

4



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN

DISEÑO, ELABORACION Y EVALUACION DE UN
PARCHE TRANSDERMICO A PARTIR DE UNA
DISPERSION POLIMERICA COLOIDAL DE TAMAÑO
NANOMETRICO FORMADA POR LA TECNICA DE
EMULSIFICACION DIFUSION

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A :
ROCIO ALVAREZ ROMAN

DIRECTOR: DR. DAVID QUINTANAR GUERRERO
DIRECTORA: DRA. F. ADRIANA GANEM RONDERO

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEXICO

2000

200285



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA DE
MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

UNAM
FACULTAD DE ESTUDIOS
ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS



DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
PRESENTE

AT'N. Q. Ma. del Carmen García Mijares
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS:

"Diseño, elaboración y evaluación de un parche transdérmico a partir de una dispersión polimérica coloidal de tamaño nanométrico formada por la técnica de emulsificación-difusión"

que presenta la pasante Alvarez Román Rocío
con número de cuenta: 9450605-7 para obtener el TITULO de:
Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicha tesis reúne los requisitos necesarios para ser discutida en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO

ATENTAMENTE.

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Edo. de Méx., a 7 de octubre de 199 9.

PRESIDENTE Dr. Juan M. Aceves Hernández

VOCAL Dess. Rodolfo Cruz Rodríguez

SECRETARIO Dra. F. Adriana Ganem Rondero

PRIMER SUPLENTE Q.F.B. Cecilia Hernández Barba

SEGUNDO SUPLENTE M. en C. Rafael Villalobos García

AGRADECIMIENTOS

Ing. Físicoquímica Norma Casas Alencaster.
Sección de LEM de Alimentos, Facultad de
Estudios Superiores Cuautitlán, por su asistencia
técnica en la evaluación del porcentaje de
elongación.

Al Instituto Politécnico Nacional
por su asistencia en el estudio de
Calorimetría Diferencial de Barrido.

Q.F.B. Héctor Briseño Magaldi
por su asesoría técnica.

A David Quintanar y Adriana Gánem:
Por compartir conmigo sus
conocimientos y permitirme lograr uno
de mis sueños

A la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán:
Gracias por haberme permitido tener un buen
desarrollo académico.

A todos y cada uno de los **Profesores:**
Gracias por toda la enseñanza que
aportaron a lo largo de mi carrera.

**A mis queridos amigos: Martha, Augusto, Kari,
Nancy, Erika, Normis y Angélica J.** con quienes
he compartido la mejor época de mi.

A la **Familia Rodríguez** por su
apoyo incondicional.

A la **Familia Casillas Guerrero** por
haberme brindado su cariño.

DEDICATORIAS

A ti, Mamita, por todo la comprensión, el apoyo y el cariño que me has dado a lo largo de mi vida. Porque ahora, podemos disfrutar de éste, nuestro logro.

A ti, Bety, por ser la mejor hermana y por haberme dado siempre ese cariño desmedido desde el día en que nací.

A ti, Gus, por todos los momentos compartidos...porque a pesar de la distancia física, siempre estuviste aquí...junto a mí.

A ti, Sergio, por haberme enseñado lo que es el amor de pareja.

A toda mi familia, por su cariño y sus atenciones.

INDICE

	Página
LISTA DE ABREVIATURAS	1
INDICE DE TABLAS	2
INDICE DE FIGURAS	3
INDICE DE ANEXOS	5
RESUMEN	6
INTRODUCCIÓN	7
CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO	9
1. Tecnología de las nanopartículas	9
1.1 Antecedentes	9
1.2 Métodos de formación de las nanopartículas	11
1.3 Fenómenos ocurridos en la formación de las nanopartículas por emulsificación-difusión	13
2. Fenómenos ocurridos en la formación de películas a partir de dispersiones poliméricas	15
2.1 Efecto del plastificante en la formación de películas	16
3. Parches Transdérmicos	17
3.1 Tipos de parches transdérmicos	17
3.2 Capas que forman un parche transdérmico	19
3.3 Propiedades ideales de un parche transdérmico	21
3.4 Fármacos más utilizados en parches transdérmicos	22
4. Posible mecanismo de la penetración cutánea de las NP	24
CAPÍTULO II. OBJETIVOS E HIPÓTESIS	26
CAPÍTULO III. MATERIALES Y MÉTODOS	27
1. Compuestos y Reactivos	27
2. Determinaciones previas	27
2.1 Curvas de calibración	27
2.2 Determinación de la solubilidad del naproxen en pluronic-127	27
2.3 Obtención de los discos de teflón	27
3. Metodología	27
3.1 Técnica de emulsificación-difusión	27
3.2 Preparación de las películas	28
3.3 Determinación de la temperatura mínima de formación de las películas	29

4. Evaluaciones	29
4.1 Caracterización de las nanopartículas	29
a) Talla	29
b) Rendimiento	29
c) Ensayo para el alcohol polivinílico (4/88)	29
d) Cantidad de naproxen encapsulado	29
4.2 Caracterización de las películas	30
a) Determinación de la temperatura mínima de formación	30
b) Evaluación de la transparencia	30
c) Determinación del porcentaje de elongación	31
d) Evaluación de la bioadhesividad	31
e) Cinética de liberación “in vitro” de naproxen a partir de películas formadas con nanopartículas	31
f) Calorimetría de Barrido Diferencial	32
CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	33
CAPÍTULO V. CONCLUSIONES	45
CAPÍTULO VI. PERSPECTIVAS	46
REFERENCIAS	47
ANEXOS	53

LISTA DE ABREVIATURAS

ABREVIATURA	SIGNIFICADO
NP	nanopartículas
NC	nanocápsulas
NE	nanoesferas
EE-100	Eudragit E-100
N	Naproxen
PT	parche transdérmico
PVAL	alcohol polivinílico 4/88
PF-127	pluronic F-127
T	triacetina
MeOH	metanol
AcEt	acetato de etilo
Tg	temperatura de transición vítrea
Tf	temperatura de fusión
DSC	Calorimetría Diferencial de Barrido
PEG	polietilenglicol
Mt	cantidad liberada
A	área
Q	cantidad liberada por unidad de área
λ	longitud de onda
C.V.	coeficiente de variación
Desv. Est.	desviación estándar
p/v	peso / volumen
p/p	peso / peso
ml	mililitros
nm	nanómetros
°C	grados centígrados
pKa	logaritmo de la constante de acidez
PM	peso molecular
rpm	revoluciones por minuto
UV	espectroscopia ultravioleta
Abs	absorbancia
mm	milímetros
min	minutos
h	hora
Exo	exotérmico
soln.	solución

INDICE DE TABLAS

<u>No. de Tabla</u>	<u>Nombre de la tabla</u>	<u>pagina</u>
<i>Tabla I</i>	<i>Capas de los diferentes parches</i>	18
<i>Tabla II</i>	<i>Criterios para un nuevo PT monolaminar</i>	22
<i>Tabla III.</i>	<i>Fármacos más utilizados en PT</i>	23
<i>Tabla IV.</i>	<i>Condiciones de preparación de cada película</i>	28
<i>Tabla V.</i>	<i>Resultados obtenidos de diferentes lotes de NP preparados</i>	33
<i>Tabla VI.</i>	<i>Determinación de la temperatura mínima de formación de las películas</i>	35
<i>Tabla VII.</i>	<i>Propiedades físicas de las películas</i>	35
<i>Tabla VIII.</i>	<i>Efecto de la triacetina sobre la Tg de películas formadas a partir de NP</i>	38
<i>Tabla IX</i>	<i>Valores de coeficientes de regresión, de constantes de orden cero y de primer orden</i>	44

INDICE DE FIGURAS

<u>Figura</u>	<u>Nombre de la figura</u>	<u>página</u>
Figura 1.	<i>Representación de los tipos de nanopartículas</i>	9
Figura 2.	<i>Representación de la técnica de emulsificación-difusión</i>	12
Figura 3	<i>Descripción de los fenómenos ocurridos para la formación de NP por la técnica de emulsión-difusión</i>	13
Figura 4.	<i>Descripción del probable mecanismo de formación de películas a partir de dispersiones poliméricas</i>	14
Figura 5.	<i>Representación del mecanismo de formación de dispersiones poliméricas nanoparticuladas</i>	15
Figura 6.	<i>Esquematización del fenómeno de coalescencia de las partículas en la etapa de evaporación</i>	16
Figura 7.	<i>Representación de las diferentes estructuras de los parches transdérmicos</i>	18
Figura 8.	<i>Representación de las capas de un parche transdérmico</i>	21
Figura 9.	<i>Representación del probable mecanismo de penetración dérmica de las NP</i>	25
Figura 10.	<i>Suaje utilizado en la determinación del porcentaje de elongación</i>	30
Figura 11.	<i>Dispositivo utilizado en la cinética de liberación "in vitro" del naproxen a partir de un parche transdérmico</i>	31
Figura 12.	<i>Cambio de la talla de partícula de las NP con relación al tiempo para diferentes lotes de NP</i>	34
Figura 13.	<i>Evaluación de la transparencia para diferentes lotes de NP y soln. metanólicas</i>	36
Figura 14.	<i>Termogramas de las diferentes muestras de los materiales constituyentes y parches transdérmicos</i>	37

<i>Figura 15. Representación de las regiones de un polímero semicristalino</i>	38
<i>Figura 16. Esquemización del fenómeno de plastificación: soluciones poliméricas y dispersiones coloidales</i>	39
<i>Figura 17. Influencia del plastificante sobre la fuerza tensil</i>	40
<i>Figura 18. Influencia del plastificante sobre el porcentaje de elongación</i>	40
<i>Figura 19. Influencia del plastificante en la bioadhesividad</i>	41
<i>Figura 20. Cinética de liberación de naproxen a partir de NP</i>	42
<i>Figura 21. Cinética de liberación del naproxen a partir de NP según el modelo de la raíz cuadrada de Higuchi</i>	43

INDICE DE ANEXOS

<u>Anexo</u>	<u>página</u>	
I	Resultados de los barridos	
	1. Naproxen en soln. 3% de Pluronic F-127	53
	2. Naproxen en metanol	53
II	Curvas de calibración	
	1. Naproxen en soln. 3% de Pluronic F-127	54
	2. Naproxen en metanol	54
	3. PVAL (4/88) por el método yodométrico	55
III	Compilación de los resultados en tablas	
	1. Talla de las NP durante almacenamiento	57
	2. Propiedades mecánicas	57
	a) Fuerza tensil	57
	b) Porcentaje de elongación	58
	3. Transparencia	58
	4. Bioadhesividad	59
	5. Cinética de liberación “in vitro” del naproxen a partir de NP	59
	6. Cinética de liberación del naproxen a partir de NP según el modelo de la raíz cuadrada de Higuchi	60
IV	Estructuras químicas y generalidades de los materiales utilizados	
	1. Naproxen	61
	2. Eudragit E-100	62
	3. Triacetina	63

RESUMEN

Las nanopartículas (NP) han recibido considerable atención como coloide reservorio de numerosos fármacos, principalmente, por poseer una mayor estabilidad en fluidos biológicos y presentar una gran posibilidad de escalamiento. Con la finalidad de emplearlas como plataforma para elaborar un parche transdérmico unilaminar, se valoró su estabilidad y su capacidad de formar una película homogénea con buenas propiedades adhesivas. Inicialmente, se evaluó la influencia del tiempo de almacenaje sobre la talla de las NP, y el rendimiento de transformación del polímero a NP, posteriormente fue determinada la temperatura mínima de formación de película. Para el primer caso, las NP fueron obtenidas y caracterizadas. En la segunda fase, se determinó la cantidad de Naproxen (N) encapsulado y el porcentaje de agente estabilizante presente en la película, ulteriormente se evaluó la transparencia, el porcentaje de elongación y la bioadhesividad de películas formadas a partir de NP y de soluciones de metanol. Así mismo, se determinó la cinética de liberación "in vitro" del N. Finalmente, películas con diferentes proporciones de plastificante (Triacetina, T), formadas a partir de NP y de soluciones metanólicas fueron analizadas por Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) de 25 a 170°C. Los resultados mostraron que las películas obtenidas a partir de una dispersión de tamaño nanométrica de Eudragit E-100 (EE-100) con N como principio activo, presentan un buen porcentaje de encapsulación del activo, así como buenas propiedades mecánicas, de transparencia y en el caso de la bioadhesividad presentan mejores propiedades bioadhesivas que las películas a partir de soluciones metanólicas. El análisis por DSC muestra una disminución en la temperatura de transición vítrea (Tg) de las películas con N sin triacetina sugiriendo que este principio activo favorece la movilidad de las cadenas del EE-100 al disminuir la fuerza de cohesión polímero-polímero. Concluyendo, las películas a partir de la dispersión nanométrica son una buena alternativa en la elaboración de parches transdérmicos sin la presencia de solventes orgánicos, pudiéndose prevenir eventuales cristalizaciones del principio activo y garantizando homogeneidad molecular del fármaco en el sistema.

INTRODUCCION

Un parche transdérmico (PT) es un sistema uni- o multi- laminal que tiene como finalidad liberar el principio activo a la piel, donde puede ejercer un efecto local y/o pasar a los capilares adyacentes, hasta llegar a la circulación general, y lograr así un efecto sistémico durante un periodo de tiempo predeterminado (Popovich et al., 1990; Hadgraft J. et al., 1989). Este tipo de forma farmacéutica ha generado un gran número de investigaciones (p. ej. Chien et al., 1994; Godbey et al., 1997; Beckert et al., 1998) cuyo objetivo es favorecer la absorción transdérmica del fármaco contenido en el parche.

Actualmente, existen diversos sistemas poliméricos utilizados para la formación de películas, tales como las resinas acrílicas hidrofílicas, cuya preferencia es debida a que presentan una menor irritación durante su utilización continua sobre la piel, así mismo, estas películas son factibles de ser utilizadas como plataforma en el desarrollo de un PT unilaminal que cumple con los criterios establecidos en sistemas de una sola capa (*Tabla II*)

Desde hace dos décadas, existe un creciente interés por las partículas coloidales ya que ofrecen una clara alternativa como acarreadores de activos, entre estas sobresalen las nanopartículas (NP, *Figura 1*), las cuales son definidas como diminutas partículas sólidas con una talla entre 10–1000 nm, (Al Khouri F.N. et al., 1986; Kreuter et al., 1994; Irache J.M. et al., 1995). Entre las principales ventajas que presentan las NP son: poseer mayor estabilidad en fluidos biológicos y posibilidad de escalamiento con respecto a otros sistemas coloidales.

Particularmente se ha comprobado que los métodos para la obtención de NP a partir de polímeros preformados (látex) son preferidos con relación a los procesos a partir de monómeros, esto con la finalidad de eliminar la presencia de diferentes residuos de polimerización que son potencialmente tóxicos. Entre estos métodos se encuentra la técnica de emulsificación-difusión, la cual involucra el uso de un solvente parcialmente soluble en agua y un polímero que es disuelto en dicho solvente previamente saturado con agua. Esta fase orgánica, es emulsificada con una solución acuosa que contiene un agente estabilizador. Este fenómeno ocurre bajo una vigorosa agitación. La subsiguiente adición de una cantidad suficiente de agua a la emulsión formada, provoca que el solvente difunda hacia la fase externa y se formen las NP (Quintanar G.D. et al., 1996; 1997a; 1997b; 1998a).

Considerando las ventajas potenciales que presenta la elaboración de sistemas coloidales a partir de pseudolátex, se pretende obtener NP utilizando un polímero acrílico preformado como es el Eudragit E-100 (EE-100). Se seleccionó este polímero debido a que presenta buenas propiedades de biocompatibilidad y de adhesividad en diferentes membranas biológicas, así como a su alta capacidad de incorporación de diferentes fármacos y por ser fisiológicamente inerte (Kaura S. et al., 1988; Shan-Yang L. et al., 1991).

Partiendo de este hecho, el presente estudio fue planteado en dos etapas: 1) evaluar las películas obtenidas a partir de NP y de soluciones de metanol, ambas con diferentes cantidades de plastificante y 2) obtener evidencias que permitan evitar el uso de solventes orgánicos en la elaboración de PT comerciales.

La primera fase del trabajo consistió en valorar la estabilidad y la capacidad de formación de una película homogénea con buenas propiedades adhesivas a partir de las NP, así como la influencia del tiempo de almacenaje sobre la talla de las mismas. Estos estudios, permitieron determinar si era conveniente el empleo de NP como reservorio del principio activo para la elaboración de un PT unilaminar.

En la segunda fase, se intentó evaluar las películas formadas a partir de NP y de soluciones de metanol analizando sus diferentes interacciones por medio de Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC), con la finalidad de tener las bases para evitar el uso de solventes orgánicos en la elaboración de PT comerciales.

La importancia de este estudio radica en proporcionar evidencias suficientes para utilizar las NP como una potencial plataforma para la elaboración de PT, creando mejores formas farmacéuticas tópicas con buenas propiedades y menor toxicidad.

1. TECNOLOGÍA DE LAS NP

1.1 Antecedentes

Desde hace dos décadas existe un creciente interés por las partículas coloidales ya que ofrecen una clara alternativa como acarreadores de activos, entre estas sobresalen las nanopartículas (NP), las cuales son diminutas partículas sólidas con una talla entre 10–1000 nm, formadas por un material macromolecular (biodegradable o no) que pueden ser utilizadas como microreservorios del principio activo, el cual puede encontrarse disuelto, entrampado o encapsulado (Al Khouri F.N. et al., 1986; Kreuter et al., 1994; Irache J.M. et al., 1995; Gasco M.R. et al., 1986).

