

16
2 ej.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**



**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN**

**DISEÑO Y EVALUACION DE UN UNGUENTO
ANTIMICOTICO DE LIBERACION
PROLONGADA POR UNA NUEVA TECNICA
DE ADSORCION - DISPERSION .”**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA

P R E S E N T A :

ROCIO CASTRO RIOS

ASESORES :

Q. F. B. DAVID QUINTANAR GUERRERO

Q. F. B. ADRIANA GANEM RONDERO

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEX. 1993

**TESIS CON
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.

INDICE

Indice.	I
Indice de Figuras.	III
Indice de Tablas.	IV
I. Introducción.	1
II. Objetivos.	2
III. Generalidades.	
3.1 Micosis y agentes micóticos.	3
3.2.1 Características del Nitrato de Miconazol.	6
3.2 Sistemas terapéuticos de acción sostenida.	8
3.3 La piel.	12
3.4 Absorción percutánea.	14
3.5 Formas Farmacéuticas tópicas.	16
3.6 Liberación de fármacos a partir de ungüentos.	19
3.7 Modelos Matemáticos.	20
3.8 Conceptos Básicos de Adsorción.	24
IV. Parte Experimental.	30
4.1 Materiales.	31
4.2 Equipo.	31
4.3 Metodología.	
4.3.1 Estudio previo.	32
4.3.2 Elección del fármaco.	32
4.3.3 Pruebas de caracterización del fármaco.	32
4.3.4 Capacidad de retención de agua de diferentes adsorbentes.	33
4.3.5 Determinación del Tiempo de Equilibrio de Adsorción.	34

4.3.6 Determinación de la Isoterma de Adsorción.	34
4.3.7 Determinación del perfil de desorción del fármaco.	35
4.3.8 Pruebas de liberación del fármaco a partir del ungüento.	35
V. Resultados.	
5.1 Estudio previo.	37
5.2 Elección del fármaco.	39
5.3 Pruebas de caracterización del fármaco.	39
5.4 Capacidad de retención de agua de diferentes adsorbentes.	42
5.5 Determinación del Tiempo de Equilibrio de Adsorción.	42
5.6 Determinación de la Isoterma de Adsorción.	42
5.7 Determinación del perfil de desorción del fármaco.	49
5.8 Liberación del fármaco a partir del ungüento.	51
VI. Análisis de Resultados.	54
VII. Conclusiones.	65
VIII. Bibliografía.	66

INDICE DE FIGURAS

Fig. 1. Representación de los diferentes estratos de la piel.	13
Fig. 2. Modelo propuesto por Higuchi para la liberación de fármacos dispersos a partir de bases para ungüento.	22
Fig. 3. Diferentes Isotermas de Adsorción.	27
Fig. 4. Perfil de liberación del colorante.	38
Fig. 5. Cromatograma obtenido para pureza del nitrato de miconazol.	39
Fig. 6. Barrido de absorción del nitrato de miconazol.	41
Fig. 7. Capacidad de retención de agua de diferentes adsorbentes.	44
Fig. 8. Gráfica para tiempo de equilibrio de adsorción.	46
Fig. 9. Isotherma de adsorción del Nitrato de Miconazol.	48
Fig. 10. Perfil de desorción del Nitrato de Miconazol.	50
Fig. 11. Perfil de liberación del fármaco contenido en el ungüento.	53
Fig. 12. Gráfica de la fracción liberada en función del tiempo.	56
Fig. 13. Gráfica de cantidad liberada por unidad de área en función de la raíz cuadrada del tiempo.	58
Fig. 14. Coeficientes de difusión, permeabilidad, y grosor de la capa de hidratación para las diferentes bases.	60
Fig. 15. Influencia del acarreador on la base.	61
Fig. 16. Gráfica para Cinética de Primer Orden.	62
Fig. 17. Representación del mecanismo de liberación del fármaco a partir del ungüento.	64

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Cantidad de colorante liberada en función del tiempo.	37
Tabla 2. Barrido de una solución de nitrato de miconazol.	40
Tabla 3. Porcentaje de agua adsorbido y pH del sobrenadante de diferentes adsorbentes.	43
Tabla 4. Porcentaje de miconazol adsorbido con respecto al tiempo.	45
Tabla 5. Cantidad adsorbida de nitrato de miconazol con soluciones de diferentes concentraciones.	47
Tabla 6. Cantidad liberada de miconazol adsorbido a diferentes tiempos.	49
Tabla 7. Gravedad específica y pH para las diferentes bases (con fármaco libre, adsorbido y sin fármaco).	51
Tabla 8. Cantidad de fármaco liberada a partir de las diferentes bases en función del tiempo.	52

I. INTRODUCCION.

El tratamiento de micosis cutáneas superficiales es frecuentemente prolongado y en la mayoría de los casos difícil de controlar, estas enfermedades pueden convertirse en crónicas y sus efectos, aunque rara vez son mortales, suelen ser extremadamente molestos para quien los padece (16). En México las micosis se encuentran entre los 10 primeros lugares de consulta (2).

Las formas convencionales de dosificación tópica de antimicóticos incluyen hasta ahora ungüentos, cremas, lociones y tratamientos caseros, en donde la liberación del fármaco generalmente es rápida, por lo que se requieren varias aplicaciones durante el día, las concentraciones terapéuticas son por lo regular rebasadas produciéndose en muchos casos irritación cutánea, además de necesitarse frecuentemente de otros tratamientos auxiliares, como el uso de películas oclusivas, de adsorbentes, ó el seguimiento simultáneo de un tratamiento por vía oral; sin embargo, estos últimos han mostrado considerables efectos colaterales cuando su uso es prolongado (22 y 27). Lo anterior revela la necesidad de nuevos regimenes terapéuticos que reduzcan la intervención del paciente, el periodo de tratamiento y sus inconvenientes.

Por tal motivo, el propósito de este trabajo es desarrollar una formulación tópica antimicótica que conjunte las medidas recomendadas para este tipo de enfermedades (por ejemplo mantener la piel seca) y que reduzca la toxicidad del tratamiento (por disminución de la cantidad liberada de fármaco), aumentando así la eficiencia del mismo.

II. OBJETIVOS.

1. Formular un ungüento antimicótico de liberación prolongada por una técnica de adsorción - dispersión.
2. Caracterizar la adsorción del Nitrato de Miconazol en el adsorbente elegido.
3. Determinar la cinética de liberación "in vitro" del Miconazol adsorbido y del Miconazol en su forma libre y adsorbida incluidos en una base para ungüento.
4. Comparar el perfil de liberación de la formulación propuesta con el de formas convencionales.
5. Determinar el posible mecanismo de liberación del Nitrato de Miconazol de la formulación propuesta.

III. GENERALIDADES.

3.1 MICOSIS Y AGENTES ANTIMICOTICOS.

Históricamente, muchas enfermedades micóticas fueron tratadas como parasitológicas o dermatológicas ya que sus agentes etiológicos no estaban bien identificados. El desarrollo de procedimientos más precisos de diagnóstico ha conducido al avance en el conocimiento de las micosis humanas. La incidencia de las micosis va en aumento, pero no se sabe si es debido a las mejoras en la metodología de diagnóstico o es un reflejo de los cambios ambientales. Aunque es posible que este incremento en la incidencia de las micosis sea resultado de la combinación de ambos factores.

Es práctico dividir las enfermedades causadas por hongos en 3 grupos separados de acuerdo al tejido involucrado:

1. Superficiales o micosis cutáneas que involucran piel, cabello, uñas, es decir, la capa superior de la epidermis.
2. Micosis subcutáneas, que involucran el tejido abajo de la epidermis, y,
3. Micosis sistémicas, que usualmente involucran diferentes tejidos que pueden diseminarla vía sangre o sistema linfático (14).

Las infecciones fúngicas superficiales son frecuentemente causadas por dermatofitos del género *Microsporum*, *Epidermophyton* y *Trichophyton*. Las infecciones por dermatofitos más comunes son la tinea cruris, tinea corporis, tinea pedis, tinea unguium y tinea capitis (22).

El desarrollo de nuevos agentes para el tratamiento de infecciones micóticas ha sido lento, y hay relativamente pocos

disponibles en comparación con los existentes para el tratamiento de infecciones bacterianas (14). Esto se explica por la similitud de la célula fúngica con la célula mamífera, lo cual limita el desarrollo de los agentes terapéuticos antifúngicos (27).

El reciente aumento en el número de agentes antifúngicos y el descubrimiento de que algunos de los viejos tienen propiedades que permiten usarlos en formas farmacéuticas nuevas han impulsado el desarrollo de varios regímenes terapéuticos (14).

La terapia oral para dermatofitosis estuvo disponible por primera vez en 1958 después del desarrollo de la griseofulvina. Sin embargo, el concepto de tratamiento oral para dermatofitosis común no era generalmente aceptado en ese tiempo. Las razones eran el tiempo necesario de tratamiento, relativamente grande, combinado con una significativa incidencia de desórdenes intestinales. La griseofulvina fué entonces usada únicamente en infecciones dermatofíticas recalcitrantes.

El ketoconazol, primer antifúngico de amplio espectro activo oralmente, estuvo disponible 20 años después. Inicialmente, este fármaco fue ampliamente utilizado para dermatofitosis comunes. Los periodos de tratamiento no fueron significativamente más cortos que los de la griseofulvina pero la respuesta era más alta. Después del uso más extenso del ketoconazol en grandes poblaciones de pacientes, se reportaron algunos raros, pero serios efectos colaterales, tales como la hepatotoxicidad. Cuidadosos análisis de los datos indicaron que la incidencia de los efectos secundarios serios era baja en tratamientos cortos (10 - 15 días), pero era muy alta en pacientes que recibían la terapia por largo tiempo, como en el caso de las onicomycosis. Consecuentemente, el uso del ketoconazol en dermatofitosis se vió limitado a las infecciones recalcitrantes (7).

En resumen, la administración sistémica, aunque con ventajas en algunas enfermedades de la piel, es frecuentemente limitada por fallas para alcanzar la concentración terapéutica de muchos fármacos, particularmente en regiones de la piel poco vascularizadas, y por efectos farmacológicos indeseados fuera de la piel. La terapia tópica permite el tratamiento disminuyendo la posibilidad de efectos adversos sistémicos ya que no se alcanzan niveles apreciables de fármaco en circulación (22).

El tratamiento de micosis cutáneas superficiales es frecuentemente prolongado y en la mayoría de los casos difícil de controlar, estas enfermedades suelen convertirse en crónicas y sus efectos, aunque rara vez son mortales, pueden ser extremadamente molestos para quien los padece (16).

Los antimicóticos más utilizados en la actualidad pueden dividirse en tres clases: los que alteran la permeabilidad de la membrana, los que interfieren la síntesis del DNA y los inhibidores de la síntesis del ergosterol (5, 14, 19, 20, 22 y 37).

La anfotericina B y la nistatina pertenecen al grupo de los polienos, compuestos caracterizados por un anillo macrólido, cerrado por lactonización. La nistatina se une a los esteroides constituyentes de la membrana celular, alterando así la permeabilidad. Al igual que la nistatina, la anfotericina B ejerce su actividad por un efecto sobre la permeabilidad de la membrana celular, pudiendo también aumentar la respuesta de las células B y T.

La 5 - fluorocitosina, un agente antimicótico sintético, es un antimetabolito; evidencias recientes sugieren que el principal sitio de acción de ésta es la interrupción de la síntesis del DNA.

Uno de los grupos más interesantes de nuevos fármacos antimicóticos es el de los imidazoles. Estos agentes parecen afectar

la membrana celular del hongo pero tienen un mecanismo diferente al de los polienos, ejercen su efecto primario bloqueando la síntesis del ergosterol, un importante regulador de la permeabilidad de la membrana celular. Los imidazoles tópicos son efectivos en el tratamiento de candidiasis cutánea y de la mayoría de las tiñas. Son considerados, generalmente, superiores a la mayoría de los antifúngicos utilizados corrientemente.

Los agentes antimicóticos comprenden una amplia variedad de tipos químicos cuyo espectro de acción es bastante estrecho. Los antimicóticos de amplio espectro suelen ser tóxicos e irritantes como se anticiparía por su falta de selectividad, pero muchos de ellos se absorben en forma limitada a través de la epidermis y, por lo tanto, pueden emplearse en preparados dermatológicos.

3.1.1 CARACTERÍSTICAS DEL NITRATO DE MICONAZOL

Es un polvo cristalino o microcristalino de color blanco e inodoro. Muy ligeramente soluble en agua o éter; y ligeramente soluble en alcohol o cloroformo.

Entre sus efectos adversos por infusión intravenosa se encuentran la flebitis, náuseas, vómito, diarrea, anorexia, prurito, reacciones febriles, y sueño. Los efectos en sangre incluyen hiperlipidemia, agregación de eritrocitos, anemia y trombocitosis. En inyecciones intravenosas rápidas se ha encontrado taquicardia transitoria y arritmia cardíaca. Entre los efectos poco comunes se incluye psicosis aguda, artralgia y anafilaxia. Mucho de estos efectos adversos han sido asociados al vehículo el cual contiene Cremofor® EL. Después de inyección intratecal el miconazol puede causar irritación de las meninges. Cuando es administrado por vía oral pueden ocurrir

disturbios gastrointestinales. En aplicaciones tópicas pueden ocurrir irritación local y reacciones de sensibilidad reportándose dermatitis por contacto.

