



UNIVERSIDAD TÉCNICA PARTICULAR DE LOJA

La Universidad Católica de Loja

FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

**Desarrollo de un gel plurónico para la liberación de
crisaborol**

Trabajo de titulación previo a la obtención del título de:

BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO

Autor: Yaguana Condoy, Danilo Michael

Director: Tituana Espinoza, Lupe Carolina

LOJA

2024



Esta versión digital, ha sido acreditada bajo la licencia Creative Commons 4.0, CC BY-NC-SA: Reconocimiento-No comercial-Compartir igual; la cual permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra, mientras se reconozca la autoría original, no se utilice con fines comerciales y se permiten obras derivadas, siempre que mantenga la misma licencia al ser divulgada. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>

2024

Aprobación del director del Trabajo de Titulación

Loja, 08 de marzo de 2024

Magíster

Claudia Teresa Cruz Erazo

Director de la carrera de Bioquímica y Farmacia

Ciudad.-

De mi consideración:

Me permito comunicar que, en calidad de director del presente Trabajo de Titulación denominado: Desarrollo de un gel plurónico para la liberación de crisaborol realizado por Danilo Michael Yaguana Condoy, ha sido orientado y revisado durante su ejecución, así mismo ha sido verificado a través de la herramienta de similitud académica institucional, y cuenta con un porcentaje de coincidencia aceptable. En virtud de ello, y por considerar que el mismo cumple con todos los parámetros establecidos por la Universidad, doy mi aprobación a fin de continuar con el proceso académico correspondiente.

Particular que comunico para los fines pertinentes.

Atentamente,

Director: Tituana Espinoza Lupe Carolina. PhD

C.I.:1104468440

Correo electrónico: lcespinoza@utpl.edu.ec

Declaración de autoría y cesión de derechos

Yo, Danilo Michael Yaguana Condoy, declaro y acepto en forma expresa lo siguiente:

Ser autor (a) del Trabajo de Titulación denominado: Desarrollo de un gel plurónico para la liberación de Crisaborol, de la carrera de Bioquímica y Farmacia, específicamente de los contenidos comprendidos en: Introducción, Capítulo Uno: Marco Teórico, Capítulo dos: Materiales y métodos, Capítulo 3: Resultados y Discusión, Conclusiones y Recomendaciones, siendo PhD. Lupe Carolina Espinoza Tituana Directora del presente trabajo; también declaro que la presente investigación no vulnera derechos de terceros ni utiliza fraudulentamente obras preexistentes. Además, ratifico que las ideas, criterios, opiniones, procedimientos y resultados vertidos en el presente trabajo investigativo, son de mi exclusiva responsabilidad. Eximo expresamente a la Universidad Técnica Particular de Loja y a sus representantes legales de posibles reclamos o acciones judiciales o administrativas, en relación a la propiedad intelectual de este trabajo.

Que la presente obra, producto de mis actividades académicas y de investigación, forma parte del patrimonio de la Universidad Técnica Particular de Loja, de conformidad con el artículo 20, literal j), de la Ley Orgánica de Educación Superior; y, artículo 91 del Estatuto Orgánico de la UTPL, que establece: "Forman parte del patrimonio de la Universidad la propiedad intelectual de investigaciones, trabajos científicos o técnicos y tesis de grado que se realicen a través, o con el apoyo financiero, académico o institucional (operativo) de la Universidad", en tal virtud, cedo a favor de la Universidad Técnica Particular de Loja la titularidad de los derechos patrimoniales que me corresponden en calidad de autor/a, de forma incondicional, completa, exclusiva y por todo el tiempo de su vigencia.

La Universidad Técnica Particular de Loja queda facultada para ingresar el presente trabajo al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública, en cumplimiento del artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

.....

Autor: Danilo Michael Yaguana Condoy

C.I.: 1105661738

Correo electrónico: dmyaguana@utpl.edu.ec

Dedicatoria

Primeramente, agradezco a Dios por darme inteligencia, fortaleza, sabiduría, paciencia, esperanza, alegría para finalizar una etapa más y formarme para ser un buen profesional.

A mis padres Livio Yaguana y Sonia Condoy quienes son los pilares fundamentales durante todo este proceso, por estar ahí siempre sin importar el tiempo que me tarde en culminar mis estudios, por todo el esfuerzo que han hecho para darme una buena calidad de vida, el amor infinito que me han dado y apoyarme en todas las necesidades que tenía como estudiante, sin despreocuparse ningún momento, a mis Hermanos Jonathan y Kevin, por su apoyo moral, motivación, confianza; siendo también ejemplos de superación ya que también culminaron sus estudios universitarios y son grandes reflejos para poder culminar mis metas propuestas.

Así mismo agradezco a Dios por poner en mi camino a Lizbeth Janela Sarando Tandazo, quien se ha convertido en una buena amiga, nunca me ha dejado solo en mis momentos difíciles siempre me apoyado emocionalmente, ha convertido mis momentos de tristeza en felicidad, siempre me fue fiel cuando le contada todos mis problemas, ha sido una gran persona que nunca dudo de mí, creyó en mis capacidades para culminar mis estudios, además la tomo como un gran ejemplo de superación, paciencia, honestidad, este trabajo se lo dedico también a ella porque siempre me apoyo en todo y me ha dado una amistad sincera y honesta.

Agradecimiento

A mis padres y hermanos los cuales me apoyaron en mis momentos más difíciles y me motivaron día a día para lograr mi meta de convertirme en un gran profesional.

Así mismo agradezco a la UTPL, a la titulación de Bioquímica y Farmacia, al departamento de Química y Ciencias Exactas y a todos los docentes que conforman el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica y productos naturales, los cuales me apoyaron en todo momento con ideas, observaciones, correcciones, desde el primer día me trataron como uno de ellos y jamás me cerraron sus puertas.

A mi directora de trabajo de titulación PhD. Lupe Carolina Espinoza, por tenerme paciencia, darme ideas, guiarme para poder terminar mi trabajo de titulación de una forma agradable.

Al BQF. Oscar Correa, por la confianza, amistad y el gran apoyo día a día en las dudas que tuve para el trabajo de titulación.

A todos mis compañeros de laboratorio que me supieron brindar palabras de apoyo así mismo con ideas para mi trabajo.

Índice de contenido

Carátula	I
Aprobación del director del Trabajo de Titulación	II
Declaración de autoría y cesión de derechos.....	III
Dedicatoria	V
Agradecimiento.....	VII
Índice de contenido	VII
Resumen.....	1
Abstract	2
Introducción	3
Capítulo uno.....	4
Marco Teórico	4
1.1 Crisaborol	4
1.1.1 <i>Mecanismo de acción</i>	5
1.1.2 <i>Solubilidad del Crisaborol</i>	5
1.2 Dermatitis atópica	5
1.2.1 <i>Dermatitis atópica en el mundo y Ecuador</i>	6
1.3 Abordaje terapéutico de las afecciones dermatológicas	6
1.4 Formas farmacéuticas semisólidas	7

1.4.1	<i>Ventajas y Desventajas</i>	7
1.4.1.1	<i>Ventajas.</i>	7
1.4.1.2	<i>Desventajas.</i>	8
1.4.2	<i>Clasificación de los geles</i>	8
1.4.2.1	Dependiendo de su comportamiento frente al agua.	8
1.4.2.1.1	<i>Geles hidrofílicos o hidrogeles.</i>	8
1.4.2.1.2	<i>Geles hidrófobos, oleogeles, lipogeles.</i>	8
1.4.2.2	Según el número de fases en que están constituidos.	9
1.4.2.2.1	<i>Geles monofásicos.</i>	9
1.4.2.2.2	<i>Geles bifásicos.</i>	9
1.4.2.3	Según su viscosidad.	9
1.4.3	<i>Controles de calidad</i>	9
1.4.4	<i>Estabilidad</i>	10
1.5	Excipientes para elaboración de geles	11
1.5.1	<i>Pluronic F 127</i>	11
1.5.2	<i>Transcutol</i>	12
1.5.3	<i>Propilenglicol</i>	13
1.5.4	<i>Agua Destilada</i>	14
1.6	Diseño Experimental	14

