



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
"CUAUTITLAN"**



FALLA DE ORIGEN

**INFLUENCIA DE ALGUNAS VARIABLES SOBRE LA
VELOCIDAD DE PERMEACION DE FOSFATO SODICO
DE HIDROCORTISONA Y NAPROXEN SODICO,
CONTENIDOS EN UN SISTEMA IONTOFORETICO.
USO DEL DISEÑO PARAMETRICO DE TAGUCHI**

T E S I S

**QUE PARA OPTAR POR EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A N :
LAURA CUENCA MORENO
JORGE LUIS GARDUÑO CAMARENA**

DIRECTOR DE TESIS:

M. en C. FERNANDO A. ALVAREZ NUÑEZ



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

INDICE GENERAL

Indice de Figuras.	i
Indice de Tablas.	iii
<u>I. Introducción.</u>	1
I.1. Antecedentes.	1
I.2. Parametros que influyen en el diseño de un Sistema Terapeutico de Acción Sostenida.	2
I.3. Metodos para la obtención de Sistemas de Acción Sostenida.	4
I.4. Sistemas Iontoforeticos.	5
I.4.1. Definición.	5
I.4.2. Antecedentes.	5
I.4.3. Componentes de un Sistema Iontoforético de Permeación. (TPIS).	7
I.4.4. Parametros que influyen en la Iontoforesis.	9
I.4.5. Ventajas de un Sistema Iontoforético de Permeación. (TPIS).	15

<u>II. Planteamiento del problema y objetivos.</u>	16
II.1. Problema.	16
II.2. Objetivos.	18
<u>III. Materiales y Metodos.</u>	19
III.1. Materiales.	19
III.1.1. Reactivos.	19
III.1.2. Equipo.	19
III.1.3. Sistema Iontoforético de Permeación (TPIS).	20
III.1.3.1 Condiciones de trabajo.	20
III.2. Metodos.	21
III.2.1. Metodos experimentales.	22
III.2.1.1. Permeación con membrana sintética.	22
III.2.1.2. Permeación con membrana biológica.	22
III.2.1.3. Determinación Espectrofotométrica.	22
III.2.2. Diseño de Experimentos.	23
III.2.2.1. Diseño Paramétrico de Taguchi, (DPT).	23

III.2.2.1.1. Arreglo Ortogonal (AO), de factores y niveles.	24
<u>IV. Parte Experimental.</u>	26
IV.1. Diagrama General de Ishikawa.	26
IV.2. Pruebas preliminares.	27
IV.3. Ponderación de Variables.	29
IV.3.1. Diagrama de Ishikawa para Fosfato Sódico de Hidrocortisona.	29
IV.3.2. Diagrama de Ishikawa para Naproxen Sódico.	30
IV.4. Arreglo Ortogonal.	31
<u>V. Resultados.</u>	33
V.1. Resultados de "kr" y "n" para distintas condiciones experimentales del Fosfato Sódico de Hidrocortisona y Naproxen Sódico.	33
V.2. Analisis Estadístico.	37
<u>VI. Discusión.</u>	51
VI.1. Montaje de Sistema.	51

VI.2. Comportamiento del Sistema.	54
VI.3. Efecto de los Parámetros sobre la Velocidad de Permeación.	56
VI.3.1. Efecto de la Intensidad de Corriente (Ic).	56
VI.3.2. Efecto del pH.	57
VI.3.3. Efecto de la Solución Receptora (SR).	58
VI.3.4. Concentración de fármaco (C), en el compartimento donador.	60
<u>VII. Conclusiones.</u>	62
Anexo 1.	63
Anexo 2.	64
<u>VIII. Bibliografía.</u>	65

INDICE DE FIGURAS.

Figura 1. Diagrama del Sistema Iontoforetico de Permeación.	20
Figura 2. Diagrama de secuencia experimental.	21
Figura 3. Diagrama general de Ishikawa.	26
Figura 4. Diagrama final de Ishikawa. (Fosfato Sodico de Hidrocortisona).	29
Figura 5. Diagrama final de Ishikawa. (Naproxen Sodico).	30
Figura 6. Graficos de los efectos Factoriales de las variables estudiadas sobre la Kr. (Fosfato Sodico de Hidrocortisona).	40
Figura 7. Graficos de los efectos Factoriales de las variables estudiadas sobre la Kr. (Naproxen Sodico).	42
Figura 8. Graficos de los efectos Factoriales de las variables estudiadas sobre la "n". (Fosfato Sodico de Hidrocortisona).	44

Figura 9. Graficos de los efectos Factoriales de las variables estudiadas sobre la "n". (Naproxen Sódico).	46
Figura 10. Cantidad Permeada contra Tiempo.	47
Figura 11. Fracción Permeada contra Tiempo.	48
Figura 12. ln Fracción Permeada contra ln Tiempo.	49
Figura 13. Flujo de Fármaco contra Tiempo.	50

INDICE DE TABLAS.

Tabla 1. Arreglo Ortogonal L_8 (3^4).	25
Tabla 2. Arreglo Ortogonal L_8 (3^4), con las variables experimentales y sus respectivos niveles (Fosfato Sódico de Hidrocortisona).	31
Tabla 3. Arreglo Ortogonal L_8 (3^4), con las variables experimentales y sus respectivos niveles (Naproxén Sódico).	32
Tabla 4. Valores de K_F (repetición 1 y 2), para Fosfato Sódico de Hidrocortisona.	34
Tabla 5. Valores de K_F (repetición 1 y 2), para Naproxén Sódico.	34
Tabla 6. Valores de "n" (repetición 1 y 2), para Fosfato Sódico de Hidrocortisona.	35
Tabla 7. Valores de "n" (repetición 1 y 2), para Naproxén Sódico.	35
Tabla 8. Prueba de hipótesis para los valores de la constante "n", reportados en las Tablas 6 y 7.	36

Tabla 9. Efecto promedio de los niveles de las variables estudiadas sobre la K_p para cada experimento. Fosfato Sódico de Hidrocortisona.	37
Tabla 10. Efecto promedio de los niveles de las variables estudiadas sobre la K_p para cada experimento. Naproxén Sódico.	37
Tabla 11. Efecto promedio de los niveles de las variables estudiadas sobre la "n" para cada experimento. Fosfato Sódico de Hidrocortisona.	38
Tabla 12. Efecto promedio de los niveles de las variables estudiadas sobre la "n" para cada experimento. Naproxén Sódico.	38
Tabla 13. Analisis de varianza (ANOVA), de las constantes de velocidad de permeación K_p , originadas por el AD Lo (3^4). Fosfato Sódico de Hidrocortisona.	39
Tabla 14. Analisis de varianza (ANOVA), de las constantes de velocidad de permeación K_p , originadas por el AD Lo (3^4). Naproxén Sódico.	41

Tabla 15. Analisis de varianza (ANOVA), de "n" originados por el AD Lo (3 ⁴). Fosfato Sodico de Hidrocortisona.	43
Tabla 16. Analisis de varianza (ANOVA), de "n" originados por el AD Lo (3 ⁴). Naproxén Sódico.	45
Tabla 17. Valores promedio de cantidad permeada contra tiempo (Figura 10), para el experimento con mayor cantidad permeada.	47
Tabla 18. Valores promedio de fraccion permeada contra tiempo (Figura 11), para el experimento con mayor cantidad permeada.	48
Tabla 19. Valores promedio de ln fraccion permeada contra ln tiempo (Figura 12), para el experimento con mayor cantidad permeada.	49
Tabla 20. Valores promedio de flujo contra tiempo (Figura 13), para el experimento con mayor cantidad permeada.	50

I. INTRODUCCION

I.1. Antecedentes.

En la actualidad, la investigación tecnológica ha avanzado de forma significativa en diversas áreas entre las cuales está la farmacéutica. El desarrollo de esta área se encamina a dos fines: optimización de formas farmacéuticas convencionales e investigación de nuevos sistemas terapéuticos de liberación.

La liberación controlada se presenta como una alternativa dentro de los nuevos sistemas terapéuticos, los cuales se definen como: "Sistema que suministra el fármaco a una velocidad necesaria y suficiente para alcanzar y mantener determinado nivel sanguíneo". Existen poderosas razones comerciales y terapéuticas para el estudio y desarrollo de este tipo de sistemas, entre las primeras se puede mencionar que entre 1974 y 1980 de 6440 nuevos fármacos, sólo del 2% de ellos se obtuvo la autorización de la Food & Drug Administration (FDA). Entre las razones terapéuticas se pueden citar, (1):

- 1) Mantiene el efecto terapéutico por un periodo predeterminado.
- 2) Intervención mínima del paciente.
- 3) Se puede utilizar casi para cualquier fármaco.
- 4) Disminución de efectos colaterales y acumulación en el organismo.
- 5) En algunos casos se evita el efecto de primer paso.
- 6) Uniformidad en la distribución.

7) Reducción de la frecuencia de dosificación.

8) Para comprimidos, microcápsulas, emulsiones y cápsulas, se disminuyen los costos debido a que se emplea menor cantidad de fármaco en la formulación.

I.2. Parámetros que influyen en el diseño de un sistema terapéutico de acción sostenida.

Para diseñar sistemas de acción sostenida, se deben considerar las interacciones físicas, químicas y biológicas del fármaco; así como las limitaciones tecnológicas en la fabricación de la forma de dosificación final.

A. Propiedades del Fármaco.

Propiedades Fisicoquímicas.

Algunas propiedades del fármaco pueden restringir su formulación en sistemas de acción sostenida, lo que no significa la imposibilidad de su formulación; por ejemplo, al cambiar el tipo de mecanismo para el mantenimiento de la dosis o la vía de administración, puede obtenerse una forma de acción controlada. Algunas de estas propiedades son las siguientes, (1):

- 1) Solubilidad acuosa.
- 3) Estabilidad del fármaco.

- 4) Tamaño Molecular.
- 5) Tamaño de partícula.
- 6) Estructura química.
- 7) Difusión.
- 8) pKa.

Propiedades Biológicas.

- 1) Tamaño de Dosis.
- 2) Absorción.
- 3) Distribución.
- 4) Unión a Proteínas.
- 5) Sitios de Acción.
- 6) Metabolismo.
- 7) Duración del efecto.
- 8) Índice Terapéutico.
- 9) Tiempo de vida media.

B. Interacciones Paciente-Enfermedad.

La cantidad de fármaco liberado se ve influenciado por los efectos del medio ambiente además de los debidos a la idiosincracia del paciente. En este rubro se puede mencionar:

- 1) El tipo de enfermedad.
- 2) El paciente.
- 3) Terapia aguda o crónica.

4) Vía de administración.

I.3. Métodos para la obtención de Sistemas de Acción Sostenida.

Los principales métodos para la obtención de sistemas de liberación controlada son los siguientes, (1,2):

- 1) Encapsulamiento en material polimérico lipofílico.
- 2) Dispersión heterogénea de partículas en una matriz sólida.
- 3) Recubrimiento con película de material biodegradable evitando la formación de un sistema tipo "sandwich".
- 4) Dispersión heterogénea o solución de fármaco en una matriz de hidrogel hinchable.
- 5) Encapsulamiento líquido-líquido de fármaco.
- 6) Formación de esferas que liberan química o mecánicamente.
- 7) Micropellets de fármacos recubiertos.
- 8) Formación de estructuras macromoleculares por medio de enlaces iónicos o covalentes donde la liberación se controla por hidrólisis, disociación termodinámica o degradación enzimática.
- 9) Sistemas donde la liberación se controla mediante la acción de un campo eléctrico, (iontoforesis).

