

9201



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
"CUAUTITLAN"

"Relación de la Irritación Intradermica Provocada
por Alcoholes de Bajo Peso Molecular con
sus Propiedades Superficiales".

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA

P R E S E N T A :
SILVIA CRUZ GARCIA

DIRECTOR DE TESIS
M. en F. Ma. de Jesús Martínez G.

Cuautitlán Izcalli, Edo. de México

1990

FALLA DE ORIGEN



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

LISTA DE TABLAS.....	iv
LISTA DE FIGURAS.....	vii
LISTA DE ECUACIONES.....	xi
SIMBOLOGIA.....	xiii
I. INTRODUCCION.....	1
II. OBJETIVOS.....	7
III. MARCO TEORICO.....	9
3.1. Disolventes usados en Formulaciones de Productos Parenterales.....	10
3.2. Vía de Administración Intradérmica...	11
3.2.1. Absorción.....	12
3.2.2. Factores que afectan la Absor- ción.....	12
3.2.3. Factores que afectan la Biodis- ponibilidad.....	13
3.2.4. Factores Fisicoquímicos del Principio Activo que afectan la Biodisponibilidad.....	14

3.2.5. Factores biológicos que afectan la absorción del fármaco.	14
3.3. La irritación vista como un fenómeno interfásial.....	16
3.3.1. Reacción Inflamatoria.....	18
3.4. Fenómenos de Superficie.....	22
3.4.1. Ecuación de adsorción de Gibbs	25
3.5. Ecuaciones de estado no ideal.....	28
3.5.1. Ecuación de Cassel y Formatecher.....	31
3.5.2. Ecuación de Temkin.....	32
3.5.3. Ecuación de von Szyskowski...	34
IV. PARTE EXPERIMENTAL.....	35
4.1. Pruebas de Irritación Intradérmica.	35
4.1.1. Materiales.....	35
4.1.2. Reactivos.....	36
4.1.3. Material Biológico.....	36
4.1.4. Procedimiento.....	37
4.2. Ecuaciones Utilizadas.....	44

V. RESULTADOS Y DISCUSION	48
5.1. Parámetros Fisicoquímicos calculados para las soluciones acuosas de los alcoholes estudiados	49
5.2. Variación de la Tensión y Presión su perficial con la concentración de so luto	55
5.3. No idealidad	59
5.4. Ecuación de Cassel	60
5.5. Ecuación de Temkin	64
5.6. Ecuación de von Snyzkowski	68
5.7. Energía libre de Adsorción	73
5.8. Irritación Intradérmica provocada por las soluciones acuosas de los al coholes estudiados	78
5.8.1. Pruebas de Irritación Intra- dérmica	78
5.8.2. Paracoro	92
5.9. La irritación Intradérmica vista co mo un fenómeno de superficie	94
VI. CONCLUSIONES	98
VII. BIBLIOGRAFIA	101

LISTA DE TABLAS

	Pag.
1.- Tensión Superficial de los alcoholes estudiados a diferentes concentraciones, tomados como referencia.....	24
2.- Concentraciones preparadas de las soluciones acuosas de los alcoholes usados en las pruebas de Irritación Intradérmica...	39
3.- Evaluación de la Irritación.....	42
4.- Parámetros Fisicoquímicos calculados para las coluciones de Metanol-Agua.....	50
5.- Parámetros Fisicoquímicos calculados para las soluciones de Etanol-Agua.....	51
6.- Parámetros Fisicoquímicos calculados para las coluciones de Propanol-Agua.....	52
7.- Parámetros Fisicoquímicos calculados para las soluciones de Isopropanol-Agua.....	53
8.- Parámetros Fisicoquímicos calculados para las celuciones de Terbutanol-Agua.....	54
9.- Resultados de la regresión lineal de las gráficas obtenidas por la ecuación de Cassel.....	63

	Pag.
10.- Resultados de la regresión lineal de las gráficas obtenidas por la ecuación de Temkin.....	67
11.- Resultados de la regresión lineal de las gráficas obtenidas por la ecuación de von Szysskowski.....	71
12.- Parámetros superficiales calculados a partir de las ecuaciones de Estado No Ideal.	74
13.- Irritación provocada por la inyección de 0.3 ml de la solución Metanol-Agua.....	79
14.- Irritación provocada por la inyección de 0.3 ml de la solución Etanol-Agua.....	79
15.- Irritación provocada por la inyección de 0.3 ml de la solución Propanol-Agua.....	80
16.- Irritación provocada por la inyección de 0.3 ml de la solución Isopropanol-Agua...	80
17.- Irritación provocada por la inyección de 0.3 ml de la solución Terbutanol-Agua....	81
18.- Irritación provocada por la inyección de 0.3 ml de la solución Etilenglicol/Agua..	82
19.- Determinación del Umbral de Irritación - por vía i.d.....	82

	Pag.
20.- Irritación provocada por la inyección de 0.3 ml de la solución Propilenglicol - Agua.....	83
21.- Determinación del Umbral de Irritación por vía i.d. para la solución acuosa de Propilenglicol.....	83
22.- Irritación provocada por la inyección de 0.3 ml de la solución Glicerina-Agua....	84
23.- Determinación del Umbral de Irritación por vía i.d. para la solución acuosa de Glicerina.....	84

LISTA DE FIGURAS

	Pag.
1.- Administración i.m. de Ampicilina Sódica en varios diluyentes, los cuales provocan diferentes grados de irritación en conejo	4
2.- Esquematisación de la migración de las moléculas de soluto hacia la superficie de la membrana.....	16
3.- (A) Las moléculas del fármaco provocan un aumento de la presión superficial sobre la membrana, (B) la membrana coalesce....	17
4.- Rasgos Fisiopatológicos de la Inflamación	20
5.- Concentración en exceso en la interfase (Γ) Vs concentración.....	27
6.- Distribución de concentraciones para la inoculación de las soluciones por vía i.d.	40
7.- Gráfica de Tensión superficial (γ) Vs la Fracción mol (X_2).....	56
8.- Gráfica de Presión superficial (π) Vs la Fracción mol (X_2).....	57

	Pag.
9.- Diagrama de Amagat, que describe el comportamiento de las películas solubles adsorbidas en forma de monocapa como un gas No Ideal.....	59
10.- Aplicación de la ecuación de estado No Ideal de Cassel, para los datos fisicoquímicos de los alcoholes estudiados.....	62
11.- Aplicación de la ecuación de Temkin a los datos fisicoquímicos de los alcoholes estudiados.....	66
12.- Aplicación de la ecuación de von Szyz---kowski a los datos fisicoquímicos de los alcoholes estudiados.....	70
13.- Determinación de la energía libre de adsorción (ΔG°) por medio de la ecuación de Gibbs.....	76
14.- Gráfica de la relación de la Energía libre de Adsorción y el Número de átomos de Carbono.....	77
15.- Grado de Irritación i.d. Vs la Concentración de Metanol.	86

	Pag.
16.- Gráfica que representa el Grado de Irritación i.d. Vs la Concentración de Etanol.....	86
17.- Gráfica que representa el Grado de Irritación i.d. Vs la Concentración de Propanol.....	87
18.- Gráfica que representa el Grado de Irritación i.d. Vs la Concentración de Isopropanol.....	87
19.- Gráfica que representa el Grado de Irritación i.d. Vs la Concentración de Terbutanol.....	88
20.- Gráfica que representa el Grado de Irritación i.d. Vs la Concentración de Etilenglicol.....	88
21.- Gráfica que representa el Grado de Irritación i.d. Vs la Concentración de Propilenglicol.....	89
22.- Gráfica que representa el Grado de Irritación i.d. Vs la Concentración de Glicerina.....	89

	Pag.
23.- Histograma que representa la frecuencia con que se presentan las lesiones i.d. a diferentes valores de Paracoro.....	93
24.- Gráfica de Fracción Ocupada Vs Concentración de Metanol.....	95
25.- Gráfica de Fracción Ocupada Vs Concentración de Etanol.....	95
26.- Gráfica de Fracción Ocupada Vs Concentración de Propanol.....	95
27.- Gráfica de Fracción Ocupada Vs Concentración de Isopropanol.....	95
28.- Gráfica de Fracción Ocupada Vs Concentración de Terbutanol.....	95

LISTA DE ECUACIONES

	Pag.
1.- Ecuación de Adsorción de Gibbs.....	25
2.- Energía libre de Adsorción de Gibbs..	26
3.- Ecuación de Schofield y Rideal.....	30
4.- Ecuación de Cassel.....	31
5.- Energía libre de Adsorción de Cassel.	31
6.- Ecuación de Temkin.....	32
7.- Ecuación modificada de Temkin.....	33
8.- Energía libre de Adsorción de Temkin.	33
9.- Ecuación despejada de Temkin.....	33
10.- Ecuación de von Szyzkowski.....	34
11.- Ecuación despejada de von Szyzkowski	34
12.- Energía libre de Adsorción de von - Szyzkowski.....	34
13.- Presión Superficial.....	44
14.- Coeficiente.....	45
15.- Concentración del soluto en exceso en la interfase.....	45
16.- Concentración del soluto en exceso en el estado de saturación.....	46

	Pag.
17.- Corrección de la Concentración del soluto en exceso en el estado de saturación, por la ecuación de von Szyskowsk	
K ₁	46
18.- Area Molecular.....	47
19.- Fracción Ocupada.....	47
20.- Paracoro.....	47

S I M B O L O G I A

% W/W	Porcentaje peso a peso soluto/agua
C_2	Concentración molar en el seno de la solución (mol/c.c.)
X_2	Fracción mol del soluto (alcohol)
D	Gravedad específica del soluto
Y	Tensión superficial de la solución alcohol-agua
π	Presión superficial de la solución alcohol-agua
P	Paracoro de las soluciones Alcohol-Agua
Γ_2	Concentración en exceso del soluto en la superficie (mol/cm ²)
Γ_s	Concentración en exceso del soluto en la superficie en el estado de saturación (mol/cm ²).
Γ_2/Γ_s	Fracción ocupada por la molécula de soluto (θ)
σ	Area Molecular del soluto (cm ² /molécula)
R	Constante de los gases ideales = 1.987 cal/mol °K = 8.314 X 10 ⁷ erg/°K mol
T	Temperatura (°K)
k	Constante de Boltzman = 1.38 X 10 ⁻¹⁶ erg/ °K
β	Coárea: Area mínima ocupada por la molécula en el es- tado de saturación.
A	Constante de Capilaridad
ΔG^0	Energía libre de adsorción
N^0	Número de Avogadro = 6.023 X 10 ²³ moléculas / mol

- I - Constante de Integración de Cassel
- K - Constante de equilibrio de Temkin

I. INTRODUCCION

I. INTRODUCCION

En la actualidad, los productos parenterales ocupan un lugar importante en el tratamiento de muchas enfermedades. Por esta razón, su estudio es igualmente importante para discernir sus ventajas y, en dado caso, sus desventajas.

Cuando los medicamentos se administran a un paciente enfermo, lo que éste recibe es una forma farmacéutica y no el principio activo como tal. Las formas farmacéuticas se diseñan de acuerdo a las características del fármaco, como su solubilidad, inestabilidad física, química, enzimática o mal sabor; esto hace que a la formulación se le adicionen aditivos como los solubilizantes, antioxidantes y saborizantes, entre otros, trayendo a veces, como consecuencia, modificaciones en la biodisponibilidad del fármaco, provocando variaciones en el inicio, duración e intensidad de la actividad biológica.

En el campo de los parenterales, el farmacéutico siempre ha buscado obtenerlos en forma de soluciones, con el fin de facilitar la administración y mejorar la absorción y disponibilidad del fármaco; es por esta razón, que utiliza disolventes o coadyuvantes no acuosos cuando el fármaco no es soluble en agua o no puede utilizarse ésta por cuestiones de estabilidad del principio activo.

Entre los disolventes no acuosos más utilizados están: alcohol etílico, glicerina, propilenglicol (PG), etilenglicol (EG) y polipropilenglicoles, los cuales son miscibles con el agua.

Algunos autores han observado que ciertos productos parenterales provocan irritación en el sitio de inyección; se han identificado como agentes causales a los disolventes, aditivos o a los principios activos, esto conduce a la absorción incompleta o nula del fármaco, con menoscabo del efecto terapéutico (pobre biodisponibilidad).

En la formulación de inyectables siempre se persigue que las sustancias usadas como vehículos o aditivos en la forma farmacéutica no interaccionen con el fármaco, ni causen ningún efecto farmacológico que altere al organismo receptor; sin embargo, hay reportes, aunque escasos de que los disolventes que se usan en la formulación causan irritación en el sitio de depósito; por ejemplo, Scholz en 1950 reporta que todos los glicoles causan irritación en el sitio de depósito cuando se administran en grandes dosis; presumiblemente a que hay acumulación y no hay excreción de los mismos. La toxicidad se incrementa si el glicol no puede metabolizarse.

El efecto del disolvente como agente causal de la irritación, se ilustra con la gráfica de concentración plasmática (C_p) de la Ampicilina contra el tiempo a diferentes concentraciones de Propilenglicol (Fig. 1), en la que se observa una

disminución de los niveles plasmáticos correlacionable con el de la concentración del Propileglicol y, por ende, del poder irritante del disolvente en cuestión

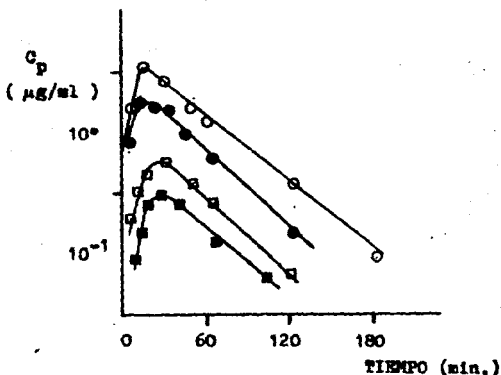


Figura No. 1 . Administración intramuscular de Ampicilina sódica en varios diluyentes (los cuales provocan diferentes grados de irritación), al mismo conejo. ○ Solución fisiológica, ● PG al 20%, □ PG al 30% y ■ PG al 50%. (Martínez, M. 1980)

Existen otros antecedentes relacionados al problema de los disolventes, de los cuales se mencionan algunos a continuación:

Carpenter (1952).- reporta que el Propilenglicol 300 inyectado a ratas, causa necrosis isquémica de las fibras musculares reparable en un plazo de 14 días, siendo estas lesiones comparables a las producidas por la aplicación intramuscular del propilenglicol.

Lampe (1953).- indica que la administración de una dosis tóxica por vía intraperitoneal, de propilenglicol en ratón blanco, produce una irritación inmediata en el cuadro de inyección, seguida por una hipersensibilidad al tacto.

Considerando la aparición del fenómeno inflamatorio después de administrar un producto parenteral, se deduce la importancia de eliminar, en lo posible, el que la formulación provoque la aparición del mismo.

Los alcoholes estudiados en este trabajo son denominados anfífilicos, y la relación que observan sus soluciones acuosas con la irritación, obliga a estudiarlos termodinámicamente con respecto al efecto superficial, haciendo un símil de la interfase solución-membrana celular, por medio de la solución en contacto con su vapor y estudiando el comportamiento de las moléculas de soluto de ésta. Los parámetros fisicoquímicos más importantes en el estudio de la química superficial son: la tensión superficial (γ) y la concentración en exceso en la superficie (Γ_2), relacionados con la concentración del anfífilico en el seno de la solución (C_2).

Sólo unos cuantos de los alcoholes estudiados se usan en formulaciones parenterales, mientras que otros se usan en formulaciones tópicas y otros más son inusuales por su toxicidad. Sin embargo se eligieron por ser representativos de su grupo, por tener un peso molecular bajo y por su facilidad de manejo.

En farmacia, el fenómeno interfásial tiene un papel relevante, pues las características que presenta condicionan la liberación de un fármaco de su forma farmacéutica, su absorción, la penetración de las moléculas a través de las membranas biológicas, su interacción a nivel de receptores, la formación y estabilidad de emulsiones y la dispersión de partículas insolubles en el medio líquido para formar dispersiones.

Para estudiar el comportamiento superficial de las soluciones acuosas de los alcoholes, se decidió emplear ecuaciones para el estado no ideal como la de Cassel y Formstecher, Gibbs, von Szymskowski y Temkin.