En cuanto a su acción antimicrobiana se puede mencionar que el nitrato de miconazol es un imidazol que se comporta como un agente antifúngico con actividad antimicrobiana semejante al ketoconazol. También "in vitro" actúa contra *Clamidiosporium*, *Madurella* y *Phialophora* spp y contra *Pseudoallescheria boydi*, y bacterias gram positivas incluyendo estafilococos y estreptococos. Una alta proporción de hongos sensibles al miconazol son inhibidos por concentraciones de 2 mcg/ml y mueren por concentraciones de 10 mcg/ml.

El nitrato de miconazol se absorbe parcialmente en el tracto gastrointestinal; la concentración plasmática de aproximadamente 1 mcg/ml se alcanza 4 horas después de una dosis de 1g. Dosis de arriba de 9 mg/kg de peso por infusión intravenosa producen usualmente concentraciones plasmáticas superiores a 1 mcg/ml. El miconazol tiene una vida media de alrededor de 24 horas. Más del 90% se une a proteínas plasmáticas. La penetración en el fluido cerebroespinal y esputo es pobre pero el nitrato de miconazol difunde bien en articulaciones infectadas.

El nitrato de miconazol es metabolizado en el hígado a metabolitos inactivos. De una dosis oral o intravenosa del 10 al 20% se excreta en orina, principalmente como metabolitos en 8 días; cerca del 50% de una dosis oral puede excretarse sin cambio en las heces. Una muy pequeña cantidad es retirada por hemodiálisis.

Existe una pequeña absorción a través de mucosas y piel cuando el nitrato de miconazol se aplica tópicamente (1, 14, 20 y 37).

3.2 SISTEMAS TERAPEUTICOS DE ACCION SOSTENIDA.

En años recientes el desarrollo de nuevos sistemas de liberación de fármacos ha recibido considerable atención. Esto es evidente por la gran cantidad de literatura publicada al respecto. Existen algunas razones para el gran interés en nuevos sistemas. Primero, la posibilidad de repatentar fármacos exitosos por la aplicación de los conceptos y técnicas de liberación controlada y segundo, el incremento en los costos para la introducción de nuevos fármacos al mercado (26).

Los sistemas de acción sostenida ofrecen varias ventajas sobre las formas farmacéuticas convencionales (26):

- Mínima intervención del paciente.
- Se requiere menor cantidad de fármaco.
- Disminuyen los efectos tóxicos.
- Optimización del tratamiento.
- Se mejora el control de la enfermedad.
- Son más económicos.

Las formas farmacéuticas convencionales comprenden soluciones, suspensiones, cápsulas, tabletas, emulsiones, aerosoles, espumas, ungüentos y supositorios. Se puede considerar que estas formas farmacéuticas liberan sus componentes activos dentro de un reservorio ("pool") de absorción. Según Longer y Robinson (27):



El reservorio ("pool") de absorción representa una solución del fármaco en el sitio de su absorción y los términos K_r , K_a y K_e son constantes de velocidad de primer orden para liberación, absorción y eliminación global del fármaco, respectivamente. La liberación

inmediata de una forma farmacéutica convencional implica que $K_r \gg K_e$ o, de lo contrario, que la absorción del fármaco a través de una membrana biológica, como el epitelio intestinal, es el paso que limita el suministro de fármaco a su área de destino. Para las formas farmacéuticas de liberación no inmediata, $k_r \ll k_e$, o sea que el paso limitante es la liberación de fármaco a partir de la forma farmacéutica. Esto hace que el esquema cinético anterior quede reducido a lo siguiente:



En consecuencia, el esfuerzo para desarrollar un sistema de liberación no inmediata debe encaminarse en particular a controlar la velocidad de liberación modificando el valor de K_r .

Los sistemas de suministro mediante liberación no inmediata pueden clasificarse en cuatro categorías de acuerdo a Robinson (27):

1. Liberación retardada.
2. Liberación sostenida:
 - a) Liberación controlada.
 - B) Liberación prolongada.
3. Liberación específica en un sitio.
4. Liberación en el receptor.

Los sistemas de liberación retardada utilizan emisiones intermitentes y repetidas del fármaco a partir de una o más unidades de liberación inmediata incorporadas en una sola forma farmacéutica.

Entre los ejemplos figuran las tabletas y cápsulas de acción repetida y las tabletas con cubierta entérica, en que se obtiene una liberación cronometrada mediante una cubierta que sirve de barrera. La forma farmacéutica de liberación retardada no produce ni mantiene niveles sanguíneos de fármaco uniformes dentro del intervalo terapéutico, aunque, sin embargo, es más eficaz que las formas farmacéuticas convencionales en el sentido de que se reduce la intervención del paciente, obteniéndose así un mejor cumplimiento en la terapia.

Los sistemas de liberación sostenida producen liberación lenta del fármaco por periodos prolongados. Si el sistema consigue mantener niveles de fármaco constantes en la sangre o en el tejido de destino, se considera un sistema de liberación controlada, pero si no logra esto pero prolonga la duración de la acción en comparación con el suministro convencional, se considera un sistema de liberación prolongada.

Los sistemas de liberación específica en un sitio y de liberación en el receptor dirigen el fármaco directamente hacia una determinada localización biológica. En el caso de liberación específica en un sitio, el destino es un determinado órgano o tejido; en la liberación específica en un receptor, el destino es un determinado receptor para un fármaco dentro de un órgano o tejido. Estos dos sistemas satisfacen el aspecto espacial (es decir, la localización) de la entrega del fármaco.

Como es sabido, la piel funciona como una barrera que impide la penetración de microorganismos y sustancias químicas tóxicas y también restringe la pérdida de líquidos fisiológicamente vitales. La investigación de los mecanismos de absorción transdérmica de fármacos condujo a nuevos enfoques en el uso de esta vía para el suministro de fármacos. Uno de ellos es el empleo de membranas microporosas para controlar el suministro. Las membranas microporosas son películas de

pocos milímetros de espesor cuyos poros miden desde varios micrones hasta pocos amstrongs. Los ejemplos de materiales con los cuales se hacen estas membranas son celulosa regenerada, nitrato/acetato de celulosa, triacetato de celulosa, polipropileno, policarbonato y politetrafluoroetileno. Las propiedades de barrera de estas películas dependen del método de preparación, del medio con el cual se llenan los poros, del diámetro de los poros, de la porosidad porcentual y de la tortuosidad (27).

Un ejemplo de suministro transdérmico es el Transderm V[®] (Ciba-Geigy). Este sistema en particular está destinado a prevenir y tratar las náuseas inducidas por el movimiento usando escopolamina sin que ocurran los efectos colaterales que acompañan normalmente a la administración oral o intramuscular del fármaco. El sistema consiste en un reservorio que contiene escopolamina dispersa como fase aparte dentro de una matriz muy permeable, laminada entre la membrana microporosa que controla la liberación y una membrana de respaldo externa que es impermeable al fármaco y a la humedad (27).

En época más reciente se han desarrollado sistemas transdérmicos para suministrar nitroglicerina. Transderm-Nitro[®] (Ciba-Geigy) utiliza una membrana porosa similar a la que usa el dispositivo de la escopolamina como barrera que controla la liberación. El Nitrodisc[®] (Searle) utiliza fármaco microselado en un polímero siliconado sólido y el Nitro-Dur[®] (Key) emplea una matriz de difusión al 2% (27).

Los dispositivos tienen superficies de 5 a 20 cm² y se suelen aplicar en el brazo o en el pocho.

Se han desarrollado otras formas farmacéuticas de acción sostenida para medicación tópica, por ejemplo algunos discos de plástico para colocarse en el ojo, de tamaño y formas similares a un lente de contacto y que al ser situados en la córnea, liberan el

medicamento lentamente en el fluido humoral. En este mismo tipo de sistemas se han desarrollado algunos anticonceptivos que consisten en discos o anillos de plástico impregnados del fármaco, que cuando se colocan en el útero liberan poco a poco una cantidad controlada del agente anticonceptivo (9 y 27).

3.3 LA PIEL.

La piel es el órgano más extenso del organismo. En el adulto promedio (70 kg), ocupa una área superficial de unos 2 m^2 con un peso que varía entre 3 y 4.5 kg. Su espesor es distinto en las diferentes partes del cuerpo: la más fina es la membrana que recubre la parte expuesta del globo del ojo, y la más gruesa, la piel de la planta del pie. Envuelve al cuerpo y protege a los tejidos subyacentes, no sólo contra la invasión bacteriana, sino también contra la desecación y los rayos luminosos dañinos. Por añadidura, la piel participa en la regulación de la temperatura corporal, evita la pérdida excesiva de materiales orgánicos e inorgánicos, recibe estímulos del medio ambiente, almacena compuestos químicos, excreta agua y sales, y sintetiza diversos compuestos importantes como la vitamina D (35).

Anatómicamente, la piel tiene varios estratos histológicos, pero en general, puede describirse en términos de tres capas: la epidermis, la dermis y la placa de grasa subcutánea (figura 1) (17).

La capa más superficial de la piel, la epidermis, consiste del estrato córneo y la epidermis viable. En la parte exterior el tejido córneo muestra una estructura unida ligeramente cuyas células son mudadas continuamente. La parte profunda se encuentra fuertemente unida. El estrato córneo representa la principal barrera para la penetración de sustancias.

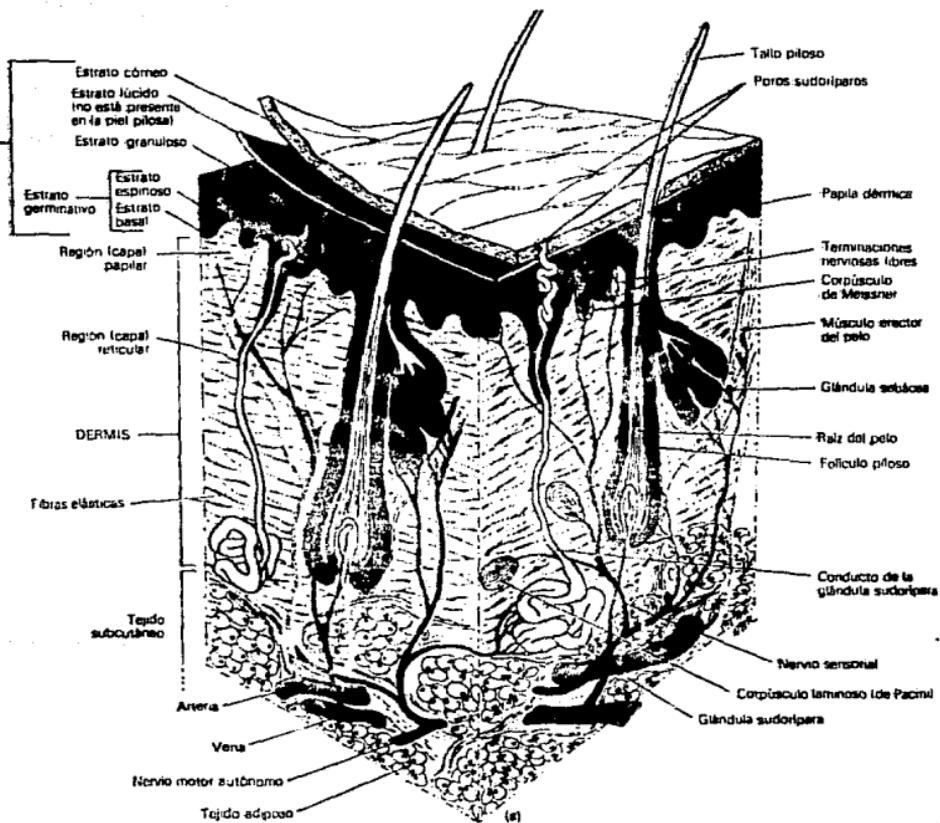


FIGURA 1. REPRESENTACION DE LOS ESTRATOS DE LA PIEL (TOMADA DE PRINCIPIOS DE ANATOMIA Y FISILOGIA, TORTORA).

Ya que los corneocitos que forman la capa córnea son células muertas puede considerarse al estrato córneo como un estrato homogéneo. La permeación en ésta capa puede describirse por las leyes de la difusión pasiva.

Localizada debajo de la epidermis se encuentra la dermis. En contraste con la epidermis que carece de circulación sanguínea la dermis tiene un buen abastecimiento de sangre. Comparados con el estrato córneo, el tejido viable de la epidermis y la dermis prácticamente no presentan resistencia a la permeación de sustancias extrañas y su oposición a la difusión puede despreciarse en modelos para el cálculo de absorción cutánea.

La capa grasa subcutánea alberga una red de vasos pero no contiene muchos capilares sanguíneos. Debido a su naturaleza generalmente lipofílica, puede servir como depósito de sustancias lipofílicas que después de su permeación por la dermis no son completamente absorbidas por la circulación (3).

