



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN**

**LA AZONA COMO PROMOTOR DE ABSORCION
TRANSDERMICA: PROPIEDADES Y MECANISMO
DE ACCION.**

T E S I S
PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A :
ERENDIRA MARQUEZ MEJIA

ASESOR: DRA. ADRIANA FLORA GANEM RONDERO

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEX.

2001

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis 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.

PAGINACIÓN

DISCONTINUA



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
P R E S E N T E



ATN: 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:

La Azona como promotor de absorción transdérmica: Propiedades y mecanismo de acción.

que presenta 1a pasante: Erendira Marquez Mejia
con número de cuenta: 9237831-3 para obtener el título de :
Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

A T E N T A M E N T E

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 3 de Septiembre de 2001.

PRESIDENTE	M.en F.C. Ma. Eugenia R. Posada Galarza	
VOCAL	Dr. David Quintanar Guerrero	
SECRETARIO	Dra. Adriana Flora Ganem Rondero	
PRIMER SUPLENTE	M.en F.C. Cecilia Hernández Barba	
SEGUNDO SUPLENTE	M.en F.C. Beatriz de Jesús Maya Mongoy	

**El mundo es precioso cuando olvidamos un poco los problemas que tenemos
¡Sólo tenemos que detenernos un poco para admirar y valorar los tesoros que
están a nuestro alcance!**

DEDICATORIAS

A mis padres, mi tía y mi hermana por su apoyo, cariño que me ofrecieron en todo momento, ya que gracias a ellos termine mis estudios y seguiré adelante.

AGRADECIMIENTOS

**A la Dra, Adriana Ganem Rondero por
dedicarme su tiempo y a la oportunidad de
trabajar con ella.**

**A Luis A. González por su apoyo, confianza y cariño
a finalizar lo empezado.
(Algún día al pasar el tiempo.....)**

INDICE

Índice de figuras.....	i
Índice de tablas.....	ii
Índice de abreviaturas.....	iii
1.-Introducción.....	1
2.-Generalidades.....	3
2.1 Características generales de la piel.....	3
2.2 Otras células presentes en la epidermis.....	10
2.3 Apéndices de la piel.....	11
2.4 Formación de la barrera de permeabilidad.....	15
2.5 Composición lipídica.....	19
2.6 Definición de promotor.....	24
2.7 Clasificación de los promotores.....	26
2.8 Clasificación de los promotores de acuerdo a sus características orgánicas e inorgánicas.....	27
3.-Azona.....	32
3.1 Propiedades fisicoquímicas.....	32
3.2 Análogos de Azona.....	34
3.2.1 Derivados de lauramida hexametileno.....	34
3.2.2 Derivados azaciclohexanona.....	35
3.2.3 Derivados ciclohexanona.....	35
3.2.4 Otros derivados.....	37
3.3 Mecanismo de acción de Azona y análogos.....	38

3.4 Modelos empleados en estudios de permeación.....	53
3.4.1 Valoración de la permeabilidad de la piel (<i>in vitro</i> o <i>in vivo</i>).....	53
Discusión.....	72
Conclusiones.....	74
Referencias.....	75

INDICE DE FIGURAS

Fig. 1. Estructura y organización histológica de la piel.....	5
Fig. 2. Representación esquemática de la evolución de las células epidérmicas.....	7
Fig. 3. Representación esquemática de la piel y sus anexos.....	12
Fig. 4. Apéndices de la piel.....	14
Fig. 5. Estructura esquemática de la célula cornea y origen químico de sus diferentes constituyentes.....	16
Fig.6. Distribución de la actividad farmacológica A ₁ , antibióticos; A ₂ , macrolidos antibióticos; B, diuréticos; C, antihipertensivos; D, analgésicos antipiréticos; E, tranquilizantes;F, hipnóticos sedantes; G, antiépilépticos,Narcóticos analgésicos; I, antihistamínicos;J, antidepresivos; K, vasodilatadores.....	29
Fig. 7. Localización del promotor. I, solventes; II, incremento para compuestos hidrofilicos; III, incremento para compuestos hidrofóbicos.....	30
Fig. 8. Estructura de la Azona.....	33
Fig. 9. Derivados Lauramida hexametileno.....	34
Fig. 10. Derivados de azacicloalcanona.....	36
Fig. 11. Derivados de ciclohexanona.....	37
Fig. 12. Modelo detallado de los lípidos de la bicapa del dominio intercelular del SC.....	41
Fig. 13. Incremento de la fluidez por el ácido oléico en los lípidos intercelulares.....	42

Fig. 14. Efecto del dimetilsulfoxido en la permeabilidad del SC.....	43
Fig. 15. Rutas de penetración de los fármacos a través del SC.....	45
Fig. 16. Cambio de fluidez de la estructura lipídica del SC ocasionado por moléculas de Azona.....	48
Fig. 17. Superficie del Potencial Electroestático de la Azona.....	49
Fig. 18. Interacción de la Azona y el derivado N-0915 con las ceramidas del SC.....	50
Fig. 19. Celda de difusión vertical tipo Franz.....	58

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Variación anatómica de la composición y cantidad de lípidos humanos de la piel de un adulto.....	20
Tabla 2. Composición porcentual lipídica del SC.....	24
Tabla 3. Evaluación de las características orgánicas e inorgánicas.....	28
Tabla 4. Compuestos investigados en combinación con Azona.....	39
Tabla 5. Trabajos relevantes donde se ha ocupado Azona.....	60

INDICE DE ABREVIATURAS

AO	Acido oleico
Å ²	Armstrong cuadrados
SA	Acido salicilico
B17B	Betametasona 17-benzoato
DSC	Calorimetría diferencial
HPLC	Cromatografía de líquidos de alta resolución
DOPA	Dehidroxifenilalanina
DPAIPD	Dimetilamino propanol
DMF	Dimetilformamida
DPPC	L-α dipalmitil fosfatidilcolina
DMI	Dimetilisorbide
DMSO	Dimetilsulfóxido
DDAA	Dodecil, N-dimetilamina acetato
dlp	Dodecil-pirroglutamato
FTIR	Espectroscopia Infrarojo
SC	Estrato Córneo
5-FU	5-Fluororacilo
°C	Grados centrigrados
TDD	Liberación Transdermal
6-MP	6-Mercaptopurina
μ	Micras
μm	Micrómetros
mg	Miligramo
ml	Mililitro
mm	Milímetros
mmHg	Milímetros de mercurio
IPM	Miristato de isopropil
m	Molar

DDE	N-dodeciletanolamina
DMEA	N-dodecil-N-(2-metoxietil)acetamina
DMEI	N-dodecil-N-(2-metoxietil)isobutiramida
DPI	N-dodecil-2-piperidona
DPY	N-dodecil-2-pirrolidona
NMP	N-metil-2-pirrolidona
ND	2-(1-nonil)-1,3-dioxolano
wt	Peso
w/w	Peso / peso
2P	2-pirrolidona
PG	Propilenglicol
S	Solketal
MPL	Tartrato de metroprolo
UV	Ultra violeta
v/v	Volumen / volumen

1. INTRODUCCION

La piel no es una simple envoltura del cuerpo, es una frontera activa que se interpone entre el organismo y el medio ambiente. No solo controla la perdida de fluidos valiosos evita la entrada de sustancias extrañas, nocivas, radiaciones y actúa como un cojín frente a golpes mecánicos sino que también regula perdida de calor y trasmite los estímulos que le llegan.

La piel es, sin embargo, más o menos permeable a las sustancias químicas y puede en determinadas ocasiones, franquear el paso a compuestos, medicamentos que provoquen la aparición de efectos terapéuticos o tóxicos locales o sistémicos.

La determinación de la actividad farmacológica pone en evidencia la importancia de los excipientes en los procesos de liberación y absorción de los principios activos, así como es posible, mediante su elección racional, aumentar la acción de los fármacos, tanto del punto de vista de la duración como de la intensidad.

En la terapia local, a menudo es necesario el paso de los principios activos a las estructuras cutáneas profundas y en este caso es importante que la concentración en los tejidos bajo la zona de aplicación sea elevada para obtener

la acción deseada. Por el contrario, la absorción sanguínea debe ser tan pequeña como sea posible con el fin de evitar la aparición de efectos generales.

Prototipos de sistemas transdérmicos han demostrado incrementos sustanciales en la penetración de fármacos a través de la piel humana, incluyendo morfina, nicotina, progesterona, estradiol, etc.

Un beneficio importante es el poder ejercer su acción terapéutica dentro del organismo al ser administrado por vía tópica, ya sea de manera local o sistémica sin ser destruidos por efecto del primer paso hepático.

En la utilización de promotores en la absorción cutánea se han realizado investigaciones con Azona la cual se ha probado en estudios de permeación *in vitro* de fármacos, a través de mucosa oral o intestinal y tejido epitelial. Este promotor favorece la permeación de fármacos para efecto local y sistémico por incremento temporal de la permeabilidad de la piel o membranas epiteliales.

2. Generalidades.

2.1 Características generales de la piel.

La piel, revestimiento de protección por excelencia, está sometida continuamente a agresiones que tienen su origen en los agentes físicos o químicos del medio exterior. La piel es, sin embargo, más o menos permeable a las sustancias químicas y puede, en determinadas ocasiones, franquear el paso a compuestos medicamentosos o nocivos que provocan la aparición de efectos terapéuticos o tóxicos, locales o sistémicos (Rodríguez, 1998).

La piel es un tejido de protección flexible y elástico que recubre toda la superficie del cuerpo y representa aproximadamente 5 % del peso corporal. Desempeña un papel importante en la regulación térmica, en la detección de los estímulos exteriores y en la excreción de materiales de desecho y toxinas y probablemente su principal función es proveer una barrera para la evaporación del agua. Todos los estudios coinciden en que la barrera de permeabilidad se localiza en el estrato córneo (SC) y está constituida por lípidos intercelulares (Bowstra y Bodde, 1995). Podemos decir que la última meta de la diferenciación es la producción del S. C, un proceso más correctamente llamado cornificación o queratinización (Elias, 1990). Como se muestra en la tabla N° 1, el SC está conformado principalmente por: ceramidas, triglicéridos, ácidos grasos y colesterol (Bowstra y Bodde, 1995)

El tegumento está formado por la superposición de 3 capas distintas denominadas: epidermis, dermis (que contiene los vasos sanguíneos y linfáticos y las terminaciones nerviosas), y el tejido subcutáneo graso o hipodermis (Rodríguez, 1998). La piel también posee glándulas sudoríparas y estructuras pilosebáceas que nacen en la hipodermis o en la dermis y cuyos orificios, en la superficie crean zonas de discontinuidad en la epidermis (Fig 1) (Aiache, 1983).

Embebidas en la piel las glándulas sudoríparas ecrinas son glándulas tubulares distribuidas por todo el cuerpo humano. Cada glándula tiene una parte secretora localizada abajo de la dermis en el tejido subcutáneo y un ducto secretor que abre directamente en la superficie de la piel. Estas glándulas producen sudoración y son particularmente numerosas en la palma de la mano (Osborne et al, 1990).

Las glándulas apócrinas producen un olor característico en el cuerpo y están localizadas en la axila. La secreción de esta glándula contiene colesterol, esteroides y sustancias proteínicas, contribuyendo sustancialmente a los lípidos de la piel en la axila, de ahí la importancia de las sustancias desodorizantes y antitranspirantes (Osborne et al, 1990).

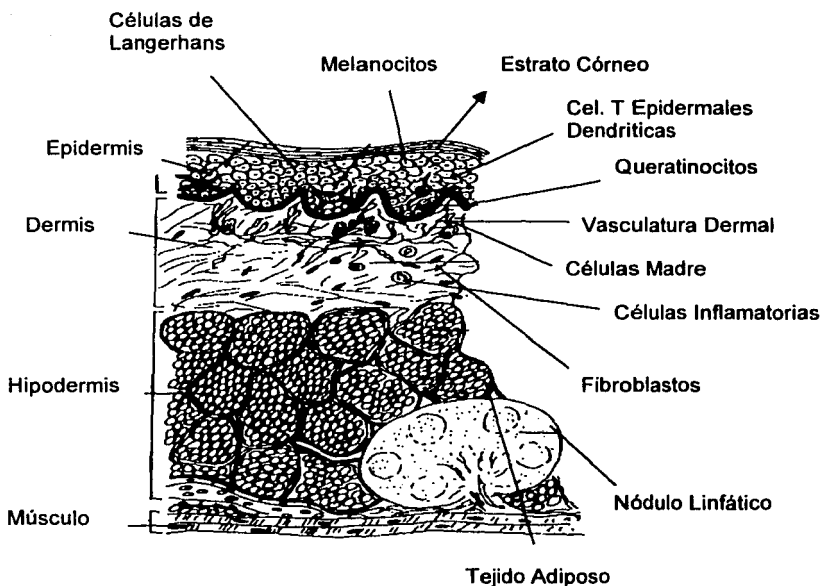


Fig. 1. Estructura y organización histológica de la piel (Lynch, 1990)

La epidermis es un epitelio estratificado de un espesor de 200 μm , cuyas células se diferencian desde el interior hacia la superficie por el proceso de queratinización (Elias, 1989). Pueden distinguirse 2 partes (Fig. 2): los estratos de Malpighi, en contacto con la dermis, y la capa córnea constituida por un conjunto de células muertas queratinizadas (Aíache, 1983). Dentro de la epidermis se encuentran 4 tipos de células con diferentes funciones y orígenes embriológicos: queratinocitos, melanocitos, células de Langerhans y células Merkel (Elias,

1989). Los queratinocitos representan más del 90 % de las células dentro de la epidermis (Lynch, 1990).

La dermis es un tejido conjuntivo fibroide con un espesor medio de 3-5 mm, cuya función es la nutrición de la epidermis. Se distinguen dos capas según la importancia cualitativa y la organización de las fibras de colágeno y elastina. La capa papilar, tejido flojo situado justo debajo de la hipodermis y la capa reticular profunda que es un tejido conjuntivo denso. Los plexos sanguíneos y linfáticos están situados en la zona papilar a una profundidad de 100 a 200 μm . La hipodermis, tejido conjuntivo flojo, contiene numerosos panículos adiposos, así como los glomérulos de las glándulas sudoríparas (Marty y Wepierre, 1983).

Como se muestra en la figura 2 la capa más profunda de la epidermis es la capa basal o estrato germinativo formada por una fila de células cúbicas de 6 μm de lado, apretadas unas contra otras y situadas sobre la membrana basal que separa la dermis de la epidermis. Esta capa conduce a la multiplicación de células y permite la formación del resto de las células (Aiache, 1983).

El punto de contacto de la epidermis con la dermis es la base membranal celular de las células basales. A lo largo de esta superficie están presentes hemidesmosomas, los cuales incrementan la adherencia de las células basales a la epidermis, a la base de la membrana y esta a su vez a la dermis. El plano de contacto entre la epidermis y la dermis es de forma ondulada, incrementando la superficie de contacto y por lo tanto la fijación, Lavker y Sun (1989) distinguieron

dos tipos de células basales, células tallo, que ayudan a anclar la epidermis a la dermis, y unas células vivas que generan la población suprabasal. Las células basales tienen desmosomas conectados alrededor, y como ya se mencionó hemidesmosomas a lo largo de la superficie basal (Elias, 1989).