1.7	Pruebas de liberación in vitro (IVRT).....	16
1.7.1	<i>Membrana</i>	17
1.8	Equipo HPLC- UV (cromatografía líquida de alta eficiencia).....	17
	Capítulo dos	18
	Metodología.....	18
2.1	Materiales, Equipos y Reactivos	18
2.1.1	<i>Materiales</i>	18
2.2	Estudio de preformulación	18
2.2.1	<i>Búsqueda de información</i>	18
2.2.2	<i>Diseño Factorial</i>	18
2.2.3	<i>Proceso de elaboración</i>	19
2.2.4	<i>Caracterización de la formulación final</i>	20
	2.2.4.1 Aspecto físico.	20
	2.2.4.2 pH.	20
	2.2.4.3 Viscosidad.	20
	2.2.4.4 Extensibilidad.	20
2.2.5	<i>Desarrollo de método analítico para la cuantificación del crisaborol</i>	20
	2.2.5.1 Elaboración de solución madre.	20
2.2.6	<i>Evaluación de la liberación del fármaco</i>	21

Capítulo tres	23
Resultados y Discusión	23
3.1 Diseño Factorial	23
3.2 Formulación final	24
3.3 Caracterización de la formulación final	25
3.4 Cuantificación del Crisaborol	26
3.5 Evaluación de la liberación del fármaco a partir del gel pluronico	27
Conclusiones	28
Recomendaciones	29
Referencias	30

Índice de tablas

Tabla 1 Factores y niveles usados para el diseño factorial 2²	18
Tabla 2 Matrices del diseño factorial 2²	19
Tabla 3 Condiciones para la cuantificación del principio activo em el gel plurónico por medio del equipo de HPLC	21
Tabla 4 Condiciones para el desarrollo del método IVRT por celdas de Franz	22
Tabla 5 Aspecto de las formulaciones obtenidas del diseño factorial	23
Tabla 6 pH de las cuatro formulaciones del diseño factorial Error! Bookmark not defined.	

Tabla 7 Formula de la composicion de la formulacion final Error! Bookmark not defined.5

Índice de figuras

Figura 1 Estructura química del crisaborol.....	5
Figura 2 Fórmula estructural de Pluronic F127	11
Figura 3 Fórmula estructural del Transcutol.....	12
Figura 4 Estructura del propilenglicol	13
Figura 5 Modelo del diseño factorial 2²	16
Figura 6 Grafica sobre la extensibilidad formulación final	26

Resumen

Este trabajo se centra en el desarrollo de un gel a base de Pluronic F 127 para la liberación del crisaborol, un medicamento que es usado para el tratamiento de la dermatitis atópica. El gel se diseñó para proporcionar una alternativa tópica y segura a la hora de liberar el crisaborol sobre la piel, y a su vez mejorar la eficacia terapéutica, así como la comodidad del paciente. Este estudio abarca la formulación del gel, la determinación de sus características fisicoquímicas, la evaluación de su capacidad de liberación de fármaco y la determinación de su cinética de liberación usando diferentes modelos.

Palabras clave: Crisaborol, Pluronic, Dermatitis atópica

Abstract

This work focuses on the development of a gel based on Pluronic F 127 for the release of chrysaborole, a medication that is used for the treatment of atopic dermatitis. The gel was designed to provide a safe topical alternative to delivering chrysaborole to the skin, while improving therapeutic efficacy as well as patient comfort. This study covers the formulation of the gel, the determination of its physicochemical characteristics, the evaluation of its drug release capacity and the determination of its release kinetics using different models.

Keywords: chrysaborole, Pluronic, Atopic dermatitis.

Introducción

En la actualidad las enfermedades dermatológicas especialmente la dermatitis atópica, es una enfermedad inflamatoria siendo un desafío de la salud a gran nivel mundial, el cual afecta significativamente a una de 10 personas, esta enfermedad afecta a la epidermis, produciendo mucha picazón y rascado, esto afecta la calidad de vida de quienes la padecen(Winfred Frazier, 2020).

La Administración de Alimentos y medicamentos de EE.UU aprobó un nuevo medicamento llamado Crisaborol el cual está siendo utilizado en el tratamiento de la AD ya que tiene buena eficacia(Winfred Frazier, 2020). El crisaborol es un inhibidor de la enzima fosfodiesterasa 4(PDE4), se lo encuentra al 2% en ungüento en cual ha sido aplicado en pacientes que sufren los síntomas de la AD y se observa mejoría, pero este medicamento se ve limitado rápida absorción, a su vez requiere de concentraciones altas en la piel y con mucha frecuencia (McDowell & Olin, 2019).

El proyecto de tesis tiene el objetivo de elaborar una forma farmacéutica tópica específicamente un gel a base de Pluronic F127, ya que estos tienen la capacidad de retener agua y fármaco en la superficie de la piel, así mismo ayudan a la liberación del fármaco, mejorar el tratamiento de la dermatitis atópica a futuro. A lo largo de este proyecto de tesis, se va a controlar puntos clave como la aplicación de un diseño factorial 2^2 , medir sus características fisicoquímicas y organolépticas, medir la liberación del fármaco, así mismo este proyecto podrá sentar las bases para mejorar la formulación en el desarrollo de formulaciones similares que podrán ser destinados al tratamiento de enfermedades cutáneas.

Capítulo uno

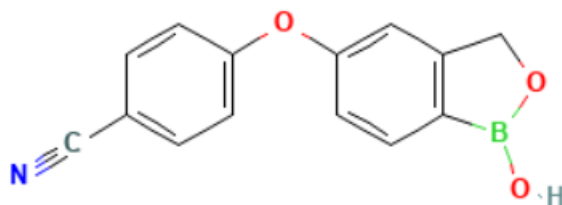
Marco Teórico

1.1 Crisaborol

El crisaborol es un compuesto de bezoxaborol que contienen como átomo central el boro y su capacidad de inhibir la actividad enzima fosfodiesterasa 4 (PDE-4) al unirse a ella. Actualmente la presentación comercial de este medicamento es de un ungüento tópico al 2% y ha sido objeto de estudio en el tratamiento de la dermatitis atópica (AD) de leve a moderada en pacientes mayores de 2 años (Mayor Ibarguren, 2021).

Para el año 2016, el crisaborol fue aprobado por la FDA de los Estados Unidos la cual se basó en los estudios de fase II y III que compararon su eficiencia con ayuda de un vehículo y se lo aplicó dos veces al día, se observó una mejoría en el índice de severidad de la AD. Esta aprobación se marcó como el primer reconocimiento de un agente tópico después de una década. De acuerdo con los estudios realizados los efectos secundarios más comunes fueron sensación de ardor y enrojecimiento en el lugar de la aplicación, lo cual afectó al 2-3% de los pacientes. El 22,4% de los niños, el 26% de adolescentes y el 12,7% de los pacientes requirieron rescate. El Crisaborole está aprobado por su aplicación tanto en la cara como en la región genital y en los estudios clínicos se administra dos veces en el día (Mayor Ibarguren, 2021).

La molécula de crisaborol es pequeña su fórmula es $C_{14}H_{10}BNO_3$ y su peso molecular es de 251,05 g/mol. Su identificación química esta como 4-((1- Hidroxi-1,3- dihidrobenzo[c] oxaborol-5-il) oxi) benzonitrilo. En la figura 1 se observa la estructura química (PubChem, 2023).

Figura 1*Estructura química del crisaborol**Nota.* Adaptado de (Akama et al., 2009)

1.1.1 **Mecanismo de acción**

El mecanismo de acción del crisaborol consiste en el bloqueo de la actividad de la fosfodiesterasa 4 (PDE), lo que da como resultado la reducción de la liberación de ciertas citoquinas específicas, incluyendo el factor de necrosis tumoral alfa, las interleucinas (IL-2, IL-4, IL-5) y el interferón gamma. Contribuye a mejorar la función de la barrera cutánea a través de las propiedades antiinflamatorias (Gómez Ulla Madrid España, 2020).