3.4 ABSORCIÓN PERCUTÁNEA.

Cuando se sigue el camino de un fármaco desde su vehículo hasta el organismo pueden identificarse varios pasos (3):

- Liberación desde el vehículo.

Este paso comprende la disolución y difusión de la sustancia activa del vehículo a la interfase formada con el estrato córneo y puede variar significativamente por la manipulación de varios factores de la formulación:

- Optimización de la sustancia activa considerando su lipofiliidad.
- Reducción del tamaño de partícula o disolución del principio activo.
- Selección de solventes y concentración del fármaco para alcanzar la máxima actividad del mismo.



- Penetración de la Epidermis.

Quando se aplica una preparación tópica, ésta es frotada mecánicamente sobre la parte exterior del estrato córneo. Junto con la película del medicamento, se establece un reservorio epi- e intracorneal. La sustancia activa liberada de éste reservorio puede disolverse en la emulsión superficial de la piel (consistente de lípidos, humedad y otras excreciones o productos de desecho de la epidermis) o puede ser repartido en el estrato córneo profundo por ejemplo en las membranas de los corneocitos o en el espacio intracelular entre los mismos. De ahí puede difundir a través de la barrera al tejido subyacente.

Comparaciones entre la velocidad de liberación del vehículo y la velocidad de difusión a través del estrato córneo muestran que ésta última es normalmente menor y, por lo tanto, es la limitante para el proceso de penetración. Esto es especialmente cierto para piel intacta y saludable.

En problemas dermatológicos, sin embargo, los procesos inflamatorios o la erosión de la piel son responsables de una gran disminución o la total desaparición de las propiedades de la barrera. Por lo tanto, la optimización de la capacidad de liberación del fármaco es particularmente ventajosa para formulaciones dermatológicas a fin de evitar que ésta sea la limitante. La penetración de la piel puede incrementarse por varios medios:

- Optimizando el coeficiente de partición entre el vehículo y el tejido córneo.
- Incrementando la concentración del principio activo en contacto con la barrera.
- Disminuyendo la resistencia difusional por alteración de la estructura del estrato córneo.

Esto último puede realizarse por el uso de agentes ablandadores de queratina o queratolíticos, por la penetración de solventes capaces

de alterar la estructura y permeabilidad de la piel, o por el uso de apósitos o vehículos oclusivos incrementando la hidratación del estrato córneo aumentando la difusividad.

- Permeación de la Epidermis y Dermis.

La permeación de la piel es dependiente de la penetración y consecuentemente los factores antes mencionados son aplicables para aumentar la permeación después de que la barrera ha sido traspasada. Dejando a un lado la cuestión de si la permeación transcelular o la intercelular es la que prevalece, podemos asumir que después de una tiempo de retardo (fase "lag") se establece un flujo estable a través del estrato córneo mientras el gradiente de concentración entre el reservorio del fármaco y la dermis se mantenga lo suficientemente alto.

- Absorción sistémica:

El último paso en el camino de los fármacos aplicados tópicamente es su desaparición de la piel por la sangre y los vasos linfáticos de la dermis. Sin embargo, ya que la superficie de intercambio disponible de la microvasculatura dérmica es limitada, una cierta cantidad de fármaco, de acuerdo a su lipofiliidad, permanece en el tejido conectivo hidratado o puede difundir al tejido graso subcutáneo y formar un reservorio en cualquiera de los dos compartimientos.

3.5 FORMAS FARMACEUTICAS TOPICAS.

La aplicación tópica de fármacos a la piel es frecuentemente deseable en el tratamiento de desórdenes dermatológicos, y menos comúnmente, de desórdenes sistémicos (22).

La administración sistémica, aunque ventajosa en algunas enfermedades de la piel, es frecuentemente limitada por: problemas

para alcanzar la concentración terapéutica de muchos fármacos, particularmente en regiones poco vascularizadas de la piel y por efectos farmacológicos colaterales indeseables fuera de la piel. Mientras que la terapia tópica permite el tratamiento selectivo de la piel minimizando la posibilidad de efectos adversos, ésta no resulta, generalmente, en niveles sanguíneos apreciables de fármaco; sin embargo algunos agentes terapéuticos, por ejemplo la nitroglicerina y la escopolamina, han sido exitosamente liberados transdérmicamente.

Existe una amplia variedad de formas de dosificación para la liberación tópica de fármacos en la piel. Aunque la absorción sistémica puede ser una consecuencia intencional o no intencional, la acción de los fármacos aplicados tópicamente se limita en la mayoría de los casos al sitio de aplicación. La acción terapéutica local es aumentada por formulaciones que producen un contacto prolongado con el área blanco mientras que reducen la posibilidad de absorción. Las preparaciones semisólidas como los ungüentos, pastas, cremas y geles, satisfacen este criterio en grados variables. Contrariamente a las soluciones hidroalcohólicas, polvos y suspensiones que pueden administrarse por otras rutas, las formas farmacéuticas semisólidas son usadas casi exclusivamente para liberación tópica.

Los ungüentos son bases semisólidas para aplicación externa en el cuerpo. Su composición debe ser tal que se ablanden, pero no necesariamente se fundan, al aplicarlos en la piel. Las bases para ungüento varían en viscosidad y solubilidad. En terapéutica los ungüentos funcionan como protectores y emolientes para la piel, pero se utilizan en particular como vehículos o bases para la aplicación tópica de sustancias medicinales (22 y 27).

Lo ideal es que una base para ungüento sea compatible con la piel, estable, permanente, suave y plegable, no irritante, no

sensibilizante, inerte y capaz de liberar el fármaco que tiene incorporado (4 y 27). En vista de que no existe una sola base para ungüento que posea todas estas características, las incansables investigaciones en la materia han conducido al desarrollo de muchas nuevas bases. Aunque las bases para ungüento pueden agruparse de diversas maneras, en general se coincide en que es mejor clasificarlas de acuerdo a su composición (14). Así, tenemos las cuatro siguientes clases:

1. Bases para ungüentos oleaginosos o hidrocarbonadas.

Las bases para ungüentos oleaginosos comprenden aceites fijos de origen vegetal, grasas obtenidas de animales e hidrocarburos semisólidos obtenidos del petróleo. Los aceites vegetales se usan en particular en los ungüentos para deprimir el punto de fusión o para ablandar las bases.

Los aceites vegetales y las grasas animales adolecen de dos ventajas importantes como bases para ungüentos: su capacidad para absorber agua es baja y tienden a enranciarse.

Las bases hidrocarbonadas comprenden un grupo de sustancias con una amplia gama de puntos de fusión. Con los componentes de este grupo se puede obtener la consistencia y el punto de fusión que se desee. Son estables, suaves, químicamente inertes y se mezclan prácticamente con cualquier sustancia química. Las bases oleaginosas son emolientes excelentes.

2. Bases para ungüento absorbentes.

El término absorbente se usa para denotar las propiedades absorbentes de agua o emulsificantes de éstas y no para describir su acción sobre la piel. Estas bases, a veces llamadas bases para ungüentos emulsificables, suelen ser sustancias anhidras que tienen la propiedad de absorber considerables cantidades de agua sin perder su consistencia como ungüentos. Los preparados de este tipo no contienen

agua como componente de su fórmula básica, pero si se incorpora agua, siempre que se desee, se produce una emulsión del tipo agua en aceite.

3. Bases de ungüentos emulsionados.

Las bases de ungüentos emulsionados en realidad son emulsiones semisólidas. Estos preparados pueden dividirse en dos grupos de acuerdo con el tipo de emulsión: base de ungüentos emulsionados de agua en aceite y base de ungüentos emulsionados de aceite en agua. Las bases de ambos tipos permiten la incorporación de algunas cantidades adicionales de agua sin reducir la consistencia de la base a una crema blanda. Sin embargo, solo las bases de emulsión aceite en agua se pueden retirar con facilidad de la piel y de la ropa con agua. Las emulsiones de agua en aceite son mejores emolientes y protectores que las emulsiones aceite en agua. Las emulsiones de agua en aceite se pueden diluir con aceites.

4. Bases de ungüentos hidrosolubles.

En este grupo figuran las bases preparadas con polímeros. Los polímeros tienen una amplia gama de pesos moleculares, son agentes hidrosolubles, no volátiles y untuosos. No se hidrolizan ni se deterioran y no promueven la proliferación de mohos. Estas propiedades explican su amplia adopción en ungüentos lavables.

3.6 LIBERACION DE FARMACOS A PARTIR DE UNGÜENTOS.

En los últimos años las pruebas de disolución han sido reconocidas como uno de los métodos más útiles para la evaluación de tabletas y cápsulas. De hecho, tales pruebas han suplantado a las tradicionales pruebas de desintegración. Como resultado de la intensa investigación, el equipo y los procedimientos para medir la velocidad y grado de disolución del fármaco han sido estandarizados (4).

Como ya se mencionó, en el caso de mucosas o de piel dañada, la barrera biológica está parcial o completamente ausente, y por lo tanto, la liberación del fármaco del vehículo resulta ser el paso limitante. Sin embargo, tal estandarización no ha ocurrido con el equipo y los procedimientos usados para evaluar la liberación de fármacos de formas de dosificación tópica. Muchos investigadores han realizado extensas investigaciones sobre la liberación de fármacos de tales vehículos, pero casi sin excepción, cada uno utiliza un método diferente para presentar el fármaco a la fase receptora (4, 23 y 24).

El procedimiento ideal es aquel en el cual la muestra se encuentra en contacto directo con la fase receptora, ya que las barreras usadas para aislar la muestra de dicha fase tienen un potencial efecto nivelador sobre la velocidad de aparición del fármaco en la fase receptora. Así, la ausencia de barreras puede maximizar la probabilidad de medir las diferencias entre formas farmacéuticas que difieren escasamente en sus características de liberación de fármacos. Es importante también, que el dispositivo utilizado permita controlar las condiciones de experimentación tales como temperatura y velocidad de agitación, que no permita la pérdida por evaporación de la fase receptora y que facilite la toma de muestras. Otros requerimientos esenciales son la reproducibilidad en la preparación de la película de muestra aplicada y la posibilidad de checar la homogeneidad y ausencia de huecos. El método debe poseer también una gran sensibilidad para el análisis de una amplia gama de sustancias, orgánicas e inorgánicas (23).

3.7 MODELOS MATEMATICOS.

Peppas (25) desarrolló una ecuación para explicar la liberación de fármacos contenidos en matrices poliméricas. Esta ecuación semiempírica puede utilizarse para el análisis de datos de liberación

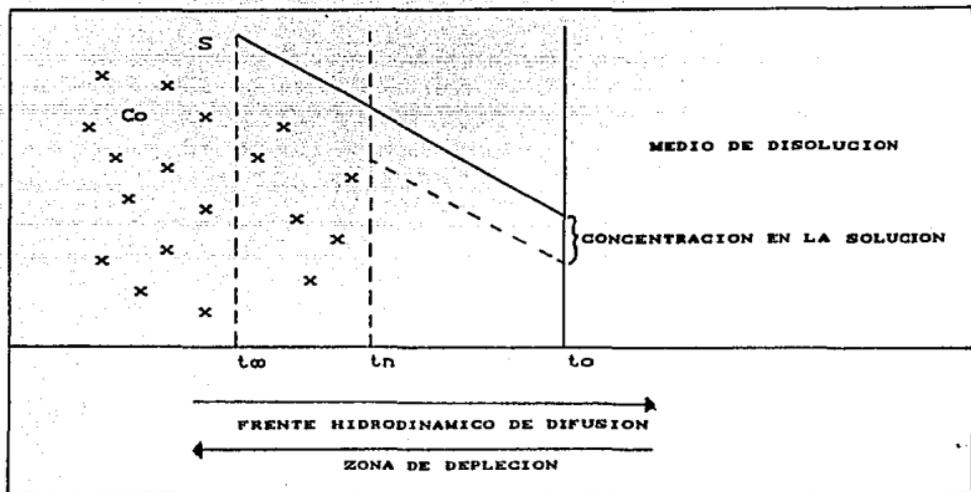
controlada de fármacos bajo condiciones "sink" (concentraciones bajas). La forma general de esta ecuación es:

$$\frac{M_t}{M_{\infty}} = k t^n \dots (1)$$

donde M_t es la cantidad liberada a un tiempo t , M_{∞} es la cantidad liberada a un tiempo infinito, M_t/M_{∞} es la fracción liberada de fármaco, t es el tiempo de liberación, k es una constante que incorpora las características estructurales y geométricas del dispositivo de liberación y n es el exponente que indica el mecanismo de la liberación del fármaco (25 y 38).

Esta expresión exponencial es útil en el análisis de datos no explicados por Higuchi u otras teorías que predicen una dependencia de la velocidad de liberación del fármaco de la raíz cuadrada del tiempo, también puede aplicarse al análisis de cualquier tipo de liberación.