Entre las principales ventajas que presentan las NP son: poseer una buena estabilidad en fluidos biológicos y presentar una mayor posibilidad de escalamiento con respecto a otros sistemas coloidales. El término NP abarca tanto a las nanocápsulas (NC) como a las nanoesferas (NE). La diferencia entre estas dos formas está ligada a su morfología y a su arquitectura (Figura 1). La NE está formada por una densa matriz polimérica donde el principio activo puede ser dispersado y/o absorbido en la superficie de la matriz; mientras que las NC están compuestas de un núcleo aceitoso envuelto por una membrana polimérica (Quintanar G.D. et al., 1998a).

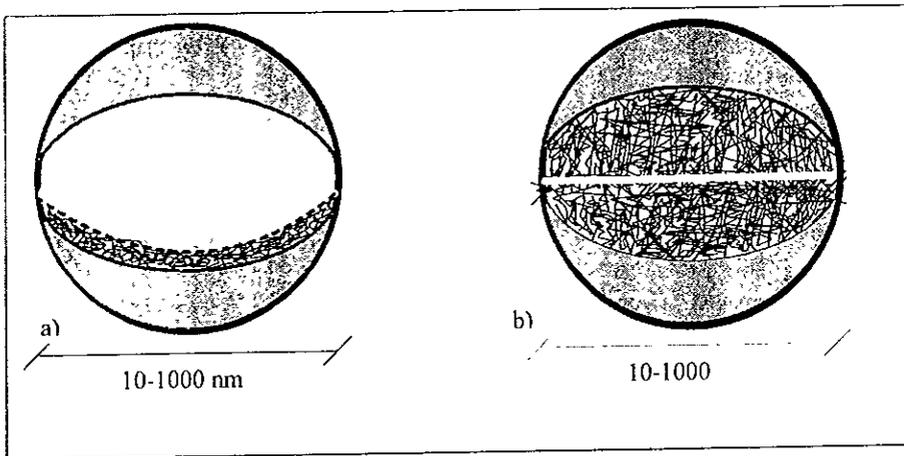


Figura 1. Representación de los tipos de NP
 a) Nanocápsula (núcleo oleoso) b) Nanoesfera (centro matricial)

En general, las NP se pueden producir utilizando dos grupos de materiales de diferente naturaleza:

a) Sustancias naturales

Se utilizan proteínas y lípidos, debido a que tienen una elevada capacidad de incorporación de fármacos. Generalmente, los métodos utilizados, involucran el uso de calor, de ultrasonido, o también de agentes de entrecruzamiento tóxicos. Además, entre las limitaciones para su uso por vía dérmica se encuentra la falta de confiabilidad en la pureza de la fuente y su potencial antigénico (Kreuter et al., 1994; Irache J.M. et al., 1995).

b) Polímeros sintéticos

Dentro de estos productos, muy utilizados en el área farmacéutica, se encuentran los látex y los pseudo-látex. Los primeros, son preparados con monómeros capaces de formar una emulsión, por medio de una polimerización *in-situ*. Las NP obtenidas son homogéneas y prácticamente se encuentran monodispersas, pero es necesario una purificación a fin de eliminar diferentes residuos de polimerización que son potencialmente tóxicos tales como monómeros, oligómeros, surfactantes y catalizadores. El uso de estos polímeros no es recomendado para una administración parenteral (Kreuter et al., 1994; Labouret A. et al., 1995; Irache J.M. et al., 1995).

Los pseudo-látex (látex artificiales) son usualmente preparados utilizando una técnica de emulsificación- evaporación, que consiste en formar una solución polimérica con un solvente orgánico (generalmente de alta toxicidad) inmisible en agua y una fase acuosa que contiene surfactantes, formándose así una emulsión. El tamaño de las partículas obtenidas es grande y heterogéneo dependiendo de la forma en que se realice la emulsión original y la concentración en que se encuentre el polímero en la fase orgánica (Allémann E. et al., 1992; 1993b; Ibrahim H. et al., 1992). Considerando las limitaciones de las NP obtenidas a partir de moléculas naturales y por reacciones de polimerización, las técnicas a partir de polímeros preformados son preferidas .

Tomando en cuenta las ventajas que presenta la elaboración de NP a partir de polímeros preformados, se pretende obtener NP, utilizando un polímero acrílico preformado como es el Eudragit E-100 (EE-100). Este polímero, se seleccionó considerando sus buenas propiedades de biocompatibilidad y de adhesividad en diferentes membranas biológicas, así como a su alta capacidad de incorporación de diferentes fármacos y por ser fisiológicamente inerte (Kaura S. et al., 1988; Shan-Yang L. et al., 1991)

En los pocos trabajos realizados hasta la fecha utilizando este polímero en terapias transdérmicas se ha observado una reducción en la presencia de irritaciones en la piel, lo que permite utilizarlo como una base para la elaboración de un parche transdérmico. (Beckert T.E. et al., 1998).

1.2 Métodos de formación de las nanopartículas

Existen diferentes métodos para preparar NP a partir de polímeros preformados. Estos se clasifican en cuatro categorías:

1. emulsión- evaporación
2. desplazamiento de solventes
3. "salting-out" (desplazamiento por sales)
4. emulsificación-difusión

De forma general, estas técnicas involucran el uso de una solución orgánica que contiene a los componentes de las NP, la cual funciona como fase interna durante la preparación y una solución acuosa que contiene los estabilizantes, la cual constituye el medio de dispersión.

Emulsión- evaporación

En esta primera técnica, el polímero y el fármaco son disueltos en un solvente inmiscible en agua, el cual es emulsificado en una solución acuosa que contiene un surfactante. Esta emulsión es expuesta a una fuente de alta energía tal como un dispositivo de ultrasonido o se hace pasar a través de homogenizadores, molinos coloidales o microfluidizadoras, con objeto de reducir el tamaño de partícula, seguida por una remoción del solvente orgánico por calor o vacío, obteniendo finalmente la formación de una dispersión fina de NP (Quintanar G.D. et al., 1996; 1997b; 1998a).

Desplazamiento de solvente

La formación de NP por este segundo método fue descrito por primera vez por Fessi et al., (1989), se basa en el desplazamiento rápido del solvente de una solución formada por un solvente semipolar, soluble en agua, el polímero, el principio activo y opcionalmente un estabilizante lipofílico (fosfolípidos) que es adicionada o inyectada a otra solución que contiene un estabilizante (PVAL o poloxamer 188) sobre agitación magnética. Cabe resaltar que este método permite también la preparación de NC.

"Salting-out"

Esta técnica consiste en disolver el polímero y el principio activo en un solvente semipolar soluble en agua, como acetona. Esta solución es dispersada con agitación magnética en un gel que contiene un electrolito como el agente de "salting-out" (acetato o cloruro de magnesio) y un estabilizante como el PVAL. Después de formar una emulsión aceite/agua, se adiciona una cantidad suficiente de agua para asegurar la difusión de la acetona dentro de la fase acuosa, induciendo la formación de las NP. El solvente y el agente de "salting-out" son posteriormente eliminados por filtración tangencial o ultracentrifugación (Allémann E. et al., 1992; 1993a; 1993b; Ibrahim H. et al., 1992).

Emulsificación-difusión

Esta última técnica para la preparación de NP se considera como una modificación del método de "salting-out", evitando el uso del agente de "salting out" y su posterior eliminación. También, se pueden obtener NC utilizando este método.

Esta técnica fue recientemente desarrollada y patentada por Quintanar G.D. et al., (1996), e involucra el uso de un solvente parcialmente soluble en agua (p.ej. acetato de etilo) y un polímero que es disuelto en el solvente orgánico previamente saturado con agua. Esta fase orgánica, es emulsificada con la solución acuosa previamente saturada del solvente que contiene un agente estabilizador. Este fenómeno ocurre bajo una vigorosa agitación. La subsiguiente adición de una cantidad suficiente de agua a la emulsión formada, provoca que el solvente difunda hacia la fase externa y se formen las NP (Quintanar G.D. et al., 1996; 1997a; 1997b; 1998a). Los pasos de esta técnica son mostrados en la *Figura 2*.

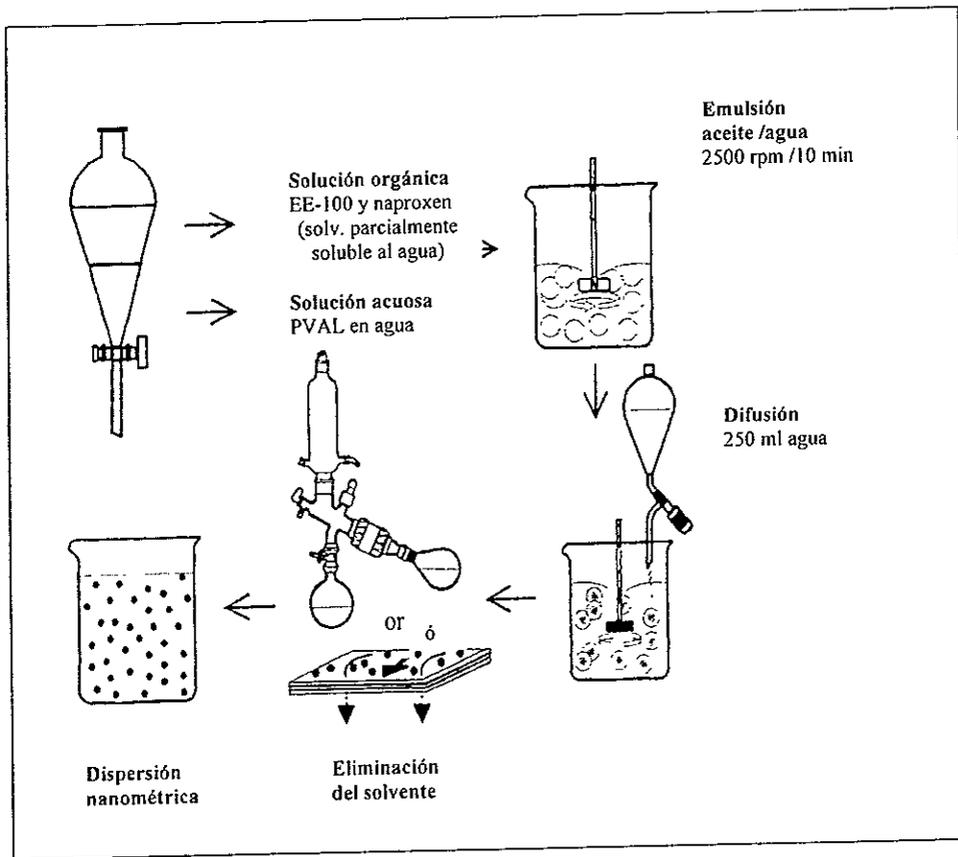


Figura 2. Representación de la técnica de emulsificación-difusión (Quintanar G. D et al., 1997b)

1.3 Fenómenos ocurridos en la formación de las NP por emulsificación-difusión

La formación de las NP, por este método, involucra una serie de fenómenos secuenciales. Ver *Figura 3*:

1. Mutua saturación del solvente en agua y del agua en solvente. Esta saturación favorece la existencia de un estado de equilibrio termodinámico entre los dos solventes.
2. Formación de los glóbulos. Ocurre una dispersión de los glóbulos de solvente que contiene disuelto al polímero. El PVAL estabilizante será adsorbido en el área interfacial creada entre los glóbulos y la fase continua.
3. Difusión del solvente. El solvente difunde hacia la parte externa de los glóbulos, debido a la adición de agua al sistema. Durante este fenómeno, se va a presentar una inestabilidad química en el sistema, al mismo tiempo que se origina, probablemente, la formación de nuevos glóbulos de tamaño nanométrico ó zonas de alta concentración de polímero.
4. Precipitación del polímero en NP. Los nuevos glóbulos formados van a transformarse en diminutos agregados de polímero ("pseudonanopartículas") con la ulterior difusión del solvente ó bien, las zonas de alta concentración de polímero que no pueden subsistir como tales, se transforman en agregados de polímero o en NP

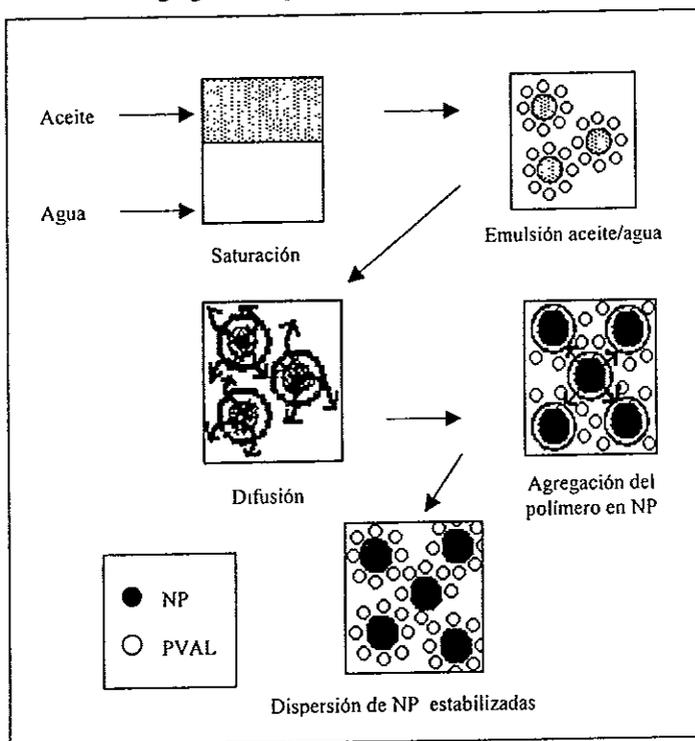


Figura 3. Descripción de los fenómenos ocurridos para la formación de NP por la técnica de emulsificación difusión (Quintanar G.D. et al., 1996)

Cabe resaltar, que el fenómeno determinante para la formación de las NP es atribuido principalmente a la difusión del solvente hacia la fase acuosa al adicionar agua al sistema. Este fenómeno fue explicado por Davis y Rideal et al., (Quintanar et al., 1997a; 1997b) usando un mecanismo llamado “difusion-stranding”. Este mecanismo, se basa en que la difusión del solvente de las moléculas de los glóbulos hacia la fase acuosa del sistema, origina la formación de una región localizada de sobresaturación, en la cual nuevos glóbulos o agregados de polímero son formados, los cuales serán estabilizados por la presencia del PVAL, evitando la coalescencia y la formación de aglomerados (Figura 4).

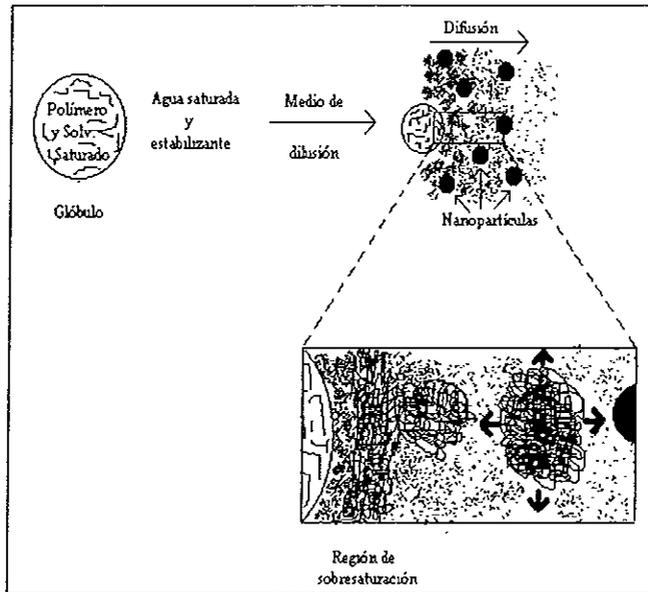


Figura 4. Descripción del probable mecanismo de formación de NP por la técnica de emulsificación-difusión (Quintanar G.D. et al, 1997a)

Se han realizado diferentes estudios para determinar cuales son los factores que afectan el tamaño de las NP obtenidas por este método, tal es el caso de las investigaciones realizadas por Quintanar-Guerrero et al., (1996), que encontraron que una alta concentración de polímero favorece un aumento en el tamaño de las NP. En contraste, un incremento de la velocidad de agitación y de concentración del estabilizante reduce moderadamente su talla.

2. FENÓMENOS OCURRIDOS EN LA FORMACIÓN DE LA PELÍCULA A PARTIR DE DISPERSIONES POLIMÉRICAS

La formación de una película a partir de NP, involucra una serie de etapas (Cole G. et al., 1995; Peeters R. Et al., 1993), tales como (Figura 5):

Etapa 1 El polímero que se encuentra disperso en el pseudolátex esta separado y suspendido en una fase acuosa por las fuerzas de repulsión electrostáticas que existen entre las partículas.

Etapa 2 Durante el proceso de evaporación del agua, las partículas se ponen en contacto unas con otras, lo que provoca que la tensión interfacial entre el agua y el polímero aumente, de manera que estas forman un paquete de partículas separadas por una fina película de agua.