1.1.2 **Solubilidad del Crisaborol**

De acuerdo a Fantini et al., (2020), el crisaborol tiene una solubilidad con diferentes solventes entre los cuales tenemos octanol, etanol, propilenglicol, ácido oleico, miristato de isopropilo, así mismo en la patente N. 2858311 Coronado et al., (2017), nos indica que se puede trabajar con varios disolventes entre los cuales están el Transcutol® P, Hexilenglicol, Propilenglicol, polietilenglicol, Carbonato de propileno, Adipato de diisopropilo, alcohol oleílico, hidroxistearato de etilhexilo, miristati de isopropilo, ácido oleico, siendo el Transcutol el solvente que presenta una mayor solubilidad para el crisaborol.

1.2 **Dermatitis atópica**

La DA es una enfermedad cutánea crónica o recurrente se caracteriza por inflamación y picazón intensa. Su apariencia puede variar según la edad del paciente, pero prevalecen las formas de eczema. Esta afección se presenta con mayor frecuencia en personas con

antecedentes personales o familiares de las enfermedades atópicas (Dermatología et al., 2003).

Principalmente, esta condición afecta a las áreas flexibles del cuerpo, como los pliegues de los codos o las rodillas, así como el rostro, cuello además de la espalda (Guerra Tapia & González-Guerra, 2011).

La DA representa una de las afecciones dermatológicas más comunes en la edad pediátrica, con una prevalencia que oscila entre el 5% y el 20% durante la primera década de vida. Se manifiesta en la mayoría de los casos antes de los dos años de edad, y solo alrededor del 10% de los diagnósticos se realizan después de los 5 años. Se observa con mayor frecuencia en niñas, con una proporción de 1,3 niñas por cada niño afectado. La incidencia es más prominente en áreas urbanas y países desarrollados de occidente (Acón Ramírez, 2014).

1.2.1 *Dermatitis atópica en el mundo y Ecuador*

La prevalencia de la dermatitis atópica en niños pequeños ha sido informada en cifras que incluso superan el 20% en países como Estados Unidos, y su incidencia está en aumento en todo el mundo, afectando a personas de diferentes razas y ubicaciones geográficas. Aproximadamente el 65% de los pacientes desarrollan síntomas antes de cumplir un año de edad, y aproximadamente el 90% de ellos desarrollan síntomas antes de los 5 años. Algunos niños pueden superar el eczema a medida que llegan a ser adultos jóvenes, aunque su piel sigue siendo seca y sensible Stefania et al., (2019), según la International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC), en Ecuador se ha registrado que el 22,5% de los niños han experimentado o están experimentando esta afección (Analía et al., 2021).

1.3 *Abordaje terapéutico de las afecciones dermatológicas*

En el tratamiento de trastornos dermatológicos como la DA, las formas farmacéuticas

semisólidas son las más apropiadas y comúnmente utilizadas, son de uso tópico, ya que se aplican directamente sobre la piel. Los medicamentos tópicos se los preparan mezclando el principio activo con un componente inactivo llamado vehículo. La consistencia del producto final se determinará según el tipo de vehículo utilizado, pudiendo variar desde una textura densa y aceitosa hasta una ligera y acuosa. Esta característica es crucial, porque influye en la capacidad del principio activo para que permanezca en la superficie de la piel o la penetre. Dependiendo el vehículo empleado, el principio activo puede presentarse en diversas formas farmacéuticas tópicas como pomadas, cremas, soluciones, polvos y geles, así mismo van a estar disponibles en diferentes concentraciones, la elección del vehículo se basa en el área de la aplicación del medicamento, su apariencia y la conveniencia de su aplicación para lograr un efecto deseado (Jonette E. Keri, 2021).

1.4 Formas farmacéuticas semisólidas

Los geles son formas farmacéuticas semisólidas que se componen de un solvente que espesa mediante la acción de sustancias coloidales. Estos coloides conocidos como polimeros gelificantes forman la fase dispersa, mientras que el solvente líquido constituye la fase continua. Normalmente, la fase continua de los geles está compuesta por agua o soluciones hidroalcohólicas, que se denominan hidrogeles. Así mismo es posible gelificar aceites, dando lugar a los lipogeles. Además, se puede emplear polimeros gelificantes en la fase acuosa de una emulsión, desarrollando un producto conocido como crema-gel. Estos geles pueden carecer de grasa o pueden tener concentración de agua baja (Marian de Diego & Juan del Arco, 2016).

1.4.1 Ventajas y desventajas

1.4.1.1 Ventajas. Tienen gran tolerancia cuando se los aplica en la zona ya que su mayoría es a base de agua, son sencillos de retirar y pueden lavarse con facilidad, producen sensación de frescor.

1.4.1.2 Desventajas. Tienden a secarse, suelen experimentar incompatibilidad con los principios activos, por lo general, su capacidad de penetración es muy reducida.

1.4.2 Clasificación de los geles

1.4.2.1.1 Dependiendo de su comportamiento frente al agua.

1.4.2.1.2 Geles hidrofílicos o hidrogeles. Se describen como geles poliméricos hidrofílicos que tienen la capacidad de crear una estructura tridimensional. Esta red tridimensional les permite absorber una considerable cantidad de agua y aumentar significativamente su volumen sin perder su integridad. En su estado seco, estos geles poseen una textura sólida y rígida; sin embargo, cuando entran en contacto con una solución acuosa, experimentan un proceso de hinchamiento que los lleva a alcanzar su máximo grado de hidratación o índice de hinchamiento. Durante este proceso, los hidrogeles alcanzan un equilibrio fisicoquímico. Es importante destacar que la difusión del agua ocurre específicamente en los espacios que se forman entre las cadenas de hidrogel, el uso de hidrogeles ha generado un significativo interés científico, especialmente en el ámbito biomédico. Estos geles exhiben características propicias para su empleo como vehículos en la liberación controlada y selectiva de fármacos dentro del organismo. Su estructura tridimensional les concede la capacidad de retener moléculas pequeñas, lo cual los convierte en candidatos ideales para esta función. Además, gracias a su elevado contenido de agua, los hidrogeles pueden ser biocompatibles, lo que conlleva una reducción en la irritación originada por la fricción con los tejidos que entran en contacto con ellos y también ayuda a disminuir la desnaturalización de proteínas durante el proceso. Estas cualidades en conjunto hacen que los hidrogeles sean una opción prometedora para diversas aplicaciones en el campo biomédico (Ramirez et al., 2016).

1.4.2.1.3 Geles hidrófobos, oleogeles o lipogeles. Los aceites gelificantes se caracterizan por incorporar activos reológicos lipófilos, logrando una mejor termoestabilidad

y extensibilidad en comparación con los lípidos constituyentes correspondientes. En el interior de estos aceites, se dispersa el gelificante lipofílico, generalmente derivado de sílice pirogénica o bentonita lipofílica, en proporciones que oscilan entre el 2% y el 5%. Este gelificante transforma el aceite en una masa pastosa y transparente, lo que puede resultar útil para la formulación de sticks, aunque no suele presentar un interés particular en el ámbito cosmético (Ramirez et al., 2016).

1.4.2.2 Según el número de fases en que están constituidos

1.4.2.2.1 Geles monofásicos. Existen presencia de macromoléculas las cuales se reparten uniformemente en un líquido, eliminando aparentes límites entre las moléculas dispersas y el líquido circundante (Gennaro, 2003).

1.4.2.2.2 Geles bifásicos. Tienen una red de partículas pequeñas separadas, la composición de estos geles implica la presencia de dos fases líquidas que no se mezclan entre sí, generando una estructura transparente que exhibe propiedades de semisólidos (Gennaro, 2003).

1.4.2.3 Según su viscosidad. Geles: fluidos, semisólidos y sólidos.

1.4.3 Controles de calidad

Los ensayos realizados en geles implican la evaluación de diversos aspectos, como la apariencia y uniformidad, la textura y densidad, la capacidad de extenderse, pH, peso del producto final excluyendo el envase.(Fernández Montez, 2003).