Higuchi describe la velocidad de liberación de fármacos dispersos como sólidos en una matriz inerte. En la figura 2 se representa el modelo físico de una placa planar. En este modelo se presume que el fármaco sólido se disuelve desde la capa superficial del dispositivo en primer término y que cuando el fármaco de ésta capa se agota, empieza a agotarse la capa siguiente mediante disolución y difusión a través de la matriz hacia la solución externa. De este modo la interfase entre la región que contiene el fármaco disuelto y la que contiene el fármaco disperso se desplaza hacia el interior como un frente. Al incrementarse el grosor de la capa de penetración, la hidratación relativa disminuye. Si la velocidad de hidratación de la matriz es menor que la de disolución del fármaco contenido en la matriz, la liberación obedece al modelo de la raíz cuadrada de Higuchi (10 - 12, 15 y 18). Las presunciones que se adoptan para deducir el modelo matemático son:



- X = Fármaco
 C_0 = Concentración de carga
 S = Solubilidad del fármaco en el medio
 t_∞ = Tiempo infinito
 t_n = Tiempo n
 t_0 = Tiempo inicial

**FIGURA 2. MODELO PROPUESTO POR HIGUCHI PARA LA LIBERACION DE
 ACTIVOS DISPERSOS A PARTIR DE UNGÜENTOS (10).**

1. Durante la liberación se mantiene un estado pseudoestable.
2. La cantidad total de fármaco presente por unidad de volumen en la matriz, C_0 , es sustancialmente mayor que la solubilidad de saturación del fármaco por unidad de volumen del medio, C_s .
3. Las condiciones "sink" (concentraciones bajas) en el medio de liberación se mantienen durante todo momento.
4. Las partículas de fármaco tienen un diámetro mucho más pequeño que la distancia media de difusión.
5. El coeficiente de difusión permanece constante.
6. No ocurre interacción entre el fármaco y la matriz.

Higuchi (10, 11, 12 y 18) dedujo la siguiente ecuación para la cantidad de fármaco liberado de una película de ungüento en la cual el fármaco al inicio está disuelto uniformemente:

$$Q = h C_0 \left[1 - \frac{8}{\pi^2} \sum_{m=0}^{\infty} \frac{1}{(2m+1)^2} \exp \left[- \frac{D (2m+1)^2 \pi^2 t}{4 h^2} \right] \right] \dots (2)$$

en donde, Q = cantidad de fármaco liberado por unidad de área de aplicación, h = grosor de la película, C_0 = concentración inicial del fármaco en el ungüento, D = coeficiente de difusión del fármaco en el ungüento, t = tiempo después de la aplicación, m = cantidad liberada, número entero que va de 0 a ∞ .

El porciento liberado, R , es entonces simplemente:

$$R = \frac{100 Q}{h C_0} = 100 \left[1 - \frac{8}{\pi^2} \sum_{m=0}^{\infty} \frac{1}{(2m+1)^2} \exp \left[- \frac{D (2m+1)^2 \pi^2 t}{4 h^2} \right] \right] \dots (3)$$

La ecuación 2 es una solución de la ley de Fick de difusión.

Las principales suposiciones involucradas en la ecuación 2 son: que solo un fármaco es importante en el ungüento, que D permanece constante con respecto al tiempo y posición en la película del ungüento, que solo el fármaco es capaz de difundir en la película y finalmente, que el fármaco que alcanza la fase receptora es removido rápidamente (es decir, que la concentración de fármaco en la interfase ungüento - receptor es igual a cero).

3.8 CONCEPTOS BASICOS DE ADSORCION.

La adsorción es el proceso de enriquecimiento de una o más sustancias en una superficie formando una capa superficial o interfacial. El material en el estado adsorbido es llamado adsorbato, y áquel en el seno de la fase líquida o gaseosa, es el adsortivo. El material sólido que adsorbe es llamado adsorbente. Un complejo de adsorción denota al adsorbato junto con la parte de adsorbente a la cual está unido. Si el adsorbato penetra de alguna manera al adsorbente, el proceso es llamado absorción. La desorción es el fenómeno inverso a la adsorción, y se refiere a la remoción de un adsorbato desde un adsorbente.

Si el adsorbato forma una monocapa en la superficie del adsorbente, todas las moléculas adsorbidas están en contacto con la superficie. En la formación de multicapas de moléculas de adsorbato, solo la primera capa está en contacto directo con el adsorbente.

La adsorción reduce el desequilibrio de las fuerzas de atracción que existen en la superficie de todos los sólidos y por lo tanto reduce la energía libre de sistemas heterogéneos. Es conveniente distinguir entre la adsorción física, que involucra interacciones tipo van der Waals, relativamente débiles, entre las moléculas de adsorbato y la superficie del adsorbente, y la quimisorción (adsorción química),

en la cual se forman enlaces químicos covalentes fuertes. Sin embargo, esta distinción no es muy clara para el caso de interacciones de fuerza media como los puentes de hidrógeno o transferencia de carga.

El proceso de adsorción está influido por algunos factores. Estos incluyen las propiedades superficiales del adsorbente y el peso molecular, tamaño, estructura, y polaridad del adsorbato y de cualquier adsorbato competitivo. La concentración del adsorbato y la temperatura determinan el equilibrio de adsorción.

Las propiedades de adsorción de los sólidos están determinadas por cualquier pretratamiento mecánico (molido o mezclado de polvos), secado, o modificaciones de la superficie con un material preadsorbido. Los contaminantes superficiales pueden influir fuertemente en la adsorción aún en concentraciones extremadamente pequeñas (30).

La adsorción de uno o más componentes de un sistema ocurre si las concentraciones en la capa interfacial difieren de las del seno de la solución. La adsorción es un equilibrio que depende de la presión o concentración y de la temperatura. Este equilibrio es usualmente descrito por isotermas, que dan una clara idea de los mecanismos de adsorción y de las capacidades de adsorción de los adsorbentes, de las cuales pueden encontrarse 7 tipos básicos (30, 34 y 36) (fig. 3):

I (L): Isotherma tipo Langmuir. Esta ocurre en quimisorción y está limitada a la formación de monocapas. La asíntota es alcanzada cuando el adsorbato ocupa todos los sitios disponibles.

I (HD): Isotherma de alta afinidad. Un excesivo aumento a bajas concentraciones indican adsorción física o química muy fuerte.

- II (S): Isotherma de forma sigmoidal. Esta ocurre en adsorción física sobre adsorbentes no porosos o microporosos que aceptan multicapas de adsorbato unidas a su superficie. El punto de inflexión (X) indica la formación de la primera monocapa.
- III: Indica pequeñas fuerzas de adsorción en la primera capa o también fuerte competencia del solvente. Esta ocurre cuando el calor de adsorción es menor que el calor de licuefacción del adsorbato. La adsorción adicional es facilitada por que la interacción del adsorbato con la monocapa es mayor que su interacción con la superficie del adsorbente.
- IV: Adsorción multicapa. Ocurre en superficies con poros de 15 - 1000 Å de radio. Un punto de inflexión tipo IV (X) indica la adsorción de la primera monocapa.
- C: Indica una partición constante entre el solvente y el sorbente, esto es, absorción.
- V: Resulta de pequeñas interacciones adsorbato - adsorbente y condensación capilar. Está también asociada con poros con el mismo intervalo de radio que los de la Isotherma tipo IV.

El fenómeno de adsorción ha sido ampliamente utilizado en sistemas farmacéuticos. Por ejemplo, muchos adsorbentes se utilizan como antiácidos (Carbonato de calcio, carbonato de magnesio, hidróxido de magnesio), como antiintoxicantes (carbón activado, kaolín, atapulgita, trisilicato de magnesio), en inmovilización de fármacos (celulosa y derivados, sílica coloidal), para el aumento de la biodisponibilidad de fármacos pobremente solubles (sílica coloidal, celulosa microcristalina) y actualmente en liberación sostenida de fármacos (resinas de intercambio iónico, bentonita, veegum, carbón activado).

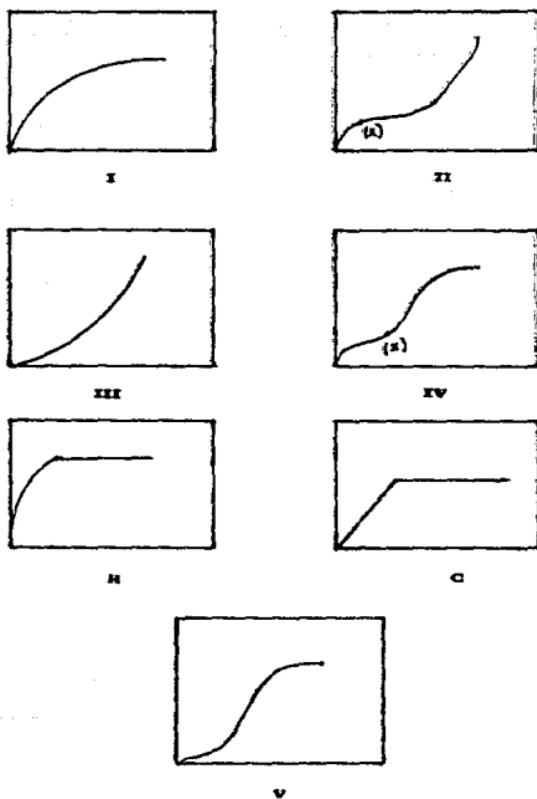


FIGURA 3. ISOTERMAS DE ADSORCION. ORDENADAS: CANTIDAD ADSORBIDA, ABCISAS: CONCENTRACION.

Se han realizado diversos estudios sobre el potencial uso de adsorbentes en sistemas de acción sostenida. Resinas insolubles de intercambio iónico de copolímeros de estireno - divinilbenceno pueden actuar como acarreadores para liberación sostenida de fármacos en cápsulas, tabletas y suspensiones. El fármaco se libera desde la resina por desplazamiento de iones provenientes del medio de disolución (30). El policarbofil, un polímero hidrofílico ha demostrado ser un eficiente acarreador en formulaciones de liberación sostenida de atropina adsorbida en dicho polímero para tratamiento antidiarréico (32).

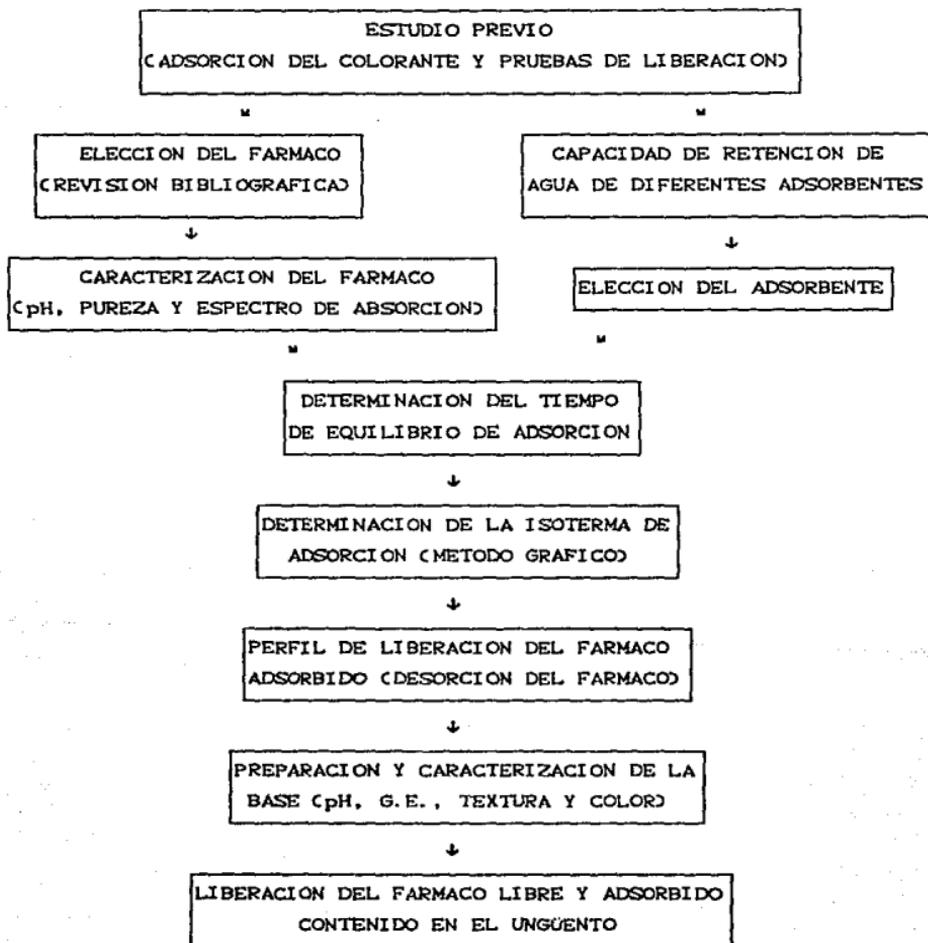
La Bentonita, laponita y el Veegum adsorben fuertemente fármacos catiónicos en sus poros por intercambio iónico y por fuerzas de van der Waals; el tamaño y la forma de las partes hidrofóbicas de los fármacos catiónicos determina cuál interacción predomina. La desorción de codeína, clorfeniramina y dietilpropión en medio acuoso se caracteriza por 2 pasos: uno inicial, con una velocidad alta seguido por una fase mucho más lenta (21, 31 y 33). Sin embargo estas cinéticas pueden manipularse con el uso de polímeros hidrofílicos y electrólitos (31). Existen otros ejemplos de adsorción por enlaces muy débiles (por ejemplo el diazepam en veegum) en donde los fármacos se desorben fácilmente en medio acuoso y exhiben la misma actividad terapéutica "in vivo" que la correspondiente solución de fármaco (8).