Este último ha recibido un desarrollo notable en la actualidad, dado que permite la administración de fármacos cuyas propiedades impiden que sean formulados mediante sistemas transdérmicos convencionales; o bien, incrementar los niveles plasmáticos de aquellos que si se han

administrado mediante estos métodos, (3,4,5).

I.4. Sistemas Iontoforéticos.

I.4.1. Definición.

La permeación iontoforética es un proceso que causa un incremento en la migración de especies iónicas a través de la piel o tejidos, bajo un gradiente de potencial eléctrico, (6,7,8,9,10).

I.4.2. Antecedentes.

Los primeros antecedentes para la aplicación de una corriente eléctrica que incrementara la penetración de fármacos cargados eléctricamente dentro de la superficie de tejidos datan probablemente de 1747.

En la última parte del siglo XIX, Morton se interesó en el transporte eléctrico de fármacos a través de la piel y escribió un libro sobre cataforesis de iones dentro de tejidos. Morton condujo un experimento en sí mismo en el que finalmente hace entrar polvo de grafito dentro de su brazo por medio de un electrodo positivo, produciendo pequeños puntos negros, los cuales persistieron por varias semanas.

Los primeros experimentos bien documentados fueron hechos a principios

del siglo XX, en los cuales se obtuvieron resultados más drásticos debido al uso de iones como cianuro y estriquina.

Los primeros resultados satisfactorios se obtuvieron por el año de 1936 al aplicar la iontoforesis en el tratamiento de hiperhidrosis.

Actualmente, el tratamiento de hiperhidrosis es la aplicación más exitosa y popular de la iontoforesis en medicación dermatológica.

Por otra parte, la iontoforesis de pilocarpina ha sido aprobada por la FDA y es ahora muy usada por pediatras para el diagnóstico de fibrosis quística. También se han hecho varios estudios en la liberación iontoforética de anestésicos locales, iones metálicos y no metálicos, vasodilatadores y esteroides.

La investigación de iontoforesis como un medio para la liberación de fármacos es de origen reciente. Algunos de los fármacos investigados en los ochentas en sistemas de liberación iontoforética incluyen: propanolol, metaprolol, hormona liberadora de tiotropina, insulina, verapamil, lidocaina, epinefrina, histamina, penicilina, dexametasona, hidrocortisona, amilorida, etc. Como se mencionó anteriormente, la iontoforesis ya ha sido utilizada en tratamientos que implican periodos cortos de liberación (3-4 h), es por esto que se hace interesante el estudio de la administración de fármacos por periodos largos de liberación mediante iontoforesis.

Algunas de las limitaciones más importantes de la liberación transdérmica de fármacos, como los requerimientos de bajo peso

molecular, dosis bajas y coeficiente de partición agua/aceite, pueden ser vencidos fácilmente por la liberación iontoforética. El hecho de que muchos investigadores están estudiando la liberación transdérmica de la insulina, una macromolécula de alto peso molecular, habla del potencial de la iontoforesis para ejecutar la liberación de péptidos y fármacos proteicos.

La iontoforesis puede diferenciarse de otros fenómenos electrocinéticos como la electroforesis (involucra el movimiento de coloides como una fase dispersa contenidos en un medio de dispersión constante) y la electro-ósmosis (involucra el movimiento de un líquido como medio de dispersión manteniendo constante la fase dispersa), ya que la iontoforesis involucra movimiento de iones en solución, (11,12).

I.4.3. Componentes de un Sistema Iontoforético de Permeación (TPIS).

A. Sistema de Intercambio.

El modelo convencional consta de dos celdas de vidrio, en una se coloca la solución del fármaco (compartimento donador) y la otra sirve como reservorio receptor. En medio de ellas se coloca la membrana, el área de exposición varía dependiendo de los objetivos que se persigan, en la mayoría de los estudios realizados el área empleada fue de 0.64 cm^2 , (7,13,14,15,16,17,18).

Cada celda tiene dos orificios en la parte superior, uno de ellos

sirve para la toma de muestra y el otro para introducir el electrodo. El volumen de las celdas donadora y receptora varía dependiendo del estudio realizado, (3,5,8,19,20,21,22). En otras investigaciones se han utilizado sistemas que constan de tres o cuatro celdas con el fin de controlar otro tipo de factores (como el cambio de potencial en la membrana), que intervienen en este tipo de liberación, (4,23,24,25).

B. Sistema Electrónico.

Algunos de los estudios iontoforéticos realizados utilizan corriente continua, esto acarrea ciertas desventajas ya que este tipo de corriente produce un incremento en la carga de la piel y puede ocasionar irritaciones o quemaduras. Estas limitaciones pueden ser eliminadas mediante el uso de pulsos, esto permite una despolarización de la piel durante pequeños intervalos de tiempo, con ellos se logra el uso de iontoforesis durante periodos más prolongados.

Los pulsos se controlan mediante una determinada frecuencia (2 kHz en la mayoría de los casos), que permite obtener una onda cuadrada (1:1 encendido/apagado), (6,13,26).

C. Sistema Electroquímico.

En general se utilizan dos tipos de electrodos: de platino (99.9% pureza) y de Ag/AgCl, con un largo efectivo de 10 mm y un

diámetro igual a 0.5 mm.

Uno de ellos tiene la función de cátodo y el otro de ánodo, dependiendo de la carga del fármaco en cuestión se colocarán dentro de las celdas, (4,16,19,22,24,27).

I.4.4. Parámetros que influyen en la Iontoforesis.

A. Piel.

La piel en un adulto promedio ocupa una área superficial de aproximadamente dos metros cuadrados y recibe alrededor de una tercera parte de la sangre que circula a través del cuerpo. La piel es uno de los órganos más accesibles del cuerpo humano. Microscópicamente, es un órgano laminado compuesto de tres capas histológicas principales: la epidermis, la dermis y la hipodermis. La epidermis está a su vez dividida en cinco capas anatómicas, donde el estrato corneo es la capa más externa de la epidermis, por lo cual se encuentra expuesta al medio externo. El estrato corneo contiene aproximadamente un 20% de agua.

En un humano promedio, la piel contiene en su superficie de 40-70 folículos pilosos y 200-250 conductos sudoríparos por cada centímetro cuadrado, (6,12,28,29).

Este órgano manifiesta una larga impedancia a las moléculas cargadas,

las cuales son manejadas bajo la aplicación de un campo eléctrico. Las propiedades eléctricas de la piel son dominadas por el estrato corneo, el cual se considera que es la última capa conductora de la piel y consiste de multicapas de células cornificadas, (30).

El estrato corneo muestra dos propiedades eléctricas importantes. La primera, sus cambios de impedancia conforme la frecuencia de pulsos, especialmente en el hombre. La segunda, que puede ser polarizada por la aplicación de un campo eléctrico directo, (6,12,31).

Se ha encontrado que la impedancia de la piel humana decrece con el incremento de la frecuencia.

Cuando se emplea un campo eléctrico directo para facilitar la penetración de moléculas iónicas, ocurre una polarización electroquímica en la piel. La polarización opera en contra del campo eléctrico aplicado y reduce satisfactoriamente la magnitud de la corriente aplicada, (12,32).

Para evitar la polarización del estrato corneo, se puede utilizar corriente directa por pulsos. El modo del pulso es un voltaje de corriente directa, el cual alterna periódicamente con un encendido y apagado del voltaje aplicado. Cuando está encendido, las moléculas cargadas son dirigidas hacia la piel y el estrato corneo se polariza rápidamente; mientras que cuando está apagado, no está presente la estimulación externa y el estrato corneo es despolarizado. Por tanto, el ratio de encendido y apagado controla la proporción de tiempo para el proceso de polarización y despolarización en cada ciclo. El número

de ciclos de encendido y apagado por cada segundo es la frecuencia, (6).

B. pH.

El punto isoelectrico de la piel se encuentra a un pH entre 3 y 4; a valores mayores que estos, la piel presenta un incremento en la densidad de cargas negativas, entonces la permeoselectividad de esta favorece el transporte de cationes, (17,19,23).

El pH de la solución donadora puede manipularse mediante el uso de soluciones reguladoras con el fin de obtener diferentes grados de ionización de las especies presentes en la solución, así como la solubilidad del medio, (21,23,27).

Se sabe que al modificar el pH de la solución, se presentan cambios en la fuerza iónica, (26).

C. Concentración y Fuerza Iónica.

Quando se altera la composición iónica en el compartimento donador, varia el numero de transporte de todas las especies iónicas presentes en el sistema. La contribución del fármaco se incrementa al aumentar la concentración de este y se reduce con la adición de iones competitivos, (14,25).

Miller y colaboradores sugieren que es necesario hacer un balance entre la concentración del fármaco y la fuerza iónica en la solución donadora con el fin de optimizar la formulación. Se sabe que al aumentar estos dos factores, la velocidad de permeación decrece; sin embargo, al incrementar sólo la concentración y disminuir la fuerza iónica, la velocidad de permeación aumentará, (23).

Por otra parte, en sistemas que contienen altas concentraciones de fármaco no se debe esperar una relación entre el incremento de esta con la velocidad de permeación debido a una incompleta disociación de las moléculas, (18).

Algunos investigadores (5,19,20,33), demostraron que al variar la concentración del fármaco en el compartimento donador, este cambio era proporcional a la permeación. Por otra parte, Del Terzo y colaboradores (18), concluyen que este cambio es independiente.

D. Intensidad de corriente.

Al aumentar la intensidad de corriente, se incrementa la velocidad de permeación del fármaco a través de la piel, (6,12,15,17,19,23,25,34).

La corriente empleada debe ser lo suficientemente alta (máximo 10 mA que es el máximo nivel recomendado para uso *in vivo* cuando la impedancia de la piel es normal. (22)), para aumentar la velocidad de permeación, (34).

E. Solución receptora.

Si la concentración iónica que proviene del fármaco es insuficiente para optimizar la conductividad eléctrica, se pueden utilizar sales adicionales en el compartimento receptor. El tipo y la concentración de éstas es lo que permite el intercambio iónico, (23,25,34).

F. Flujo convectivo y electro-osmótico.

El término de flujo convectivo ha sido determinado experimentalmente mediante la medida del volumen de flujo por la aplicación de una corriente a través de la piel. La dirección del flujo es de ánodo a cátodo cuando el medio tiene un pH menor al punto isoeléctrico de la piel y viceversa. (15). Particularmente, se ha mostrado que el flujo convectivo de solventes a través de membranas cargadas, es en dirección de la corriente. El efecto del flujo convectivo del solvente en el flujo iontoforético está inversamente relacionado al tamaño molecular del permeante.

