terapéutico de la Dexametasona. ....	35
3.9.3 Mecanismo de acción de la Dexametasona. ....	36
3.9.4 Propiedades farmacocinéticas de la Dexametasona.....	36
3.9.5 Efectos adversos e interacciones farmacológicas de la Dexametasona. .....	38
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	39
5. HIPÓTESIS.....	39
6. OBJETIVOS.....	39
6.1 Objetivo General .....	39
6.2 Objetivos Particulares .....	40

7. PARTE EXPERIMENTAL.....	40
7.1 Materiales y métodos .....	40
7.2 Preparación de las películas oftálmicas con dexametasona. ....	41
7.3 Estudios de bioadhesión de las películas oftálmicas con dexametasona. ...	44
7.4 Resistencia a la ruptura de las películas oftálmicas. ....	45
7.5 Prueba de pH de las películas oftálmicas. ....	45
7.6 Prueba de tiempo de desintegración de las películas oftálmicas.....	45
7.7 Selección de la mejor formulación de las películas oftálmicas con dexametasona. ....	45
7.8 Determinación de la humedad de las películas oftálmicas con dexametasona. ....	46
7.9 Determinación de la uniformidad de contenido de las películas oftálmicas con dexametasona. ....	46
7.10 Estudios de superficie de las películas oftálmicas con dexametasona por microscopía de barrido. ....	46
7.11 Perfil de liberación de la dexametasona de las películas oftálmicas. ....	46
7.12 Estudios <i>de</i> permeación <i>in vitro</i> de las películas oftálmicas con dexametasona. ....	47
8. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	47
8.1 Estudios de bioadhesión de las películas oftálmicas con dexametasona. ...	47
8.2 Resistencia a la ruptura de las películas oftálmicas. ....	50
8.3 Prueba de pH de las películas oftálmicas. ....	52
8.4 Prueba de tiempo de desintegración de las películas oftálmicas.....	55
8.5 Selección de la mejor formulación de las películas oftálmicas con dexametasona. ....	58
8.6 Determinación de la humedad de las películas oftálmicas con dexametasona. ....	59
8.7 Determinación de la uniformidad de contenido de las películas oftálmicas con dexametasona. ....	60
8.8 Estudios de superficie de las películas oftálmicas con dexametasona por microscopía de barrido. ....	62



8.9 Perfil de liberación de la dexametasona de las películas oftálmicas. ....	63
8.10 Estudios <i>de</i> permeación <i>in vitro</i> de las películas oftálmicas con dexametasona. ....	64
9. CONCLUSIONES .....	66
10. REFERENCIAS.....	67
11. ANEXOS .....	71

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

Abreviatura	Significado
ADN	Acido desoxirribonucleico
ANOVA	Análisis de varianza
cm	centímetros
FEUM	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos
g.f	Gramos fuerza
HEMA	Hidroxi etil metacrilato
HPMC	Hidroxi propil metil celulosa
Kp	Constante de permeación
MAA	Ácido metacrilico
mg	miligramos
µg	Microgramos
ml	mililitros
OMS	Organización Mundial de la Salud
p-HEMA	Poli hidroxí etil metacrilato
PEG	Polietilenglicol
PVA	Polivinil Alcohol
PVP	Polivinil Pirrolidona
T <sub>L</sub>	Tiempo de latencia
UV-Vis	Ultravioleta visible

## ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. ANATOMÍA DEL PARPADO.....	17
FIGURA 2. APARATO LAGRIMAL.....	17
FIGURA 3. PARTE INTERNA DEL OJO.....	18
FIGURA 4. ANATOMÍA DE LA CÓRNEA.....	19
FIGURA 5. ESTRUCTURA DE LA ÚVEA. ....	21
FIGURA 6. ANATOMÍA DE LA RETINA.....	21
FIGURA 7. HUMOR VÍTREO Y HUMOR ACUOSO.....	22
FIGURA 8. ADMINISTRACIÓN DE COLIRIOS.....	24
FIGURA 9. SUSPENSIONES OFTÁLMICAS.....	25
FIGURA 10. ADMINISTRACIÓN DE POMADAS OFTÁLMICAS.....	26
FIGURA 11. TIPOS DE LENTILLAS. ....	26
FIGURA 12. LENTILLAS BLANDAS. ....	27
FIGURA 13. LENTILLAS EN SOLUCIÓN SATURADA. ....	28
FIGURA 14. CELDA VERTICAL DE TIPO FRANZ. ....	31
FIGURA 15. ESTRUCTURA DE LA DEXAMETASONA.....	34
FIGURA 17. DIAGRAMA DE PARETO PARA BIOADHESIÓN.....	49
FIGURA 16. DIAGRAMA DE EFECTOS PRINCIPALES PARA BIOADHESIÓN..	48
FIGURA 18. DIAGRAMA DE EFECTOS PRINCIPALES PARA RESISTENCIA A LA RUPTURA.....	52
FIGURA 19. DIAGRAMA DE EFECTOS PRINCIPALES PARA pH.....	54
FIGURA 20. DIAGRAMA DE PARETO PARA pH.....	54
FIGURA 21. DIAGRAMA DE EFECTOS PRINCIPALES PARA TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN. ....	57
FIGURA 22. MICROFOTOGRAFÍA DE LA LENTILLA OBSERVADA A 300X.....	61
FIGURA 23. MICROFOTOGRAFÍA DE LA LENTILLA OBSERVADA A 1000X....	61
FIGURA 24. PERFIL DE LIBERACIÓN DE LA DEXAMETASONA CONTENIDA EN LAS LENTILLAS.....	63
FIGURA 25. PERFIL DE PENETRACIÓN DE LA DEXAMETASONA CONTENIDA EN LAS LENTILLAS.....	65

## ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1. VENTAJAS Y DESVENTAJAS DEL USO DE LENTILLAS RÍGIDAS... 29	29
TABLA 2. CAUSAS DE INFLAMACIÓN OCULAR SEGÚN LA EDAD..... 32	32
TABLA 3. COMPOSICIÓN DE LAS PELÍCULAS OFTÁLMICAS. .... 42	42
TABLA 4. DISEÑO FACTORIAL MULTINIVEL PARA LA PREPARACIÓN DE LAS LENTILLAS ..... 43	43
TABLA 5. EVALUACIÓN DE LA BIOADHESIÓN DE LAS LENTILLAS..... 48	48
TABLA 6. EVALUACIÓN DE LA RESISTENCIA A LA RUPTURA DE LAS LENTILLAS. .... 51	51
TABLA 7. RESULTADOS PARA LA PRUEBA DE pH DE LAS LENTILLAS..... 53	53
TABLA 8. RESULTADOS PARA LA PRUEBA DE TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN DE LAS LENTILLAS. .... 56	56
TABLA 9. FORMULACIÓN ÓPTIMA PARA LAS LENTILLAS..... 58	58
TABLA 10. RESULTADOS DE LAS PRUEBAS PARA LA FÓRMULA ÓPTIMA DE LAS LENTILLAS..... 59	59
TABLA 11. EVALUACIÓN DEL PORCENTAJE DE HUMEDAD PARA LAS LENTILLAS FABRICADAS CON LA FÓRMULA ÓPTIMA..... 60	60
TABLA 12. RESULTADOS DEL CONTENIDO QUÍMICO DE DEXAMETASONA EN LAS LENTILLAS..... 61	61
TABLA 13. AJUSTE ESTADÍSTICO DE LAS CINÉTICAS DE LIBERACIÓN DE DEXAMETASONA..... 63	63
TABLA 14. PARÁMETROS BIOFARMACÉUTICOS OBTENIDOS CON LAS PERMEACIONES DE LAS LENTILLAS. .... 65	65

## 1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades inflamatorias oculares también llamadas uveítis, son un grupo de condiciones inflamatorias que ocurren en los ojos. Pueden afectar cualquier parte de este o de los tejidos alrededor de este órgano, en el nervio óptico, los vasos sanguíneos, los músculos o tejidos que lo protegen (Baños, J., 2004). Estas enfermedades han tenido un aumento debido a los altos niveles de contaminación que se registran en la atmósfera y la exposición que tenemos a dichos contaminantes, además del estilo de vida que se lleva actualmente (exposición prolongada a radiación emitida ya sea por el uso celulares, computadoras, etc.). Los tratamientos más utilizados para erradicar estas enfermedades son el uso de corticosteroides, principios activos que se encuentran formulados en presentación de gotas o pomadas oftálmicas (El-Sousi, S. *et al.*, 2012) Debido a las características peculiares de la absorción ocular y a la inevitable pérdida de la dosis administrada por las lágrimas, se hace necesaria la aplicación por repetidas ocasiones a lo largo del día, esto genera malestar e incomodidad al paciente. Estas características farmacéuticas de las gotas oftálmicas promueven el desarrollo de nuevos sistemas de administración por vía ocular, con el objetivo fundamental de prolongar el tiempo de residencia del fármaco en la mucosa oftálmica o en la superficie corneal, generando un mínimo de efectos secundarios y la máxima eficacia derivada del mantenimiento de la concentración como ejemplo de estos nuevos sistemas se tiene a las lentillas cargadas con el fármaco.

El presente trabajo tiene la finalidad de generar una forma farmacéutica que permita aumentar el tiempo de retención del fármaco (dexametasona) en la superficie ocular para así incrementar la absorción de este, además de evitar la repetida administración de la dosis, todo esto mediante el uso de polímeros biodegradables que retarden la liberación del fármaco, permitiendo así proponer una nueva forma farmacéutica como alternativa para el tratamiento de los procesos inflamatorios oculares.

## 2. ANTECEDENTES

El cuidado de los ojos es fundamental para su correcto funcionamiento, ya que la vista es uno de los sentidos más esenciales, por lo que toda prevención que se tenga es poca, al estar muy expuestos al ambiente con gran cantidad de agentes agresivos que pueden favorecer el desarrollo de procesos inflamatorios en el tejido ocular (Baños, J., 2004).

Una inflamación ocular es indicativa de procesos infecciosos que pueden estar ocasionados por procesos víricos o bacterianos, y también puede ser por la irritación que producen elementos del medio externo como la polución o el humo. El cansancio, las condiciones ambientales, la excesiva exposición al sol o al polvo, así como los esfuerzos físicos también pueden provocar inflamación ocular y enrojecimiento (Carlson, N., 1998). En los casos más graves, si la inflamación ocular afecta a la córnea, y esto puede provocar una complicación de tipo estructural, que hace que se afecte la visión. Para el tratamiento de estas enfermedades inflamatorias se utilizan los corticosteroides o corticoides que son un tipo de las hormonas denominadas esteroideas, que se producen en las glándulas suprarrenales (Carlson, N., 1998), sus formas sintéticas o semisintéticas se usan por su efecto antiinflamatorio e inmunosupresor (Fernández, P., 2009).

La dexametasona es un glucocorticoide sintético muy potente, que está indicado para el tratamiento de diversos procesos inflamatorios, en el caso de tratamientos oftálmicos se utiliza para la inflamación de la vulva conjuntiva, córnea y segmentos anteriores al globo ocular, cruza las membranas celulares y se une con alta afinidad a los receptores de glucocorticoides citoplasmáticos específicos (Lorenzo, P., 2008). Este complejo se une a elementos del ácido desoxirribonucleico (ADN), específicamente a los elementos de respuesta a glucocorticoides que se traduce en una modificación de la transcripción y, por lo tanto, la síntesis de proteínas con el fin de conseguir la inhibición de la infiltración de leucocitos en el sitio de la inflamación (Méndez, Ma. *et al.*, 2012), la interferencia en la función de mediadores de la respuesta inflamatoria, la supresión de las respuestas inmunes humorales y la reducción de edema o tejido cicatricial. Se conoce que las acciones antiinflamatorias de la dexametasona involucran a las proteínas inhibidoras de la

fosfolipasa A2, lipocortinas, que controlan la biosíntesis de potentes mediadores de la inflamación como las prostaglandinas (Méndez, Ma. *et al.*, 2012).

Con base en lo anterior debido a las características peculiares del proceso de absorción a nivel ocular y a la inevitable pérdida de la dosis administrada, se hace necesario el desarrollo de otras formas de administración oftálmica como, las lentillas o lentes de contacto que son prótesis oculares que se emplean como forma farmacéutica de liberación modificada (prolongada o sostenida), según el diseño de la formulación con la finalidad de mejorar el régimen de dosificación y el cumplimiento por parte del paciente. Actúan como auténticos reservorios de fármaco, que se va liberando lentamente por difusión, teniendo como principal ventaja sobre las otras formas farmacéuticas que únicamente se colocarían una vez sobre la superficie del ojo sin tener que recurrir a varias dosis durante el día (Yañez F., 2012).

### **3. MARCO TEÓRICO**

#### **3.1 Los ojos**

Dependemos de la vista más que de ningún otro sentido para movernos por el espacio que nos rodea. En una sola mirada, que dura una fracción de segundo, los ojos colaboran con el cerebro para informarnos sobre el tamaño, la forma, el color y la textura de un objeto. Nos permiten saber la distancia a la que está, si está quieto o se acerca a nosotros y la rapidez con que se mueve. Los ojos nos proporcionan a diario mensajes que nos ayudan a entender el mundo que nos rodea.

Aunque los ojos son pequeños en comparación con la mayoría de los órganos del cuerpo, su estructura es increíblemente compleja. Los ojos funcionan conjuntamente para percibir profundidad, lo que nos permite calcular la distancia y el tamaño de los objetos para poder movernos a su alrededor (Leszczynski B., 2018). No solo funcionan conjuntamente, sino que también colaboran con el cerebro, los músculos y los nervios para crear complicadas imágenes y mensajes visuales, los ojos se adaptan constantemente a los cambios en el entorno. Por ejemplo, se adecuan para que podamos movernos fácilmente por una habitación casi a oscuras o bajo una brillante luz solar (Doane, M. 1981).

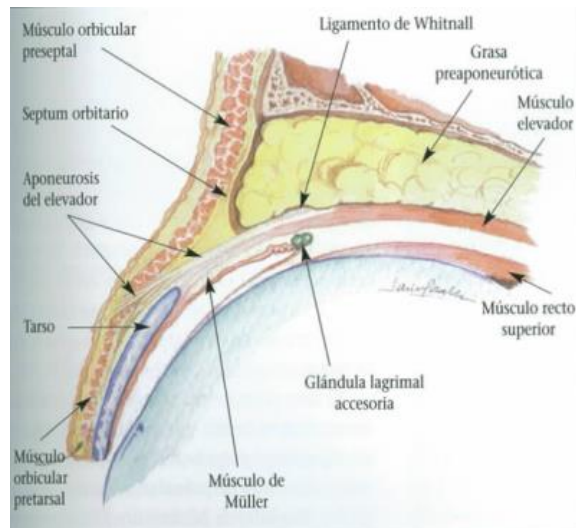
#### **3.2 Estructura del ojo**

El globo ocular se encuentra alojado en una cavidad ósea llamada órbita ocular. posee seis músculos que permiten sus movimientos, denominados músculos extrínsecos.