Etapa 3 La elevada tensión interfacial existente entre las partículas origina un fenómeno de capilaridad, que a su vez les proporciona la energía necesaria para vencer la fuerza de repulsión entre ellas y comenzar así su deformación y colapso.

Etapa 4 Las partículas se van a fusionar unas con otras, ocurriendo una coalescencia completa, por consiguiente se produce una difusión del material particular para dar origen a la película.

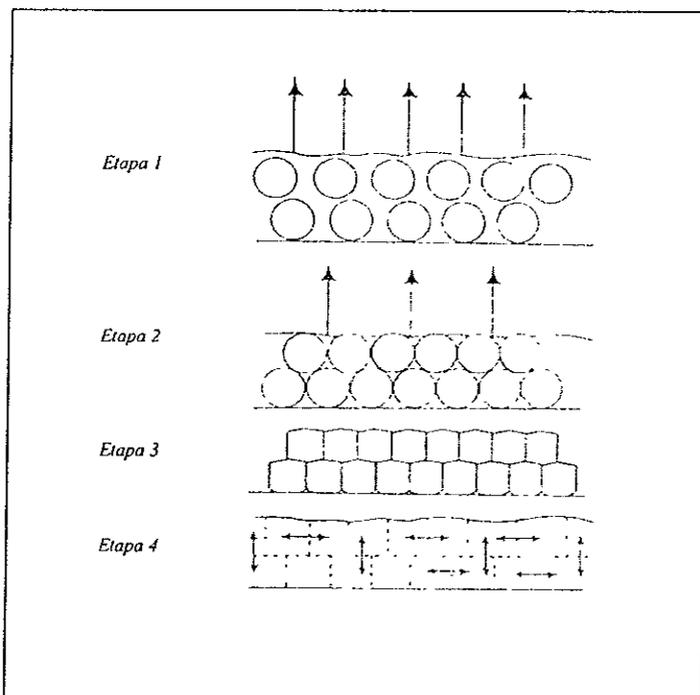


Fig. 5. Representación del mecanismo de formación de películas a partir de dispersiones poliméricas (Rolland A. et al., 1993)

La etapa 2 estudia de una manera específica el fenómeno de coalescencia de las partículas, el cual comienza cuando las esferas del polímero se encuentran juntas como resultado de la tensión interfacial (tensión interfacial entre el agua y el polímero) y por el fenómeno de capilaridad provocado por la cercanía de las partículas. La energía requerida para iniciarse la coalescencia de las esferas es generada por la tensión superficial de estas, es decir por la curvatura negativa que tiene la superficie de cada partícula (Baver K.H. et al., 1988; Cole G. et al., 1995). Ver *Figura 6*.

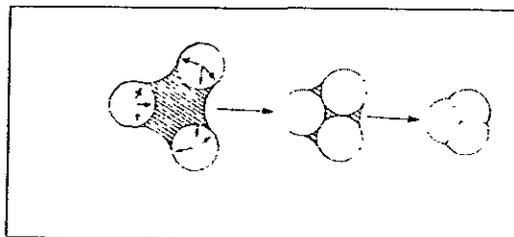


Fig. 6. Representación del fenómeno de coalescencia de las partículas en la etapa de evaporación (Rolland A. et al., 1993)

Una de las ventajas más importantes en la formación de las películas a partir de dispersiones acuosas de NP es que el principio activo se encuentra ya disperso molecularmente antes de formar la película, con lo cual se podría prevenir potencialmente futuras cristalizaciones.

2.1 Efecto del plastificante en la formación de películas

Aulton M.E. et al. (En Cole G. et al., 1995) menciona que en el proceso de elaboración de una película farmacéutica, es necesario adicionar un plastificante, entendiendo como tal a un material con bajo peso molecular, no volátil, con un elevado punto de ebullición, que tiene la capacidad de alterar las propiedades físicas y mecánicas de un polímero al ser plastificado.

Dillon et al., (1975) observó que las películas formadas con látex sintéticos que contenían un plastificante presentaban una mayor flexibilidad, reduciendo lo quebradizo de esta película. Esto ha sido confirmado por una serie de investigaciones donde se ha estudiado por un lado, la influencia de los plastificantes en las propiedades físicas y mecánicas de las películas, y por el otro, los beneficios de su uso con relación a la liberación del principio activo (Sinko C.M. et al., 1989; Johnson K. et al., 1991; Shan-Yang L. et al., 1991; Gutiérrez-Rocca J.C. et al., 1994; Heinämäki J.T. et al., 1994; Wang C.C. et al., 1997).

El plastificante le imparte a la película mayor flexibilidad/fluidez disminuyendo lo quebradizo. Estos cambios son causados por un decremento de las fuerzas intermoleculares a lo largo de la cadena polimérica (reducción en la fuerza de cohesión polímero-polímero). Esto se atribuye a

que las moléculas del plastificante se oponen a las ramificaciones del polímero, suavizando las partículas poliméricas adyacentes y por ende se favorecen las interacciones polímero-plastificante debido a que estos enlaces son más fuertes que los del polímero-polímero. De esta manera las fuerzas capilares creadas durante el fenómeno de evaporación del agua, son suficientes para la formación de una película homogénea (Cole G. et al., 1995; McGinity J.W. et al., 1997).

Gutiérrez-Rocca J.C. et al., (1994) utilizaron diferentes concentraciones de plastificantes hidrosolubles y liposolubles, determinando que el tipo y la cantidad de plastificante necesario van a depender de las interacciones entre éste y el polímero, es decir que entre menor sea el peso molecular del plastificante utilizado, mayor será la capacidad de este para difundir e interactuar con los sitios activos del polímero. Esto fue confirmado por Heinämäki J.T. et al., (1994) quienes realizaron estudios con polietilenglicol (PEG) de diferentes pesos moleculares (400, 1500 y 40000 g/mol), determinando que la ductibilidad de la película va a ser mayor al utilizar el PEG 400 debido a su bajo peso molecular.

3. PARCHE TRANSDÉRMICO

Un parche transdérmico comercial es un sistema uni- o multi- laminar que tiene como finalidad liberar el principio activo a la piel, donde puede ejercer un efecto local y/o pasar a los capilares adyacentes, hasta llegar a la circulación general, logrando así un efecto sistémico durante un período de tiempo predeterminado (Popovich N.G. et al, 1990; Hadgraft J. et al., 1989).

3.1 Tipos de parches transdérmicos

Actualmente, podemos diferenciar tres tipos de PT (*Figura 7*):

a) Simple. Este tipo de parche está formado por dos capas simples: una protectora y otra que contiene al fármaco y al agente adhesivo. Cabe señalar que este parche permite conocer la cantidad de fármaco liberado en un área de piel a un tiempo determinado, sin embargo, carece de un control sobre la velocidad de liberación de fármaco hacia la piel (Chien Y.W. et al., 1982; Hadgraft J. et al., 1989; Pfister W.R. et al., 1990).

b) Matriz monolítica. En este parche se encuentran los mismos componentes que en el simple; solamente difiere del anterior en la combinación de sus componentes: el fármaco está disperso en una matriz polimérica y el plastificante ó adhesivo se encuentra en otra capa que esta en contacto directo con la piel (Hadgraft J. et al., 1989b).

c) Reservorio. Este parche se denomina sistema transdérmico de segunda generación y, dependiendo del estado físico en que se encuentre el polímero, puede subdividirse en dos clases: de reservorio sólido y de reservorio líquido. En el parche, el fármaco se localiza entre la capa protectora y una membrana con poros cuya función es controlar su velocidad de liberación hacia la piel. Asimismo, el sistema permite que el fármaco difunda hacia la capa adhesiva, favoreciendo una liberación constante por la alta concentración del principio activo (Hadgraft J. et al., 1989; Hong Yuk et al., 1991).

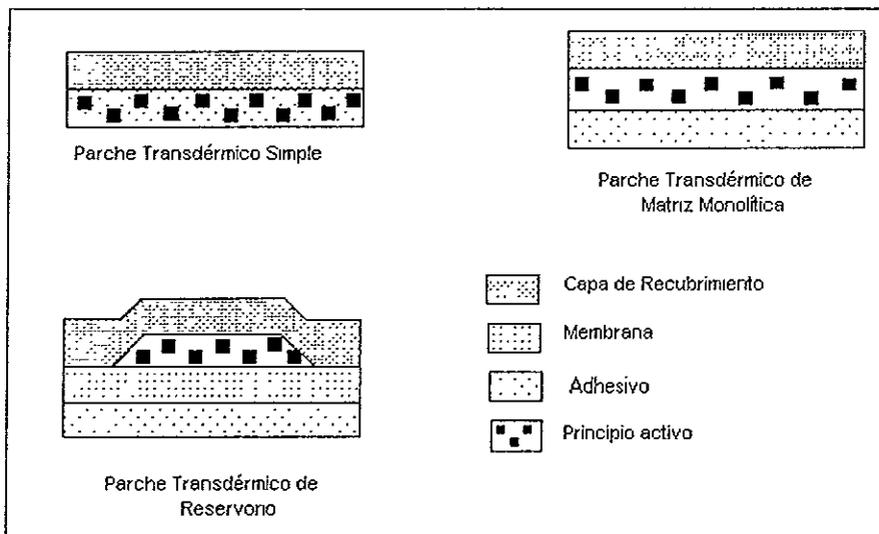


Fig. 7. Representación de las diferentes estructuras de los PT (Hadgraft J et al., 1989)

En la Tabla I, se muestran las capas que forman parte de cada uno de los parches. Por ejemplo, un parche de reservorio tiene cuatro capas principales: de recubrimiento, de reservorio, la membrana y el adhesivo, en cambio, un PT simple y uno de matriz monolítica no contienen la membrana.

Tabla I. Capas de los diferentes parches transdérmicos

CAPAS PRINCIPALES	TIPOS DE PARCHES		
	SIMPLE	MATRIZ MONOLÍTICA	DE RESERVORIO
DE RECUBRIMIENTO	X	X	X
RESERVORIO	X	X	X
MEMBRANA			X
ADHESIVO	X	X	X

Los excipientes que constituyen o un parche transdérmico juegan un papel importante no solo en el control de la liberación del agente activo, sino también en su protección durante el proceso de manufactura y uso terapéutico. (Walters K.A., 1986; Pfister W.R et al., 1990b; Gary W.C., 1991; Chien T.Y. et al., 1994). Por ello, la selección de excipientes es una de las etapas críticas en los estudios de preformulación para el desarrollo de un parche transdérmico.

Desde la primera patente realizada por Zaffaroni (Hadgraft J. et al., 1989; Lehmann K., 1986), hace 3 décadas, se han llevado a cabo un gran número de investigaciones con el objetivo de favorecer la absorción de fármacos contenidos en los parches transdérmicos. Los primeros vehículos empleados fueron disolventes como el etanol (Kadir R. et al., 1991; Ghosh T.K. et al., 1993a). Posteriormente, el amplio desarrollo de nuevos polímeros para su empleo farmacéutico permitió que, Hong Yuk S. et al., (1991), propusieran el uso de una nueva membrana formada por copolímeros de silicona (Silastic Q7-4840^{MR}). La membrana fue designada como "one-way membrane" debido a que solo era permeable a la asociación etanol-agua o etanol-fármaco.

Actualmente, existen otros sistemas poliméricos utilizados para la formación de películas como las dispersiones acuosas de resinas acrílicas hidrofílicas como el Eudragit NE-30 D^{MR} y el Eudragit E-100^{MR} (Filippis P. Et al., 1991; Shun L. et al., 1991). Su preferencia es debida a una menor irritación durante su continua utilización sobre la piel. En 1998, Rafiee-Tehrani et al., desarrollaron un parche transdérmico unilaminar, usando dispersiones de resinas acrílicas (Eudragits RLPO^{MR}, RSPO^{MR} y E-100^{MR}) para controlar la liberación de estradiol.

Entre otras propiedades a considerar en la selección de los excipientes para elaborar un PT se encuentra la capacidad de oclusividad, entendida como la disminución en la pérdida de agua por transpiración debido al efecto de una película.

3.2 Capas que forman a un parche transdérmico

Generalmente un PT esta constituido por cuatro capas, las cuales se muestran en la *Figura 8*.

a) Capa de recubrimiento. Esta primera capa puede presentar la propiedad de oclusividad sobre la piel considerando el tamaño y el área activa del parche. Por ejemplo: si el PT no es excesivamente grande y toda el área expuesta es activa, lo más conveniente es utilizar un parche oclusivo, por el contrario si el parche es realmente largo conviene usar un material que permita la transpiración de la piel (Hadgraft J. et al., 1989).

Los materiales más comúnmente utilizados para formar una capa con propiedades oclusivas son: el cloruro de polivinilo, el polietileno solo o en mezclas, el poliéster y películas aluminizadas. El PT obtenido es impermeable al vapor de agua, permitiendo que la piel se mantenga hidratada durante el lapso de tiempo de utilización. Un ejemplo del uso de la combinación de polietileno y poliéster (Mylar^{MR}) es el parche de estradiol (Estraderm^{MR}) elaborado por Alza/Ciba-Geigy. Por el contrario, si se utiliza una capa de papel aluminio como material de recubrimiento, se obtiene un parche con propiedades no oclusivas, como el Nitro-Dur I^{MR}, elaborado por Key Pharmaceuticals^{MR}, cuyo principio activo es el estrógeno (Gary W.C , 1991; Pfister W.R. et al., 1990b; Popovich N.G. et al., 1990).

La capa de recubrimiento se ha presentado de diferentes formas, puede ser de un color claro, del color de la piel o metalizada (Hadgraft J. et al., 1989).

b) Reservorio del fármaco. La función de esta capa es contener al fármaco en las mejores condiciones para un almacenamiento prolongado y para el momento de su uso. Esta capa va a contener una cantidad de fármaco mayor a la dosis efectiva, con el fin de asegurar el efecto farmacológico de forma constante durante su uso. Generalmente, se elabora con alcohol etílico USP, hidroxipropil celulosa, aceite mineral, poliisobutileno, lactosa y un coloide de dióxido de silicón (Pfister W.R. et al., 1990b).

c) Membrana. Esta capa va a controlar la velocidad de difusión del fármaco del reservorio hacia la capa adhesiva debido, principalmente a la presencia de pequeños poros en su estructura, confiriéndole la propiedad de semipermeabilidad. Algunos PT no contienen esta membrana como una capa independiente, sino que tienen incorporados algunos materiales como copolímeros de etileno-vinil acetato y polipropileno que controlan la velocidad de liberación del fármaco dentro de la capa adhesiva (Hadgraft J. et al., 1989).

d) Capa adhesiva Para su elaboración se deben de considerar las características de los materiales con la finalidad de favorecer la migración del fármaco desde la capa del reservorio hasta esta última capa y por consecuencia a la piel del paciente.

Las posibles interacciones químicas y la carga del fármaco afectan directamente la velocidad de migración del fármaco retardando el efecto farmacológico (Pfister W.R. et al., 1990a).

Esta capa, al estar en contacto directo con la piel del paciente por tiempos prolongados debe de ofrecer un alto grado de seguridad, evitando producir todo tipo de reacciones tóxicas, alérgicas e irritaciones, que son más comunes en este tipo de aplicaciones transdérmicas. Así mismo, debe de ser fácilmente removido de la piel y no presentar ningún tipo de residuos después de su remoción (Hadgraft J. et al., 1989; Pfister W.R. et al., 1990a).

d) Tira protectora. Como su nombre lo indica, va a proteger a la capa adhesiva durante el tiempo de almacenamiento. En el momento del uso va a favorecer la remoción del parche al ser retirado de esta capa. Los materiales que se utilizan para formar esta tira son: poliésteres, Mylar^{MR} (combinación de polietileno y poliéster), aluminio y películas metalizadas (Hadgraft J. et al., 1989). En la industria farmacéutica existen dos tipos de adhesivos que se han utilizado de forma más común: a) basados en acrílicos (poli-isobutileno) y b) basados en silicón. Los primeros son muy utilizados en aplicaciones médicas como vendas, material para retener dispositivos intravenosos y catéteres. Este tipo de materiales son menos irritantes que las siliconas y presentan la ventaja de tener diferentes tamaños de poros semipermeables al aire y al vapor de agua, disminuyendo así la presencia de reacciones hipoalérgicas.

Otra de las ventajas del primer grupo de adhesivos es que la migración del fármaco, plastificante u otro componente a través de la capa adhesiva se ve retardada. También al utilizar este grupo de adhesivos se presenta una menor agresión a la piel durante un lapso de uso prolongado, presentando menos problemas de irritación.

El polisobutileno, es utilizado comúnmente en PT de tipo de reservorio y monolítico, entre los cuales están: el Transderm-Scopo^{MR}, el Catapres-TTS^{MR} y el Estraderm^{MR} para el primer tipo de PT y el Nitrodisc^{MR} en el segundo. Este tipo de adhesivo se ha utilizado en mezclas con aceite mineral y coloides de óxido de silicón, presentando reacciones de irritación después de 7 días de aplicación (Hadgraft J. et al., 1989).

