

## Formulación y estudio de liberación de una microemulsión en gel de difenhidramina

David Alberto García Estrada (1), Marco Antonio Ramírez Morales (2)

1 Químico Farmacéutico Biólogo, Universidad de Guanajuato | Dirección de correo electrónico: alber\_dge@hotmail.com

2 Departamento de Farmacia, División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato |  
Dirección de correo electrónico: [marco.ramirezmo@hotmail.com](mailto:marco.ramirezmo@hotmail.com)

### Resumen

En el presente trabajo se formuló una forma farmacéutica semisólida llamada microemulsión, la cual se caracteriza por permitir una liberación controlada por aplicación tópica. Se decidió utilizar como principio activo la Difenhidramina, que es un antihistamínico H1, que actúa inhibiendo el enrojecimiento y la irritación. Aunque el medicamento, es conocido, en el mercado nacional no existe esta forma de administración, lo cual lo convierte en objetivo deseable. Al término del presente trabajo, y teniendo en cuenta los ensayos realizados y algunas pruebas de estabilidad, se concluye que se logró el objetivo de formular una nueva forma farmacéutica para la difenhidramina.

### Abstract

In this paper we made a call microemulsion semisolid dosage form, which is characterized by allowing a controlled release topical application. We decided to use as active ingredient diphenhydramine, a H1 antihistamine, which inhibits the redness and irritation. Although the drug is known, in the domestic market there is this form of management, which makes it desirable goal. At the end of this work, and taking into account tests carried out and some stability tests, we conclude that the objective of formulating a new dosage form for diphenhydramine was achieved.

### Palabras Clave

Microemulsión en gel; Difenhidramina; Antihistamínico H1; Liberación controlada.

## INTRODUCCIÓN

Se define a la microemulsión como “un sistema de agua, aceite y anfífilos (anfipático) cada uno, es una solución ópticamente isotrópica y termodinámicamente estable” [1].

Una microemulsión es una formulación nanométrica en la cual el principio activo está disperso en una mezcla de agua, aceite y surfactante, frecuentemente en combinación con un co-surfactante, y es ópticamente clara, estable, contiene partículas con diámetros de 100 nm o menos [2,3,4].

La incorporación de la microemulsión a una matriz de gel, provee una oportunidad para obtener propiedades comparables con los hidrogeles. Los geles de microemulsión pueden incrementar la permeabilidad de algunas drogas [3].

La difenhidramina se usa para aliviar el enrojecimiento, irritación, picazón y lagrimeo de los ojos, así como los estornudos y la secreción nasal, causados por la fiebre del heno, las alergias o el resfriado común. También se usa para aliviar la tos ocasionada por irritaciones menores de la garganta o las vías respiratorias [4].

La difenhidramina actúa al bloquear el efecto de la histamina a nivel del receptor transmembranal H1. El efecto resultante es una reducción de la contracción del músculo liso, haciendo que la difenhidramina sea una opción frecuente en el tratamiento de la rinitis alérgica, urticaria, cinetosis, así como la picadura de insectos [5].

Tomando en cuenta las propiedades de la difenhidramina como la anestesia local, el alivio del picor, se decidió formular una microemulsión en gel para su administración transdérmica de difenhidramina y estudiar su permeabilidad en piel en in vitro.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Formulación de placebos

#### Fase oleosa

- Aceite\*, 4%
- Polietilenglicol 400, 21%

#### Fase acuosa

- Tween 80, 30%
- Agua 25%

#### Matriz

- Carbómero 940, 1%
- Agua, 19%

\*Los aceites utilizados fueron: miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo y ácido oleico.

La preparación se realiza a partir de dos partes, la obtención de la microemulsión y a su vez la preparación de la matriz para la Microemulsión.

Para preparar la microemulsión, se adiciona la fase acuosa a la fase oleosa y se agita hasta formar la emulsión a 1150 rpm y se continúa con la agitación por unos 10 min.

La preparación de la matriz se lleva a cabo, tamizando el carbómero 940 y posterior hidratación con la cantidad de agua indicada, finalmente se ajustar el pH con trietanolamina de ser necesario.

Una vez preparadas la microemulsión y la matriz, se adiciona la microemulsión a la matriz con agitación magnética hasta la integración de la microemulsión.

### Formulación del medicamento

El procedimiento para la formación de la microemulsión y de la matriz, no sufre mayor cambio, sin embargo la difenhidramina, se disuelve en el agua, y se procede a la formación de la microemulsión.

Una vez preparadas por separado la microemulsión y la matriz, se adiciona la microemulsión a la matriz en agitación magnética hasta la integración de la microemulsión.

### Pruebas de estabilidad

#### Inspección visual

Las fórmulas de gel preparadas se examinaron la claridad óptica, la fluidez, homogeneidad y la separación de fases (sinéresis).