La irrigación vascular se debe a la arteria oftálmica, podemos considerar al ojo de manera general dividido en tres partes, párpados, parte externa del ojo y parte interna (Suñe, J. 2010).

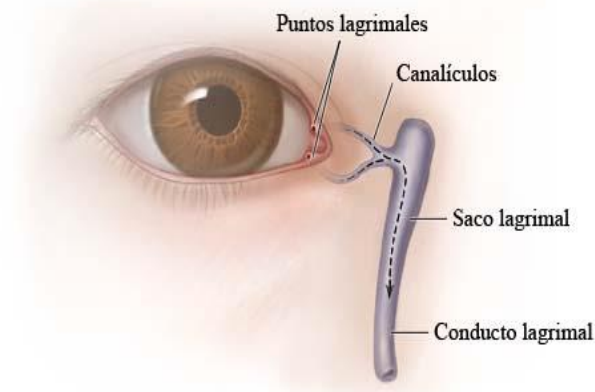
Los párpados son hojas tisulares situadas delante del globo ocular, los cuales protegen al ojo y distribuyen las lágrimas, en su interior tienen una membrana mucosa continua, delgada y transparente, la cual también recubre el globo ocular (Fig. 1). Las numerosas inervaciones de dicha membrana la hacen sensible a irritaciones y procesos inflamatorios (Baños, J. 2004).





**Figura 1. Anatomía del párpado.**

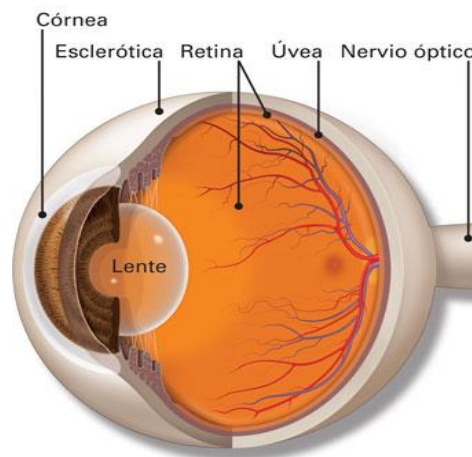
La parte externa del ojo consta del aparato y el saco lacrimal (Fig. 2). En el ojo se producen y eliminan constantemente las lágrimas, estas lágrimas tienen un pH similar al de la sangre (7.35), las lágrimas humedecen y protegen la córnea; además mantienen el aporte de oxígeno a la misma, se cree que la secreción lagrimal contiene lisozima que destruye a numerosas bacterias del aire por lo que se cree que son parte de la inmunidad ocular (Suñe, J. 2010).



**Figura 2. Aparato lagrimal.**

La parte interna del ojo tiene tres capas la esclerótica, úvea y retina que se pueden identificar en la fig. 3, además contiene en su interior el cristalino, el humor vítreo y el humor acuoso.

La esclerótica es la capa opaca, fibrosa, protectora, externa del ojo que contiene colágeno y fibras flexibles, que forma lo que se conoce como “el blanco del ojo”, permite contener la presión dentro del ojo para protegerlo de posibles daños mecánicos. Dentro de las funciones de la esclerótica esta la de mantener la forma del globo ocular, ofreciendo así resistencia a las fuerzas internas y externas. Debido a que es una de las partes mas expuestas del ojo es muy susceptible a procesos inflamatorios como la escleritis o epiescleritis (Leszczynski B., 2018).



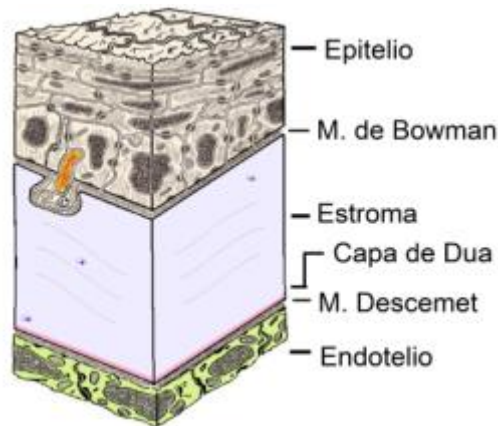
**Figura 3. Parte interna del ojo.**

Después continúa la córnea que consta de cinco capas (epitelio, membrana de Bowman, estroma, membrana de Descemet y el endotelio) como se muestra en la fig. 4 (Preslamd, A., Price, J. 2017).

- Epitelio: es la capa más externa compuesta por células no queratinizadas, en su superficie presenta microvellosidades. El epitelio se encarga de restringir el paso de líquidos a través de él, esto mediante células epiteliales que se interdigitan y adhieren mediante desmosomas, lo que hace que la adherencia sea muy firme.
- Membrana de Bowman: esta formado por fibras delgadas y cortas de colágeno que ofrecen resistencia a los traumatismos, y es una barrera contra la invasión de microorganismos y células tumorales.
- Estroma: constituye el 90% del espesor corneal, formada por fibras de colágeno que se encargan de formar mallas que se entrecruzan entre si

formando así láminas que recorren el largo de la córnea, células del estroma conocidas como queratocitos y sustancia fundamental que es rica en polisacáridos.

- Membrana de Descemet: es una capa muy delgada (10 micras) que cubre la porción posterior del estroma, posee la capacidad de regenerarse rápidamente luego de algún trauma.
- Endotelio: es una capa de células que tapizan a la membrana de Descemet, estas tienen una gran actividad metabólica, y son las responsables de mantener la transparencia evitando el edema corneal, las células endoteliales no tienen capacidad mitótica por lo que tienen una disminución gradual con la edad.



**Figura 4. Anatomía de la córnea.**

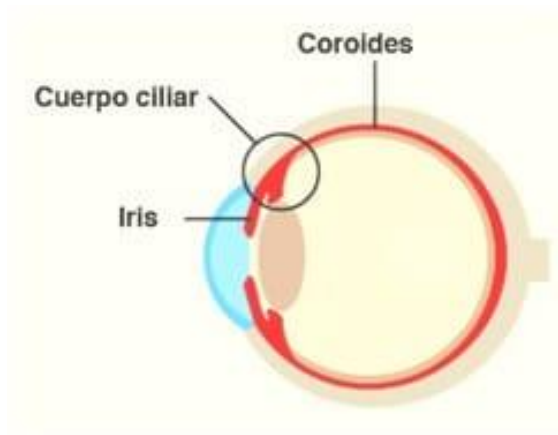
La córnea tiene dos grandes funciones la de protección intraocular y la refracción de la luz:

- Protección: debido a las diferentes capas que lo conforman, se trata de una barrera muy fuerte capaz de resistir una considerable fuerza antes de llegar a romperse en casos de traumatismos por accidentes o procesos quirúrgicos, además de esto se trata de la primera barrera de contacto con el exterior, por lo que protege de microorganismos y contaminación ambiental (Preslamd, A., Price, J. 2017).
- Refracción: la interface aire-lágrima forma la primera y más potente superficie de refracción de la luz que ingresa al ojo, representando casi el 80% del poder total de refracción. Por ello la superficie anterior corneal

debe mantenerse lisa y los párpados extienden la película lagrimal uniformemente sobre el epitelio, ya que la mas leve distorsión degrada geoméricamente la imagen que viaja hacia la retina, de aquí una característica de la córnea que es transparente y avascular (Preslamd, A., Price, J. 2017).

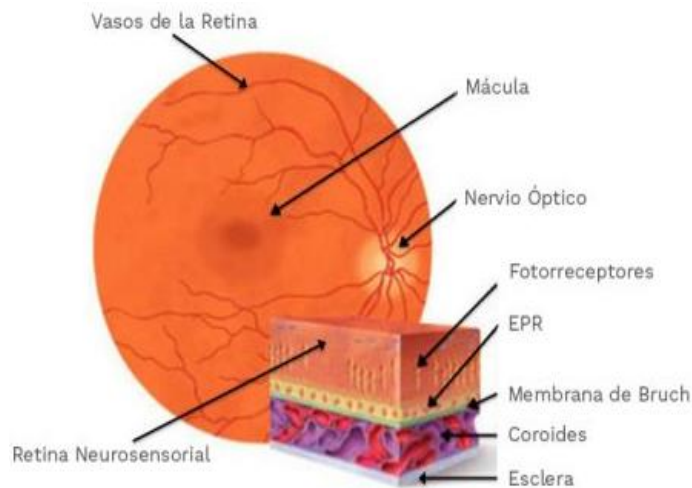
La úvea o capa nutritiva que se muestra en la fig. 5 es una capa vascular que en su parte posterior se denomina coroides y en la parte anterior iris, además de un cuerpo ciliar que contiene músculos que contribuyen a la formación del humor acuoso por procesos de secreción activa (Sabat, P., Velásquez, V. 2010).

- Coroides: consta principalmente de vasos sanguíneos y es el tejido con capilares mas fuerte del cuerpo, se encarga de nutrir la retina y a través de su pigmentación evita la luz directa.
- Iris: es una membrana coloreada y circular que forma parte del sistema óptico del ojo, en el centro del iris se encuentra la pupila, la abertura central por la que la luz penetra al globo ocular. Su principal función es controlar la cantidad de luz que penetra al ojo y así facilitar el enfoque de la retina. El iris también es el encargado de darle color a los ojos, este color depende del grosor del abanico que forman las láminas de pigmentación y de la concentración de melanina, también se encarga de controlar la dilatación de la pupila mediante músculos que reaccionan a la intensidad de la luz.
- Cuerpo ciliar: permite que el cristalino cambie de forma y por otro lado produce la salida del humor acuoso a través del canal conocido como canal de Schlemm, la capa externa del cuerpo ciliar produce el humor acuoso y lo libera en el ojo (Sabat, P., Velásquez, V. 2010).



**Figura 5. Estructura de la úvea.**

La retina es el órgano encargado de recibir los rayos de luz y transformarlos convirtiéndolos en estímulos nerviosos, para luego conducirlos a través de los axones del nervio óptico al cerebro, en lo que conocemos como visión. La retina recubre por su interior aproximadamente las dos terceras partes posteriores del globo ocular, por lo que es considerada como una extensión del sistema nervioso central en el ojo, la retina es una estructura delgada y transparente que se desarrolla a partir de la capa interna como de la externa de la copa óptica, como resultado se generan dos capas definidas e independientes ilustradas en la fig. 6: el epitelio pigmentario de la retina y la retina neurosensorial.



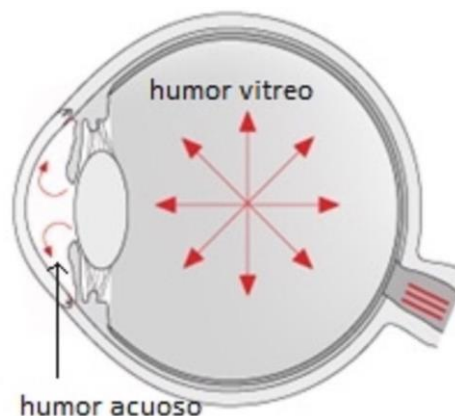
**Figura 6. Anatomía de la retina.**

El cristalino es una estructura transparente en forma de lente biconvexa situada detrás del iris y delante del humor vítreo, a semejanza con la córnea, el cristalino

no tiene irrigación sanguínea, pero si tiene una inervación después del desarrollo fetal, por lo que el cristalino depende del humor acuoso para cubrir sus requerimientos metabólicos, sus funciones principales son refractar la luz y proporciona acomodo a las cosas, lo cual permite enfocar objetos que varían en su distancia. (Baños, J. 2004).

El humor acuoso (Fig. 7) es un líquido transparente que se filtra constantemente, junto con el humor vítreo, mantiene la presión y la forma del globo ocular. El humor acuoso se compone esencialmente de agua, pero también de vitamina C, glucosa, ácido láctico, proteínas y se renueva en unas 2 o 3 horas.

En cuanto al humor vítreo (Fig. 7) representa un 90% del volumen del ojo, este situado en una bolsa atrás del cristalino y que llega al fondo del ojo, es un líquido viscoso con capacidad de amortiguar los golpes. Se encarga de mantener la rigidez del globo ocular, y mantiene fija la retina al fondo del globo ocular.



**Figura 7. Humor vítreo y humor acuoso.**

### **3.3 Absorción ocular**

La penetración de fármacos al interior del ojo tras su administración por vía tópica ocular es uno de los retos más interesantes a los que se enfrentan las ciencias farmacéuticas. El objetivo del científico es, en este caso, conseguir atravesar las barreras protectoras del ojo sin dañar las estructuras oculares (Baeyens, V. *et al.* 1997).

A diferencia de otros, los epitelios de la superficie ocular no son zonas preparadas para la absorción, por lo que el tiempo de residencia de una formulación convencional se reduce a menos de dos minutos. A esto hay que añadir las pérdidas generadas por la absorción sistémica del fármaco a través de la conjuntiva y el conducto nasolacrimal. Se estima que el porcentaje de sustancia activa capaz de alcanzar el segmento anterior del ojo está comprendido entre el 1-5% de la dosis total administrada (Andrés, S. *et al.* 2008).

El peso molecular del fármaco es un aspecto a tener en cuenta, dado que la difusión pasiva es el mecanismo más frecuente por el cual el principio activo accede a los tejidos intraoculares, este proceso se ve facilitado en moléculas de bajo peso molecular. Sin embargo, la esclerótica es permeable a moléculas de elevado peso molecular, lo que permite el transporte de farmacos a estructuras oculares posteriores, asociándolos a polímeros de gran peso molecular en sistemas de liberación prolongada (liposomas, micropartículas y nanopartículas) (Ambati, J. 2000).

La forma más habitual de aplicación tópica de un fármaco ocular es su instilación directa sobre el ojo, debido al drenaje lagrimal, el principio activo permanece poco tiempo en contacto con la superficie ocular, podemos conseguir un mayor tiempo de residencia en la córnea aplicando diferentes métodos:

- Oclusión nasolagrimal, mediante la presión suave con un dedo sobre la carúncula lagrimal. Otra técnica sencilla que produce resultados similares, consiste en el cierre de los párpados 1 o 2 minutos. Ambos métodos presentan la ventaja adicional de evitar los efectos secundarios en la mucosa nasofaríngea tales como sequedad, irritación y congestión nasal (Zimmerman, T. 1984).
- Aumento de la viscosidad del fármaco, mediante la adición de agentes viscosantes de elevado peso molecular como derivados celulósicos o dextrano, pero que nunca alcanza el peso molecular por encima del que posee un polímero natural de la lágrima. La adición de otros polímeros como polivinil alcohol o polivinilpirrolidona, que favorecen la formación de películas, permite prolongar el

contacto entre el principio activo y la córnea al adherirse a su superficie, retrasando su eliminación a través de las lágrimas.