La homogeneidad y morfología de la superficie de los geles son evaluadas mediante inspección visual y microscopía electrónica de barrido, respectivamente. Para conservar las morfologías de las muestras, los geles se congelan en nitrógeno líquido y luego se liofilizan, obteniendo así hidrgeles liofilizados. En cuando a los geles viscosos, es fundamental determinar el pH para mantener una calidad constante ya que muchos agentes gelificantes

tienen su comportamiento de gelificación afectado por el pH. Dado que las mediciones de pH convencionales pueden ser complicadas y poco precisas en geles viscosos, se emplean electrodos de pH especiales diseñados para este propósito, por otra parte, en relación con el contenido de alcohol en preparaciones de gel, este debe ser determinado en algunos casos. Para ello, se utilizan métodos de cromatografía de gases (GC). Por ejemplo, el gel de desoximetasona USP contienen entre un 18% y un 24% (p/p) de alcohol etílico, mientras que el gel de clorhidrato de naftifina USP contiene entre un 40% y un 45% (p/p) de alcohol etílico. En el análisis cuantitativo del gel de desoximetasona, la muestra se disuelve en metanol y se inyecta en un cromatógrafo de gases, utilizando alcohol isopropílico como estándar interno. Por otro lado, el gel de clorhidrato de naftifina se analiza usando alcohol n-propílico como estándar interno y agua como solvente diluyente (PharmaState Academy, 2018).

1.4.4 Estabilidad

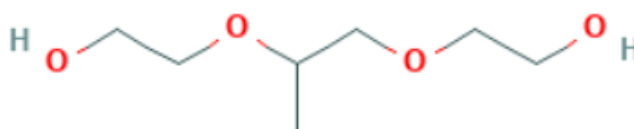
Para evaluar la estabilidad química de los fármacos en la matriz del gel, se emplean métodos analíticos que sirven como indicadores de estabilidad. Estos métodos permiten determinar si los fármacos se mantienen en un estado estable dentro del gel o si pueden degradarse o reaccionar químicamente con otros componentes del gel. Los geles, al contener agua en su matriz y ser sistemas dispersos, pueden enfrentar problemas de estabilidad física, química y microbiana. Uno de los problemas comunes es la sinéresis, un fenómeno en el cual el medio de dispersión es exprimido debido a la contracción elástica de los agentes gelificantes poliméricos, provocando la contracción del gel. Para evaluar la sinéresis, los geles se someten a un proceso de calentamiento a una temperatura más alta, seguido de un enfriamiento rápido utilizando un baño de agua helada. Posteriormente, la muestra se conserva a 4 °C durante aproximadamente una semana, y la pérdida de agua de la matriz del gel se mide mediante el pesado de la masa del gel después de la centrifugación. La ausencia de sinéresis indica una mayor estabilidad física del gel (PharmaState Academy, 2018).

1.5 Excipientes para elaboración de geles

1.5.1 Pluronic F 127

Figura 2

Fórmula estructural de Pluronic F 127



Nota. Adaptado de (Fengchen Grupo Co., 2009)

Pluronic F 127 puede contar con diferentes aspectos como el color blanco o amarillento así mismo pueda estar en forma solido cerono, escamas y liquido viscoso (Fengchen Grupo Co., 2009).

Existen diferentes polímeros para la formación de geles, uno de los más utilizados es el Pluronic F 127, conocido como poloxámero o polímero que se caracteriza por estar compuesto por tres bloques diferentes. Estos bloques constan de una cadena central hidrofóbica hecha de polipropileno, acompañada en cada lado por dos cadenas hidrofílicas de polietileno (Hernández Torres, 2019).

El poloxámero exhibe la propiedad de ser termogelificante, lo que implica que tiene la capacidad de formar un gel a una temperatura específica conocida como "temperatura de transición solución-gel" (sol-gel). Este proceso de gelificación ocurre cuando el poloxámero está presente en una concentración adecuada en una solución acuosa y su manifestación varía según el tipo particular de poloxámero utilizado. Por encima de esta temperatura de transición, el poloxámero experimenta un cambio hacia la forma de gel, mientras que, al reducir la temperatura por debajo de este punto de transición, vuelve a su estado inicial de solución, lo que implica que este proceso es termorreversible. Por ejemplo, en el caso

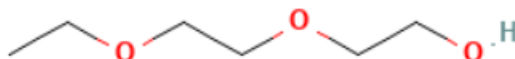
específico del poloxámero F-127, se ha observado que su temperatura de transición sol-gel es de 25°C. Durante el proceso de gelificación, el poloxámero forma estructuras llamadas micelas, lo cual se debe a su naturaleza hidrofílica-lipofílica (Hernández Torres, 2019).

Además, los poloxámeros exhiben una alta biocompatibilidad, lo que los hace seguros para interactuar directamente con los tejidos del organismo. Por consiguiente, son frecuentemente incorporados en sistemas de liberación de fármacos que emplean diversas vías de administración, tales como oral, parenteral (mediante inyección), oftálmica o tópica. Asimismo, el poloxámero cumple múltiples roles, ya que además de actuar como vehículo para el fármaco, puede desempeñar funciones como solubilizante, surfactante (o tensoactivo) y estabilizante (Hernández Torres, 2019).

1.5.2 *Transcutol*

Figura 3

Fórmula estructural del Transcutol



Nota. Adaptado de (Javadzadeh et al., 2015).

Es un líquido incoloro, con un olor suave, agradable y sabor amargo, también conocido como dietilenglicol monoetil éter es un líquido que ha tenido un extenso uso en productos cosméticos y de venta libre que se aplican tópicamente en la piel. Ha sido incorporado en varias preparaciones comerciales y desempeña un papel destacado como componente principal en diversas formulaciones. Su función principal ha sido la de actuar como cotensioactivo y potenciador de la penetración, se utiliza de manera frecuente en formulaciones tópicas, como parte de sistemas de administración dérmica de fármacos, así como en sistemas de administración transdérmica, ocular e intranasal. Se proyecta que este

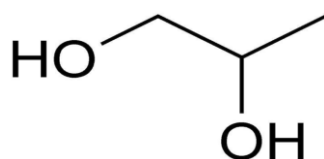
solvente continuará siendo un componente esencial en numerosos productos cosméticos y dermatológicos en un futuro próximo. Su amplia trayectoria y aplicación en distintos contextos lo convierten en una opción significativa en la industria cosmética y farmacéutica para mejorar la penetración y eficacia de diversos productos aplicados en la piel (Javadzadeh et al., 2015).

Posee una fórmula molecular de $C_6H_{14}O_3$ ($CH_3CH_2OCH_2CH_2OCH_2-CH_2OH$), siendo su denominación química 2-(2-etoxietoxi) etanol, puede disolverse en ciertos solventes ampliamente utilizados, como el etanol, el propilenglicol y el ácido oleico, pero no se mezcla de manera uniforme con aceites vegetales o minerales, además ha sido extensamente empleado en distintas formulaciones comerciales y en numerosos estudios, tanto como ingrediente principal o como excipiente activo, con el propósito de mejorar o aumentar la penetración del fármaco en esas preparaciones. Otro disolvente empleado en formulación de geles que puede reemplazar al Transcutol es el propilenglicol (Javadzadeh et al., 2015).

1.5.3 Propilenglicol

Figura 4

Estructura del Propilenglicol



Nota. Adaptado de (Bolívar, 2023)

El propilenglicol es una sustancia líquida sintética con la capacidad de absorber agua. Además de sus propiedades como humectante, también se emplea en la elaboración de compuestos de poliéster y como base en soluciones descongelantes. En diversas industrias, como la química, alimentaria y farmacéutica, se utiliza el propilenglicol como anticongelante, asimismo el propilenglicol se emplea en ciertos medicamentos para absorber el exceso de

agua y mantener la humedad en su formulación (Dionisio et al., 2018)

El propilenglicol tiene diversas aplicaciones en dermatología debido a sus propiedades beneficiosas. En concentraciones elevadas, actúa como conservante y es eficaz en la prevención y tratamiento de infecciones secundarias, es un excelente vehículo para principios activos que presentan baja solubilidad en agua o inestabilidad en soluciones acuosas. Se ha utilizado exitosamente como vehículo para antihistamínicos, barbitúricos, vitaminas A y D, paracetamol, alcaloides, esteroides, fenoles, sulfamidas, anestésicos locales y aceites volátiles, en cuanto a su acción sobre la piel, se considera una base hidrosoluble que actúa como emoliente, evitando la desecación de la epidermis en su capa córnea y protegiendo la piel de irritantes externos, es relevante destacar que en concentraciones elevadas, superiores al 40%, el propilenglicol también tiene una acción queratolítica, lo que aumenta la absorción de los principios activos (Aco Farma, 2019).