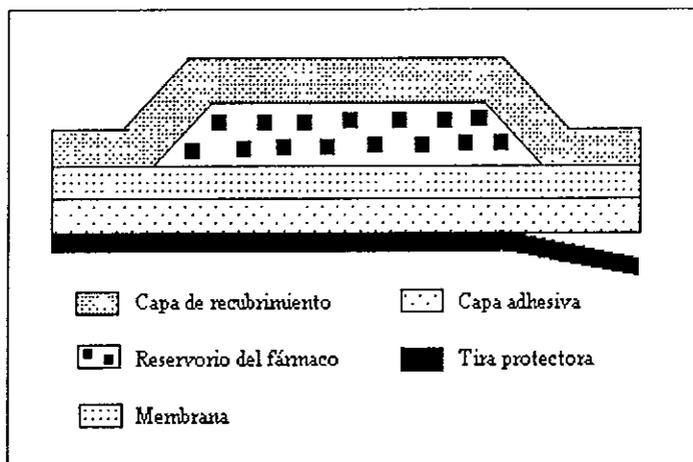


Figura 8. Representación de las capas de un PT (Popovich et al., 1990)

3.3 Propiedades ideales de un parche transdérmico

Pfister et al., 1990b y Gary W.C. et al., 1991, mencionan las propiedades ideales de los excipientes utilizados en la formulación de un PT:

- Compatibilidad en la formulación (fármaco-excipiente y excipiente-excipiente)
- Estabilidad química
- No irritante
- No sensibilizar la piel
- No comedogénico, es decir, que no provoque la acumulación de materia sebácea, polvo y elementos epiteliales en el conducto excretorio de las glándulas sebáceas, formando un tapón (Diccionario terminológico de ciencias médicas)
- No fototóxico
- No tóxico
- Farmacológicamente inerte
- Inoloro
- Insaboro
- Incoloro

En 1997, Godbey mencionó los criterios implantados en los PT de una sola capa. Estos requerimientos han sido establecidos por los pacientes después de uso prolongado de algún PT (*Tabla II*).

Tabla II Criterios para el nuevo PT monolaminar (Pfister W.R., 1990 b)

<i>CRITERIO</i>	<i>CONDICIÓN</i>
Color	Transparente / translúcido Baja opacidad (<10%) Pigmentación clara
Flexibilidad	Alta
Confortabilidad	Alta
Textura	Firme Suave Lisa Seca al tacto Que no manche la ropa

También, fueron citadas por el mismo autor, las condiciones con las que debe de cumplir un PT al momento de su elaboración:

- Buena fuerza tensil con la finalidad de evitar un rompimiento en el momento de su elaboración y empaquetamiento
- Textura suave y lisa con el objeto de facilitar su manipulación
- Libre de solventes orgánicos residuales

3.4 Fármacos más utilizados en un parche transdérmico

Según Pfister et al., 1990a, en la industria farmacéutica se han elaborado aproximadamente 43 sistemas transdérmicos, de los cuales 20 son PT (*Tabla III*). Estos han sido elaborados, en su mayoría, utilizando solventes orgánicos debido a que un gran número de los excipientes son solubles en estos.

Tabla III Fármacos más utilizados en PT (Gary W.C., 1991; Hadgraft J. et al., 1989; Pfister W.R. et al., 1990; Popovich N.G. et al., 1990; Shah V.P. et al., 1986)

FÁRMACO	NOMBRE COMERCIAL	TIPO DE PT
Nitroglicerina	Transderm Nitro ^{MR}	Reservorio
	Transdermal-NTG ^{MR}	nr
	Nitro-Dur I ^{MR}	Monolítico
	Nitro-Dur II ^{MR}	Monolítico
	Deponit ^{MR}	Mezcla de reservorio-monolítico
	Millistol Tape ^{MR}	nr
	Nitrol Patch ^{MR}	nr
	NTS Patch ^{MR}	nr
	Nitrodisc ^{MR}	Monolítica
	Nitrocine ^{MR}	nr
	Diafusor ^{MR}	nr
Minitran ^{MR}	nr	
Dinitrato de isosorbilo	Frاندol Tape ^{MR}	Monolítica
	Frاندol Tape-S ^{MR}	nr
Escopolamina	Transderm-Scop ^{MR}	Reservorio
	Kimite-Patch ^{MR}	nr
Clonidina	Catapres-TTS ^{MR}	Reservorio
Estradiol	Estraderm ^{MR}	Reservorio
Ácido salicílico	Trans-Ver-Sal ^{MR}	nr
Glicol salicilato	Patecs-Hi ^{MR}	nr
Nicotina	nr	nr
Progesterona	nr	nr
Fentanil	nr	nr

nr = no reportado

Como se puede observar en la *Tabla III*, el Naproxen (N), no es un fármaco utilizado en un PT, debido a que su administración más común es por vía oral, (Fini A. et al., 1995; Otero E.F.J. et al., 1991; Suh H. et al., 1996; Sveinsson S.J. et al., 1993), no obstante, este principio activo también es administrado por vía tópica en un gel con acción analgésica y es absorbido hasta un 30% (Diccionario de Especialidades Farmacéuticas, 1998, PLM). Desde 1991 se ha estudiado la absorción percutánea *in vitro* del N (p. ej. Contreras-Claramonte M.D. et al., 1991; 1993; Parera-Morell J.L. et al., 1996; Hearn Suh et al., 1997) con el objeto de disminuir los efectos adversos relacionados con su administración oral. Cabe señalar que la administración del N por vía oral está asociada a efectos adversos en la mucosa gástrica que pueden motivar la aparición de ulceraciones (Otero E.F.J. et al., 1991; Sveinsson S.J. et al., 1993).

Por lo antes mencionado, la administración del N en un PT, ofrece la posibilidad de ser utilizado en el tratamiento de disnea reumatoide y en el control del dolor y la temperatura (Castelli F. et al., 1991), sin la aparición de los efectos adversos que presenta su administración por vía oral.

4. POSIBLE MECANISMO DE LA PENETRACIÓN CUTÁNEA DE LAS NP

La absorción transdérmica ocurre después de una difusión pasiva del medicamento a través de diferentes capas de la piel y apéndices. Actualmente, numerosas investigaciones (p.ej. Lieb L.M. et al., 1992; Hueber F. et al., 1994; Lauer A. et al., 1996) han demostrado que la absorción a través de los apéndices de la piel es más importante de lo que se creía. Los folículos pilosos y las glándulas sudoríparas contribuyen de manera significativa en la absorción transdérmica de un principio activo.

Lieb L.M. et al., (1992), demostraron que la aplicación de una formulación liposomal tiene una mayor acumulación en los folículos pilosos con respecto a otras formulaciones dérmicas no liposomales. Considerando lo anterior, se sugiere que el mecanismo de penetración transdérmica de las NP puede realizarse a través de la misma ruta que la de los liposomas.

La utilización de NP como reservorios del principio activo presenta varias ventajas con relación a otros sistemas coloidales, (micropartículas y liposomas), tal como una menor sensibilidad a la degradación dérmica (y pronta liberación del activo) y debido a que su tamaño es por debajo a 1 μm puede ser factible que penetre a regiones más profundas tanto del estrato córneo como de las glándulas sebáceas y sudoríparas así como de los folículos pilosos (Quintanar G.D. et al., 1998b) Ver *Figura 9*

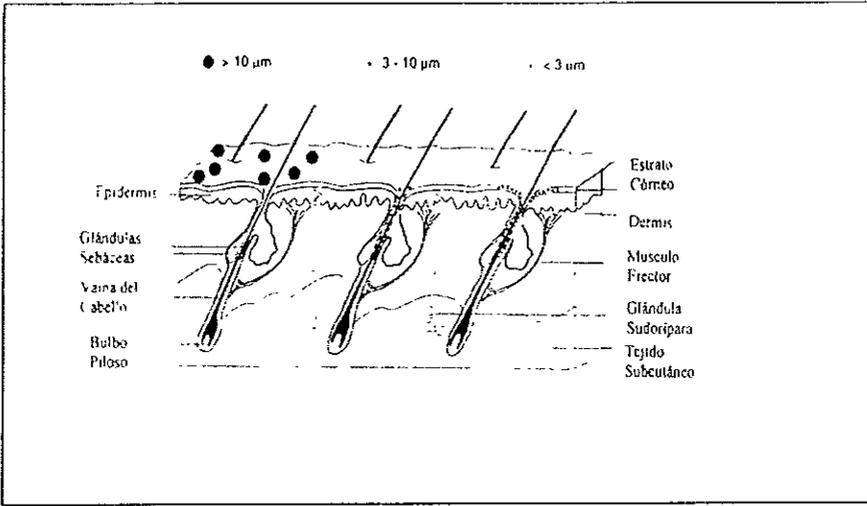


Figura 9. Representación del probable mecanismo de penetración dérmica de las micro- y NP (Quintanar G. D. et al., 1998)

GENERAL

Desarrollar la formulación de un parche transdérmico a partir de nanopartículas de una resina acrílica adhesiva por la técnica de emulsión-difusión, conteniendo un principio activo modelo.

PARTICULARES

- Implementar la técnica de manufactura de nanopartículas a partir de una resina acrílica (Eudragit E-100) para la encapsulación de un principio terapéutico analgésico (Naproxen) por la técnica de emulsión-difusión.
- Formular un parche transdérmico utilizando las nanopartículas obtenidas y adicionando diferentes cantidades de plastificante.
- Caracterizar el parche realizando pruebas de contenido de principio activo, transparencia, porcentaje de elongación y adhesividad en la piel.
- Comparar las propiedades del parche transdérmico formado a partir de las nanopartículas de resinas acrílicas con parches elaborados con solventes orgánicos por la técnica convencional.
- Determinar la cinética de liberación "in vitro" del Naproxen a partir de los parches transdérmicos preparadas con las NP.

HIPOTESIS

Si se utilizan nanopartículas de resinas acrílicas adhesivas obtenidas por la técnica de emulsión-difusión como microreservorio del principio activo modelo, entonces se obtendrán parches transdérmicos homogéneos con buenas propiedades de transparencia, porcentaje de elongación y bioadhesividad en la piel que permitirán evitar el uso de solventes orgánicos.

1 Compuestos y reactivos

Naproxen (N, generosamente donado por el grupo Roche-Syntex Lote No. NR709083), Pluronic F-127, surfactante no iónico con peso molecular promedio de 12 600 g/mol (PF-127, BASF), Eudragit E-100 (EE-100, Rohm Pharma GmbH), Alcohol polivinílico 4/88 con peso molecular promedio de 26 000 (PVAL, Química Hoechst de México, S.A. de C.V.) y Triacetina (T), generosamente donado por Industrias Monfel S.A. de C.V. Todos los solventes utilizados fueron grado reactivo.

2 Determinaciones previas

2.1 Método espectrofotométrico para cuantificar el N

Las curvas de calibración del N se realizaron a la λ de máxima absorción determinada en cada uno de los solventes. Ver *Anexo I*

Se realizaron dos curvas de calibración por triplicado utilizando un Espectrofotómetro DU-64 (Beckman, NJ USA). Ver *Anexo II*.

- N en PF-127 (3% p/v), $\lambda = 232$ nm
- N en Metanol (MeOH), $\lambda = 232$ nm

2.2 Determinación de la solubilidad del N en PF-127

Un exceso de N fue colocado en un vial que contenía 10 ml de una solución de PF-127 (3% p/v). Se mantuvo en un baño maría por 24 hs a 37° C, agitándolo ocasionalmente. Se tomó el sobrenadante y se realizaron las diluciones pertinentes para determinar espectrofotométricamente la cantidad máxima disuelta en el medio, ($\lambda = 232$ nm).

2.3 Obtención de los discos de teflón

Los discos de teflón (Tetraflon) utilizados, fueron cortados de una placa con un grosor de 3.175 mm con ayuda de un sacabocados con un diámetro de 1.9 cm, después de haberlos limado de sus cantos, se colocaron en una solución de carbonato de sodio al 10% (p/v) durante 10 min. Finalmente se enjuagaron con agua destilada y se secaron perfectamente.

3 Metodología

3.1 Técnica de emulsificación-difusión

Para obtener las nanopartículas (NP) cargadas con N se disolvió el EE-100 (generalmente 400 mg) en 40 ml de acetato de etilo (AcEt) previamente saturado en agua, se disolvió el N (generalment 20 mg) e inmediatamente después se agregaron 80 ml de una solución de PVAL, 5% (p/v) previamente saturada con AcEt, agitando (agitador de velocidad variable Brookfield y propela tipo turbina IKA R-1311) a 2500 rpm durante 10 min, para formar una emulsión aceite/agua. Después de este tiempo, se adicionaron 250 ml de agua destilada, manteniendo la

agitación durante otros 10 min. La dispersión así obtenida fue filtrada a través de un filtro del número 2, y se procedió a evaporar el solvente con ayuda de un rotavapor hasta obtener un volumen aproximado de 100 ml. Finalmente se centrifugó (Ultracentrífuga, Beckman, NJ USA) a 15000 rpm por 2 h, dos veces. Las NP obtenidas fueron utilizadas para la preparación de las películas.

3.2 Preparación de las películas

Se prepararon películas utilizando ya sea las NP o soluciones de metanol, agregando diferentes cantidades de T como plastificante, manteniendo constante la concentración de N (5% p/p en relación al polímero), ajustándolo a 20 mg. La *Tabla IV* muestra la relación de lotes de películas preparadas.

Tabla IV Condiciones de preparación de cada película

Lote	Sistema	% de plastificante (p/v)
A	NP	0
B	NP	10
C	NP	20
D	NP	30
E	Metanol	0
F	Metanol	10
G	Metanol	20
H	Metanol	30

Películas a partir de NP

A cantidades equivalentes a 30 mg de la dispersión se les adicionó T de acuerdo a la tabla IV, y fueron colocadas en placas de teflón e introducidas al horno en una plataforma previamente nivelada. La temperatura fue ajustada a 40° C durante aproximadamente 17 hs. Las películas obtenidas fueron conservadas en un desecador a una HR de 50%.

Películas a partir de una solución con MeOH

EE-100, N y T fueron disueltos en MeOH en las proporciones indicadas en la *Tabla IV*. Las soluciones así obtenidas fueron colocadas en las placas de teflón, secadas y conservadas a las mismas condiciones que las obtenidas con NP

3.3 Determinación de la temperatura mínima de formación de las películas

Las placas de teflón que contenían 0.4 ml de la dispersión de NP fueron colocadas en un horno sobre una plataforma previamente nivelada a diferentes temperaturas: 25°, 40° y 60° C durante 28 hs.

4 Evaluaciones

4.1 Caracterización de las NP

a) Talla

Se determinó la talla de las NP a 24 y 72 hs después de su obtención, utilizando un Nanosizer N4SD (Coulters Electronics, Harpenden, Hertfordshire, UK).

b) Rendimiento

La transformación del polímero a NP en cada uno de los lotes obtenidos se determinó pesando los aglomerados filtrados.

c) Ensayo para el PVAL (4/88)

El ensayo consiste en determinar la cantidad de PVAL que se encuentra en las películas formadas a partir de las NP. Su fundamento es la formación de un complejo colorido (verde-amarillo) entre el PVAL y el complejo ácido bórico-yodo. Los detalles de ésta técnica modificada han sido ampliamente descritos por Raygoza T.D., 1995 y Allémann E. et al., 1993a.

d) Cantidad de N encapsulado

Esta evaluación se determinó por triplicado en las películas obtenidas a partir de las NP utilizando las fórmulas siguientes:

$$\% \text{ de N cargado} = \frac{\text{cantidad de N en las NP}}{100 \text{ cantidad de NP}} \times 100$$

$$\text{Eficiencia de encapsulamiento} = \frac{\% \text{ de N cargado}}{\% \text{ de c.i.} \times (1 - \text{f.r. PVAL})} \times 100$$

Donde % de c. i. es el porcentaje de contenido inicial del N, definida como:

$$\% \text{ de c.i.} = \frac{\text{cantidad de N determinada en el PT} \times 100}{\text{cantidad total inicial}}$$

y (1- f.r. PVAL) es uno menos la fracción residual de PVAL

4.2 Caracterización de las películas

a) Evaluación de la Transparencia

La película previamente formada, se recortó de 10 x 19 mm de longitud para ser colocada en las celdas espectrofotométricas (Beckman CA, USA), utilizando el aire como blanco. Las lecturas se realizaron a una $\lambda = 600 \text{ nm}$. La evaluación se realizó por triplicado.

b) Evaluación del porcentaje de elongación

Para esta prueba, películas rectangulares de 70 mm x 15 mm fueron preparadas utilizando un suaje modificado de acuerdo a la norma ASTM DIN-412 presentado en la *Figura 10*. Estas películas fueron conservadas a una HR de 50% durante tres días. La evaluación se realizó utilizando un Texturómetro (Texture Technologies corp. T/T2 Texture analyser) con el programa Stable Micro Systems-Texture Expert, tirando las películas a una velocidad de 0.3 mm/seg, aplicando una fuerza de 25 kg y una distancia total de 150 mm. a una temperatura de 25° C. La prueba se realizó por triplicado para cada uno de los lotes obtenidos a partir de las NP y a partir de las soluciones de MeOH.