- Adición de conservantes tensoactivos, la mayor parte de colirios que contienen antibióticos, corticoides, etc., no pueden elaborarse en forma de mono dosis, por lo que tendrán que incorporar necesariamente, conservantes en su composición. El conservante más utilizado es el tensoactivo cloruro de benzalconio a concentraciones del 0,004 al 0,02%, tiene el inconveniente de producir, en algunos casos, reacciones alérgicas como la conjuntivitis papilar gigante (Baeyens, V. *et al.* 1997), es un buen bactericida y fungicida, especialmente si se combina con el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA al 1%), su toxicidad dependerá de la concentración utilizada y de la integridad del epitelio corneal, uno de sus principales inconvenientes es que puede producir la ruptura de la película lagrimal al interaccionar.

### **3.4 Formas Farmacéuticas de administración oftálmica**

La mayor parte de los principios activos utilizados en la terapia por vía ocular, se administran en forma de soluciones como se observa en la fig. 8 (colirios antibióticos, corticoides, anti- inflamatorios no esteroideos, etc.). Los colirios en solución, suelen tener una buena estabilidad y una biodisponibilidad uniforme, facilitando la dosificación y la acción del fármaco, lo que resulta primordial en el caso de la aplicación tópica de antibióticos y corticoides, principalmente (Doane, M. 1981).



**Figura 8. Administración de colirios.**



En las suspensiones, el vehículo es una solución saturada del fármaco. La preparación de suspensiones acuosas de medicamentos liposolubles lleva a un incremento del tamaño molecular, que dificulta su penetración corneal, pero que aumenta el tiempo de acción del principio activo sobre la superficie de la córnea, siendo superior al de las soluciones, en la fig. 9 podemos observar cómo se lleva a cabo su administración. Las suspensiones serían idóneas en aquellas patologías de la superficie corneal en que necesitemos una acción prolongada del fármaco (sequedad ocular, afecciones de la superficie corneal, entre otras).



**Figura 9. Suspensiones oftálmicas.**

La administración de pomadas oftálmicas está indicada en aquellos casos en que se desee aumentar el tiempo de contacto del fármaco con la superficie ocular externa, pudiendo favorecer la absorción corneal. Se utilizan excipientes estériles inertes como la vaselina, lanolina anhidra o el polietilenglicol, que no se absorben por los epitelios corneales y funden a temperatura corporal. Los fármacos liposolubles, se disuelven en el excipiente, mientras que los hidrosolubles se formulan como una emulsión de fase externa oleosa. La pomada, antes de eliminarse, queda retenida en el saco conjuntival donde es administrada, ver fig. 10, actuando como reservorio, causan visión borrosa, lo que unido a la necesidad de efecto prolongado que se desea (efecto que es mucho mayor con los párpados cerrados) hace que se administren preferentemente por la noche (Ambati, J. 2000).

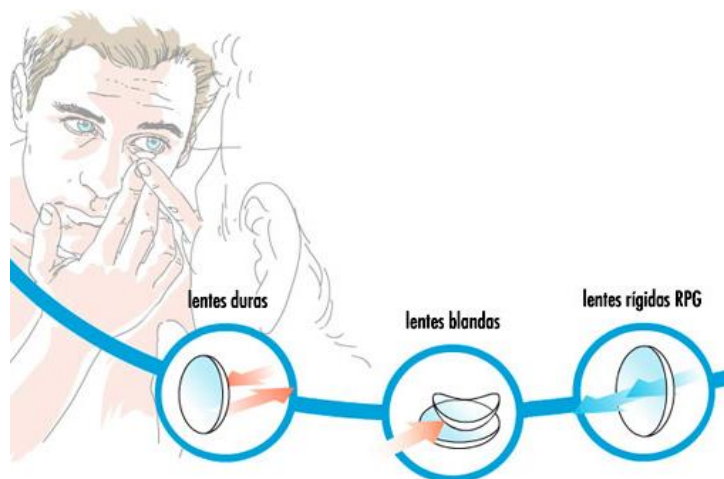


**Figura 10. Administración de pomadas oftálmicas.**

### **3.5 Lentillas**

Las lentillas de manera general se han dividido en dos grandes grupos, las rígidas y las blandas mostradas en la fig. 11, siendo los materiales de fabricación la única diferencia entre ambas.

- Lentillas rígidas: son lentes realizadas con polímeros plásticos que no se hidratan, lo que hace que sean rígidas. En general son lentes de pequeño diámetro (inferior al diámetro corneal) por lo que la oxigenación corneal puede realizarse libremente por las zonas corneales que no están tapadas por la lentilla. Además, corrigen muy bien los astigmatismos corneales, especialmente los irregulares porque no copian la superficie corneal astigmática (Silver, J. 1996).



**Figura 11. Tipos de lentillas.**

- Lentillas blandas: aunque son llamadas así su verdadero nombre es el de lentes hidrofílicas o lentes hidrogel, que hace referencia a la capacidad que tiene el material para hidratarse, lo que le confiere una gran comodidad y la capacidad de ser atravesadas por el oxígeno. Estas lentes son las más utilizadas debido fundamentalmente a la comodidad que dispensa a sus portadores, ver fig. 12. Suelen tener un diámetro superior al corneal (apoyo escleral) lo que hace que su movimiento con el parpadeo sea muy pequeño, ayudando de esta forma también al confort ya que disminuye la sensación de cuerpo extraño, que es muy importante en las lentes rígidas (Gupta, P. *et al.* 2002).



**Figura 12. Lentillas blandas.**

Actualmente se está prestando una atención creciente al desarrollo de lentes de contacto capaces de incorporar fármacos para cederlos de manera sostenida en el área precorneal tal y como se observa en la fig. 13. Se pretende incrementar la biodisponibilidad ocular para mejorar la eficacia de los tratamientos utilizando dosis reducidas, de manera que se minimice la absorción sistémica. También se busca simplificar la posología y mejorar el cumplimiento de los regímenes terapéuticos.



**Figura 13. Lentillas en solución saturada.**

La posibilidad de abordar simultáneamente la corrección de un problema de visión y el tratamiento farmacológico de una patología ocular tiene un atractivo indudable, aunque si se requieren únicamente las prestaciones propias de un sistema de liberación, podrían utilizarse lentes neutras. En cualquier caso, es necesario incorporar el fármaco en la cantidad suficiente y que se ceda a la velocidad adecuada (Gupta, P. *et al.* 2002).

### **3.6 Formulación de lentillas**

Los lentes de contacto o lentillas se encuentran en el mercado de dos maneras ya sean rígidas o blandas, teniendo como principal diferencia su formulación y diversos usos terapéuticos.

Las lentillas rígidas se hacen a base de materiales estables que hacen que la lente mantenga la forma en el ojo, permiten, además, una buena oxigenación entre la córnea y la lente. Se trata de lentillas que duran por lo menos un año, es decir se consideran de larga duración, estas son adaptadas al usuario de manera individual, para los padecimientos de cada paciente (Maulvi, A. *et al.* 2016).

Para la formulación de las lentillas rígidas están formadas generalmente por silicio y grupos de siloxano, los cuales le dan a la formulación permeabilidad hacia los gases y así evitar la resequedad ocular. Esta permeabilidad se logra ya que los radicales de siloxano son muy voluminosos lo que hace que al momento de la polimerización se formen numerosos espacios vacíos entre los polímeros haciendo que el oxígeno pueda incorporarse a la formulación, formando así

enlaces entre átomos de silicio y oxígeno que son flexibles y por lo tanto pueden cambiar de conformación espacial, abriendo así camino para la difusión de gases. Actualmente los diseños para lentillas rígidas se basan en materiales fluorados como fluorosiliconas y fluoropolímeros, los radicales fluorados contribuyen a aumentar la permeabilidad al oxígeno, aumentar la rigidez y disminuir así la flexión de los lentes (Maulvi, A. *et al.* 2016), en la tabla 1 se muestran las ventajas y desventajas de las lentillas rígidas.

**Tabla 1. Ventajas y desventajas del uso de lentillas rígidas.**

Ventajas	Desventajas
Alta permeabilidad, permitiendo buena oxigenación.	Periodos de adaptación largos
No resecan el ojo por efecto de la absorción de lágrimas.	El ajuste al ojo es más complicado por los materiales.
El tamaño es pequeño lo que permite una fácil manipulación.	Riesgo de desprendimiento del lente.

(Maulvi, A. *et al.* 2016)

Las lentillas blandas son la opción más popular entre los usuarios debido a su tecnología que las hace más cómodas, flexibles y permeables por varias horas, incluso días. Este tipo de lentillas se formulan a base de hidrogeles constituidos por polímeros que no solo se hidratan en agua si no que también aumentan la permeabilidad al oxígeno. Las primeras formulaciones se trataban de lentes hidrófilas que combinaban las propiedades de transmisibilidad a los gases de las lentillas rígidas con el confort de los lentes blandos, todo esto se lograba por la composición silicona-hidrogel, en donde el hidrogel más utilizado es el hidroximetil metacrilato (HEMA), con esto se tenían lentillas que al polimerizarse los espacios obtenidos entre la silicona eran ocupados por moléculas del hidrogel dándole mayor flexibilidad e hidratación a las mismas. Actualmente se utilizan diferentes tipos de hidrogeles para mejorar las propiedades de la formulación, como lo son la

transparencia, la retención de agua y la flexibilidad, estos hidrogeles se forman por la combinación de diferentes acrilatos como son etilen glicol dimetacrilato (EGDMA), alil metacrilato (AMA), ácido metacrílico (MAA) y más recientemente el poli hidroxil etil metacrilato (p-HEMA), con otros polímeros como polivinilalcohol (PVA), hidroxil propil metil celulosa (HPMC), finalmente a estas formulaciones se agregan agentes polimerizantes para que la reacción se lleve a cabo ya sea por calentamiento o por exposición ultra violeta. Una de las desventajas de este tipo de lentillas es el tiempo de fabricación, así como la complejidad que conlleva la preparación del hidrogel y su posterior montaje en los moldes.

Por último, pero algo muy importante dentro de las formulaciones para las lentillas se encuentran los líquidos en las que estas vienen inmersas, y que sirven para su limpieza y conservación, estos líquidos deben cumplir con ciertas características como lo son: igualar el pH lagrimal, lubricar el ojo, mantener activas las proteínas de las lagrimas y estar desinfectadas. Con las características anteriores se han utilizados diferentes tipos de líquidos, como por ejemplo a base de polietilenglicol (PEG) el cual ayuda a la lubricación ocular sin afectar el pH, existen otros que tienen bajas concentraciones de HPMC lo que ayuda no solo a la lubricación si no a la protección del ojo contra agentes irritantes actualmente soluciones de hialuronato de sodio son utilizadas debido a sus propiedades humectantes y su protección prolongada que tienen hacia el ojo.

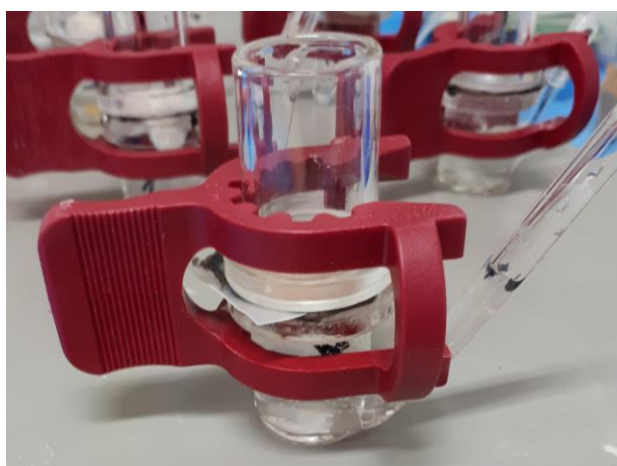
### **3.7 Cuantificación de fármacos administrados por vía oftálmica**

Como en cualquier forma farmacéutica y para cualquier formulación, uno de los aspectos más importantes es el de cuantificar el fármaco que se ha absorbido, en el caso de los fármacos por vía oftálmica la cantidad de fármaco que a logrado pasar a través de la córnea.

La cuantificación de los fármacos absorbidos es un parámetro importante debido a que nos indica la cantidad de fármaco que ha llegado a circulación sistémica; permitiendo determinar su biodisponibilidad, que es la cantidad de principio activo y la velocidad con la que éste llega a circulación general, y se encuentra

condicionada por diversos factores como: la forma farmacéutica, la vía de administración y las condiciones fisiopatológicas del paciente (Lorenzo, P., 2008)

Existen estudios *in vitro* para la cuantificación fármacos por vía oftálmica uno de ellos es la utilización de córneas como membrana biológica para estudios en celdas de difusión de tipo Franz (Fig. 14), las córneas son colocadas entre los compartimentos donador y receptor de la celda, posteriormente son montadas de tal manera que se evite el movimiento de la membrana, finalmente se coloca la forma farmacéutica a estudiar en el compartimento donador, mientras que en el compartimento receptor se coloca un buffer que simule el pH ocular, el estudio se mantiene a temperatura constante, y se toman muestras del compartimento receptor para demostrar que el fármaco es capaz de atravesar la membrana corneal. (El-Sousi, Salah, *et. al.* 2012)



**Figura 14. Celda vertical de tipo Franz.**

### **3.8 Procesos inflamatorios oculares**

El enrojecimiento y la inflamación ocular son dos síntomas de que los ojos tienen una afección y por lo tanto que tu visión puede estar en peligro. No se debe subestimar la importancia de una inflamación ocular, ya que es un padecimiento que en la población joven está ampliamente relacionada con la alergia a diferentes componentes ambientales, y que afecta a alrededor del 7% de esta población, si la inflamación y enrojecimiento están acompañados de dolor y pérdida de visión,

puede significar incluso la consecuencia directa de enfermedades como el glaucoma o inflamaciones en iris y córnea (Kacmaz, R.O., *et al.*, 2008).

Existen diferentes causas que pueden causar la inflamación y enrojecimiento de los ojos y las podemos dividir por edades como se muestra a continuación en la tabla 2:

**Tabla 2. Causas de inflamación ocular según la edad.**

Edades	Causas
Niñez	Infecciones ya sean ambientales o virales.
Adolescencia y Juventud	Alergias estacionales, que pueden ser provocadas por el propio estilo de vida o el ambiente.
Edad adulta	Síndrome de ojo seco

(Sabat, P., Velásquez, V. 2010)

Entre las enfermedades más comunes de la vista que se asocian con la inflamación ocular encontramos la endoftalmitis y uveítis.