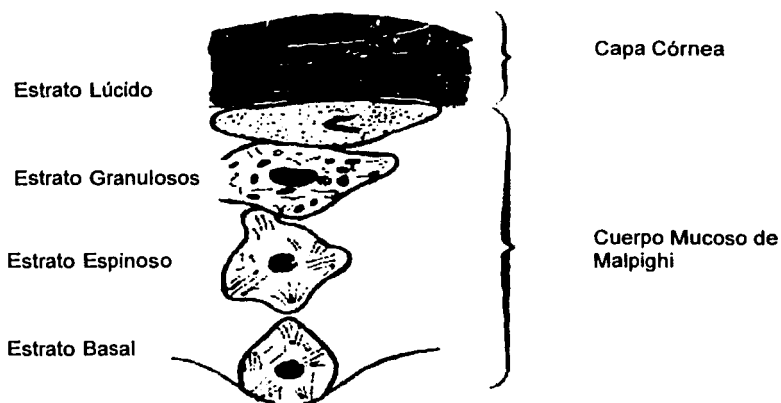


Fig. 2. Representación esquemática de la evolución de las células epidérmicas (Aiache, 1983).

Las células basales tienen usualmente organelos celulares y ribosomas libres, sitio de síntesis de proteínas intracitoplasmáticas. Como resultado de la proliferación de células de la capa basal se origina la diferenciación de células a través de la epidermis, hacia la superficie de la piel (Elias, 1989).

Los queratinocitos son derivados del ectodermo, superficie embrionaria y diferenciada dentro del epitelio estratificado. Las células muertas son constantemente eliminadas de la superficie de la epidermis, siendo reemplazadas por nuevas células generadas en la capa honda. La capa basal es considerada como la mayor fuente renovadora de la epidermis (Elias, 1989).

Las células de la capa basal entran en el estrato espinoso, una capa cuyo espesor varía acorde al espesor total de la epidermis (Elias, 1989). Sus células tienen forma de púas ya que presentan una apariencia espinosa por los numerosos desmosomas o placas de unión de su superficie. Antes se creía que estas eran puentes intercelulares a través de los cuales las tonofibrillas mantenían el tono de la epidermis. Estudios ultraestructurales han revelado que son estructuras laminadas (Wilkinson, 1990).

Conforme las células del estrato espinoso migran hacia la próxima capa, aparecen en su citoplasma numerosos gránulos que se tiñen intensamente con hematoxilina. Estos son gránulos de queratohialina y su presencia caracteriza al estrato granuloso o intermedio (Elias, 1989). Esta capa contiene gránulos basófilos de una sustancia llamada queratohialina (Wilkinson, 1990).

En las últimas etapas de la diferenciación ocurre una abrupta transformación de las células granulares a células cornificadas con pérdida de organelos celulares. En la epidermis densa, la primera célula cornificada se tiñe intensamente con eosina y la capa es llamada estrato lúcido (Elias, 1989) que se

puede encontrar únicamente en la piel de las palmas de las manos y planta de los pies (Wilkinson, 1990).

Las células córneas son poliédricas y planas, sus dimensiones medias son $25\mu/0.5\mu$, están apiladas unas sobre otras (Elias, 1989). Los queratinocitos han perdido sus núcleos y prácticamente todos sus orgánulos y contenido citoplasmático (Wilkinson, 1990). El número de capas celulares del estrato córneo es variable, entre 20 y 30 en la mayoría. Las células más profundas son las más compactas y se adhieren fuertemente unas a otras. El interior de la célula cornificada consiste de filamentos de queratina, la cual parece pálida en porciones. El material de la matriz interfilamentosa demuestra gránulos de queratohialina y se piensa que la función es la agregación de filamentos de queratina en la célula cornificada (Elias, 1989).

Las sustancias hidrosolubles (urea, ácidos orgánicos, aminoácidos, etc.) contenidos en el interior de las células córneas tienen propiedades higroscópicas siendo capaz de retener el agua procedente de la transpiración o del medio exterior (Aiache, 1983).

La membrana que representa el 5% de la célula córnea, es el elemento de protección más eficaz. Resiste a los agentes reductores queratolíticos, a la mayoría de la proteasas, a los compuestos alcalinos y a los ácidos. No sólo está asegurada por puentes disulfuro, sino también por otros enlaces covalentes. La α queratina fibrosa constituye el 50% de la capa córnea (Aiache, 1983).

2.2 Otras células presentes en la epidermis.

Melanocitos, células de Merkel, células de Langerhans, células T epidermales y linfocitos epidermotrópicos representan el remanente de la población de las células epidermales (Lynch, 1990).

Los melanocitos se encuentran distribuidos en medio de los queratinocitos de la capa basal son células de una diferenciación de origen embriológico y funcional. Ellos contienen la enzima tirosinasa capaz de convertir tirosina a dehidroxifenilalanina (DOPA) y después a dopaquinina con la subsiguiente formación del pigmento polímermelanina que se acumula en el melanosoma haciéndolo oscuro (Elias, 1989). Su función es proveer protección contra la radiación UV (Lynch, 1990).

Las células de Merkel pueden ser encontradas en la epidermis, estas se presentan en las células epiteliales y son encontradas en la capa basal. Una característica es la presencia de pequeños gránulos densos en su citoplasma (Elias, 1989). No se ha definido todavía su función, se sugiere que sirven como receptores neurosensoriales (Lynch, 1990).

Las células de Langerhans (constituyen del 3 al 5 % de las células de la epidermis), las células T epidermales y los linfocitos epidermotrópicos son distintas células inmunocompetentes de la población epidermal (Lynch, 1990). Estas

células tienen capacidad limitada de fagocitosis, pero no pueden considerarse como macrófagos funcionales (Wilkinson, 1990).

2.3 Apéndices.

Dentro de los apéndices pueden distinguirse 3 estructuras: los folículos pilosos, las glándulas sebáceas y las glándulas sudoríparas.

Los folículos capilares empiezan su formación con un crecimiento a lo largo de la superficie epidermal. El crecimiento se extiende dentro de la epidermis profunda y tejido subcutáneo (Fig. 3 y 4).

La parte honda del folículo capilar ésta cortada en 2 partes por un tejido conectivo, la papila capilar, la cual lleva sangre venosa cerrándola activamente dividiendo la matriz celular capilar. Como las células de la matriz se diferencian, numerosas células son empujadas hacia arriba, este movimiento del centro del folículo capilar se realiza dentro del cabello (Elias, 1989)

La estructura del cabello, del centro a la superficie exterior, consiste de la medula, el cortex y la cutícula. El cortex forma la mayor parte del cabello, estas células acumulan queratina en un alto grado. Ellas no mueren abruptamente, en cambio, el núcleo de las células se hace gradualmente denso y más pignótico y eventualmente desaparece.

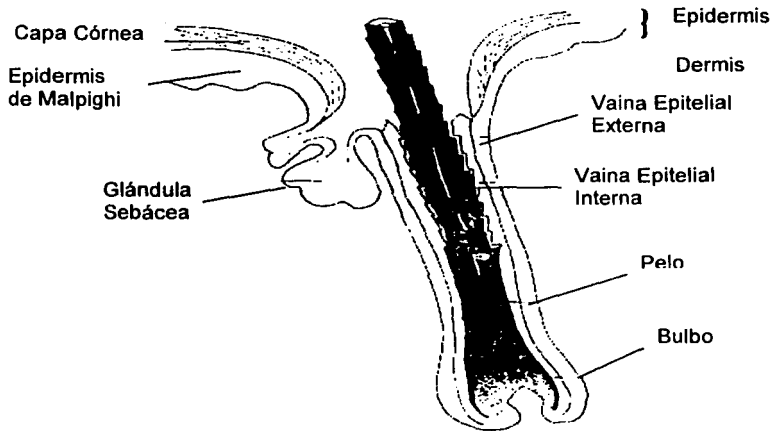


Fig. 3 Representación esquemática de la piel y sus anexos (Aiache, 1983)

Las células se mueven hacia arriba a la matriz del cabello. Próximo está la capa Huxley y adyacente a la capa externa, la capa Henle. Estas células acumulan gránulos de trichialina en su citoplasma en la parte honda de la raíz interna (Elias, 1989).

Las células de la raíz interna se desintegran hacia arriba del folículo capilar y desaparecen cerca del nivel de la glándula sebácea. Después el cabello es establecido en el espacio central del folículo capilar sin una circundante raíz interna. La queratina se esparce entre los queratinocitos en la matriz capilar, son los melanocitos los cuales transfieren pigmentos en la formación de células de pelo y dan el color al cabello. El crecimiento del cabello es cíclico, cada folículo crece y descansa en periodos alternados (Elias, 1989).

Las glándulas sebáceas se vacían directamente dentro del folículo capilar. A la combinación de glándula sebácea y folículo se le llama unidad sebácea. La glándula sebácea es la mayor fuente de lípidos de la superficie de la piel en el humano. Las glándulas sebáceas son definidas en el embrión, remanentes pequeños durante la infancia y haciéndose drásticamente extensas durante la pubertad. Las células sebáceas mudan hacia la periferia de la glándula, donde la síntesis lipídica dentro de la célula se incrementa (Osborne et al. 1990).

La célula se hincha con grasa de 100 a 150 pliegues incrementando el volumen celular, el entorno celular se rompe expeliendo su contenido dentro del conducto secretor de la glándula como sebo, finalmente este pasa a través del folículo polisebáceo y es depositado dentro de la región del tallo del cabello.

La síntesis y descarga del contenido lipídico en la glándula sebácea requiere de 3 semanas. Sin embargo, la cantidad de sebo encontrada en la piel depende de la velocidad de flujo de sebo producido en la glándula sebácea (Osborne et al. 1990).

Así, después de una limpieza cuidadosa de la piel, el contenido de sebo en el reservorio folicular aparecerá con una velocidad constante en un periodo de varias horas hasta la cantidad de sebo normal presente en la superficie de la piel.

Después la piel recuperará los niveles originales de sebo, esto es un proceso de pérdida normal alcanzando un equilibrio con el proceso de reengrasamiento y no incrementa adicionalmente la concentración de sebo observado. Áreas menos ricas en glándulas sebáceas pueden esperar una velocidad de reengrasamiento lenta (Osborne et al. 1990).

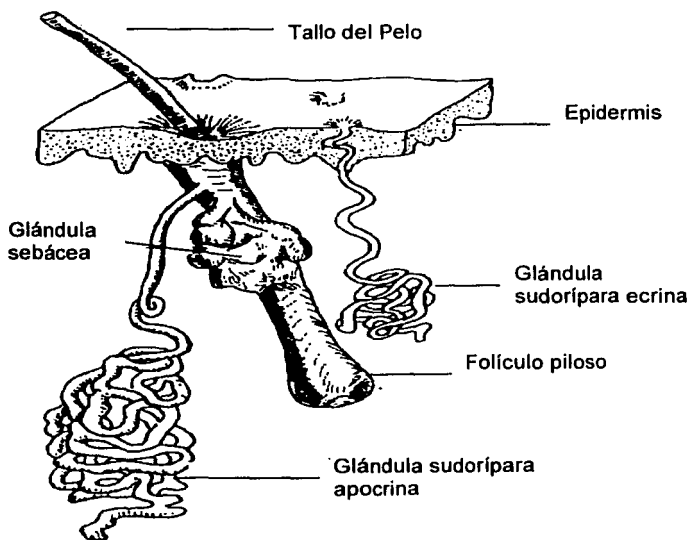


Fig. 4. Apéndices de la piel (Aiache, 1983)

Una vez en la superficie de la piel, el sebo tiene modificaciones químicas por microorganismos en la unidad polisebácea y mezclándose con los lípidos de origen epidermal. El término sebo es más reservado describiéndose el contenido lipídico en la glándula sebácea, y el término superficie lipídica es usado describiendo la mezcla lipídica en la superficie de la piel (Osborne et al. 1990).

2.4 Formación de la barrera de permeabilidad.

Investigaciones modernas en biología molecular abarcan 4 eventos celulares distintos que ocurren durante el proceso de la cornificación, incluyendo a) la queratinización: síntesis de la principal proteína fibrosa de queratinocito; b) deposición de queratohialina asociada con la síntesis de proteínas ricas en histidina o filigrina, c) formación de una cubierta alrededor del corneocito, compuesto de dos o más precursores proteínicos y, d) la generación de lípidos neutros en el dominio intercelular, resultado de la secreción de distintas estructuras llamadas cuerpos lamelares (Fig. 5).

Si bien el rol de estos componentes no ha sido completamente elucidado, se piensa que actúan como protectores del SC, proveyendo una rígida estructura para las células cornificadas, como tarima de inserción para filamentos de queratina y brindando una alta resistencia para los químicos externos. Adicionalmente en conjunto con los lípidos extracelulares, la periferia puede

regular selectivamente la permeabilidad del agua de la célula cornificada (Elias, 1990).

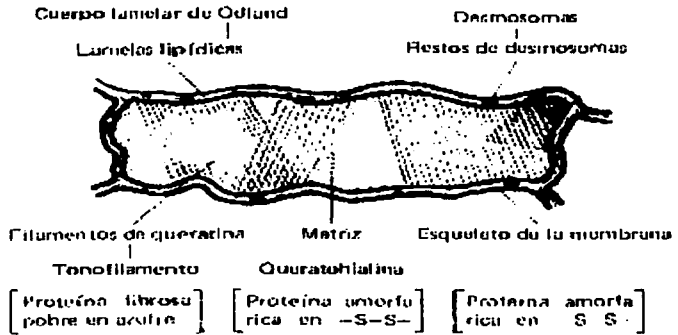


Fig. 5. Estructura esquemática de la célula cornea y origen químico de sus diferentes constituyentes (Aiche, 1983)

Las células de Malpighi sintetizan elementos específicos de naturaleza proteica: (tonofibrillas, gránulos de queratohialina) o lipídica (cuerpos lamelares de Odland). Las tonofibrillas son proteínas fibrosas pobres en azufre y organizadas en filamentos de 100 Å de diámetro. Los gránulos de queratohialina contienen proteínas ricas en azufre (Elias, 1990).

Aunque ambas proteínas filamentosas de queratina y derivados de queratohialina, son los mayores productores de la diferenciación epidermal, su función tampoco ha sido bien definida (Elias, 1990).

El complejo filamento-matriz imparte a la célula cornificada estructura e integridad química, actuando como filtro para las radiaciones UV, y actúa como esponja para la absorción de agua y otras pequeñas moléculas hidrofóbicas. El interior de la célula cornificada representa también un camino potencial o reservorio para sustancias que transitan por el SC (Elias, 1990).

Un fenómeno importante es señalar la aparición de un importante número de gránulos lipídicos en el estrato granuloso. Dichos gránulos también denominados cuerpos lamelares de Odland o "gránulos recubridores de membrana", están llenos de lípidos organizados en una doble capa que se representa en forma de lamelas de 20 Å de espesor (Aiache, 1983). Estos gránulos, tienen un diámetro de 0.2 a 0.3 μm , de forma ovoide, secretores, considerados los actores centrales en la formación de la capa intercelular. Los cuerpos lamelares parecen contener 3 tipos de materiales: primero, azúcares en forma de glicosfingolípidos y posiblemente glicoproteínas; segundo, esteroles libres y fosfolípidos; tercero, una selectiva formación de enzimas hidrolíticas posiblemente encargadas de la degradación de materiales intercelulares (Elias, 1990).

Los cuerpos de Odland migran hacia el interior de SC, ocurriendo cambios morfológicos y reacciones histoquímicas de la materia secretada, membranas largas y planas reemplazan la iniciación de la materia secretada (Elias, 1990).

Al final de la diferenciación en la interfase entre el estrato granuloso y el estrato córneo los cuerpos de Odland funden su membrana con la membrana celular y liberan su contenido lipídico al espacio intercelular generando una expansión del compartimento intercelular, constituyendo del 10 al 40 % del volumen total de este tejido. Así la secreción es uno de los 2 eventos celulares asociados con la exocitosis de los cuerpos lamelares, ocurriendo también fusión y empalme de organelos membranosos dentro de la membrana plasmática, comportándose como reservorio de área superficial y explicando la marcada capacidad de retención de agua del SC (Elias, 1990).