#### Medición de pH

El pH se mide preparando una solución acuosa al 5% p/p de cada uno de los geles preparados. Las

soluciones se preparan disolviendo 1 g de cada fórmulas de gel en 19 g de agua doblemente destilada usando un agitador magnético.

#### *Prueba de extensibilidad*

Se colocan 2 g de muestra en el centro una placa de vidrio sobre la cual se coloca otra placa de vidrio de peso definido, y deja caer sobre la placa anterior a una distancia promedio de 0.5 cm, con lo cual se expande la muestra colocada, se mide el diámetro obtenido a los 5 min de haber dejado caer la placa de vidrio.

#### *Estabilidad termodinámica*

Para evaluar la estabilidad termodinámica se prepararon los geles y se llevó a cabo los siguientes ensayos:

- *Prueba de esfuerzo en centrífuga*

Los geles preparados se centrifugaron a 6000 rpm durante 30 min y luego se examinaron para la licuefacción y separación de fases.

- *Ciclo de refrigeración-calefacción*

Las microemulsión en gel preparadas, se somete a un total de 3 ciclos completos, consistiendo cada ciclo de 24 horas a 5°C seguido por 24 horas a 37°C.

- *Estudio de liberación in vitro*

Se montó una simulación del sistema de Franz el cual se utiliza para los estudios de liberación del fármaco. Se utilizan 2 g de microemulsión en gel se aplica sobre la superficie de membrana de manera uniforme. La membrana se sujeta entre la donante y la receptora de la celda de difusión. La cámara receptora se rellena con una solución de tampón de fosfatos-hidróxido de sodio (pH 7.4) recién preparado y se agita mediante un agitador magnético. Las muestras se recogen en intervalo de tiempo adecuado y se analizan para cuantificar el contenido de fármaco por UV.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### *Inspección visual*

Las formulaciones de gel preparadas son claras, translúcidas, homogéneas y con una viscosidad característica de un gel.

### *Medición de pH*

El pH de las tres muestras es de 5.

### *Prueba de extensibilidad*

El diámetro de la muestra 1 (palmitato de isopropilo) fue de 4.5 cm, muestra 2 (miristato de isopropilo) fue de 4.8 cm y la muestra 3 (ácido oleico) fue de 5.8 cm.

### *Estabilidad termodinámica*

- *Prueba de esfuerzo en centrífuga*

A pesar de las condiciones a las cual se llevó el ensayo, se mantuvo intacta las muestra de microemulsión en gel.

- *Ciclos de estabilidad térmica*

Las microemulsiones en gel no hay cambios en la consistencia de las muestras, pero si hay cambios en la coloración a bajas temperaturas, ya que pasaron de ser transparentes a ser más blancas, pero este cambio de color se revierte al pasar nuevamente a temperatura ambiente.

- *Estudio de liberación in vitro*

Se obtuvo primeramente una curva de calibración con diferentes concentraciones de difenhidramina con buffer de fosfatos-hidróxido de sodio pH 7.4, y se obtuvo que la ecuación de la recta es:

$$y = 1.3783x + 0.0054$$

$$R^2 = 0.9978.$$

Los estudios se realizaron por triplicado a tiempos determinados, en tres muestras que se diferencia por el aceite que contiene cada una; la muestra 1 (palmitato de isopropilo), muestra 2 (miristato de isopropilo) y muestra 3 (ácido oleico), los resultados se muestran en la Imagen 1.

Los resultados de apariencia nos sugiere la obtención de una microemulsión, puesto que I. Danielsson [1], indica que deben ser translúcidas y claras a comparación de una emulsión, ya que estas últimas no son translúcidas y son turbias [3].