La endoftalmitis es una inflamación producida comúnmente por bacterias y que afecta a todas las capas internas del ojo, el líquido dentro de el (humor vítreo) y el blanco del ojo (esclerótica), sus síntomas inician con una inflamación acompañada de enrojecimiento, si esto no se trata a tiempo comienza el dolor y continua con pérdida parcial de la visión. Existen dos formas de contraer una endoftalmitis, primero la exógena que es la más común y ocurre con la penetración de una infección externa a través de un trauma, cirugía o erosión, es por esto por lo que se considera una de las complicaciones más serias de las cirugías oculares, y la segunda que es la endógena ocurre por una contaminación de agentes infecciosos que invaden el interior del ojo a través del torrente sanguíneo (Kacmaz, R.O., *et al.*, 2008). El tratamiento de este padecimiento es por medio de



antibióticos inyectados directamente en el globo ocular para tratar la infección, además de corticosteroides para disminuir la inflamación de manera mas rápida, estos últimos administrados en forma de gotas oftálmicas.

La uveítis es una inflamación de la úvea, formada por el iris, el cuerpo ciliar y la coroides. En conjunto estos forman la capa media del ojo entre la retina y la esclerótica. La úvea contiene muchos vasos sanguíneos que llevan sangre hacia todas las partes del ojo, debido a que la úvea nutre a muchas partes importantes del ojo, una inflamación puede dañar la visión. Existen diferentes tipos de uveítis, definidos principalmente de acuerdo con las partes del ojo donde se producen (Sabat, P., Velásquez, V. 2010).

- Iritis: afecta la parte frontal del ojo, también llamada uveítis anterior es el tipo más común.
- Uveítis intermedia: es cuando la inflamación se da en la parte central del ojo, en este caso la enfermedad tiene un periodo de duración de semanas hasta años debido a la profundidad y la gravedad de la afección.
- Uveítis posterior: afecta la parte posterior del ojo, la gran problemática en este caso es que se desarrolla muy lentamente, mostrando los síntomas cuando ya se encuentra avanzada, haciendo que la enfermedad dure años.
- Panuveítis: es el caso más severo de la enfermedad y es cuando todas las capas que componen la úvea se inflaman.

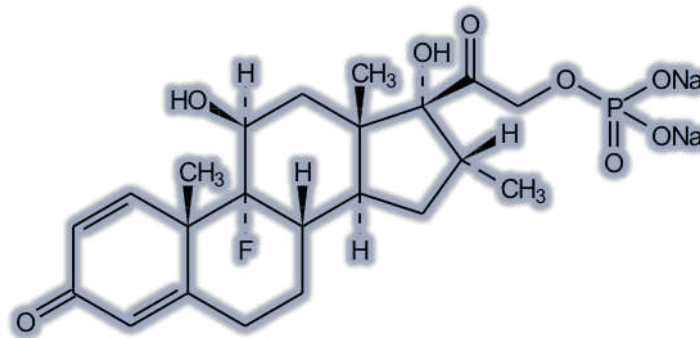
En general las causas de la uveítis se asocian ya sea a virus, enfermedades inflamatorias sistémicas, lesiones oculares, y actualmente se han descrito casos que se desarrollan debido a los problemas ambientales de contaminación. La uveítis se puede detectar por el enrojecimiento y dolor en los ojos, que en muchas ocasiones es acompañado por visión borrosa, una causa de complicación de la enfermedad es que en ocasiones se confunde únicamente con problemas de ojo seco.

Dentro del tratamiento para esta enfermedad se encuentran los corticosteroides en forma de gotas acompañados de dilatadores de la pupila para reducir la inflamación y el dolor, es importante el tratamiento temprano de la uveítis ya que puede conducir al desarrollo de glaucoma, cataratas o daños severos en la retina.

### 3.9 Dexametasona

#### 3.9.1 Generalidades.

- Estructura química. (FEUM, 2008) (Fig. 15)



**Figura 15. Estructura de la Dexametasona.**

- **Nombre químico:** 9-fluoro-11 $\beta$ , 17,21-trihidroxi-16a-metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona.
- **Fórmula molecular:** C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>8</sub>P
- **Peso molecular:** 516.4 g/mol
- **Características físicas:** es un polvo blanco, cristalino, indoloro, estable en el aire. Excesivamente higroscópico.
- **Solubilidad:** fácilmente soluble en agua, ligeramente soluble en cloruro de metileno y escasamente soluble en etanol (Drugbank, 2016).
- Es un derivado sintético del glucocorticoide hidrocortisona, el cual tiene una larga historia en su uso en humanos.
- Se encuentra en la industria farmacéutica en forma de tabletas, aerosol, cremas y suspensiones oftálmicas.

### **3.9.2 Uso terapéutico de la Dexametasona.**

Posee una actividad como antiinflamatorio e inmunosupresor, siendo su potencia de 20-30 veces mayor que la hidrocortisona y de 4 a 5 veces mayor que la prednisona, es empleada en el tratamiento de inflamaciones y enfermedades autoinmunes como: artritis reumatoide, asma e inflamaciones de ojo. (Drugbank, 2016)

Otros de los usos terapéuticos que se le dan es como potencializador del efecto antiemético de los antagonistas del receptor de la 5-HT<sub>3</sub> como el ondansetron, antes y después de cirugías maxilofaciales, previniendo o aminorando la inflamación de los músculos de la cara, tiene utilización evitando la aparición de edema, después de una cirugía cerebral, además de su uso en el tratamiento del edema cerebral de altura, así como el pulmonar.

La dexametasona es utilizada como tratamiento a hemopatías malignas, como el mieloma múltiple, en esta enfermedad el componente monoclonal o mejor conocida como proteína M se reproduce de manera continua y mayor que un cuerpo sano, siendo uno de los tipos de cáncer de la médula ósea, administrada sola o en combinación con la talidomida, lenalidoma o en combinación con adriamicina y vincristina (VAD) (PharmGKB, 2014).

Ayuda a contrarrestar el shock alérgico administrándose en altas dosis, también al administrarse en mujeres con riesgo de parto prematuro con la finalidad de estimular la maduración de los pulmones del feto.

Uno de los usos diferentes al terapéutico es el de diagnóstico, debido a su propiedad de suprimir el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal, es altamente utilizado en el diagnóstico del Síndrome de Cushing, la cual padecen personas que presentan una producción en exceso de glucocorticoides. Para el diagnóstico se realiza por 24 horas la prueba de supresión de la dexametasona, con el propósito de detectar cortisol. La prueba consiste en comprobar la respuesta del organismo a altas dosis de glucocorticoides, en este caso dexametasona, una de las formas en que se lleva a cabo siendo la más común en la que el paciente toma

una dosis de 1 a 4 mg de dexametasona por la noche, para posteriormente medir los niveles séricos de cortisol por la mañana, o en un diagnóstico de mayor duración, la muestra es orina en la cual también se miden los niveles de cortisol, para los resultados en caso de Síndrome de Cushing los niveles más altos tiene un resultado positivo, debido a un tumor que impide la retroalimentación del eje hipo-adrenal, mientras que si tiene menos de un 50% de cortisol solo indicaría la enfermedad de Cushing en que la retroalimentación se lleva a cabo con un nivel de cortisol más alto al normal (Sherwood L, 2011).

### **3.9.3 Mecanismo de acción de la Dexametasona.**

La dexametasona es un glucocorticoide de tipo agonista esta se encuentra libre en la circulación sistémica, no unida a proteínas cruza las membranas celulares y se enlaza con gran afinidad los receptores específicos citoplasmáticos de los glucocorticoides. El complejo se enlaza a los elementos del ADN (elementos de respuesta glucocorticoide), dando resultado a una modificación en la transcripción y, por lo tanto, en la síntesis de proteínas con el fin de lograr la inhibición de la infiltración de leucocitos en el sitio de inflamación, interferencia en la función de los mediadores de la respuesta inflamatoria, supresión de la respuesta inmune, y reducción del edema o tejido cicatricial.

Se cree que la acción antiinflamatoria de la dexametasona, se encuentran implicadas las proteínas inhibidoras fosfolipasas A<sub>2</sub>, lipocortinas, que controlan la biosíntesis de los potentes mediadores de la inflamación como las prostaglandinas y los leucocitos (Drugbank, 2016).

### **3.9.4 Propiedades farmacocinéticas de la Dexametasona.**

Los corticoesteroides se pueden administrar por las vías: oral, intramuscular, intravenosa o tópica, la dexametasona se administra de forma tópica, en forma de acetato de dexametasona por vía inyectable y en fosfato sódico por vía tópica, oftálmica, inhalatoria e inyectable.

La absorción por la vía oral es buena debido a su naturaleza lipídica, para alcanzar una concentración alta en la circulación sistémica de modo rápido se

debe administrar derivados hidrosolubles por vía intravenosa, si se requiere un efecto prolongado, la administración es intramuscular, aunque la velocidad de la absorción depende de la solubilidad del compuesto, teniendo como referencia que los fosfatos se absorben más rápidamente que los acetatos. Cuando la administración es local también se difunden bien hacia la circulación sistémica, por lo que en una administración prolongada puede suprimir el eje hipotalámico-hipófisiso-suprarrenal.

En los glucocorticoides, en condiciones normales el 90% de estos se encuentra unido a proteínas en la circulación sistémica, mientras que el 10% se encuentra libre, el cual puede entrar a las células y por lo tanto activar el receptor y realizar la acción terapéutica. Una de las principales proteínas transportadoras es la transcortina o globulina transportadora de corticoides (CBG), por esta proteína tiene gran afinidad, sin embargo, se satura fácilmente al encontrarse con grandes concentraciones de corticoides, por lo que otra de las proteínas transportadoras es, la albúmina, con menor afinidad por los corticoides, pero con gran capacidad de transporte.

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

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

### **3.9.5 Efectos adversos e interacciones farmacológicas de la Dexametasona.**

Si la administración de dexametasona se lleva a cabo de forma prolongado, se pueden presentar efectos secundarios como: (Lorenzo, P., 2008) (Drugbank, 2016).

- Malestar estomacal, por el aumento en la sensibilidad a los ácidos estomacales y disminución de la barrera mucosa, llegando a provocar úlceras gástricas.
- Aumento del apetito y en consecuencia ganancia de peso significativa.
- Redistribución de la grasa corporal en zonas como la cara, cuello y abdomen.
- Hiperglucemia, la cual puede evolucionar a diabetes si el aumento de la insulina no compensa la acción hipoglucemiante.
- Aumento de la presión arterial debido a la retención de agua y sodio.
- Osteoporosis por desmineralización ósea y disminución de la matriz orgánica.
- Acción inmunosupresora, en particular al administrarse con ciclosporina, progresando a infecciones que lleven a la vida en peligro.
- Trastornos psiquiátricos, los cuales incluyen cambios en la personalidad, irritabilidad, euforia y manía.
- Disminución del crecimiento en niños.
- Riesgo de cataratas y glaucoma por aumento de la presión intraocular.
- Insuficiencia suprarrenal en casos de retirada brusca del tratamiento.
- Dermatológicas: acné, dermatitis alérgica, sequedad de la piel, petequias, hematomas, eritema, aumento de la sudoración, estrías, adelgazamiento del vello y urticaria.

Algunas de las interacciones que se tienen reportadas con la dexametasona son: (PharmGKB, 2014).

- Antiinflamatorios esteroideos y alcohol: aumenta el riesgo de úlcera gastrointestinal.

- Mineralcorticoides: aumento en el riesgo de hipertensión, edema y afecciones cardíacas.
- Antidiabéticos orales e insulina.
- Evitar la combinación con jugo de toronja.

#### **4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

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

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

#### **5. HIPÓTESIS**

Si se formulan lentillas poliméricas cargadas con la dosis óptima de dexametasona como principio activo, con adecuadas propiedades físicas y fisicoquímicas específicas que favorezcan una buena absorción ocular *in vitro*, se generará una alternativa novedosa para la administración de fármacos por vía oftálmica para el tratamiento de procesos inflamatorios oculares.

#### **6. OBJETIVOS**

##### **6.1 Objetivo General**

Diseñar lentillas poliméricas que contengan dexametasona como principio activo y caracterizarlas fisicoquímicamente y mediante pruebas de absorción a través de membrana ocular *in vitro*, con la finalidad de proponerlas como una alternativa a las formas farmacéuticas ya existentes en el mercado para el tratamiento de procesos inflamatorios oculares.

## 6.2 Objetivos Particulares

- a) Formular dexametasona en lentillas poliméricas con la dosis reportada de 1 mg/ml (FACMED UNAM, 2016), que presenten buenas características fisicoquímicas.
- b) Fabricar lentillas poliméricas con buenas características físicas y fisicoquímicas.
- c) Caracterizar fisicoquímicamente las lentillas poliméricas de dexametasona mediante pruebas de resistencia a la ruptura, bioadhesión a mucosa ocular, pH, tiempo de desintegración, contenido químico, microscopía de barrido y humedad.
- d) Obtener los perfiles de liberación del fármaco incorporado en las lentillas, en función del tiempo.
- e) Evaluar la absorción ocular *in vitro* de la dexametasona formulada en las lentillas mediante pruebas de difusión en celdas tipo Franz, utilizando córneas de cerdo o bovino como membrana biológica.
- d) Determinar si las propiedades tanto fisicoquímicas como de liberación del fármaco, cumplen con las características necesarias para proponer las lentillas como nueva alternativa para el tratamiento de procesos inflamatorios oculares.

## 7. PARTE EXPERIMENTAL

### 7.1 Materiales y métodos

El trabajo experimental se llevó a cabo en la Unidad de Investigación Multidisciplinaria laboratorio 12 “Sistemas Transdérmicos y materiales nanoestructurados” de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán-Universidad Nacional Autónoma de México.

Equipos y reactivos:

- Fosfato sódico de dexametasona
- Povidón alcohol (PVA) (Sigma-Aldrich)
- Benecel™ Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) K4M (Ashland de México)



- Polivinil Pirrolidona K29 (Grupo Gylsa)
- Agua destilada calidad Mili-Q (Milipore Inc.)
- Propilenglicol (USP)
- Hidróxido de Sodio (J. T. Baker)
- Fosfato dibásico de sodio (Fermont)

En cuanto a los equipos utilizados fueron los siguientes:

- Moldes de plástico
- Espectrofotómetro UV-Vis (Cary 100 Varian)
- Balanza Analítica (VELAB)
- Texturómetro (Brookfield CTB Texture Analyzer)
- Multiplaza (TUV Rheiland USA MED MSH-S10)
- pH metro (Scince MED SM-3BW)
- Parrilla magnética
- Equipo de ionización (DesKV Denton)
- Microscopio de Barrido (Jeol Jsm-6010 LA)

El material biológico que se utilizó fueron ojos de bovino donados por el rastro municipal de Zumpango, Edo. de México

## **7.2 Preparación de las películas oftálmicas con dexametasona.**

Las películas se prepararon utilizando una mezcla de polímeros y excipientes, mediante un diseño factorial multinivel se obtuvieron 16 formulaciones. La tabla 3 muestra la composición de las películas oftálmicas, y en la Tabla 4 observamos el diseño obtenido.