Para un permeante grande y negativamente cargado, la dependencia del tamaño tiene un efecto opuesto al flujo convectivo del solvente y puede neutralizar la influencia del campo eléctrico aplicado. Por el contrario, para un permeante cargado positivamente, el flujo convectivo de solvente puede llegar a ser un mecanismo; cada vez más importante, de transporte relativo de masa al efecto del campo eléctrico conforme el tamaño del permeante se incrementa.

El flujo convectivo de solvente puede afectar el flujo de cualquier permeante, ya sea cargado o sin carga, (35).

Mecanicamente esta corriente que induce el flujo convectivo, se debe a la electro-ósmosis y a un efecto del número de transporte.

En una membrana permeoselectiva, la electro-ósmosis es el flujo neto de agua inducido por el momentum de transferencia de los iones al tiempo que son transportados a través de la membrana y alrededor del solvente.

Los factores fisicoquímicos primarios que determinan la magnitud de la velocidad electro-osmótica son: la densidad de carga neta de la membrana, la fuerza iónica y la viscosidad del electrolito, pH del medio, y la magnitud de la corriente eléctrica aplicada, (6,15,22,33,35,36,37,38,39,40).

G. Número de transferencia.

Es la fracción de la corriente total que es acarreada por un ion en particular.

Teóricamente, el efecto de las alteraciones en la composición en el compartimento donador es debida a la variación del número de transporte de todas las especies iónicas presentes en el sistema (incluyendo los iones en el compartimento receptor). Entonces la

contribución fraccional de transporte de los iones de fármaco a la corriente total, se incrementa con mayores concentraciones de éste, y se reduce con la adición de iones competitivos.

El número de transporte es una medida de la eficiencia de la iontoforesis, (12,15,25,33).

I.4.5. Ventajas de un Sistema Iontoforético de Permeación, (TPIS).

El desarrollo de esta técnica de liberación de fármacos iontoforéticamente a través de piel intacta para la medicación sistémica, puede contribuir potencialmente con uno o más de los siguientes beneficios biomédicos, (6):

- 1.- Evita riesgos e inconveniencias en terapias parenterales.
- 2.- Previene la variación en la absorción y metabolismo que se da en una administración oral.
- 3.- Incrementa la eficacia terapéutica por la eliminación del efecto de primer paso a nivel hepático.
- 4.- Reduce los riesgos de dosis mayores o menores por medio de una liberación programada y continua del fármaco, a la velocidad terapéutica requerida.
- 5.- Permite el uso de fármacos con vida media biológica corta.
- 6.- Provee un régimen terapéutico simplificado, dirigido a un mejor acatamiento del paciente.
- 7.- Permite finalizar de una manera rápida la medicación; Si así fuese necesario, apagando simplemente el dispositivo de liberación iontoforética.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y OBJETIVOS.

II.1 Problema.

Se ha observado que los sistemas terapéuticos de liberación controlada presentan numerosas ventajas sobre otros tipos de formas de dosificación.

Recientemente, algunos investigadores se han interesado por el estudio de los Sistemas Iontoforéticos de Permeación y han obtenido resultados satisfactorios; sin embargo, existen todavía muchas características a evaluar en este tipo de sistemas, que van desde el perfeccionamiento en su diseño hasta el control de las diferentes condiciones que pudiesen intervenir con el buen funcionamiento del sistema.

Una característica que todavía no se ha investigado es el tipo de mecanismo de transporte responsable de la migración del fármaco a través de la membrana durante la iontoforesis.

Por otro lado, existen numerosos fármacos que por las características físicas que presentan, sería interesante analizar la posibilidad de administrarlos en este tipo de sistemas, tal es el caso del Fosfato Sódico de Hidrocortisona y el Naproxén Sódico.

Para evaluar la influencia de diversos factores sobre el comportamiento de dichos fármacos incluidos en un Sistema

Iontoforético de Permeación, resulta ideal el uso del Diseño Paramétrico de Taguchi; que permite la ponderación de las variables sobre la constante de velocidad de permeación (K_p) y la constante "n" del modelo matemático exponencial que caracteriza el tipo de mecanismo de transporte.

II.2. Objetivos.

- 1.- Diseñar y desarrollar un Sistema Iontoforético para la permeación de fármacos *in vitro*.
- 2.- Estudiar la potencialidad de un Sistema Iontoforético de Permeación para su uso como mecanismo de entrega de Fosfato Sódico de Hidrocortisona y Naproxén Sódico.
- 3.- Caracterizar mediante la constante de velocidad de permeación (K_p) y la constante "n" del modelo matemático exponencial el comportamiento del Fosfato Sódico de Hidrocortisona y Naproxén Sódico ante distintas condiciones experimentales.
- 4.- Aplicar el Diseño Paramétrico de Taguchi para el cumplimiento óptimo de los objetivos anteriores.

III. MATERIALES Y METODOS.

III.1. Materiales.

III.1.1. Reactivos.

- Fosfato Sódico de Hidrocortisona (Grado USP).
(Donado por SYNTEX S.A. de C.V.).
- Naproxén Sódico (Grado USP). (Donado por SYNTEX S.A. de C.V.).
- Buffer de Fosfatos para pH's 5,7,8 y 9 (Baker).
- Cloruro de Sodio (Grado USP). (Donado por BYK Gulden).
- Cloruro de Potasio (Baker).
- Sulfato de Potasio (Baker).

III.1.2. Equipo.

- Espectrofotómetro 21 (Bausch & Lomb).
- Balanza Analítica (Sauter 123).
- Equipo de vidriería común (Pyrex).
- Potenciómetro (Corning Mod.7).
- Equipo de Disección (Devcon).
- Sistema Iontoforético de Permeación (Elaborado en la Facultad de Estudios Superiores, Cuautitlán. Laboratorio de investigación - Sección de Ingeniería y Tecnología).

III.1.3. Sistema Iontoforético de Permeación (TPIS).

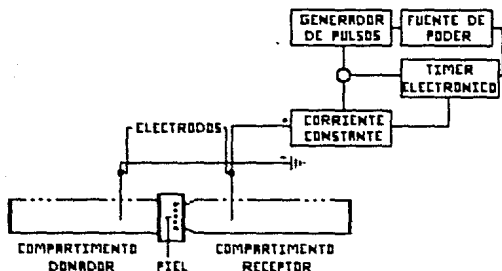


Figura 1. Diagrama del Sistema Iontoforético de Permeación.

El sistema consta de dos celdas elaboradas en vidrio; cada una cuenta con dos orificios, uno de ellos para introducir el electrodo y el otro para la toma de la muestra. Los electrodos se conectan directamente al sistema electrónico.

III.1.3.1. Condiciones de trabajo:

Volumen del compartimento donador: 25 ml.

Volumen del compartimento receptor: 28 ml.

Área de exposición de la piel: 0.64 cm^2 .

Electrodos de plata con un largo efectivo de: 10 mm.

Distancia entre los electrodos y la piel: 1.0 cm.

Sistema electrónico:

- Intensidad de corriente variable (0.5, 1.0 y 1.6 mA)
- Frecuencia: 2 kHz (1:1 encendido/apagado).

III.2. Métodos.

La secuencia experimental se muestra en la siguiente figura:

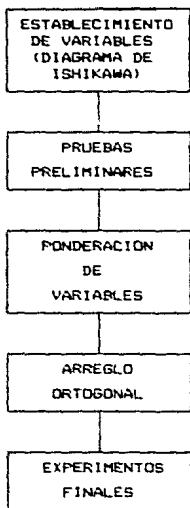


Figura 2. Diagrama de secuencia experimental.

III.2.1. Métodos experimentales.

III.2.1.1. Permeación con membrana sintética.

Durante las pruebas preliminares se realizaron experimentos con membranas de celofán, estas se dejaron durante 24 h en agua antes de utilizarlas. Se corrieron una serie de experimentos que involucraron diferentes variables con el fin de hacer una comparación y observar las diferencias entre una membrana biológica y una membrana sintética.

III.2.1.2. Permeación con membrana biológica.

De igual manera que con las membranas sintéticas, se corrieron experimentos utilizando piel de ratón rasurado como membrana. Este periodo de la fase preliminar se dividió en dos partes, para la primera, se utilizó la piel con todas sus capas; en la segunda, se removió el estrato corneo con cinta adhesiva (20 veces), de acuerdo a Del Terzo y colaboradores, (18).

III.2.1.3. Determinación Espectrofotométrica.

Una vez realizadas las pruebas preliminares se determinaron las concentraciones permeadas por medio de espectrofotometría, para lo cual se se corrió un barrido y se encontró que las longitudes de onda de máxima absorción fueron: 222 nm (Fosfato Sódico de Hidrocortisona) y 242 nm (Naproxén Sódico).

El muestreo se realizó de la siguiente forma: cada hora se tomó un volumen de 5 ml de cada una de las celdas receptoras para la determinación. Para evitar cambios en la concentración se repuso el volumen con la misma solución que se utilizó para la lectura.

III.2.2. Diseño de Experimentos.

III.2.2.1. Diseño Paramétrico de Taguchi, (DPT).

Genichi Taguchi, desarrolló una serie de técnicas relacionadas a la aplicación de arreglos ortogonales (AO) del diseño de experimentos clásico, que más tarde fueron llamadas "Diseño de Parámetros". El objetivo de este diseño es seleccionar las condiciones óptimas (parámetros), para que un producto y/o proceso sea menos sensible al "ruido"; es decir, menos susceptible a las variaciones que están fuera de control. Por otro lado, con el DPT se pueden estudiar muchas variables a diferentes niveles en pocos experimentos, se pueden asignar las interacciones fácilmente y el análisis de datos es muy sencillo.

El uso de AO, permite estudiar gran número de variables con o sin igual número de niveles, siendo lo más importante de ellos la reproducibilidad de las conclusiones, debido a que las diferencias

entre los niveles de las variables se determinan como un efecto promedio mientras se están variando las condiciones de otros parámetros. De esta forma si una variable tiene un efecto consistente, no importando cómo varían las otras, éste será significativo al realizarse el análisis de varianza (ANOVA).

III.2.2.1.1. Arreglo Ortogonal (AO), de factores y niveles.

El arreglo ortogonal es un diseño experimental que muestra las condiciones experimentales. La notación, $L_n(b^c)$, es usada para representar el arreglo ortogonal, donde:

L = Arreglo.

a = Número de corridas experimentales.

b = Número de niveles de cada factor (variables).

c = Número de columnas en el arreglo.

En el presente estudio se usó un arreglo $L_9(3^4)$; esto es, 9 experimentos de 4 factores a 3 niveles cada uno. Este arreglo se muestra en la siguiente tabla:

Tabla 1. Arreglo Ortogonal $L_9(3^4)$

EXPERIMENTO	VARIABLE				RESPUESTA
	A	B	C	D	
1	1	1	1	1	Y_1
2	1	2	2	2	Y_2
3	1	3	3	3	Y_3
4	2	1	2	3	Y_4
5	2	2	3	1	Y_5
6	2	3	1	2	Y_6
7	3	1	3	2	Y_7
8	3	2	1	3	Y_8
9	3	3	2	1	Y_9

Es importante notar que en condiciones iguales de variables y niveles un diseño factorial clásico requeriría 81 experimentos que al considerar 3 repeticiones se convierten en 243 experimentos contra 27 del arreglo ortogonal.