III. O B J E C T I V E S

II. OBJETIVOS

- 1.- Estudiar las propiedades superficiales de las soluciones acuosas de alcoholes de bajo peso molecular de cadena lineal (Etanol, Metanol y n-Propanol) y de cadena ramificada (Isopropanol y Terbutanol), a través del tratamiento de los datos bibliográficos de tensión y presión superficial Vs Concentración, por medio de ecuaciones de estado no ideal, para encontrar el mejor modelo que describa el comportamiento superficial de los mismos.
- 2.- Determinar la capacidad de las soluciones alcohol-agua de iniciar el fenómeno inflamatorio en el depósito intradérmico, cuando se inyectan por esta vía, para determinar la concentración umbral de irritación.
- 3.- Relacionar las propiedades superficiales de cada grupo de alcoholes con la capacidad de éstos de modificar el microambiente celular en el sitio de depósito intradérmico.

III. MARCO TEORICO

III. MARCO TEORICO

3.1. Disolventes usados en productos parenterales

En la formulación de productos parenterales estériles, es necesario en algunas ocasiones eliminar completa o parcialmente el agua y frecuentemente, los investigadores se enfrentan con el problema de que, algunos compuestos son insolubles en agua a las concentraciones más convenientes o usuales para dosificar la administración oral o parenteral.

Si estos fármacos se requieren en forma de líquidos, es necesario incrementar su solubilidad y estabilidad en un medio acuoso. La forma más eficaz para lograrlo es por medio del uso de vehículos no acuosos con polaridad diferente a la del agua pura. Si el fármaco es un electrólito, comúnmente se solubiliza por un control de pH. Para muchos fármacos la alteración del pH no incrementa su solubilidad o estabilidad, por lo que se recurre a los agentes solubilizantes (incluyendo surfactantes, agentes acomplejantes o codisolventes). Mod. Ref. 50

Los disolventes no acuosos y los aditivos deben seleccionarse con mucho cuidado, buscando que no sean irritantes, tóxicos o sensibilizantes y que no ejerzan ningún efecto adverso sobre los componentes de la formulación cuando se administran al paciente; no deben interferir con la eficacia tera--

péutica, ni con la actividad biológica del compuesto, (26).

La elección de algunos disolventes, incluye la evaluación de sus propiedades físicas, como la densidad, viscosidad, miscibilidad y polaridad, para comprender su estabilidad, actividad del disolvente y toxicidad del mismo.

3.2. Vía de administración intradérmica

Los fármacos introducidos por inyección en el corión o dermis de la piel, o bien en las capas profundas de la epidermis por puntura o raspado, tal como se practica la vacunación antivaricélica, se absorben con velocidad menor que por otras vías parenterales.

El depósito intradérmico se usa para toxinas, toxoides, y para aquellos fármacos que requieren una absorción lenta, debido a su irrigación pobre. El volumen máximo que se puede inyectar es de 0.2 ml. Al inyectar debajo de la capa superficial de la piel se levanta una ampolla por la introducción del líquido. Esta vía, se reserva generalmente para pruebas de diagnóstico y para vacunas, por su lenta absorción, (47).

La mayoría de los fármacos inyectados por esta vía, se difunden pasivamente a través de las porciones liposolubles de las células hasta encontrar la circulación general.

3.2.1. Absorción por las vías parenterales

Se denomina absorción al paso de las sustancias a la circulación, desde el exterior del organismo. Es importante conocer la absorción de los fármacos por las siguientes razones:

- a) Porque la rapidez de acción de las mismas depende especialmente de la velocidad de absorción;
- b) la vía de administración del medicamento se rige por su absorción;
- c) la dosis del fármaco depende muchas veces de su absorción, y aquella puede variar con las distintas vías por diferencias de absorción.

La absorción por las vías parenterales se realiza a través de los capilares y los linfáticos, única membrana que deben atravesar las sustancias para penetrar en la circulación.

Ref.29.

3.2.2. Factores que afectan la absorción.

La velocidad de absorción está determinada por las propiedades fisicoquímicas del fármaco, la forma farmacéutica y por un número variable de factores fisiológicos y anatómicos.

Hasta hace poco más de 10 años, muy poca atención se prestaba al efecto que la forma farmacéutica conteniendo un principio activo podía tener sobre la acción terapéutica de éste.

Se pensaba que si el fármaco se encontraba presente en la cantidad correcta y en una forma pura, la preparación resultante tenía que ser efectiva. Desde luego, este no es siempre el caso y mucha evidencia que se ha ido acumulando en los últimos años, demuestra que la forma farmacéutica en la cual el principio activo se presenta, puede afectar profundamente la acción farmacológica de éste. En otras palabras, el efecto biológico producido por un fármaco contenido en una determinada forma farmacéutica, no es simplemente función de la actividad farmacológica intrínseca del principio activo; el comienzo, la intensidad y la duración de la respuesta terapéutica producida por la mayoría de los medicamentos, están sujetos a grandes variaciones, dependiendo de muchos factores inherentes tanto al sistema biológico, como a la forma farmacéutica. Cada uno de estos factores juega un papel importante en hacer llegar el fármaco al sitio donde se va a producir el efecto terapéutico dentro del organismo.

3.2.3. Factores que afectan la biodisponibilidad.

Los factores que afectan la biodisponibilidad se pueden dividir en tres grandes grupos:

- 1) Factores inherentes a la forma farmacéutica (Principio activo, excipientes, vehículos, forma farmacéutica, procedimiento de manufactura, vía de administración, etc.)
- 2) Factores biológicos.
- 3) Administración de otros medicamentos al mismo tiempo.

3.2.4. Factores Fisicoquímicos del principio activo que afectan la biodisponibilidad.

- 1) Solubilidad
- 2) Velocidad de disolución
- 3) Polimorfismo
- 4) Estado amorfo y grado de hidratación
- 5) Estados químico (Base, ácido o sal)
- 6) Formación de complejos
- 7) Tamaño de partícula
- 8) Solubilidad en lípidos
- 9) Constante de disociación
- 10) Coeficiente de partición
- 11) Estabilidad e hidrólisis en el tracto gastrointestinal
- 12) Peso molecular
- 13) Tensión interfasial entre el fármaco y el medio de disolución.

3.2.5. Factores biológicos que afectan la absorción del fármaco.

- 1) Área de contacto entre el producto inyectado y los tejidos
- 2) Sitio de inyección
- 3) Perforación sanguínea de los tejidos en el sitio de depósito
- 4) Edad del paciente
- 5) Estado patológico del paciente

- 6) Degradación del fármaco "in situ"
 - 7) Metabolismo del fármaco "in situ"
 - 8) Cambios en la microcirculación de los tejidos que rodean al sitio de depósito.
 - 9) Dilución del fármaco debido a procesos inflamatorios en el área
 - 10) Precipitación del fármaco por dilución, cambios de pH, etc.
 - 11) Volumen del inyectable.
- Referencia(44).

A este respecto Samuel Yalkowski en 1983 (49), menciona que en algunos casos, la inyección de una fórmula (en la cual el fármaco es solubilizado por uno o más disolventes) dentro del torrente sanguíneo o algún otro fluido acuoso puede resultar en la precipitación del fármaco. Esta precipitación puede reducir la biodisponibilidad del principio activo, dolor en el sitio de inyección y tromboflebitis.

Por esta razón, se ha buscado eliminar la precipitación para obtener una formulación más efectiva, por medio de un exceso de disolvente, lo que al contrario de lo esperado podría causar irritación en el área de depósito, disminuyendo por tanto la absorción y biodisponibilidad del fármaco.

3.3. La irritación vista como un fenómeno interfasial

Como se mencionó, al inyectar algunos medicamentos, se produce irritación en el sitio de depósito. Las causas pueden ser variadas, debidas a las características propias del fármaco, disolvente o aditivo o por traumatismo causado por una inyección inadecuada y en algunos casos por infección.

Al encontrarse el fármaco en el tejido, éste modifica el medio ambiente de la membrana celular, provocando que los componentes externos adquieran un mayor estado energético, presentando propiedades termodinámicas en exceso en comparación a las del seno de la solución, como consecuencia hay un aumento de la presión superficial.

La espontaneidad con que las moléculas del soluto migran hacia la interfase, adsorbiéndose selectivamente hasta formar una o varias capas de soluto, esta determinada por la energía libre de adsorción, (ΔG), Figura 2.



Figura No. 2. Esquemática de la migración de las moléculas de soluto hacia la superficie de la membrana. (Δ = moléculas de soluto).

Si las moléculas siguen trasladándose a la membrana sin poderla atravesar, ejercen una presión tal que la membrana coalesce como consecuencia del fenómeno superficial, (Fig. 3).

Los agentes activos de superficie actúan sobre la membrana de las células y bacterias, reduciendo la tensión superficial o interfasial como consecuencia de la adsorción, (Ref.30).

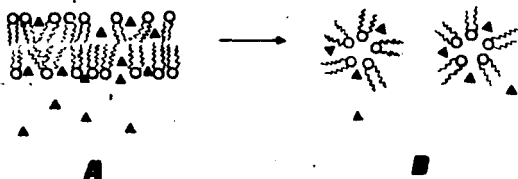


Figura No. 3. (A) Las moléculas del fármaco (Δ) provocan un aumento de la presión superficial sobre la membrana, (B) la membrana celular coalesce.

Hasta el presente, no se entienden muchas de las reacciones tisulares locales después de la administración de una forma parenteral, en parte por la dificultad que deriva del hecho de que los mecanismos mediante los cuales el cuerpo reconoce un material extraño, es muy complejo. Sin embargo, siempre es conveniente saber si las formulaciones parenterales provocan irritación al ser inyectadas, así como identificar el

agente causal de esa irritación, lo que permite disminuirlo o eliminarlo de la fórmula, si esto es posible, evitando la posibilidad de tener una biodisponibilidad disminuida por las alteraciones o, aún, suspensión de la circulación local en el sitio de inyección, al producirse irritación severa o necrosis.

Se ha encontrado que la irritación que provocan los preparados parenterales se debe, principalmente, a los disolventes no acuosos de la formulación.

A través del estudio de la actividad superficial de los alcoholes de bajo peso molecular, se ha demostrado que la sustancia irritante necesita alcanzar una cierta concentración en exceso en la interfase; solución inyectada-membrana, y establecer interacciones con los lípidos y proteínas de esta última y provocar así su ruptura, conduciendo a la lisis celular. Este es el primer eslabón de la cadena inflamatoria, e involucra importantes cambios en la circulación local. Este factor puede impedir que el fármaco llegue al torrente circulatorio, provocando así, una disminución en la biodisponibilidad.

3.3.1. Reacción Inflamatoria

La inflamación es una reacción local, especialmente del tejido conectivo y vascular, producida por microorganismos o

sustancias irritantes, que tienden a localizar y destruir el agente patógeno o agresor.

La inflamación constituye uno de los procesos más comunes en la enfermedad, es una reacción elemental frente a la agresión al organismo y es necesaria para la supervivencia; pero muchas veces dicha reacción puede ser excesiva y es capaz entonces de producir daño, algunas veces aún mayor que el agente agresor, Ref. (33).

En forma clásica, lo correcto al describir los cambios que ocurren en el sitio donde se lleva a cabo la reacción inflamatoria, es describir los signos que la caracterizan:

- a. Rubor: enrojecimiento de la zona afectada,
- b. Calor: estímulo central, aumento del metabolismo local,
- c. Tumor: presencia del líquido inflamatorio en la porción extravascular, y
- d. Dolor: estimulación de terminaciones sensitivas en el área inflamada.

En la Figura 4, se esquematizan los rasgos fisiopatológicos de la inflamación, Ref. (29).

A partir del conocimiento del fenómeno inflamatorio, se deduce la importancia de eliminar en lo posible el que la formación provoque la aparición del mismo, pues es razonable suponer, que esto pueda acarrear varias consecuencias:

- a) Disminución de las constantes de velocidad de absorción en parte por el flujo contrario de los líquidos orgánicos (ex travasación del plasma), los cuales diluyen el fármaco y complican el proceso de difusión del mismo.
- b) Formación de un depósito donde se pueda encontrar el fármaco aislado (puede estar precipitado), y cuya liberación pueda proceder a muy largo tiempo. o pueda provocarse la formación de un absceso aséptico que se resuelva posteriormente al exterior, dejando una cavidad en el tejido lo cual, en contra de lo que pudiera suponerse, es no poco frecuente.
- c) Las zonas de fibrosis que se provocan en los enfermos que han tenido necesidad de recibir una terapia muy prolongada por vía parenteral, no tienen circulación sanguínea y esto provoca que las inyecciones posteriores formen "cojinetes" o depósitos no removibles del fármaco, con menoscabo del efecto terapéutico o aparición de resistencia o tolerancia al mismo por parte del paciente. Ref. (29)

3.4. Fenómenos de Superficie

El inicio del fenómeno inflamatorio puede explicarse por medio de la fisicoquímica de superficies y, en especial, por las monocapas solubles.

Los alcoholes estudiados pertenecen a la familia de los anfifílicos, esto es; son alcoholes de cadena hidrocarbonada, solubles en agua y aceite (hidrocarburos). La parte hidrocarbonada de la molécula les confiere su solubilidad en aceite, mientras que el grupo -OH polar, tiene la suficiente afinidad con el agua para solubilizar una cadena corta no polar y formar disoluciones acuosas. Si estas moléculas se sitúan en una interfase aire-agua o aceite-agua, sus grupos hidrofílicos se colocan hacia la fase acuosa y las colas hidrocarbonadas se orientan hacia la fase vapor o aceite .

Esta situación es energéticamente más favorable que la disolución completa en cualquiera de las dos fases. La fuerte adsorción de estas sustancias a las superficies o interfases en forma de una capa monomolecular orientada (o monocapa) se llama actividad superficial. Esta actividad superficial es un fenómeno dinámico, puesto que el estado final de una superficie o interfase representa un equilibrio entre estas tendencias a la adsorción y la tendencia hacia la disolución completa debido a la agitación térmica de las moléculas.

La tendencia de las moléculas surfactantes a acumularse en la interfase favorece una expansión de la misma; lo cual ha de ser contrarrestado por la tendencia a la interfase a contraerse bajo las fuerzas normales de la tensión interfasial.

En el estudio de las interfases líquidas, son tres los parámetros más importantes que están íntimamente relacionados entre sí:

- 1) Tensión superficial
- 2) Concentración en exceso en la superficie, (Γ_2), que es la cantidad del compuesto anfifílico que existe por unidad de área de superficie, en exceso con respecto a la que existe en el seno de la solución.
- 3) Concentración del anfifílico en el seno de la solución, (C_2).

Estos parámetros son de gran interés biológico y farmacéutico, pues la eficiencia del humectante, el proceso de detergencia y el que un agente sea más agresivo al músculo que otro depende de la concentración del material adsorbido en la superficie. Los estudios de adsorción interfasial también proveen información sobre las dimensiones de las moléculas, ya que es posible calcular el área ocupada por las mismas.

En el presente trabajo, se utilizaron datos bibliográficos de tensión superficial γ vs Concentración del soluto, para el estudio fisicoquímico. (Tabla No. 1).

METANOL		ETANOL		PROPANOL		ISOPROPANOL		TERBUTANOL	
C ₂	γ	C ₂	γ	C ₂	γ	C ₂	γ	C ₂	γ
2.478	22.69	1.722	21.52	0.708	25.43	1.16	22.26	0.446	22.67
1.336	34.20	1.336	24.91	0.444	26.31	0.897	23.58	0.178	28.17
1.155	36.79	1.159	26.07	0.178	33.92	0.717	24.38	0.1095	36.55
0.892	40.44	0.891	27.92	0.154	35.40	0.449	26.31	0.0892	36.75
0.714	43.41	0.674	29.98	0.090	43.40	0.179	36.72	0.0276	49.85
0.445	50.20	0.446	36.13	0.059	47.90	0.090	45.92	0.0178	52.90
0.179	60.51	0.177	48.65	0.036	53.70	0.018	61.22	0.0082	59.60
0.089	65.43	0.088	58.66	0.022	58.00	0	72.75	0.0041	62.65
0.0187	70.50	0.017	65.54	0.0183	62.26			0.002	65.80
0	72.75	0	72.75	0.0137	63.00			0.001	68.15
				0.0083	66.00			0	71.97
				0.0050	67.80				
				0	72.75				
REFERENCIA		REFERENCIA		REFERENCIA		REFERENCIA		REFERENCIA	
MARTINEZ (32)		MARTINEZ (32)		BENNES (5)		MARTINEZ (32)		ADDISON (2)	

TABLA No. 1. Tensión superficial de los alcoholes estudiados a diferentes concentraciones, tomados como referencia.