1.5.4 Agua destilada

Es un líquido incoloro, inoloro e insípido con un pH que varía entre 5.00 y 7.00, soluble en sustancias polares, utilizado como reactivo para análisis de laboratorio y en diseños de medicamentos su fórmula química es H_2O y su masa molecular es de 18.02g/mol (Roth GmbH, 2022).

1.6 Diseño experimental

Para mejorar y optimizar los procesos de fabricación, las condiciones de reacción y los métodos de análisis, es fundamental que se identifiquen las variables que ejercen una influencia significativa en el sistema y se comprenda cómo afectan. Con frecuencia, esta información no se encuentra disponible previamente y debe obtenerse mediante experimentación. Con este propósito, se elabora una lista exhaustiva de todas las variables que podrían tener un impacto en la respuesta deseada. Posteriormente, se procede a llevar a cabo una serie de experimentos en los cuales se mantienen constantes las variables que

no deben ser modificadas, se registran los valores de las variables que no pueden ser controladas y se realizan modificaciones en las demás. Esta metodología permite obtener información al comparar la variación en la respuesta entre los diferentes experimentos. No obstante, debido a los costos elevados de los experimentos y las restricciones de tiempo, resulta indispensable llevar a cabo únicamente aquellos experimentos que son absolutamente necesarios. El enfoque tradicional de variar un factor a la vez no siempre constituye la mejor opción, ya que podría requerir una cantidad excesiva de experimentos y brindar únicamente información parcial. Por ejemplo, este enfoque no permitiría revelar si existen interacciones entre distintos factores, las cuales son comunes y a veces representan los efectos más importantes en el sistema. Por lo tanto, conocer dichas interacciones resulta crucial para comprender adecuadamente el comportamiento de muchos sistemas (Ferré, 2003).

Uno de los diseños más usados a nivel de experimentación es el diseño factorial 2^2 que es considerado el diseño factorial más simple en la metodología estadística y se compone de dos factores, cada uno con dos niveles distintos. Por ejemplo, se pueden identificar los factores como A y B, con niveles denominados "alto" y "bajo". Estos factores se utilizan para representar las variables que se desean estudiar en el experimento. En este diseño, no se emplean réplicas o repeticiones de los experimentos, lo que implica que solo se realiza una única medición para cada combinación de niveles de los factores. Las unidades experimentales se obtienen mediante la formación de las cuatro posibles combinaciones de ambos factores (alto-alto, alto-bajo, bajo-alto, bajo-bajo), y posteriormente, estas combinaciones se replican n veces, siendo n un número mayor que 1. Al realizar el análisis de los resultados del experimento, los efectos de cada factor se identifican mediante su letra mayúscula correspondiente (por ejemplo, A o B), mientras que los niveles se representan con el símbolo "+" para "alto" y "-" para "bajo". Al observar las distintas combinaciones, se obtienen las respuestas o resultados asociados a cada una de ellas, permitiendo evaluar el impacto de

los factores y sus posibles interacciones en el desarrollo del experimento (Fernández & Director, 2020)

Figura 5

Modelo del diseño factorial 2²

	B(-)	B(+)
A(-)	(1)	b
A(+)	a	ab

Nota. Adaptado de (Fernández & Director, 2020)

1.7 Pruebas de liberación In Vitro (IVRT)

En la actualidad se conoce la prueba de liberación in vitro como un recurso factible para asegurar productos farmacéuticos de calidad, reflejando un impacto de diversas propiedades físicas y químicas del principio activo como del producto en sí, abarcando aspectos como la solubilidad y el tamaño de partícula del principio activo. También proporciona un indicador efectivo de la influencia combinada de las características de composición y microestructura presentes en las formas farmacéuticas semisólidas (Shah et al., 2022).

El medio de liberación se debe seleccionar de acuerdo con los requisitos del sumidero, y la membrana elegida la cual tiene que demostrar inercia, esta va a cumplir un papel importante como soporte mecánico para el semisólido sometido a prueba, tanto el medio como la membrana deben ser compatibles con la formulación y las sustancias activas para evitar una degradación y error en la prueba, así mismo es necesario tener un buen ángulo de contacto con el vehículo semisólido para facilitar la liberación sustancial, para esta liberación se encuentran disponibles diversas celdas de difusión (Shah et al., 2022).

Las celdas de difusión se categorizan por su diseño físico, estas pueden ser

horizontales, verticales o de flujo. Las celdas de difusión vertical (CDV) conocidas como celdas de Frans, se las utilizan especialmente en Pruebas in vitro de la difusión de fármacos desde formas de dosificación tópica. Estas celdas comprenden dos compartimientos separados por una membrana, denominados cámara donante y cámara receptora, ambas están reguladas a una temperatura constante. En la cámara donante, debemos colocar una capa del producto sobre la membrana, estableciendo contacto con el medio receptor en la parte inferior, una vez realizada la prueba se puede proceder a realizar el análisis del contenido de los fármacos con el equipo de cromatografía líquida de alta presión (HPLC) medio el (Derdzinski et al., 2009).

1.7.1 Membrana

Para realizar el ensayo in vitro se utiliza piel humana ya que es principal barrera de permeación de medicamentos tópicos, pero esta cuenta con un gran desafío a la hora de obtenerla y conservarla, una alternativa en estos tiempos es la piel de cerdo, esta cuenta con un extracto córneo, composición y grosor de la epidermis, contenido de lípidos y morfología general similares a la piel humana (Debandi et al., 2011).

1.8 Equipo HPLC- UV (Cromatografía Líquida De Alta Eficiencia)

Es un método empleado para la separación y análisis de componentes químicos los cuales están presentes en una mezcla. Este método hace uso de fases móviles y estacionarias las cuales no se llegan a mezclar entre sí, en conjunto con la muestra de interés. La fase móvil, es líquida llevando la muestra a través de la fase estacionaria, la cual es sólida o una película líquida soportada por un sólido inerte. Las interacciones entre fuerzas químicas y físicas de la mezcla y las fases llegan a determinar cómo los componentes se llegan a retener y separar. Los componentes con mayor afinidad se desplazan a la fase estacionaria, que los que tienen menor afinidad (Suarez & Morales, 2018).

Capítulo dos

Metodología

2.1 Materiales, equipos y reactivos

2.1.1 *Materiales*

El crisaborol se obtuvo de Octagon Chemicals Limited (Shandong, China). Gattefossé (saint-priest, Francia) proporcionó el Transcutol® P (éter monoetílico de dietilenglicol), mientras que el propilenglicol (propylene glycol) fue proporcionado por Freire Mejía Cia. Ltda. (Cuenca, Ecuador). Finalmente, el Pluronic F127 se obtuvo de Sigma-Aldrich (Barcelona, *España*).

2.2 Estudio de preformulación

2.2.1 *Búsqueda de información*

Se buscó información sobre las concentraciones del Pluronic F 127 como agente gelificante que van desde 15% a 50%, según Sheskey, (2017). Para la selección de un disolvente apropiado se usó la información obtenida de la patente 2858311 según Coronado et al., (2017) en donde detalla que el Transcutol® P brinda una buena solubilidad con el crisaborol, así mismo Sheskey, (2017) indica que el Propilenglicol tiene buena solubilidad con el crisaborol y ayuda a mejorar la penetración del fármaco a través de la piel.

2.2.2 *Diseño Factorial*

Se desarrolló un diseño factorial 2^2 para obtener cuatro fórmulas, para lo cual se usaron dos factores A y B a dos niveles, los cuales se los va a diferenciar mediante signos (+ y -) como se indica en la tabla 1. Las matrices del diseño factorial se muestran en la Tabla 2.

Tabla 1*Factores y niveles usados para el diseño factorial 2²*

Función	Factores	Niveles	%
A: Polímero	Pluronic F 127	A+	20
	Pluronic F 127	A-	23
B: Disolvente	Transcutol® P	B+	60
	Propilenglicol	B-	60

Tabla 2*Matrices de diseño factorial 2²*

Nro de ensayos	Factor A	Factor B
1	+	+
2	+	-
3	-	+
4	-	-

Nota. Combinación de factores críticos.