Una familia de lípidos, enzimas catabólicas, incluyendo esteroides sulfatados, esfingomielinas, fosfolipasa A, lipasa ácida y posiblemente glicosidasas contribuyen a la última degradación de residuo de los lípidos polares (glicoesfingolípidos, fosfolípidos y sulfato de colesterol) formando la bicapa membranosa. Los lípidos liberados se organizan en lamelas alrededor de los corneocitos constituyendo de ésta forma la barrera de permeabilidad. La capacidad de la epidermis en la síntesis de lípidos responde a los requerimientos de la barrera (Elias, 1990).

Siendo la epidermis el sitio de síntesis de esteroides conteniendo cerca del 30 % de la esterologénesis total, ambas síntesis esteroides epidérmicas y ácidos grasos son estimulados por la perturbación de la barrera (Elias, 1990).

Por su parte las enzimas de los lisosomas se liberan y destruyen a los gránulos celulares, salvo las tonofibrillas y la queratohialina. Una parte de los lípidos producto de hidrólisis y de los metabolitos solubles en agua permanecen incluidos en las células. Las proteínas globulares de los glóbulos de queratohialina se liberan, se organizan alrededor de los filamentos de α queratina que proviene de la asociación de las tonofibrillas formando algunos enlaces disulfuro y se asocian entre ellas formando numerosos enlaces de la misma naturaleza, constituyendo una red de proteínas insolubles extremadamente densa y compacta.

2.5 Composición lipídica.

Los lípidos del SC poseen en general cadenas hidrocarbonadas saturadas de 16 o más átomos de carbonos, las cuales son capaces de empaquetarse de manera compacta dentro de la estructura de la bicapa (Aungst, 1995).

Diversos estudios con modelos membranales lipídicos sugieren que el empaquetamiento de las estructuras lipídicas de cadenas hidrocarbonadas saturadas puede verse interrumpido por la incorporación de cadenas hidrocarbonadas cortas saturadas o con ramificaciones, así como, por compuestos insaturados como el ácido oléico. Esto mismo se aplica al empaquetamiento de los lípidos intercelulares del S.C (Aungst, 1995)

TABLA 1. Variación anatómica de la composición y cantidad de lípidos de la piel humana de un adulto (Osborne et al. 1990).

COMPOSICIÓN % WT	FRENTE	MEJILLA	PECHO	ESPALDA	COSTADO	BRAZO	PIERNA
Triglicéridos	30.3	30.9	32.7	34.5	39.2	30.7	24.2
Diglicéridos	2.3	2.9	2.3	2.7	1.9	1.5	1.8
Ácidos grasos libres	24.1	22.4	28.1	24.9	23.4	36.4	37.8
Esteres de cera	27	24.3	21.7	21.9	17.7	15.8	12.9
Escualeno	12.3	13.5	10.7	10.7	8.5	6.9	8.2
Colesterol	1.2	2.0	1.6	2.1	3.9	4.1	9.4
Esterol de colesterol	2.9	3.9	2.9	3.0	5.3	4.4	7.5
Lípidos totales (g/cm ²)	160	104	59	38	29	30	19

Como se muestra en la Tabla 1 el SC está virtualmente desprovisto de fosfolípidos y es rico en ceramidas, esteroides libres y ácidos grasos libres con pequeñas cantidades de glicolípidos, triglicéridos, esteroides de esterol, sulfato de colesterol e hidrocarburos.

A pesar de la escasez de fosfolípidos, glicoesfingolípidos y sulfato de colesterol, estos aparentes constituyentes pueden organizarse dentro de la bicapa membranosa, posiblemente debido a las propiedades anfipáticas de los esfingolípidos. Los esfingolípidos son bipolares poseyendo una relativa hidrofobicidad, capaz de uniones intermoleculares formando estructuras ordenadas altamente hidrofóbicas resistentes al agua (Elias, 1990).

La cantidad de lípidos epidérmicos es de cerca del 4.4 % del peso seco de la epidermis, donde el SC contiene cerca del 10 % de lípidos del peso total de la matriz intercelular (Menczel, 1995).

No sólo las cadenas de los lípidos exhiben diferentes longitudes y grado de saturación, ellas también contienen numerosas cadenas de carbonos, no común en sistemas biológicos y significantes ramificaciones. Las fracciones lipídicas de sebo humano exhiben estas características (Osborne et al. 1990).

Las glándulas sebáceas son consideradas primariamente, sino exclusivamente, fuente de escualeno. Nocolaidis y Rothman (1955) demostraron que la glándula sebácea contiene un complejo sistema enzimático, el cual es incapaz de terminar la síntesis de colesterol para escualeno.

Por esta razón la fuente de colesterol es claramente epidermal. Esto explica la mayor parte de las diferencias en la anatomía de la superficie lipídica de la piel. La frente, la cual contiene 400 a 800 glándulas sebáceas por centímetro cuadrado es rica en escualeno y pobre en colesterol, esto es porque la superficie de la piel de la frente es de origen seboso. A la inversa, la superficie lipídica de la piel de las piernas es alta en colesterol (9.4 %) y baja en escualeno (6.2 %) porque hay una reducción de sebo (Osborne et al. 1990).

Kligman (1971) muestra que el *Corinebacterium acnes*, el cual habita en el canal folicular es el responsable de la hidrólisis, produciendo triglicéridos originados en el sebo libre de los ácidos grasos.

Variaciones en la cantidad de la bacteria en diferentes individuos son usadas para explicar porque comparaciones entre individuos exhiben dramáticas

diferencias en la cantidad de ácidos grasos en la superficie de la piel (Osborne et al. 1990).

Una reacción de hidrólisis es la fuente de uno de los componentes estructurales de la epidermis lípida. La enzima esfingomielina hidroliza la esfingolina a ceramida y fosforilcolina. Esta enzima degrada los fosfolípidos antes de que la célula pase a la capa granular de la epidermis dentro del SC. Las ceramidas son el principal componente de los lípidos de la capa intercelular encontrándose entre la diferenciación terminal de las células de SC. El otro producto de hidrólisis, fosforilcolina, no llena los espacios de SC; más bien, el fósforo es reabsorbido y reutilizado por la epidermis. Esta es una explicación del porque la superficie lípida de la piel es escasa en fosfolípidos (Osborne et al. 1990).

El análisis de los ácidos grasos de ceramidas muestra la presencia de ácido linoléico, un ácido graso esencial insaturado. Son básicamente 6 las ceramidas encontradas en el SC. Predominan los esfingolípidos, en una composición del 35 al 45 % del dominio intercelular. Los esfingolípidos son amidas de ácidos grasos unidos a esfingosina y estos son conocidos como ceramidas y glicosilceramidas (Menczel, 1995).

Otros lípidos principales son esteroides y ácidos grasos, estos junto con las ceramidas, constituyen casi todos los lípidos del SC. Los esteroides incluyen colesterol, colesterol sulfato y colesterol glucósido (Menczel, 1995).

Como se muestra en la Tabla 2, diversas evidencias indican que la cantidad de colesterol es 20 a 25 % del peso total de los lípidos, jugando un papel crítico para la función de la barrera y la adhesión celular. Cabe mencionar la presencia de 7-dehidrocolesterol, precursor fotoquímico de la esencial vitamina D₃, los ácidos grasos libres, triglicéridos, etc. El segundo nivel de la barrera lo constituye la integridad proporcionada por esfingolípidos polares, actuando sinérgicamente con el colesterol polar (Menczel, 1995).

Se han detectado cantidades de andrógenos en la superficie lipídica de la piel; sin embargo, la cantidad de estos esteroides es demasiado pequeña.

Hidrocarburos parafínicos también aparecen en el sebo original. Su presencia está relacionada con la dieta (Osborne et al. 1990).

La influencia de la dieta en los lípidos de la piel es otro factor que se adiciona a la complejidad química de la superficie lipídica de la piel. Causa rápidamente un 50 % de reducción en la síntesis de ácidos grasos, esterés de cera y triglicéridos no influyendo en la producción de escualeno (Osborne et al. 1990).

Tabla 2. Composición porcentual lipídica del SC (Wertz y Downing, 1989).

LÍPIDO	CERDO (% W/W)	HOMBRE (% W/W)
Esterol-Colesterol	1.7	10
Triglicéridos	2.8	0.0
Acidos grasos	13.1	9.1
Colesterol	26	26.9
Ceramida 1	4.1	3.2
Ceramida 2	16.7	8.9
Ceramida 3	6.9	4.9
Ceramida 4	4.4	6.1
Ceramida 5	4.5	5.7
Ceramida 6	7.6	12.3
Glucocilceramidas	1.0	0
Sulfato de colesterol	3.9	1.9
Otros	5.7	11.1

2.6 Definición de promotor

La piel constituye una vía de administración potencial sobre todo para aquellos principios activos susceptibles de sufrir algún tipo de degradación al ser administrados por vía oral. Sin embargo como ya se explicó anteriormente, el flujo de los fármacos a través de éste órgano suele verse dificultado principalmente por la presencia del estrato corneo, el cual constituye la principal barrera para la penetración de sustancias exógenas. Una solución para este problema es incorporar incrementadores de penetración, aceleradores o promotores dentro de los dispositivos transdérmicos ó productos dermatológicos (Barry, 1991).

Tales sustancias poseen idealmente la única propiedad de reducir reversiblemente la barrera de resistencia de la capa cornea, permitiendo que el fármaco alcance las capas más internas, y si es el caso, llegue a circulación a una concentración y en un tiempo tal, que se obtenga el efecto terapéutico deseado. Todo esto por supuesto sin provocar daño celular (Barry, 1991)

Barry (1983) y Hadgraft et al. (1993) enlistan los atributos deseables para los promotores de penetración como sigue:

- a) El material debe ser farmacológicamente inerte o no poseer acción en los sitios receptores de la piel o en el cuerpo en general.
- b) No debe ser tóxico, irritante o alergénico.
- c) Después de su aplicación, el inicio de la acción debe ser inmediata y la duración debe ser predecible.
- d) Cuando el material sea removido de la piel, el tejido debe recuperar inmediata y completamente su propiedad normal de barrera.
- e) La función de barrera de la piel debe verse reducida en una sola dirección.
- f) El promotor debe ser química y físicamente compatible con los demás componentes del sistema.
- g) El material debe extenderse bien en la piel y ser cosméticamente aceptable.
- h) Poder ser formulado en lociones, suspensiones, cremas, geles, aerosoles y sistemas adhesivos.
- i) Debe ser económico, inodoro, incoloro e insípido.
- J) La sustancia usada debe ser un excelente solvente para los fármacos.

2.7 Clasificación de los promotores.

Los promotores de absorción se pueden clasificar de acuerdo a sus propiedades químicas como sigue (Walter, 1989):

1.-Solventes

-Agua

-Alcoholes (etanol y propanol)

-Alquil metil sulfóxidos (dimetil sulfóxido)

-Pirrolidonas

-Laurocapram (Azone)

-Otros solventes (Propilen glicol (PG), alcohol tetrahydrofurfurílico)

2.-Surfactantes

-Aniónicos: alquilsulfato de sodio

-Catiónicos: etil trimetil bromuro de sodio

-No iónicos: polisorbato (tween brij, aril éter, poloxámeros)

-Acidos grasos: ácido oleico

-Sales biliares: taurocolato de sodio y glicolato de sodio

3.-Otros:

-Urea

-N, N dimetil meta toluamida

-Tioglicolato de calcio

-Agentes anticolinérgicos

2.8 Clasificación de los promotores de acuerdo a sus características orgánicas e inorgánicas (Hori, 1989).

La relación cuantitativa estructura/actividad para los incrementadores percutaneos ayuda a predecir el potencial del incrementador. Basándose en ello se propone una clasificación de promotores usando el diagrama conceptual estimando el potencial de incremento. Este diagrama fue originalmente descubierto para predecir las propiedades de compuestos orgánicos (Hori, 1989).

Fujita (1954) asigna una evaluación orgánica (o) e inorgánica (i) para los compuestos dependientes de su componente estructural. Esta evaluación está basada en el punto de ebullición. Las propiedades orgánicas dependen de los átomos de carbono y las características inorgánicas dependen de los grupos sustituyentes (Hori, 1989).

La evaluación orgánica resulta de la suma del número de átomos de carbono. Un átomo de carbono es equivalente a 20. Otras evaluaciones orgánicas e inorgánicas de compuestos son calculados usando la tabla 3.

Tabla 3. Evaluación de las características orgánicas e inorgánicas de un compuesto.

SUSTITUYENTE	CARÁCTER INORGÁNICO	SUSTITUYENTE (ANFOTÉRICO)	CARÁCTER ORGÁNICO	CARÁCTER INORGÁNICO
-N-OH, -N-NH-CO-NH-	200	SO	40	110
-CO-NH-	200	-CSOH, -COSH	80	80
=N-NH-, -CO-NH-NH-	210	-CSSH	120	80
-COOH	150	-NCS	90	75
Lactona	120	-NO ₂	70	70
-CO-O-CO-	110	-P<	20	70
-OH	100	-CSSR	130	50
-NH-NH-, -O-CO-O-	80	-CSOR, -COSR	80	50
-N< (carácter amina)	70	-NO	50	50
>CO	65	-O-NO ₂	60	40
-COOR	60	-NC	40	40
>C=NH	50	-O-NO, -SH, >S	40	25
-N=N-	30	-S	50	10
-O-	20	-Cl	40	10
Benceno	15	isocarbon	10	0
Núcleos	10	carbón terciario	20	0
Doble enlace	3	-	-	-
Triple enlace	2	-	-	-

Un ejemplo de cómo se realiza la evaluación orgánica e inorgánica es: el PG tiene 3 carbonos, su evaluación orgánica es 60 [(20)(30)] y contiene un grupo OH (100); la evaluación inorgánica del PG es 200 [(100)(2)].

Podemos dividir en muchas áreas el diagrama algo arbitrariamente y aproximar a la línea de borde. Por lo tanto, podemos predecir las propiedades fisicoquímicas de compuestos orgánicos o su posible estructura usando la Fig. 6.

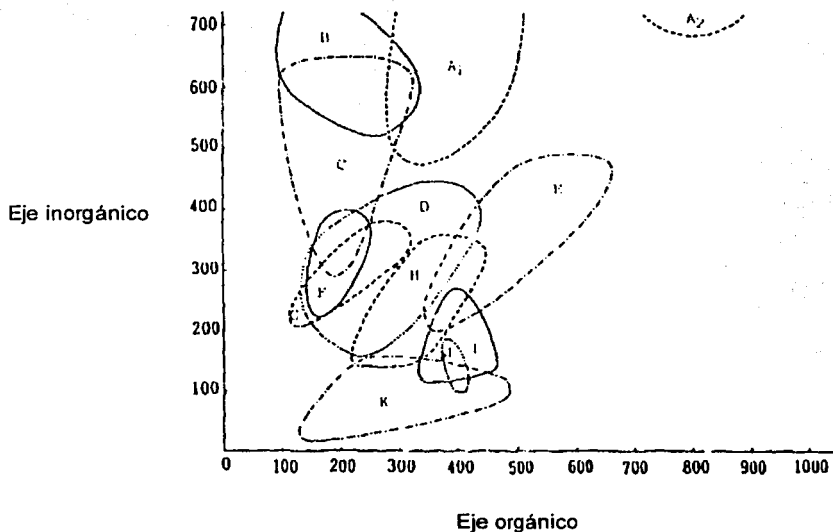


Figura 6. Distribución de la actividad farmacológica A₁, antibióticos; A₂, macrólidos antibióticos; B, diuréticos; C, antihipertensivos; D, analgésicos antipiréticos; E, tranquilizantes; F, hipnóticos sedantes; G, antiepilépticos; H, narcóticos analgésicos; I, antihistamínicos; J, antidepresivos; K, vasodilatadores (Hori, 1989 y Walters, 1989).