IV. PARTE EXPERIMENTAL.

IV.1. Diagrama General de Ishikawa.

En el siguiente diagrama se integran todas las variables que se considera pueden influir en el desarrollo de la experimentación.

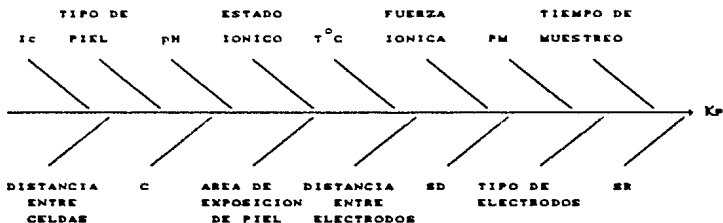


Figura 3. Diagrama General de Ishikawa.

Donde:

I_c = Intensidad de Corriente (mA).

$T^{\circ}C$ = Temperatura en grados centígrados.

pH = Peso Molecular.

C = Concentración en el compartimento donador (mg/ml).

SD = Tipo de solución donadora.

SR = Tipo de solución receptora.

IV.2. Pruebas preliminares.

En base al diagrama general de Ishikawa, se corrieron una serie de pruebas con la finalidad de elegir las variables que experimentalmente aportaran la mayor cantidad de información así como aquellas que pudiesen ser controladas de acuerdo a los recursos con los que se cuenta en el laboratorio.

Las variables descartadas fueron las siguientes:

- a) Tipo de piel: Por la facilidad que implica la obtención de ratones, esta variable se mantuvo constante.
- b) Estado Iónico: A los pH's de trabajo, se garantiza que el estado iónico permanece constante para cada uno de ellos.
- c) Temperatura: Debido a la falta de un sistema de control de temperatura que pudiese acoplarse al TPIS y asegurar un control constante de ella, se eliminó esta variable.
- d) Fuerza Iónica: Esta variable juega un papel importante durante el proceso de permeación, por ello se consideró individualmente en cada experimento y no se incluyó dentro del arreglo ortogonal.
- e) Peso Molecular: Como se elaboró un arreglo ortogonal para cada fármaco, esta variable permanece constante.

- f) Tiempo de muestreo: Debido a la tendencia observada se decidió mantener esta variable constante (intervalos de 1 h durante 8 h).
- g) Distancia entre celdas, área de exposición de la piel y distancia entre electrodos: Estas tres variables tuvieron que permanecer constantes debido a las características físicas del TPIS.
- h) Tipo de solución donadora: Como la presencia de iones competitivos juega un papel importante en este tipo de sistemas, se decidió que ellos fueran los mismos durante todo el proceso experimental.
- i) Tipo de electrodos: De los dos tipos de materiales con los que se ha trabajado en investigaciones anteriores (plata y platino), se elaboraron en platino ya que en plata requieren de un tratamiento especial.

IV.3. Ponderacion de Variables.

IV.3.1. Diagrama de Ishikawa para Fosfato Sódico de Hidrocortisona.

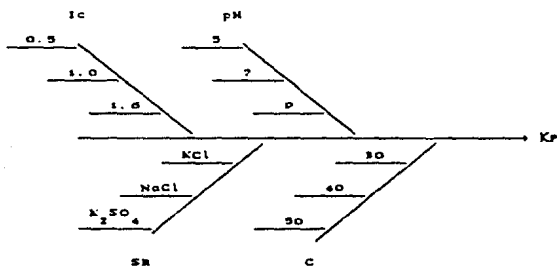


Figura 4. Diagrama final de Ishikawa
(Fosfato Sódico de Hidrocortisona).

Donde:

Intensidad de Corriente [I] mA.

Solución Receptora (0.9%).

Concentración (en el compartimento donador) [C] ng/ml.

IV.3.2. Diagrama de Ishikawa para Naproxén Sódico.

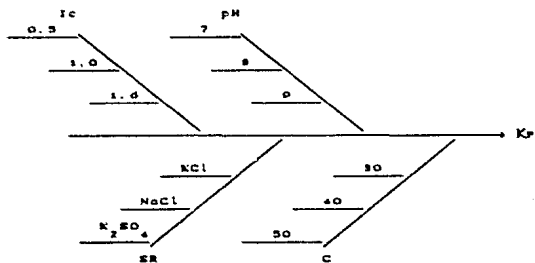


Figura 5. Diagrama Final de Ishikawa.
(Naproxén Sódico).

Donde:

Intensidad de Corriente (I) mA.

Solución Receptora (0.9%).

Concentración (en el compartimento donador) (I) mg/ml.

IV.4. Arreglo Ortogonal.

Los arreglos ortogonales elegidos se presentan en las siguientes tablas.

Tabla 2. Arreglo ortogonal $L_9(3^4)$, con las variables experimentales y sus respectivos niveles (Fosfato Sódico de Hidrocortisona).

EXP.	Ic	pH	SR	C
1	0.5	5	KCl	30
2	0.5	7	NaCl	40
3	0.5	9	K ₂ SO ₄	50
4	1.0	5	NaCl	50
5	1.0	7	K ₂ SO ₄	30
6	1.0	9	KCl	40
7	1.6	5	K ₂ SO ₄	40
8	1.6	7	KCl	50
9	1.6	9	NaCl	30

Donde:

Ic = Intensidad de Corriente, (mA).

SR = Solución Receptora, (0.9%).

Conc. = Concentración en el compartimento donador, (mg/ml).

Tabla 3. Arreglo Ortogonal Lo (3^4), con las variables experimentales y sus respectivos niveles (Naproxén Sódico).

EXP.	Ic	pH	SR	C
1	0.5	7	KCl	30
2	0.5	8	NaCl	40
3	0.5	9	K ₂ SO ₄	50
4	1.0	7	NaCl	50
5	1.0	8	K ₂ SO ₄	30
6	1.0	9	KCl	40
7	1.6	7	K ₂ SO ₄	40
8	1.6	8	KCl	50
9	1.6	9	NaCl	30

Donde:

Ic = Intensidad de corriente, (mA).

SR = Solución Receptora, (0.9%).

C = Concentración en el compartimento donador, (mg/ml).

V. RESULTADOS.

Para analizar el comportamiento de los datos obtenidos durante el proceso experimental, se determinaron dos constantes:

- a) Constante de velocidad de permeación (K_p), obtenida a partir de la pendiente del gráfico de fracción permeada contra tiempo, (figura 11).
- b) Constante del modelo matemático exponencial (n), obtenida a partir de la ecuación 3:

$$F \propto t^n \dots (1)$$

$$F = Kt^n \dots (2)$$

$$\ln F = \ln K + n \ln t \dots (3)$$

donde:

F = Fracción permeada al tiempo "t".

V.I. Resultados de " K_p " y " n ", para distintas condiciones experimentales del Fosfato Sódico de Hidrocortisona y Naproxén Sódico.

En las Tablas 4 y 5 se exponen los valores de la K_p como respuesta a las condiciones experimentales sugeridas por el A.D.

Tabla 4. Valores de K_p (repetición 1 y 2), para Fosfato Sódico de Hidrocortisona.

EXPERIMENTO	K_{p_1} (10^6)	K_{p_2} (10^6)
1	6.700	7.251
2	0.326	0.499
3	0.403	0.392
4	1.419	1.478
5	1.275	1.498
6	3.269	3.527
7	1.357	1.389
8	2.748	4.126
9	3.364	4.505

Donde las unidades son h^{-1} .

Tabla 5. Valores de K_p (repetición 1 y 2), para Naproxén Sódico.

EXPERIMENTO	K_{p_1} (10^6)	K_{p_2} (10^6)
1	1.995	2.193
2	2.829	3.203
3	11.295	11.566
4	3.719	3.679
5	6.843	7.314
6	7.325	7.551
7	7.163	7.849
8	4.926	5.606
9	11.684	13.634

Donde las unidades son h^{-1} .

Los valores de "n" como respuesta a las condiciones experimentales sugeridas por el A.O. se exponen en las Tablas 6 y 7.

Tabla 6. Valores de "n" (repetición 1 y 2), para Fosfato Sódico de Hidrocortisona.

EXPERIMENTO	n	n
1	1.143	0.786
2	2.546	1.402
3	1.964	2.794
4	1.307	1.483
5	2.261	1.881
6	1.228	1.245
7	1.283	1.702
8	1.078	1.206
9	1.393	0.749

Tabla 7. Valores de "n" (repetición 1 y 2), para Naproxén Sódico.

EXPERIMENTO	n	n
1	1.467	1.498
2	1.193	1.640
3	1.280	1.280
4	1.262	1.533
5	1.133	1.110
6	0.864	1.208
7	1.049	1.017
8	0.860	1.004
9	0.943	0.933

Tabla 8. Prueba de hipótesis para los valores de la constante "n" reportados en las tablas 6 y 7.

$H_0 : \bar{x} = 1.$

$H_A : \bar{x} \neq 1.$

EXPERIMENTO	$t_{exp.}$	
	FSH	NP
1	0.198	11.129
2	1.702	1.863
3	3.322	—
4	4.488	2.933
5	5.366	10.565
6	11.823	0.209
7	2.350	2.062
8	2.218	0.944
9	0.220	12.400

Donde:

FSH = Fosfato sódico de Hidrocortisona.

NS = Naproxén Sódico.

Bajo el criterio estadístico de esta prueba se obtiene que la t_{exp} para cada experimento es menor que la t_{Tablas} (12.706), por lo que la hipótesis nula ($\bar{x} = 1$) se acepta.

V.2. Analisis Estadístico.

Las tablas 9 y 10 muestran los valores del efecto promedio de la K_p para cada fármaco.

Tabla 9. Efecto promedio de los niveles de las variables estudiadas sobre la K_p para cada experimento.

Fosfato sódico de Hidrocortisona.

<u>NIVEL</u>	Ic	<u>VARIABLE</u> <u>pH</u>	SR	C
1	2.595E-4	3.267E-4	4.605E-4	4.097E-4
2	2.078E-4	1.747E-4	1.932E-4	1.730E-4
3	2.915E-4	2.575E-4	1.052E-4	1.762E-4

Las unidades son h^{-1} .

Tabla 10. Efecto promedio de los niveles de las variables estudiadas sobre la K_p para cada experimento.

Naproxén Sódico.

<u>NIVEL</u>	Ic	<u>VARIABLE</u> <u>pH</u>	SR	C
1	5.513E-4	4.433E-4	4.933E-4	7.277E-4
2	6.072E-4	5.120E-4	6.458E-4	5.987E-4
3	8.477E-4	0.001	8.672E-4	6.799E-4

Las unidades son h^{-1} .

En las tablas 11 y 12 se muestran los valores del efecto promedio de "n" para Fosfato Sódico de Hidrocortisona y Naproxén Sódico.

Tabla 11. Efecto promedio de los niveles de las variables estudiadas sobre la "n" para cada experimento.
Fosfato Sódico de Hidrocortisona.

<u>NIVEL</u>	Ic	<u>VARIABLE</u> <u>PH</u>	SR	C
1	1.773	1.285	1.115	1.369
2	1.568	1.720	1.481	1.568
3	1.236	1.563	1.081	1.639

Donde "n" es la constante del modelo matemático exponencial.