C₂ = C₂ X 10⁻² moles/c.c. = Concentración molar del soluto

3.4.1. Ecuación de Adsorción de Gibbs.

Gibbs fue el primero que estudio cuantitativamente la adsorción de compuestos en la interfase, obteniendo la ecuación correspondiente. Dicha ecuación se denomina ecuación de adsorción de Gibbs:

$$\Gamma = - \frac{C}{RT} \left(\frac{d\gamma}{dC} \right)_T \quad (1)$$

en donde Γ es la concentración en exceso en la superficie, es decir, la cantidad de sustancia polar o no polar, por unidad de área superficial, en exceso con relación al resto del líquido, C es la concentración de la sustancia en el líquido total, R la constante de los gases ideales, T la temperatura absoluta y $d\gamma/dC$, la variación de la tensión superficial de la disolución con el cambio de concentración total de la sustancia en el líquido. (Ref.30)

La ecuación apoya lo ya establecido, de que una disminu---ción de la tensión superficial, por unidad de cambio en la concentración del anfifílico, es decir; cuando $d\gamma/dC$ es negativo, conduce a un valor positivo de Γ , osea, que el agente se concentra en la superficie.

La tendencia de las moléculas surfactantes a acumularse en la interfase, favorece la expansión de la misma, lo cual ha de ser contrarrestado por la tendencia de la interfase a contraerse bajo las fuerzas normales de la tensión interfasial, Ref. (40).

Considerando que la membrana celular actúa como una interfase, es importante conocer la cantidad de soluto (alcohol) adsorbido sobre la superficie y los efectos provocados. Para extrapolar el fenómeno biológico a la fisicoquímica de superficies, se graficó la variación de la tensión superficial con la concentración del soluto en el seno de la solución para cada uno de los alcoholes estudiados, (Fig. 7).

De igual manera se graficó la presión expansiva (superficial) contra la concentración (Fig. 8), la experiencia ha comprobado para una gran cantidad de solutos, que el rango de linealidad se obtiene para presiones superficiales entre 0 y 8 dinas/cm, o sea, para disminuciones de la tensión superficial del disolvente puro hasta de 8 dinas/cm. (Ref.47)

Es en este rango de la gráfica de presión superficial Vs fracción mol, que puede calcularse la energía libre de adsorción, es decir; la energía necesaria para transferir 1 mol de soluto del seno de la solución a la película interfasial por medio de la siguiente ecuación:

$$\Delta G^{\circ} = - RT \ln \frac{m}{\pi^{\circ}} \quad (2)$$

donde: R = Constante de los gases ideales

T = Temperatura absoluta

m = Pendiente de la gráfica de π Vs X_2

(X_2 = Fracción mol del soluto)

π° = Presión superficial estándar (referencia 45)

Es más correcto determinar los cambios estándar de las funciones termodinámicas en términos de la fracción mol como unidad de concentración. A concentraciones muy bajas del soluto en el seno de la fase, la concentración de moléculas en la interfase también es pequeña y las moléculas disponen de un área por molécula relativamente grande; cuando se aumenta la concentración, la adsorción en la interfase (membrana celular) es mayor, reduciéndose el área molecular progresivamente, hasta que cada molécula tenga un área superficial mínima, que adopta su configuración más extendida (por supuesto que orientada), de hecho se llega a obtener una concentración en exceso del soluto máxima, (Γ_s) o de saturación, (también conocida como $\Gamma_{\text{máx.}}$) Figura 5.

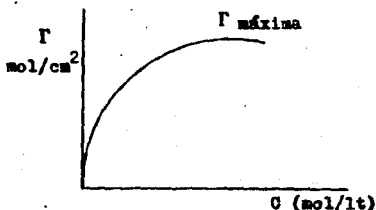


Figura No. 5. Concentración en exceso en la interfase (Γ) Vs concentración, (Ref. 1)

Esta concentración en exceso, proporciona el área mínima ocupada por la molécula en el estado de saturación de la interfase, considerada como una monocapa, denominándose a ésta área mínima, Coárea ($\#$).

3.5. Ecuaciones de Estado no Ideal

La relación lineal entre la tensión superficial (γ) o interfasial y la concentración, es el comportamiento por el cual reconocemos a la solución interfasial ideal, se observa solamente con soluciones diluidas; con solutos de pronunciada actividad superficial, la dilución requerida deberá estar en el rango de idealidad, y son tan extremadamente pequeñas dichas concentraciones que, raramente pueden medirse.

Los solutos con actividad superficial baja o moderada, pueden dar lugar a soluciones ideales en la fase interfasial en equilibrio con las concentraciones del seno de la solución. Muchos de los datos de referencia registrados, tienen concentraciones en el seno de la solución, mayores a las de una solución ideal para existir en la interfase.

Para evaluar las funciones termodinámicas, es necesario utilizar los datos de la pendiente inicial de la gráfica de presión superficial Vs Concentración (π Vs X_2). En ocasiones los datos son lo suficientemente amplios para la pendiente inicial, que pueden medirse con suficiente precisión, pero a veces se tienen que calcular por un análisis matemático.

Para agentes con actividad superficial muy fuerte, el método para obtener la pendiente inicial por mediciones direc-

tas a bajas concentraciones es impracticable. Por esta razón, las ecuaciones analíticas que relacionan las mediciones experimentales de tensión superficial (γ) y concentración (C_2) en el rango de la solución no ideal en la fase superficial, y que pueden ser extrapoladas a dilución infinita, son de particular interés. Dichas ecuaciones son las denominadas Ecuaciones de Estado No ideal.

Existe una analogía entre las monocapas insolubles sobre sustratos acuosos y las películas solubles adsorbidas sobre la superficie (monocapas solubles) de la solución, y se ha estudiado intensamente, primeramente por Langmuir, luego por Rideal, Adam y otros, (Ref. 45). Los alcoholes anfifílicos en solución acuosa forman monocapas del tipo soluble, por ésta razón es importante determinar las similitudes entre ambos tipos de películas, ya que el conocimiento de una de ellas nos puede conducir al conocimiento de la otra.

La mejor forma para demostrar las similitudes formales en el comportamiento de las películas solubles e insolubles, es por medio de un diagrama de Amagat, en el cual el producto $\pi\sigma$ se grafica contra la presión superficial (π). Ambos tipos de películas muestran una relación lineal a altos valores de presión superficial. Las desviaciones a la idealidad se muestran graficando $\pi\sigma/kT$ Vs π . Donde σ es el área molecular del soluto, k la constante de Boltzman y T la temperatura absoluta.

La ecuación que se adapta al diagrama de Amagat, fue descrita por Schofield y Rideal de la siguiente manera:

$$\pi(\sigma - \beta) = iKT \quad (3)$$

donde β es la corrección bidimensional, i está relacionada a las fuerzas de interacción molecular en la monocapa.

La no idealidad inicial a bajos valores de presión superficial (π), es causada por la atracción intermolecular; a altos valores de presión superficial la no idealidad es el resultado del área molecular.

Los dos factores contribuyen a la no idealidad, afectando el producto $\pi\sigma$ en sentidos opuestos, la atracción intermolecular causa en el producto una disminución de kT y el área molecular causa un incremento en kT . En la interfase agua/aire, ambos factores son operativos.

Las ecuaciones de estado no ideal, pueden describir el comportamiento de una monocapa soluble adsorbida, pero no provee alguna información acerca del potencial de adsorción de una molécula de soluto con respecto a la interfase. La ecuación de estado describe sólo el comportamiento lateral de la monocapa. La interacción vertical esta implícita.

Las ecuaciones de estado no ideal estudiadas en este trabajo son la de Cassel y Formstecher, Temkin y von Szyszkowski.

3.5.1 Ecuación de Cassel y Formstecher

La ecuación obtenida por estos autores es la siguiente:

$$\ln (X_2/\pi) = -\frac{\beta}{kT} \pi + I \quad (4)$$

donde: I = Constante de integración

β = Coárea

k = Constante de Boltzman

T = Temperatura absoluta

π = Presión superficial

X_2 = Fracción mol del soluto

La energía libre de adsorción, puede calcularse con la ecuación de Cassel a partir de la siguiente expresión:

$$\Delta G^\circ = + RT (\ln \pi^\circ + I) \quad (5)$$

donde : I = Intercepto de la recta

π° = Presión superficial estándar = 0.338 dinas/cm

Para comprobar la ecuación de Cassel se grafica el $\ln(X_2/\pi)$ contra la presión superficial (π), obteniéndose una línea recta con pendiente positiva, si la ecuación provee una descripción válida para el sistema.

La β que aparece en la ecuación, se refiere al área que ocupan las moléculas en el estado de saturación de la monocapa en la interfase y es precisamente la Coárea, este parámetro

es importante en la descripción del fenómeno inflamatorio causado por soluciones con actividad superficial, ya que ésta coérea es mínima cuando las moléculas de soluto se encuentran sobre la interfase en el estado de saturación (membrana- solución), de tal manera que un mayor número de moléculas se va a adsorber, ejerciendo con esto una mayor presión superficial que finalmente conduce a la coalescencia de la membrana.

A partir de esta coérea (β) se calculan otros parámetros importantes como la concentración en exceso en el estado de saturación.

3.5.2. Ecuación de Temkin.

La isoterma de Temkin, forma parte de las denominadas ecuaciones de estado no ideal, dicha ecuación relaciona la actividad superficial (a) con la presión superficial (π), estableciéndose una dependencia lineal entre ambos si el sistema cumple con los parámetros establecidos por la siguiente ecuación:

$$\ln a + K = B \pi^{1/2}/kT \quad (6)$$

donde: a = Actividad superficial del compuesto

k = Constante de Boltzman

T = Temperatura absoluta

π = Presión superficial

B = Parámetro que describe la interacción entre moléculas en la película adsorbida.

K = Constante de Equilibrio, relacionada a la energía de adsorción estándar.

Esta ecuación fue descrita por Waligorá en 1973 para la adsorción de compuestos tricíclicos (principios activos), sobre la interfase agua/aire(Ref. 48).

Como las concentraciones de las soluciones de los alcoholes estudiados son muy bajas, ($C_2 \rightarrow 0$), puede asumirse que el coeficiente de actividad es igual a la unidad en todo el rango de concentraciones. Por esta razón se grafica la raíz cuadrada de la presión superficial ($\pi^{1/2}$) contra el logaritmo de la concentración molar ($\ln C_2$), para comprobar si los datos cumplen con el modelo propuesto por Temkin.

$$\ln C_2 = \frac{kT}{B} \pi^{1/2} - K \quad (7)$$

La energía libre de adsorción se obtiene a partir de la siguiente ecuación:

$$\Delta G^\circ = - RT \ln K \quad (8)$$

Si el sistema cumple con la isoterma de Temkin, la relación debe ser lineal con respecto a la presión superficial.

$$\pi^{1/2} = \frac{kT}{B} \ln C_2 + \frac{kT}{B} K \quad (9)$$

3.5.3. Ecuación de von Szysskowski

Esta ecuación pertenece también a las denominadas ecuaciones de estado no ideal y se aplica como un tratamiento matemático para los datos iniciales de la pendiente de la isoterma de tensión superficial (π) Vs concentración del soluto (C_2).

Esta fórmula empírica da una relación muy satisfactoria entre la tensión superficial y la concentración y fue publicada por von Szysskowski en 1908, y es: (Ref. 45)

$$e^{\frac{\pi}{RT\Gamma_s}} = C_2 A + 1 \quad (10)$$

- donde:
- π = Presión superficial
 - R = Constante de los gases ideales
 - T = Temperatura absoluta
 - Γ_s = Concentración en exceso en el estado de saturación
 - C_2 = Concentración molar del soluto
 - A = Constante de capilaridad

Si existe una relación lineal entre la concentración y la presión superficial, esta relación puede describirse por la siguiente ecuación:

$$\pi = RT\Gamma_s \ln(1 + C_2 A) \quad (11)$$

La energía libre de adsorción se calcula por la ecuación:

$$\Delta G^\circ = -RT \ln \frac{m}{\pi^\circ} \quad (12)$$

m = pendiente de la gráfica

IV. P A R T E E X P E R I M E N T A L

4.1. Pruebas de Irritación Intradérmica

Las pruebas de irritación intradérmica se efectuaron con las soluciones acuosas de tres alcoholes anfífilicos de cadena lineal: Metanol, Etanol y Propanol, dos alcoholes anfífilicos de cadena ramificada: Isopropanol y Terbutanol, y tres polialcoholes, usados frecuentemente en formulaciones inyectables: Etilenglicol, Propilenglicol y Glicerina.

4.1.1. Materiales

- 1.- Jeringas desechables para insulina de 1 ml
- 2.- Marcador negro de aceite
- 3.- Jeringas desechables de 5 y 10 ml
- 4.- Algodón para curación
- 5.- Tijeras de acero inoxidable
- 6.- Agujas del No. 21 largas
- 7.- Agujas del No. 27 cortas
- 8.- Tela adhesiva
- 9.- Filtro milipore desechable, estéril. Millex-65,
0.22 micras
- 10.- Regla con escala
- 11.- Navajas desechables de acero inoxidable
- 12.- Matraces Erlenmeyer de 100 ml
- 13.- Balanza granataria

- 14.- Gasas no estériles
- 15.- Cintas de algodón de 2.5 cm de ancho por 80cm
- 16.- Franela de 80 cm por 60 cm

4.1.2. Reactivos

- 1.- Azul de Evans
- 2.- Agua para inyectables, libre de pirógenos
- 3.- Cloruro de sodio grado analítico
- 4.- Propilenglicol U.S.P.
- 5.- Etilenglicol grado analítico
- 6.- Glicerina grado analítico
- 7.- Metanol grado analítico
- 8.- Etanol grado analítico
- 9.- Propanol grado analítico
- 10.- Isopropanol grado analítico
- 11.- Terbutanol grado analítico

4.1.3. Material Biológico

Conejos albinos Nueva Zelanda, con peso superior a 1.5 Kg, de ambos sexos y sin alteraciones patológicas generales.

4.1.4. Procedimiento

A) Preparación de Soluciones:

Los matraces volumétricos de 100 ml se taran en la balanza granataria, se adiciona el soluto y se pesa nuevamente. La solución se homogeniza con agua destilada y se afora hasta la marca del matraz. Ya homogenizada y aforada la solución, se pesa nuevamente el matraz para calcular la concentración en por ciento exacta (% W/W). Las concentraciones finales de las soluciones alcohol - agua están en la tabla No. 2.

B) Patrones de Irritación

Los patrones de irritación se prepararon con Propilenglicol a las siguientes concentraciones: 20,30 y 50% w/w

Los patrones de irritación, así como las soluciones acuosas de los alcoholes y el cloruro de sodio, se envasaron en viales de 10 ml y se esterilizaron en autoclave a 120°C y 20 lb de presión durante 15 minutos.

C) Solución de Cloruro de Sodio al 0.9%, isotónica, estéril y envasada en viales engargolados.

D) Solución de Azul de Evans al 1.0% W/V; estéril, libre de pirógenos, envasada en ampollitas de 10 ml, preparadas con agua para inyectables y filtrada por millipore.

Los patrones de referencia se utilizaron para asignar el grado de irritación, basándose en el método propuesto por Hope (1950) y Shintani(Referencia 41).

Las tres concentraciones de Propilenglicol de referencia, así como la solución salina fisiológica, se inyectaron en cada conejo además de las soluciones de prueba con el fin de disminuir cualquier debido a la variabilidad biológica de cada organismo, ya que la magnitud de la reacción inflamatoria puede ser mayor ó menor, aún utilizando las mismas concentraciones de las soluciones.

E) METODOLOGIA

- 1.- La prueba de irritación intradérmica se lleva a cabo en el abdomen de conejo, para lo cual se sujeta sobre una superficie plana en posición de decúbito dorsal, atando las patas con las cintas de tela que se sujetan a la mesa de trabajo. Después de sujetar al conejo, se revisa que éste no pueda girarse o soltarse ya que podría lastimarse.
- 2.- El pelo del abdomen se recorta con unas tijeras, procurando quede lo más corto posible y sin ninguna lesión visible. Si la piel del abdomen se lesiona es probable que se altere el resultado de la lectura en la zona de irritación.