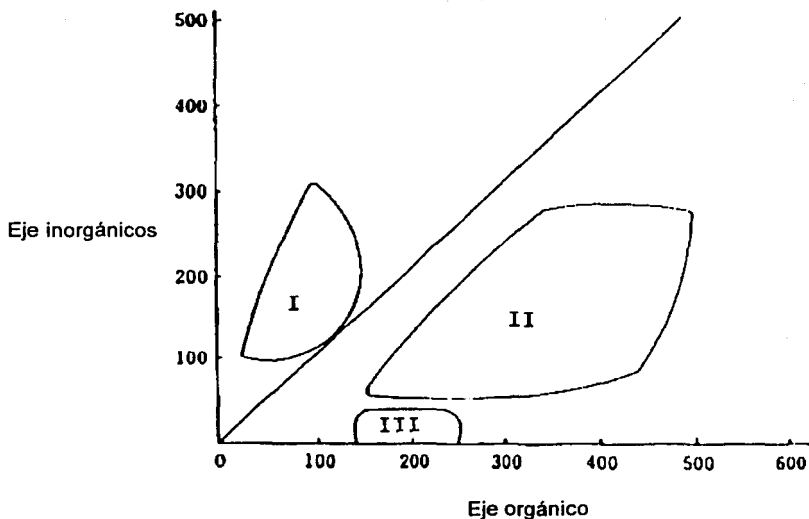


Figura 7. Localización del promotor. I, solventes; II, incremento para compuestos hidrofílicos; III, incremento para compuestos hidrofóbicos (Hori, 1989 y Walters, 1989)

La figura 7, muestra la distribución propuesta para los promotores de acuerdo a sus características orgánicas e inorgánicas.

Este diagrama demuestra incrementos dentro de 3 distintas áreas. Área I la cual contiene DMSO, 2-pirrolodona, y PG son ahora llamados solventes. En un área adyacente a los solventes, la cual contiene sustancias como Azona, ácido oléico y lauril alcohol (Área II), aparece un incremento en la absorción de compuestos hidrofílicos mejor que para fármacos lipofílicos. Además la combinación de

substancias del área I y II incrementa marcadamente la absorción percutanea de fármacos mejor que estando solos. Finalmente, hay muchos incrementadores para compuestos hidrofílicos, pero pocos para compuestos lipofílicos.

Parece ser que substancias que se agrupan cerca del eje de las X en el diagrama (área III) incrementan la penetración de fármacos lipofílicos.

Este diagrama, a pesar de ser empírico basado en la simplificación, puede aclarar el medio ambiente del incremento descubierto, y ayudar a predecir su conducta fisicoquímica (Hori et al. 1989).

3..Azona .

3.1 Propiedades fisicoquímicas

Azona, laurocapram, 1-dodecil hexahidro-2H-azepin-2-ona, forma parte de una serie de amidas cíclicas N-alkuiladas. Patentado en 1976 como un promotor de penetración (Bozena, 1995). Este novedoso promotor promueve de manera efectiva la absorción tanto de fármacos hidrofílicos como lipofílicos, causando la mínima irritación en la piel (Chattaroj y Walker, 1995).

La Azona , cuya estructura se muestra en la figura 8, es una combinación química de pirrolidonas y dimetilsulfóxido (DMSO), es un líquido claro-ambar con una masa molecular de 281.49 Daltons, un punto de fusión de -7°C , un punto de ebullición de 160°C a 0.05 mmHg, el coeficiente de partición octanol/agua es de 6.21, demostrando ser un material extremadamente lipofílico. Es compatible con muchos solventes orgánicos y es un solubilizante excelente para una amplia variedad de fármacos. Puede ser incorporado dentro de diversas formulaciones mostrando un alto grado de estabilidad química y compatibilidad con los excipientes. La mayor ventaja de este compuesto es que puede ser incorporado en bajas concentraciones (del 1 al 5%) con un significativo efecto acelerador (Chattaroj y Walker, 1995 y Hadgraft et al. 1993).

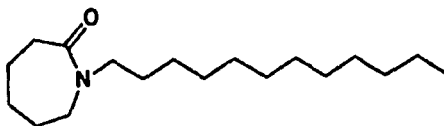


Fig. 8. Estructura de la Azona (Hadgraft, 1996)

Diversos estudios de permeación indican que la Azona es más efectiva cuando se usa en conjunto con un solvente polar tal como el propilenglicol (PG) (Goodman y Barry, 1989). Hoelgaard y Møllgaard (1985), reportan que la Azona incrementa la permeación del PG por sí mismo, indicando que los dos componentes pueden ser transportados a través de algún camino dentro de la piel (Bozena, 1995).

En todos los casos el incremento producido por estos compuestos depende del vehículo, formulación (excipientes), parámetros de solubilidad, nivel de hidratación de la piel, aumento de concentración, modelo (in vivo o in vitro), espesor de la piel, especie, sitio de aplicación, edad, sexo, condición de la piel, etc (Bozena, 1995).

La Azona ha sido uno de los promotores más estudiados. Debido a su efectividad y a la relación estructura-actividad demostrada para ésta y otras sustancias, numerosos esfuerzos se han enfocado al estudio de compuestos con estructuras similares a la Azona. La búsqueda de sustancias aún más efectivas y el gran interés mostrado por esclarecer el mecanismo de acción de la Azona, ha resultado en la modificación de la estructura original de este compuesto al variar la longitud de su cadena hidrocarbonada, el número de miembros del anillo y la naturaleza y número de los sustituyentes (Bozena, 1995).

3.2 Análogos de Azona (Bozena, 1995).

3.2.1 Derivados lauramida hexametileno (hexahidro-1-lauroil-1H-azepina).

Todas las amidas muestran un incremento de penetración en grados variables, dependiendo el modelo y fármaco usado. En general grandes anillos y largas cadenas tienen un mayor efecto promotor (Fig. 9).

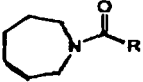
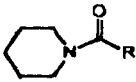
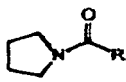
	R	Compuesto
	$-(CH_2)_8CH_3$	1
	$-(CH_2)_{10}CH_3$	2
	$-(CH_2)_{14}CH_3$	3
	$-(CH_2)_8CH_3$	4
	$-(CH_2)_{10}CH_3$	5
	$-(CH_2)_{14}CH_3$	6
	$-(CH_2)_8CH_3$	7
	$-(CH_2)_{10}CH_3$	8
	$-(CH_2)_{14}CH_3$	9

Fig. 9 Derivados Lauramida hexametileno (Bozena, 1995).

3.2.2 Derivados Azaciclo alcanona.

Okamoto y colaboradores (1998) estudiaron análogos de azaciclo alcanona con anillos de 5, 6 y 7 miembros usando piel de cobayos *in vitro* y 6-mercaptapurina como fármaco modelo. Los promotores estudiados incluyen: 1-geranilazacicloheptan-2-ona (10), 1-farnesilazacicloheptan-2-ona (11), 1-geranilgeranilazacicloheptan-2-ona (12), 1-(3,7-dimetiloctil)azacicloheptan-2-ona (13), 1-(3,7,11-trimetildodecilazacicloheptan-2-ona) (14), 1-geranilazaciclohexan-2-ona (15), 1-geranilgeranilazaciclohexan-2-ona (16), 1-geranilazacicloheptan-2,5-diona (17), 1-farnesilazacicloheptan-2-ona (18) y Azona (Fig. 10)

Cabe señalar que los compuestos 13, 16 y Azona muestran una gran irritación primaria señal de eritema y edema después de una aplicación de 24 horas del promotor al 100%. Cadenas hidrocarbonadas muy largas (C_{20} ó más) son menos efectivas. Un incremento en el número de grupos carbonilo en el anillo también causa una reducción en la actividad. No se encontró relación entre el tamaño del anillo y la actividad.

3.2.3 Derivados ciclohexanona.

La absorción de fármacos tiene un incremento significativo por el 2-butilciclohexanona (19), 2,6-dimetilciclohexanona (20) y el 4-t-butilciclohexanona (21), un pequeño efecto visto con ciclohexanona y análogos 2-metil y 3-metil.

En general los derivados dimetil son más efectivos que los derivados monometílicos (Fig.11).

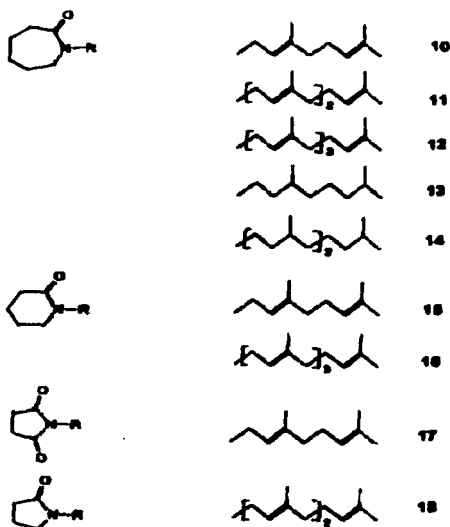


Fig. 10. Derivados de azacicloalcanona (Bozena, 1995)

Para este tipo de derivados se observa un incremento en el efecto promotor al aumentar la longitud de la cadena hidrocarbonada, alcanzando un máximo, para posteriormente disminuir, siendo el más efectivo el 2-N-octilciclohexano. Esta

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

conducta fue reportada para otros promotores alcanos, ácidos alcanoicos y ácidos grasos saturados.

Diversos autores concluyen que los derivados ciclohexanona ejercen su incremento por fluidez y modificación de la barrera hidrofóbica del estrato corneo.

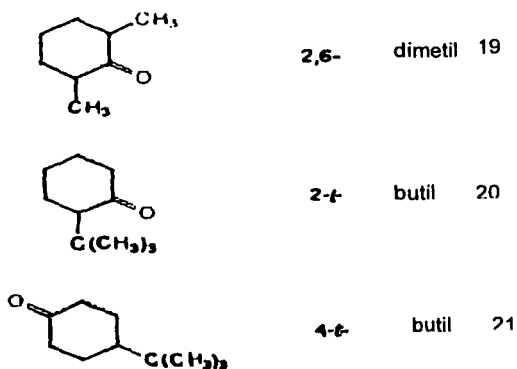


Fig. 11 Derivados de ciclohexanona.

3.2.4. Otros derivados.

Muchos azacicloalcanos fueron patentados en 1992 por Minaskanian y Peck como promotores transdermales: 1-N-dodecilaziclohept-3-ene-2-ona; 1-N-dodecilaziclohept-4-ene-2-ona; 1-N-dodecil-3-metilaziclohept-3-ene-2-ona;

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

etc., todos son recomendados para ser usados en diferentes formulaciones en una concentración entre 1 y 10%.

3.4 Mecanismo de acción de Azona y análogos.

El efecto de Azona en la penetración de una amplia variedad de fármacos ha sido extensamente estudiada desde 1980. La Azona es un efectivo promotor para ambos fármacos hidrofílicos e hidrofóbicos, incluyendo péptidos, moléculas tales como insulina y vasopresina (Hadgraft, 1993).

La tabla 4 muestra los compuestos que han sido investigados en combinación con la Azona , junto con el factor de incremento observado. Este incremento fue demostrado primordialmente *in vitro* en tejido de animales.

Para explicar el posible mecanismo de acción se hacen las siguientes consideraciones: todas las membranas son heterogéneas y de distinta composición. La difusión pasiva de moléculas que cruzan el total de la barrera impuesta por tales membranas es necesariamente independiente en la organización y secuencia de las fases, en contraste con el proceso de transporte (Fig. 12). Una inviolable regla de difusión es que las moléculas siguen el camino de menor resistencia difusional.

Tabla 4. Compuestos investigados en combinación con Azona (Hadgraft et al. 1993)

Compuesto	% Azona en la formulación	Tipo de estudio	Tipo de piel	Factor de incremento
Antraceno	3	<i>In vivo</i>	HM	Si ^b
Betametasona	2 ^c	<i>In vivo</i>	H	2.2 ^a
benzoato	2.5	<i>In vivo</i>	H	0.9 ^a
8-Bromo cAMP	1	<i>In vivo</i>	HM	12
6-Carboxiflouresceína	3	<i>In vivo</i>	R	2-3
Clindamicinfosfato	8	<i>In vitro</i>	HM	Si ^b
Desoximetasona	1	<i>In vivo</i>	H	3-4 ^a
Dexametasona acetato	5	<i>In vivo</i>	R	Si ^{b, d}
palmitato	5	<i>In vivo</i>	R	Bajo ^{b, d}
Difluorometil-ornitina	10	<i>In vitro</i>	P	1.3
Eritromicina	5 ^c	<i>In vitro</i>	HM	15
	50 ^c	<i>In vitro</i>	HM	Si ^b
Estradiol	2 ^c	<i>In vitro</i>	H	1.4
	3	<i>In vitro</i>	H	1.3
Etanol	5	<i>In vitro</i>	HR	2
Griseofulvina	3	<i>In vitro</i>	H	Si ^b
	5 ^c	<i>In vitro</i>	HM	>36
Hidro cortisona	5 ^c	<i>In vitro</i>	HM	45
	5 ^c	<i>In vitro</i>	HM	-36
Ibuprofen	5	<i>In vivo</i>	HM	3
Indometacina	5	<i>In vitro</i>	HR	4
	6 ^c	<i>In vitro</i>	R	5
Insulina	0.1 ^c	<i>In vitro</i>	R	7
6-Mercaptopurina	3	<i>In vitro</i>	GP	30
Metronidazol	1	<i>In vivo</i>	H	25
Nifedipino	5 ^c	<i>In vivo</i>	R	8 ^a
Propanolol	2	<i>In vivo</i>	Ra	30 ^d
Sulfanilamida	5	<i>In vivo</i>	HR	-70
Timidina	2	<i>In vivo</i>	HM	>3
Trifluorotimidina	5 ^c	<i>In vitro</i>	GP	287
	10 ^c	<i>In vitro</i>	GP	Grande ^b
Vasopresina	5	<i>In vitro</i>	HM	65
Varapamil HCL	2 ^c	<i>In vitro</i>	R	6 ^d
	3	<i>In vitro</i>	R	-5
	12	<i>In vitro</i>	R	>20
Fiuororacil	1.8	<i>In vitro</i>	HM	>80
	2 ^c	<i>In vitro</i>	HM	>130
	10	<i>In vitro</i>	HR	-10

Tipo de piel: H: piel humana, HM: piel de ratón sin pelo, R: rata, HR: piel de rata sin pelo, GP: piel de cobayos, Ra: conejo, P: cerdo; ^a Basado en un ensayo de vasoconstricción; ^b No cuantificable; ^c Coadministrado con PG; ^d Basado en la concentración plasmática.

Este camino está determinado por la naturaleza fisicoquímica de las membranas o fases, por la densidad y viscosidad así como por la presencia de proteínas y otras macromoléculas, pues las dimensiones y empaquetamiento de tal material polimérico afecta la velocidad de difusión. El camino de menor resistencia es afectado también por la afinidad relativa de las fases por el promotor, siendo responsable de la distribución interna del componente fisicoquímico de la membrana y por el volumen relativo de la fase (Gordon, 1989).

Un incremento en la penetración puede tener una dirección de acción donde puede alterarse la constitución del tejido. Una de las formas probables de acción de los incrementadores de penetración químicos, es por interacción con la estructura lipídica, impartiendo algún tipo de desorden o fluidez (Hadgraft y Kenneth, 1999). Así, altas concentraciones de solventes, tales como PG, etanol, pirrolidonas, dimetilsulfoxido (DMSO) pueden penetrar dentro del tejido y cambiar el coeficiente de partición del fármaco (Barry, 1987). Muchas moléculas lipofílicas tienen un control de velocidad dentro de la estructura de la piel, ya sea en la interfase, o en el tejido viable, o como un resultado de su pobre característica de solubilidad (Hadgraft y Kenneth, 1999).