Tabla 12. Efecto promedio de los niveles de las variables estudiadas sobre la "n" para cada experimento.
Naproxén Sódico.

<u>NIVEL</u>	Ic	<u>VARIABLE</u> <u>PH</u>	SR	C
1	1.393	1.305	1.127	1.181
2	1.185	1.134	1.251	1.162
3	0.944	1.085	1.145	1.180

Donde "n" es la constante del modelo matemático exponencial.

Tabla 13. Analisis de varianza (ANOVA), de las constantes de velocidad permeacion K_p , originadas por el AD Lo (3^a).
Fosfato Sodico de Hidrocortisona.

FUENTE	GL	SC	V	F	S'	"p"
Ic	2	2.130E-8	1.070E-8	—	—	—
pH	2	6.950E-8	3.475E-8	3.248	4.810E-8	6.49
SR	2	4.109E-7	2.054E-7	19.197	3.895E-7	52.55
C	2	2.211E-7	1.105E-7	10.328	1.997E-7	26.94
e1	0	0.0000	—	—	—	—
e2	9	1.890E-8	2.088E-9	0.199	-7.800E-8	-10.50
(e)	2	2.139E-8	1.070E-8	—	1.819E-7	24.54
TOTAL	17	7.412E-8	4.360E-8	—	—	—

Donde:

GL = Grados de Libertad.

SC = Suma de Cuadrados.

V = Cuadrados medios.

F = Varianza relativa.

S' = Suma de Cuadrados corregida.

"p" = Contribucion en porcentaje.

e1 y e2 = Error primario y secundario respectivamente.

(e) = Error medio.

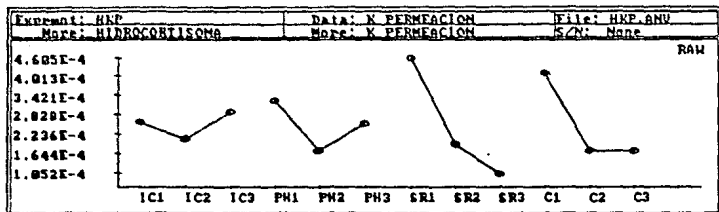


Figura 6. Gráficos de los efectos factoriales de las variables estudiadas sobre la "Kp". (Fosfato Sódico de Hidrocortisona).

Tabla 14. Análisis de Varianza (ANOVA), de las constantes de velocidad de permeación K_p , originadas por el AD Lo (3⁴).

Naproxen Sódico.

FUENTE	GL	SC	V	F	S'	" ρ "
Ic	2	2.076E-7	1.488E-7	5.827	2.465E-7	11.58
pH	2	1.829E-d	6.645E-7	26.019	1.278E-d	60.06
ER	2	4.241E-7	2.121E-7	8.305	3.730E-7	17.53
C	2	5.107E-8	2.554E-8	-----	-----	-----
e1	0	0.000	-----	-----	-----	-----
e2	0	2.031E-8	2.023E-8	0.114	-2.035E-7	-0.56
(e)	0	5.107E-8	2.554E-8	-----	4.342E-7	20.40
TOTAL	17	2.128E-d	1.252E-7	-----	-----	-----

Donde:

GL = Grados de Libertad.

SC = Suma de Cuadrados.

V = Cuadrados medios.

F = Varianza relativa.

S' = Suma de Cuadrados corregida.

" ρ " = Contribución en porciento.

e1 y e2 = Error primario y secundario respectivamente.

(e) = Error medio.

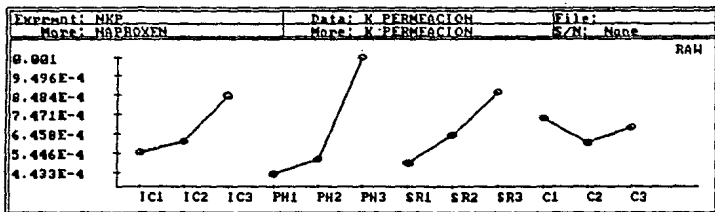


Figura 7. Gráficos de los efectos factoriales de las variables estudiadas sobre la "Kp". (Naproxén Sódico).

Tabla 15. Analisis de Varianza (ANOVA), de "n" originados por el AD $L_0(3^4)$. Fosfato Sódico de Hidrocortisona.

FUENTE	GL	SC	V	F	S'	"p"
Ic	2	0.882	0.441	2.770	0.648	11.90
pH	2	0.606	0.303	2.590	0.372	6.63
SR	2	2.271	1.136	0.710	2.037	37.41
C	2	0.235	0.117	—	—	—
e1	0	0.000	—	—	—	—
e2	9	1.452	0.161	1.377	0.399	7.33
(e)	2	0.235	0.117	—	1.990	36.55
TOTAL	17	5.445	0.320	—	—	—

Donde:

GL = Grados de Libertad.

SC = Suma de Cuadrados.

V = Cuadrados medios.

F = Varianza relativa.

S' = Suma de Cuadrados corregida.

"p" = Contribución en porcentaje.

e1 y e2 = Error primario y secundario respectivamente.

(e) = Error medio.

"n" = Constante del modelo matemático exponencial.

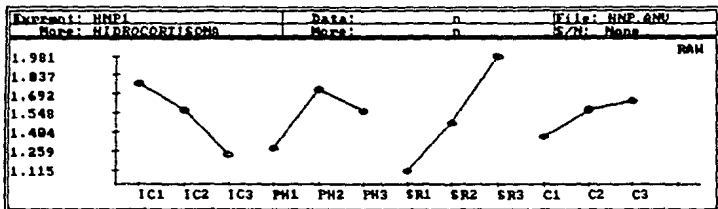


Figura 8. Graficos de los efectos factoriales de las variables estudiadas sobre la "n". (Fosfato Sódico. de Hidrocortisona).

Tabla 16. Análisis de Varianza (ANOVA), de "n" originados por el AO $Lo(3^4)$. Aproximación Sódica.

FUENTE	GL	SC	V	F	S'	" ρ "
Ic	2	0.605	0.302	604	0.604	57.03
pM	2	0.160	0.080	160	0.159	15.01
SB	2	0.054	0.027	54	0.053	5.0
C	2	0.001	5.0E-4	—	—	—
e1	0	0.000	—	52	0.233	20.0
e2	0	0.233	0.020	—	0.008	0.76
(e)	2	0.001	5.0E-6	—	—	—
TOTAL	17	1.059	0.062	—	—	—

Donde:

GL = Grados de Libertad.

SC = Suma de Cuadrados.

V = Cuadrados medios.

F = Varianza relativa.

S' = Suma de Cuadrados corregida.

" ρ " = Contribución en por ciento.

e1 y e2 = Error primario y secundario respectivamente.

(e) = Error medio.

"n" = Constante del modelo matemático exponencial.

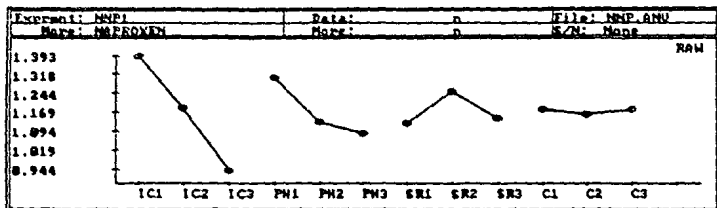


Figura 9. Gráficos de los efectos factoriales de las variables estudiadas sobre la "n". (Naproxén Sódico).

Tabla 17. Valores promedio de cantidad permeada contra tiempo (figura 10), para el experimento con mayor cantidad permeada.

TIEMPO (h)	CANTIDAD PERMEADA (mg)	
	NAPROXEN SODICO	FOSFATO SODICO DE HIDROCORTISONA
1	1.028	0.826
2	2.564	1.712
3	3.388	2.466
4	4.120	3.261
5	4.816	3.871
6	7.089	4.252
7	8.856	4.756
8	10.410	5.143

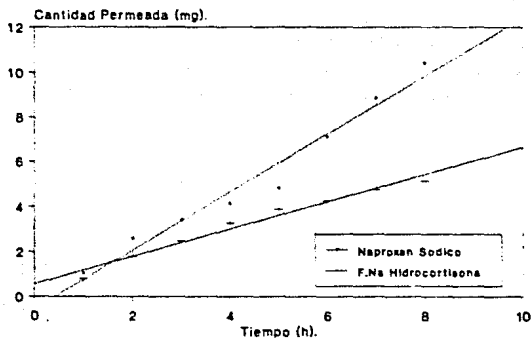


Figura 10. Cantidad Permeada contra Tiempo.

Tabla 18. Valores de promedio de fracción permeada contra tiempo (figura 11), para el experimento con mayor cantidad permeada.

TIEMPO (h)	FRACCIÓN PERMEADA (10^{-3})	
	NAPROXEN SODICO	FOSFATO SODICO DE HIDROCORTISONA
1	1.365	1.139
2	3.395	2.429
3	4.484	3.390
4	5.534	4.479
5	6.798	5.319
6	7.450	5.844
7	9.710	6.535
8	10.593	6.582

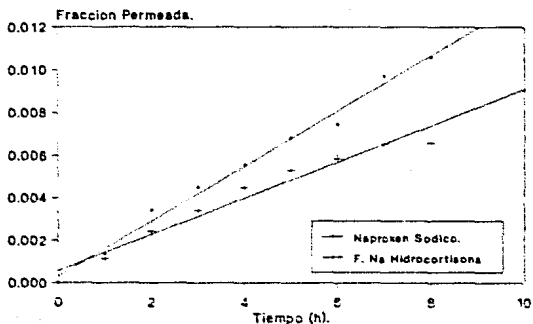


Figura 11. Fracción Permeada contra Tiempo.

Tabla 19. Valores promedio de ln Fraccion Liberada contra ln tiempo (figura 12), para el experimento con mayor cantidad cantidad permeada.

ln TIEMPO	ln FRACCION PERMEADA	
	NAPROXEN SODICO	FOSFATO SODICO DE HIDROCORTISONA
0.000	-6.603	-6.780
0.693	-5.686	-6.057
1.098	-5.408	-5.687
1.386	-5.198	-5.412
1.609	-4.993	-5.237
1.791	-4.900	-5.143
1.945	-4.640	-5.031
2.079	-4.550	-5.027

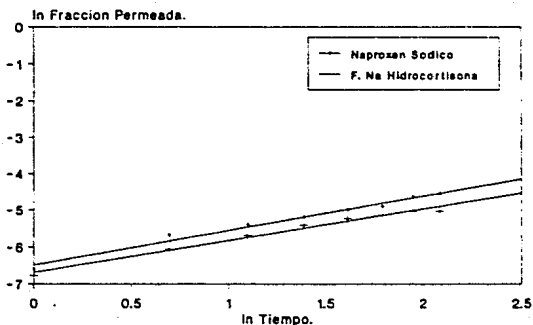


Figura 12. ln Fraccion Permeada contra ln Tiempo.

Tabla 20. Valores promedio de Flujo contra tiempo (figura 13), para el experimento con mayor cantidad permeada.