Tabla No. 2 . Concentraciones preparadas de las Soluciones
acuosas de los alcoholes usados en las pruebas de Irritación Intradérmica.

ALCOHOL	P.M.	G.E.	CONCENTRACIONES EN % W/W						
METANOL	32	0.7929	0.6	2.90	5.80	14.6	23.8	30.00	39.60
			46.5	100.00					
ETANOL	46	0.7921	0.8	4.1	8.3	21.2	32.8	44.3	59.8
			74.4	100.0					
PROPANOL	60	0.8089	0.18	0.50	0.49	0.82	1.10	1.35	2.21
			3.61	5.50	9.40	10.90	27.9	46.5	
ISOPROPANOL	60	0.6975	1.11	5.47	10.96	28.28	47.18	61.35	84.49
TERBUTANOL	74	0.7786	10.0	20.0	25.0	30.0	35.0	40.0	45.0
			50.0	55.0	60.0	65.0	70.0	80.0	90.0
ETILENGLICOL	62	1.113	4.0	8.0	12.0	16.0	20.0	24.0	28.0
			32.0	36.0	40.0	48.0	56.0	60.0	70.0
			80.0	90.0	100.0				
PROPIENGLICOL	76	1.035	4.0	8.0	12.0	16.0	20.0	24.0	28.0
			36.0	40.0	48.0	56.0	60.0	70.0	80.0
			90.0	100.0					
GLICERINA	92	1.248	4.0	8.0	12.0	16.0	20.0	24.0	28.0
			30.0	32.0	40.0	44.0	48.0	56.0	60.0

- 3.- Por medio de un marcador de aceite y una regla, se delimita una zona de aproximadamente 12 X 18 cm; la cual se subdivide en 24 zonas de 3X3 cm.
- 4.- Primeramente se inyectan los patrones de irritación y la Solución salina fisiológica (SSF), por duplicado y distribuidos al azar en toda la cuadrícula, (Ver el esquema de ejemplo de la Figura 6).

Figura No. 6 . Distribución de Concentraciones

Patrón SSF	Muestra 65%	Muestra 30%	Patrón PG 30%
Muestra 55%	Muestra 100%	Patrón PG 20%	Muestra 40%
Muestra 60%	Patrón PG 50%	Muestra 70%	Muestra 35%
Patrón PG 30%	Muestra 4%	Patrón SSF	Muestra 50%
Muestra 80%	Muestra 45%	Muestra 90%	Patrón PG 50%
Patrón PG 20%	Muestra 25%	Muestra 10%	Muestra 20%

5.- El volumen inyectado es de 0.3 ml y se utilizan jeringas insulfónicas de 1ml con agujas del No. 27 cortas. La inyección se hace de la siguiente manera: Se introduce la aguja debajo de las capas superficiales de la piel, se descarga la solución que deberá formar una ampolla. Las soluciones acuosas a diferentes concentraciones de cada alcohol se inyectan por duplicado y se distribuyen al azar.

La prueba se realiza por triplicado, en tres conejos diferentes, cuidando que tengan características similares en cuanto a edad, peso y sexo.

6.- Terminada la administración, se desatan las tiras de algodón y se inmoviliza al conejo por medio de una franela. Por medio de una navaja inoxidable y solución jabonosa, se rasura la oreja del conejo, posteriormente se inyecta la solución de Azul de Evans al 1.0% por vía intravenosa por la vena marginal de la oreja a razón de 2 ml por kilogramo de peso corporal.

7.- Después de transcurrir una hora de la inyección intravenosa, se realiza la lectura de las zonas lesionadas, considerando los patrones de irritación de Propilenglicol y solución salina de acuerdo a la tabla de grados de irritación, (Tabla 3). La determinación se hace midiendo con

escuadra el diámetro de la lesión de los patrones de irritación y se comparan con los diámetros de las lesiones provocadas por las soluciones alcohol-agua estudiadas.

Tabla No. 3. Evaluación de la irritación. (Ref. 23 y 41)

PATRON DE IRRITACION	ALTERACION PRODUCIDA	EVALUACION
SSF 0.9%	Piel inalterada con respecto a la circundante	0
	Pequeña zona de bordes irregulares teñida de azul, que se interpreta como <u>Irritación leve</u>	2
P.G. 20 %	Zona con límites indefinidos teñida de azul cuya área es mayor a la anterior. <u>Irritación moderada.</u>	4
P.G. 30 %	Zona con límites bien definidos teñida de azul intenso, <u>Irritación severa.</u>	8
P.G. 50 %	Zona decolorada rodeada por un halo azul, teñido de azul intenso, y de dimensiones mayores a las anteriores, <u>Isquemia.</u>	16

Este método fue originalmente ideado por Hoppe (23) y adaptado por Martínez en 1975, (31).

La coloración de los halos de irritación, se basa en que el azul de Evans que circula en la sangre se une a la fibrina, sin distribuirse a tejidos hasta después de un plazo de dos horas (en conejos); en la zona de irritación hay extravasación de plasma sanguíneo, el cual contiene el Azul de Evans, la zona se tiñe de azul de diferentes tonalidades más profundo cuanto más fuerte sea la irritación, abarcando zonas circulares de diferentes diámetros (según se disperse el agente irritante a lo largo de las fibras musculares). El diámetro de los halos y las características que presenta la zona de irritación son la base para la evaluación de la irritación.

En el caso de que el agente sea muy agresivo, se produce una zona de isquemia (precursora de la necrosis o muerte del tejido) donde no hay circulación sanguínea; por lo tanto, esta zona no se colorea de azul, sólo hasta donde hay circulación creándose, en esta forma el halo teñido de azul.

4.2. Ecuaciones Utilizadas

Para comprender la relación entre las propiedades superficiales de las soluciones acuosas de los alcoholes, con la capacidad que tienen para irritar el sitio de depósito, se calcularon algunos parámetros fisicoquímicos importantes a través de los datos teóricos de la tabla No. 1; que se consideran involucrados en la irritación, tales como:

- 1.- Presión superficial, (π)
- 2.- Concentración del soluto en exceso en la superficie, (Γ_2)
- 3.- Concentración en exceso del soluto en la interfase, en el estado de saturación, (Γ_g),
- 4.- Paracoro, (P),
- 5.- Área molecular, (σ),
- 6.- Coárea, (β),
- 7.- Fracción ocupada, (θ),
- 8.- Constante específica de Capilaridad, (A),
- 9.- Energía libre de adsorción, (ΔG°).

ECUACIONES MATEMATICAS

- 1.- Presión Superficial, (π)

$$\pi = \gamma^\circ - \gamma$$

donde: γ° = Tensión superficial del agua (72.75 dinas/cm)

γ = Tensión superficial de la solución

El dato de γ^o esta tomado para el agua a 25°C en la ciudad de México.

2.- Coárea, (β).

Este término esta definido como el área mínima ocupada por la molécula de soluto, en el estado de saturación de la interfase, considerada como una monocapa, y se calcula a partir de la siguiente ecuación:

$$\beta = m k T \quad (14)$$

donde: m = pendiente de la gráfica de Gassel ($\ln \frac{x_2}{x_1}$ vs w)
 k = Constante de Boltzman = 1.38×10^{-16} erg/°K mol
 T = Temperatura absoluta = 298°K

Unidades = cm^2 o Å^2

3.- Concentración del soluto en exceso en la interfase: (Γ_2)

Se calcula utilizando la concentración del soluto en exceso en el estado de saturación (Γ_s), obtenida de la ecuación de von Szyzskowski por medio de la siguiente ecuación:

$$\Gamma_2 = \frac{C_2 A \Gamma_s}{1 + C_2 A} \quad (15)$$

donde: C_2 = Concentración en el seno de la solución en moles/ cm^3 .

A = Constante de Capilaridad*

Γ_s = Concentración del soluto en exceso en el estado de saturación.*

* Obtenidas de la gráfica de von Szysskowski

$$e^{\frac{\pi}{RT} \Gamma_s} \quad \text{vs} \quad C_2$$

4.- Concentración del soluto en exceso en el estado de saturación: (Γ_s)

Es la concentración del alcohol que se encuentra en la interfase solución-aire, cuando ésta se ha saturado por la presencia de moléculas orientadas del soluto en forma de una monocapa. Este valor puede calcularse primeramente a partir de la coeficiente por medio de la siguiente ecuación:

$$\Gamma_s = \frac{1}{\beta N} = \text{mol/cm}^2 \quad (16)$$

donde: β = Coeficiente obtenida con la ecuación de Cassel
 N = Número de Avogadro = 6.023×10^{23}

La concentración puede corregirse con la ecuación de von Szysskowski cuando se grafica esta ecuación y el intercepto es diferente de 1 (cuando $\pi = 0$), a partir de siguiente ecuación:

$$\Gamma_s = \frac{\pi}{\ln(1 + C_2 A) RT} \quad (17)$$

donde: π = Presión superficial en dinas/cm

C_2 = Concentración en el seno de la solución en moles/cm³

A = Constante de Capilaridad (pendiente de la gráfica de von Szysskowski)

R = Constante de los gases ideales =

$$8.314 \times 10^7 \text{ erg/}^\circ\text{K mol}$$

T = Temperatura absoluta = 298°K

- 5.- Área Molecular, (σ), es el área ocupada por cada molécula de soluto en condiciones normales de la solución o superficie y se calcula a partir de la siguiente ecuación:

$$\sigma = 1/N\Gamma_2 = \text{cm}^2/\text{molécula} \quad (18)$$

donde: N = Número de Avogadro = 6.023×10^{23} moléculas/mol

- 6.- Fracción ocupada, (θ), es la parte de la superficie ocupada por las moléculas de soluto que emigran hacia la interfase y se calcula con la siguiente ecuación:

$$\theta = \Gamma_2/\Gamma_0 \quad (19)$$

- 7.- Paracero, (P), al igual que los anteriores, éste es un parámetro importante en la descripción del fenómeno inflamatorio y se obtiene a partir de la siguiente ecuación:

$$P = \frac{M_m \gamma^{1/4}}{\rho} \quad (20)$$

donde: M_m = Peso molecular de la mezcla = $X_1M_1 + X_2M_2$

M = Peso molecular de cada componente

X = Fracción mol de cada componente

γ = tensión superficial

ρ = Densidad de la mezcla

v. RESULTADOS Y

DISCUSION

V. RESULTADOS Y DISCUSION

5.1. Parámetros Fisicoquímicos calculados para las soluciones acuosas de los alcoholes estudiados.

A partir de los datos bibliográficos de tensión superficial (γ) y concentración en el seno de la solución (C_2), de la tabla No. 1, se calcularon una serie de parámetros fisicoquímicos que se consideran involucrados en las características superficiales que tienen algunas soluciones que al inyectarse por vía intradérmica provocan la aparición del fenómeno inflamatorio en el sitio de depósito.

Los resultados se encuentran agrupados para cada uno de los alcoholes de cadena lineal y ramificada en las tablas 4, 5, 6, 7 y 8. En el caso de los polialcoholes, sólo se realizaron las pruebas de irritación intradérmica.

Los parámetros calculados junto con otros obtenidos a partir de las ecuaciones de estado no ideal, se usaron posteriormente para el tratamiento matemático de la adsorción y para relacionar las propiedades superficiales con las irritantes.

Tabla No. 4 . Parámetros Fisicoquímicos calculados para las soluciones acuosas de Metanol.

CONCENTRACION			D	γ	π	P	$\Gamma_2 \times 10^{10}$	Γ_2 / Γ_s	$\sigma \times 10^{16}$
X W/W	$O_2 \times 10^2$	X_2							
100.0	2.478	1.0000	0.7929	22.69	50.06	88.086	10.91	0.912	15.22
46.5	1.336	0.3284	0.9197	34.20	38.55	59.404	10.15	0.849	16.36
39.6	1.155	0.2694	0.9332	36.79	35.96	57.458	9.91	0.830	16.74
30.0	0.892	0.1941	0.9515	40.44	32.31	54.911	9.44	0.790	17.58
23.8	0.714	0.1494	0.9596	43.41	29.34	53.743	8.97	0.754	18.50
14.6	0.445	0.0877	0.9745	50.20	22.55	52.520	7.79	0.653	21.29
5.8	0.179	0.0335	0.9886	60.51	12.24	52.105	5.14	0.430	32.28
2.9	0.089	0.0165	0.9929	65.43	7.32	52.221	3.28	0.275	50.50
0.6	0.0187	0.0034	0.9971	70.50	2.25	52.448	0.87	0.073	189.89
0.0	0.0	0.0	0.9982	72.75	0.0	52.664	0.0	0.0	----

NOTA: Los datos de tensión superficial (γ) y Concentración del soluto (O_2), se obtuvieron del trabajo de Martínez, M., 1981, (Ref. 32).

Tabla No. 5 . Parámetros Fisicoquímicos calculados para las soluciones acuosas de Etanol.

CONCENTRACION			D	γ	π	P	Γ_2	Γ_2/Γ_s	σ
X W/W	$C_2 \times 10^2$	X_2							
100.0	1.722	1.000	0.7921	21.52	51.24	125.07	12.130	0.963	13.68
74.4	1.336	0.532	0.8263	24.91	47.84	88.95	12.000	0.953	13.69
59.8	1.159	0.367	0.8916	26.07	46.68	71.73	11.915	0.946	13.935
44.3	0.891	0.237	0.9256	27.92	44.83	61.20	11.723	0.930	14.162
32.8	0.674	0.160	0.9458	29.98	42.77	55.64	11.467	0.910	14.48
21.2	0.446	0.095	0.9676	36.13	36.62	52.36	10.962	0.870	15.15
8.3	0.177	0.034	0.9850	48.65	24.10	50.83	9.150	0.726	18.14
4.1	0.088	0.016	0.9915	58.66	14.09	51.53	7.186	0.570	23.10
0.8	0.017	0.003	0.9972	65.54	7.21	51.60	2.598	0.206	63.89
0.0	0.0	0.0	0.9982	72.75	0.0	52.66	0.0	----	-----

NOTA: Los datos de tensión superficial (γ) y Concentración del soluto (C_2), se obtuvieron del trabajo de Martínez, M., 1984, (Ref. 32)

Tabla No. 6 . Parámetros Fisicoquímicos calculados para las soluciones acuosas de n-Propanol.

CONCENTRACION			D	γ	π	P	$\Gamma_2 \times 10^{10}$	Γ_2 / Γ_s	$\sigma \times 10^{16}$
% W/W	$C_2 \times 10^2$	X_2							
46.5	0.708	0.2068	0.9134	25.43	47.33	65.67	8.422	0.9511	19.71
27.9	0.444	0.1040	0.9555	26.31	46.44	53.00	8.184	0.9242	20.29
10.90	0.178	0.0350	0.9836	33.92	38.83	47.83	7.355	0.8307	22.57
9.40	0.154	0.0302	0.9857	35.40	37.35	47.68	7.166	0.8093	23.17
5.50	0.090	0.0172	0.9910	43.40	29.35	48.50	6.321	0.7138	26.27
3.61	0.059	0.0111	0.9935	47.90	24.85	48.89	5.504	0.6216	30.17
2.21	0.036	0.0067	0.9953	53.70	19.05	49.72	4.445	0.5020	37.35
1.35	0.022	0.0041	0.9964	58.00	14.75	50.33	3.373	0.3809	49.22
1.10	0.0183	0.0033	0.9967	62.26	10.49	51.09	2.962	0.3345	56.05
0.82	0.0137	0.0025	0.9971	63.00	9.75	51.15	2.421	0.2734	68.57
0.49	0.0083	0.0015	0.9975	66.00	6.75	51.61	1.644	0.1857	100.99
0.30	0.0050	0.0009	0.9977	67.80	4.95	51.88	1.076	0.1216	154.19
0.0	0.0	0.0	0.9981	72.75	0.0	52.66	0.0	0.0	---

NOTA: Los datos de tensión superficial (δ) y Concentración del soluto (C_2), se obtuvieron del trabajo de Bennes, 1981, (Ref. 5).

Tabla No. 7 . Parámetros Fisicoquímicos calculados para las soluciones acuosas de Isopropanol.