**Tabla 3. Composición de las películas oftálmicas.**

Componentes	%p/v	Función
Dexametasona	1	Actividad Terapéutica
PVA	0.5 - 1	Agente filmógeno
HPMC	1 - 1.5	Matriz
PVP	0.5 - 1	Matriz
Propilenglicol	0.4 - 0.5 mL	Plastificante
Agua Destilada	20 mL	Medio de disolución

**Tabla 4. Diseño factorial multinivel para la preparación de las lentillas**

PVA (%)	PVP (%)	HPMC (%)	Propilenglicol (%)
0.3	1	1	2
0.3	0.5	1	2.5
0.5	1	1.5	2.5
0.5	0.5	1	2.5
0.5	1	1	2.5
0.5	0.5	1.5	2
0.3	1	1.5	2.5
0.3	0.5	1.5	2
0.5	1	1.5	2
0.5	0.5	1	2
0.5	0.5	1.5	2.5
0.3	0.5	1.5	2.5
0.5	1	1	2
0.3	0.5	1	2
0.3	1	1.5	2
0.3	1	1	2.5

El procedimiento que se siguió para la elaboración de las películas oftálmicas es el que se describe a continuación:

- 1) Pesar el PVA, agregar 10 mL de agua destilada y disolver con ayuda de un agitador y parrilla magnética a una temperatura de 88 grados centígrados.
- 2) Pesar el HPMC, agregar 10 mL de agua destilada, enfriar la solución para facilitar la disolución del HPMC.
- 3) Dejar que ambas soluciones lleguen a temperatura ambiente y mezclarlas.
- 4) Pesar el PVP y la dexametasona, agregar a la mezcla de polímeros continuando en agitación magnética para su disolución total.
- 5) Con ayuda de una micropipeta agregar el propilenglicol a la mezcla y continuar la agitación de esta.
- 6) Finalmente colocar la mezcla en los moldes de plástico y dejar que se sequen durante 48 horas para la formación de las películas.

### **7.3 Estudios de bioadhesión de las películas oftálmicas con dexametasona.**

Se realizaron los estudios usando los ojos de bovino obtenidos del rastro municipal de Zumpango, previamente hidratadas con solución salina fisiológica. Se cortaron películas circulares con un área de 3.80 cm<sup>2</sup> y se colocaron directamente sobre la superficie ocular. Para la prueba se utilizó el Texturómetro (Brookfield CTB Texture Analyzer) que cuenta con una celda de carga de 4500 g. Los ojos se colocaron y fijaron en la parte baja del texturómetro, y en ese momento inicio el descenso de la sonda cilíndrica (cilindro perplex) a una velocidad de pre ensayo de 2 mm/s hasta entrar en contacto la cinta adherida a la sonda cilíndrica con el ojo de bovino, se aplicó una fuerza de carga de 6.8 g a una velocidad de 0.5 mm/s. Finalmente la película se removió a una velocidad de 4.5 mm/s hasta una distancia de separación de 100 mm, midiendo así la fuerza necesaria para remover la película de la superficie ocular.

#### **7.4 Resistencia a la ruptura de las películas oftálmicas.**

El estudio se realizó con el Texturómetro (Brookfield CTB Texture Analyzer) que cuenta con una celda de carga de 4500g. En este caso se colocaron trozos de las películas con un área de 8.4 cm<sup>2</sup> fijados en la base del texturómetro y sujetos por pinzas en la parte superior, el ensayo se hizo a una velocidad de pre ensayo de 2mm/s, una velocidad de ensayo de 0.5mm/s. Se usó una fuerza de tensión de 6.8 g y una distancia máxima de separación de 100 mm, determinándose la fuerza a la cual la película se fractura.

#### **7.5 Prueba de pH de las películas oftálmicas.**

La prueba se llevó a cabo utilizando el pH metro (Scince MED SM-3BW). Para la realización de esta prueba se coloca la formulación en los moldes de plástico se introdujo el electrodo dentro de los vasos de precipitados, para así obtener la lectura de pH de cada formulación, obteniendo de esta manera los valores de pH más cercanos al ocular.

#### **7.6 Prueba de tiempo de desintegración de las películas oftálmicas.**

Se cortaron películas circulares con un área de 4.32 cm<sup>2</sup> (equivalente a 1ml de formulación) y se colocaron en vasos de precipitados de 50 mL con 20 mL de buffer de fosfatos pH 7.4, se mantuvo agitación y temperatura constante a 50 rpm y 37 °C durante un tiempo máximo de 10 minutos. Mediante esta prueba se determino el tiempo que tarda en desintegrarse la película oftálmica.

#### **7.7 Selección de la mejor formulación de las películas oftálmicas con dexametasona.**

Una vez concluidas las pruebas de las 16 formulaciones se realizó el análisis de los resultados, con esto se logro seleccionar formulación óptima para la película oftálmica, a esta formulación se le realizaron las cuatro pruebas antes mencionadas además de la prueba de humedad, dichas pruebas se realizaron por sextuplicado.

### **7.8 Determinación de la humedad de las películas oftálmicas con dexametasona.**

Se pesaron en una balanza analítica tres películas oftálmicas ( $W_1$ ), se mantuvieron en un desecador con cloruro de calcio durante 72 horas posteriormente se registró el peso de cada película ( $W_2$ ). El contenido de humedad (%) se obtuvo a partir de la siguiente fórmula:

$$\%Humedad = \left( \frac{W_2 - W_1}{W_1} \right) * 100$$

### **7.9 Determinación de la uniformidad de contenido de las películas oftálmicas con dexametasona.**

Para la determinación del contenido químico se cortaron películas circulares con un área de 4.32 cm<sup>2</sup> (equivalente a 1ml de formulación) y se colocaron en vasos de precipitados de 100 mL con 50 mL de agua destilada, estos se dejaron en agitación magnética durante dos horas, posteriormente se tomaron alícuotas de 3mL y se aforaron a 25 mL, esta solución se leyó en el espectrofotómetro UV-Vis (Cary 100 Varian) a una longitud de onda de máxima absorción de 243 nm.

### **7.10 Estudios de superficie de las películas oftálmicas con dexametasona por microscopía de barrido.**

Se examinaron muestras de las películas oftálmicas mediante microscopia de barrido utilizando el Equipo de ionización (DesKV Denton) y el Microscopio de Barrido (Jeol Jsm-6010 LA), para verificar que no existía algún precipitado en las películas, el estudio se realizó a 100x, 300x y 1000x.

### **7.11 Perfil de liberación de la dexametasona de las películas oftálmicas.**

Se cortaron películas circulares con un área de 4.32 cm<sup>2</sup> (equivalente a 1mL de formulación) y se colocaron en vasos de precipitados de 50 mL con 20 mL de buffer de fosfatos pH 7.4. Se mantuvo agitación y temperatura constante a 50 rpm y 37 °C durante un tiempo máximo de 10 minutos. Se tomaron muestras de 1mL a los 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120, 135, 150 y 165 segundos y a los 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 6, 7, 8, 9 y 10 minutos. La cuantificación del porcentaje de fármaco liberado en

función del tiempo se realizó mediante espectrofotometría utilizando el espectrofotómetro UV-Vis (Cary 100 Varian) a una longitud de onda de 243 nm, con la finalidad de obtener los perfiles de liberación del activo en la matriz polimérica.

#### **7.12 Estudios de permeación *in vitro* de las películas oftálmicas con dexametasona.**

Los estudios de permeación *in vitro* se realizaron usando celdas de difusión tipo Franz con su respectivo compartimento receptor. Se utilizaron como membrana entre ambos compartimentos córneas de res obtenidas de ojos de bovino donados por el rastro municipal de Zumpango, Estado de México. Las películas formuladas se colocaron sobre la córnea, el compartimento receptor se llenó con solución buffer de fosfatos con pH 7.4. Todo el montaje de las celdas se colocó en un agitador magnético multiplaza con control de temperatura. La solución del compartimento receptor se mantuvo en agitación continua usando una barra magnética a 50 rpm; la temperatura se mantuvo a 37°C. La toma de muestras se realizó a las 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8 hrs y el contenido de fármaco se determinó mediante espectrofotometría UV-Vis (Cary 100 Varian). Las cantidades acumuladas de fármaco por centímetro cuadrado de las películas oftálmicas se graficaron en función del tiempo.

### **8. RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

#### **8.1 Estudios de bioadhesión de las películas oftálmicas con dexametasona.**

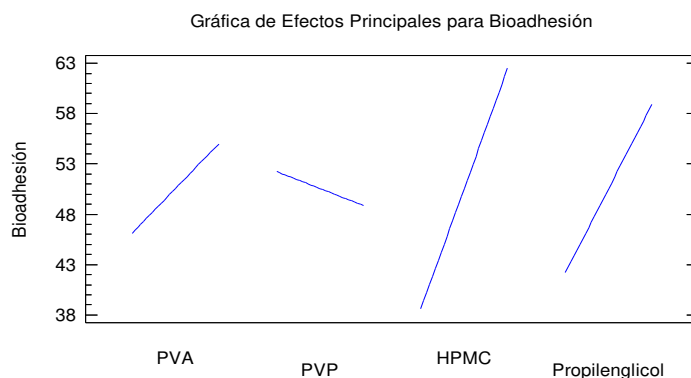
Los estudios de bioadhesión tienen una gran importancia debido a que nos permite conocer el tiempo de permanencia de las películas en el sitio de acción, con esto mejoramos la biodisponibilidad del fármaco y si a esto agregamos que la liberación se retarda nos ayuda a reducir la frecuencia de administración. Los resultados obtenidos para la prueba de bioadhesión se muestran en la tabla 5.

**Tabla 5. Evaluación de la bioadhesión de las lentillas.**

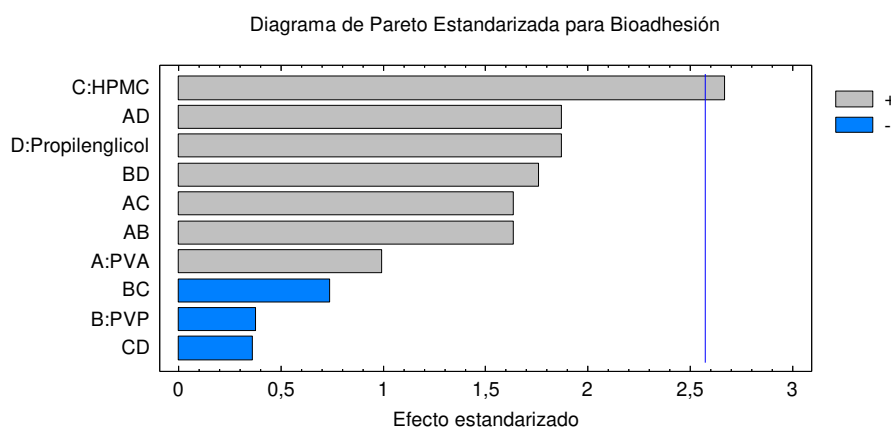
PVA (%)	PVP (%)	HPMC (%)	Propilenglicol (%)	Bioadhesión (g.f.)
0.3	1	1	2	27.5
0.3	0.5	1	2.5	53
0.5	1	1.5	2.5	115
0.5	0.5	1	2.5	40
0.5	1	1	2.5	55
0.5	0.5	1.5	2	64.5
0.3	1	1.5	2.5	44
0.3	0.5	1.5	2	87.5
0.5	1	1.5	2	40.5
0.5	0.5	1	2	16
0.5	0.5	1.5	2.5	77
0.3	0.5	1.5	2.5	41
0.5	1	1	2	32
0.3	0.5	1	2	39
0.3	1	1.5	2	30.5
0.3	1	1	2.5	46.5



Después de analizar el diseño mediante el programa estadístico Statgraphics Centurion XVII para la variable de bioadhesión, obtuvimos el gráfico de efectos mostrado en la fig.16 y el diagrama de pareto mostrado en la fig. 17.



**Figura 16. Diagrama de efectos principales para bioadhesión.**



**Figura 17. Diagrama de pareto para bioadhesión.**

En la fig. 16 de efectos principales podemos observar que el único excipiente que afecta de manera negativa a la bioadhesión es el PVP K29, eso se debe a que el PVP K29 no es un buen bioadhesivo, al contrario en la fig. 17 podemos observar que el HPMC tiene un efecto positivo dentro de la formulación es decir aumenta la bioadhesión al aumentar la concentración del mismo, esto coincide con estudios

que demuestran que el HPMC además de una matriz polimérica tienen propiedades bioadhesivas en las películas, por esta razón es recomendable utilizar menores cantidades de PVP K29 y mayores de HPMC.

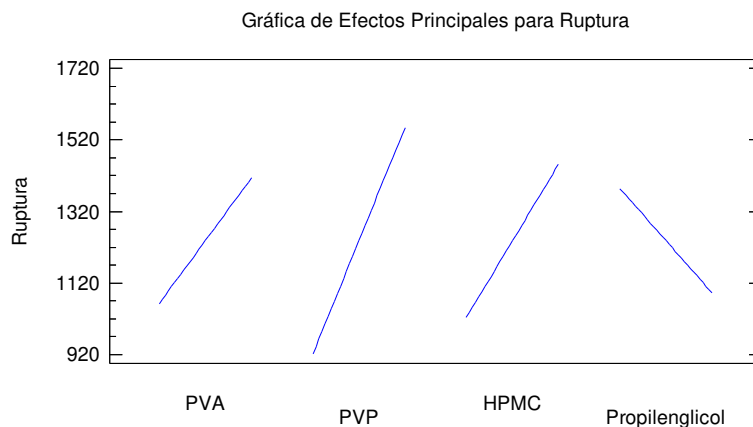
En la fig. 16 y 17 podemos observar que tanto el PVP como el HPMC afectan a la bioadhesión, en el caso del HPMC afecta de manera positiva aumentando dicha propiedad, este efecto es debido a que en combinación con el PVA además de la capacidad de formar películas más flexibles las hace más adhesivas debido a la viscosidad que adquiere la formulación (Islam S, Rahman Z, 2011). Por otro lado, el PVP K29 tiene un efecto negativo es decir a mayores concentraciones la bioadhesión disminuye, por lo que el PVP no es un buen plastificante.