2.2.3 Proceso de elaboración

Para preparar los geles se pesó el crisaborol con ayuda de una balanza analítica (sartorius) y se disolvió en el cosolvente (sea Transcutol® P o propilenglicol según la mezcla correspondiente). El Pluronic F 127 se hidrata en agua a 5 °C por 24 h en refrigeración. Posteriormente, se coloca un imán giratorio en el recipiente que contiene el Pluronic F 127 hidratado y se agita hasta tener una mezcla homogénea, a continuación, se añade el crisaborol previamente disuelto en el vehículo correspondiente. Finalmente, se eliminaron las burbujas de aire utilizando un baño ultrasonido (ISOLAB).

Después de realizar las 4 formulaciones del diseño factorial se procedió a la realizar

una observación de su aspecto físico, así como una determinación de pH en el día 0 de su elaboración y después de 40 días, con el fin de seleccionar la fórmula que muestre mejores características y permanezca sin cambio significativo durante el experimento.

2.2.4 Caracterización de la formulación final

La formulación final fue caracterizada en términos de aspecto físico, pH, viscosidad y extensibilidad.

2.2.4.1 Aspecto físico. Se hizo un control cualitativo (organoléptico), registrando su aspecto líquido o viscoso, así como la apariencia: transparente, ligeramente transparente u opaco.

2.2.4.2 pH. Se utilizaron las tiras de pH indicador (chm by CHMLAB Group) así como un pHmetro Mettler Toledo calibrado.

2.2.4.3 Viscosidad. Se midió la viscosidad mediante un viscosímetro rotacional marca BDV-9S, de la serie 09241.

2.2.4.4 Extensibilidad. para realizar la prueba de extensibilidad se utiliza un juego de pesas calibradas, que van desde 1g hasta 100g, para lo cual se va aplicando progresivamente pesos en orden ascendente hasta obtener la extensibilidad máxima del producto analizado.

2.2.5 Desarrollo de método analítico para la cuantificación del crisaborol liberado

La optimización del método analítico para la cuantificación de manera precisa del principio activo Crisaborol se llevó a cabo mediante la técnica de cromatografía líquida de alta eficacia de HPLC siguiendo el proceso establecido por Sahu et al., (2020), el cual detalla las condiciones cromatográficas descritas en la Tabla 3.

El sistema de HPLC utilizado correspondió a un equipo de la marca Thermo Scientific 3000, conectado a un detector de espectrofotometría de masas amaZon speed- Bruker

Daltonics y a un detector de fotodiodos con longitud 285 nm. El modo de operación fue Isocrático, con el tiempo de inyección de 10 min. La fase móvil estuvo compuesta por una mezcla de acetonitrilo y agua 70/30 v/v con una temperatura de 25° C, una velocidad de flujo 0.75 mL/min. Para el análisis se utilizó una columna de la marca Kromasil Classic, su longitud 250 mm, un diámetro de 4,6 mm, tamaño de partícula de 5 µm. Finalmente, los datos cromatográficos fueron recolectados y procesados con el software compass DataAnalysis de Bruker, el cual está integrado en el sistema operativo del equipo.

2.2.5.1 Elaboración de Solución madre

Pesamos 10 mg de crisaborol en un vaso de precipitación de 25 mL, se disolvió el crisaborol con acetonitrilo puro, se le sónico durante 10 min, luego se trasvasó a un balón de aforo de 10 mL y se aforó con acetonitrilo, se procedió a sonicar por 5 min para obtener la solución madre final. A partir de la solución madre se realizaron las diluciones para la curva de calibrado de 0.5 a 100 ug/mL.

Tabla 3

Condiciones para la cuantificación del principio activo en el gel plurónico por medio del equipo de HPLC

Parámetros instrumentales	Condiciones
Fase móvil	Acetonitrilo: Agua (70:30) v/v
Velocidad de flujo	0.75 mL/min
Modo de operación	Isocrático
Volumen de inyección	10 µl
Temperatura	25° C
Detector UV	285 nm
Curva de calibrado	0.5 a 100 ug/mL

2.2.6 Evaluación de la liberación del fármaco

Para evaluar la liberación del fármaco a partir del gel se procedió a utilizar 2 celdas

de Franz, donde se colocó muestras de 300 mg de gel por duplicado, para lo cual se llenó las celdas de Franz con el fluido receptor ACN: agua 70:30 v/v, se modificó los valores del equipo con una agitación de 500 rpm \pm 5, temperatura 32 °C \pm 0,5 y agitación, colocamos la membrana de Nylon 0,45 micras μ m en medio de las tapas de las celdas, una vez montadas las cámaras se procedió a recoger alícuotas en los tiempos de muestreo establecidos en la Tabla 4 y a determinar la concentración de fármaco en cada una de ellas utilizando el método de HPLC descrito en el apartado 2.2.5.

Las condiciones de liberación se detallan a continuación en la Tabla 4.

Tabla 4

Condiciones para el desarrollo del método IVRT por Celdas de Franz

Medio receptor	Agua: ANC (30:70 v/v)
Volumen de la celda	14 ml
Área de difusión	1 cm ²
Membrana	Nylon 0,45 micras μ m
Agitación	500 rpm \pm 5
Temperatura	32 °C \pm 0,5
Cantidades sembradas del gel	300 mg
Volumen de muestreo	300 μ l
Tiempo de muestreo	15 – 30 min, 1-2-4- 7-10- 22- 26- 30- 34 h

Para la elaboración del fluido receptor necesitamos un balón de aforo de 100 mL, en el cual colocamos primeramente 70 mL de ACN, aforamos con 30 mL de agua grado HPLC completando el volumen del balón, procedemos a sonicar el fluido por 15 min para que se homogenice con más exactitud.

Capítulo tres

Resultados y Discusión

3.1 Diseño Factorial

Se realizaron 4 formulaciones (Tabla 5) a partir del diseño factorial, las cuales fueron evaluadas mediante inspección visual y determinación de pH. Se pudo observar que la fórmula 1 y 3 presentan un aspecto mucho más fluido en comparación a la fórmula 2 y 4, las cuales tiene una consistencia más viscosa, en donde podría determinar que el uso del propilenglicol es el responsable de mejorar la viscosidad en las formulaciones antes mencionadas.

Tabla 5

Diferentes mezclas obtenidas con el diseño factorial

COMPONENTES	F1	F2	F3	F4
Crisaborol	0.8	0.8	0.8	0.8
Pluronic F 127	20	20	23	23
Transcutol® P	60	–	60	–
Propilenglicol	–	60	–	60
Agua	19.2	19.2	16.2	16.2

Los resultados de la caracterización de las 4 formulaciones en el tiempo 0 de su elaboración y después de 40 días se describen en la Tabla 6.

Las 4 mezclas elaboradas contaron con diferentes características entre las cuales tenemos el color, aspecto y pH, desde el día 0 de elaboración hasta el día 40. La mezcla 1 presentó un color transparente, aspecto líquido y su pH de 6.02 en el día 0 y en el día 40 aumento a 6,21. La mezcla 2 tuvo un color transparente, un aspecto ligeramente viscoso en el día 0 y en el día 40 liquido, un pH de 5,04 en el día 0 y al día 40 aumentó a 5,14. La mezcla

3 presentó un color transparente, su aspecto líquido, pH de 5,08 en el día 0 y en el día 40 se elevó a 5,13. Finalmente, la mezcla 4 mostró un color transparente, aspecto ligeramente viscoso y pH de 5,82 en el día 0 y para el día 40 aumento a 5.94. Durante el tiempo de evaluación se observó que las mezclas contaron con un color y pH adecuado para la aplicación tópica, pero cuentan con diferentes viscosidades, por lo tanto, se eligió la mezcla 4 como formula final ya que cuenta con mejores características tanto físico químicas como organolépticas, siendo ligeramente viscoso y manteniendo esta consistencia desde el día 0 hasta el día 40 este parametro es muy importante a considerar ya que su forma de aplicación de esta formulacion es la via tópica.

Tabla 6

Evaluación de las formulaciones obtenidas mediante el diseño factorial.