CONCENTRACION			D	γ	π	P	$\Gamma_2 \times 10^{10}$	Γ_2 / Γ_1	$\sigma \times 10^{16}$
X W/W	$C_2 \times 10^2$	X_2							
84.49	1.16	0.621	0.8226	22.26	50.49	116.40	6.596	0.980	25.17
61.35	0.897	0.323	0.8780	23.58	49.17	79.23	6.558	0.974	25.32
47.18	0.717	0.212	0.9117	24.38	48.37	65.57	6.517	0.968	25.48
28.28	0.449	0.106	0.9534	26.31	46.44	53.34	6.396	0.950	25.96
10.96	0.179	0.036	0.9831	36.72	36.03	48.85	5.950	0.884	27.91
5.47	0.090	0.017	0.9906	45.92	26.83	49.18	5.339	0.793	31.10
1.11	0.018	0.003	0.9979	61.22	11.53	50.81	2.967	0.441	55.97
0.0	0.0	0.0	0.9982	72.75	0.0	52.66	----	----	----

NOTA: Los datos de tensión superficial (γ) y Concentración del soluto (C_2), se obtuvieron del trabajo de Martínez, M., 1981, (ref. 32).

Tabla No. 8. Parámetros Fisicoquímicos determinados a las soluciones de Terbutanol-Agua.

CONCENTRACION			D	γ	π	P	$\Gamma_2 \times 10^{10}$	Γ_2 / Γ_1	$\sigma \times 10^{16}$
% W/W	$C_2 \times 10^2$	X_2							
35.39	0.446	0.1177	0.9324	22.67	49.3	57.54	5.201	0.985	31.93
13.49	0.178	0.0365	0.9784	28.17	43.8	47.18	5.086	0.963	32.65
8.22	0.1095	0.0213	0.9870	36.55	35.42	47.88	4.970	0.942	33.40
6.68	0.0892	0.0171	0.9894	36.75	35.20	47.20	4.906	0.929	33.85
2.05	0.0276	0.0051	0.9962	49.85	22.12	48.78	4.235	0.802	39.20
1.32	0.0178	0.0032	0.9972	52.90	19.07	49.15	3.819	0.723	42.47
0.60	0.0082	0.0014	0.9982	59.60	12.37	50.29	2.888	0.547	57.49
0.30	0.0041	0.0007	0.9986	62.65	9.32	50.80	1.969	0.373	84.29
0.15	0.0020	0.0004	0.9988	65.80	6.17	51.37	1.213	0.229	136.89
0.075	0.0010	0.00018	0.9989	68.15	3.82	51.79	0.678	0.129	243.38
0.0	0.0	0.0	0.9991	71.97	0.0	52.495	-----	-----	-----

NOTA: Los datos de tensión superficial (γ) y Concentración del soluto (C_2) se obtuvieron del trabajo de Addison, G., 1953, (Ref. 2).

5.2. Variación de la Tensión y Presión superficial con la Concentración de Solute.

En la Figura 7 se representa la dependencia de la tensión superficial con la concentración de soluto (alcohol) en fracción mol (X_2), observándose el mismo comportamiento para cada alcohol; es decir, hay una disminución de la tensión superficial al incrementarse la concentración.

La disminución de la Tensión superficial con la concentración es mayor para los alcoholes ramificados, inclusive la gráfica muestra que conforme se incrementa el número de átomos de carbono en la cadena o la ramificación, se incrementa la disminución de la tensión superficial.

En el caso del Propanol e Isopropanol, que tienen el mismo peso molecular pero diferente configuración, las gráficas se cruzan en algunos puntos.

Esta tendencia se debe a que, los alcoholes tienden a migrar a la interfase, de tal manera que su concentración en la misma excede a la existente en el seno de la solución, (C_2), la energía libre superficial disminuye y la tensión superficial del sistema se reduce. A este fenómeno se le conoce como adsorción positiva.

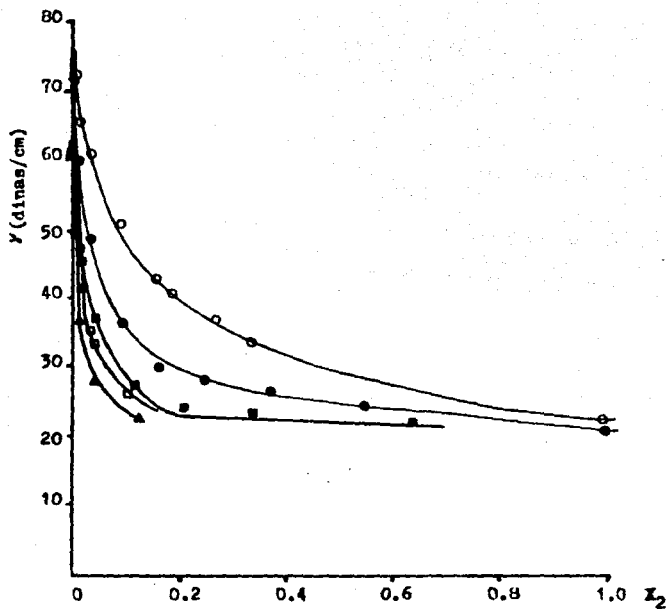


Figura No.7 . Relación entre la tensión Superficial y la concentración de soluto (Fracción mol). ○ Metanol, ● Etanol, □ Propanol, ■ Isopropanol, ▲ tertbutanol.

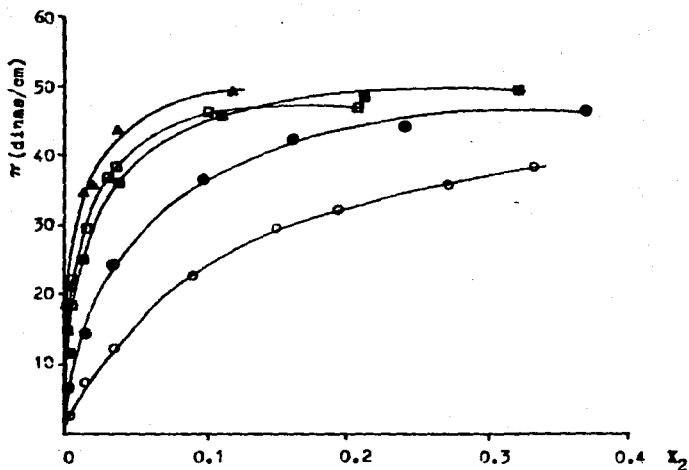


Figura No. 3 . Relación entre la Presión Superficial y la concentración de soluto (fracción mol). ○ Metanol, ● Etanol, □ Propanol, ■ Iso-propanol, ▲ Terbutanol.

La presión superficial (π), se grafico contra la fracción mol del soluto; en la figura 8, al igual que en la Figura 7, se observa el mismo comportamiento para todos los alcoholes, pero en este caso la presión superficial se incrementa conforme aumenta la concentración del soluto; este incremento es proporcional a valores bajos de concentración, pero al seguir adicionando soluto se pierde la linealidad del sistema, hasta que ya no hay variación de la presión superficial y la gráfica se hace asintótica.

En este caso la tendencia a incrementar la presión superficial es mayor al aumentar el número de átomos de carbono o la ramificación en la cadena hidrocarbonada del alcohol, en tal caso cuanto mayor sea ésta última, mayor es la tendencia de las moléculas a adsorberse en la interfase aire-agua (o interfase solución-membrana celular), y por tanto, a aumentar la presión expansiva o superficial.

La relación lineal entre la tensión superficial o presión superficial y la concentración, sólo se observa en las soluciones diluidas. Los alcoholes con actividad superficial pronunciada, sólo se comportan en forma ideal a concentraciones extremadamente bajas, (por ejemplo el Terbutanol).

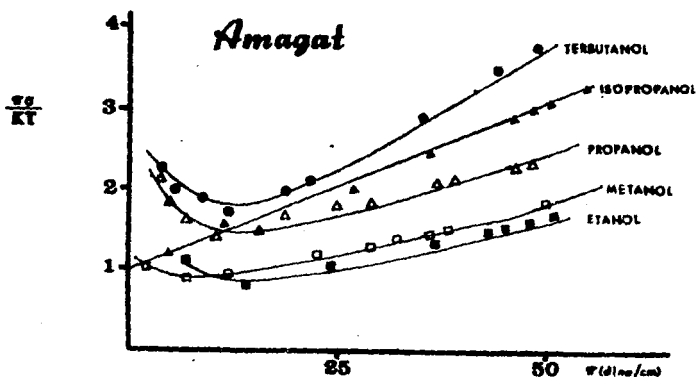
5.3. No idealidad

En la Figura 9, se describe el comportamiento de las monocapas solubles formadas por los alcoholes en solución.

El diagrama muestra que a valores altos de presión superficial, las desviaciones de la linealidad son mínimas y se tiene una tendencia a incrementarse la pendiente conforme aumenta la cadena hidrocarbonada de los alcoholes.

Según el diagrama de Amagat, la no idealidad inicial a bajos valores de presión superficial es causada por la atracción intermolecular, a altos valores la no idealidad es el resultado del área molecular.

Figura No. 9. Diagrama de Amagat, que describe el comportamiento de las películas solubles adsorbidas en forma de monocapas como un gas no ideal.



5.4. Ecuación de Cassel

En la Figura No. 10 se encuentran las gráficas construidas con la ecuación de Cassel, éstas son lineales y de pendiente positiva, dicha pendiente aumenta al incrementarse el número de átomos de Carbono en el alcohol, y el valor del intercepto disminuye.

El sistema Metanol-Agua sigue una tendencia lineal en todo el rango de concentraciones, los demás alcoholes presentan una desviación a la linealidad en el rango de presión superficial de 45 a 50 dinas/cm. La desviación que presentan es positiva con respecto a la recta; es decir, a altos valores de presión superficial (π) el $\ln X_2/\pi$ se incrementa desproporcionadamente.

La desviación a la linealidad puede deberse a la formación de multicapas, es decir; para éste y todos los modelos de estado no ideal, se supone la formación de una sola monocapa soluble en la superficie de la solución. Al incrementarse la concentración es mayor la presión superficial debido a que algunas sustancias tienden a adsorberse con mayor rapidez y facilidad en la superficie, formando más de una capa molecular.

Considerando que la pendiente de la gráfica involucra a la coórea (β), y que la molécula de Metanol requiere un

área mínima menor a la del Terbutanol en el estado de saturación, se explica por que a concentraciones extremadamente bajas el Terbutanol provoca una presión superficial alta, al contrario que el Metanol que requiere mayor concentración para provocar la misma presión.

A través de ésta gráfica, se calcularon otros parámetros como la Coeficiente, (β), la concentración en exceso del soluto en el estado de saturación (Γ_s), y la Energía libre de adsorción (ΔG°), los resultados se agruparon en la tabla 9.

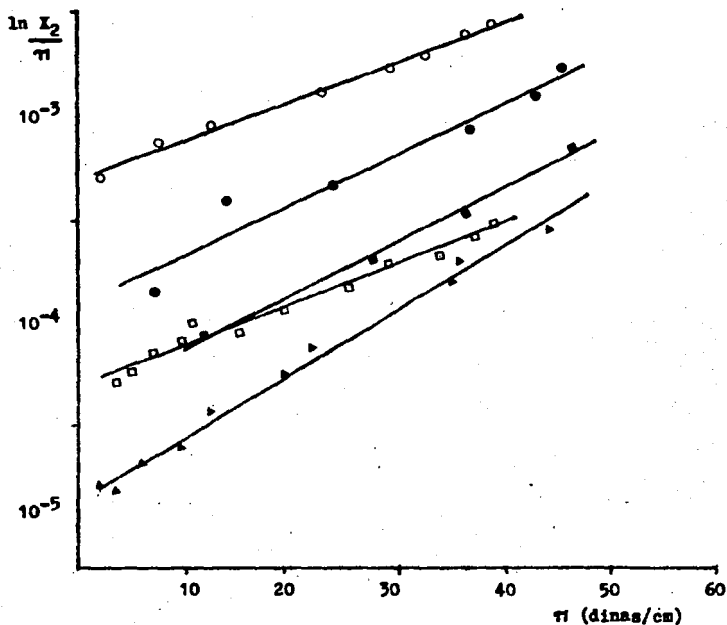


Figura No. 10. Aplicación de la ecuación de estado no ideal de Cassel, para los datos fisicoquímicos de las soluciones acuosas de los alcoholes estudiados. ○ Metanol, ● Etanol, □ Propanol, ■ Isopropanol, ▲ Terbutanol.

Tabla, No. 9. Resultados de la regresión lineal de las gráficas obtenidas por la ecuación de Cassel. Se incluyen otros parámetros fisicoquímicos calculados con esta ecuación.

ALCOHOL	Coefficiente de Regresión	Pendiente	Intercepto	ΔG° Cal/mol	β A ²	Γ_s
Metanol	$r=0.9944$ $r^2=0.9888$	0.0441	-6.507	4496.25	18.1	9.17×10^{-10}
Etanol	$r=0.9719$ $r^2=0.9445$	0.0564	-7.901	5320.85	23.2	7.16×10^{-10}
Propanol	$r=0.9854$ $r^2=0.9710$	0.0448	-8.770	5835.58	18.4	9.01×10^{-10}
Isopropanol	$r=0.9959$ $r^2=0.9919$	0.0609	-8.993	5967.27	25.0	6.03×10^{-10}
Terbutanol	$r=0.9950$ $r^2=0.9901$	0.0714	-10.082	6612.09	29.36	5.66×10^{-10}

5.5. Ecuación de Temkin

En la Figura 11 se representan las gráficas construidas con esta ecuación para cada alcohol.

Todos los sistemas alcohol-agua siguen esta ecuación de manera satisfactoria, por lo que se obtiene una línea recta de pendiente positiva, cuyo valor se incrementa al aumentar el número de átomos de carbono en la cadena del alcohol, al mismo tiempo, el valor del intercepto disminuye en estas condiciones.

De acuerdo con lo que propone la ecuación, conforme se incrementa el peso molecular y/o la ramificación del alcohol, se incrementa su actividad superficial, es decir, que la concentración o cantidad de soluto que se requiere para provocar la misma presión expansiva o superficial va disminuyendo. Esto es, en parte se explica por las diferencias en el efecto estérico de la molécula y en la coárea en el estado de saturación.

Al igual que la ecuación de Cassel, la ecuación de Temkin confirma la dependencia entre actividad superficial-características moleculares del soluto, esto también considerando que la pendiente de la gráfica involucra un término relacionado al efecto molecular (B).

La desviación a la linealidad sólo se presenta a valores altos de presión superficial (42-49 dinas/cm), esto puede deberse a una sobresaturación de la membrana con la consiguiente formación de multicapas, por lo que la ecuación sólo es válida a bajas concentraciones de los alcoholes con un número mayor de un átomo de carbono en su molécula.

El sistema alcohol-agua, que mejor se adapta al diagrama de Temkin es el del Metanol, cuyos puntos se ajustan muy bien a la línea recta en todo el rango de concentración.

A partir de esta ecuación se calculo la constante de Equilibrio (K) por medio de la pendiente, además de la Energía libre de adsorción. Los resultados se encuentran en la tabla No.10.

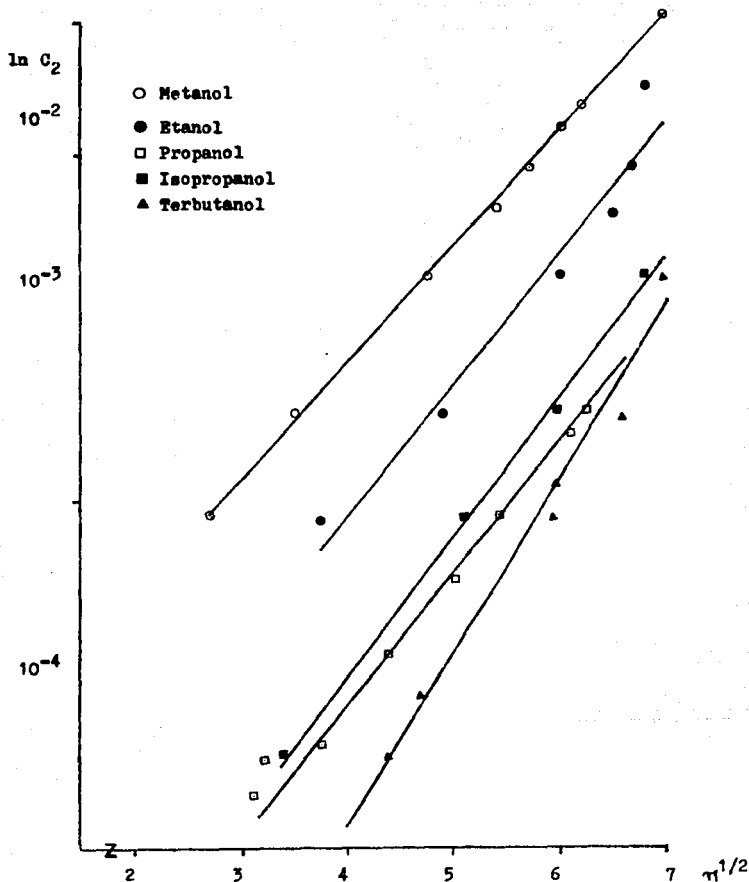


Figura No. 11. Aplicación de la ecuación de Temkin a los datos fisicoquímicos de las soluciones acuosas de los alcoholes estudiados.