## **8.2 Resistencia a la ruptura de las películas oftálmicas.**

La resistencia a la ruptura es una prueba importante debido a que las películas oftálmicas si no tienen una buena resistencia mecánica podrían fracturarse por la manipulación del paciente, provocando así problemas de seguridad y eficacia en la terapia, además de ser un atributo de calidad que podría molestar al paciente. En la tabla 6 y fig. 18 muestran los resultados obtenidos.

**Tabla 6. Evaluación de la resistencia a la ruptura de las lentillas.**

PVA (%)	PVP (%)	HPMC (%)	Propilenglicol (%)	Res. a la ruptura (g.f.)
0.3	1	1	2	789
0.3	0.5	1	2.5	807
0.5	1	1.5	2.5	1305.5
0.5	0.5	1	2.5	622.5
0.5	1	1	2.5	1346.5
0.5	0.5	1.5	2	844
0.3	1	1.5	2.5	1435
0.3	0.5	1.5	2	699.5
0.5	1	1.5	2	4416.5
0.5	0.5	1	2	1417.5
0.5	0.5	1.5	2.5	483
0.3	0.5	1.5	2.5	1446.5
0.5	1	1	2	870.5
0.3	0.5	1	2	1048.5
0.3	1	1.5	2	989
0.3	1	1	2.5	1286



**Figura 18. Diagrama de efectos principales para resistencia a la ruptura.**

En el caso de la resistencia a la ruptura podemos observar que el uso de una cantidad baja de propilenglicol aumenta la dureza de las películas, caso contrario con los otros excipientes que cuando se utilizan en cantidades mayores ayudan a una mayor resistencia a la ruptura.

La resistencia a la ruptura se ve incrementada utilizando tanto PVA, PVP y HPMC (fig. 18), estos resultados se deben a que el PVA es un formador de películas que normalmente resultan muy rígidas pero quebradizas, al utilizar una combinación PVA y PVP obtenemos películas con buena resistencia a la ruptura además de flexibles (Sandeep K., Hyeongnim K., Seon-Jeong N. 2016), en el caso del propilenglicol muestra un efecto negativo al aumentar la concentración, esto se debe a que el propilenglicol es un plastificante que se considera blando y es caracterizado por dar una baja resistencia a la ruptura en las películas (Bharkatiya M, Nema R, 2010), además de reducir la elongación de las mismas, cabe resaltar que el propilenglicol fue elegido como plastificante debido a que es altamente utilizado en formulaciones oftálmicas por sus propiedades de agente humectante.

### **8.3 Prueba de pH de las películas oftálmicas.**

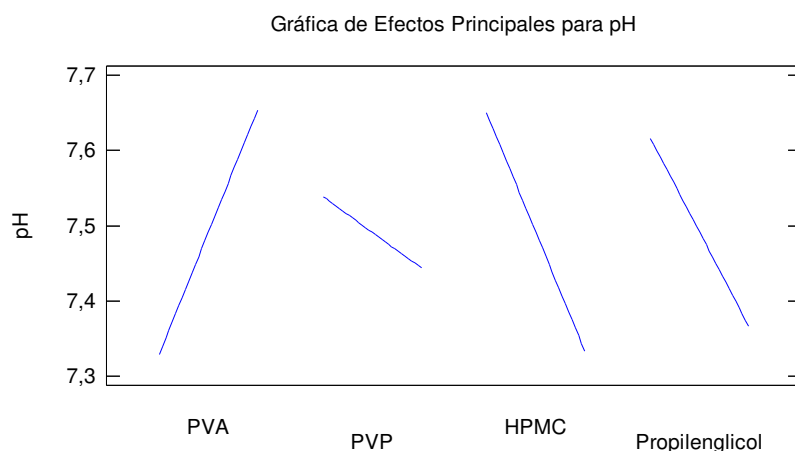
El pH es una prueba que se realizó con la finalidad de asegurar que la formulación tendrá un pH cercano al fisiológico en el ojo (7.4-7.7) con lo que aseguramos que

no tendrá alguna repercusión en el pH ocular y será seguro para el paciente. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 7.

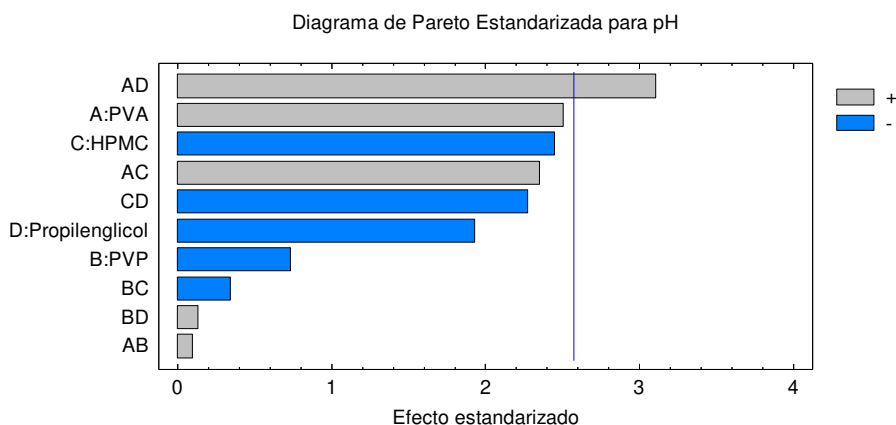
**Tabla 7. Resultados para la prueba de pH de las lentillas.**

PVA (%)	PVP (%)	HPMC (%)	Propilenglicol (%)	pH
0.3	1	1	2	7.65
0.3	0.5	1	2.5	7.63
0.5	1	1.5	2.5	7.65
0.5	0.5	1	2.5	7.73
0.5	1	1	2.5	7.75
0.5	0.5	1.5	2	7.62
0.3	1	1.5	2.5	6.33
0.3	0.5	1.5	2	7.73
0.5	1	1.5	2	7.53
0.5	0.5	1	2	7.64
0.5	0.5	1.5	2.5	7.79
0.3	0.5	1.5	2.5	6.47
0.5	1	1	2	7.52
0.3	0.5	1	2	7.7
0.3	1	1.5	2	7.54
0.3	1	1	2.5	7.58

Después del análisis estadístico se obtuvieron tanto los efectos principales como el diagrama de Pareto mostrados en las figuras 19 y 20 respectivamente.



**Figura 19. Diagrama de efectos principales para pH.**



**Figura 20. Diagrama de pareto para pH.**

En la fig. 19 encontramos los resultados de la prueba de pH en el caso del PVA tiene un efecto positivo sobre este mientras que el propilenglicol tiene un efecto negativo, la combinación de ambos factores tienen un efecto positivo lo cual se observa en la fig. 20, dicho efecto se debe a que ambos excipientes son utilizados para estabilizar el pH de las formulaciones oftálmicas (Xing R., Winston W., 2009),

esta combinación se utiliza en lugar de soluciones buffer debido a que una de las funciones de las lagrimas es estabilizar el pH ocular, por lo tanto al agregar una solución buffer, esta interfiere con el proceso natural de estabilización de pH, lo que tiene como consecuencia afectar la capacidad que tienen las lagrimas de llevar a cabo este proceso de manera natural.

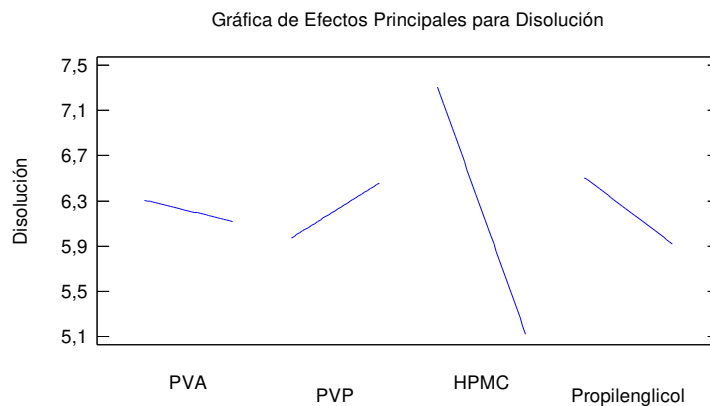
#### **8.4 Prueba de tiempo de desintegración de las películas oftálmicas.**

La prueba de tiempo de desintegración se realizó con la finalidad de conocer el tiempo en el que las películas se disolverían por completo, esto ya que se pretende que además de ser una terapia más efectiva, no presente incomodidad al paciente al tener una lentilla por mucho tiempo. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 8.

**Tabla 8. Resultados para la prueba de tiempo de desintegración de las lentillas.**

PVA (%)	PVP (%)	HPMC (%)	Propilenglicol (%)	Disolución (min)
0.3	1	1	2	10
0.3	0.5	1	2.5	5
0.5	1	1.5	2.5	4
0.5	0.5	1	2.5	10
0.5	1	1	2.5	4.25
0.5	0.5	1.5	2	7.4
0.3	1	1.5	2.5	8
0.3	0.5	1.5	2	8.05
0.5	1	1.5	2	4.1
0.5	0.5	1	2	7.2
0.5	0.5	1.5	2.5	2
0.3	0.5	1.5	2.5	5.1
0.5	1	1	2	10
0.3	0.5	1	2	3
0.3	1	1.5	2	2.3
0.3	1	1	2.5	9





**Figura 21. Diagrama de efectos principales para tiempo de desintegración.**

En la fig. 21 podemos observar que, aunque el HPMC muestra un efecto negativo para esta prueba, en nuestro caso es el efecto que se buscaba ya que lo que se busca es bajar el tiempo en el que la película se disuelve, por lo que se recomienda usar las cantidades altas de HPMC, esto se debe a que el HPMC es un polímero altamente soluble en agua.

Para la prueba de tiempo de desintegración los resultados se muestran en la fig. 21, aquí se observa que el HPMC es el polímero que más reduce el tiempo de disolución de las películas ya que este polímero es altamente soluble en agua (Sandeep K., Hyeongnim K., Seon- Jeong N. 2016), esta prueba es muy importante ya que una de las metas que se pretende alcanzar es que las películas se disuelvan en la superficie ocular para no portar las lentillas durante un tiempo prolongado, esto sin olvidar que el tiempo de retención de las películas debe ser mayor que el de las formas farmacéuticas ya existentes para asegurar que la biodisponibilidad aumente y mejorar así la terapia, se ha demostrado que las soluciones oftálmicas se absorben en un 10% de la dosis administrada esto debido al proceso normal de lagrimeo este proceso se lleva a cabo en los primeros 15 segundos después de administrados los colirios (Santiago, D. 2014).

### 8.5 Selección de la mejor formulación de las películas oftálmicas con dexametasona.

Una vez que se realizó el análisis de los resultados obtenidos en las cuatro pruebas se obtuvo una formulación óptima para la película oftálmica, la formulación óptima se muestra en la tabla 9.

**Tabla 9. Formulación óptima para las lentillas.**

Componente	% p/v
Dexametasona	1
PVA	0.5
PVP	0.7
HPMC	1.5
Propilenglicol	0.4 ml
Agua destilada	20 ml

La formulación óptima que se obtuvo nos arroja la concentración más baja de PVA ya que al ser un polímero que se disuelve a altas temperaturas, por lo tanto a menor concentración el tiempo de disolución disminuirá, esto sin afectar la propiedad de agente filmógeno y el control de pH que aporta (Xing R., Winston W., 2009), en el caso del HPMC se utiliza la concentración más alta con la finalidad de compensar la baja concentración de PVA y poder formar una película más rígida y estable, el PVP se utiliza con la finalidad de que las películas tengan una mayor flexibilidad y no sean tan quebradizas (Sandeep K., Hyeongnim K., Seon-Jeong N. 2016).

A esta formulación se le realizaron las cuatro pruebas antes mencionadas además de la prueba de humedad, contenido químico, microscopía y estudios de

permeación *in vitro*, dichas pruebas se realizaron por sextuplicado los resultados se muestran en la tabla 10.

**Tabla 10. Resultados de las pruebas para la fórmula óptima de las lentillas.**

	Bioadhesión (g.f.)	Ruptura (g.f.)	pH	Desintegración (min)
	49.5	997.5	7.28	7.17
	199	2018.5	7.56	6.50
	107	2293	7.31	7.67
	115	2116.5	7.48	6.08
	168.5	3055	7.58	7.00
	184	3115.5	7.61	8.08
<b>Promedio</b>	<b>137.17</b>	<b>2266</b>	<b>7.47</b>	<b>7.08</b>
<b>Desv. Est.</b>	<b>56.72</b>	<b>779.44</b>	<b>0.14</b>	<b>0.73</b>

Los resultados obtenidos para estas películas óptimas se muestran en la tabla 10, aquí podemos observar que en el caso del pH se logró estabilizarlo a un pH cercano al ocular que es de (7.4-7.8) (Santiago, D. 2014), la disolución se llevo en aproximadamente 7 minutos lo cual nos da un buen tiempo de retención para asegurar que el fármaco se libere y sea absorbido, en cuanto a la bioadhesión y resistencia a la ruptura se encuentra dentro de valores que permiten una buena manipulación de las películas además de asegurar la adhesión de las películas en la superficie ocular ayudando así a que el tiempo de estancia del fármaco en la membrana ocular sea mayor.

### **8.6 Determinación de la humedad de las películas oftálmicas con dexametasona.**

La prueba de humedad se realizó a la formulación óptima debido a que se debe asegurar que la película no absorba una gran cantidad de agua ya que al contener

HPMC si esta se humedece demasiado la película podría comenzar a desintegrarse. Los resultados de esta prueba se muestran en la tabla 11.

**Tabla 11. Evaluación del porcentaje de humedad para las lentillas fabricadas con la fórmula óptima.**

Humedad		
P. inicial (g)	P. final (g)	Humedad (%)
0.76	0.78	2.74
0.78	0.79	1.58
0.76	0.78	2.54
0.75	0.75	1.22
0.73	0.74	1.64
0.77	0.78	1.14
<b>Promedio</b>		<b>1.81</b>
<b>Desviación Estándar</b>		<b>0.67</b>

El porcentaje de humedad obtenido se encuentra por debajo de lo permitido que es del 5%, lo cual nos ayuda a asegurar la estabilidad de la formulación, durante su tiempo de almacenamiento. (Patel V, Liu F, 2012)

### **8.7 Determinación de la uniformidad de contenido de las películas oftálmicas con dexametasona.**

Esta prueba es de vital importancia ya que se realiza en la industria farmacéutica como parámetro de calidad para asegurar que las formas farmacéuticas cuentan

con la cantidad de principio activo que se reporta, los resultados obtenidos en esta prueba se observan en la tabla 12.