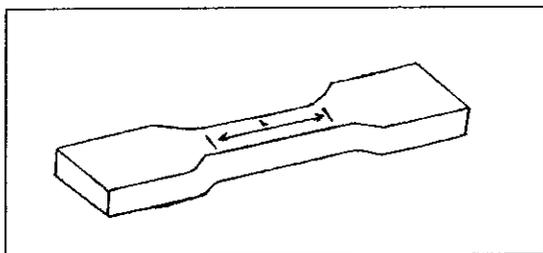


Figura 10. Medidas del suaje tipo I utilizado en la determinación del porcentaje de elongación

Los valores de elongación se obtuvieron utilizando la formula siguiente:

$$\text{Fuerza Tensil} = \frac{\text{fuerza de rompimiento}}{A B} (1 + \Delta L / L)$$

Donde A = Espesor de la película

B = Ancho de la película

$\Delta L / L$ = $\frac{\text{Elongación de rompimiento}}{\text{longitud}}$ ó $\frac{\text{Incremento en longitud de la película}}{\text{longitud inicial de la película}}$

El espesor de la película se determinó utilizando un Micrómetro (Fowler, Digitrix-MARK II, Japón)

c) Evaluación de la bioadhesividad

Las películas fueron fijadas a un dispositivo especial de un Tensiómetro de Du Nouy modificado, previamente reportado por Cano Z.M.A. et al., (1995), estas fueron humedecidas con agua destilada por 3 seg e inmediatamente puestas en contacto con la parte superior del antebrazo, permitiendo su adhesión durante 10 seg con ayuda de un sobrepeso de 200 g distribuido homogéneamente sobre la platina, la medida fue realizada rotando el tensiómetro hasta el despegue del parche de la piel. La prueba se realizó por triplicado.

d) Cinética de liberación "in vitro" del N

A las películas obtenidas se les cubrió una cara con ayuda de una cinta adhesiva permitiendo que una sola cara estuviera en contacto con el medio de disolución. Se utilizó una solución acuosa de PF-127 (3% p/v) como medio de disolución. Esta película fue colocada en un dispositivo USP aparato II, (Figura 11). La prueba se realizó a una velocidad de agitación de 50 rpm y una temperatura de 32° C. Se tomaron muestras a 30 min, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 22, 24 y 26 h evaluando la cantidad disuelta por espectrofotometría a $\lambda = 232 \text{ nm}$.

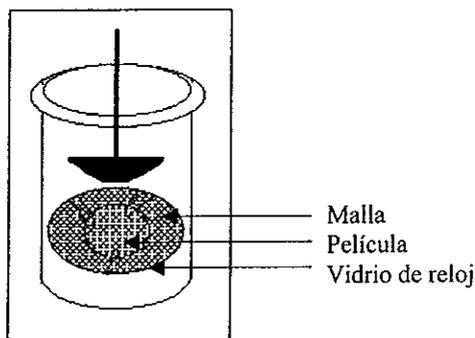


Figura 11. Dispositivo utilizado en la cinética de liberación "in vitro" del naproxen a partir de un parche transdérmico

e) Calorimetría de Barrido Diferencial (DSC)

Se realizó un análisis calorimétrico utilizando un calorímetro Mettler TA 3000 de 25 a 170° C, a una velocidad de calentamiento de 10° C/min. Las muestras analizadas fueron las siguientes : 1) lote G; 2) Lote A; 3) Naproxen puro; 4) lote C; 5) EE-100 y 6) lote E . Ver *Tabla IV*.

Para la preparación de las NP se eligió el método de emulsificación-difusión, el cual permitió la obtención de NP cargadas con N sin formación de agregados, observándose en todos los casos eficiencias de transformación superiores al 99%. La suspensión obtenida presentó un aspecto blanco azulado, característico de los sistemas coloidales de este tipo. La *Tabla V* muestra los resultados de algunos lotes preparados para la formación de parches:

Tabla V. Resultados obtenidos de diferentes lotes de NP preparados

Lote	Talla (nm)	Límite (nm)	Agregación y/o cristalización	Eficiencia de transformación (%)	Eficiencia de encapsulamiento ²	% de PVAL ²
1	142 ¹	141-143	-	≈100	86.63	Nd
2	234 ¹	226-242	-	≈100	Nd	5.81
3	213 ¹	211-215	-	99	79.47	Nd
4	147 ¹	146-149	-	≈100	Nd	5.90
5	1640 ¹	1580-1700 ⁴	-	≈100	82.59	Nd
6	125 ¹	124-125	-	≈100	Nd	6.03
7	532	529-533 ³	-	≈100	Nd	Nd
8	242	240-244	-	≈100	Nd	Nd
9	1070	1068-1072 ⁴	-	≈100	Nd	Nd
10	203	200-206	-	99	Nd	Nd
11	1070	1050-1080 ⁴	-	≈100	Nd	Nd
12	267	265-269	-	≈100	Nd	Nd
13	259	257-261	-	≈100	Nd	Nd
14	864	861-867 ⁴	-	≈100	Nd	Nd
15	790	7560-8230 ⁴	-	≈100	Nd	Nd
16	161	160-163	-	≈100	Nd	Nd

- = Ausencia

Nd = No determinado

¹ Con Naproxen

² n = 3

³ Talla determinada 24 días después a su elaboración

⁴ Talla determinada 32 días después a su elaboración

De esta tabla, se determinó que la presencia del N no afecta significativamente la talla de las NP obtenidas en relación a los lotes preparados únicamente con polímero, además, se puede hacer la aseveración de que el N tampoco va a tener ningún efecto sobre la propiedad protectora del PVAL durante la formación de las NP, esto, de acuerdo al mecanismo propuesto por Davis y Rideal et al., (Quintanar et al., 1997a; 1997b), donde el PVAL va a estabilizar los nuevos glóbulos o agregados de polímero formados en la región de sobresaturación creada por la difusión del solvente, que va de las moléculas de los glóbulos poliméricos hacia la fase acuosa del sistema.

En cuanto a la eficiencia de encapsulamiento del N, se encontró entre 79.47 y 86.63%, por lo que se propone que la cantidad no encapsulada se encuentra solubilizada en el medio de dispersión ó bien, que el método de extracción del N a partir de las películas formadas no fué totalmente eficiente.

Con respecto al PVAL residual, se determinó de 5.9 a 6.0%, indicando que, como ha sido propuesto anteriormente (Quintanar-Guerrero et al., 1998a), el PVAL forma una multicapa adsorbida en las NP, aun que es probable que durante la formación, parte de este PVAL quede integrado al interior de las NP. Este agente estabilizante residual no va a afectar en una aplicación dérmica debido a que es inerte a la piel, sin embargo este excedente debe de ser considerado para pruebas subsecuentes, sobre todo de bioadhesividad.

En cuanto a la determinación de la estabilidad de la dispersión polimérica, se observó que el tiempo con el que se dispone para su utilización en la formación de parches transdérmicos sin partir de agregados es de aproximadamente 8 días (Figura 12), asegurando un tamaño de partícula óptimo.

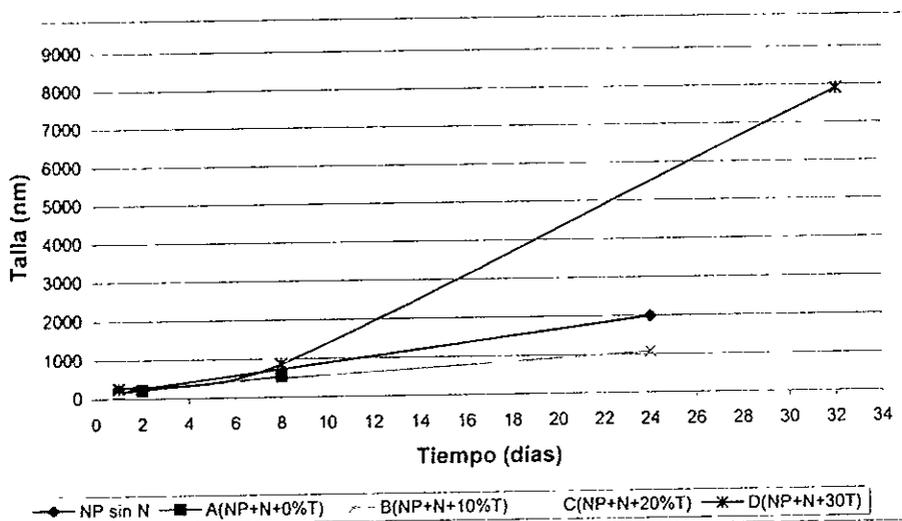


Figura 12. Cambio de la talla de partícula de las NP en relación al tiempo para diferentes lotes de NP

Por otra parte, conocer la temperatura mínima de formación de las películas permitió determinar la temperatura más baja a la cual la dispersión polimérica, formará una película uniforme y continua. La *Tabla VI* presenta los resultados de la temperatura mínima de formación de las películas a partir de NP:

Tabla VI. Determinación de la temperatura mínima de formación de las películas

TEMPERATURA DE FORMACIÓN (°C)	TIEMPO DE FORMACIÓN (h)	TRANSPARENCIA
25	28±2	+
40	22±1	++++
60	17±0.5	++++

++++ Muy transparente
 +++ Transparente
 ++ Moderadamente turbia
 + Turbia a blanca

n = 6

La *Tabla VI* muestra que a 25° C (temperatura ambiente) no se obtienen películas transparentes debido a una inhibición parcial del fenómeno de coalescencia entre las NP, habiendo la presencia de una masa blanca polvorienta en el centro de las mismas, sugiriendo un estado de “punto blanco” (McGinity J.W. et al., 1997).

La temperatura mínima de formación de estas películas es de 40° C, viéndose favorecida a ésta temperatura la coalescencia de las partículas poliméricas como resultado de la evaporación del agua; además, se determinó que era una temperatura conveniente tomando en cuenta sus características de transparencia.

Tabla VII. Propiedades físicas de las películas

LOTE	TRANSPARENCIA ^{a1}	RESISTENCIA AL DOBLEZ ^b	REMOCION DE LA PLACA DE TEFLON ^c
A	+++	+	++
B	+++	+++	++++
C	+++	+++	++++
D	+++	++++	+++
E	++++	+	++
F	++++	+	++++
G	++++	+++	+++
H	++++	++++	+

^a ++++ Muy transparente
 +++ transparente
 ++ Moderadamente turbia
 + Turbia

^b ++++ Muy resistente
 +++ Resistente
 ++ Moderadamente resistente
 + Quebradiza

^c ++++ Fácil remoción
 +++ Removible sin deformación
 ++ Difícil remoción
 + Difícil con deformación

¹ Determinación visual

Con lo que respecta a la *Tabla VII*, se aprecia que las películas obtenidas en cada uno de los lotes, son transparentes atribuido probablemente, a que el N se encuentra disperso molecularmente entre las cadenas del polímero, tanto en las películas formadas a partir de las NP como a partir de las soluciones metanólicas. Cabe resaltar que las películas a partir de soluciones metanólicas presentan una mayor transparencia con respecto a las películas formadas a partir de suspensiones nanométricas debido a que el N es mucho más soluble en cualquier solución alcohólica que en una solución acuosa favoreciendo así la dispersión molecular del N. Partiendo de estos resultados se determinó que la presencia del N no afecta la transparencia de las películas. La *Figura 13* muestra los resultados obtenidos en la evaluación de la transparencia.

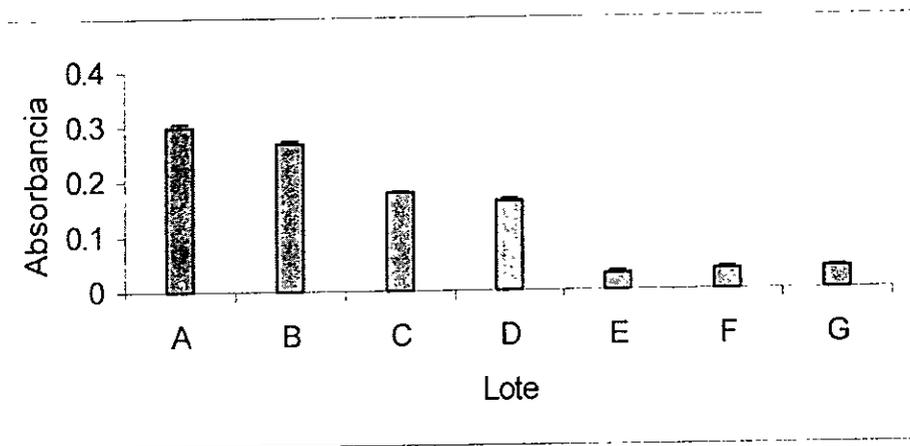


Figura 13. Evaluación de la transparencia para diferentes lotes de NP y soln. metanólicas

En la *Figura 14*, se muestra los resultados de los análisis por DCS de diferentes muestras, en él se puede apreciar que la temperatura de fusión (Tf) del N inicia en 151.2° C (*Figura 14*, termograma 3) y que a 185.3° C, el N va a presentar una posible cristalización o solidificación. En el termograma del EE-100 (*Figura 14*, termograma 5) se observa la presencia de dos picos, el primero a 55.5° C corresponde a la temperatura de transición vítrea (Tg) ó temperatura a la cual las moléculas del polímero cambian de una transición sólida a un estado líquido, y el segundo pico a 63.4° C; este comportamiento pertenece a un polímero semicristalino, el cual está formado por dos regiones: una amorfa y otra cristalina (*Figura 15*).

El termograma 2 (*Figura 14*) corresponde a las películas del lote A (*Tabla IV*), atribuido su comportamiento a que el N se encuentra disperso molecularmente entre las cadenas del polímero por la afinidad entre los grupos carboxílicos del N y los grupos amino del polímero (*Anexo IV*). En el mismo termograma se observó que la presencia del N origina un pico de aparente cristalinidad causado por un nuevo reacomodo entre las cadenas poliméricas.

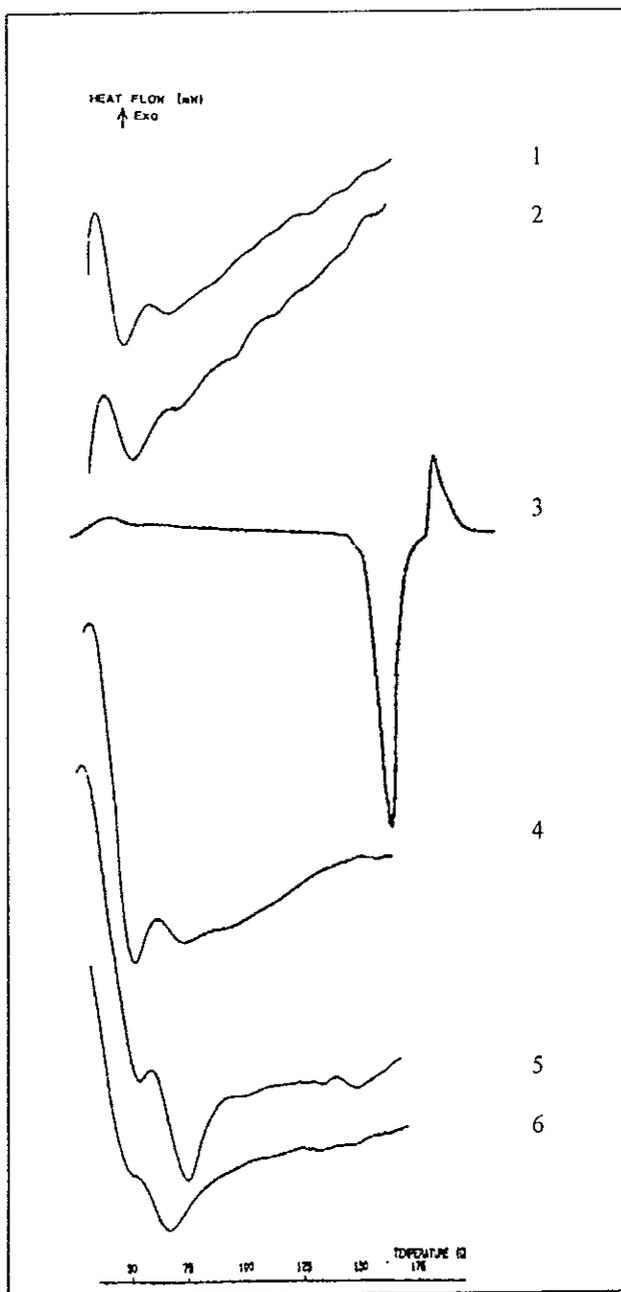


Figura 14. Termograma de diferentes muestras:

1) Lote G, 2) Lote A, 3) Naproxen puro

4) Lote C, 5) EE-100 y 6) lote E

De la *Figura 14*, se determinó la T_g de cada uno de los lotes utilizando el punto medio de la inflexión, observándose que esta temperatura se ve afectada con la presencia de la T. Generalmente los metacrilatos, como el EE-100, requieren del uso de un agente plastificante (Bindschaedler C. et al., 1985). Se seleccionó la T debido a que su parámetro de solubilidad es próximo al del EE-100, (Ver *Anexo IV*) asegurando con esto su compatibilidad con el polímero. (Shan-Yang L. et al., 1991; Aitken-Nichol C. et al., 1996; Hancock B.C. et al., 1997)

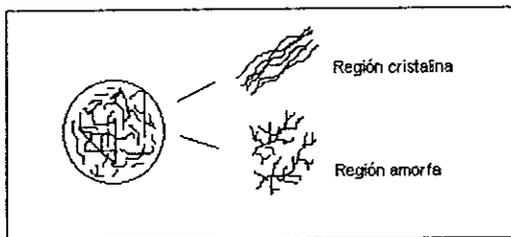


Figura 15. Representación de las regiones de un polímero semicristalino

En la *Tabla VIII* se muestra que la T_g del polímero disminuye cuando las películas elaboradas a partir de las NP y de las soluciones metanólicas contienen plastificante debido a que existe una mayor movilidad en las cadenas poliméricas en presencia de la T. Es importante resaltar que la T_g del EE-100 también se ve disminuida con la sola presencia del N (*Figura 14*, termograma 2), ofreciendo la posibilidad de una plastificación no tradicional de películas poliméricas dado que también existe un aumento en la movilidad de las cadenas del EE-100 (Wu C. et al., 1999).