Tabla No. 10. Resultados de la regresión lineal de las gráficas obtenidas por la ecuación de Temkin. Se incluyen otros parámetros fisicoquímicos calculados con esta ecuación.

Alcohol	r	r ²	Pendiente m	Intercep- to b	Constante de Equilibrio K	ΔG° cal/mol
Metanol	0.9996	0.9991	0.7573	-9.024	9.024	5343.34
Etanol	0.9868	0.9738	0.8690	-10.47	10.47	6202.49
Propanol	0.9928	0.9856	0.8828	-11.79	11.79	6982.28
Isopropanol	0.9986	0.9971	0.9275	-11.80	11.80	6987.84
Terbutanol	0.9979	0.9959	1.146	-13.66	13.66	8088.46

5.6. Ecuación de von Sayeskowski

La figura 12 representa las gráficas construídas con la ecuación de von Sayeskowski para cada alcohol, para todos se obtiene una línea recta de pendiente positiva y de intercepto aproximadamente igual a uno.

El valor de la pendiente se incrementa al aumentar el peso molecular y ramificación del alcohol, es decir, es menor para el Metanol y mayor para el Terbutanol. Esta pendiente según la ecuación, es la constante de capilaridad (Δ), considerando que la capilaridad es mayor en cuanto es mayor también la actividad superficial, se supone que, el Terbutanol tiene mejor capacidad de migrar a la interfase y adsorberse en ella.

La ecuación sólo es válida para los sistemas estudiados a concentraciones muy bajas, excepto para el Metanol, cuya recta se ajusta en todo el rango de concentraciones, lo cual puede suponer que la ecuación sólo se aplica a alcoholes de muy bajo peso molecular o a soluciones muy diluídas, ($X_2 \rightarrow 0$).

La desviación de la linealidad puede deberse a que, tal como otras ecuaciones lo suponen, se considera que el soluto se adsorbe en la interfase en forma de una monocapa, lo cual puede no ser cierto, en segundo lugar se debe considerar que

las moléculas de soluto no son las únicas que se encuentran en la interfase, aunque éste tiene preferencia, sino que también se encuentran las moléculas del disolvente, en este caso el agua, lo que provoca un aumento en la coérea neta ocupada por el soluto y una disminución de la concentración en exceso del soluto en la interfase en el supuesto estado de saturación.

Los resultados obtenidos para el cálculo de la concentración en exceso del soluto en el estado de saturación (Γ_g), ajustada con la ecuación de von Szyskowski, se encuentran en la tabla No.11, en donde se incluyen los datos de la constante de capilaridad, (A) y la energía libre de adsorción.

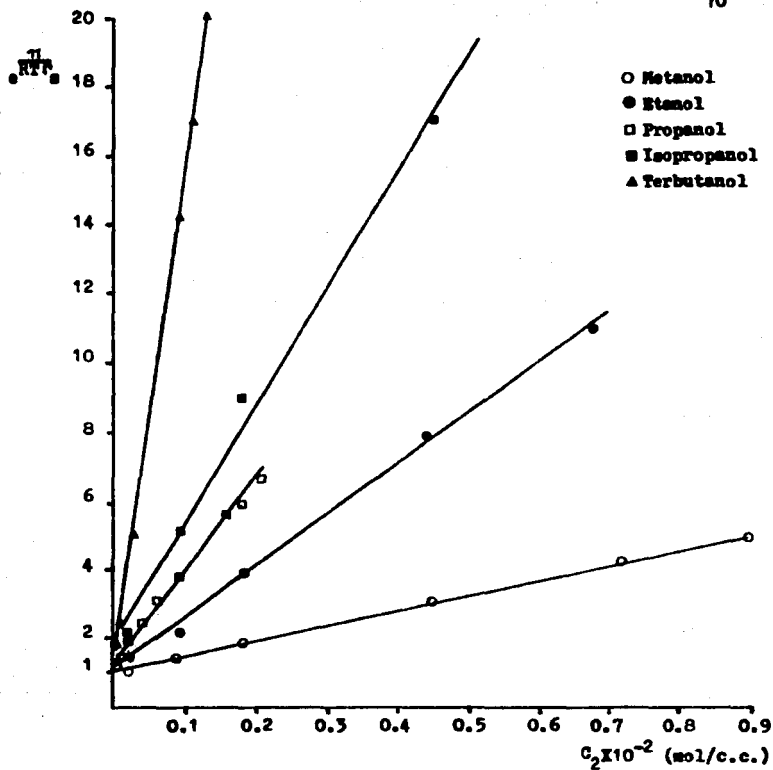


Figura No. 12. Aplicación de la ecuación de von Szyszkowski a los datos fisicoquímicos de las soluciones acuosas de los alcoholes estudiados.

Tabla No. 11. Resultados de la regresión, lineal de las gráficas obtenidas por la ecuación de von Szysskowski. Se incluyen otros parámetros físico-químicos calculados con esta ecuación.

Alcohol	Coefficiente de Regresión r	Pendiente a	Intercepto b	Constante de Capilaridad A	ΔG° (cal/mol)	$\Gamma_{\text{H}_2\text{O}}$ (mol/cm ²)
Metanol	r = 0.9997 r ² = 0.9994	420.09	1.07	420.09	4219.0	8.63 X 10 ⁻¹⁰
Etanol	r = 0.9995 r ² = 0.9986	1495.17	1.139	1495.17	4969.9	7.26 X 10 ⁻¹⁰
Propanol	r = 0.9959 r ² = 0.9919	2726.27	1.232	2726.27	5326.8	7.28 X 10 ⁻¹⁰
Isopropanol	r = 0.9948 r ² = 0.9897	3591.02	2.012	3591.02	5455.6	6.72 X 10 ⁻¹⁰
Terbutanol	r = 0.9999	14691.02	0.998	14691.02	6323.7	5.99 X 10 ⁻¹⁰

A partir del análisis de los parámetros obtenidos por las cuatro ecuaciones de estado no ideal, se establece que: la coárea (o área mínima ocupada en el estado de saturación) es menor para el Metanol y mayor para el Terbutanol. Fisicamente esta diferencia se explica por las características particulares de las moléculas como es su peso molecular, arreglo espacial, etc., ya que mientras el Metanol es muy pequeño y permite el acomodo de un mayor número de moléculas en la monocapa; el terbutanol con sus ramificaciones y mayor peso molecular, tiene que ocupar un espacio mayor sobre la superficie (o interfase), provocando que sólo una pequeña cantidad de moléculas pueda adsorberse en esta superficie.

Considerando este efecto de la coárea (β), se puede explicar que el Metanol requiera una mayor concentración de soluto para saturar la superficie, en cambio, en el caso de otros alcoholes, y especialmente del Terbutanol, la concentración en exceso es menor (Γ_2). En la tabla 12 se observa que este parámetro es similar cuando se calcula por Cassel y por von Szyzkowski.

En cuanto a la constante de Capilaridad (A), ésta proporciona una idea sobre las propiedades superficiales de las soluciones y las interacciones que existen a nivel molecular, por lo que se demuestra una mayor actividad superficial para el Terbutanol o Propanol en comparación a la que presentan el Metanol y el Etanol.

5.7. Energía libre de Adsorción

La energía libre de adsorción (ΔG°), se calculo para los alcoholes de cadena lineal : Metanol, Etanol, Propanol y para los alcoholes de cadena ramificada : Isopropanol I Terbutanol, por medio de las ecuaciones propuestas por Gibbs, Cassel, Temkin y von Szyeskowski.

En la Figura 13, se grafico la presión superficial (π) contra la fracción mol del alcohol (X_2) sólo en la parte lineal de la gráfica para la obtención de la energía libre a partir de la pendiente con la ecuación de Gibbs.

Los resultados obtenidos para la energía libre de adsorción por las cuatro ecuaciones se encuentran en la tabla 12 estos datos se graficarán con respecto al número de átomos de carbono de cada alcohol.

Los resultados muestran que conforme se incrementa el número de átomos de carbono en el alcohol se aumenta la energía libre al igual que la pendiente de la gráfica.

El valor de la energía libre de adsorción es menor cuando se calcula por Gibbs y mayor cuando se calcula por Temkin, esto puede deberse a las manipulaciones matemáticas que se hacen con la presión superficial, (Utilización de escala logarítmica).

Tabla No. 12 . Parámetros superficiales calculados a partir de las ecuaciones de Estado No ideal para las soluciones acuosas de los diferentes alcoholes trabajados.

ALCOHOL	$\Delta G^{\circ} \text{Gibbs}$ Kcal/mol	$\Delta G^{\circ} \text{Cassel}$ Kcal/mol	$\Delta G^{\circ} \text{Fenkin}$ Kcal/mol	$\Delta G^{\circ} \text{V.S.}$ Kcal/mol	β $\text{\AA}^2/\text{molec.}$	$\Gamma_s(\text{Cassel})$ mol/cm ²	$\Gamma_s(\text{V.S.})$ mol/cm ²
METANOL	4.122	4.495	5.343	4.219	18.1	9.17×10^{10}	8.63×10^{10}
ETANOL	4.373	5.321	6.202	4.969	23.2	7.16×10^{10}	7.26×10^{10}
PROPANOL	5.282	5.835	6.982	5.326	18.43	9.01×10^{10}	7.28×10^{10}
ISOPROPANOL	4.544	5.967	6.988	5.455	25.04	6.63×10^{10}	6.72×10^{10}
TERBUTANOL	5.436	6.612	8.088	6.323	29.36	5.65×10^{10}	5.99×10^{10}

Al graficar la energía libre de adsorción Vs el número de átomos de carbono (Figura 14), obtien una línea recta de pendiente positiva, dicha pendiente es menor para Gibbs y mayor para Temkin.

Esto significa que hay un incremento proporcional entre el tamaño de la molécula y la energía libre que ésta requiere para migrar a la interfase y adsorberse en forma de monocapa.

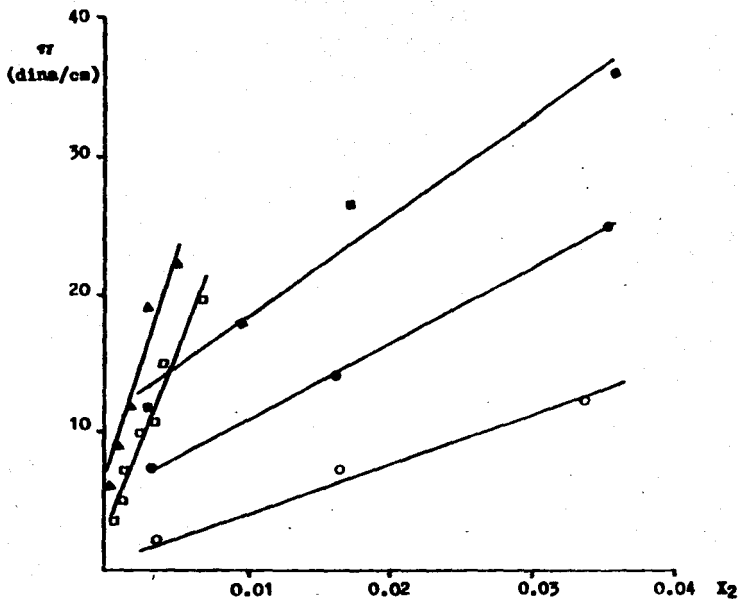


Figura No. 13 . Determinación de la energía libre de Adsorción (ΔG°) por medio de la ecuación de Gibbs. ○ Metanol, ● Etanol, □ Propanol, ■ Isopropanol y ▲ Terbutanol.

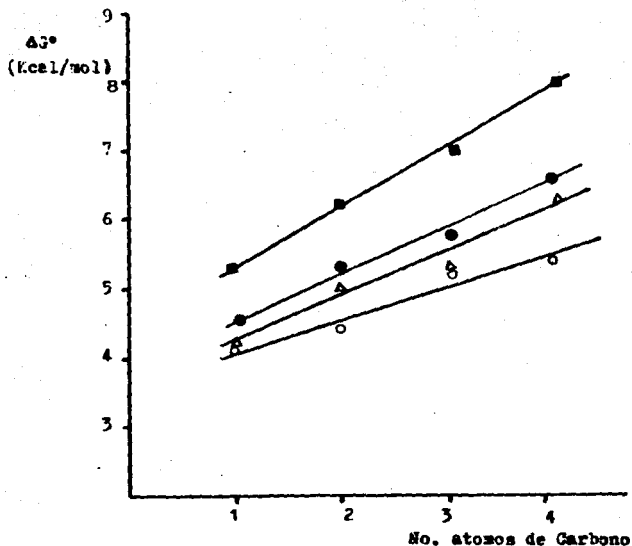


Figura No. 14 . Relación de la energía libre de adsorción calculada con la ecuación de Gibbs y las ecuaciones de estado no ideal, con el número de átomos de carbono de la cadena de los alcoholes. ○ Gibbs, ▲ von Szyszkowski, ● Cassel y ■ Temkin.

5.8. IRRITACION INTRADERMICA PROVOCADA POR LAS SOLUCIONES ACUOSAS DE LOS ALCOHOLES ESTUDIADOS.

5.8.1. Pruebas de Irritación Intradérmica.

Para demostrar la relación entre las propiedades superficiales y las irritantes, de las soluciones acuosas de los alcoholes estudiados, se llevaron a cabo pruebas de irritación en dermis o corión de conejo, los resultados se encuentran en las tablas 13 a 23.

Además de los alcoholes de cadena lineal y ramificada, - se probaron tres polialcoholes que se usan frecuentemente en formulaciones parenterales, debido a la importancia que tienen las soluciones acuosas del Etilenglicol, Propilenglicol y Glicerina en la Industria Farmacéutica, se hizo una prueba adicional para definir la concentración umbral de irritación por vía intradérmica.

Las lecturas demuestran que los alcoholes de cadena lineal provocan una reacción mucho menor a la causada por los alcoholes de cadena ramificada; ya que mientras el Metanol forma halos de irritación a veces difusos, el Terbutanol forma halos de grandes dimensiones, mayores aún que la máxima concentración de referencia de Propilenglicol usada, por lo que se le asignan grados de irritación proporcionales al diámetro del halo de referencia.

Sin embargo, esta agresividad parece disminuir al aumentar el número de radicales hidróxilo en la cadena; de esta

Tabla No. 13. Irritación producida por la inyección de 0.3 ml de la solución Metanol-Agua, en dermis de conejo.

Concentración % M/V	Lecturas de la muestra				Promedio \bar{X}	Desviación estándar
	1	2	3	4		
0.6	0	0	2	0	0.7	1.2
2.9	2	2	2	2	2.0	0
5.8	4	4	2	4	3.5	1.0
14.6	4	8	4	4	5.0	2.0
23.8	8	8	8	8	8.0	0
30.0	16	8	16	8	12.0	4.6
39.6	16	16	16	8	14.0	3.5
46.5	16	16	16	16	16.0	0

Tabla No. 14 . Irritación producida por la inyección de 0.3 ml de la solución Etanol/Agua, en dermis de conejo.

Concentración %w/w	Lecturas de la muestra				Promedio \bar{X}	Desviación
	1	2	3	4		
0.8	0	2	0	2	1.0	1.2
4.1	4	2	2	2	2.5	1.0
8.3	2	2	2	8	3.5	3.0
21.3	16	4	4	8	7.5	6.2
32.6	16	16	8	8	12.0	4.6
44.3	16	8	16	16	14.0	4.0
59.8	16	16	16	16	16.0	0
74.4	16	16	16	16	16.0	0

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Tabla No. 15 . Irritación producida por la inyección de 0.3 ml de la solución Propanol-Agua, en dermis de conejo.