TIEMPO (h)	FLUJO (mg/cm ² h)	
	NAPROXEN SODICO	FOSFATO SODICO DE HIDROCORTISONA
1	1.612	1.295
2	2.005	1.384
3	1.766	1.284
4	1.634	1.274
5	1.606	1.210
6	1.477	1.107
7	1.639	1.062
8	1.564	0.934

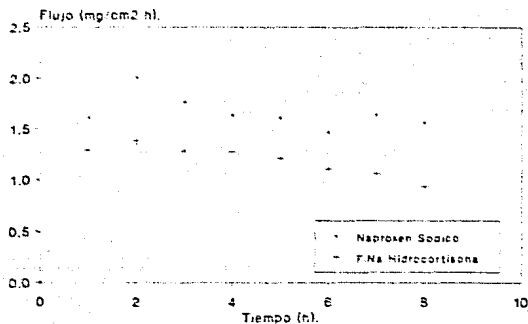


Figura 13. Flujo de farmaco contra Tiempo.

VI. DISCUSION.

VI.1. Montaje del sistema.

Para estudiar la potencialidad de un Sistema Iontoforético de Permeación, es importante considerar cada una de las partes que lo conforman.

1) Piel: Phipps y colaboradores (27), realizaron un estudio comparativo entre la piel de ratón, de cerdo y de humano; y reportan que las dos primeras poseen una gran semejanza con la piel de humano con lo que respecta a su capacidad de permeación.

En el presente estudio, se eligió piel de ratón sin pelo por las facilidades que presenta para su obtención; sin embargo, se presentaron ciertas dificultades para lograr que la membrana se comportara lo más cercanamente posible a las condiciones *in vivo*, ya que existen ciertas diferencias entre ratón y ratón; (34) para ello, en cada experimento (con su repetición) se obtuvieron los dos cortes de piel de la misma región de un solo animal.

Durante las pruebas preliminares se observó que no se lograba una buena permeación del fármaco aun después de 9 h; debido a esto, se removió el estrato corneo con cinta adhesiva (20 veces), ya que la literatura reporta que con ello se garantiza la obtención de una disminución en la diferencia de potencial y en la impedancia de la piel. (14,16,34).

2) Sistema Electrónico.

En base a lo que otros estudios reportan, fue necesario elaborar un sistema con el cual se pudieran obtener diferentes valores de intensidad de corriente, del orden de mA. Lorraine y Chien (22) encontraron que un valor de intensidad de corriente hasta 10 mA está dentro del nivel recomendado para uso en situaciones *in vivo* cuando la impedancia de la piel es normal. La mayoría de los trabajos de iontoforesis reportan intervalos comprendidos entre 0.1-2 mA.

El sistema electrónico diseñado permite que la piel se polarice y despolarice en determinados intervalos de tiempo, esto se logra por medio de pulsos a determinada frecuencia. La señal que envía es una onda cuadrada con un ratio de encendido/apagado 1:1, la cual permite que el intervalo de tiempo en el cual se lleva a cabo la polarización, sea igual al tiempo de despolarización; con ello se logra que la piel tenga la oportunidad de recuperarse y se eviten daños en su estructura cuando la iontoforesis es empleada por periodos prolongados de tiempo, (6,46).

3) Sistema Electrónico.

Durante las pruebas preliminares, se observó que era necesario controlar la distancia entre los electrodos y la piel, así como el largo efectivo de contacto entre ellos y las soluciones donadora y receptora respectivamente; para lograr esto, los electrodos se

sujetaron mediante tapones de corcho, los cuales permitieron un mayor control de lo anterior durante todos los experimentos realizados. Sin embargo se observó la acumulación de burbujas alrededor de los electrodos; este fenómeno se presenta cuando se aplican altas densidades de corriente; sin embargo, este tipo de electrodos no precipitan péptidos y proteínas como lo hacen los que están elaborados en plata, (13).

4) Celdas Donadora y Receptora.

Según los datos reportados por Harper y colaboradores (25), entre tres tipos de celdas iontoforéticas, el que fue diseñado para el presente trabajo posee las características más apropiadas para considerarlo como el sistema más representativo de una situación *in vivo*.

Los volúmenes de muestreo fueron devueltos al sistema para evitar una disminución en el volumen del estado estacionario, ya que la cantidad de ml en cada celda es pequeña.

La agitación del sistema no fue controlada en este estudio ya que no se contaba con un método apropiado debido a las características de las celdas, por lo que se considera importante que en investigaciones posteriores se procure controlar este factor. De igual manera, los diferentes procedimientos de muestreo pueden alterar la medida del flujo (25); para evitar esto, es recomendable que las muestras sean tomadas por la misma persona durante todo el proceso experimental.

A lo largo del estudio, se presentaron variaciones de temperatura de $\pm 2^{\circ}\text{C}$, en lo sucesivo sería conveniente controlar esta variable con el fin de observar la influencia de ella sobre la permeación iontoforética, así como evitar cambios en los parámetros termodinámicos.

VI.2. Comportamiento del sistema.

El comportamiento de un sistema iontoforético es de tipo lineal, esto se puede observar en las figuras 10 y 11, en donde los valores del coeficiente de determinación son mayores a 0.97 para ambos fármacos. Al hacer un análisis por regresión lineal, los resultados indican que la permeación sigue una cinética de orden cero.

Concretamente para el Fosfato Sódico de Hidrocortisona, la tendencia de la curva presentada a lo largo de toda la permeación, concuerda con los datos reportados en investigaciones previas (32), al comparar esto con el comportamiento del Naproxén Sódico, del cual no se han reportado estudios previos, se puede observar que el valor de su pendiente es mayor.

Algunos investigadores han demostrado que el tiempo de latencia (t_{lag}) se disminuye considerablemente al administrar fármacos mediante sistemas iontoforéticos (25,47). en estas figuras no es posible apreciar claramente esto, por lo que sería importante muestrear a intervalos de tiempo más cortos durante la primera hora de permeación

para poder comprobarlo de una manera confiable.

Para indagar acerca del tipo del mecanismo de transporte, se utilizó el modelo matemático exponencial. La figura 12 muestra la tendencia de los datos ante este modelo, de aquí se puede apreciar que las rectas para ambos fármacos son paralelas, esto sugiere que el mecanismo que siguen durante la permeación es el mismo. En la tabla 8 se puede observar que todos los valores de la constante "n" tienden a ser iguales a la unidad; por lo tanto, dicho mecanismo de transporte es independiente del tiempo, en el que el flujo electroconvectivo es el responsable del paso del fármaco al compartimento donador, ya que se ha mostrado que el flujo convectivo de solventes a través de membranas cargadas, es en dirección de la corriente. El efecto del flujo convectivo del solvente en el flujo iontoforético está inversamente relacionado al tamaño molecular del permeante. Mecanicamente, esta corriente que induce el flujo convectivo, se debe a la electro-osmosis y a un efecto del número de transporte, (6,15,22,35,40).

Por último, la figura 13 permite ver que el flujo de fármaco se mantiene más o menos constante con el paso del tiempo, lo cual quiere decir que el estado estacionario se aprecia desde la primera hora de la permeación. Lo anterior concuerda con lo reportado por Lorraine y colaboradores (14,49), quienes comprobaron durante su estudio que el estado estacionario se alcanza desde los primeros minutos de la experimentación.

Todo lo anteriormente mencionado corresponde al experimento con mayor constante de permeación dictado por el Diseño Paramétrico de Taguchi,

pero es importante agregar que los nueve experimentos realizados para cada fármaco presentan las mismas tendencias.

VI.3. Efecto de los parámetros sobre la velocidad de permeación.

El DPT junto con el ANOVA presentados en las tablas 2, 3, 13, 14, 15, y 16, permiten analizar el efecto de cada variable o parámetro por separado.

VI.3.1. Efecto de la Intensidad de Corriente (I_c).

La intensidad de corriente juega un papel importante en la permeación iontoforética debido a que con ella se fuerza a las especies iónicas presentes en el compartimento donador a migrar hacia el compartimento receptor, esto implica una gran ventaja sobre lo que sería una simple difusión pasiva.

Las tablas 15 y 16 reportan que la contribución de esta variable sobre el mecanismo de transporte del Fosfato Sódico de Hidrocortisona y del Naproxén Sódico es del 11.9% y 57.03% respectivamente. En la figura 8 se puede observar que a cualquier valor de intensidad de corriente, el mecanismo de transporte que sigue el sistema es independiente del tiempo. Debido a la tendencia del sistema, sería interesante analizar qué sucede a valores de intensidad de corriente mayores de 1.5 mA con el fin de observar si se sigue el mismo mecanismo de transporte.

De lo anterior, cabe hacer notar que para el caso del Naproxén Sódico,

esta variable es la que más contribuye al transporte del fármaco, lo cual significa que las características del TPIS se acoplan favorablemente para lograr que la impedancia de la piel disminuya y sea posible vencer las barreras que no se logra traspasar por una difusión pasiva, probablemente este comportamiento se deba a que el Naproxén Sódico tiene un peso molecular mucho menor al del Fosfato Sódico de Hidrocortisona por lo que tiene mayor ventaja para migrar.

En la figura 7 se observa que la tendencia que presenta la R_f con respecto a la I_c corresponde con lo que han reportado los investigadores (17,23,50,51,52); sin embargo, este comportamiento solo lo sigue el Naproxén Sódico, porque como se muestra en la figura 6 el Fosfato Sódico de Hidrocortisona tiene un mínimo en el valor medio de I_c (1 mA) lo cual no es lógico ni corresponde con lo esperado, además de que la contribución de su efecto promedio es nula lo cual no significa que la variación que aporta la corriente sobre la constante de velocidad de permeación sea mínima; más bien esto lleva a pensar que se trata de un error experimental.

VI.3.2. Efecto del pH.

Se eligieron para Fosfato Sódico de Hidrocortisona los pH's 5, 7 y 9 dado que a estos son los más cercanos a las condiciones fisiológicas. Para el caso del Naproxén Sódico, debido a problemas con la solubilidad no se pudieron manejar las mismas condiciones por lo que el intervalo cambió a 7, 8 y 9.

Al aumentar el pH de la solución se incrementa el flujo convectivo y con ello existe una mayor probabilidad de que el fármaco pueda penetrar a través de la piel. Lo anterior se observa claramente en la figura 7, y coincide con lo que reportan Lelawongs y colaboradores (13), quienes comprueban que el flujo electro-osmótico se incrementa al aumentar el pH debido a que en el medio hay un incremento de cargas negativas y una mayor afinidad hacia el electrodo positivo. En la figura 6 existe una pequeña variación con respecto a lo anteriormente descrito ya que a pH de 5 se encuentra el valor de K_p mayor, lo cual se puede explicar debido a que se aproxima al punto isoeléctrico de la piel y la densidad de cargas negativas disminuye y es más factible el paso de iones negativos. Esta variación no se puede observar en la figura 7 debido a que este valor de pH no se trabajó.

Para ambos fármacos el valor menor de K_p se obtuvo a un pH=7 que es el más cercano al fisiológico en el cual la piel tiene un exceso de sitios aniónicos y una alta concentración de iones sodio (23), esto aunado a la presencia de otros iones en el compartimento receptor provoca que el flujo de fármaco disminuya.