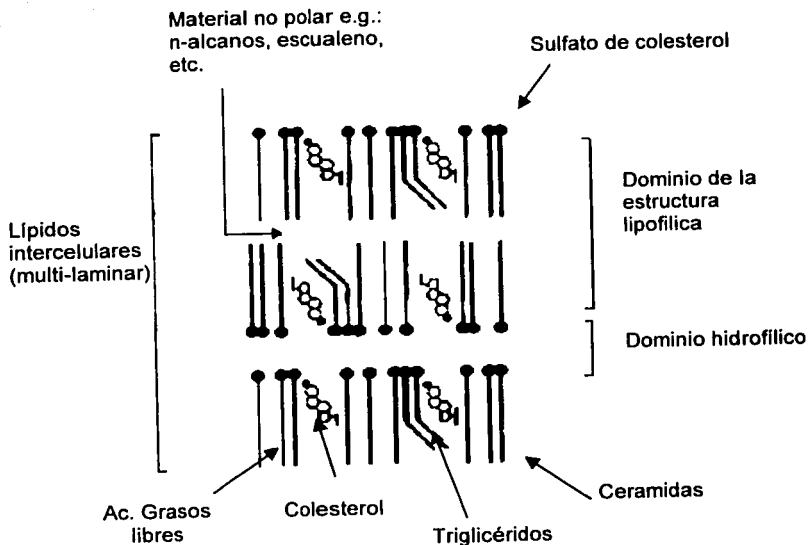


Fig. 12. Modelo detallado de los lípidos de la bicapa del dominio intercelular del SC (Barry, 1987)

Diversos estudios han demostrado que las moléculas que interactúan con los lípidos en la piel pueden tener estructuras químicas similares. Requieren una cabeza polar, la cual interactúa con la región polar de la ceramida en la piel y una

cadena alquilica, que puede insertarse dentro de la bicapa. Los materiales conocidos que interaccionan con los lípidos son químicos tales como: Azona, ácido oléico (Fig. 13), DMSO (Fig. 14) y algunos surfactantes (Hadgraft y Kenneth, 1999).

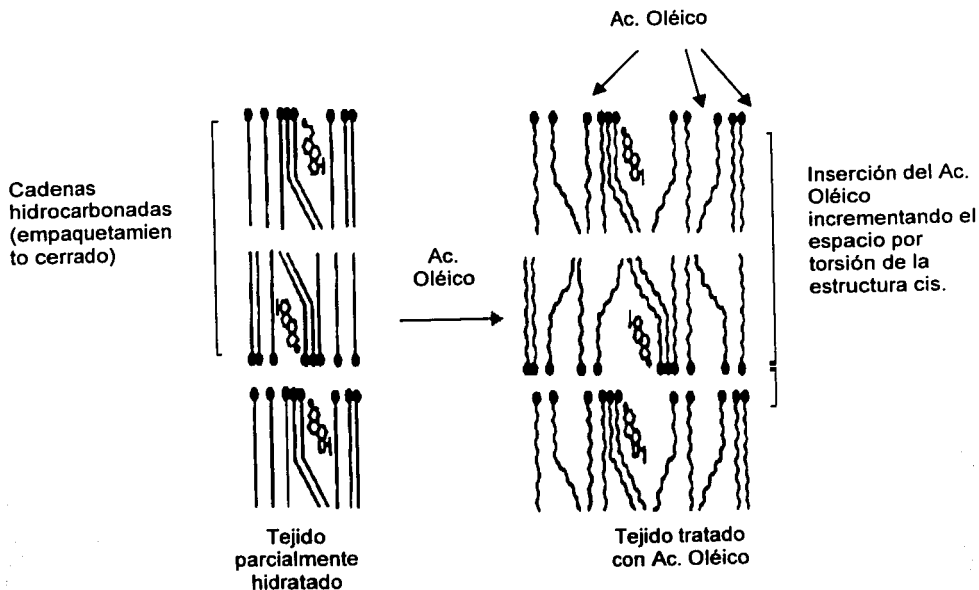


Fig. 13. Incremento de la fluidez por el ácido oléico en los lípidos intercelulares (Barry,

1987)

La unión de la queratina con los grupos hidrógeno impide el movimiento del fármaco

Expansión celular conteniendo DMSO compitiendo con el fármaco por los sitios de unión haciendo el medio más permeable

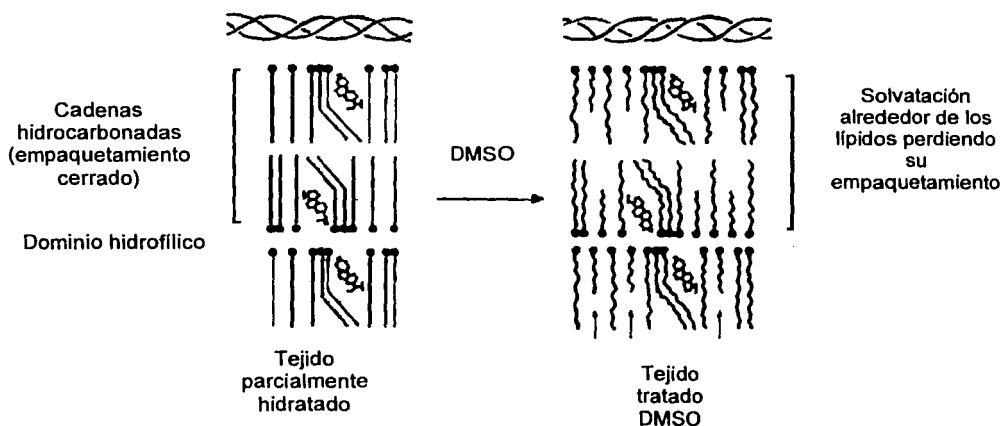


Fig. 14. Efecto del dimetilsulfóxido en la permeabilidad del SC (Barry, 1987)

Como ya se mencionó anteriormente, los lípidos del SC están compuestos principalmente por derivados de colesterol y ceramidas con pequeñas cantidades de ácidos grasos y triglicéridos. Se cree que la estabilidad de la estructura laminar es dependiente de la interacción electrostática entre los grupos polares y las interacciones hidrofóbicas entre las cadenas alquílicas de los compuestos

lipídicos. Diversos estudios estructura-actividad, han demostrado que la cadena alquílica de la Azona (C₁₂) corresponde a la dimensión del esqueleto del colesterol, la principal hipótesis es la interacción de ceramidas-colesterol o colesterol-colesterol que son importantes factores en el incremento de penetración de la Azona (Geoffrey, 1995).

Las posibles rutas de penetración de fármacos son a través de los queratinocitos (transcelular), un tortuoso camino alrededor del queratinocito y a través del material intercelular lipídico (intercelular), o a través de los apéndices, los folículos capilares, glándulas sudoríparas y sebáceas. Los apéndices generalmente se creen que contribuyen muy poco a la absorción percutánea de fármacos. Así, la barrera de la piel está constituida principalmente por los queratinocitos y los lípidos intercelulares de las multicapas del SC. (Aungst, 1995 y Hadgraft et al. 1993) (Fig. 15)

Barry (1989, 1987) explica el mecanismo de acción de los incrementadores en general en su teoría de partición lípido-proteína. Barry postula que los incrementadores trabajan por uno de tres mecanismos, incrementando la penetración de fármacos coadministrados. Los 3 mecanismos funcionan dentro de la ruta intercelular de difusión, donde los incrementadores interactúan con la cabeza polar de los lípidos, fusionándose dentro de la región acuosa entre las cabezas de los lípidos; e intercalándose entre la cola lipofílica de la bicapa.

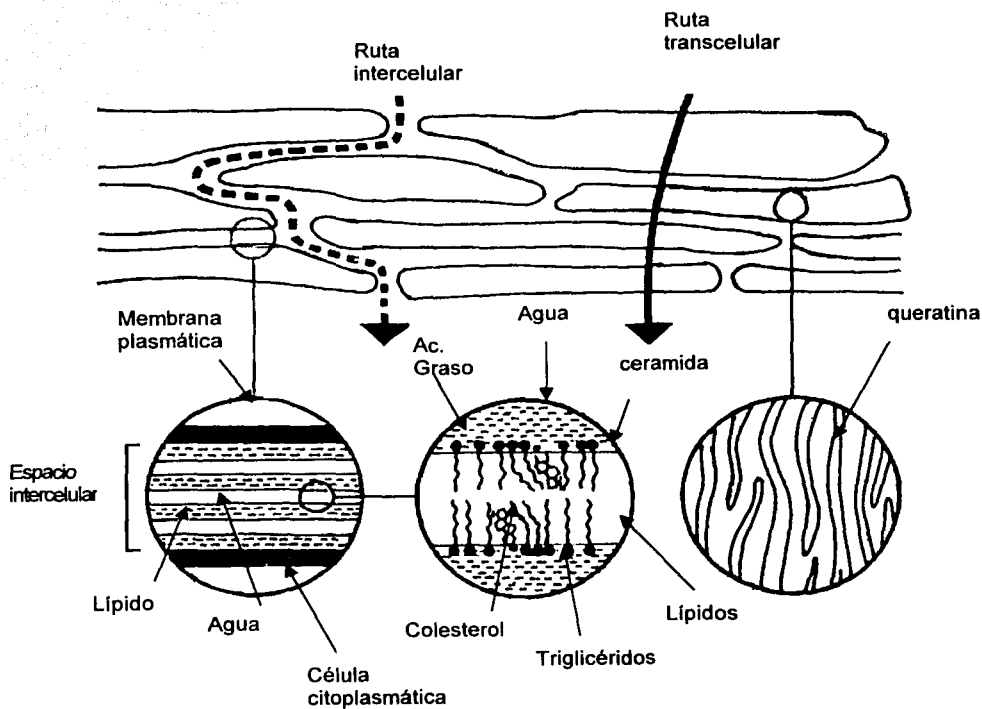


Fig. 15. Rutas de penetración de los fármacos a través del SC (Barry, 1987)

El primer mecanismo involucra la modificación de la unión de hidrógenos y la fuerza iónica. El incremento tiene un efecto sobre la hidratación esférica de los lípidos y ese resultado interrumpe el arreglo del empaquetamiento lipídico. El dominio lipofílico se hace más fluido y por lo tanto promueve la difusión de los penetradores polares.

Esta perturbación puede también incrementar el volumen de agua de esta región (Aungst, 1995).

El segundo mecanismo está relacionado con el dominio de las proteínas (corneocito). En este caso el objetivo del incremento son las fibras de queratina y su asociación con moléculas de agua. El disturbio causado por el promotor hace esa área más acuosa. Suficiente volumen provoca un incremento en la habilidad solubilizante de la capa acuosa, cambiando el coeficiente de partición de esta región de la piel permitiendo el transporte del fármaco a través del corneocito (Aungst, 1995).

El tercer mecanismo involucra la inserción del promotor entre la cola lipofílica de la capa. Este también interrumpe el empaquetamiento de los lípidos incrementando la fluidez de esta capa y permitiendo la fácil difusión a través de la piel. Este mecanismo es mucho más semejante al primero, promoviendo la penetración de moléculas polares (Philips y Bozena 1995. y Aungst, 1995)

El mecanismo por el cual la Azona (Fig. 12) interacciona con los lípidos del estrato córneo cambiando las propiedades de la barrera es muy complicado y

depende del largo de la cadena alquilica, encontrándose actualmente bajo investigación (Bouwstra y Boddé, 1995). Parece existir una interacción con los lípidos intercelulares, incrementando el grado de fluidez de la región hidrofóbica de la lámina intercelular, esto explica la disminución de la resistencia difusional de la piel (Geoffrey, 1995).

A través de isothermas de Langmuir (Lewis y Hadgraft, 1990) muestran que la Azona posee un área molecular transversal de 60 \AA^2 . La Azona se inserta por sí misma dentro de la bicapa (como se observa en la figura 16) y parece empujar parte de las cabezas de grupo de las ceramidas, este volumen libre en la región de la cadena alquilica incrementa el desorden. El proceso de difusión por lo tanto se hace fácil y la Azona actúa como incrementador del paso de moléculas cuya transferencia a través de la piel es limitada por su lenta difusión a través de los canales moleculares. Por lo tanto la inserción de Azona con un anillo cargado en forma positiva uniformemente (Fig. 17) tiende en fuerza a apartar la ceramida, como resultado de la repulsión electrostática. Esta puede insertarse fácilmente dentro de la bicapa desordenando las ceramidas (Lee, 1995).

La Azona es suficientemente lipofílica y no penetra de manera significativa en el tejido subyacente (Hadgraf y Walters, 1999 y Ganem-Quintanar, 1997). Estudios clínicos previos con administración de dosis simples de Azona pura, muestran una absorción percutanea menor al 1%, y en periodos de 4 dosis subsecuentes dan una absorción de $3.5 \pm 0.3\%$. Sin embargo el efecto en largos periodos de dosis múltiples de Azona en la absorción percutanea nunca ha sido

valorada (Wester y Maibach, 1995). El grado de penetración de las moléculas de Azona depende de la concentración de la misma en el medio. En bajas concentraciones de Azona se ha encontrado una penetración parcial y se localiza dentro de la capa hidrofóbica (Lee, 1995).

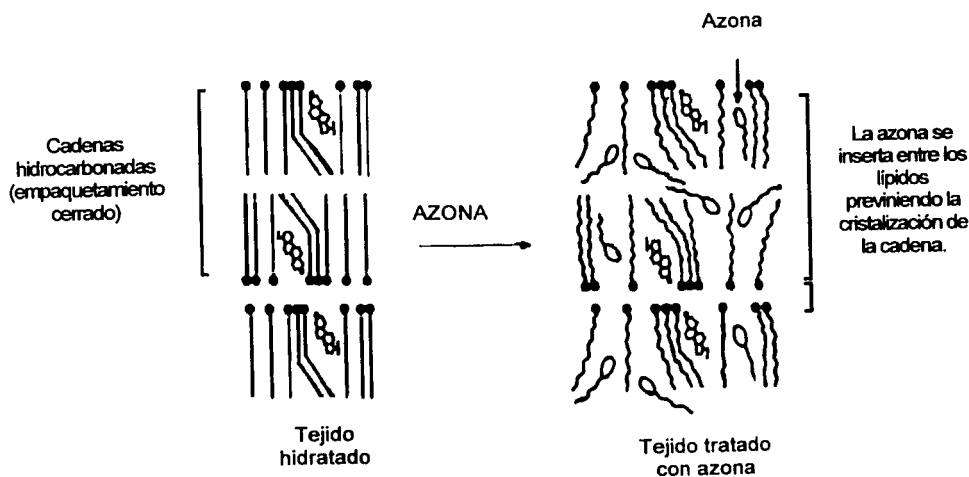


Fig. 16 Cambio de fluidez de la estructura lipídica del SC ocasionado por moléculas de Azona (Barry, 1987)

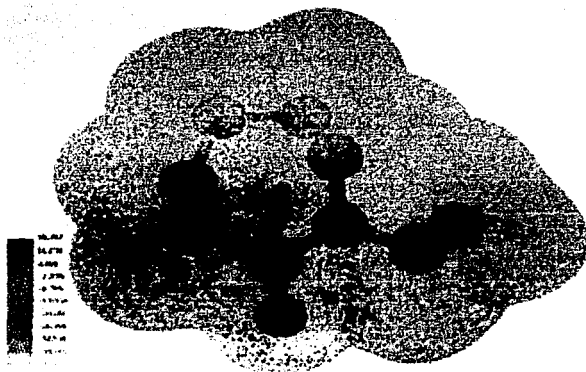


Fig. 17. Superficie del Potencial Electroestático de la Azona (Rosendo, 1999).