Tabla VIII. Efecto de la triacetina sobre la T_g de películas elaboradas con EE-100, Naproxen y Triacetina

LOTE No.	T_g (°C)
G	55.6
A	60.3
C	57.1
EE-100	55.5
E	79.4

Durante el proceso de plastificación en las películas obtenidas a partir de las soluciones metanólicas, la T se intercala entre las cadenas del polímero ocasionando una deformación y una coalescencia para formar una película homogénea, donde el plastificante se conserva intercalado entre las cadenas (Aulton M.E. et al., 1981; Bindschaedler C. et al., 1985; Bodmeier R. et al., 1994). En cambio, en una dispersión polimérica, el plastificante se adsorbe en las partículas y cuando se forma la película, la T se encuentra entre las partículas deformadas bajo la influencia de las fuerzas capilares, habiendo una relación menos estrecha entre el EE-100 y la T, pudiendo favorecer con esto la evaporación del plastificante que se encuentra adsorbido (Bindschaedler C. et al., 1985). Ver *Figura 16*.

Como en nuestro caso, las películas fueron elaboradas a una temperatura mucho menor a la temperatura de ebullición de la T (275° C) se descarta esa posible evaporación del plastificante, asegurando su permanencia dentro de la película formada a partir de las NP

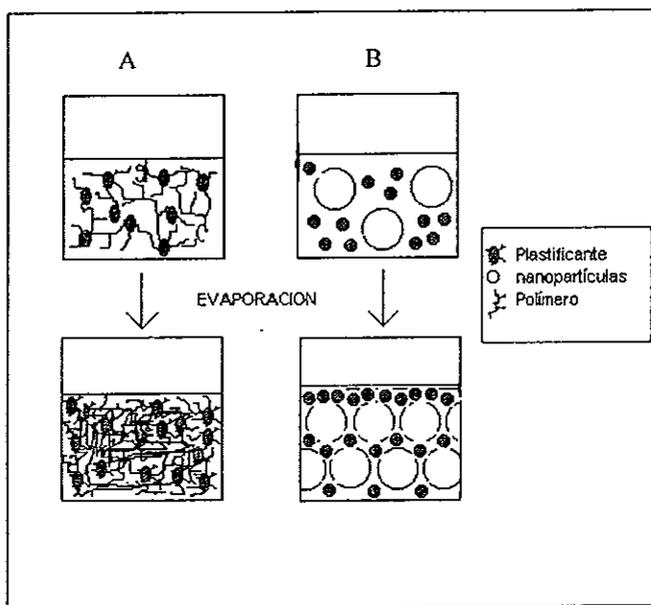


Figura 16. Fenómeno de plastificación:
 A) Solución metanólica B) Dispersión polimérica

En la *Figura 17*, se observó que la presencia de la T provoca una disminución en la fuerza que es necesaria aplicar para que la película se rompa, conocida como fuerza tensil (*Anexo III*).

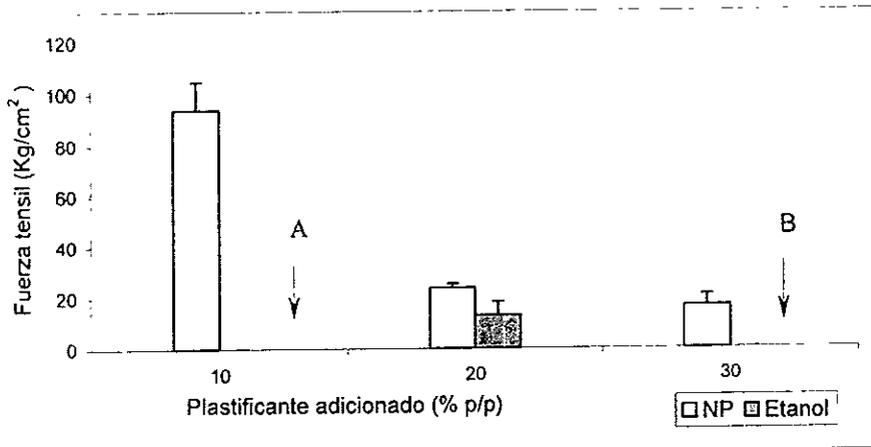


Figura 17. Influencia del plastificante en la fuerza tensil para películas preparadas a partir de dispersiones de NP y soluciones metanólicas. A = las películas preparadas con soluciones metanólicas y 10% de T no se pudieron trabajar por quebradizas; B = las películas preparadas con soluciones metanólicas y 30% de T no se pudieron trabajar por rápida deformación.

De igual forma, la Figura 18 muestra que la T favorece la elongación de todas las películas, es decir, proporciona un aumento en la ductibilidad, lo cual se puede confirmar en los resultados de la Tabla VII, donde se muestra que las películas tienen una mayor resistencia al dobléz al aumentar la concentración del plastificante.

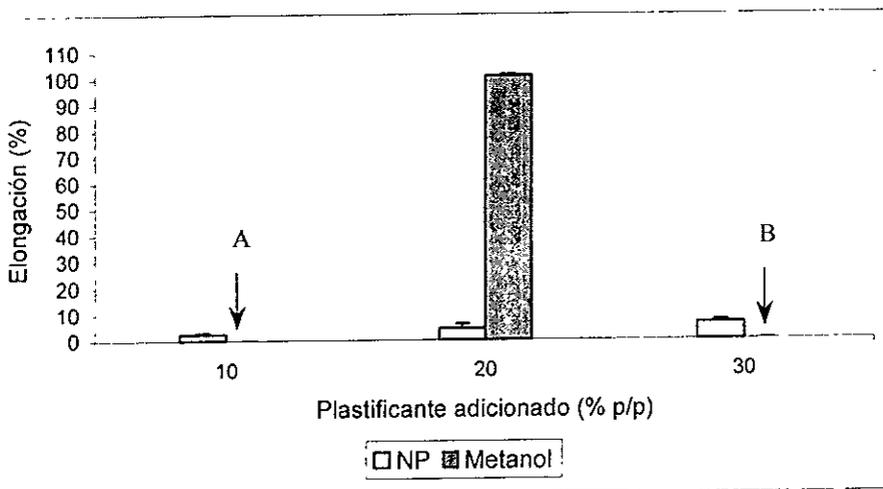


Figura 18. Influencia del plastificante sobre el porcentaje de elongación para películas preparadas a partir de dispersiones de NP y soluciones etanólicas. A = las películas preparadas con soluciones metanólicas y 10% de T no se pudieron trabajar por quebradizas; B = las películas preparadas con soluciones metanólicas y 30% de T no se pudieron trabajar por rápida deformación

En resumen, la disminución en la Tg y en la fuerza tensil, así como el aumento en la elongación de las películas, se puede explicar considerando la estructura de la T y del EE-100 de la siguiente forma: primero, la T tiene un volumen molecular bajo, por lo que va a facilitar su difusión hacia los grupos activos del EE-100, favoreciendo la interacción entre estos; segundo, el polímero tiene un gran número de grupos ésteres que son capaces de interactuar con las moléculas del plastificante, y finalmente, la T tiene la capacidad de romper las interacciones polímero-polímero, favoreciendo que su grupo carbonilo pueda interactuar con el grupo amino del EE-100 (Ver Anexo IV).

Otra de las evaluaciones realizadas fue la determinación de la bioadhesión de las películas en la piel, en la *Figura 19*, se observa que entre mayor sea la concentración de la T en las películas, mayor será la bioadhesividad. Es importante resaltar que el parche que está formado a partir de las NP tiene una mayor bioadhesividad que los parches a partir de soluciones metanólicas con la misma proporción de plastificante.

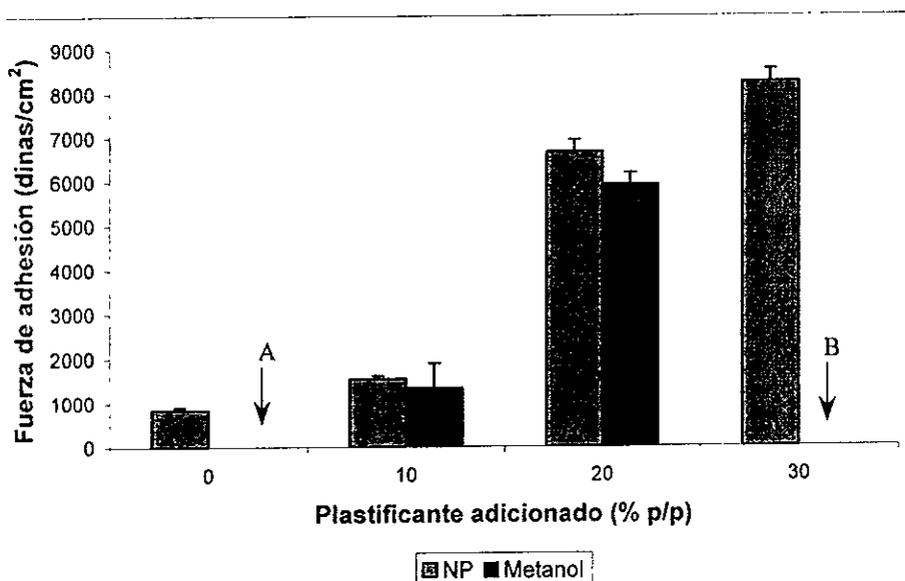


Figura 19. Influencia del plastificante en la bioadhesividad para películas preparadas a partir de dispersiones de NP y soluciones metanólicas A = películas preparadas con soluciones metanólicas y 10% de T no se pudieron trabajar por quebradizas; B = las películas preparadas con soluciones metanólicas y 30% de T no se pudieron trabajar por rápida deformación

En la última parte del trabajo, se estudió la liberación del N de las películas formadas a partir de NP (Figura 20). Debido a las características que presentan estas películas, se decidió evaluar su mecanismo de liberación de acuerdo al modelo propuesto por Higuchi. Este modelo estudia la velocidad de liberación de un fármaco disperso en una matriz polimérica, proponiendo que, al entrar en contacto el fármaco con el medio de disolución, primero se disolverá la capa más superficial y que cuando el fármaco de esta capa se termine, empezará a agotarse la siguiente capa rigida por los fenómenos de disolución y difusión a través de la matriz.

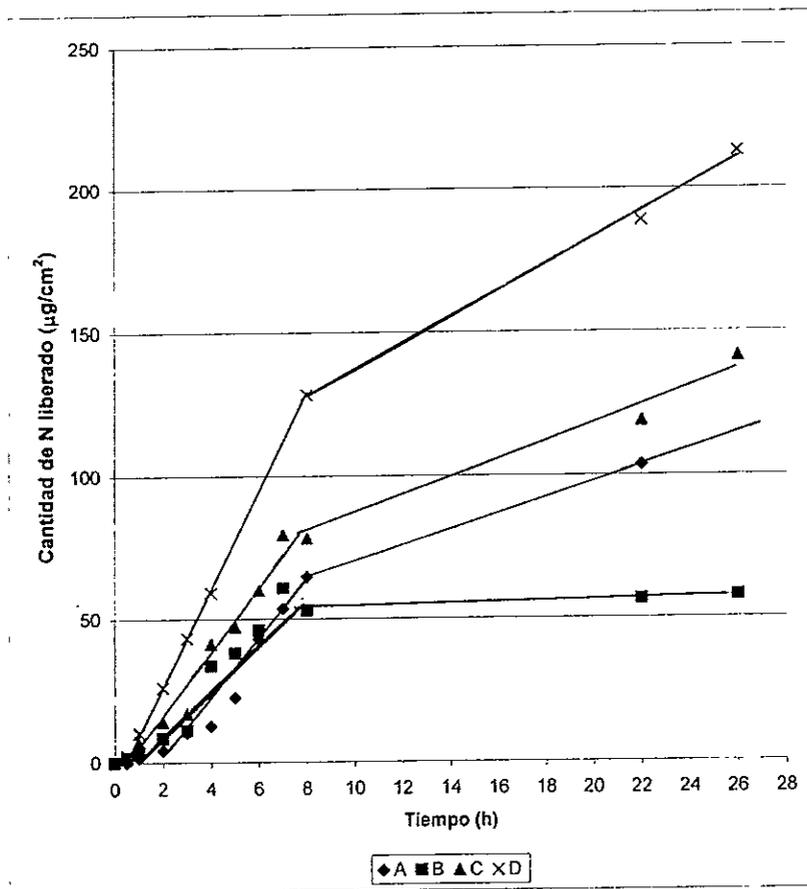


Figura 20. Cinética de liberación del naproxeno a partir de NP (A = NP sin T; B = NP con 10% T; C = NP con 20% T; D = NP con 30% T)

Los resultados (Figura 21), Q contra $t^{1/2}$, en donde $Q = Mt / A$, que es la cantidad de fármaco liberada por unidad de área, muestra que los perfiles de disolución del N a partir de películas formadas con NP, no pueden ser analizados de acuerdo a la ecuación de Higuchi como se esperaba, es decir, la cantidad de N liberado por unidad de área no es independiente de la raíz cuadrada del tiempo. El coeficiente de regresión obtenido con éste análisis fue menor de 0.97 en los cuatro casos, pero no se puede considerar un valor real debido a la tendencia de la curva. Aparentemente el sistema no se comporta como un sistema matricial estricto

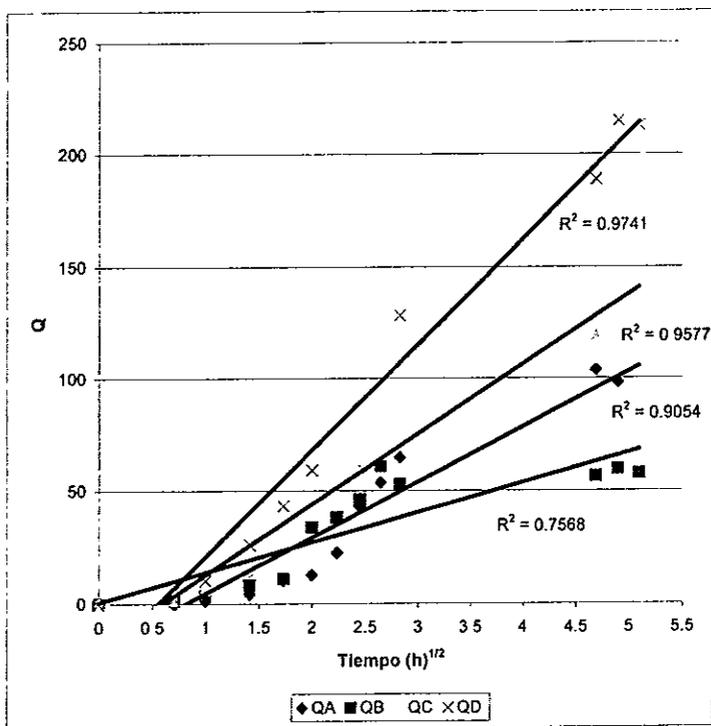


Figura 21. Cinética de liberación del naproxen a partir de NP según el modelo de la raíz cuadrada de Higuchi. QA (NP sin T); QB (NP con 10% de T); QC (NP con 20% de T); QD (NP con 30% de T)

En un análisis de la cinética de liberación, se concluyó que la liberación del N a partir de las películas formadas con NP puede ser considerada en dos etapas, la primera de 0 a 8 h y la segunda, a partir de las 8 h. La Tabla IX muestra los coeficientes de regresión y las constantes para la cinética de orden cero y de primer orden. Se observa que los coeficientes de orden cero son más descriptivos del tipo de liberación observada. Aunque es difícil predecir la causa del cambio de pendiente en las liberaciones, se puede prever una liberación dependiente de la profundidad en el parche que provoca un cambio importante en el gradiente de difusión en el sistema. Por lo que se puede hablar de dos capas hidrodinámicas de difusión.

Tabla IX. Valores del coeficiente de regresión (r), de la constante de orden cero y de primer orden (K)

ORDEN								
	CERO				PRIMER			
	K(min ⁻¹)	r	K(min ⁻¹)	r	K(min ⁻¹)	r	K(min ⁻¹)	r
Sistema	0 - 7 h	0 - 7 h	8 - 26 h	8 - 26 h	0 - 7 h	0 - 7 h	8 - 26 h	8 - 26 h
A	7.3875	0.883	2.7834	1	0.5795	0.8617	0.0259	0.9007
B	0.7636	0.9533	0.2641	0.9958	0.6568	0.8712	0.0048	0.9903
C	11.128	0.9651	3.3439	0.9801	0.6468	0.8145	0.0338	0.9712
D	15.41	0.9927	4.5991	0.9953	1.1514	0.8128	0.0293	0.9817

Con respecto a la liberación del N de las películas formadas a partir de las NP con concentración diferente de plastificante (*Figura 20*), se determinó que la cantidad liberada de N es mayor conforme aumenta la concentración de T en las películas, es decir la T va a favorecer la velocidad de migración del N a el medio de disolución por el evidente aumento de la movilidad de las cadenas del polímero.