	F1		F2		F3		F4	
	T0	T 40	T0	T 40	T0	T 40	T0	T 40
Color	Transpar ente	transpar ente	transpar ente	Transpar ente	Transpar ente	Transpar ente	Transpar ente	Transpar ente
Aspe cto	Liquido	Liquido	Ligeram ente viscoso	Liquido	Liquido	Liquido	Ligeram ente	Ligeram ente viscoso
pH	6.02	6,21	5,04	5,14	5,08	5,13	5,82	5,94

3.2 Formulación final

La fórmula de composición del gel final se encuentra descrita en la Tabla 7. Esta formulación presentó un color transparente y aspecto ligeramente viscoso.

Los componentes utilizados para la formulación del gel final, tales como el crisaborol, el Pluronic F 127, el propilenglico y el agua cumplen diferentes roles que afectan tanto a las propiedades físicas como organolépticas del producto final. El crisaborol al 0,8% un inhibidor de la fosfodiesterasa 4, su función es de antiinflamatorio y puede influir en la estabilidad del

gel, el Pluronic F 127 a concentración del 23% actúa como polímero gelificante, el cual proporciona una buena consistencia al gel, su concentración afectará significativamente a la viscosidad y capacidad de retención del agua. El propilenglicol al 60% cumple con la función de disolvente solubilizando al crisaborol, adicionalmente el propilenglicol ayuda a la humectación de piel y potencia la capacidad de penetración del crisaborol en la piel por su alta concentración. Por último, el agua sirve como vehículo del producto final y proporciona un medio para la solubilización del polímero.

Tabla 7

Fórmula de composición de la formulación final

Formulación final	
Componentes	%
Crisaborol	0.8
Pluronic F 127	23
Propilenglicol	60
Agua	16.2

3.3 Caracterización de la formulación final

La formulación final presentó un valor de pH de 5,94, el cual es adecuado para su aplicación en la piel, según el estudio de (Beltrán & Amaya, 2016) nos indican que el rango de pH de la piel humana es de 4,5 a 6,5. Estos parámetros son similares al pH ligeramente ácido de la piel, haciéndolos menos irritables y más biocompatibles (Karana & Rognoli, 2014).

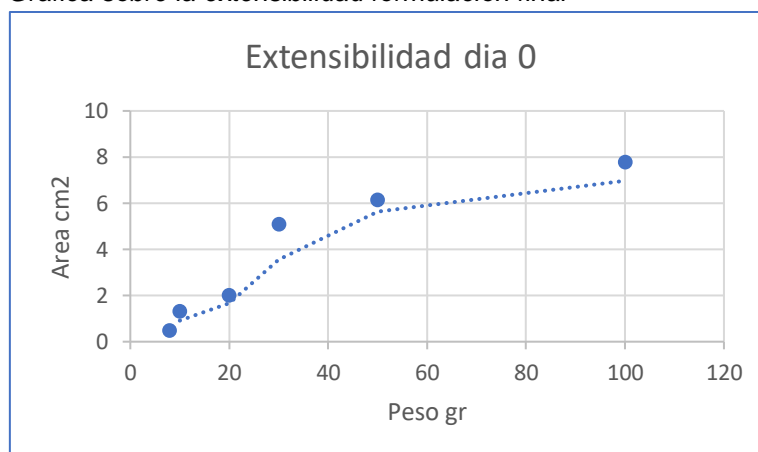
En cuanto a la viscosidad, la formulación mostró un valor de 96.6 mPa.S a temperatura ambiente (25°C). Este parámetro le confiere a la formulación una consistencia moderada y ligeramente viscosa. Otros estudios incluyendo Francisco et al., (2023) han mostrado geles plurónicos, cuya viscosidad aumenta con relación a la temperatura y el tiempo llegando así a una media de 366.7 mPa.S a 25°C, resultado que evidencia una diferencia significativa que puede ser atribuido al alto contenido de

propilenglicol, el mismo que fue necesario para solubilizar el fármaco.

El resultado del ensayo de extensibilidad de la formulación final fue de 7,78 cm², un parámetro bastante bueno para este tipo de formulaciones, ya que indica que el producto podría ser fácilmente aplicado en la piel. Estudios previos (Espinoza et al., 2020), explican que la extensibilidad en productos tópicos es un criterio importante a tener en consideración. Este parámetro está estrechamente relacionado con la viscosidad, la formulación final cuenta con una ligera viscosidad, el cual puede extenderse con gran facilidad sobre la piel, sin aplicar mucha fuerza, esto ayudaría a mejorar la experiencia sensorial de los pacientes con afecciones de la piel.

Figura 6

Grafica sobre la extensibilidad formulación final



3.4. Cuantificación del Crisaborol

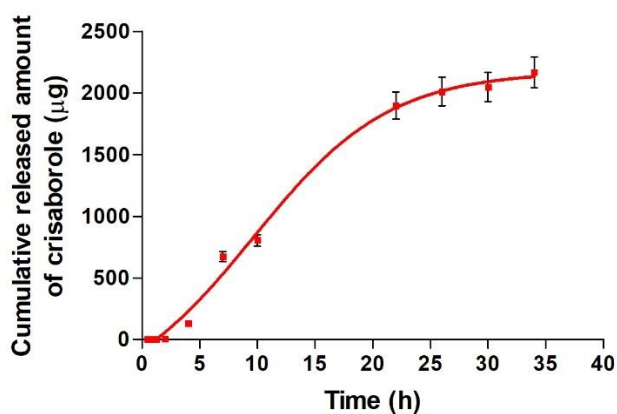
Finalmente, se determinó el contenido de fármaco utilizando el método analítico de HPLC. Este método fue optimizado en términos de linealidad con diluciones de 0.5 a 100 µg/mL, mostrando una linealidad con un r² de 0.9991, lo cual sugiere que el método es fiable. La formulación mostró un contenido de fármaco de 95%.

3.5. Evaluación de la liberación de fármaco a partir del gel plurónico.

El estudio de liberación del gel plurónico cargado con crisaborol mostró que este producto es capaz de liberar en su totalidad el fármaco incorporado, constituyendo así un vehículo apropiado para la administración tópica de crisaborol (Figura 7). Al finalizar el experimento este gel liberó el 100% del fármaco, a su vez, al realizar un análisis de la cinética de liberación ajustando los datos experimentales con diferentes modelos se logró determinar que el fármaco se libera siguiendo una cinética sigmoidea de Boltzmann con un r^2 0.99. Este modelo se caracteriza por mostrar una fase inicial de liberación lenta o insignificante durante las primeras 6 horas, seguida de una segunda fase de liberación rápida o controlada.

Figura 7

Liberación del crisaborol a partir del gel formulado



Conclusiones

El empleo de un diseño factorial 2^2 proporcionó una evaluación efectiva del impacto de dos variables independientes como las concentraciones del Pluronic F127 que se utilizaron y el tipo de disolvente.

De las cuatro formulaciones obtenidas por el diseño factorial 2^2 , se seleccionó la formulación 4 con un 23% de Pluronic F 127 como polímero gelificante y 60% de propilenglicol como disolvente del fármaco, ya que mostró mejores características de consistencia, viscosidad y pH, las cuales se mantuvieron estables en el tiempo de estudio.

La formulación final presentó características apropiadas de apariencia, pH, viscosidad, extensibilidad y contenido de fármaco para su aplicación tópica en piel.

La formulación final fue capaz de liberar el fármaco incorporado en un 100% siguiendo una cinética sigmoidea de Boltzmann, demostrando ser un vehículo apropiado para la administración tópica de crisaborol.

Recomendaciones

Se recomienda la aplicación de un diseño factorial, en donde se pueda jugar con mayores proporciones del polímero Pluronic F 127, con la finalidad de mejorar la viscosidad de los geles.

Se recomienda someter a las fórmulas obtenidas por el diseño factorial a tiempos de estabilidad mayores a los de este ensayo, de manera que se puedan obtener datos en relación al efecto que puede tener el tiempo con las características fisicoquímicas y organolépticas sobre los productos.

Se recomienda adicionar estudios de de estabilidad acelerada.