Los fármacos catiónicos (por ejemplo la codeína) y anfífilicos cuando son adsorbidos en poros de sílica muestran "in vitro" liberación sostenida por difusión matricial. Las velocidades de desorción son, sin embargo, disminuidas con el incremento del pH haciéndolas desfavorables para administraciones orales. Los fármacos no iónicos adsorbidos (por ejemplo parabenos) no son sensibles al pH cuando son coadsorbidos con surfactantes no iónicos (31).

El fenobarbital preadsorbido en carbón activado muestra acción prolongada "in vivo" (6). Adsorbatos de ácido acetilsalicílico en carbón activado han sido microencapsulados extendiendo considerablemente los tiempos de disolución (13).

IV. PARTE EXPERIMENTAL.

El siguiente diagrama de flujo resume la secuencia seguida para la realización del trabajo:



4.1 MATERIALES.

Nitrato de Miconazol (USP).

Etanol, G.R.

Metanol, G.R.

Sílica Gel 60, (0.063-0.20 mm) para cromatografía en columna (USP).

Veegum, (USP).

Kaolín Inglés, (USP).

Sílica Gel GF254, (USP).

Carbón Activado, (USP).

Oxido de Aluminio, (USP).

Atapulgita, (USP).

Aerosil 200, (USP).

4.2 EQUIPO.

Agitador de velocidad variable, Caframo tipo RZR 2-64.

Agitador magnético con calentador, Corning PC-131.

Espectrofotómetro UV/VIS, Perkin Elmer Lambda 3A.

Cromatógrafo de Gases, Hewlett-Packard 5710.

Baño de agua, Grand tipo JB1.

Hexadisolutor, ELECSA.

Malla 40.

Estufa, Casa Rios.

Balanza analítica, Sauter Tipo 414/10.

Balanza granataria, Ohaus.

Potenciómetro, Corning.

Picnómetro metálico.

Termómetro (-10 a 400°C).

4.3 METODOLOGIA

4.3.1 ESTUDIO PREVIO.

Se realizó un experimento previo para comprobar si el fenómeno de adsorción retarda la liberación.

Con este fin, se adsorbió un colorante con propiedades similares al fármaco. Posteriormente se preparó un ungüento, a una parte se le agregó el colorante libre y a la otra el colorante adsorbido.

Se hicieron pruebas de liberación para ambos ungüentos en un hexadisolutor USP II de paletas con una velocidad de agitación de 100 rpm y una temperatura de 37°C.

4.3.2 Elección del fármaco.

La elección del antimicótico se realizó en base a las siguientes características:

- * Solubilidad en agua.
- * Tiempo de estancia en piel.
- * Espectro de acción.
- * Dosis mínima efectiva.
- * Cuantificación.

4.3.3 Pruebas de caracterización del fármaco.

a) Pureza: Se determinó por cromatografía de gases bajo las siguientes condiciones:

- Cromatógrafo Hewlett Packard 5710.
- Detector de Ionización de Flama.

- Columna OV-17 3%/Chromosorb WHP 100/120 m
6' x 1/8" DI (de vidrio).
- Flujo Nitrógeno, 28 ml/min.
- Temperatura del detector: 350 °C.
- Temperatura de inyección: 320 °C.
- Temperatura de la columna: 300 °C.

b) Espectro de absorción: Se realizó de los 250 a los 290 nm con una solución de 100 µg/ml en una mezcla etanol - agua 30/70. Se utilizó un Espectrofotómetro Lambda 3A de Perkin Elmer.

c) Solubilidad: En un recipiente se colocó nitrato de miconazol y se le agregaron 10 ml de mezcla etanol - agua 30/70, se agitó y se dejó durante 15 días con agitación ocasional. La concentración del sobrenadante se determinó espectrofotométricamente.

4.3.4 Capacidad de retención de agua de diferentes adsorbentes.

A 0.5 g de adsorbente, previamente seco por 2 horas a 100°C, se le agregaron 30 ml de agua destilada y se agitó a velocidad constante durante dos horas. Se centrifugó a 4000 rpm durante 20 minutos. Al sobrenadante se le determinó el pH. El sedimento se pasó a un papel filtro para eliminar el exceso de agua. Posteriormente se colocó en un vidrio de reloj tarado y se pesó. Se secó en estufa a 60°C hasta peso constante. Por diferencia se obtuvo la cantidad de agua adsorbida. Toda la experiencia se realizó por sextuplicado para cada adsorbente.

Los materiales estudiados fueron:

- Veogum
- Kaolín inglés
- Sílica gel 60

- Sílica gel 254
- Carbón activado
- Óxido de Aluminio
- Atapulgita
- Aerosil

4.3.5 Determinación del tiempo de equilibrio de adsorción.

Para esta prueba se utilizó únicamente el adsorbente elegido en el punto anterior.

A 1 g de sílica gel previamente secada a 100°C durante 2 horas, se agregaron 100 ml de solución saturada de nitrato de miconazol, se agitó durante 3 horas. La concentración final de la solución se determinó espectrofotométricamente a 260 nm contra curva de calibración. La experiencia se realizó por sextuplicado.

De igual manera se trabajaron sistemas a diferentes tiempos de agitación (10, 15, 30, 60 y 90 minutos).

4.3.6 Determinación de la Isoterma de Adsorción.

Se procedió de igual manera que en el punto anterior pero manteniendo el tiempo de agitación constante, variando la concentración del fármaco y a temperatura ambiente. Se trabajó con nitrato de miconazol a las siguientes concentraciones: 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0 y 1.1 mg/ml. Cada experiencia se realizó por sextuplicado.

4.3.7 Determinación del perfil de desorción del fármaco.

Se colocó 1 g de sistema fármaco-adsorbente en 400 ml de una mezcla etanol - agua 30/70 en un baño de agua a 37°C y con una agitación de 100 rpm. Se tomaron muestras de 4 ml (reponiendo volumen con medio fresco) cada 15 minutos durante la primera hora y posteriormente cada hora hasta completar 8 hrs. La concentración de miconazol en solución se determinó leyendo las muestras al espectro a 260 nm. Esta prueba se realizó por sextuplicado.

4.3.8 Pruebas de liberación del fármaco contenido en el ungüento.

a) Se prepararon bases para ungüento con fármaco libre (no adsorbido) y fármaco adsorbido (en cantidades equivalentes de nitrato de miconazol).

Para caracterizar el ungüento se determinaron las siguientes propiedades:

- Propiedades Organolépticas (textura y color).
- pH: se determinó de una solución al 10 % en agua. Esta determinación se realizó por sextuplicado.
- Gravedad específica: se determinó por medio de un picnómetro metálico. Esta prueba se realizó por sextuplicado.

b) Las pruebas de liberación se realizaron tanto para los ungüentos con fármaco adsorbido como con fármaco libre. La liberación se realizó en un hexadisolutor USP II de paletas con una velocidad de agitación de 100 rpm a una temperatura de 37°C y con una cantidad de ungüento exactamente conocida de aproximadamente 10 g. El medio utilizado fué una mezcla etanol - agua 30/70. Se tomaron muestras de 4 ml con

reposición de medio cada 15 minutos durante la primera hora y posteriormente cada hora hasta completar 8 hrs. La cantidad liberada se cuantificó espectrofotométricamente a 260 nm.

Las pruebas se realizaron por sextuplicado, corriendo además una disolución con unguento sin fármaco.

NOTA: El medio etanol - agua 30/70 utilizado en este trabajo se eligió en base a las necesidades de solubilidad para las pruebas de liberación del fármaco.

V. RESULTADOS.

5.1 Estudio previo.

Los resultados demostraron que la adsorción sí retarda la liberación (Tabla 1 y fig. 4).

TABLA 1

Tiempo (min)	Colorante adsorbido (μg)	Colorante libre (μg)
15	190.4	297.78
30	211.80	297.78
45	233.38	297.78
60	254.87	297.78
120	276.36	319.27
180	276.36	319.27
240	297.78	340.76

TABLA 1. CANTIDAD LIBERADA DE COLORANTE A DIFERENTES TIEMPOS.

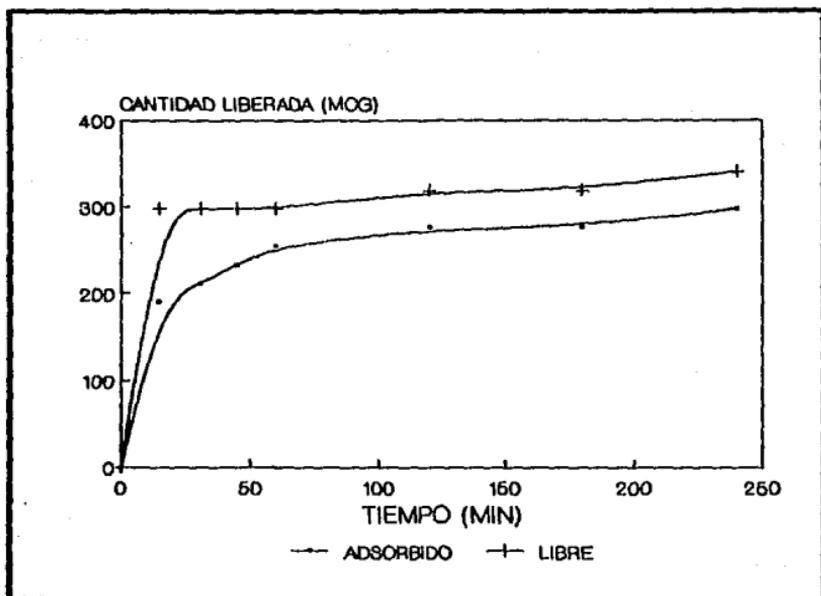


FIGURA 4. PERFIL DE LIBERACION DEL COLORANTE (100 rpm, 37°C)

5.2. Elección del fármaco.

El nitrato de miconazol fué seleccionado como agente antifúngico para este estudio por su efectividad en tratamientos cutáneos, bajas concentraciones terapéuticas (2 a 10 $\mu\text{g/ml}$) y baja absorción a través de piel.

5.3 Caracterización del fármaco.

a) Pureza.

La pureza del Nitrato de Miconazol fué de 100% (Figura 5).

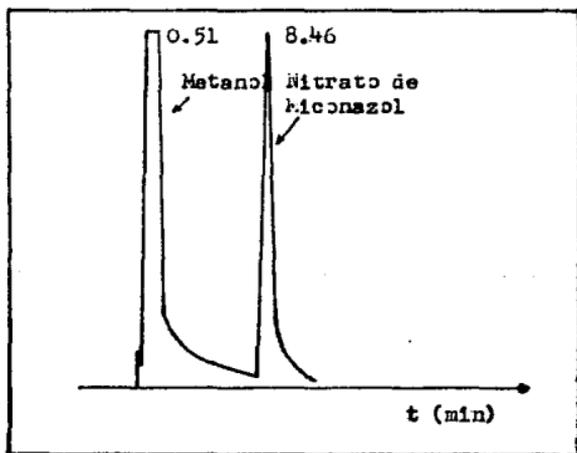


FIGURA 5. CROMATOGRAMA DEL NITRATO DE MICONAZOL.

b) Espectro de absorción.

En la tabla 2 y figura 6 se presenta la absorbancia de una solución de nitrato de miconazol (2.5 µg/ml) en una mezcla etanol-agua (30/70) de 250 a 290 nm.

Tabla 2

λ (nm)	A
250	0.011
255	0.014
257	0.016
260	0.018
263	0.017
265	0.017
270	0.016
275	0.014
280	0.008
285	0.005
290	0.002

TABLA 2. BARRIDO DEL NITRATO DE MICONAZOL EN MEZCLA ETANOL - AGUA (30/70) (2.5 MCG/ML, 250 - 290 NM).