**Tabla 12. Resultados del contenido químico de Dexametasona en las lentillas.**

Absorbancia	Concentración ( $\mu\text{g/ml}$ )	Cantidad (mg)	Cantidad (%)
0.690	23.23	9.68	96.81
0.654	22.00	9.17	91.67
0.678	22.82	9.51	95.10
0.684	23.03	9.60	95.95
0.694	23.37	9.74	97.38
0.691	23.27	9.70	96.95
	<b>Promedio</b>	<b>9.56</b>	<b>95.64</b>
	<b>Desviación estándar</b>	<b>0.21</b>	<b>2.11</b>
	<b>C.V.</b>	<b>2.21</b>	<b>2.21</b>

Como podemos observar la prueba tuvo un promedio de  $9.56 \pm 0.21$  mg de fármaco, si tomamos en cuenta que la cantidad que deben contener en las películas recortadas es de 10 mg, tenemos que las películas contienen un 95.6% del fármaco, este resultado está dentro de especificaciones farmacopéicas que va del 90 al 110%.

La prueba de contenido químico es una prueba de calidad que nos permite asegurar que la forma farmacéutica contiene la cantidad de fármaco que se reporta, esto asegura que se lleve a cabo una correcta dosificación, los resultados muestran que las películas contenían el 95.6% del fármaco, resultado que está dentro de especificaciones ya que en México la regulación dice que se debe encontrar entre un 90 y 110% (FEUM, 2008). Con estos resultados aseguramos

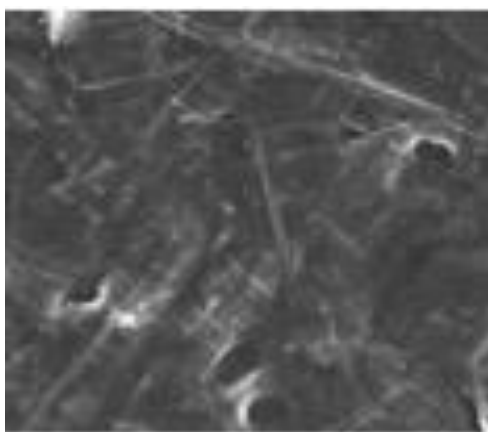
que al momento de la preparación de las lentillas el fármaco esta perfectamente distribuido en la matriz polimérica.

### **8.8 Estudios de superficie de las películas oftálmicas con dexametasona por microscopía de barrido.**

Se realizó este estudio con la finalidad de observar la superficie de las películas, y saber si existe alguna especie de precipitado en ellas, esto nos permite asegurar que se prepararon de manera correcta y de una estabilidad física de las lentillas, en las figuras 22 y 23 se observan las micrografías tomadas.



**Figura 22. Microfotografía de la lentilla observada a 300x.**



**Figura 23. Microfotografía de la lentilla observada a 1000x.**

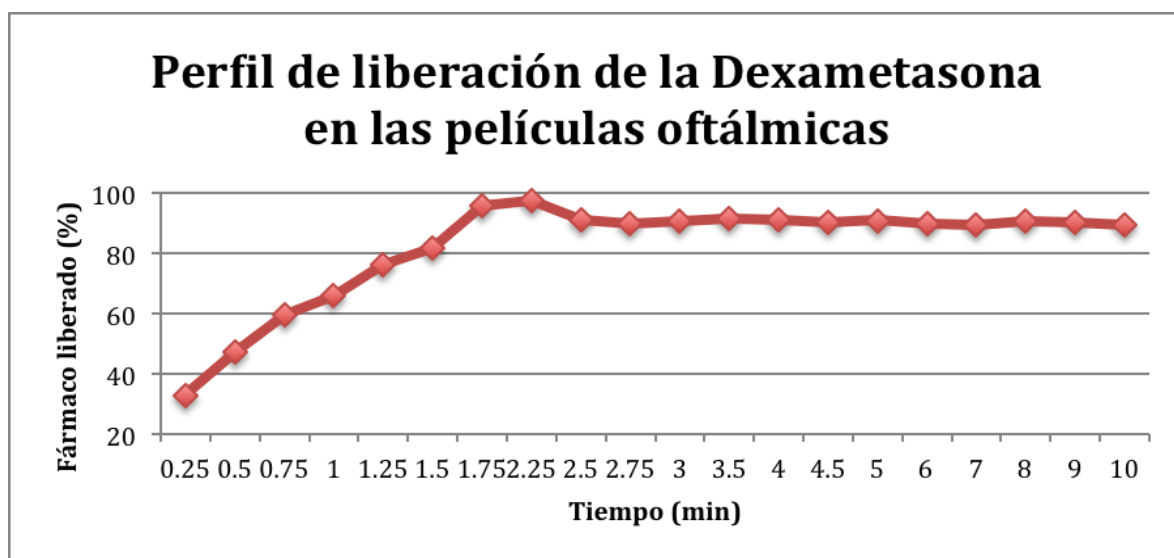
En la fig. 23 podemos observar poros que se forman en la película los cuales podrían ser los responsables de la liberación a partir de una matriz porosa.

En este estudio de microscopia se observó la formación de las películas poliméricas asegurándonos que no existiera algún tipo de precipitado en las

mismas, en la figura 23 podemos observar una serie de poros sobre la película los cuales contribuyen a la liberación del fármaco, a partir de la matriz polimérica.

### 8.9 Perfil de liberación de la dexametasona de las películas oftálmicas.

Con los estudios de liberación se caracteriza la velocidad y la duración de la liberación del fármaco a partir de la matriz polimérica, lo cual es esencial para garantizar una liberación constante. Esta liberación del fármaco de la matriz se puede caracterizar según la velocidad a la que se lleve, en la fig. 24 se muestra el perfil de liberación obtenido.



**Figura 24. Perfil de liberación de la dexametasona contenida en las lentillas.**

Además de esto se determinó la cinética de liberación del fármaco mostrada en la tabla 13 y poder así obtener el mecanismo de liberación que se lleva a cabo en la matriz polimérica.

**Tabla 13. Ajuste estadístico de las cinéticas de liberación de dexametasona.**

Valor de n	Higuchi ( $r^2$ )	Peppas ( $r^2$ )	Weibull ( $r^2$ )
8	0.988	0.991	0.975

Las cinéticas de liberación de dexametasona tiene un mejor ajuste al modelo de Peppas, que es un modelo para matrices erosionables, porosas o que se

disuelven en función del tiempo para la liberación del fármaco a través de la matriz.

En esta prueba el PVP juega un papel muy importante ya que es un polímero hidrofílico que capta agua de manera muy rápida, esto ayuda a la formulación ya que al hidratarla de manera rápida (Vijaya R, Jaya Bharathi. 2015), hace que el HPMC comience un proceso de hinchamiento para liberar de la matriz al fármaco, en cuanto a la cinética que sigue el proceso se determinó que sigue el modelo de Peppas, significa que tanto los poros que se encontraron en la microscopía, como el proceso de disolución juegan un papel importante, esto por lo anteriormente mencionado, al hidratarse la película por efecto de PVP hace que el HPMC comience a hincharse lo que provoca que se formen poros donde el medio de disolución penetra haciendo que se lleve a cabo una liberación más rápida del fármaco (Dash S, Murthy P, 2010).

#### **8.10 Estudios de permeación *in vitro* de las películas oftálmicas con dexametasona.**

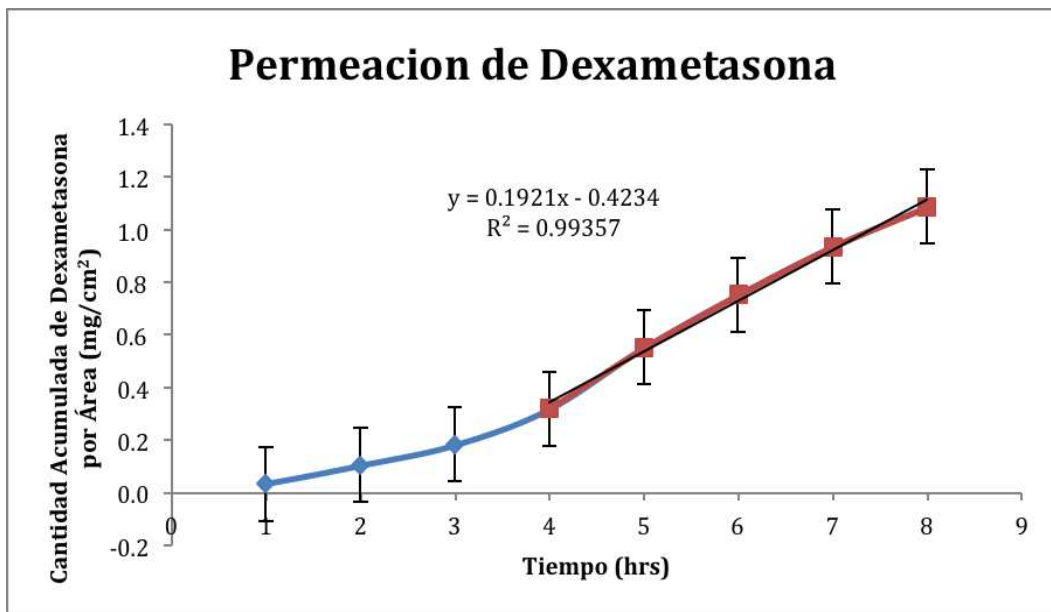
Los estudios de penetración a través de membranas biológicas juegan un papel esencial en la optimización de la formulación y el diseño del sistema de liberación, por ello el uso de las técnicas de permeación *in vitro* como las celdas de difusión de tipo Franz tienen gran importancia. Estos estudios permiten la evaluación de la cinética de liberación tanto la captación del fármaco y su difusión por la membrana biológicas. Por ello el uso de córneas de bovino como membrana en los sistemas de ensayo *in vitro* es una buena alternativa además de su bajo costo, poco tiempo y su reproducibilidad.

En general para las lentes se han obtenido buenos resultados en las permeaciones los parámetros cinéticos se muestran en la tabla 14, esta formulación permite modular la liberación de activos durante tiempos prolongados, además de aumentar el tiempo de contacto de la formulación con el ojo mejorando la biodisponibilidad.



**Tabla 14. Parámetros biofarmacéuticos obtenidos con las permeaciones de las lentillas.**

Formulación	Tiempo de latencia (hr)	Flujo ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ )	Kp ( $\text{cm}^2/\text{hr}$ )
Final (óptima)	2.2031	192.2	0.0359



**Figura 25. Perfil de penetración de la dexametasona contenida en las lentillas.**

Con los valores de los parámetros biofarmacéuticos que se obtuvieron es posible plantear un tamaño ideal para las lentillas, si consideramos que las gotas de dexametasona que se encuentran en el mercado están formuladas con 1mg/ml y cada gota que se administra equivale a 0.05 ml. Para la dosis tomaremos en cuenta la recomendada para una inflamación grave que es de 1 gota cada 2 horas, es decir a lo largo de las 24 horas del día se administra 12 gotas, lo que equivale 0.6 ml a lo largo del día. Tomando en cuenta todos estos datos se

propone una lentilla con un área de  $0.3902 \text{ cm}^2$ , es decir un diámetro de  $0.70 \text{ cm}$  que estará cargado con la dosis necesaria para 8 horas de tratamiento.

Comparando el tamaño que se propone en este trabajo con el de las lentillas corneales que existen es de  $0.85 \text{ cm}$  de diámetro, se puede establecer que la forma farmacéutica propuesta será menos invasiva e incomoda para el paciente.

## **9. CONCLUSIONES**

- Se caracterizaron las lentillas obtenidas con las diferentes formulaciones, evaluando pruebas de bioadhesión, resistencia a la ruptura, pH y tiempo de disolución.

- Se seleccionó una fórmula óptima formada de Dexametasona al 1%, PVA 0.5%, PVP 0.7 % y HPMC 1.5 %, propilenglicol 0.4 mL. y agua destilada 20 mL. que sirve para la fabricación de las lentillas poliméricas.

- A las lentillas obtenidas con la fórmula óptima, se evaluaron adicionalmente por, microscopia de barrido obteniendo una matriz porosa, porcentaje de humedad con un valor final de 1.8 %, contenido químico 95.64% y cinética de liberación del fármaco que se ajusta al modelo de Peppas.

- Se realizaron los estudios de absorción-difusión en celdas de difusión de tipo Franz, obteniendo los valores para los parámetros biofarmacéuticos de flujo con  $192.2 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ , constante de permeabilidad ( $k_p$ ) de  $0.0359 \text{ cm}^2/\text{hr}$  y tiempo de latencia de 2.2031 hr.

- A partir de la posología recomendada y con los valores de los parámetros biofarmacéuticos se pudo proponer un tamaño de lentilla para la administración de dexametasona por vía oftálmica, el cual es de  $0.70 \text{ cm}$  de diámetro.

## 10. REFERENCIAS

Ambati, J.; Gragoudas, E.; Miller, J.; You, T.; Miyamoto, K.; Delori, F.; Adamis, A. (2000). Transscleral delivery of bioactive protein to the choroid and retina. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 41(5):1186-1191.

Andrés, S.; Higuera, M.; Mozas, T. (2008). Efectos adversos oculares asociados a medicamentos y productos oftálmicos. España. Colegio Oficial de Farmacéuticos de Zaragoza. pp. 103-105.

Baeyens, V.; Boldrini, M.A.; Escander, G.M. (1997). Chemical and physical parameters of tears relevant for the design of ocular drug delivery formulations. *Pharm. Acta Helv.* 72:191-202.

Baños, J. (2004). *Farmacología Ocular*. Catalunya, España. Universidad de Catalunya. pp. 185-190.

Barcellos-Friedrich R, et al. Validation of simple and rapid UV spectrophotometric method for dexamethasone assay in tablets. *Quim. Nova*, 2009, 32(4):1052-1054.

Carlson, N. (1998). *Fundamentos de Psicología Fisiológica*. Santiago de Chile. Pearson Educación. pp 143-150.

Ciba, G. (1995). Procedimiento para la fabricación de lentes de contacto y sistema de fabricación de los mismos, Oficina Española de Patentes y Marcas. 3-14.

Doane, M. (1981). Blinking and Mechanics of the Lacrimal Drainage System. *Am. Acad. of Ophthalmology*, 88:844.

Drugbank (2016). Dexamethasone. Recuperado el 02 de noviembre del 2016, de <https://www.drugbank.ca/drugs/DB01234>

El-Sousi, Salah, Nacher Amparo, Mura Carla, Latorre Ana, Merino Virginia, Diaz-Sales. (2012). Hydroxypropylmethylcellulose films for the ophthalmic delivery of diclofenac sodium. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 193-200.