Concentración %M/V	Lecturas de la muestra				Promedio \bar{X}	Desviación
	1	2	3	4		
1.1	0	0	2	0	0.5	1.0
5.5	2	2	4		2.7	1.1
10.9	4	16	16	8	11.0	6.0
27.9	16	16	16	16	16.0	0
46.5	16	16	16	16	16.0	0
60.0	16	16	16	16	16.0	0
82.1	16	16	16	16	16.0	0
100.0	16	16	16	16	16.0	0

Tabla No. 16 . Irritación producida por la inyección de 0.3 ml de la solución Isopropanol-Agua, en dermis de conejo.

Concentración %M/V	Lecturas de la muestra				Promedio \bar{X}	Desviación
	1	2	3	4		
1.1	0	0	2	0	0.5	1.0
5.47	2	4	4	2	3.0	
10.9	4	8	8	4	6.0	2.3
28.28	8	8	16	16	12.0	4.6
47.18	16	16	16	16	16.0	0
61.35	16	16	16	16	16.0	0
84.4	16	16	16	16	16.0	0

Tabla No. 17. Irritación producida por la inyección de 0.3 ml de la solución terbutanol-Agua, en dermis de conejo.

Concentra- ción %w/v	Lecturas de la rta.			Promedio \bar{X}	Desviac.
	1	2	3		
10	8	4	8	6.7	1.9
20	10	4		7.0	3.0
25	4	16		10.0	6.0
30	10	10	18	12.7	3.8
35	16	10	18	14.7	3.4
40	16	10	20	15.3	4.1
45	12	20		16.0	4.0
50	16	10	20	15.3	4.1
55	18	18	20	19.0	0.9
60	20	18	20	19.3	0.99
65	16	25	20	20.3	3.7
70	22	18	20	20.0	1.63
80	22	20		21.0	1.0
90	22	30		26.0	4.0
100	25	30		27.5	2.5

Tabla No. 18. Irritación producida por la inyección de 0.3 ml de la solución Etilenglicol-Agua, en dermis de conejo.

Concentración %w/v	Lecturas muestra			Promedio X	Desviac.
	1	2	3		
4.0	3	1	1	1.6	0.9
8.0	3	2	1	2.0	0.82
12.0	4	2	3	3.0	0.82
16.0	4	3	3	3.3	0.5
20.0	6	4	4	4.7	0.9
28.0	7	5	5	5.7	0.9
36.0	8	8	8	8.0	0
40.0	9	8	8	8.3	0.5
48.0	8	16	8	10.7	3.77
56.0	14	17	12	14.3	2.05
60.0	16	17	12	15.0	2.16
70.0	16	16	18	16.7	0.94
80.0	16	17	20	17.7	1.7
90.0	20	20	20	20.0	0
100.0	16	20	18	18.0	2.0

Tabla No. 19. Ajuste de la concentración a partir de la vía intradérmica, para elegir las concentraciones del umbral de ir.

Concentración % w/v	Lecturas		Promedio	
	1	2		
20.0	6	6	6.0	
24.0	5	7	6.0	
28.0	7	7	7.0	
32.0	8	8	8.0	
36.0	8	8	8.0	
40.0	8	16	12.0	

Tabla No. 20 . Irritación producida por la inyección de 0.3 ml de la solución Propilenglicol-Agua, en dermis de conejo.

Concentración % w/w	Lecturas de muestra			Promedio	Desviac.
	1	2	3	\bar{X}	
4.0	0	1	1	0.66	0.47
8.0	1	2	2	1.7	0.47
12.0	2	3	2	2.33	0.47
16.0	3	4	3	3.33	0.47
20.0	4	4	4	4.0	0
28.0	6	6	4	5.33	0.94
36.0	6	8	9	7.66	1.25
40.0	8	4		6.0	2.0
48.0	16	10	7	11.0	3.74
56.0	16	16	16	16.0	0
60.0	16	16	17	16.3	0.47
70.0	18	16	18	17.3	0.94
80.0	18	18	20	18.7	0.94
90.0	20	18	20	19.3	0.94
100.0	20	20	20	20.0	0

Tabla No. 21. Determinación del umbral de irritación por vía intradérmica.

Concentración % w/w	Lecturas de muestra			Promedio	Desviac.
	1	2	3	\bar{X}	
16.0	6	6	6	6.0	0
20.0	7	7	7	7.0	0
24.0	7	6	7	6.7	
28.0	7	7	7	7.0	0
36.0	9	9	9	9.0	0
40.0	15	15	15	15.0	0

Tabla No. 22 . Irritación producida por la inyección de 0.5 ml de la solución Glicerina-Agua, en la dermis de conejo.

Concentración % w/w	Lecturas de muestra			Promedio	Desviac.
	1	2	3	\bar{X}	
4.0	4	1	2	2.3	1.3
8.0	4	1	2	2.3	1.3
12.0	4	2	2	2.7	0.9
16.0	4	3	4	3.7	0.47
20.0	4	2	5	3.7	0.47
24.0	5	5	3	4.3	0.94
28.0	5	6	7	6.0	0.82
32.0	6	8	8	7.3	0.9
36.0	8	8	8	8.0	0
40.0	8	8	8	8.0	0
44.0	9	10	8	9.0	0.82
48.0	8	12	9	9.7	1.7
56.0	10	16	14	13.3	2.5
60.0	12	17	16	15.0	2.2

Tabla No. 23 . Determinación del umbral de irritación por vía intradérmica.

Concentración % w/w	Lecturas de muestra			Promedio	Desviac.
	1	2	3	\bar{X}	
24.0	2	2	2	2.0	0
28.0	6	8	7	7.0	1.0
30.0	8	8	8	8.0	0
32.0	8	8	8	8.0	0
36.0	9	12		10.5	
40.0	10	10	10	10.0	0

forma los polialcoholes, presentan menor agresión al sitio de depósito que el Terbutanol o el Isopropanol.

Ahora bien, en cuanto a la concentración umbral de irritación, ésta es mayor para los alcoholes de cadena lineal y polialcoholes que para los de cadena ramificada, esto puede deberse a las diferencias en la presión superficial ejercida por cada molécula.

Los resultados de las tablas de irritación intradérmica se graficarán contra la concentración de las soluciones alcohólicas, (Figuras 15 a 22).

De acuerdo a la escala de evaluación propuesta, el grado de irritación 8 corresponde a la irritación severa que es la precursora de la necrosis o muerte celular, por lo que se considera como la concentración umbral de irritación es decir, la concentración necesaria para romper el equilibrio celular y provocar la coalescencia.

Observando las gráficas de Grado de Irritación Vs Concentración, en algunos casos como para el Metanol, Etilenglicol, Propilenglicol y Glicerina, ambos parámetros muestran una relación lineal, es decir, que la agresión celular es proporcional a la concentración de alcohol en el microambiente celular, por lo cual se demuestra que: Las propiedades superficiales se incrementan con la concentración al igual que las propiedades irritantes, lo cual nos corre

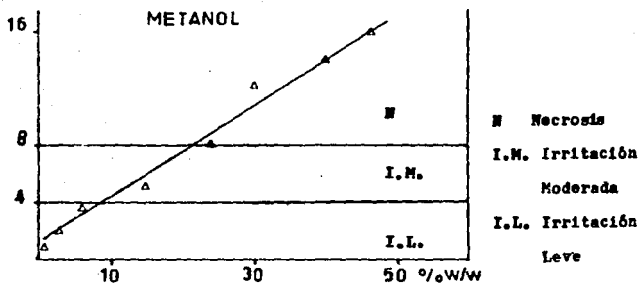


Figura No. 15. Grado de Irritación Intradérmica Vs Concentración de la solución acuosa de Metanol.

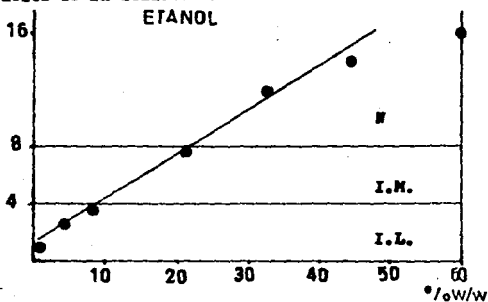


Figura No. 16. Gráfica que representa el grado de irritación (G.I.) causado en dermis de conejo por las soluciones acuosas de Etanol.

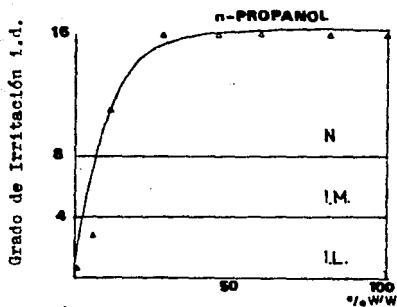


Figura No. 17. Grado de Irritación i.d. Vs Concentración de las soluciones Propanol-Agua.

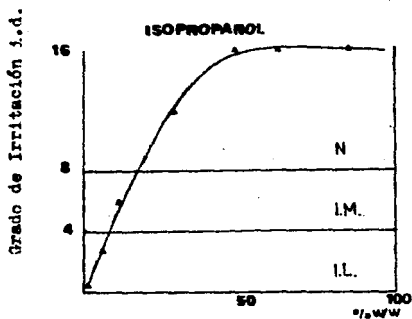


Figura No. 18 . Grado de Irritación i.d. Vs Concentración de las soluciones de Isopropanol-Agua.

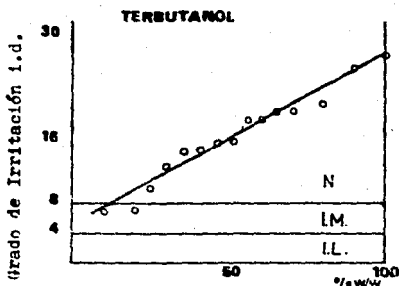


Figura No. 19. Gráfica que representa el Grado de Irritación (G.I.) causado en dermis de conejo por las soluciones de Terbutanol-Agua.

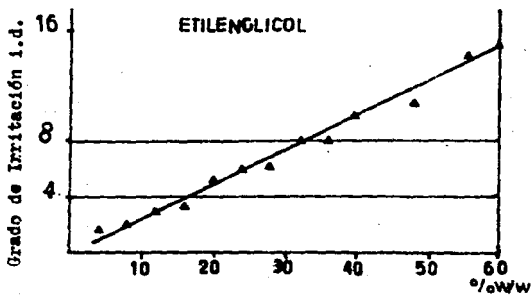


Figura No. 20. Gráfica que representa el Grado de Irritación (G.I.) i.d. causada por las soluciones acuosas de Etilenglicol.

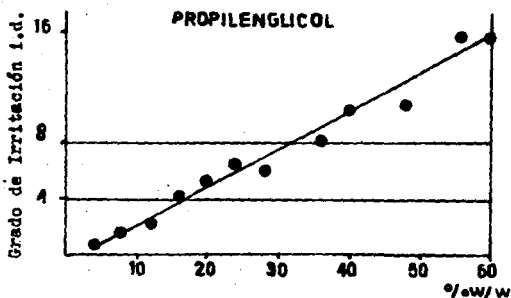


Figura No. 21. Grado de Irritación i.d. Vs Concentración de las soluciones acuosas de Propilenglicol.

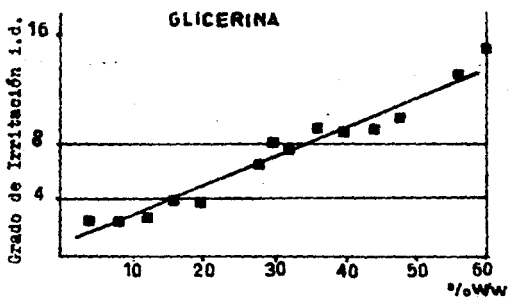


Figura No. 22. Grado de Irritación i.d. Vs Concentración de las soluciones acuosas de Glicerina.

laciona ambas características.

Las gráficas también demuestran que al aumentar el número de átomos de carbono en la cadena, se pierde la linealidad después de haber alcanzado la Necrosis..

Debe considerarse que los polialcoholes, presentan propiedades superficiales muy diferentes a las de los alcoholes de cadena lineal y ramificada, (estas características no se incluyen en el estudio) lo cual puede explicar la diferencia en la agresividad en el sitio de inyección.

Las pruebas de irritación intradérmica, se realizaron en conejo, y a pesar de trabajar con un sistema biológico, los resultados fueron reproducibles y comparativos con los resultados fisicoquímicos, es decir; las desviaciones se presentan a concentraciones similares.

El umbral de irritación es diferente para cada alcohol, es mayor para el Metanol y menor para el Terbutanol, es decir, que para el Metanol la irritación severa se presenta a concentraciones más altas que para los otros alcoholes, significando esto que es más inocuo.

El umbral de irritación para las soluciones acuosas de Metanol se encuentra en un 25% w/w, es decir, que las lecturas para los tres conejos diferentes es de 8 (Irritación moderada a severa).

Para las soluciones de Etanol, el umbral de irritación, se encuentra en una concentración de 22% W/W. Como se ve, ambos alcoholes presentan el umbral de irritación a concentraciones muy cercanas, esta similitud se debe a que los dos alcoholes pertenecen al mismo grupo y tienen propiedades superficiales muy parecidas.

Las soluciones de los otros alcoholes provocan irritación severa a concentraciones menores del 20% W/W. Los tres polialcoholes estudiados provocan efecto similar, ya que el umbral de irritación por vía intradérmica se presenta a una concentración de aproximadamente el 30% W/W, del 32% en el caso del Etilenglicol, 36% para el Propilenglicol y 30% para la Glicerina.

El Etilenglicol provoca lesiones de menor magnitud que el Propilenglicol. El caso de la Glicerina no se puede estudiar adecuadamente por esta vía, debido a que la reacción inflamatoria es más retardada y aparece después que el indicador azul de Evans ya delimita las áreas irritadas, por lo que las lesiones observadas no son representativas del fenómeno real.

5.3.2. Paracoro

Otro de los parámetros involucrados en el fenómeno inflamatorio, causado por algunas sustancias es el Paracoro, el cual está relacionado con el volumen molar y la tensión superficial de las moléculas. (38).

El Paracoro de una molécula con actividad biológica; como los alcoholes, está relacionado con la capacidad de las moléculas de permear las regiones hidrofóbicas de las células, especialmente las membranas celulares.

Analizando los valores de Paracoro a diferentes concentraciones de cada alcohol estudiado, se visualiza que el Paracoro se incrementa conforme aumenta la concentración del alcohol y es de esperarse que al aumentar el número de moléculas en el microambiente celular, se favorece la permeación a través de la membrana celular, provocando en última instancia la coalescencia de la célula.

El Paracoro de las soluciones alcohol-agua se relaciona con la irritación intradérmica, considerando la frecuencia de los diferentes grados de irritación y los valores de Paracoro a las cuales eran causadas, (Figura No. 23).

A partir de esto y considerando que el Paracoro del agua pura es 52, se observa que en el rango 48-52, las soluciones son relativamente inocuas y que a valores de 54, la irritación es más evidente, conforme aumenta el Paracoro, también se incrementa la capacidad de alterar el sitio de depósito.

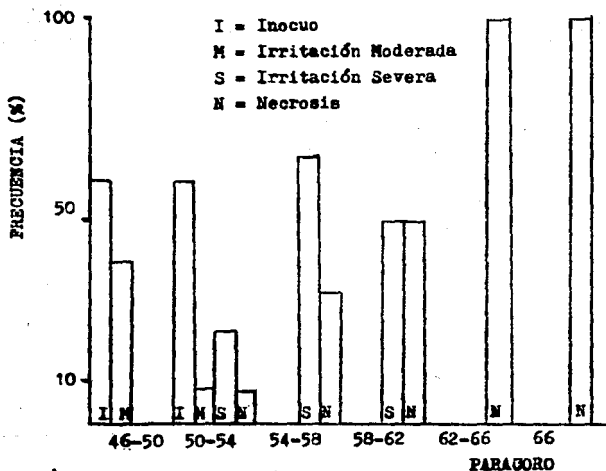


Figura No. 23. Histograma que representa la frecuencia con que se presentan las lesiones intradérmicas a diferentes valores de Paracoro.

5.9. La irritación intradérmica vista como un fenómeno de superficies.

Otro de los parámetros fisicoquímicos involucrados en la irritación es la concentración en exceso en la superficie (Γ_2), y la concentración en exceso en el estado de saturación (Γ_s).