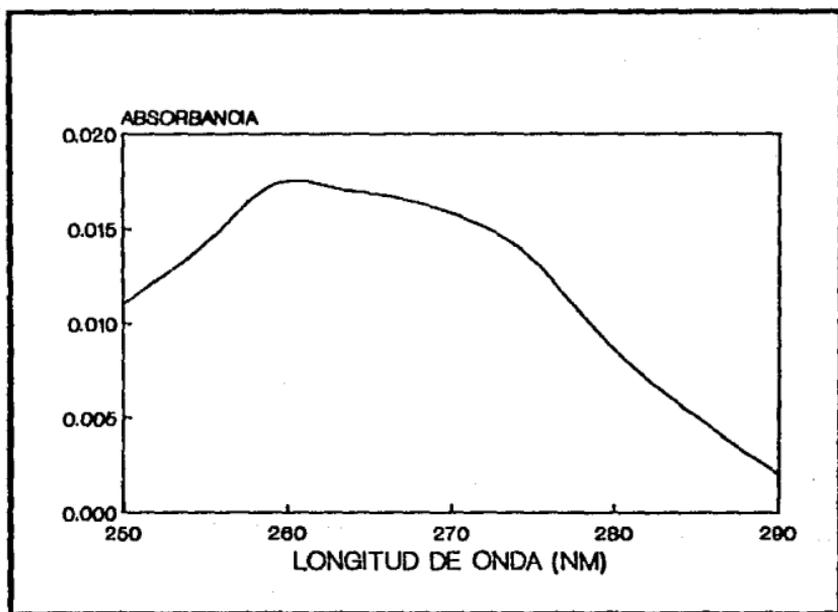


FIGURA 6. BARRIDO DEL NITRATO DE MICONAZOL EN MEZCLA ETANOL - AGUA (30/70) (2.5 MCG/ML, 250 - 290 NM).

c) Solubilidad.

La solubilidad a temperatura ambiente del nitrato de miconazol en la mezcla etanol-agua (30/70) fué de 38.5889 mg/ml.

5.4 Capacidad de retención de agua de diferentes adsorbentes.

La tabla 3 y figura 7 muestran la cantidad de agua adsorbida por cada adsorbente y el pH de la solución sobrenadante.

El adsorbente elegido para nuestro trabajo fué la Sílica Gel 80 ya que presentó una gran capacidad de retención de agua y su solución presenta un pH neutro.

5.5 Determinación del tiempo de equilibrio de adsorción.

La tabla 4 resume los datos obtenidos para la determinación del tiempo de equilibrio de adsorción. En la figura 8 podemos observar la gráfica del % de nitrato de miconazol adsorbido con respecto al tiempo de agitación.

5.6 Determinación de la Isoterma de Adsorción.

Se muestra la cantidad adsorbida de fármaco por g de sílica gel con soluciones de diferentes concentraciones de nitrato de miconazol a temperatura ambiente (tabla 5, figura 9).

Tabla 3

Adsorbente	% Adsorbido	pH
1. Sílica Gel 60	66.2684	7.1
2. Óxido de Aluminio Activo Neutro	41.8683	6.6
3. Aerosil	86.3640	6.1
4. Kaolín Inglés	37.0170	6.7
5. Atapulgita	57.6509	6.6
6. Sílica Gel GF ₂₅₄	65.8659	6.4
7. Veegum	73.5613	9.3
8. Carbón Activado	58.5102	5.5
9. Óxido de Aluminio Geog stahl	36.2696	7.1

TABLA 3. PORCIENTO DE AGUA ADSORBIDO Y PH DE LA SOLUCION SOBRENADANTE DE DIFERENTES ADSORBENTES.

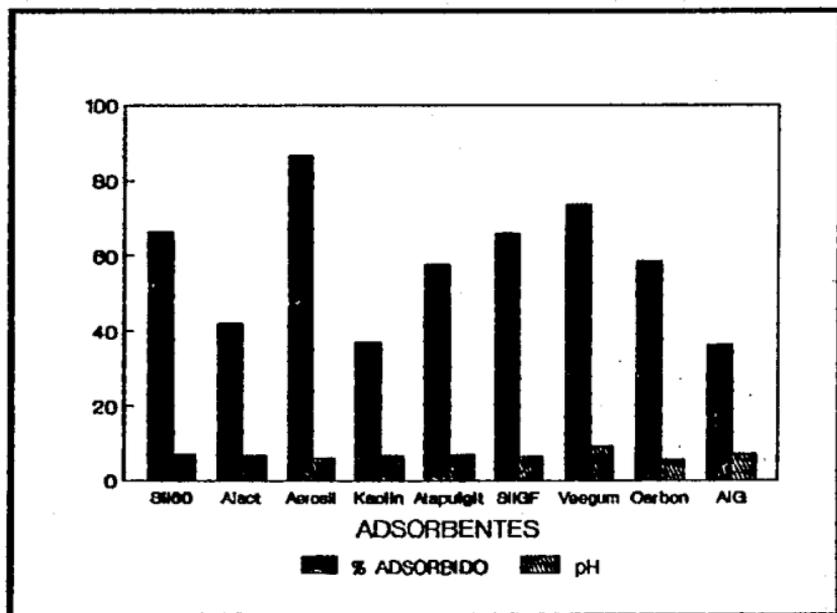


FIGURA 7. % DE AGUA ADSORBIDO Y pH DEL SOBRENADANTE DE DIFERENTES ADSORBENTES.

Tabla 4

Tiempo (min)	% Adsorbido
10	76.27
15	73.82
30	65.08
60	62.27
90	62.50
120	62.93

TABLA 4. PORCIENTO DE MICONAZOL ADSORBIDO CON RESPECTO AL TIEMPO DE AGITACION.

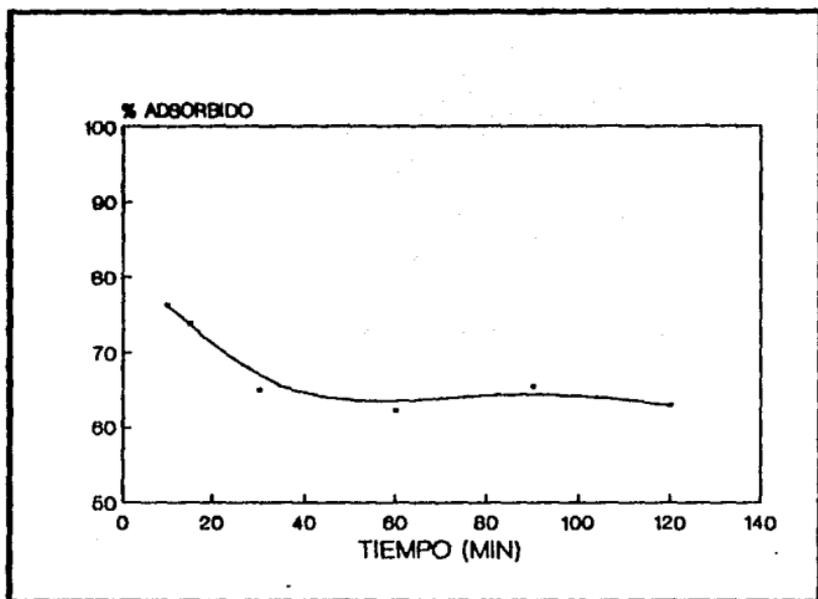


FIGURA 8. DETERMINACION DEL EQUILIBRIO DE ADSORCION
(CONC. MICONAZOL Y AGITACION CTE., T.A.).

Tabla 5

Conc. Soln. (mg/ml)	x/m (mg Miconazol / g silica)
1.1	52.5882
1.0	52.3900
0.9	53.4615
0.8	44.5380
0.7	37.7385
0.6	22.5329
0.5	20.5741

TABLA 5. CANTIDAD ADSORBIDA DE NITRATO DE MICONAZOL EN FUNCION DE SU CONCENTRACION.

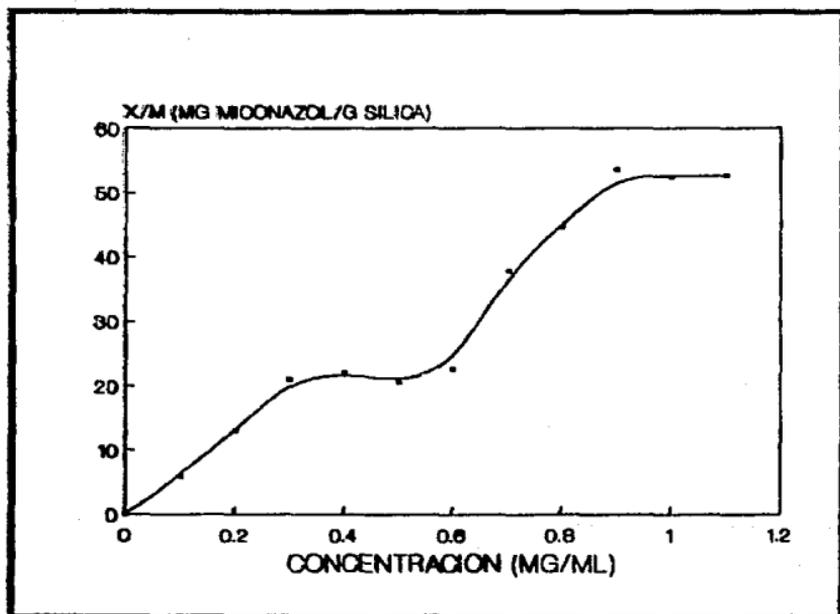


FIGURA 9. ISOTERMA DE ADSORCION DEL NITRATO DE MICONAZOL EN SILICA GEL (TIEMPO Y AGITACION CTE., T. A.).

5.7 Perfil de desorción del fármaco.

La tabla 6 y figura 10 muestran la cantidad liberada de nitrato de miconazol adsorbido a diferentes tiempos.

Tabla 6

Tiempo (min)	Cantidad liberada (mg)
15	3.780
30	3.120
60	1.944
120	2.913
180	1.779
240	3.120
300	2.583
360	3.388
420	1.634
480	2.666

TABLA 6. CANTIDAD LIBERADA DE MICONAZOL ADSORBIDO A DIFERENTES TIEMPOS (100 rpm, 37°C).

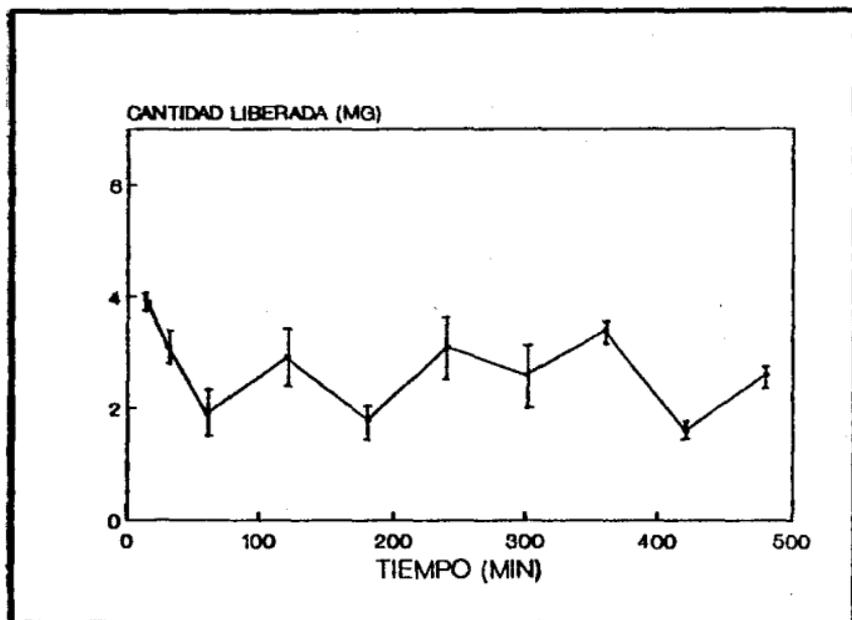


FIGURA 10. PERFIL DE DESORCION DEL NITRATO DE MICONAZOL. CANTIDAD TOTAL LIBERADA CON RESPECTO AL TIEMPO. (100 rpm, 37°C, MEDIO ETANOL-AGUA 30/70).

5.8 Liberación del fármaco contenido en el ungüento.

a) Caracterización de las bases.

Los ungüentos preparados fueron de color blanco y aunque de textura ligeramente granulosa en el caso de las bases con sílica, fácilmente untables.

La tabla 7 resume los datos de gravedad específica (G.E.) y pH para cada base.

Tabla 7

	Base Flib.	Base Fads.	Base S/F
G. E.	1.0867	1.1290	1.0081
pH	4.7	4.8	6.0

En donde:

Base Flib = base con fármaco libre.

Base Fads = base con fármaco adsorbido.

Base S/F = base sin fármaco.

TABLA 7. GRAVEDAD ESPECIFICA Y pH DE LAS DIFERENTES BASES (SIN FARMACO, CON FARMACO LIBRE Y CON FARMACO ADSORBIDO).

b) Liberación del fármaco contenido en las bases.

La tabla 8 y la figura 11 resumen los datos obtenidos de la cantidad liberada de miconazol con respecto al tiempo.

Tabla 8

Tiempo (hr)	Cantidad liberada (mg)	
	Base Flibre	Base Foda
0.25	0.8835	---
1.00	1.4509	0.1053
2.00	1.5508	0.4143
3.00	1.6040	0.6364
4.00	1.6568	0.7761
5.00	1.7074	0.7764
6.00	1.8154	0.7487
7.00	1.6351	0.8876
8.00	0.3953	0.5530

En donde:

Base Flib = base con fármaco libre.

Base Foda = base con fármaco adsorbido.

TABLA 8. CANTIDAD DE FARMACO LIBERADA A PARTIR DE CADA BASE A DIFERENTES TIEMPOS (100 rpm, 37°C).