-
- Se pudieron obtener NP cargadas con N por la técnica de emulsificación-difusión con una excelente transformación del polímero en NP, y un buen porcentaje de encapsulamiento del principio activo.
 - Las NP obtenidas pueden ser una buena opción en la elaboración de parches transdérmicos que cumplan con las propiedades ideales de un parche transdérmico monolaminar sin la utilización de solventes orgánicos.
 - La Triacetina es un excelente plastificante para la elaboración de películas de EE-100 transparentes, con buenas propiedades mecánicas y bioadhesivas, favoreciendo la liberación del N.
 - La presencia de Naproxen en las películas disminuye la Tg del EE-100 comportándose como un plastificante no convencional.
 - Potencialmente, es posible evitar el uso de solventes orgánicos así como probables cristalizaciones de activos en la elaboración de parches transdérmicos a partir de dispersiones poliméricas de tamaño nanométrico.
 - La liberación del N a partir de una película formada por NP obedece a una cinética de orden cero, con un cambio de pendiente a las 8 h explicada por un desplazamiento de la capa hidrodinámica de difusión.
 - Las NP formadas con EE-100, cargadas con N no siguen con el modelo de la raíz cuadrada de Higuchi característico para sistemas matriciales.

- Sería de gran utilidad determinar la capacidad máxima de encapsulamiento del N en las NP, ya que de esta manera se podría aumentar la cantidad de N presente en el PT y por ende asegurar una dosis mínima efectiva.
- Este trabajo ofrece la posibilidad de realizar futuros estudios de liberación en piel, por la técnica de “tape stripping”.
- Se propone comparar las cinéticas de liberación de PT formados con NP y formados a partir de solventes orgánicos, que desgraciadamente, por causas fuera de nuestro alcance no pudimos realizar.
- La elaboración de un PT utilizando NP cargadas con un principio activo analgésico, es solamente una de tantas aplicaciones de las NP en la industria farmacéutica y cosmetológica

REFERENCIAS

1. Aitken-Nichol C., Zhang F., McGinity J.W. *Hot melt extrusion of acrylic films*. Pharm. Research. 13(5), 804-808 (1996).
2. Al Khouri F.N., Roblot-Treupel L., Fessi H., Devissaguet J., Puisieux F. *Development of a new process for the manufacture of polyisobutylcyanoacrylate nanocapsules*. Int. J. Pharm. 28, 125-132 (1986).
3. Allémann E., Gurny R., Doelker E. *Preparation of aqueous polymeric nanodispersions by a reversible salting-out process : influence of process parameters on particle size*. Int. J. Pharm. 87, 247-253 (1992).
4. Allemann E., Doelker E., Gurny R. *Drug loaded poly(lactic acid) nanoparticles produced by a reversible salting-out process : purification of an injectable dosage form*. Eur. J. Pharm. Biopharm. 39(1), 13-18 (1993a).
5. Allémann E., Leroux J.-C., Gurny R., Doelker E. *In vitro Extended-release properties of drug-loaded poly(DL-lactic acid) nanoparticles produced by a salting-out procedure*. Pharm. Research. 10(12), 1732-1737 (1993b).
6. Aulton M.E., Abdul-Razzak M. H., Hogan J.E. *The mechanical properties of hydroxypropylmethylcellulose films derived from aqueous systems. Part 1 :The influence of plasticisers*. Drug Dev. Ind, Pharm. 7(6), 649-668 (1981).
7. Aulton M.E. *Assessment of the mechanical properties of film coating materials*. Int. J. Pharm. Techn. & Prod. Mfr. 3(1), 9-16 (1982).
8. Aulton M.E. *Mechanical properties of film coats*. In: Cole G. Pharmaceutical Coating Technology. Taylor&Francis. Great Britain, 1995. Pp. 289-361.
9. Baver K.H., Lehmann K. *Fundamentals, manufacturing, techniques, biopharmaceutical aspects, test methods and raw materials*. In: Baver K.H., Lehmann K. Coated Pharmaceutical dosage forms. CRC Press. E.U.A. 1988 pp. 232
10. Becker T.E., Kähler S., Bergmann G., Fillinger M., Petereit H.U. *A new system for the development of hydrophilic transdermal therapy systems based on Eudragit^{MR}*. 25th International Symposium CRS, 571-572 (1998).
11. Bindschaedler C. *Etude thermodynamique des microdispersions aqueuses d'acétate de cellulose et processys de formation de membranes semi-permeables. Caractéristiques de perméabilité et application a des comprimés osmotiques*. Faculté des Sciences de l'Université de Genève. Thèse No.2147 (1985).
12. Bodmeier R., Paeratakul O. *The distribution of plasticizers between aqueous and polymer phases in aqueous colloidal polymer dispersions*. Int. J. Pharm. 103, 47-54 (1994).

13. Cano Z. M. A. *Evaluación de las propiedades cosméticas en estrato córneo de liposomas cargados con materiales de diferentes solubilidades*. UNAM. FECS. Cuautitlán Izcalli, México (1995).
14. Castelli F., Giammona G., Raudino A., Puglisi G. *Macromolecular prodrugs interaction with mixed lipid membrane. A colorimetric study of naproxen linked to polyaspartamide interacting with phosphatylcholine and phosphatylcholine-phosphatidic acid vesicles*. Int. J. Pharm. 70, 43-52 (1991).
15. Contreras C.M.D., Parera V.A., Girela V.F. *In vitro percutaneous absorption of naproxen from gels using a double-layer artificial membrane*. Int. J. Pharm. 98, 37-43 (1991).
16. Contreras C.M.D., Parera V.A., Girela V.F. *An application of regular solution theory in the study of the solubility of naproxen in some solvents used in topical preparations*. Int. J. Pharm. 94, 23-30 (1993).
17. Chien T.Y., Wu S.J., Gong S.J., Chien Y.W. *Transdermal contraceptive delivery system : preclinical development and clinical assessment*. Drug Dev. Ind. Pharm. 20(4), 633-664 (1994).
18. Chien Y.W. Novel drug delivery systems fundamentals. Drugs and the Pharmaceutical Sciences. Marcel Dekker, Inc. New York, 1982. Vol.4 Chapter 5. Pp 149-191.
19. Dillon R.E., Bradford E.B., Andrews R.D. *Plasticizing a synthetic latex* Ind. Eng. Chem. 45(4), 728-735 (1953).
20. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas. Ediciones PLM. 1998 44^{ava} edición. México, D.F.
21. Diccionario Enciclopédico Universo. Fernández editores, S.A. 1989. México, D.F.
22. Donbrow M. Microcapsules and nanoparticules in medicine and pharmacy. CRC Press, USA, 1992. Capítulo 6, 125-148,
23. Fessi H., Puisieux, F., Devissaguet, J., Ammoury N., Benita S. *Nanocapsule formation by interfacial polymer deposition following solvent displacement*. Int J. Pharm. 55 (1989) R1-R4
24. Filippis P., Boscolo M., Gibellini M. *The release rate of indo ethadin from solid dispersions with Eudragit E*. Drug Dev. Ind. Pharm. 17(14), 2017-2028 (1991) .
25. Fini A., Fazio G., Feroci G. *Solubility and solubilization properties of non-steroidal anti-inflammatory drugs*. Int. J. Pharm. 126, 95-102 (1995).
26. Gary W.C. *Transdermal drug delivery*. Cosmetics Toiletries. 106(5), 97-108 (1991).
27. Gasco M.R., Trotta M. *Nanoparticles from microemulsions*. Int. J. Pharm. 29, 267-268 (1986).

28. Ghosh T.K., Banga A.K. *Methods of enhancement of transdermal drug delivery : part I. Physical and biochemical approaches.* Pharm. Tech. 3, 72-90 (1993a).
29. Ghosh T.K., Banga A.K. *Methods of enhancement of transdermal drug delivery : part IIB. Chemical permeation enhances* Pharm. Tech. 5, 69-76 (1993b).
30. Godbey J.K. *Development of a novel transdermal drug delivery backing film with a low moisture vapor transmission rate.* Pharm. Tech. 10, 98-107 (1997).
31. Green P., Hadgraft J., Wolff M. *Physicochemical aspects of the transdermal delivery of Bupranolol.* Int. J. Pharm. 55, 265-269 (1989).
32. Gutiérrez-Rocca J.C., McGinity J. W. *Influence of water soluble and insoluble plasticizers on the physical and mechanical properties of acrylic resin copolymers.* Int. J. Pharm. 103, 293-301 (1994).
33. Hadgraft J., Guy R.H. Transdermal Drug Delivery :Developmental issues and research initiatives. Drugs and the Pharmaceutical Sciences Vol.35 Marcel Dekker,Inc. New York. 1989.
34. Hadgraft J., Davis A.F., Falson-Rieg F. *Enhancing the bioavailability of topical and transdermal drugs.* Bolletín Technique Gattefossé No. 86, 51-57 (1997).
35. Hancock B.C., York P., Rowe R.C. *The use of solubility parameters in pharmaceutical dosage form design.* Int. J. Pharm. 148, 1-21 (1997).
36. Hearan Suh., Jun H.W., Dzimianski M.T., Lu G.W. *Pharmacokinetic and local tissue disposition studies of naproxen following topical and systemic administration in dogs and rats* Bioph. Drug Disposition 18:7, 623-633 (1997).
37. Heinämäki J.T., Lehtola V.M., Nikupaavo P., Yliruusi J.K. *The mechanical and moisture permeability properties of aqueous-based hydroxypropyl methylcellulose coating systems plasticized with polyethylene glycol.* Int. J. Pharm. 112, 191-196 (1994).
38. Hong Yuk S., Jin Lee S., Okano T., Berner B., Wan Kim S. *One-way membrane for transdermal drug delivery systems. I. Membrane preparation and characterization.* Int. J. Pharm. 77, 221-229 (1991).
39. Ibrahim H., Bindschaedler C., Doelker E., Buri P., Gurny R. *Aqueous nanodispersions prepared by a salting-out process.* Int. J. Pharm. 87, 239-246 (1992).
40. Irache J.M., Bergougnoux L., Ezpeleta I., Gueguen J., Orecchioni A.M. *Optimization and in vitro stability of legumin nanoparticles obtained by a coacervation method* Int. J. Pharm. 126, 103-109 (1995).

41. Johnson K., Hathaway R., Leung P., Franz R. *Effect of triacetin and polyethylene glycol 400 on some physical properties of hydroxypropyl methylcellulose free films.* Int. J. Pharm. 73, 197-208 (1991).
42. Kadir R., Barry B.W. *α -Bisabolol, a possible safe penetration enhancer for dermal and transdermal therapeutics.* Int. J. Pharm. 70, 87-94 (1991).
43. Kaura S., Banakan U.V., Galinsky A.M. *A study of the effects of sucrose concentration, lacquer concentration and coating time on the formulation of stable and effective carbenicillin indanyl sodium microcapsules.* Drug Dev. Ind. Pharm. 14(7), 925-937 (1988).
44. Kenneth L. *Estimating the effectiveness of latex coalescing aids.* J. Paint. Tech. 45(576), 51-56 (1973).
45. Kreuter J. *Colloidal Drug Delivery.* Drugs and the Pharmaceutical Sciences. Marcel Dekker, Inc. New York, 1994. Vol. 66 Chapter 5. Pp 219 – 342.
46. Labouret A., Thioune O., Fessi H., Devissaguet J., Puisieux F. *Application of an original process for obtaining colloidal dispersions of some coating polymers. Preparation, characterization, industrial sale-up.* Drug Dev. Ind. Pharm. 21(2), 229-241 (1995).
47. Lehmann K. *Acrylic latices from redispersable powders for peroral and transdermal drug formulations.* Drug Dev. Ind. Pharm. 12(3), 265-287 (1986).
48. McGinity J.W. *Aqueous polymeric coatings for pharmaceutical dosage forms.* Marcel Dekker Inc. USA .1997 chapter 1. Pp 11-18.
49. Otero E. F.J., Anguiano I.S., García G.N., Vila J.J.L., Blanco M.J. *Oral bioavailability of naproxen- β -cyclodextrin inclusion compound.* Int. J. Pharm. 75, 37-44 (1991).
50. Parera-Morell J.L., Contreras-Claramonte M.D., Perera Vialard A. *Validation of a release diffusion cell for topical dosage forms.* Int. J. Pharm. 137, 49-55 (1996).
51. Peeters R., Kinget R. *Film-forming polymers for colonic drug delivery : I. Synthesis and physical and chemical properties of methyl derivatives of Eudragit S.* Int. J. Pharm. 94, 125-134(1993).
52. Pfister W.R., Hsieh D.S.T. *Permeation enhancers compatible with transdermal drug delivery systems. Part I : Selection and formulation considerations.* Pharm. Tech. 9, 132-140 (1990a).
53. Pfister W.R., Hsieh D.S.T. *Permeation enhancers compatible with transdermal drug delivery systems. Part II : System design consideration.* Pharm. Tech. 10, 54-60 (1990b).
54. Popovich N.G., Ansel H.C. *Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems.* 5th edition. Lea & Febiger. Philadelphia. 1990. Pp. 307-346.

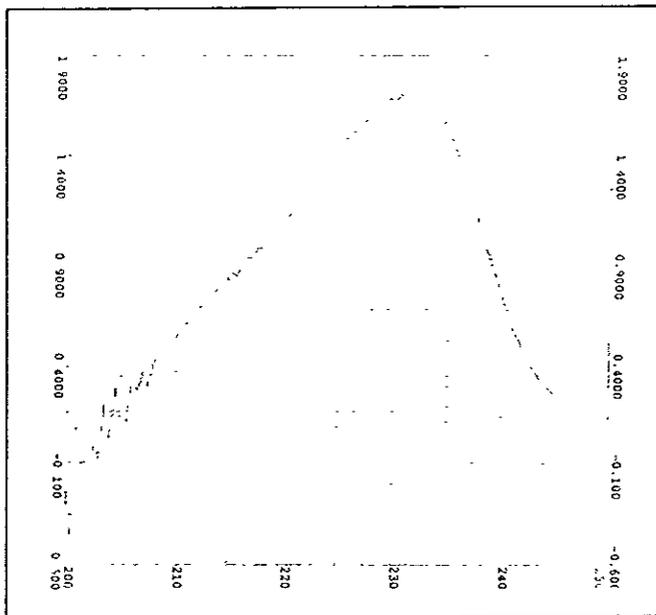
55. Quintanar-Guerrero D., Fessi H., Allémann E., Doelker E. *Influence of stabilizing agents and preparative variables on the formation of poly (D,L-lactic acid) nanoparticles by an emulsification-diffusion technique.* Int. J. Pharm. 143, 133-141 (1996).
56. Quintanar-Guerrero D., Allémann E., Doelker E., Fessi H. *A mechanistic study of the formation of polymer nanoparticles by the emulsification-diffusion technique.* Colloid Polym Sci 275, 640-647 (1997a).
57. Quintanar G.D., Allémann E., Hatem F., Doelker E. *Preparation techniques and mechanisms of formation of biodegradable nanoparticles from preformed polymers.* Drug Dev. Ind. Pharm. (1997b).
58. Quintanar-Guerrero D., Ganem-Quintanar A., Alleman E., Fessi H., Doelker E. *Influence of the stabilizer coating layer on the purification and freeze drying of poli (D,L lactic acid) nanoparticles prepared by an emulsion-diffusion technique.* J. Microencapsulation Vol 15, 107-119 (1998a).
59. Quintanar G.D., Galindo R.S.A., Hernández V.I. Ganem R.A. *Sistemas nanoparticulados aplicados a sistemas cosméticos.* Avances Tecnológicos de Química Cosmética, VIII Congreso Nacional de Química Cosmética. 5, 28-31 (1998b).
60. Rafiee-Tehrani M., Safaii N., Toliat T., Peteri H., Beckert T. *Acrylic resins as rate-controlling membranes in estradiol transdermal unilaminar patch.* 25th International Symposium, 28-29 (1998).
61. Raygoza Trejo Daniel. *Estudio de la liberación del clorhidrato de pseudoefedrina en matrices hidrofílicas de PVA 5222 y su relación con el hinchamiento.* UNAM. FESC. Cuautitlán Izcalli, México. (1995).
62. Rolland A. Pharmaceutical particulate carriers. Therapeutic applications. Drugs and the Pharmaceutical Sciences Vol.61 Marcel Dekker, Inc. New York. 1993 . Pp 367-421.
63. Shah V.P., Tymes N.W., Yamamoto L.A., Skelly J.P. *In vitro dissolution profile of transdermal nitroglycerin patches using paddle method.* Int. J. Pharm. 32, 243-250 (1986).
64. Shan-Yang L., Chau-Jen L., Yih-Yih L. *The effect of plasticizers on compatibility, mechanical properties and adhesion strength of drug-free Eudragit E films.* Pharm. Research. 8 (9), 1137-1144 (1991).
65. Shan-Yang L., Chau-Jen L., Yih-Yih L. *Drug polymer affecting the mechanical properties, adhesion strength and release kinetics of piroxicam-loaded Eudragit E films plasticized with different plasticizers.* J. Contr. Release, 33, 375-381 (1995).
66. Shun L., Feld K.M., Kowarski C.R. *Preparation and evaluation of Eudragit acrylic resin for controlled drug release of pseudoephedrine hydrochloride.* Drug Dev. Ind. Pharm. 17(12), 1655-1683 (1991).