La conformación adoptada por la Azona depende de la cabeza de grupo en la interacción con las moléculas contiguas (Lewis y Hadgraft, 1990). La unión de los hidrógenos de las cabezas de los grupos de lípidos es un factor importante para la estabilidad de la membrana (Pascher, 1976) por lo tanto, cuando la Azona se inserta dentro de los lípidos intercelulares, se propone la formación de puentes de hidrógeno con una molécula adyacente, dejando un espacio libre en el otro extremo creando una región de fluidez, como se muestra en la figura 18, por otro lado la inserción del derivado N-0915 un compuesto con 2 grupos carbonilos favorece la formación a ambos lados. Esto refuerza el orden y el

empaquetamiento de los lípidos y es así como se explica el efecto retardador del N-0915. (Hadgraft et al., 1996). También propone que cuando se intercala entre la cadena hidrocarbonada de la membrana, la Azona causa un hinchamiento lateral de la matriz lipídica debido a su larga cadena (Schuckler et al., 1993 y Ganem-Quintanar, 1997).

Trabajos de Goodman y Barry en la mitad de los 80's usando DSC mostraron que la Azona interacciona fuertemente con la fracción lipídica del SC c. humano. Basado en esta evidencia, Barry postula la localización molecular para la acción de la Azona dentro de la estructura lipídica intercelular.

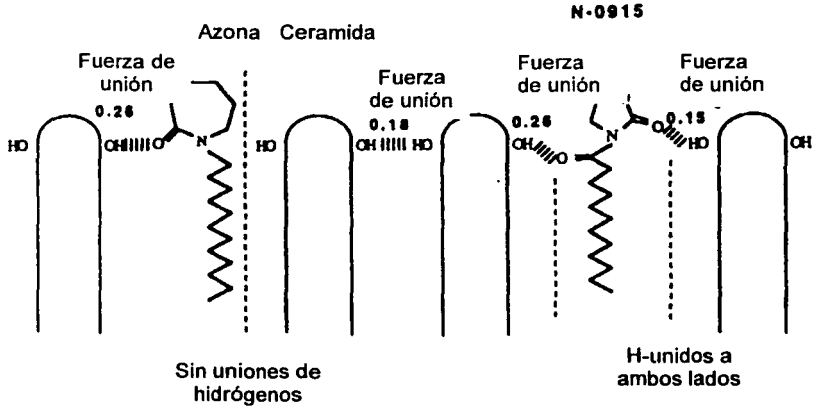


Fig. 18. Interacción de la Azona y el derivado N-0915 con las ceramidas del SC

(J. Hadgraft, 1996)

La Azona se inserta dentro de la región hidrocarbonada de la extensa estructura formada por la bicapa lipídica del SC. El disturbio del empaquetamiento geométrico y el incremento de fluidez resulta en el decremento sustancial en las propiedades de la barrera en la estructura lipídica intercelular (Brian, 1989).

Además, pequeñas moléculas polares tal como el DMSO y cosolventes como el propilenglicol frecuentemente usados en combinación con la Azona solvatan la queratina intercelular y así incrementan la movilidad del fármaco. Ellos también promueven la permeación por incremento en el coeficiente de partición del fármaco (Brian, 1989).

Aunque la Azona puede ser considerada como promotor universal de penetración, es claro que la penetración de fármacos depende de otros factores tales como la solubilidad y el grado de ionización del fármaco en la formulación (Geoffrey, 1995).

Estudios de fases muestran que la Azona promueve la formación de fases reversas lípido-agua tal como la cúbica bicontinua, reversa hexagonal y reversa micelar. En datos recientes de literatura, se sugiere la formación de fases de tipo reversa considerando este fenómeno, como un importante mecanismo para el incremento de la penetración de fármacos en la piel causado por sustancias lipofílicas tales como la Azona (Engblom y Engström, 1993).

Cuando el PG es usado con Azona , considerables cantidades de glicol pueden entrar en el tejido y promover la difusión intercelular del fármaco. El PG incrementa la penetración de Azona en la piel y a su vez la Azona promueve la permeación del PG.

Moléculas de PG insertadas en la región hidrofílica entre la cabeza de grupo de los lípidos permite a la Azona, la cual es más soluble en PG que en agua, la partición dentro del dominio intercelular.

En este sentido, Azona/PG incrementa la penetración a través del SC por afección de ambas rutas de penetración, la hidrófilica y lipofílica.

La Azona interrumpe el empaquetamiento lipídico haciendo los lípidos más fluidos y flexibles, mientras que el PG incrementa el contenido de agua de la región proteica y ayuda a la penetración del fármaco dentro de la región acuosa (Phillips y Bozena, 1995).

3.4 Modelos empleados en estudios de permeación (Gummer, 1989)

3.4.1 Valoración de la permeabilidad de la piel (*in vitro* o *in vivo*).

En los últimos años, numerosos trabajos se han enfocado al estudio de la penetración de fármacos a través de la piel.

El propósito de los experimentos *in vitro* en la liberación transdermal (TDD) es del entender y/o predecir la liberación o penetración de las moléculas a través de la piel. Sin embargo, si los resultados de tales experimentos son evaluados, una cuestión importante es: ¿en que punto un experimento *in vitro* reproduce una situación exacta *in vivo*?

El objetivo de los trabajos *in vitro*, es diseñar y producir un experimento que prediga exactamente, la penetración de las moléculas dentro del cuerpo humano *in vivo*.

Teóricamente los experimentos *in vitro* prestan un fácil control, por ejemplo no se confunde con la idiosincrasia y hábitos del animal. Sin embargo, es raro que una simple variable pueda ser controlada afectando otros aspectos producidos en el experimento.

El objetivo de la experimentación *in vitro* es entender la cinética del paso de las moléculas por la superficie del cuerpo, a través de la piel y dentro del cuerpo.

Para la investigación *in vitro* el TDD puede describir 3 principales etapas, cada una posee su propio problema de diseño experimental:

- 1.Liberación de las moléculas en la superficie de la piel.
- 2.Travesía de las moléculas a través de la piel.
- 3.Liberación de las moléculas dentro del cuerpo

In vivo, todo está bajo control del anfitrión; *in vitro* todo puede ser controlado en menor o mayor grado. En general los experimentos de liberación transdermal *in vitro* son conducidos en celdas de difusión vertical u horizontal.

La piel es montada en celdas de material no reactivo, el cual no absorbe cantidades significantes del permeante. El volumen de la fase receptora, es suficiente para facilitar el análisis del fármaco. Este es mezclado y su temperatura controlada. El fluido del receptor es un buffer salino isotónico pH 7.4 (una diferencia de pH puede ser usada si se justifica en términos y las propiedades fisicoquímicas del fármaco).

Para la óptima liberación de moléculas, es deseable utilizar un vehículo que favorezca la liberación del fármaco en la piel. *In vivo*, una vez colocada la formulación en la piel hay que considerar una variedad de condiciones del medio ambiente:

***Temperatura:**

La velocidad de difusión aumenta con el incremento de temperatura, en las formulaciones viscosas, conforme la temperatura aumenta, la viscosidad decrece ayudando a la difusión a través del vehículo. En los experimentos *in vitro*, en general la temperatura se regula de 32 +/- 1°C.

***Cubierta de la superficie de la piel:**

La superficie de la piel está cubierta por sebo y/o sudor. En condiciones normales no existen grandes cambios entre las situaciones *in vivo* e *in vitro*.

***Flora microbiana:**

Los microorganismos no afectan directamente la penetración aunque hay evidencias que sugieren que existen moléculas metabolizadas en la superficie de la piel.

***Movimiento de la formulación en el vehículo:**

Hay dudas sobre si el movimiento del vehículo es homogéneo en la formulación. Las celdas de difusión horizontal controlan este parámetro imponiendo dos condiciones que afectan el TDD: 1.-Incremento de la hidratación en el sitio de liberación; 2.-Oclusión en el sitio de liberación.

Las formulaciones acuosas donde el componente acuoso rápidamente hidrata el estrato corneo causando un cambio en las propiedades viscoelásticas.

Otros factores que afectan el TDD *in vivo* son considerados *in vitro*:

1-Duración del contacto con la piel

2-Remoción del vehículo y procedimiento de lavado.

***Diseño del compartimento donador:**

El diseño de éste recibe poca atención. La difusión horizontal proporciona control en la temperatura y movimiento; la difusión vertical proporciona facilidad en la aplicación de la dosis, variando el tamaño y el grado de oclusión (Fig. 19)

***Viabilidad de la piel humana:**

La penetración y condiciones de la piel son afectadas por el sitio de donde se toma la muestra.

***Alternativas para piel humana:**

Lo ideal es realizar los experimentos en piel humana, sin embargo, debido a la dificultad que implica el conseguirla los experimentos *in vitro* son conducidos en piel de animales (ratones, ratas, conejos, cerdo, etc.). Investigaciones con TDD encuentran correlación entre la piel humana y piel animal. Una tercera alternativa es el uso de membranas artificiales con propiedades semejantes a la piel.

***Remoción y preparación de la piel:**

En los experimentos *in vitro* se usa piel completa, donde la principal barrera de penetración es el SC y tiende a tener una gran cantidad de sustancias grasas por lo que se requiere separarlas por: calor, separación química (ácido fórmico, tripsina), separación física.

Además de experimentos en donde solo se usa el SC, el cual es separado mediante tripsina, en condiciones de pH y temperatura adecuadas.

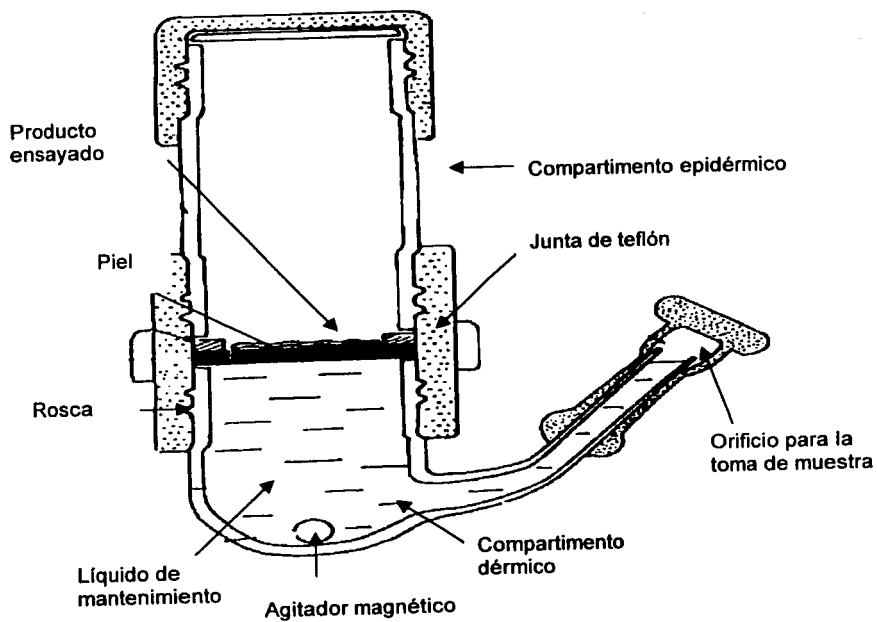


Fig. 19. Celda de difusión vertical tipo Franz (Aiche, 1983)

4) Compartimento receptor:

- a) Estático o fluido
- b) Control de la temperatura.
- c) Volumen suficiente manteniendo condiciones Sink. (Gummer, 1989).

En la Tabla 5 se resumen algunos de los trabajos más relevantes en las que se ha empleado Azona o sus análogos como promotores. La tabla evidencia la variedad de activos en los que se ha ensayado la Azona y el efecto obtenido. Los estudios que se muestran son no solo *in vitro*, sino *in vivo*.

Tabla 5. Trabajos relevantes donde se ha ocupado Azona

P. activo	Receptor	Promotor	Modelo	Efecto (Técnica analítica)	Auto/Año
Metronidazol y dietil m-toluamida (DEET)	Buffer de fosfatos salino conteniendo 0.01 % de cloruro de fenil mercurio.	Azona y análogos de Azona	In vivo Piel humana y DPPC.	<ul style="list-style-type: none"> • La azona se inserta dentro de los lípidos de la piel, separando los constituyentes e incrementando la permeabilidad de la piel. • N-0539, N-0721, N-0253, N-0131 aumentan la permeabilidad, basado en la competición por las uniones de H₂ entre los lípidos del SC explicando el retraso producido con el N-0915. Siendo un retardador supone una condensación de los lípidos de la piel entre las uniones de H₂ incrementando la Temp. de transición. • Disminuye la permeabilidad del metronidazol siendo más fuertes las uniones a los H₂ en la ceramida 6 (HPLC) 	J. Hadgraft et al, (1996)
	Solución salina	3% de Azona y 1% de tween 80	SC obtenido del abdomen	<ul style="list-style-type: none"> • Modificaciones del SC por los aceleradores. Desnaturalización de proteínas (DSC). • Modificaciones conformacionales α y β (Difracción de rayos X). 	M. Goodman et al. (1985)
Flurbiprofeno		7% ac. Oleico y 2% de Azona Solución de acetona, dimetilisosorbide (DS), PG, solketal (S).	In vivo utilizando celdas de difusión	<ul style="list-style-type: none"> • DS carece de incremento ya que no penetra en la piel. • PG y S tienen un ligero aumento en su propiedad, actuando sinérgicamente con el Ac. Oleico y Azona (técnica no especificada). 	B. W. Barry et al. (1984)

Tabla 5. Trabajos relevantes donde se ha ocupado Azona (cont.)

P activo	Receptor	Promotor	Modelo	Efecto (Técnica analítica)	Autor/Año
	Agua desionizada.	Azona	<i>In vitro</i> membrana L- α dipalmitil fosfatidilcolina	<ul style="list-style-type: none"> • Incremento de permeabilidad con Azona, ejerciendo considerable efecto en la fluidez de los lípidos de la membrana de DPPC suponiendo que tiene un efecto similar en los canales lipidos <i>in vivo</i>. • La fase de transición en los lípidos es un fenómeno cooperativo (la conducta de las moléculas en una fase es dependiente del estado de otras moléculas alrededor de esta) y la Azona disminuye esta temperatura. 	J. Hadgraft et al. (1988)
		Azona	<i>In vitro</i> Membrana DPPC	<ul style="list-style-type: none"> • La Azona posee una larga cadena que interrumpe el empaquetamiento de los lípidos. • Depresión de la temperatura de transición (DSC, FTIR).. 	J. Hadgraft et al. (1990)
H-hidro cortisona	buffer de fosfatos salino pH 7.3.		<i>In vitro</i> Piel de ratón	<ul style="list-style-type: none"> • El pretratamiento altera el empaquetamiento de la cadena alquílica incrementando la torsión y el movimiento vibracional de la cadena hidrocarbonada de los lípidos y en la hidratación decrecen ambas, debido a la separación de los lípidos y las interacciones lípidos-proteína. • Con el incremento de temperatura decrece la viscosidad de la ruta lipofílica incrementando la permeación (DSC y FTIR). 	K. Knutson et al. (1987)

Tabla 5. Trabajos relevantes donde se ha ocupado Azona (cont.)

P. activo	Receptor	Promotor	Modelo	Efecto (Técnica analítica)	Autor/Año
	Buffer de fosfatos con 0.1% de tween 80.	Azona	<i>In vitro</i> SC humano	<ul style="list-style-type: none"> • La difusión puede ser incrementada por el DMSO, urea, Azona, etc. • El pico a 360°K es debido a la desnaturalización de las proteínas debido al decremento de la hidratación con PG, el pico es más pronunciado cuando de agua del SC es incrementado. • Golden et al. (1987) estudia el efecto cis y trans del Ac. Octadecanoico observando una correlación entre el movimiento libre de las cadenas y la transición de temperatura correspondiendo a un incremento de la permeabilidad (DSC). 	J. A. Bouwstra et al. (1989)
6-Mercaptopurina (6-MP)		Azona C ₁₄ , 9-azacicloalcanona (5, 6 o 7 anillos) derivados con un alquilo alquénil (terpeno) cadena de 10, 15, 20 carbonos comparados con 1-dodecil azacicloheptan - 2-ona.	<i>In vitro</i> piel de cobayos	<ul style="list-style-type: none"> • Los promotores de absorción de cadena corta, la hidratación de la piel, la depilización de la piel, la porción azacicloalcanona (grupo polar) y cadenas alquil o alquénil incrementan la permeación. • La longitud de la cadena óptima para incrementadores tales como: alquilmetilsulfóxido, Ac grasos, grasas alcohólicas y surfactantes es de 12 C aumentado por una cadena terpenoide. • Algunos vehículos afectan la función de la barrera en la permeación (técnica no especificada). 	Okamoto H. et al. (1988)

Tabla 5. Trabajos relevantes donde se ha ocupado Azona (cont.)