Referencias

- Aco Farma. (2019). *Fichas de Información Técnica- Propilenglicol*.
- Acón Remírez, E. (2014). *DERMATOLOGIA suMMARY*.
- Akama, T., Baker, S. J., Zhang, Y. K., Hernandez, V., Zhou, H., Sanders, V., Freund, Y., Kimura, R., Maples, K. R., & Plattner, J. J. (2009). Discovery and structure-activity study of a novel benzoxaborole anti-inflammatory agent (AN2728) for the potential topical treatment of psoriasis and atopic dermatitis. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 19(8), 2129–2132. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2009.03.007>
- Beltrán, D., & Amaya, C. (2016). *Formulación de un gel a base de aloe vera y aceite de lavanda como posible alternativa en lesiones de la piel causadas por radiaciones solares*.
<https://repository.udca.edu.co/flip/index.jsp?pdf=/bitstream/handle/11158/5087/PROYECTO%20FINAL%20EMPREDIMIENTO.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Bolívar, G. (2023, June 27). *Propilenglicol: qué es, propiedades, riesgos y usos*.
<https://www.lifeder.com/propilenglicol/>
- Coronado, D. J., Imbert, D. C., Lee, C. E., Merchant, T., & Yep, S. Z. (2017). *Formulaciones Farmacéuticas tópicas para el tratamiento de afecciones relacionadas con inflamación* (Patent 2 858 311).
- Debandi, M. V, François, N. J., & Daraio, M. E. (2011). Evaluación de distintas membranas para la liberación in vitro de principios activos anticelulíticos. *ACI*, 2(2), 97–105.
- Derdzinski, K., Ewing, G., Flynn, G., Maibach, H., Marques, M., Rytting, H., Shaw, S., Thakker, K., & Yacobi, A. (2009). *Topical and Transdermal Drug Products*.
<https://bit.ly/3P0gYhf>

Dermatología, C., Méndez-cabeza Velázquez, J., Alache Zúñiga, H., & Cerrada Cerrada, E. (2003). EN COLABORACIÓN. *MEDIFAM*, 13, 75–84.

Dionisio, K. L., Phillips, K., Price, P. S., Grulke, C. M., Williams, A., Biryol, D., Hong, T., & Isaacs, K. K. (2018). Data Descriptor: The Chemical and Products Database, a resource for exposure-relevant data on chemicals in consumer products. *Scientific Data*, 5. <https://doi.org/10.1038/SDATA.2018.125>

Espinoza, L. C., Vera-García, R., Silva-Abreu, M., Domènech, Ò., Badia, J., Rodríguez-Lagunas, M. J., Clares, B., & Calpena, A. C. (2020). Topical Pioglitazone Nanoformulation for the Treatment of Atopic Dermatitis: Design, Characterization and Efficacy in Hairless Mouse Model. *Pharmaceutics* 2020, Vol. 12, Page 255, 12(3), 255. <https://doi.org/10.3390/PHARMACEUTICS12030255>

Fantini, A., Demurtas, A., Nicoli, S., Padula, C., Pescina, S., & Santi, P. (2020). In Vitro Skin Retention of Crisaborole after Topical Application. *Pharmaceutics* 2020, Vol. 12, Page 491, 12(6), 491. <https://doi.org/10.3390/PHARMACEUTICS12060491>

Fengchen Grupo Co. (2009). *Poloxámero 407 más 188 BP EP USP CAS 9003-11-6 Fabricantes y proveedores - Precio - Fengchen*. Poloxámero 407. <https://bit.ly/3wy1QBn>

Fernández Montez, E. A. (2003). *Control de calidad*. <https://bit.ly/3OZHszh>

Fernández, S., & Director, B. (2020). *DISEÑO DE EXPERIMENTOS: DISEÑO FACTORIAL Memoria y Anexos Autor*.

Ferré, J. (2003). *EL DISEÑO FACTORIAL COMPLETO 2 2*.

Francisco, P., Neves Amaral, M., Neves, A., Ferreira-Gonçalves, T., Viana, A., Catarino, J., Faisca, P., Simões, S., Perdigão, J., Charmier, A., Gaspar, M., & Reis, C. (2023).

Pluronic® F127 Hydrogel Containing Silver Nanoparticles in Skin Burn Regeneration: An Experimental Approach from Fundamental to Translational Research. 9, 200.
<https://doi.org/10.3390/gels9030200>

Gennaro, A. R. (2003). Citrato de Tamoxifeno. *Remington Farmacia*, v. 1, 1643.

Gómez Ulla Madrid España, D. (2020). Evaluación positiva de medicamentos: enero, febrero y marzo de 2020. *Sanid. Mil*, 76(3), 1887–8571.
<https://doi.org/10.4321/S1887-85712020000300006>

Guerra Tapia, A., & González-Guerra, E. (2011). *Dermatitis atópica*.

Hernández Torres, J. E. (2019). *CyD*. <https://bit.ly/4bQRvR0>

Javadzadeh, Y., Adibkia, K., & Hamishekar, H. (2015). Transcutol® (diethylene glycol monoethyl ether): A potential penetration enhancer. *Percutaneous Penetration Enhancers Chemical Methods in Penetration Enhancement: Modification of the Stratum Corneum*, 195–205. https://doi.org/10.1007/978-3-662-47039-8_12/TABLES/1

Jonette E. Keri. (2021). *Tratamiento de los trastornos cutáneos - Trastornos de la piel - Manual MSD versión para público general*. <https://msdmnls.co/3wyjyEC>

Karana, E., & Rognoli, V. (2014). Materials Experience: Fundamentals of Material and Design - (export cit.). In *Elsevier*. <https://bit.ly/3UVMvo0>

Marian de Diego, & Juan del Arco. (2016). *Geles*.
<https://botplusweb.farmaceuticos.com/documentos/2016/11/29/104989.pdf>

Mayor Iburguren, Dr. A. (2021). *Crisaborole: ¿una nueva crema para dermatitis atópica?* | *Live-Med*. <https://bit.ly/48sUtZ6>

- McDowell, L., & Olin, B. (2019). Crisaborole: A Novel Nonsteroidal Topical Treatment for Atopic Dermatitis. *The Journal of Pharmacy Technology : JPT : Official Publication of the Association of Pharmacy Technicians*, 35(4), 172–178.
<https://doi.org/10.1177/8755122519844507>
- PharmaState Academy. (2018). *PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD PARA GELES - PharmaState Academy*. <https://bit.ly/3SNsFZq>
- PubChem. (2023). *Crisaborole | C14H10BNO3 | CID 44591583 - PubChem*. PubChem.
<https://bit.ly/3SNmHlc>
- Ramirez, A., Luis Benítez, J., Rojas De Astudillo, L., Rojas De Gáscue, B., Ftir, S., & And, T. (2016). Materiales polimeros de tipo hidrogeles: revisión sobre su caracterización mediante ftir, dsc, meb y met. *Revista Latinoamericana de Metalurgia y Materiales*, 36(2), 108–130. <https://bit.ly/3uOUfxy>
- Roth GmbH, C. (2022). *SECCIÓN 1: Identificación de la sustancia o la mezcla y de la sociedad o la empresa 1.1 Identificador del producto*. <https://bit.ly/3lgiS9x>
- Sahu, P. K., Panda, J., Yantapalli, V. V. J. K., & Piratla, L. L. M. (2020). Stress testing of crisaborole by a novel stability indicating RP-HPLC method. *SN Applied Sciences*, 2(4), 1–7. <https://doi.org/10.1007/S42452-020-2276-4/TABLES/4>
- Shah, V. P., Simona Miron, D., Ştefan Rădulescu, F., Cardot, J. M., & Maibach, H. I. (2022). In vitro release test (IVRT): Principles and applications. *International Journal of Pharmaceutics*, 626, 122159. <https://doi.org/10.1016/J.IJPHARM.2022.122159>
- Sheskey, P. J. (2017). *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (8^o edition). Journal.
<https://bit.ly/48AW1Ah>

Suarez, D., & Morales, Y. (2018). PRINCIPIOS BÁSICOS DE LA CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA DE ALTO RENDIMIENTO PARA LA SEPARACIÓN Y ANÁLISIS DE MEZCLAS BASIC PRINCIPLES OF HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY FOR THE SEPARATION AND ANALYSIS OF MIXTURES. *América Revista Semilleros: Formación Investigativa*, 4.

Winfred Frazier, N. B. (2020). *Atopic Dermatitis: Diagnosis and Treatment - PubMed*.

<https://bit.ly/49MYmJp>