VI.3.3. Efecto de la Solución Receptora (SR).

El tipo de electrolito presente en la solución receptora juega un papel importante sobre la constante de velocidad de permeación, en este estudio el ANOVA (Tablas 13, 14), muestra que este factor aporta un 52.55% a la K_p para el caso de Fosfato Sódico de Hidrocortisona y

un 17.53% para el caso de Naproxén Sódico.

En particular para el Fosfato Sódico de Hidrocortisona, el factor solución receptora es el que presenta mayor influencia sobre la K_r en relación con los otros tres factores. En la Figura 6 se aprecia que la solución receptora constituida de KCl ocupa el primer sitio.

Para el caso de Naproxén Sódico, la Figura 7 reporta en primer lugar a la solución de K_2SO_4 ; es decir, sucede lo contrario que para el Fosfato Sódico de Hidrocortisona. La explicación a lo anterior se basa en la fuerza iónica de cada solución.

Lorraine y Lelawwongs (13,19), cada uno por su parte, reportan que al aumentar la fuerza iónica el flujo de fármaco disminuye considerablemente debido a que aumenta el número de iones competitivos. Por otra parte, si se considera que la magnitud de la fuerza iónica está en función de la concentración y de las cargas de las especies presentes en solución, entonces hay que analizar las cargas que aportan al medio tanto las moléculas del fármaco como las de la sal presente en el compartimento donador.

Fosfato Sódico de Hidrocortisona:

- a) Una molécula de Fosfato Sódico de Hidrocortisona en solución, aporta dos cargas negativas y dos iones positivos (mayor fuerza iónica).
- b) Una molécula de KCl en solución aporta una carga positiva y una carga negativa (menor fuerza iónica).

Naproxén Sódico:

- a) Una molécula de Naproxén Sódico en solución aporta una carga negativa y un ion positivo (menor fuerza iónica).
- b) Una molécula de K_2SO_4 en solución aporta dos cargas positivas y dos cargas negativas (mayor fuerza iónica).

Al observar esto, salta a la vista que lo que se está llevando a cabo en cada sistema es un equilibrio entre las cargas positivas y negativas presentes; es decir, hay un balance iónico entre el compartimento donador y el compartimento receptor.

El tipo de solución receptora tiene cierto efecto sobre el mecanismo de transporte. Como se observa en la Tabla 15, la contribución de este factor es la más alta con respecto a los otros factores para el caso de Fosfato Sódico de Hidrocortisona; lo cual significa que el tipo de iones presentes en un sistema iontoforético influirán; entre otros factores, sobre el mecanismo de transporte.

VI.3.4. Concentración de fármaco (C), en el compartimento donador.

Al aumentar la concentración de fármaco en el compartimento donador se produce un ligero incremento en el flujo del fármaco (13,25). Analizando las Figuras 5 y 7, se puede observar que para ambos fármacos la concentración que se presenta en primer lugar corresponde a la más baja; por otra parte, la diferencia entre las otras concentraciones es muy pequeña, lo que indica que se pueden obtener buenos valores de flujo a partir de bajas concentraciones.

El sistema en cuestión tiene la finalidad de transportar moléculas cargadas mediante la aplicación de un campo eléctrico. Si un fármaco está más diluido, existirá una mayor disociación y por tanto, habrá un mayor número de moléculas cargadas que serán atractivas al electrodo positivo (compartimento receptor). Por el contrario, al existir mayor concentración de fármaco, podría presentarse una interacción soluto-soluto, lo que provocaría la disminución de la ionización con una consecuente disminución en la migración.

Por otra parte, en la Tabla 14 se aprecia que el factor concentración no contribuye de manera significativa sobre la constante de velocidad de permeación, eso lleva a pensar que el intervalo de concentraciones elegido para este fármaco no permite apreciar si pudiese existir algún tipo de influencia de este factor sobre la K_p , por ello sería importante establecer un intervalo de concentraciones diferente con el cual se pueda apreciar si existe algún cambio, para ello es importante considerar las características propias del fármaco en cuestión.

En las Tablas 15 y 16, se observa que la contribución del factor concentración sobre el mecanismo de transporte es la más baja según el DPT.

VII. CONCLUSIONES.

1.- Se montó un Sistema Iontoforético *in vitro*, cuyas características permiten aumentar la capacidad de permeación de una membrana, lo cual ofrece grandes perspectivas para usarse como un nuevo sistema de liberación controlada de fármacos.

2.- El comportamiento del Sistema Iontoterapéutico se determinó por medio de la influencia de algunos parámetros sobre la Constante de Velocidad de Permeación (K_p) para cada fármaco utilizado. Para el Fosfato Sódico de Hidrocortisona la contribución de cada variable en orden descendente es la siguiente: SR, C, pH e I_c ; y para Naproxén Sódico: pH, SR, I_c y C.

3.- Por medio del modelo matemático exponencial se evaluó el tipo de mecanismo de transporte del sistema siendo este independiente del tiempo.

4.- El Diseño Paramétrico de Taguchi fue adecuado para estudiar el efecto de varios parámetros ya que con él es posible combinarlos y analizar por separado la contribución de cada uno de ellos en un periodo de tiempo relativamente corto, (8 h).

ANEXO 1.

A. PROPIEDADES DEL FOSFATO SODICO DE HIDROCORTISONA.

Glucocorticoide.

Peso Molecular: 486.41 g/mol.

Soluble en agua a 25°C.

pH en solución acuosa 1% : 7.5 - 8.5.

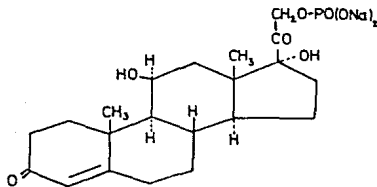
Punto de fusión: 212 - 213°C.

Máx. uv (metanol): 242 nm.

Aspecto físico: Polvo blanco.

Usos: Antiinflamatorio, analgesico.

B. Estructura Química:



ANEXO 2.

A. PROPIEDADES DEL NAPROXEN SODICO.

Peso Molecular: 252.24 g/mol.

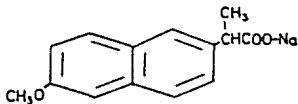
Punto de fusión: 155.3°C.

pKa: 4.2

Aspecto físico: Polvo blanco.

Usos: Antiinflamatorio, analgésico y antipirético.

B. Estructura Química:



VIII. BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Alvarez, N. Fernando A. "CARACTERIZACION CINETICO-TERMODINAMICA DE ALGUNOS SISTEMAS POLIMERICOS INCHABLES, CON USO POTENCIAL COMO RESERVIORIOS DE LIBERACION CONTROLADA DE FARMACOS". Tesis de Maestria, ITESM-Campus Monterrey (1989).
- 2.- Lescure, F.; Gurny, R.; Doelker, E. y Augustynsk, J. *Pharm. ACTA Helv.* "UTILISATION DU PRINCIPE DE L'IONTOPHORESE OU DE L'ELECTRPHORESE POUR LE CONTRÔLE DE LA LIBERATION DE SUBSTANCES MEDICAMENTEUSES". 64, 8 (1989).
- 3.- Srinivasan, V.; Higuchi, W.I.; Sims, S.M.; Ghanem, A.H. y Behl, C.R. *J. Pharm. Sc.* "TRANSDERMAL IONTOPHORETIC DRUG DELIVERY: MECHANISTIC ANALYSIS AND APPLICATION TO POLIPEPTIDE DELIVERY". 78, 5 (1989).
- 4.- Glikfeld, P.; Hinz, S.R. y Guy, H.R. *Pharm. Res.* "NONINVASIVE SAMPLING OF BIOLOGICAL FLUIDS BY IONTOPHORESIS" 6, 11 (1989).
- 5.- Kasting, B. G.; Merrit, E. W. y Keister, C. J. *J. Membr. Sc.* "AN *IN VITRO* METHOD FOR STUDYING THE IONTOPHORETIC ENHANCEMENT OF DRUG TRANSPORT THROUGH SKIN" 35, 137-159 (1988).
- 6.- Chien, W.Y.; Siddiqui, O.; Shi, W-M.; Lelawongs, P. y Liu, J-C. *J. Pharm. Sc.* "DIRECT CURRENT IONTOPHORETIC TRANSDERMAL DELIVERY OF PEPTIDE AND PROTEIN DRUGS". 78, 5 (1989).

- 7.- Miller, L.; Kolaskie, J. Ch.; Smith, G. y River, Jean. *J. Pharm. Sc.* "TRANSDERMAL IONTOPHORESIS OF GONADOTROPIN RELEASING HORMONE (LHRN) AND TWO ANALOGUES" 79, 6 (1990).
- 8.- Inada, H.; Endoh, M.; Katayama, K.; Kakemi, M. y Koizumi, T. *Pharm. Bull.* "FACTORS AFFECTING SULFISOXAZOLE TRANSPORT THROUGH EXCISED RAT SKIN DURING IONTOPHORESIS" 37, 7 (1989).
- 9.- Slough, L. C.; Spinelli, J.M. y Kasting, B.G. *J. Meab. Sc.* "TRANSDERMAL DELIVERY OF ETIDRONATE (EHDP) IN THE PIG VIA IONTOPHORESIS". 35, 161-165 (1988).
- 10.- Srinivasan, V.; Higuchi, I.W. y Su, M-H. *J. Cont. Rel.* "BASELINE STUDIES WITH THE FOUR-ELECTRODE SYSTEM: THE EFFECT OF SKIN PERMEABILITY INCREASE AND WATER TRANSPORT ON THE FLUX OF A MODEL UNCHARGED SOLUTE DURING IONTOPHORESIS". 10, 157-165 (1989).
- 11.- Chien, W. Y. y Banga, K.A. *J. Pharm. Sc.* "IONTOPHORETIC (TRANSDERMAL) DELIVERY OF DRUGS: OVERVIEW OF HISTORICAL DEVELOPMENT". 78, 5 (1989).
- 12.- Liu, J-Ch.; Sun, Y.; Siddiqui, D.; Chien, W.Y.; Shi, W-M. y Li, John. *Int. J. Pharm.* "BLOOD GLUCOSE CONTROL IN DIABETIC RATS BY TRANSDERMAL IONTOPHORETIC DELIVERY OF INSULIN" 44, 197-204 (1988).