P. activo	Receptor	Promotor	Modelo	Efecto (Técnica analítica)	Autor/Año
Salicilato de sodio	Buffer de fosfatos.	Azona	<i>In vitro</i> . Membrana artificial de nitrato de celulosa	<ul style="list-style-type: none"> • La Azona incrementa el flujo del salicilato al cruzar la membrana por la formación del par ión. En la concentración utilizada de Azona tal vez actúa como cosolvente. • El amino terciario facilita el transporte de moléculas iónicas a través de membranas artificiales (Extracción). 	J. Hadgraft et al. (1985)
Tetrapeptido hisetal	Buffer de fosfatos.	Azona, dodecil, N-dimetilamina acetato (DDAA), dimetilamino propanol (DPAIPD), Ac., Oleico (AO)	<i>In vitro</i> Piel humana	<ul style="list-style-type: none"> • AO, DDAA, DAIPD presentan un incremento en la permeación. • Aumento en la permeación después de tratamiento con el promotor anteriormente a la aplicación del hisetal (HPLC). 	A. Ruland et al. (1994)
	Buffer de fosfatos en solución salina, solución de etanol	Azona, D-azona	<i>In vitro</i> Piel humana	<ul style="list-style-type: none"> • La Azona actúa por incremento de la fluidez de los lípidos que yacen entre queratinocitos y el SC, desordenando los lípidos. • La D-Azona induce un desorden de la cadena alquílica de los lípidos y afecta la fluidez en proporción a estos (FTIR). 	Julian E. Harrison et al. (1996)

Tabla 5. Trabajos relevantes donde se ha ocupado Azona (cont.)

P. activo	Receptor	Promotor	Modelo	Efecto (Técnica analítica)	Autor/Año
Betametasona 17-benzoato (B17B)		2-pirrolidona (2P), N-metil-2-pirrolidona (NMP), dimetilformamida (DMF), Propilenglicol (PG), Azona (A), Ac. Oleico (OA), estandar de dimetilisosorbide (DMI)	<i>In vivo</i>	<ul style="list-style-type: none"> • El modelo B17B, 2P, NMP, PG + OA, PG + A y DMF produjeron mayor actividad que la DMI. • La incorporación de OA o A en DMI no produce incremento en la viabilidad del esteroide. • Efectos irritantes aparecen particularmente con 2P y NMP limitando su uso clínico (técnica no especificada). 	B. W. Barry et al. (1984)
		N-alquilazacicloheptan-2-ona	<i>In vitro</i> Cultivo celular	<ul style="list-style-type: none"> • Las cadenas cortas disminuyen probablemente la toxicidad de los derivados por disminución por la afinidad a los lípidos por otro lado las cadenas largas tiene una orientación menos perfecta. • La estructura del incrementador puede ser modificado por la variación la longitud de su cadena (cultivos celulares). 	Maria Ponec et al. (1989)
		Azona	<i>In vitro</i> Modelo Lipídico (consistiendo en 6 Ac. Grasos, 3 insaturados y 3 saturados).	<ul style="list-style-type: none"> • La azona forma la fase bicontinua cúbica, reversa hexagonal y reversa micelar, las cuales pueden ser consideradas un mecanismo importante de permeación de la piel (Rayos X). 	J. Engblom et al. (1995)

Tabla 5. Trabajos relevantes donde se ha ocupado Azona (cont.)

P. activo	Receptor	Promotor	Modelo	Efecto (Técnica analítica)	Autor/Año
5-Fluoracilo, cafeína, Ac. Salicilico, hidrocortisona, Ac. Salicilico, triamcinolona, ibuprofeno.	Buffer de fosfatos pH 7.2, Formaldehido como conservador, polioxoetilen 20 cetil ester como solubilizante	1-dodecilciclohexahidro-2H-azepin-2-ona (1),N-dodecil-2-pirrolidona (2),N-dodecil-2-piperidinona (3),N-dodecil-N-(2-metoxietil) acetamida (4), N-(2,2-dihidroxietyl)dodecilamina (5), 2-(1-nonil)-1,3-dioxolano(6).	<i>In vitro</i> Piel de ratón	<ul style="list-style-type: none"> • Los Promotores presentan el siguiente incremento 2>3>Azona, 4>5 y el 6 es ineficaz. • La Azona interrumpe el empaquetamiento lipídico, haciendo los lípidos más fluidos y flexibles y el PG incrementa el contenido de agua en la región proteica y ayuda a la Azona a entrar en la región acuosa. • Existen 3 posibles mecanismos: (1) interacción con los grupos polares de los lípidos, (2) fusión de la región acuosa y los lípidos, (3) intercalación entre las colas lipofílicas de la bicapa.(HPLC). 	Cristine A. Philips et al. (1995)
Tartrato de metroprolo (MPL)	Buffer fosfatos en solución salina, tween 20.	Azona, iontoforesis	<i>In vitro</i> Piel humana	<ul style="list-style-type: none"> • En conjunto la iontoforesis y la Azona incrementan el transporte del fármaco. • La iontoforesis afecta la epidermis reportando la presencia de un campo eléctrico que cambia la permeabilidad por incremento de la fluidez de los lípidos, polarizando las proteínas haciendo floja la estructura y las células completamente planas. • Los incrementadores actúan por alteración de las propiedades de flujo de los lípidos, alteración de la conformación o desnaturalización e proteínas (Microscopia electrónica). 	S. Ganga et al. (1996)

Tabla 5. Trabajos relevantes donde se ha ocupado Azona (cont.)

P. activo	Receptor	Promotor	Modelo	Efecto (Técnica analítica)	Autor/Año
		DCMS, Azona,	<i>In vitro</i> Piel huaman	<ul style="list-style-type: none"> • Promotores de absorción poseen la única propiedad de reducir reversiblemente la resistencia de la barrera de la capa cornea, permitiendo que el fármaco alcance el tejido a gran velocidad sin que este dañe las células. • (1) Muchos de los promotores investigados incrementan el flujo intercelular, (2) muchos interactúan con las proteínas intercelulares, (3) la combinación de 1 y 2 es efectiva, (4) Promotores menos polares tal como DMSO y sus análogos, pirrolidonas, PG y etanol se acumulan en el SC y promueven la partición del fármaco, (5) la resistencia difusional del SC decrece con el incremento del contenido de agua y cualquier tratamiento que aumente la hidratación promueve la absorción del fármaco (DSC). 	B. W. Barry (1991)
		Azona, dodecil- pirroglutamato (dip)	<i>In vitro</i> (matriz de 6 Ac. grasos)	<ul style="list-style-type: none"> • La adición por arriba del 30 % w/w Azona o dip atenúa fuertemente la periodicidad hexagonal de la matriz de los ácidos grasos aunque el d-espacio es únicamente alterado (decrece) con el dip. • La periodicidad de los ácidos grasos/colestero/ceramidas es menos atenuada por el promotor. • Altas concentraciones del promotor dispersan completamente la difracción hexagonal en la matriz de ácidos grasos dejando únicamente la periodicidad lamelar. Esto evidencia que la Azona y dip son intercoladas dentro de la estructura lipídica induciendo una hinchazón lateral (DSC y Rayos X). 	F. Schuckler et al. (1993)

Tabla 5. Trabajos relevantes donde se ha ocupado Azona (cont.)

P. activo	Receptor	Promotor	Modelo	Efecto (Técnica analítica)	Autor/Año
		D-Azona en solución etanolica, Azona	<i>In vitro</i>	<ul style="list-style-type: none"> D-Azona disminuye la organización de la cadena acyl de los lípidos reflejado en los cambios de la frecuencia de los C-H por la introducción de cambios en la conformación en los lípidos del SC en el punto medio de la fase de transición líquido a gel, y en términos de la velocidad de movimiento de las cadenas lipídicas reflejado en los cambios de la anchura de la banda de los C-H. La velocidad de movimiento de las cadenas fue incrementada a bajas temperaturas indicando que D-Azona afecta la fluidez de los lípidos del SC por abajo del punto medio (FT-IR). 	Julian E. Harrison et al. (1996)
4-cianofenol	Buffer de fosfatos (pH 7.4 y 37°C)	Azona y Transcutol	<i>In vitro</i> Piel humana	<ul style="list-style-type: none"> La Azona y el Transcutol incrementan el flujo del cianofenol a través de la piel humana <i>in vitro</i>. La Azona reduce la resistencia difusional del SC y el Transcutol incrementa la solubilidad del penetrante. Transcutol le afecta la temperatura de la fase de transición mientras que la Azona reduce este valor (FT-IR). 	Julian E. Harrison et al. (1996)

Tabla 5. Trabajos relevantes donde se ha ocupado Azona (cont.)

P. activo	Receptor	Promotor	Modelo	Efecto (Técnica analítica)	Autor/Año
Hidrocortisona	Solución salina isotónica	N-dodecil-2-pirrolidona (DPY), N-dodecil-2-piperidona (DPI), N-dodecil-N-(2-metoxietil)acetamina (DMEA), N-dodecil-N-(2-metoxietil)isobutiramida (DMEI), N-dodeciletanolamina (DDE) 2-(1-nonil)-1,3-dioxolano (ND) y Azona,	In vitro Piel de rata, ratón y humana.	<ul style="list-style-type: none"> • Los análogos de Azona y DPY muestran un incremento en los coeficientes de permeabilidad en los 3 modelos animales. • Los 6 promotores exhiben una pobre retención de los esteroides en la piel comparados con Azona (HPLC). 	L. C. Fuhrman et al. (1997)
		Azona	In vitro Sistema lípido-agua (lecitina y monoleína).	<ul style="list-style-type: none"> • La Azona promueve la formación reversa de estructuras lípido/agua tal como la reversa cúbica bicontinua, la reversa hexagonal y la reversa micelar al igual observado con la kmonoleína y lecitina.(Rayos X). 	J. Engblom et al. (1993)

Tabla 5. Trabajos relevantes donde se ha ocupado Azona (cont.)

P. activo	Receptor	Promotor	Modelo	Efecto (Técnica analítica)	Autor/Año
		Azona	<i>In vitro</i> (película monomolecular de colesterol, ceramidas, y una mezcla de 6 ácidos grasos)	<ul style="list-style-type: none"> • La Azona cambia la sólida película de colesterol y condensa una película líquida de ceramidas en una concentración dependiente resultando una película líquida de alta compresibilidad. • La mezcla de tres lípidos en proporciones correspondientes a las del SC producen una película líquida altamente condensada que también cambia con la presencia de la Azona. • Azona reduce la condensación de la película monomolecular incrementando la fluidez dentro de la monocapa, así como altera la velocidad de pérdida de agua de esta (Isotermas de Langmuir). 	F. Schuckler et al. (1991)
Maleato de timol		Emulsión de Azona (3 % v/v con 0.11% Twen-20) Cámara con maleato de timolol (0.1 o 1 mg/5 ml) en el ánodo y buffer de fosfatos pH 7.4 en el cátodo.	In vivo En ratas	<ul style="list-style-type: none"> • La iontoforesis en combinación con la Azona puede incrementar la liberación transdermal del maleato de timolol y el transporte puede ser llevado a cabo con concentraciones bajas. 	Kanikkannan N. et al. (2000)

Tabla 5. Trabajos relevantes donde se ha ocupado Azona (cont.)

P. activo	Receptor	Promotor	Modelo	Efecto (Técnica analítica)	Autor/Año
5-Fluororacilo (5-FU), antipirina, 2-fenil etanol, 4-fenil butanol.		Azona en solución etanolica al 1 y 5 %	In vitro Piel de rata	<ul style="list-style-type: none"> La Azona incrementa la liberación transdermal en proporción con la concentración. 	López et al. (2000)
		Azona	Mezcla de lípidos (oleato de sodio, mezcla de palmitato de sodio y ceramidas humanas, colesterol y una mezcla de ácidos grasos libres)	<ul style="list-style-type: none"> La Azona en el modelo lipídico induce la reducción del flujo de agua y este puede ser inclusive afectado (Rayos X). 	Norlen L. et al. (2000)
5-Fluororacilo		Azona al 1% en etanol	In vitro piel de rata	<ul style="list-style-type: none"> La Azona sola incrementa más la difusión que la Azona y el ultrasonido. Aplicando calor al gel la difusión de Azona aumenta que utilizando Azona sin el gel pero aplicando calor pero es pequeña cuando se aplica calor sin el gel. 	Meidan V. M. et al. (1999)
Enoxacin	Buffer	Azona en un hidrogel iontoforesis	In vitro e In vivo Piel de rata y sistema de microdialisis	<ul style="list-style-type: none"> El residuo de enoxacin se incrementa después de la adición de Azona en PVP hidrogel. El efecto de Azona en el enoxacin intracutáneo es más significativo para la microdialisis que para la de in vitro indicado en la viabilidad clínica para la liberación iontoferetica de Azona. 	Fang Jia-You et al. (1999)

Tabla 5. Trabajos relevantes donde se ha ocupado Azona (cont.)

P. activo	Receptor	Promotor	Modelo	Efecto (Técnica analítica)	Autor/Año
Acido salicílico (SA) y salicilato de sodio	Buffer de McIlvaine	Azona 0.5 M en PG o miristato de isopropil (IPM)	In vitro Piel humana y membrana de silastic rubber	<ul style="list-style-type: none"> La Azona en PG a pH de 4 fue adicionado a la suspensión saturada de SA pH 3.4 el buffer receptor cruza la piel humana a un pH de 7.2 del buffer receptor. 	Smith J. C. et al.(2000)
		Azona al 3% en etanol /agua o PG/agua	In vitro Piel de ratón	<ul style="list-style-type: none"> La Azona incrementa la permeabilidad y el mejor con PG/agua. 	Fang Jia-You et al. (2001)
Benazepril e hidrocortisona en PG		Azona al 3%	In vitro Piel de ratón	<ul style="list-style-type: none"> La Azona aumenta la permeación. 	Tenjarla Srin N. et al. (1999)
Hidrocortisona		Azona 0.4 M en PG	In vitro Piel de ratón	<ul style="list-style-type: none"> La Azona ayuda a la permabilidad. 	Michniak B. B. et al. (1998)
Naproxeno	Azona al 3% en etanol	In vivo (arteria principal de la rata)		<ul style="list-style-type: none"> La Azona es capaz de incrementar la permeación de naproxeno a través de la piel de la rata. 	Degim I. T. et al. (1999)

Discusión

La revisión bibliográfica realizada mostró que la Azona es uno de los promotores más estudiados. Su baja toxicidad, alta eficiencia, baja dosis efectiva y compatibilidad con diferentes solventes la convierten en una sustancia de elección para un sistema transdérmica.

De acuerdo a los diversos citados en el texto, la acción promotora de la Azona puede atribuirse a diversos mecanismos y no a uno solo, aunque si el más frecuentemente observado es la fluidización de los lípidos intercelulares afectando en alguna medida las rutas lipídicas del estrato córneo. No obstante aunque son numerosos los estudios realizados para clarificar el mecanismo de acción de la Azona, éste no ha sido completamente elucidado.