FACMED UNAM (2016). Recuperado el 16 de junio de 2016, de: [http://www.facmed.unam.mx/bmnd/gi\\_2k8/prods/PRODS/Dexametasona%20Ofta.htm](http://www.facmed.unam.mx/bmnd/gi_2k8/prods/PRODS/Dexametasona%20Ofta.htm)

Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 11.a edición, 2008, volumen 1.

Fernández, P. (2009). Velázquez Farmacología Básica y Clínica. Buenos Aires, Argentina, Ed. Médica Panamericana. pp 1039-1045

Gupta, P.; Vermani, K. Garg, S. (2002). Hidrogeles: from controlled release to pH responsive drug delivery. DDT 7(10):569-579.

Lorenzo, P., (2008). Farmacología básica y clínica. Buenos Aires. Médica panamericana. pp. 58-64.

Méndez, Ma. Jesús, Oliván Prats, Guerrero Ángeles. (2012). Validación de un método analítico para controlar cápsulas de dexametasona. Ministerio de Defensa, Hospital central de la defensa.

Suñe, J. (2010). Nuevas aportaciones galénicas a las formas de administración. Grupo Ferrer. 58-64.

Yañez F. (2012). Lentes de contacto y sistemas trampa sintetizados por moldeado molecular para captura selectiva y liberación controlada de moléculas activas. Tesis de Maestría. Santiago de Compostella: Universidad de Santiago de Compostela.

Serrano P. (2011). Uso de Microagujas Para Hacer más Eficiente el Paso de Clorhidrato de Sibutramina a Través de Piel Humana Formulado en Parches Transdérmicos de una Matriz Polimérica de Quitosán con Transcutol. Tesis de Licenciatura. Estado de México: FESC UNAM.

Sherwood L, (2011) Fisiología humana: de las células a los sistemas. 7ª. Edición, CDMX, México: Cengage Learning.

Silver, J. (1996). A review of therapeutic agents and contact lens wear. *J. Amer. Optom. Assoc.* 67:165-172.

PharmGKB (2014). Dexamethasone. Recuperado el 30 de mayo del 2016, de <https://www.pharmgkb.org/chemical/PA449247>

Zimmerman, T.; Kooner, K.; Kandarakis, A.; Ziegler, L. (1984) Improving the therapeutic index of topically applied ocular drugs. *Arch Ophthalmol.* 102:551-553.

Urtti A. (2006) Challenges and obstacles of ocular pharmacokinetics and drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev*; 58: 1131-1135.

Prausnithz MR, Noonan JS. (1998) Permeability of cornea, sclera and conjunctiva: a literature analysis for drug delivery to the eye. *J Pharm Sci*; 87: 1479-1488.

Wang G, Tucker IG, Roberts MS, Hirst LW. (1996) In vitro and in vivo evaluation in rabbits of a controlled release 5-fluorouracil subconjunctival implant based on poly(D,L-lactide-co-glycolide). *Pharm Res*; 13: 1059-1064.

Alvarez-Lorenzo C, Hiratani H, Concheiro A. (2006) Contact lenses for drug delivery: achieving sustained release with novel systems. *Am J Drug Deliv*; 4: 131-151.

Gulsen D, Chauhan A. (2004) Ophthalmic drug delivery through contact lenses. *Invest Ophthalmol Vis Sci*; 45: 2342- 2347.

Sato T, Uchida R, Tanigawa H, Uno K, Murakami A. (2005) Application of polymer gels containing side chain phosphate groups to drug delivery contact lenses. *J Appl Polym Sci*; 98: 731-735.

Alvarez-Lorenzo C, Yañez F, Barreiro-Iglesias R, Concheiro A. (2006) Imprinted soft contact lenses as norfloxacin delivery systems. *J Control Release*; 113: 236-244.

- K. Hermans, D. Van den Plas, S. Kerimova, R. Carleer, P. Adriaensens, W. Weyenberg, A. Ludwig, (2014) Development and characterization of mucoadhesive chitosan films for ophthalmic delivery of cyclosporine A, *Int. J. Pharm.* 472 (1–2) 10–19.
- A. Ludwig, (2005) The use of mucoadhesive polymers in ocular drug delivery, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 57 1595–1639.
- Boateng J., Popescu, A. (2016) Composite bilayered erodible films for potential ocular drug delivery. *Colloid and Surfaces B*; 145: 353-361.
- Sandeep K., Hyeongmin K., Jaehwi L. (2016) Thin films as an emerging platform for drug delivery. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences.* 559-574.
- Rong X., Winston H. (2008) Synthesis and characterization of crosslinked polyvinylalcohol/polyethylenglycol blend membranes for CO<sub>2</sub>/CH<sub>4</sub> separation. *Jornal Of The Taiwan Institute Of Chemical Engineers.* 40 654-662.
- Leszczynski, B., Sojka, P. (2018) Visualization of eye anatomy by X-ray microtomography. *Experimental Eye Research.* 167 51-55.
- Preslamd, A., Price, J. (2017) Ocular anatomy and physiology relevant to anaesthesia. *Anaesthesia And Intensive Care Medicine.* 18 (1) 27-32.
- Sabat, P., Velásquez, V. (2010) Uvea and systemic diseases. *Revista medica clínica condes.* 21(6) 921-929.
- Kacmaz, R.O., et al., (2008) Ocular inflammation in Behcet disease: incidence of ocular complications and of loss of visual acuity. *Am J Ophthalmol*, 146(6): 828-36.
- Maulvi, A., et al., (2016) In vitro and in vivo evaluation of novel implantation technology in hydrogel contact lenses for controlled drug delivery. *Journal Of Controlled Release.* 226 47-56.

## 11. ANEXOS

Para el método de análisis de dexametasona se evaluaron los parámetros siguientes, considerando criterios de aceptación:

- **Precisión del sistema:** % C.V de la respuesta analítica debe ser  $\leq 1.5\%$ .
- **Linealidad del sistema:** El  $r^2$  de la relación entre la concentración y la respuesta analítica debe ser  $\geq 0.98$  y el IC ( $\beta_1$ ) no debe incluir el cero.
- **Linealidad del método:** el valor de la  $r^2$  de la relación cantidad adicionada vs cantidad recuperada debe ser  $r^2_{y/x} > 0.98$ , el IC ( $\beta_1$ ) debe incluir la unidad y el %C.V. $_{y/x}$  no debe ser mayor al 3%. Según el porcentaje de recobro el IC ( $\mu$ ) debe incluir el 100% o el promedio aritmético del % de recobro debe incluirse en el intervalo de 97-103% con un %CV no mayor de 3%.
- **Exactitud y repetibilidad del método:** El IC( $\mu$ ) debe incluir el 100% o el promedio aritmético del % de recobro se debe incluir en el intervalo de 97-103%. El %CV del porcentaje de recobro no debe ser mayor de 3%.
- **Precisión del método:** el % CV del contenido químico no debe ser mayor al 3%.

Cabe mencionar que anteriormente se realizaron barridos espectrofotométricos a los excipientes y al activo para asegurar que no exista alguna interferencia en la lectura.

Las muestras se analizaron por espectrofotometría UV en un equipo Velab, a una longitud de onda de 243 nm, utilizando como blanco agua destilada en celdas de cuarzo de 1 cm<sup>2</sup>.

A continuación, se muestran los resultados de la validación del método analítico por espectrofotometría UV-Vis.

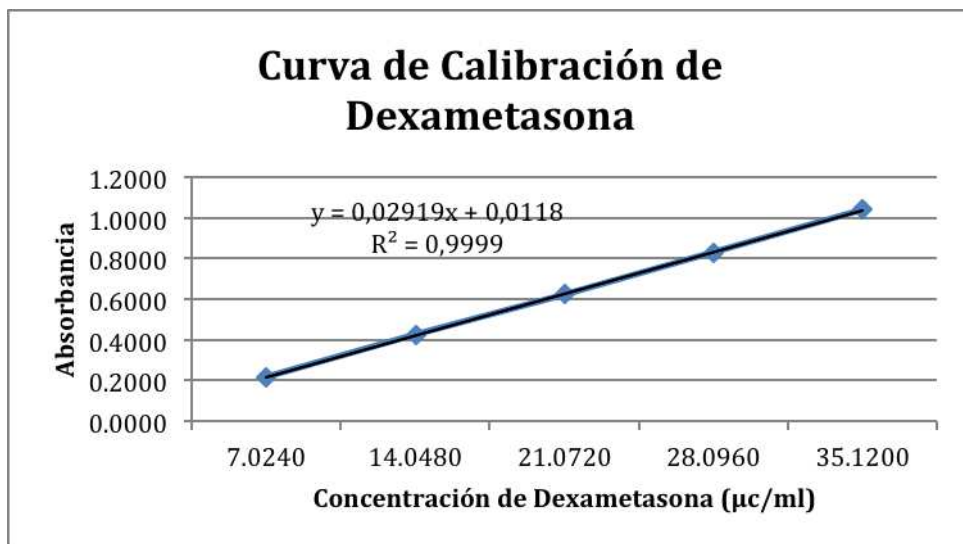
### 11.1. Precisión del Sistema

		Muestra	Absorbancia	
Peso exacto de P.A	17.6 mg	1	0.6477	
Volumen de aforo stock	100 mL	2	0.6368	
Concentración sol. Stock	176 µg/mL	3	0.6381	
Alícuota	3 mL	4	0.6473	
Volumen de aforo de la muestra	25 mL	5	0.6429	
Concentración teórica de la muestra	21 µg/mL	6	0.6452	
		Promedio	0.643	
		S	0.0046	
		%CV	0.7224	<b>CUMPLE</b>

### 11.2. Linealidad del sistema

Concentración de solución stock 175 µg/mL			Absorbancia			ε		
muestra	Vol.(mL)	µg/mL	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Curva 1	Curva 2	Curva 3
1	1	7.024	0.2022	0.2216	0.2314	0.0288	0.0315	0.0329
2	2	14.048	0.3734	0.4388	0.4566	0.0266	0.0312	0.0325
3	3	21.072	0.5606	0.6565	0.6552	0.0266	0.0312	0.0311
4	4	28.096	0.7467	0.8539	0.884	0.0266	0.0304	0.0315
5	5	35.12	0.9334	1.0745	1.1152	0.0266	0.0306	0.0318
Aforo	25	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>0.9999</b>	<b>CUMPLE</b>				
		<b>IC (β1)</b>	<b>0.0297, 0.0287</b>	<b>CUMPLE</b>				



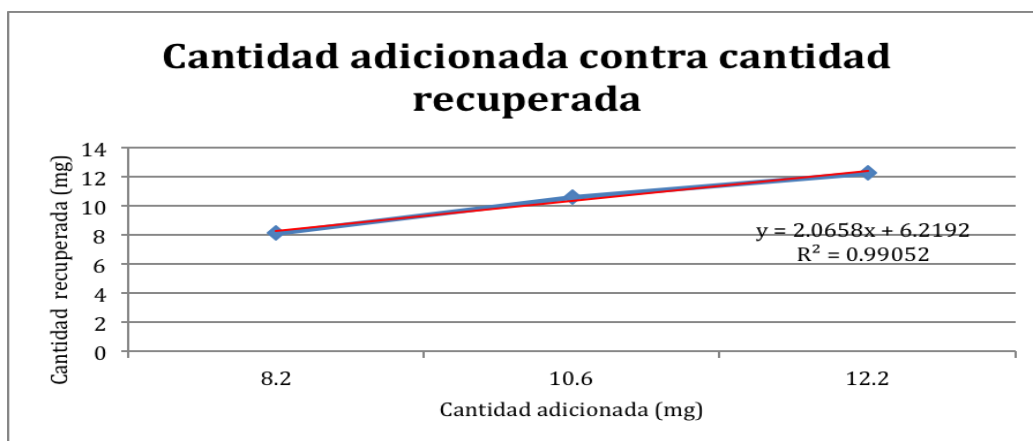


### 11.3. Exactitud y repetibilidad del método

Muestra	Abs	Concentración adicionada (µg/mL)	Concentración Recuperada (µg/mL)	Cantidad Recuperada (mg)	% Recobro
1	0.6129	20.2	20.5927	10.2963	101.9439
2	0.6352	21.2	21.3566	10.6783	100.7388
3	0.6353	21.2	21.3601	10.6800	100.7550
4	0.6791	21.6	22.8606	11.4303	105.8360
5	0.6059	20.2	20.3529	10.1764	100.7567
6	0.6464	21.6	21.7403	10.8702	100.6496
			<b>CUMPLE</b>	<b>Promedio</b>	<b>101.7800</b>
				<b>S</b>	<b>2.0463</b>
			<b>CUMPLE</b>	<b>%CV</b>	<b>2.0105</b>
			<b>CUMPLE</b>	<b>IC (µ)</b>	
				<b>99.6322, 103.9278</b>	

### 11.4. Linealidad del Método

Nivel de conc.	Muestra	Abs	Concentración adicionada (µg/mL)	Concentración Recuperada (µg/mL)	Cantidad Adicionada (mg)	Ca Recup
80%	1	0.4861	16.4	16.2487	8.2	8
	2	0.4907	16.2	16.4063	8.1	8
	3	0.4892	16.8	16.3549	8.4	8
100%	4	0.6294	21	21.1579	10.5	10
	5	0.6331	21.4	21.2847	10.7	10
	6	0.6266	21.4	21.0620	10.7	10
120%	7	0.7336	24.2	24.7276	12.1	12
	8	0.728	24.6	24.5358	12.3	12
	9	0.728	24.4	24.5358	12.2	12
					<b>CUMPLE</b>	Pro
					<b>CUMPLE</b>	%
					<b>CUMPLE</b>	F
				<b>CUMPLE</b>	IC (β <sub>1</sub> )	
				<b>CUMPLE</b>	IC (µ)	



#### 11.4. Precisión del Método

		Muestra	Absorbancia	Concentración recuperada (µg/mL)	Cantidad recuperada (mg)
Día 1	Analista 1	1	0.6209	20.8667	10.4334
		2	0.6123	20.5721	10.2861
		3	0.6165	20.7160	10.3580
	Analista 2	4	0.5917	19.8664	9.9332
		5	0.6042	20.2946	10.1473
		6	0.6035	20.2706	10.1353
Día 2	Analista 1	7	0.591	19.8424	9.9212
		8	0.6029	20.2501	10.1250
		9	0.6155	20.6817	10.3409
	Analista 2	10	0.6174	20.7468	10.3734
		11	0.5812	19.5067	9.7533
		12	0.5764	19.3422	9.6711
				<b>Promedio</b>	<b>10.1232</b>
				<b>S</b>	<b>0.2535</b>
			<b>CUMPLE</b>	<b>%C.V</b>	<b>2.5037</b>