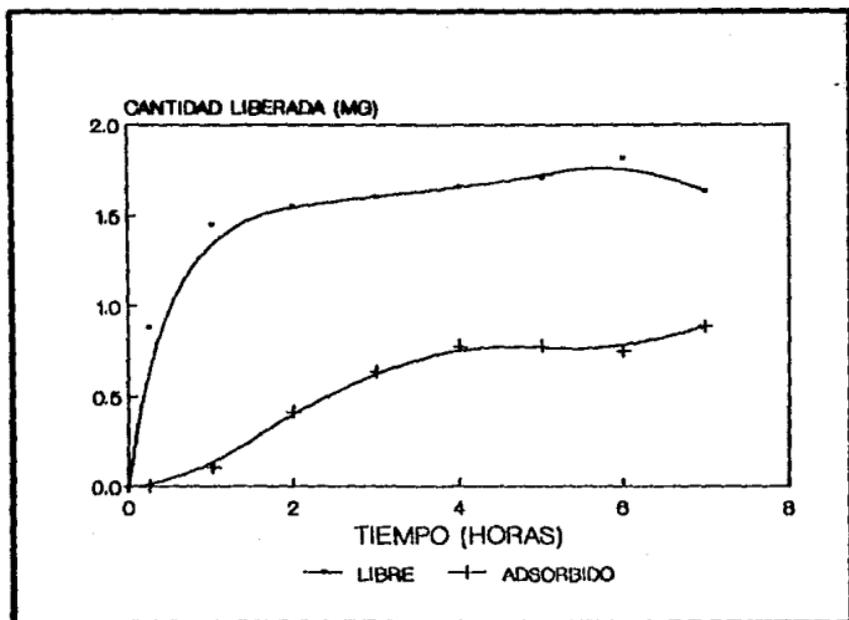


FIGURA 11. PERFIL DE LIBERACION DEL FARMACO LIBRE Y ADSORBIDO CONTENIDO EN EL UNGÜENTO (100 ppm, 37°C).

VI. ANALISIS DE RESULTADOS.

El comportamiento de adsorción (figura 9) mostró ser una isoterma de tipo IV, característica de procesos multicapa, en donde el primer punto de inflexión se atribuye a la formación de la primera monocapa de fármaco. Este tipo de isotermas es propio de adsorbentes como la sílica gel con una estructura esponjosa microporosa con diámetro de poro de aproximadamente 20 \AA (30 y 36).

La cantidad de fármaco adsorbida fué de 62% con respecto a la cantidad inicial. Como puede observarse en las figuras 8 y 10 este proceso de adsorción es reversible, estableciéndose un equilibrio que se alcanza en aproximadamente una hora y se mantiene durante toda la prueba.

En base a lo anterior podemos inferir que el complejo nitrato de miconazol - sílica se forma por una interacción puramente física (figuras 7, 9 y 10) (30).

En el perfil de liberación para las formulaciones con fármaco adsorbido y libre (figura 11) puede verse que la cantidad liberada es mucho menor en el caso de la formulación con fármaco adsorbido, lo cual pone de manifiesto la importancia del proceso de desorción en la liberación.

Hay que hacer notar que la formulación con fármaco libre presenta un tiempo de estallamiento (t_{burst}) característico de los ungüentos convencionales, el cual se atribuye a la disolución casi inmediata de las partículas de fármaco que se encuentran en la interfase ungüento-medio, mientras que para aquella con fármaco adsorbido se observa un tiempo de retardo (t_{lag}) que se explica como el tiempo necesario para que la base se hidrate y se inicie la desorción, y por lo tanto, la difusión.

Aunque la cantidad liberada de Miconazol por la formulación con fármaco adsorbido es muy baja (22.1 µg/ml) ésta es más que suficiente para actuar sobre el hongo ya que la concentración terapéutica es muy pequeña (2 µg/ml) (8).

Es importante mencionar que en nuestro caso la sílica no actúa sólo como un soporte para la liberación del miconazol, sino que participa activamente en el equilibrio adsorción-desorción que se va estableciendo en el microambiente interfacial sílica - medio conforme el frente de penetración del solvente avanza a través del ungüento (figura 17), siendo este equilibrio el que gobierna la concentración de fármaco a difundir.

Con el fin de determinar el posible mecanismo de liberación, los datos obtenidos de las liberaciones se trataron de acuerdo al modelo de Higuchi para sistemas matriciales (9 - 11, 14 y 17) y al modelo exponencial de Peppas (25) para liberación de fármacos contenidos en polímeros.

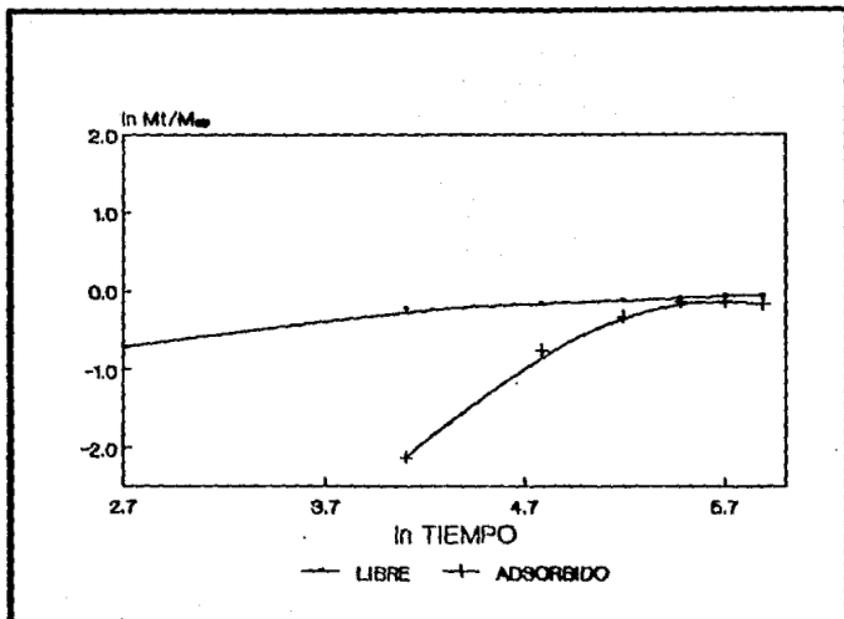
Peppas propone una ecuación semiempírica para el análisis de datos de liberación de fármacos solubles en agua contenidos en polímeros. Esta ecuación establece que la fracción de fármaco liberada está exponencialmente relacionada con el tiempo:

$$M_t/M_\infty = Kt^n \quad \dots\dots\dots (1)$$

en donde el exponente n da una idea del mecanismo de liberación.

Esta ecuación se aplicó en su forma logarítmica (figura 12) y se obtuvo una correlación muy baja (0.84 para el fármaco adsorbido y 0.93 para el fármaco libre).

Creemos que el modelo de Peppas no resulta aplicable en nuestro caso porque el sistema no cumple todas las condiciones requeridas.



Libre: $m = 0.19$, $b = -1.13$ y $r = 0.93$.
 Adsorbido: $m = 0.84$, $b = -5.06$ y $r = 0.85$

FIGURA 12. GRAFICA DE LA FRACCION LIBERADA EN FUNCION DEL TIEMPO.

Esta ecuación se desarrolló para fármacos libremente solubles en agua y el miconazol no lo es; para sistemas en perfectas condiciones sink y el nuestro las rebasa; modelo donde se utiliza solo la porción inicial de la curva de liberación ($M_t/M_\infty < 0.6$) y en nuestro caso el 60% de la liberación total se alcanza con muy pocos puntos; siendo además una abstracción matemática diseñada para sistemas en donde la cantidad de fármaco liberada es regulada por la difusión a través de una red polimérica, en nuestra formulación aunque se incorpora un polímero, este actúa como vehículo y la cantidad liberada es regida por el proceso de desorción.

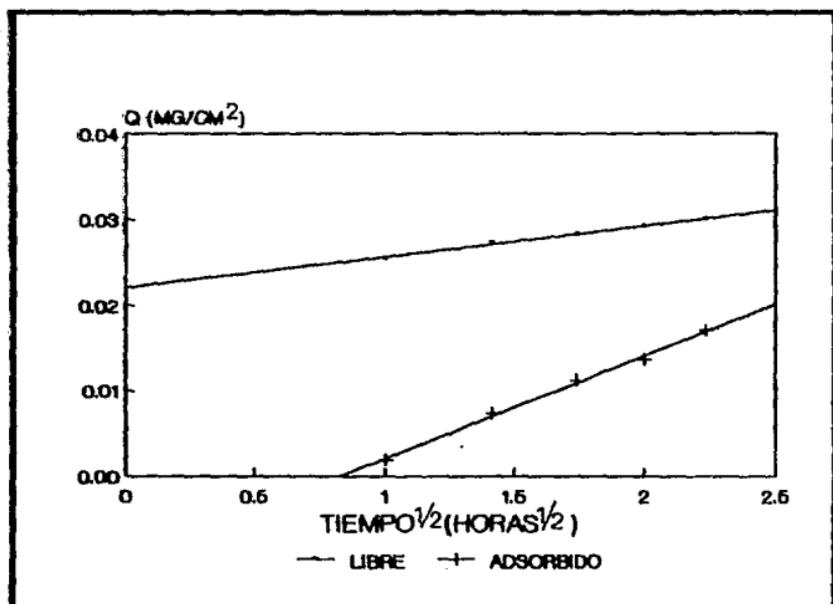
Para caracterizar la liberación por medio del modelo propuesto por Higuchi tenemos que:

$$Q = Kt^{1/2}$$

en donde Q es la cantidad liberada por unidad de área, y K es una constante.

La ecuación de Higuchi característica de sistemas de tipo matricial y ungüentos mostró una excelente correlación para explicar la liberación tanto del fármaco libre como del adsorbido (0.998 y 0.997 respectivamente) (figura 13). Esto implica que la cantidad de fármaco liberada por unidad de área es dependiente de la raíz cuadrada del tiempo, siendo un mecanismo de difusión de tipo fickiano a través del enrejado tridimensional de la base quien gobierna la liberación del fármaco.

La velocidad de liberación del Miconazol en la formulación con fármaco libre está regida por la velocidad de penetración del solvente en el ungüento y por la velocidad de difusión del fármaco al medio de disolución, en la formulación con fármaco adsorbido influye además la velocidad de desorción del Miconazol.



Libre: $m = -0.004$, $b = 0.022$ y $r = 0.998$
 Adsorbido: $m = -0.012$, $b = -0.01$ y $r = 0.998$

FIGURA 13. GRAFICA DE LA CANTIDAD LIBERADA POR UNIDAD DE AREA EN FUNCION DE LA RAIZ CUADRA DEL TIEMPO.

Esto confirma que aunque el fármaco sale de la base por un mecanismo de difusión, el paso limitante es la desorción del fármaco y que la velocidad de penetración del medio es mayor a la de desorción.

A partir de los datos de liberación y sabiendo que:

$$K_M = ((2C_0 - S)DS)^{1/2},$$

$$t_{burst} = h^2/3D,$$

$$t_{lag} = h^2/6D \text{ y,}$$

$$P = KD/h$$

en donde K_M es la constante de Higuchi, C_0 es la concentración inicial, S es la solubilidad, t_{burst} es el tiempo de estallamiento, t_{lag} es el tiempo de retardo, h es el grosor de la película, D es el coeficiente de difusión y P es la permeabilidad, se calcularon el coeficiente de difusión (D), la permeabilidad (P) y el grosor de la capa de penetración (h) (figura 14).

Como puede verse los valores para la formulación con fármaco adsorbido son mucho mayores a los correspondientes a la formulación con fármaco libre. Esto se explica por la presencia de acarreador que provoca una reducción de las interacciones entre las cadenas del enrejado tridimensional que forma la base hidratada (18), aumentando así la difusividad del fármaco, situación que no sucede en la base con fármaco libre (figura 15).

Los datos obtenidos fueron tratados también para explicar la cinética de difusión del Miconazol como orden cero o como primer orden. En el primer caso se obtuvieron correlaciones muy bajas. Para el primer orden (figura 16) los coeficientes de correlación fueron muy altos (0.99) por lo que consideramos que las liberaciones se ajustan a una cinética de éste tipo.

Los resultados obtenidos mostraron que el sistema adsorción - dispersión utilizado en nuestra formulación retarda efectivamente la liberación del Miconazol.

En este caso la Silica cumple dos funciones, la primera y más importante es regular la liberación del fármaco. La otra es absorber el exceso de humedad, disminuyendo el agua disponible al hongo.

	D cm ² /h	P cm/s	H μ	K _H mg/cm ² h ^{1/2}
LIBRE	1.65 x 10 ⁻⁵	4.1 x 10 ⁻⁷	110.7	0.0036
ADSORBIDO	2.27 x 10 ⁻⁴	2.3 x 10 ⁻⁶	273.9	0.0128

D = COEFICIENTE DE DIFUSION

P = PERMEABILIDAD

H = GROSOR DE LA CAPA DE PENETRACION

K_H = CONSTANTE DE HIGUCHI

FIGURA 14. COEFICIENTES DE DIFUSION, PERMEABILIDAD Y GROSOR DE LA CAPA DE PENETRACION PARA LAS DIFERENTES BASES.