La permeación transdérmica no solo esta influenciada por la actividad promotora del agente potenciador, la actividad termodinámica y la compatibilidad fisicoquímica entre el principio activo y el promotor, sino también por el efecto directo de la combinación de promotores. Un hecho interesante es que todos los estudios muestran que la eficacia de la Azona se ve incrementada cuando se combina con solventes como el etanol y el propilenglicol o bien con promotores de tipo físico como la iontoforesis.

Los estudios mostrados en esta revisión, señalan que la Azona es efectiva para una gran gama de principios activos, tanto lipofílicos como hidrofílicos.

El gran interés mostrado por este compuesto ha motivado a los investigadores a buscar entidades análogas, igual o más eficaces y poco irritantes, para poder ser utilizados en diferentes formulaciones.

De acuerdo a los trabajos mostrados por los autores citados, podemos decir que aun hay mucho que estudiar con respecto a la Azona y sus análogos no solo para la vía transdérmica, sino para vías alternas como la nasal y la bucal ya que mucho de los activos existentes presentan efecto de primer paso disminuyendo la cantidad efectiva de fármaco para que se presente el efecto farmacológico así como disminución de metabolitos dañinos para el organismo.

Algo que se debe de tomar en consideración son las dificultades que se pueden presentar en las formas de administración tópica, ya que en este caso tiene igual importancia tanto el principio activo como el vehículo, así como el control biológico del preparado ya que en la escala biológica no existe ningún animal que tenga la piel con igual estructura a la del hombre, la variación de la respuesta según la enfermedad, localización de la enfermedad, tipo de piel (normal, seborreica, seca) y la cantidad de vello o pelo.

Conclusiones

- Se revisaron y describieron las características fisicoquímicas de la Azona y sus propiedades como promotor de absorción transdérmica, poseyendo los requisitos necesarios para lograr una absorción percutánea eficiente y los niveles terapéuticos requeridos del fármaco.
- Se describieron las condiciones de los estudios *in vitro* e *in vivo*, así como los resultados obtenidos, lo cual permitió comparar los diversos hallazgos y las propuestas de la interacción Azona-membrana. La liberación percutánea de promotores de la permeación ofrece un medio efectivo para incrementar la difusión de compuestos activos.
- Los agentes promotores pueden ser utilizados según el tipo de sustancia activa que va a ser favorecida durante la permeación a través del estrato córneo. La amplia variedad estructural de estas sustancias determina que los mecanismos de acción sean complejos y que se presenten diferentes rutas de permeación.
- Las formas más novedosas de aumentar el transporte de fármacos, constituye un estímulo para los investigadores que trabajan en la búsqueda de las vías más eficaces y menos irritantes para la piel. Por lo cual este trabajo puede servir para investigaciones posteriores con nuevos promotores o en la formulación de alguno de los existentes.

Referencias

- 1.-Aiche J. M., Biofarmacia, Ed. El Manual Moderno (1983) pp 377-409.
- 2.-Akhter S. A., Barry W. B. Penetration enhancers in human skin-effect of oleic acid and Azone on flurbiprofen permeation. J. Pharm. Pharmacol 36 (1984) pp 7p.
- 3.-Aungst J. Bruce, Fatty Acids as Skin Permeation Enhancers: Eric W. Smith Percutaneous Penetration Enhancers; CRC(1995) pp 282 y 283.
- 5.-Barry W. Brian, Optimizing Percutaneous Absorption: Bronough L. Robert and Maibach I. Howard. 2nd Ed., rv. and expanded. Marcel Dekker. USA, (1989) pp 548.
- 6.-Barry, W. B. Dermatological Formulation; Percutaneous Absortion. Marcel Dekker, New York (1983)
- 7.-Barry, W. B. Lipid-Protein-Partition Theory of Skin Penetration Enhancement. J. Controlled Release (1991) pp 237-248.
- 8.-Barry W. B. Modo of Action of Penetration Enhancers in Human Skin, JCR, 6 (1987) pp 85-97.

- 9.-Bastall J. C., Hadgraft J., and Washinton C. Mechanism of action of Azone as a percutaneous penetration enhancer: lipid bilayer fluidity and transition temperature effects. *Int. J. Pharm* (1988) pp 207-213.
- 10.-Bennet S. L. Barry W. B. and Woodford R. The assement of some potential penetration enhancers using the vasoconstrictor test. *J. Pharm. Pharmacol*, 36 (1984) pp 8p.
- 11.-Bouwstra Joke A. and Bodde Harry E.. Human SC Barrier Impairment by N-Alkyl-Azacycloheptanones: A Mechanistic Study of Drug Flux Enhancement, Azona Mobility, and Protein and Lipid Perturbation: Eric W. Smith *Percutaneous Penetration Enhancers*; CRC(1995) pp 153.
- 12.-Bouwstra J. A., Peschier L. J. C., Brussee J. and Bodde H. E. Effect of N-alkyl-azocycloheptan-2-ones including azone on the termal behaviour of human stratum corneun, *Int. J. Pharm.* 52 (1989) pp 47-54.
- 13.-Chattaroj Sarat C. and Walker Roderick B. Penetration Enhancer Classification: Smith W. Eric, *Percutaneous Penetration Enhancers*. CRS. USA (1995) pp 12.
- 14.-Degim I. T. et al. The effect of Azone and capsaicin on the permeation of naproxen through human skin. *Int J. Pharm.* 179 (1999) pp 21-25.

15.-Elias Peter M., The Importance of Epidermal Lipids for the Estratum Corneum Barrier: David W. Osborne et al. Topical Drug Delivery Formulations; Drug and the Pharmaceutical Sciences. Marcel Dekker, Vol. 42, USA, (1990) pp. 13-25.

16.-Engblom Johan and Sven Engström, Azona[®] and the formation of reversed mono-and bicontinuous lipid-water phases. Int. J. Pharm, 98 (1993) pp 173-179.

17.-Engblom Johan, Sven Engström, Krister Fontell. The effect of the skin penetration enhancer Azone on fatty acid-sodium soap-water mixtures, J. Controlled Release 33 (195) pp 299-305.

18.-Engblom Johan and Sven Engström. Azone and the formation of reversed mono-and bicontinuous lipid-water phases. Int. J. Pharm, 98 (1993) pp 173-179.

19.-Fang Jia-You et al. Evaluation of transdermal iontophoresis of enoxacin from polymer formulations: in vitro skin permeation and in vivo microdialysis using wistar rat as an animal model. Int. J. Pharm. 180 (1999) pp 137-149.

20.- Fuhrman L. C. Jr, Michniak B. B., Behl C. R., Malick A. W. Effect of novel penetration enhancers on the transdermal delivery of hydrocortisone: an in vitro species comparison. J. Controlled Release 45 (1997) pp 199-206.

21.-Ganga S., Ramarao P., Singh J. Effect of Azone on the iontophoretic transdermal delivery of metoprolol tartrate through human epidermis in vitro, *J. Controlled Release*, 42 (1996) pp 57-64.

22.-Gay Richard H. and Hadgraft Jonathan. Selection of Drug Candidates for Transdermal Drug Delivery: Jonathan Hadgraft and Richard H. Gay, *Transdermal Drug Delivery*, Marcel Dekker, USA (1989) pp 75-77.

23.-Geoffrey Allan. Azona[®]: Smith W. Erick. *Percutaneous Penetration Enhancers*. CRC. USA, (1995) pp 130.

24.-Goodman M., Barry B. W. Differential scanning calorimetry (DSC) of human stratum corneum: Effect of Azone. *J. Pharm. Pharmacol* 37 (1985) pp 80p.

25.-Goodman Michael and Barry W. Brian. Action of Penetration Enhancers on Human Stratum Corneum as Assessed by Differential Scanning Calorimetry: Bronaugh Robert and Naibach I. Howard. *Percutaneous Absorption*, 2nd ed. rev. and expanded. Marcel Dekker. New York (1989) pp 587, 588.

26.-Gordon L. Flynn. Mechanism of Percutaneous Absorption from Physicochemical Evidence: Robert L. Bronaugh and Howard I. Maibach. *Percutaneous Absorption*, 2nd ed., rev. and expanded. Marcel Dekker, USA (1989) pp 27, 31-48

27.-Gummer L. Christopher. The in vitro Evaluation of Transdermal Deliver: Jonathan Hadgraft and Richard H. Gay. Trasdermal Drug Deliver, Marcel Dekker, USA (1989) pp 177-186, 193.

28.-Harrison Julian E., Watkinson Adam C, Green M. Darren, Hadgraft Jonathan and Brian Keith. The relative effect of Azone and Trancutol on permeant diffusivity and solubility in human stratum corneum; Pharm. Res. 13 (1996) pp 542-546.

29.-Harrison Julian E. , Groundwater Paul W., Brian R. Keith, Hadgraft Jonathan. Azone indiced fluidity in human stratum corneum. A fourier transform infrared spectroscopy investigation using the perdeuterated analogue; J. Controlled Release 41 (1996) pp 283-290.

30.-Hadgraft J. Peck James, Williams G. Dafydd, Pugh John W. Mechanims of action of skin penetration enhancers/retarders:Azone and analogues, Int. J. Pharm. 414 (1996) pp. 17-25.

31.-Hadgraft J., Kenneth A. Walters, Wotton K. Paul. Facilitated transport of sodium salicylated across an artificial lipid membrane by Azone. J. Pham. Pharmacol, 37 (1985) pp 725-727.

32.-Hadgraft J., Williams and Allan G. Azona[®]. Mechanisms of action and Clinical effect. In Pharmaceutical Skin Penetration Enhancement. K. A. and Hadgraft J. Eds, Marcel Dekker, New York, Chap 7, (1993) pp 175

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

- 33.-Hirokasu Okamoto, et al. Structure-activity relationship of 1-alkyl-or 1-alkenylazacycloalkanone derivatives as percutaneous penetration enhancers. *J. Pharm. Sci.*, 77 (1988) pp 418-424.
- 34.-Hodguard, A. and Møllgaard. B. Dermal Drug Deliver-improvement by choice of vehicle or drug derivative, *J. Controlled Release*, 2, (1985) pp 111
- 35.-Kanikkannan N. et al. Transdermal iontophoretic delivery of timolol maleate in albino rabbits. *Int. J. Pharm.* 197 (2000) pp 69-76.
- 36.- Knutson K., Krill S. L. Lambert W. J. and Higuchi W. I. Physicochemical aspects of transdermal permeation. *J. Controlled Release*, 6 (1987) pp 59-74.
- 37.-Lee Geoffrey. Interaction of Azona with Model Lipid Systems: Eric W. Smith Percutaneous Penetration Enhancers; CRC(1995) pp 205-207.
- 38.-Lewis D. and Hadgraft J. Mixed monolayers of dipalmitoylphosphatidylcholine with Azone or oleic acid at the air-water interface. *Int. J. Pharm.*, 65 (1990) pp 211-218.
- 39.-López A. et al. Corporative enhancer effects of Sapn 20 with Tween 20 and Azone on the in vitro percutaneous penetration of compounds with different lipophilicities. *Int. J. Pharm.* 202 (2000) pp 133-140.

- 40.-Lynch H. David. Immunology of the Skin: David W. Osborne et al. Topical Drug Delivery Formulations; Drug and the Pharmaceutical Sciences. Marcel Dekker, Vol. 42, USA; (1990) pp. 88-100.
- 41.-Marty J. P. and Wepierre J.. Estudio Biofarmacéutico de los Medicamentos Administrados por Vía Percutánea: J. M. Atache, Biofarmacia. De. Manual Moderno, Mex; D. F. (1983) pp 378-782.
- 42.-Meidan V. M. et al. Ultrasound-enhanced difusión into coupling gel during phonophoresis of 5-fluorouracil. Int. J. Pharm. 185 (1999) pp 205-213.
- 43.-Menczel Efrain. Delipidization of the Cutaneous Permeability Barrier and Percutaneous Penetration: Eric W. Smith Percutaneous Penetration Enhancers; CRC(1995) pp 383-386.
- 44.-Michniak B. B. et al. In vitro evaluation of azone analogs as dermal penetration enhancers V. Miscellaneous compounds. Int. J. Pharm. 161 (1998) pp 169-178.
- 45.-Mitsuhiko Hori and Susumu Satoh. Classification of Percutaneous Absorption; Marcel Dekker, 2nd ed; rev. and expanded. USA (1989) pp 199.
- 46.-Nolen L. et al. Structure-related aspects on water diffusivity in fatty acid-soap and skin lipid model systems. J. Controlled Release. 63 (2000) pp 213-226.

47.-Osborne W. David and Hatzenbuhler A. Douglas. The Influence of Skin Surface Lipids on Topical Formulations: David W. Osborne et al. Topical Drug Delivery Formulations; Drug and the Pharmaceutical Sciences. Marcel Dekker, Vol. 42, USA, (1990) pp. 69-83.

48.-Phillips A. Christine and Bozena B. Michniak. Transdermal Delivery of Drug with Differing Lipophilicities Using Azona Analogs as Dermal Penetration Enhancers; J. Pharm. Sci. Vol 84, N° 12, (1995) pp 1427-1433.

49.- Ponc Maria, Haverkort Milly, Soei Lan You, Kempenaar Johanna. Toxicity screening of N-alkylazacycloheptan-2-one derivatives in cultured human skin cells: Structure-toxicity relationships. J. Pharm. Sci, 78 (1989) pp 738-741.

50.- Rodríguez Ileana, Agentes promotores de permeación percutanea; 32 (1) (1998) pp 68-75.

51.- Rosendo Valdez Itzia, Estudio del efecto de dos promotores de absorción (Azona y 4-deciloxazolidin-2-ona) sobre la penetración de fármacos a través de mucosa oral no queratinizada, UNAM, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán (1999) pp 40.

52.-Ruland A, Kreuter J. and Rytting H. J. Transdermal delivery of the tetrapeptide hisetal (melanotropin (6-9)): II Effect of various penetration enhancers. In vitro study across human skin. Int. J. Pharm, 1032 (1994) pp 77-80.

53.- Schuckler Fritz and Lee Geoffrey. The influence of Azone on monomolecular films of some stratum corneum lipids. *Int. J. Pharm.*, 70 (191) pp 173-186.

53.- Schuckler Fritz, Bouwstra A. Joke, Gooris S. Gert and Geoffrey Lee. An X-ray diffraction study of some model stratum corneum lipids containing Azone and dodecyl-L-pyroglytamate. *J. Controlled Release*, 23 (1993) pp 27-36.

54.-Smith J. C. et al. Ionisation and the effect of absorption enhancers on transport of salicylic acid through silastic rubber and human skin. *Int. J. Phar.* 210 (2000) pp 69-82.

55.-Tenjarla Srin N. et al. Síntesis and evaluation of N-acetylprolinate esters-novel skin penetration enhancers. *Int. J. Pharm.* 192 (1999) pp 147-158.

56.-Walters A. Kenneth. Penetration Enhancers and Their Use in Transdermal Therapeutic System:Hadgraft J. Guy R. H. *Transdermal Drug. Delivery Drug and the Pharmaceutical Science.* Marcel Dekker. USA, vol. 35. (1989) pp. 199, 203-229.

57.-Wertz W. Philip and Downing T. Donald. *Stratum Corneum: Biological and Biochemical Considerations:* Hadgraft Jonathan and Guy H. Richard. *Transdermal Drug Delivery*, Marcel Dekker. USA, vol. 35 (1989) pp.10

58.- Wester Ronald C. and Maibach Howars I.. *Enhanced Percutaneous Absorption of Azona Following Sigle and Multiple Doses to Human Volunteers:* Eric W. Smith *Percutaneous Penetration Enhancers;* CRC (1995) pp 159.

59.- Wilkinson J. B. et al. Cosmetología de Harry, Ed. Díaz de Santos (1990) pp 3-22.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**