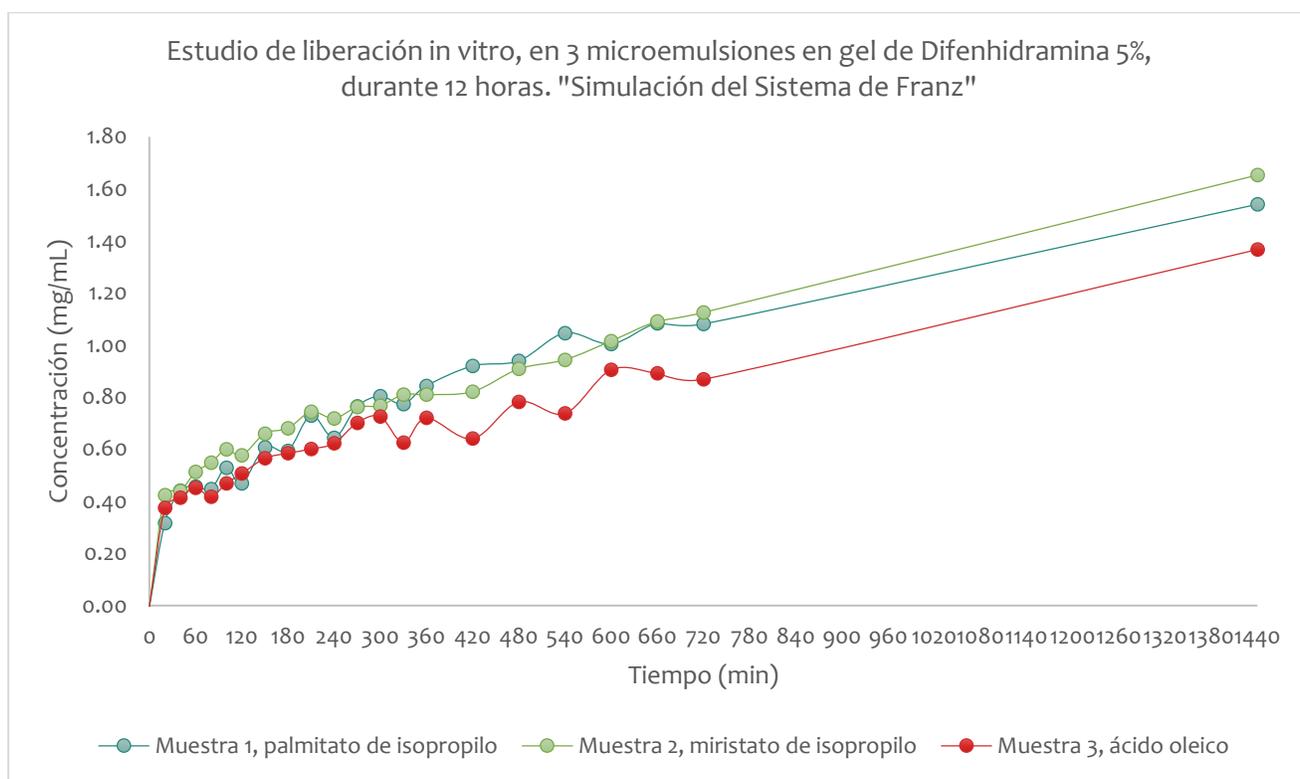
El pH obtenido en las muestras, así como los diámetros de la prueba de extensibilidad, nos indican que la formulación es adecuada para aplicarse de manera tópica, ya que las formulaciones tópicas deben tener un pH promedio de 5-6 [5,6,7].

Las pruebas de estabilidad térmica, muestran que las propiedades físicas de las formulaciones realizadas se mantienen. El único cambio apreciable, pero reversible, es un cambio de coloración de la muestra 1 y 2 a bajas temperaturas.

Los estudios de liberación *in vitro* nos muestran una liberación constante, ya que se mantienen por más de 12 horas, las cuales por definición, son las que debe cumplir un medicamento de liberación controlada.

Comparando las tres formulaciones, la muestra 2 (miristato de isopropilo) presenta una mayor estabilidad en la liberación.

IMAGEN 1: Grafico de los resultados obtenidos en el Espectrofotómetro UV-Visible, de los tres Sistemas de Franz, de las muestras 1-3.



## CONCLUSIONES

En el presente trabajo, se llevó a cabo de forma satisfactoria la formulación de una microemulsión en gel de difenhidramina, con propiedades físicas y termodinámicas aceptables.

De las diferentes formulaciones, se destaca la que utiliza miristato de isopropilo, ya que muestra el mejor perfil de liberación *in vitro*.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen la apreciable ayuda de las siguientes personas: Dra. Edith Martínez Alcaraz, Ing. Víctor Picón Rangel, M.C. Kari Sánchez y Dra. Citlalli Contreras Romo.

## REFERENCIAS

- [1] Danielsson I., Lindman B. (1981). The definition of a microemulsión. *Colloids and Surfaces* 3, 391-392.
- [2] Shinoda K., Lindman B. (1987). Organised surfactant systems: microemulsiones. *Langmuir* 3, 135-149.
- [3] Hoar T.P., Shulman J.H. (1943). Transparent water-in-oil dispersions: the oleopathic hydromicelle. *Nature* 152, 102-103.
- [4] Montes M.J., Flores F.J., Barrón E.A. (2005). "Histamina, receptores y antagonistas». *Rev Med Hosp Gen Mex* 68 (3): 104-109.
- [5] Schade H, Marchionini A. (1928). Der Säuremantel der Haut (nach Gaskettenmessungen). *Klin Wochenshr* 7:12-14.
- [6] Tronnier H., Bussius H. (1961) Ober die Zusammenhänge zwischen dem pH-wert der Haut and ihrer Alkalinisationsfähigkeit. *Z. Haut Geschlechtskr* 30:177-195.
- [7] Marchionini A., Schmid R. (1938). Säuremantel der Haut und Bakterienabwehr, III. Mitteilung. Über die regionäre Verschiedenheit des Bakterienwachstums auf der Haut-oberfläche. *Klin Wochenschr* 170:773-775.