67. Sinko C.M., Amidon G.L. *Plasticizer-induced changes in the mechanical rate of response of film coatings : an approach to quantitating plasticizer effectiveness.* Int. J. Pharm. 55, 247-256 (1989).
68. Suh H., Jun H.W. *Physicochemical and release studies of naproxen in poloxamer gels.* Int. J. Pharm. 129, 13-20 (1996).
69. Sveinsson S.J., Kristmundsdóttir T., Ingvarsdóttir K. *The effect of tableting on the release characteristics of naproxen and ibuprofen microcapsules.* Int. J. Pharm. 92, 29-34 (1993).
70. Valentac C., Almasi-Szabo I. *In vitro diffusion studies of ketoprofen transdermal therapeutic systems.* Drug Dev. Ind. Pharm. 21(15), 1799-1805 (1995).
71. Wade A., Weller P.J. *Handbook of pharmaceutical excipients.* 1994. 2 edición. Amer. Pharm. Ass: Washington and pharmaceutical Press. London.
72. Walters K.A. *Percutaneous absorption and transdermal therapy.* Pharm. Tech. 3, 30-42 (1986).
73. Wang C.C., Zhang G., Shah N.H., Infeld M.H., Malick A.W., McGinity J.W. *Influence of plasticizers on the mechanical properties of pellets containing Eudragit RS 30 D.* Int. J. Pharm. 152, 153-163 (1997).
74. Wu C., McGinity J.W. *Non-traditional plasticization of polymeric films.* Int. J. Pharm. 177, 15-27 (1999).

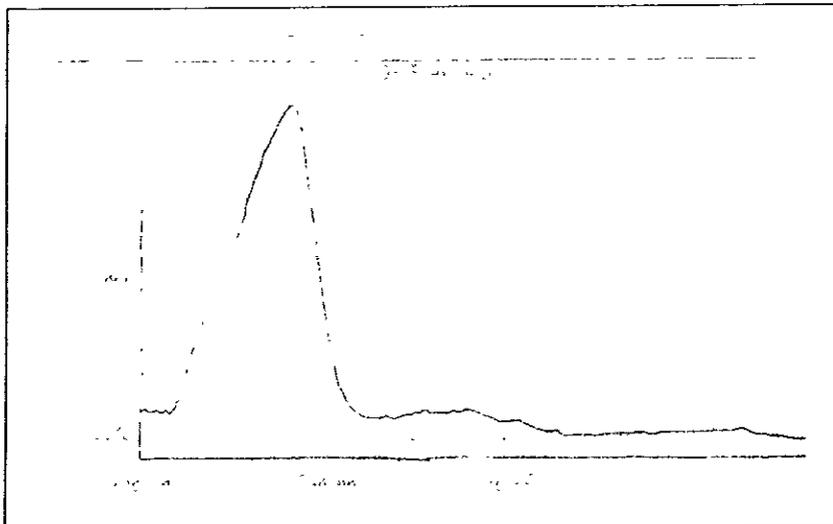
ANEXOS

ANEXO I. RESULTADOS DE LOS BARRIDOS

1. Naproxen en Pluronic F-127 (PF-127) 3% (p/v)

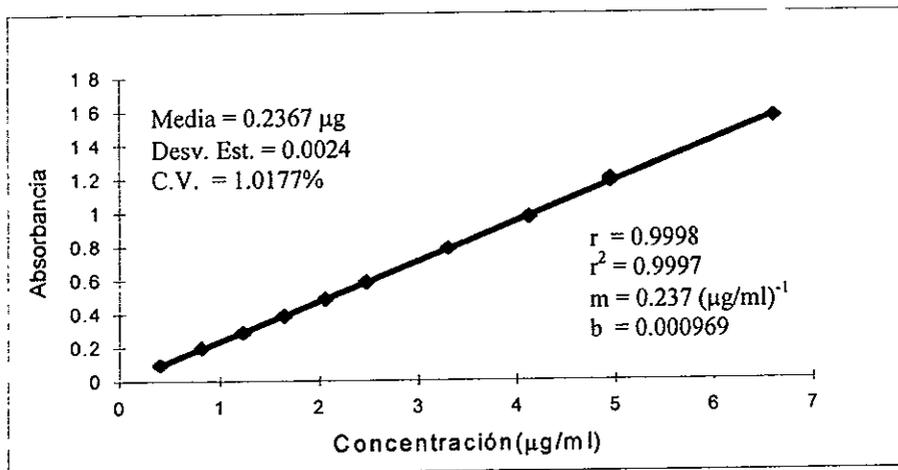


2. Naproxen en Metanol (MetOH)



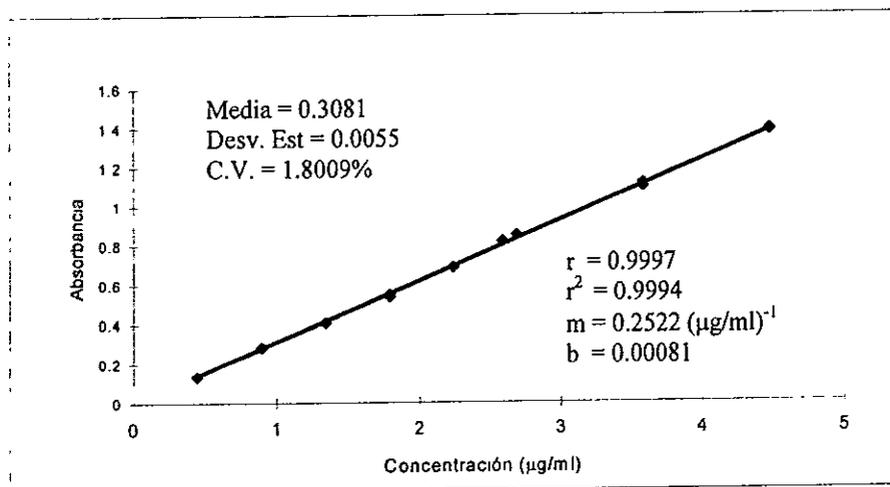
ANEXO II. CURVAS DE CALIBRACIÓN

1. Naproxen (N) en soln. 3% de Pluronic F-127 (p/v) $\lambda = 232 \text{ nm}$



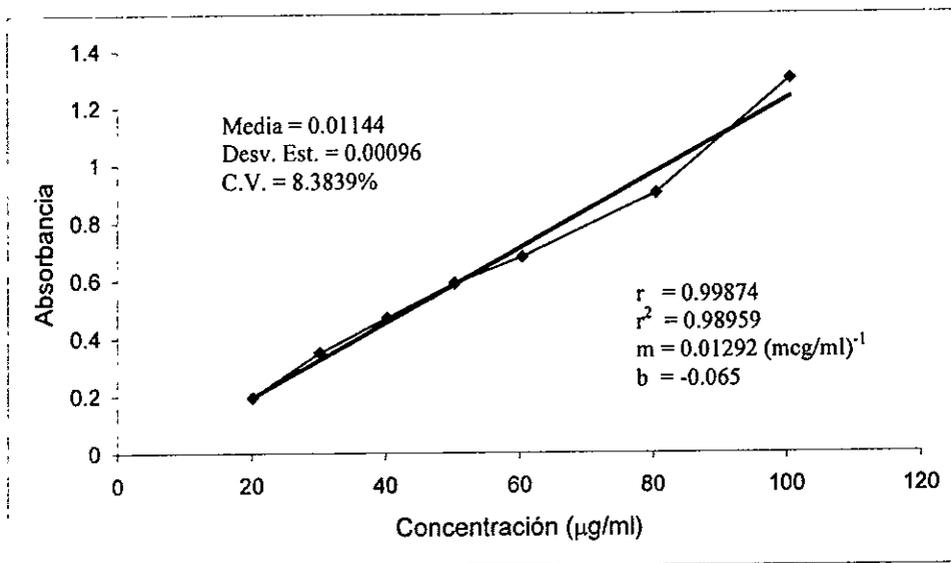
Curva de calibración del N en PF-127 (3%p/v)

2. Naproxen en Metanol $\lambda = 232 \text{ nm}$.



Curva de calibración del N en metanol

3 PVAL (4/88) por el método yodométrico $\lambda = 640\text{nm}$



Curva de calibración del PVAL (4/88)

A cada una de las curvas se les realizó la prueba de **t para el intercepto**, se planteo la siguiente hipótesis:

H_0 : no hay evidencias estadísticas de que intercepto sea diferente a cero. $b = 0$

H_1 : hay evidencias estadísticas de que intercepto sea diferente de cero. $b \neq 0$

No se rechaza H_0 si $t_{\text{experimental}} < t_{\text{teórica}}$

Tabla X Prueba de t de student para el intercepto de las tres curvas de calibración

Curva	intercepto	n	media	t experimental	t teórica ($\alpha/2, gl_{n-2}$)	resultado
N en PF-127	0.000969	10	0.2367	0.5281	2.306	No se rechaza H_0
N en MetOH	0.00081	8	0.3081	0.4767	2.447	No se rechaza H_0
PVAL	-0.065	7	0.01144	1.059	2.571	No se rechaza H_0

En todas las curvas $t_{\text{experimental}} < t_{\text{teórica}}$, de manera que no se rechaza la hipótesis nula ($b = 0$), por lo que decimos que la ordenada al origen no difiere significativamente de cero y se considera que la recta de regresión pasa a través del origen.

ANEXO III. COMPILACIÓN DE LOS RESULTADOS EN TABLAS

1. Talla de las NP

Lote	tiempo(días)	talla(nm)
NP sin N	1	177
	24	1990
A	1	147
	2	213
	8	532
B	1	242
	32	1070
C	1	203
	8	1070
D	1	259
	8	864
	32	7900

2. Propiedades Mecánicas

En esta evaluación se determinó la fuerza tensil y el porcentaje de elongación.

a) Fuerza Tensil

LOTE	FUERZA DE ROMPIMIENTO ¹ (Kg)	ESPESOR ¹ (cm)	ANCHO (cm)	ELONGACION DE ROMPIMIENTO ¹ (cm)	LONGITUD INICIAL (cm)	$\Delta L/L^1$	FUERZA TENSIL ¹ (Kg/cm ²)	s ¹
B	0.516414	0.006858	0.1	0.0866	3.5	0.02476	1.0802	10.82
C	0.114697	0.008722	0.1	0.1513	3.5	0.04323	1.7683	1.76
D	0.042063	0.002879	0.1	0.2301	3.5	0.06574	4.3063	4.31
G	0.030437	0.006943	0.1	6.8426	3.5	1.95503	5.3147	5.31

¹n=3

b) Porcentaje de elongación

LOTE	ELONGACION DE ROMPIMIENTO ¹ (cm)	LONGITUD INICIAL ¹ (cm)	$\Delta L/L$ ¹	PORCENTAJE DE ELONGACION ¹	s ¹
B	0.0866	3.5	0.02476	2.476	0.39
C	0.1513	3.5	0.04323	4.32	1.84
D	0.2301	3.5	0.06574	6.57	0.91
G	6.8426	3.5	1.95503	100.96	0.39

¹n=3

3. Transparencia

Lote	A	B	C	D	E	F	G
muestra	Abs						
1	0.299	0.272	0.178	0.167	0.034	0.037	0.041
2	0.291	0.264	0.179	0.158	0.023	0.040	0.036
3	0.304	0.273	0.181	0.161	0.030	0.033	0.038
σ	0.0066	0.0049	0.0015	0.0046	0.0056	0.0035	0.0025
media	0.298	0.269	0.179	0.162	0.029	0.036	0.038

4 Bioadhesividad

Las lecturas obtenidas utilizando el Tensiómetro de Du Nouy modificado se convirtieron en dinas, utilizando la siguiente ecuación de la recta.

$$Y = 5.593229834^{-3} x + 0.075979101$$

Donde x = dinas

Y = unidades del aparato

Lote	A (dinas/cm ²)	B (dinas/cm ²)	C (dinas/cm ²)	D (dinas/cm ²)	F (dinas/cm ²)	G (dinas/cm ²)
1	802.1	1489.031	6476.289	8461.784	933.8421	5732.9052
2	886.7947	1592.536	6862.094	8057.152	1733.689	6109.3
3		1667.815	6673.894	8264.173	1216.142	5572.9368
media	844.4473	1540.784	6669.192	8259.468	1333.765	5921.1026

5 Cinética de liberación "in vitro" del naproxen a partir de NP

Tiempo(h)	A(μg/cm ²)	B(μg/cm ²)	C(μg/cm ²)	D(μg/cm ²)
0	0	0	0	0
0.5	0	1.5029	1.9006	2.4327
1	1.5029	3.4911	6.6722	10.2509
2	4.2864	8.2627	14.2273	26.1563
3	10.2509	11.0462	17.0107	43.2546
4	12.6367	33.7114	41.2664	59.1600
5	22.5776	38.0853	47.2310	
6	43.0514	46.0380	59.9553	
7	53.5931	60.7505	79.4394	
8	64.7269	52.7978	78.2464	128.3484
22	103.6951	56.3766	119.0122	188.6872
26		57.6048	141.1873	212.9232

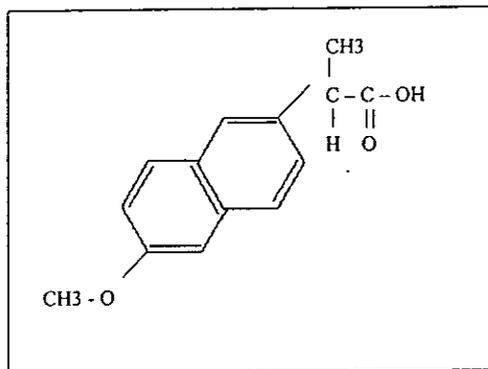
ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA

6 Cinética de liberación del N a partir de NP según el modelo de la raíz cuadrada de Higuchi

TIEMPO (hr ^{1/2})	Q _A (μg/cm ²)	Q _B (μg/cm ²)	Q _C (μg/cm ²)	Q _D (μg/cm ²)
0	0	1.5029	0	0
0.7071	0	3.4911	1.9006	2.4328
1	1.5029	8.2627	6.6722	10.2510
1.4142	4.2864	11.0462	14.2273	26.1564
1.7321	10.2509	33.7114	17.0107	43.2546
2	12.636	38.0853	41.2664	59.1601
2.2361	22.5776	46.0380	47.2310	
2.4495	43.0514	60.7505	59.9553	
2.6458	53.5931	52.7978	79.4394	
2.8284	64.7269	56.3766	78.2464	128.3485
4.6904	103.6951		119.0122	188.6872
4.899	1.50298	57.6048		
5.099	4.28642	1.50298	141.1873	212.9232

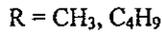
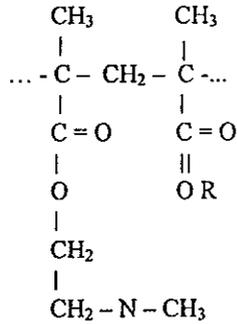
ANEXO IV. ESTRUCTURAS QUÍMICAS Y GENERALIDADES DE LOS MATERIALES UTILIZADOS

a) Naproxen (Clarke E.G.C. et al., 1986)



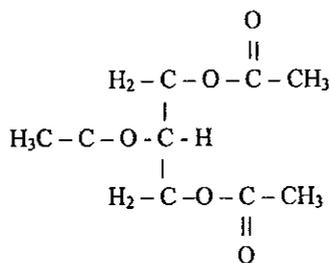
- nombre químico: Acido -(d)-6-Metoxi- α -metil-2-naftalen acético
- formula condensada: C₁₄H₁₄O₃
- peso molecular: 230.25 g/mol
- características: polvo blanco
- solubilidad: 1 en 25 de alcohol y menos de 1 en 10 000 de agua
- pKa: 4.39
- coeficiente de partición (octanol/agua): 1514
- Absorción oral: 100%
- Tiempo de vida media: 12-15h
- Usos: analgésico, antiinflamatorio y antipirético

b) Eudragit E-100 (Baver K.H. et al., 1995)



- nombre químico: Poli (butil metacrilato,(2-dimetil aminoetil)metacrilato, metil metacrilato) 1:2:1
- peso molecular: 150 000 g/mol
- características: gránulos de color amarillento
- Solubilidad: soluble en acetona, alcohol, diclorometano, acetato de etilo y en fluido gástrico (pH 5); insoluble en agua y éter
- densidad: 0.81-.082 g/cm³
- parámetro de solubilidad: 9.7 (cal/cm³)^{0.5}
- Viscosidad: 3-12 mPa s
- Usos: formación de películas

c) Triacetina (Gutiérrez-Roca J.C. et al., 1994; Wade A. et al., 1994)



- nombre químico: 1,2,3-propanotriol triacetato
- fórmula condensada: $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_6$
- peso molecular: 218.03 g/mol
- características: líquido transparente
- Solubilidad: soluble en agua; miscible en etanol, éter y cloroformo
- densidad: 1.158-1.162 g/cm³
- parámetro de solubilidad: 10.7732 (cal/cm³)^{0.5}
- Usos: plastificante