Para que un compuesto pueda atravesar la membrana celular por cualquiera de los mecanismos de transporte conocidas, debe migrar a la superficie y ejercer una presión sobre ella, en el caso del transporte pasivo, la concentración en la superficie actúa como un gradiente de concentración conduciendo, por tanto a la permeación a través de la membrana.

Cuando las moléculas adsorbidas en la superficie son activas superficialmente y tienen una presión superficial elevada pueden conducir a la coalescencia de la membrana y por tanto a la lisis celular, iniciándose por tanto a la cadena inflamatoria.

La relación (Γ_2 / Γ_s), mejor conocida como fracción ocupada (θ), se relacionó con la irritación intradérmica y se graficó contra la concentración del soluto en el seno de la solución, como se observa en las figuras 24, 25, 26, 27 y 28, en las cuales se indican las zonas de inocuidad.

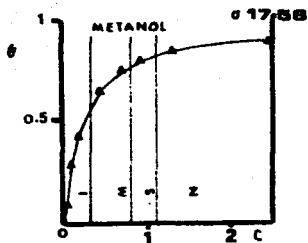


Figura No. 24

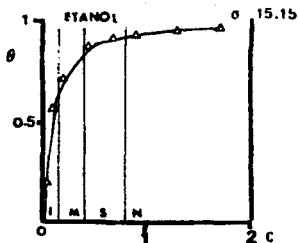


Figura No. 25

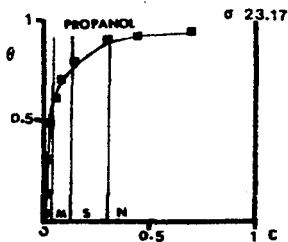


Figura No. 26

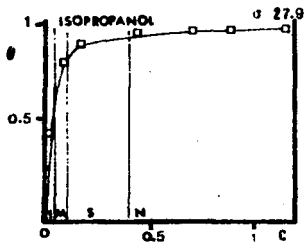


Figura No. 27

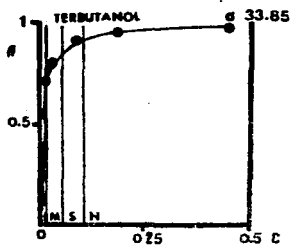


Figura No. 28

Gráficas que relacionan la fracción ocupada por el soluto en la interfase Vs la Concentración del mismo en el seno de la solución. $C =$ g-mol/c.c., $\sigma =$ Area molecular del soluto cuando se comienza a provocar irritación severa.

$$\theta = \Gamma_2/\Gamma_3 = \text{FRACCION OCUPADA}$$

al tejido (I), la de irritación moderada (M), irritación se vera (S) y necrosis (N).

Las graficas muestran que la agresión a la membrana celular depende de la cantidad de soluto adsorbida en la superficie de la misma, independientemente de la concentración, la necrosis se presenta cuando se tiene una fracción ocupada de 0.8; es decir, cuando la superficie de la célula esta cubierta en un 80% por el soluto.

La velocidad con que el soluto se adsorbe en la superficie, depende de su energía libre de adsorción y en algunos casos de adsorción es más rápida como en el caso del Terbutanol, el cual agrede la membrana celular a concentraciones extremadamente bajas a comparación de los otros alcoholes.

Para comprender mejor el fenómeno, se compararon la co-área calculada con la ecuación de Cassel y el area molecular (σ), calculada a la concentración en la cual se empieza a producir irritación severa, ambos valores son muy similares, pero la co-área es menor que el área molecular.

El area molecular y la co-área son menores para el Metanol y mayores para el Terbutanol, lo cual indica que se requiere una menor cantidad de soluto de Terbutanol para alterar las características de la membrana celular, esta alteración puede llevarse a cabo por dos mecanismos:

- 1.- Alteración de la estructura cuaternaria de las proteínas y, por consiguiente, desnaturalización de las mismas, debido a la interacción que provoca la cabeza polar de los alcoholes,
- 2.- debido a la penetración de la porción no polar, lipofílica de los alcoholes en la bicapa de fosfolípidos, que de manera ordenada se encuentran en la membrana, es lógico suponer que va a ocurrir una dierrupción en este ordenamiento, con la consecuente alteración de la estructura, lo cual podría conducir a la ruptura de la membrana y lisis de la célula.

Por otra parte, las gráficas de Fracción ocupada Vs concentración, demuestran que no es necesario que se ocupe toda el área disponible de la membrana, para producir la lisis celular.

Para las soluciones de Metanol y Etanol se encontró que se requieren concentraciones mayores (aproximadamente de 1.0 M), para ocupar el área necesaria para producir irritación severa, en comparación con las soluciones de Propanol e Isopropanol.

El Terbutanol al contrario, requiere de una concentración en solución, muy pequeña para ocupar el área necesaria para producir la lisis celular (aproximadamente 0.1 M).

VI. C O N C L U S I O N E S

El fenómeno inflamatorio ocasionado por las soluciones acuosas de los alcoholes anfífilicos estudiados, puede explicarse por medio de la fisicoquímica de superficies.

La cadena inflamatoria se inicia al ejercer el alcohol una presión superficial tal, que altera la integridad de la membrana celular. Ahora bien, cada alcohol ejerce una presión superficial diferente, debido a las diferencias en peso molecular, estereoisomería, configuración y actividad superficial.

El estudio reveló que estas diferencias pueden correlacionarse de la siguiente manera:

- Cuanto mayor es la cadena hidrocarbonada del alcohol, mayor es la tendencia de las moléculas a adsorberse en la superficie (interfase membrana-solución) y por tanto, a disminuir el valor de la tensión superficial por lo que, al aumentar el número de carbonos en la molécula, aumenta la energía libre de adsorción y por tanto la presencia de un mayor número de moléculas sobre la membrana.

Se concluye también que el grado de irritación intradérmica depende, definitivamente de la concentración del alcohol, ya que biológicamente, un incremento de concentración, provoca una alteración mayor del sitio de depósito.

Esta característica se compara con el comportamiento que tienen las soluciones cuando se aplica la Fisicoquímica de superficies, obteniéndose como resultado que; las concentraciones a las cuales se lisa la célula, son similares a las concentraciones a las cuales se desvían de los tratamientos matemáticos, esto podría explicarse por una pérdida de equilibrio en el sistema como saturación de la interfase o formación de multicapas.

Otro de los parámetros que correlacionan la acción biológica y superficial de los alcoholes es el Paracoro, ya que éste, involucra a la tensión superficial, observándose un mayor daño con el aumento de este factor.

Este estudio refuerza la opinión de otros autores como Walligora sobre el efecto de las propiedades superficiales con la actividad biológica (farmacológica).

También es cierto que las diferencias en la intensidad del efecto biológico son ocasionados por la diferen-

cia en la actividad superficial. En el caso de los alcoholes anfífilicos que se usan como disolventes de productos farmacéuticos, esta actividad puede provocar ; primero le sión en el sitio de depósito y después reducción de la absorción del Principio Activo, ya que este transporte de pende también de la integridad de la membrana celular y las características superficiales del fármaco.

De esta manera, la utilidad de los alcoholes como solubilizantes y mejoradores de la estabilidad de algunos fármacos se pierde, debido a los efectos secundarios que pre sentan, disminuyendo por tanto la biodisponibilidad.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Adamson, Arthur,
Physical Chemistry of Surfaces,
4a. edición, Ed. Wiley & Sons, Cap. III,
Canada, 1982.
- 2.- Addison, C., and Litherlan D.,
The Properties of Freshly Formed Surfaces. Part XXI.
The Influence of Chain Length and Structure on the
Surface Potentials of Aqueous Solutions of Alcohols,
J. Chem. Soc., (1159-67), 1955.
- 3.- Ballard, B.E.,
Biopharmaceutical Considerations in subcutaneous and
intramuscular Drug Administration,
J. Pharm. Sci., 57 (3): 357-78, (1968).
- 4.- Barr, W.H.,
The Use of physical and animal models to assess bioavail-
ability. Pharmacology, 8-55-101, (1972).
- 5.- Benise, E. y Karas, E.,
Adsorption of Alcohols at an Air-Solution Interface:
A Pseudoregular Monolayer Model,
J. of Colloid and Interface Sci., 81 (2):304-310, Jun
(1981).

- 6.- Benson, G. y Lam, V.,
Surface tension of Binary liquid Systems II.
Mixtures of Alcohols,
J. of Colloid and Interface Sci., 38 (2):294-300,
Feb (1972).
- 7.- Best, C., Taylor, M.,
Bases Fisiológicas de la práctica médica, 6a. edición,
Ed. U.T.E.H.A., México, 1964, p.27-28.
- 8.- Blanchard James,
Formulation factors affecting drug bioavailability,
Am. Journal of Pharmacy, 132-151, Sept-Oct (1978).
- 9.- Budden, R., Kühl, U. y Bahlsen, J.,
Experiments on the toxic, sedative and muscle relaxant
potency of various drug solvents in mice.
Pharm. Ther., 5:467-474, (1979).
- 10.- Carpenter, C. & Boyd, U.,
A Study of the Polyethylene Glycols as Vehicles for
Intramuscular and Subcutaneous Injection.
Am. Pharm. Ass., 41 (1): 27-29, (1952).
- 11.- Cheng-Der Yu, Kent, J.,
Effect of Propylene Glycol on Subcutaneous Absorption
of a Benzimidazole Hydrochloride.
J. of Pharm. Sci., 71 (4): 476-477, April (1982).

- 12.- Couchman, P. y Jesser, W.,
On the Thermodynamics of Surfaces.
Surface Science, 34: 212-224, (1973).
- 13.- Clint, J., Corkill, Goodman y Tate,
Adsorption of n-Alkanol at the Air/Aqueous
Solution Interface,
J. of Colloid and Interface Science, 28 (3/4),
Nov-Dec, (1968).
- 14.- Davies, Kideál,
Interfacial Phenomena,
2a. edición, Ed. Academic Press,
New York, 1963.
- 15.- Daniels, F. & Alberty, R.,
Physical Chemistry, 4a. edición,
Ed. John Wiley & Sons, Inc.,
E.U.A., 1975.
- 16.- Domingues, P.,
Muscle toxicity of polyols, IV.
Farmaco Ed. Prat., 26 (9):535-43, (1971)
- 17.- Fox, H. y Chrisman, C.
The Ring method of measuring surface tension for
liquids of High density and low Surface Tension.
J. Phys. Chem, 56 (284): 284-87, (1952).
- 18.- Freud, E. y Freud, H.
A theory of the Ring method for the determination
of surface tension.
Chem. Soc., 52: 1977, (1930).

- 19.- Ganong, William. F.
Fisiología Médica.
Ed. El Manual Moderno, p.566-67,
México, 1984.
- 20.- Gómez-Luz, R.
3er Congreso Internacional de Quimioterapia,
Vol. I, (1964)
- 21.- Goodman, L. y Gilman, A.
Bases Farmacológicas de la terapéutica.
5a. edición, Ed. Interamericana, p.792-93,
México, 1981.
- 22.- Harkins, W. y Jordan, H.
A method for the determination of Surface and
Interfacial tension from the maximum pull on a Ring.
J. Am. Chem. Soc., 52: 1751-72, (1930).
- 23.- Hoppe, J.
Use of the Trypan Blue and Rabbit Eye test for Irritation.
J. Am. Pharm. Ass., 39: 147-51, (1950)
- 24.- Jones, A.
Glycerol and Propylene glicol in pharmacy.
East Pharm., 26 (302): 55-8, (1983)
- 25.- Kuna, S. y Cuchis, F.
Local Irritation caused by Streptomycin in animals
Compared to pain produced in Man.
J. Pharm. Ass., 38 (9): 516-7, (1949)

- 26.- Lachman, L., Lieberman, H. y Kanig, J.,
The Theory and Practice of Industrial Pharmacy.
2a. edición, Ed. Lea & Febiger, 84-100-460,
Philadelphia, 1976.
- 27.- Lampe, K. y Easterday, O.
A note on a Contraindication to Propylene glycol,
as a Solvent in toxicity Studies.
J. Pharmacol. Exptl. Therap., July, 1953-p.445
- 28.- Lehninger, Albert.
Bioquímica, Las bases moleculares de la estructura
y función celular. 2a. edición, Ed. Omega, 309-312
España. 1982.
- 29.- Litter, Manuel.
Farmacología experimental y clínica.
6a. edición, Ed. El Ateneo, p. 45-55
Argentina, 1980.
- 30.- Martín, Alfred.
Principios de Físicoquímica para Farmacia y Biología.
Ed. Alhambra, 534-585-724, España, 1979.
- 31.- Martínez, M., Romero, M. y Iañez, R.
Iritación provocada por vehículos no acuosos
empleados en Inyectables. tesis (Romero, M.L.),
U.N.A.M., Fac. Quim., (1975).
- 32.- Martínez, M.
Iritación provocada por los productos parenterales,
Estudio físicoquímico de la misma y su relación con
la Biodisponibilidad del fármaco. Tesis, U.N.A.M.,
Div. Est. de Posgrado. Facultad de Química, 1981.

- 33.- Miller, R. y Melmon, K.
Afecciones inflamatorias. Farmacología Clínica.
Trad. Cast. Edit. Médica Panamericana, p. 419,
Buenos Aires, 1975.
- 34.- Moore, W.
Physical Chemistry.
5a. edición, Ed. Longman, p. 481
Londres, 1974.
- 35.- Motomura, K., Matubayasi, N.
Thermodynamic Studies on Adsorption at Interfaces.
J. Colloid and Interface Sci., 64 (2): 256-361,
April (1978).
- 36.- Nakanishi, K.
Surface tension of Aqueous Solutions of Some Glycols.
J. of Chem. and Eng. Data, 16 (1): 44, (1971)
- 37.- Parker, W., Barllie, G.
Alcohol containing Canadian pharmaceuticals.
Can. Pharm. J., 116 (5): 230-5, (1983).
- 38.- Farves, A.
Anti-inflammatory Steroids, Lysosomal Stabilization
and Parachor.
Can. J. of Biochem., 53 (10):1047-1053, (1975)
- 39.- Saunders, L.
Fisicoquímica para estudiantes de Biología, Farmacia
y Medicina. Ed. El Manual Moderno, p.85
México, 1978 .

- 40.- Shaw, Duncan J.
Introducción a la química de superficies y Coloides.
Ed. Alhambra, 2a. edición, p. 74,
España, 1977.
- 41.- Shintani, S.
A new method to Determine the irritation of drugs
after intramuscular injection in Rabbits.
Toxicology and Applied Pharmacology, 11:293, (1967).
- 42.- Shols, J.
Toxicología de los glicoles.
Klin-Wochech, 28:69-71, (1950).
- 43.- Stegler, P.
Animal and Clinical Pharmacologic Techniques in Drug
Evaluation. Year Book Medical Publishers, Inc., 54,
Chicago, 1964.
- 44.- Sund, M. y Schow, J.
Acta pharmacol. Toxicol., 21:313, (1964).
- 45.- Sydney Ross, y Chen E.
Adsorption and Thermodynamics at the Liquid-Liquid
interface. Industrial and Engineering Chemistry,
57 (7): 40-52, July (1965)
- 46.- Turco, S. y King, M.
Sterile Dosage Forms, 2a. edición,
Ed. Lea & Febiger, p.10
Philadelphia, 1979.

- 47.- Vilallonga, F., Garret, E. y Hunt, J.
Kinetics and Mechanisms of monolayer Interactions IV:
Surface Activity of Alkanols and Energies of their
Interaction with Dipalmitoyllecithin and Dipalmitoyl-
phosphatidylethanolamine.
J. of Pharmac. Sci., 66 (9):1229-1234, Set (1977).
- 48.- Waligórka, B. y Grabowska, A.
Adsorption of Tricyclic Compounds of Dibenzazepine
and Dibenzacycloheptadiene type on the Water-Air Inter-
face.
J. Pharmacol. Pharm., 25: 207-215, (1973).
- 49.- Yalkowski, Samuel, Shri, C. y Johnson, B.
In vitro Method for Detecting Precipitation
of Parenteral Formulations After Injection.
J. Pharm. Sci., 72 (9):1014, Sept (1983).
- 50.- Yalkowski, S. y Mubino, J.
Solubilization by cosolvents I. Organic Solutes in
Propylene Glycol-Water Mixtures.
J. of Pharmac. Sci., 74, (4): 416-421, April (1985)