- 13.- Lelawongs, F.; Liu, J-Ch.; Siddiqui, O. y Chien, W. Y. *Int. J. Pharm.* "TRANSDERMAL IONTOPHORETIC DELIVERY OF ARGININE-VASOPRESSIN (I): PHYSICO-CHEMICAL CONSIDERATIONS" 58, 13-22 (1989).
- 14.- Lorraine, L. W. y Chien, W.Y. *Int. J. Pharm.* IONTOPHORETIC TRANSDERMAL PERMEATION OF VERAPAMIL (III): EFFECT OF BINDING AND CONCENTRATION GRADIENT ON REVERSIBILITY OF SKIN PERMEATION RATE" 59, 87-94 (1990).
- 15.- Burnette, R. y Ongpipattanakul, Boonsri. *J. Pharm. Sc.* "CHARACTERIZATION OF THE PERMESELECTIVE PROPERTIES OF EXCISED HUMAN SKIN DURIN IONTOPHORESIS" 76, 10 (1987).
- 16.- Burnette, R. y Ongpipattanakul, B. *J. Pharm. Sc.* "CHARACTERIZATION OF THE PORE TRANSPORT PROPERTIES AND TISSUE ALTERATION OF EXCISED HUMAN SKIN DURING IONTOPHORESIS" 77, 2 (1988).
- 17.- Lambert, J. W.; Higuchi, I.W.; Knutson, K. y Krill, L.S. *J. Pharm. Sc.* "EFFECTS OF LONG-TERM HYDRATION LEADING TO THE DEVELOPMENT OF POLAR CHANNELS IN HAIRLESS MOUSE STRATUM CORNEUM". 78, 11 (1989).
- 18.- Del Terzo, S.; Behl, R. Ch. y Nash, A.R. *Pharm. Res.* "IONTOPHORETIC TRANSPORT FOR A HOMOLOGOUS SERIES OF IONIZED AND NONIONIZED MODEL COMPOUNDS: INFLUENCE OF HYDROPHOBICITY AND MECHANISTIC INTERPRETATION". 6,1 (1989).

- 19.- Lorraine, W.; Liu, J-Ch. y Chien, W. Y. *J. Cont. Rel.*
"IONTOPHORESIS-FACILITATED TRANSDERMAL DELIVERY OF VERAPAMIL. I. *IN VITRO* EVALUATION AND MECHANISTIC STUDIES". 8, 237-259 (1989).
- 20.- Koizumi, T.; Kakemi, M.; Katayama, K.; Inada, H.; Sudeji, K. y Kawasaki, M. *Chem. Pharm. Bull.* "TRANSFER OF DICLOFENAC SODIUM ACROSS EXCISED GUINEA PIG SKIN ON HIGH-FREQUENCY PULSE IONTOPHORESIS. I. EQUIVALENT CIRCUIT MODEL". 38, 4 (1990).
- 21.- Siddiqui, O.; Roberts, S.M. y Polack, E.A. *J. Pharm. Pharmacol.*
"IONTOPHORETIC TRANSPORT OF WEAK ELECTROLYTES THROUGH THE EXCISED HUMAN STRATUM CORNEUM". 41, 430-432 (1988).
- 22.- Lorraine, W. y Chien, W.Y. *Pharm. Res.* "ENHANCEMENT OF THE *IN VITRO* SKIN PERMEABILITY OF AZIDOTHYMIDINE (AZT) VIA IONTOPHORESIS AND CHEMICAL ENHANCER". 7, 1 (1990).
- 23.- Miller, L. y Smith, A.G. *Int. J. Pharm.* "IONTOPHORETIC TRANSPORT OF ACETATE AND CARBOXYLATE IONS THROUGH HAIRLESS MOUSE SKIN. a CATION EXCHANGE MEMBRANE MODEL". 49, 15-22 (1989).
- 24.- Glikfeld, F.; Cullander, Ch.; Hinz, S. R. y Guy, H. R. *Pharm. Res.* "A NEW SYSTEM FOR *IN VITRO* STUDIES OF IONTOPHORESIS". 5, 7 (1988).

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 25.- Bellantone, H. N.; Kim, S.; Francoeur, L.M. y Rasadi, B. *Int. J. Pharm.* "ENHANCED PERCUTANEOUS ABSORPTION VIA IONTOPHORESIS I. EVALUATION OF AN *IN VITRO* SYSTEM AND TRANSPORT OF MODEL COMPOUNDS". 30, 63-72 (1986).
- 26.- Sanderson, E. J.; De Riel, S. y Dixon, R. J. *J. Pharm. Sc.* "IONTOPHORETIC DELIVERY OF NONPEPTIDE DRUGS: FORMULATION OPTIMIZATION FOR MAXIMUM SKIN PERMEABILITY". 78, 5 (1989).
- 27.- Phipps, B.J.; Padmanabhan, V.R. y Lattin, A.G. *J. Pharm. Sc.* "IONTOPHORETIC DELIVERY OF MODEL INORGANIC AND DRUG IONS". 78, 5 (1989).
- 28.- Elias, M.P. *Drug Dev. Res.* "STRUCTURE AND FUNCTION OF THE STRATUM CORNEUM PERMEABILITY BARRIER" 13, 97-105 (1988).
- 29.- Tojo, K.; Chang, C.; Doshi, U. y Chin, W. Y. *Drug Dev. and Ind. Pharm.* "STRATUM CORNEUM CAPACITY AFFECTING DYNAMICS OF TRANSDERMAL DRUG DELIVERY" 14, 4 (1988).
- 30.- Foreman, I. M. *Drug Dev. and Ind. Pharm.* "STRATUM CORNEUM HYDRATION; CONSEQUENCES FOR SKIN PERMEATION EXPERIMENTS" 12, 3 (1986).

- 31.- Koizumi, T.; Kakemi, M.; Katayama, K.; Inada, H.; Sudeji, K. y Kawasaki, M. *Chem. Pharm. Bull.* "TRANSFER OF DICLOFENAC SODIUM ACROSS EXCISED GUINEA PIG SKIN ON HIGH-FREQUENCY PULSE IONTOPHORESIS. II. FACTORS AFFECTING STEADY-STATE TRANSPORT RATE" 38, 4 (1990).
- 32.- Lambert, J. W.; Higuchi, I.W.; Knutson, K. y Krill, L.S. *Pharm. Sc.* "EFFECTS OF LONG-TERM HYDRATION LEADING TO THE DEVELOPMENT OF POLAR CHANNELS IN HAIRLESS MOUSE STRATUM CORNEUM" 78, 11 (1989).
- 33.- Kasting, B.G. *J. Contr. Rel.* "APPLICATION OF ELECTRODIFFUSION THEORY FOR A HOMOGENEOUS MEMBRANE TO IONTOPHORETIC TRANSPORT THROUGH SKIN" 8, 195-210 (1989).
- 34.- Behl, R.Ch.; Kumar, S.; Malick, W.A.; Del Terzo, S.; Higuchi, I.W. y Nash, A.R. *J. Pharm. Sc.* "IONTOPHORETIC DRUG DELIVERY: EFFECTS OF PHYSICOCHEMICAL FACTORS ON THE SKIN UPTAKE OF NONPEPTIDE DRUGS" 78, 5 (1989).
- 35.- Srinivasan, V. y Higuchi, I.W. *Int. J. Pharm.* "A MODEL FOR IONTOPHORESIS INCORPORATING THE EFFECT OF CONVECTIVE SOLVENT FLOW". 60, 133-138 (1990).
- 36.- Srinivasan, V.; Su, M-H.; Higuchi, I. W. y Behl, R. C. *J. Pharm. Sc.* "IONTOPHORESIS OF POLYPEPTIDES: EFFECT OF ETHANOL PRETREATMENT OF HUMAN SKIN". 79, 7 (1990).

- 37.- Pikal, J.M. *Pharm. Res.* "TRANSPORT MECHANISMS IN IONTOPHORESIS. I. A THEORETICAL MODEL FOR THE EFFECT OF ELECTROSMOTIC FLOW ON FLUX ENHANCEMENT IN TRANSDERMAL IONTOPHORESIS". 7, 2 (1990).
- 38.- Pikal, J.M. y Shah, S. *Pharm. Res.* "TRANSPORT MECHANISMS IN IONTOPHORESIS. II. ELECTROSMOTIC FLOW AND TRANSFERENCE NUMBER MEASUREMENTS FOR HAIRLESS MOUSE SKIN". 7, 3 (1990).
- 39.- Pikal, J.M. y Shah, S. *Pharm. Res.* "TRANSPORT MECHANISMS IN IONTOPHORESIS. III. AN EXPERIMENTAL STUDY OF THE CONTRIBUTIONS OF ELECTROSMOTIC FLOW AND PERMEABILITY CHANGE IN TRANSPORT OF LOW AND HIGH MOLECULAR WEIGHT SOLUTES". 7, 3 (1990).
- 40.- Banga, K.A. y Chien, W.Y. *J. Contr. Rel.* "IONTOPHORETIC DELIVERY OF DRUGS: FUNDAMENTALS, DEVELOPMENTS AND BIOMEDICAL APPLICATIONS". 7, 1-24 (1988).
- 41.- Bannon, B.Y.; Corish, J. y Corrigan, I.O. *Drug Dev. and Ind. Pharm.* "IONTOPHORETIC TRANSPORT OF MODEL COMPOUNDS FROM A GEL MATRIX ACROSS A CELLOPHANE MEMBRANE". 13, 14 (1987).
- 42.- D'Errico, R. J. y Zaino, A.N. *Technometrics.* "STATISTICAL TOLERANCING USING A MODIFICATION OF TAGUCHI'S METHOD". 30, 4 (1988).
- 43.- Adams, M.B. y Woodall, H.W. *Technometrics.* "AN ANALYSIS OF TAGUCHI'S ON-LINE PROCESS-CONTROL PROCEDURE UNDER A RANDOM-WALK MODEL". 31, 4 (1989).

- 44.- Sullivan, L. *Quality Progress*. "THE POWER OF TAGUCHI METHODS".
Jun., 76-79 (1987).
- 45.- Yuin Mu y Moore, H.W. *American Supplier Inst. Inc.* "QUALITY
ENGINEERING PRODUCTS AND PROCESS DESIGN OPTIMIZATION (Based on
the work of Dr. Genichi Taguchi)". (1986).
- 46.- Tojo, K. *J. Chem. Engin. of Japan*. "MATHEMATICAL MODEL OF
IONTOPHORETIC TRANSDERMAL DRUG DELIVERY". 22, 5 (1989).
- 47.- Miller, L.; Kolaskie, J. Ch.; Smith, A.G. y Rivier, J. *American
Pharm. Association*. "TRANSDERMAL IONTOPHORESIS OF GONADOTROPHIN
RELEASING HORMONE (LHRH) AND TWO ANALOGUES". 79, 6 (1990).
- 48.- Peppas, N. *Pharm. ACTA Helv.* "ANALYSIS OF FICKIAN AND NON-FICKIAN
DRUG RELEASE FROM POLYMERS". 60, 4 (1985).
- 49.- Herness, S. M. *J. Comparative Physiology A*. "EFFECT OF AMILORIDE
ON BULK FLOW AND IONTOPHORETIC STIMULI IN THE HAMSTER". 160,
281-288 (1987).
- 50.- Bannon, B.Y.; Corish, J.; Corrigan, I.O. y Masterson, G.J. *Drug
Dev. and Ind. Pharm.* "IONTOPHORETICALLY INDUCED TRANSDERMAL
DELIVERY OF SALBUTAMOL". 14, 2151-2166 (1988).
- 51.- Miller, L.; Smith, A. S.; Chang, A-Ch. y Zhou, Q-Z.
J. Contr. Rel. "ELECTROCHEMICALLY CONTROLLED RELEASE". 8, 293-296
(1987).

52.- Katz, L. J. *Drug Dev. and Ind. Pharm.* "PERCUTANEOUS ABSORPTION
ENHANCEMENT BY NON-IONIC SURFACTANTS". 13, 1 (1987).