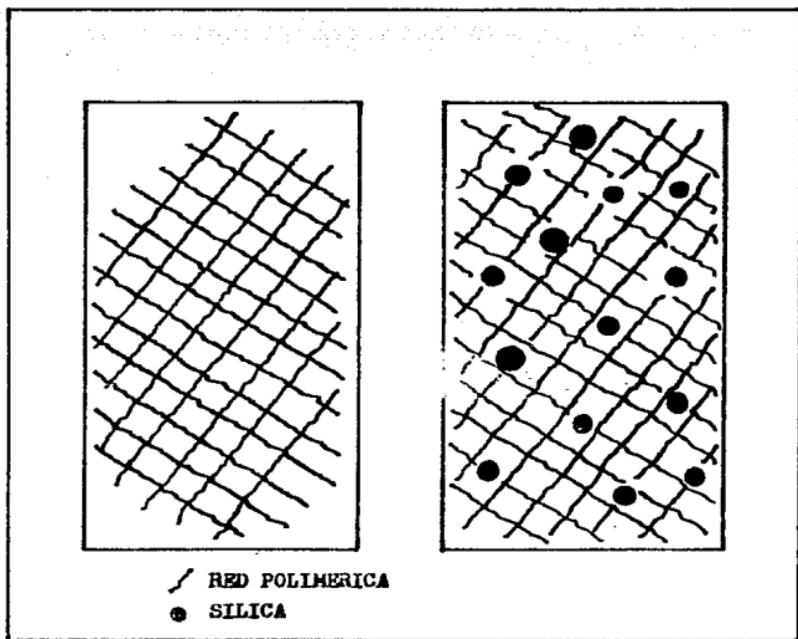
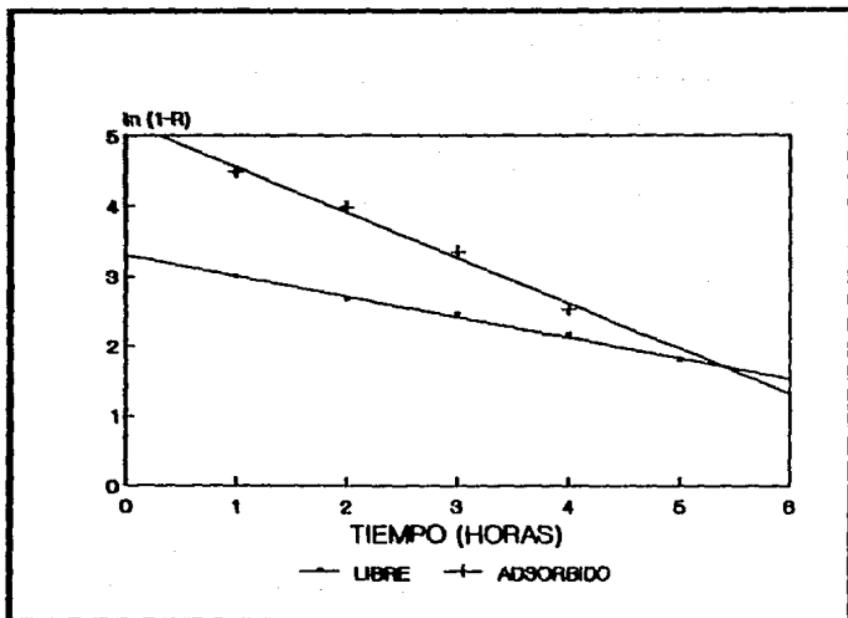


FIGURA 15. INFLUENCIA DEL ACARRADOR EN EL ENREJADO DEL POLIMERO.



Libre: $m = -0.30$, $b = 3.3$ y $r = -0.996$
 Adsorbido: $m = -0.65$, $b = 5.2$ y $r = -0.994$

FIGURA 16. CINÉTICA DE PRIMER ORDEN.

La pérdida de agua por evaporación insensible, en una piel que no está transpirando de modo visible, es de cerca de $0.2 \text{ mg/cm}^2\text{h}$; por sudoración normal no ostensible se elimina 25 veces esa cantidad. Las enfermedades cutáneas que desqueratinizan hacen perder de 3 a 10 veces más agua que una piel normal (20).

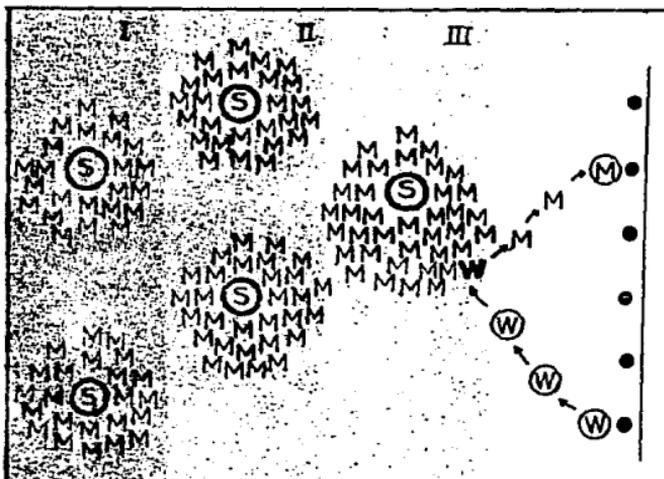
En nuestro caso, ésta excesiva pérdida de humedad se aprovecha para activar la liberación del antimicótico y de ahí la gran importancia de las propiedades oclusivas de la base utilizada, ya que es necesario evitar la evaporación de dicha agua.

El agua evaporada va penetrando la película de ungüento formando un frente de hidratación de la matriz. Conforme el frente de penetración avanza se va estableciendo de manera dinámica el equilibrio adsorción-desorción en el microambiente interfacial que se forma entre la sílica y el medio. El miconazol libre difunde através de la matriz y ejerce su acción terapéutica (figura 17).

Aunque se ha demostrado que la absorción de un fármaco en piel dañada es limitada únicamente por la liberación del mismo a partir del vehículo, es importante la realización de estudios "in vivo" para comprobar la eficacia del medicamento. Los datos de liberación "in vitro" sirven solo como un modelo y hacen posible la búsqueda de formulaciones con liberación óptima del fármaco para su aplicación "in vivo" (23). Por lo que proponemos los estudios clínicos para la continuación de éste trabajo y encontrar así una correlación.

Cabe destacar que el principio utilizado en nuestro ungüento para la liberación del Miconazol no es exclusivo para éste y puede aprovecharse con otros fármacos antimicóticos con las consecuentes ventajas que esto representa. Este estudio es sólo un ejemplo del gran potencial que representa la aplicación del fenómeno de adsorción para sistemas terapéuticos de acción sostenida.

DIRECCION DE LA PENETRACION DEL AGUA



● | Piel infectada.

⊙ Agua.

⊙ Silica.

⊙ Nitrate de Miconazol.

III Gel hidratado.

II Polimero parcialmente humectado.

I Polimero hidrofílico intacto.

FIGURA 17. MECANISMO DE LIBERACION DEL FARMACO A PARTIR DEL UNGÜENTO.

VII. CONCLUSIONES.

1. La adsorción del Miconazol en la Sílica se da por un proceso multicapa y corresponde a una isoterma tipo IV.
2. La interacción Miconazol - Sílica es reversible y el equilibrio adsorción - desorción es alcanzado rápidamente.
3. El perfil de liberación del Miconazol no se ajusta al modelo propuesto por Peppas ($r = 0.84$ para el fármaco adsorbido y $r = 0.93$ para el fármaco libre).
4. El mecanismo de liberación del Miconazol de ambas formulaciones puede ser descrito satisfactoriamente por el modelo de Higuchi ($r = 0.99$ en ambos casos).
5. La liberación del Miconazol en ambas formulaciones (fármaco libre y fármaco adsorbido) sigue una cinética de difusión de primer orden ($r = 0.99$ en ambos casos).
6. La liberación del Miconazol a partir de la base es regida por un mecanismo de difusión de tipo fickiano, pero la concentración liberada es gobernada por el equilibrio adsorción-desorción.
7. El proceso de desorción retarda la liberación del fármaco, y puede utilizarse como medio para lograr una liberación prolongada.
8. La técnica de adsorción - dispersión no es exclusiva para el Miconazol y puede aplicarse a la liberación prolongada de otros fármacos antimicóticos.

VIII. BIBLIOGRAFIA

1. Arenas R., Lavalle P., Fuentes J. H. Invest. Med. Intrn. 8 (1981) 237 - 242.
2. Arenas R. Atención Médica, Junio (1982) 20 - 23.
3. Asche H., Botta L., Retting H., Weirich E.G. Pharm. Acta Helv. 60: 8 (1985) 232 - 237.
4. Behne R., Kensler T., Brooke D. J. Pharm. Sci. 71: 11 (1983) 1303 - 1305.
5. Brajturg, Kobayashi, Medoff. J. Infect. Dis. 148: 2 (1982) 128 - 143.
6. Coney D.O. Activated Charcoal. Marcel Dekker Inc., USA, 1980, 7 - 23.
7. Doncker, Cauwenbergh. BCJP, Suppl. 71 (1989) 118 - 122.
8. Florence A.T., Attwood D. Physicochemical Principles of Pharmacy, Macmillan, Londres, 1985, 196 - 205.
9. Helman J. Farmacotecnia Teórica y Práctica. Vol. VII, Ed. Continental, Méx., 1982, 2079 - 2161.
10. Higuchi T. J. Pharm. Sci. 50: 10 (1961) 874 - 875.
11. Higuchi T. J. Pharm. Sci. 52: 12 (1963) 1145 - 1149.
12. Higuchi W. J. Pharm. Sci. 51: 8 (1962) 802 - 804.
13. Isibashi k. Pharm Ind., 47 (1985) 1185 - 1194.
14. Howard. Fungi Pathogenic for Humans and Animals, Part B: Pathogenicity and Detection, Vol. I - III. Marcell Dekker, USA, 1985, 2 - 9, 196 - 215, 241 - 244, 326 - 348.
15. Koizumi T., Higuchi W. J. Pharm. Sci. 57: 1 (1968) 87 - 92.
16. Krupp, Chatton. Diagnóstico Clínico y Tratamiento. Ed. El Manual Moderno, 18a. edición, México, 1980.
17. Lachman, Lieberman. The Theory and Practice of Industrial Pharmacy. Lea & Febiger. 3a. ed., USA, 1986, 534 - 563.
18. Lapidus H., Lordi N.G. J. Pharm. Sci. 55: 8 (1966) 840 - 843.
19. Loeffler W. Contr. Microbiol, Immunol., 4, 113 - 123 (1977).

20. Martindale, The Extra Pharmacopoeia. Pharmaceutical Press, 29 ed., Londres, 1989, 418 - 435.
21. McGinity J.W., Lach J.L. J. Pharm. Sci. 65 (1976) 898 - 902.
22. McGuire J., Lufrano L. Dermatotherapeutic agents. Ullman 's Encyclopedia of Industrial Chemistry, Vol. A8. Ed. Wolfgang Gerhartz, Rep. Fed. Alemana, 1985, 301 - 314.
23. Orbe A., Sundelöf L.O. Int. J. Pharm. 41 (1988) 49 - 53.
24. Patel K.C., Banker G.S., DeKay H.G. J. Pharm. Sci. 50:4 (1961) 300 - 305.
25. Peppas N.A. Pharm. Acta Helv. 60:4 (1985) 110 - 111.
26. Quintanar G. MIQ Mercado de la Industria Química, 5 (1990) 14 -16.
27. Remington, Farmacia. Ed. Médica Panamericana, 17a. edición, Arg. 1990, 1764 - 1770, 2240 - 2264.
28. Robinson, Lee. Controlled Drug Delivery: Fundamentals and Applications. Marcel Dekker Inc., 2a. ed., USA, 1987, 4 - 61.
29. Rosenberg E.W. JAMA 179 (1962) 809.
30. Rupprecht H., Lee G. Adsorption at Solid Surfaces. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Vol. 2, Dekker Inc., USA, 1988, 73 - 114.
31. Rupprecht. Controlled Drug Delivery. Mieller, USA, 1987, 197 - 225.
32. See N. A., Russell J. Pharm. Research 4 (1987) 244 - 247.
33. Stul M.S. J. Pharm. Sci. 73 (1984) 1372 - 1375.
34. Toral. Fisicoquímica de Superficies y Sistemas Dispersos. Ed. Urmo. España, 1973, 87 - 107.
35. Tórtora. Principios de Anatomía y Fisiología. Ed. Harla, 3a. ed., Méx., 1987.
36. Umprayn K., Mendes R.W. Drug Dev. Ind. Pharm. 13: 4 y 5 (1987) 653 - 693.
37. Vanden B., Willemsens G., Marichal P. Critical Reviews in Microbiology, 15: 1 (1987) 57 - 72.
38. Yalkowsky S.H., Flynn G.L., Roseman T.J. J. Pharm. Sci., 63: 4 (1974) 479 -510.