



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

FACULTAD DE ESTUDIOS  
SUPERIORES CUAUTITLÁN

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTITLÁN

Departamento de  
Exámenes Profesionales

ESTUDIO DEL TRANSPORTE DE SUSTANCIAS POR VIA  
CUTANEA O MUCOSAL. "EVALUACION DE LA LIBERACION  
Y PENETRACION EN PIEL DE NAPROXENO FORMULADO EN  
PARCHES TRANSDERMICOS ELABORADOS A PARTIR DE  
DISPERSIONES SUBMICRONICAS".

**INFORME DE SERVICIO  
SOCIAL - TITULACION**  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
**QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA**  
**P R E S E N T A :**  
**MARLENE SILVA ALVAREZ**

ASESORES: DRA. ADRIANA GANEM RONDERO  
DR. DAVID QUINTANAR GUERRERO

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEXICO

2005

m. 340539



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.



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

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

C. I. A. M.  
FACULTAD DE ESTUDIOS  
SUPERIORES CUAUTITLAN



Departamento de  
Exámenes Profesionales

**DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO**  
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN  
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 :

El Informe de Servicio Social: Estudio del Transporte de Sustancias por Vía Cutánea o Mucosal. "Evaluación de la Liberación y Penetración en Piel de Naproxeno Formulado en Parches Transdérmicos Elaborados a Partir de Dispersiones Submicrónicas".

que presenta la pasante: Marlene Silva Alvarez  
con número de cuenta: 9853927-9 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 22 de Abril de 2004

|                  |                                      |  |
|------------------|--------------------------------------|--|
| PRESIDENTE       | <u>QFI. Leticia Zúñiga Ramírez</u>   |  |
| VOCAL            | <u>DESS. Rodolfo Cruz Rodríguez</u>  |  |
| SECRETARIO       | <u>Dra. Adriana Ganem Rondero</u>    |  |
| PRIMER SUPLENTE  | <u>MFC. Cecilia Hernández Barba</u>  |  |
| SEGUNDO SUPLENTE | <u>QFI. Guadalupe Koizumi Castro</u> |  |

## **AGRADECIMIENTOS**

A la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán donde se me dio la oportunidad de obtener parte importante de mi formación académica.

A mis asesores de tesis Dra. Adriana Ganem Rondero y Dr. David Quintanar Guerrero por transmitirme parte de sus conocimientos, por permitirme trabajar con ellos y por la ayuda incondicional para desarrollar este proyecto.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (J32593-M) y al Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (IN21400) por el apoyo económico brindado para la elaboración de este proyecto.

A el Técnico Rodolfo Robles del Laboratorio de Microscopía (FES Cuautitlán) por la asistencia prestada en los estudios de Microscopía Electrónica de Barrido.

A el Técnico Draucin Jiménez del Taller de vidrio Soplado (FES Cuautitlán) por el apoyo en la elaboración de algunas piezas utilizadas durante el desarrollo de este proyecto.

## **DEDICATORIAS**

A mi hermosa familia. Simplemente no encuentro la manera de explicar todo lo que significan para mí.

A papá y mamá. Nunca terminare de agradecerles ese ejemplo de perseverancia y lucha incansable que he visto en ustedes durante todos los días de mi vida.

A mis hermanas Corina y Paola. Saben que la vida sin ustedes dos no sería la misma. Siempre están en mi corazón.

A mis primos Rafael y Daniel. Haber crecido cerca de ustedes ha sido algo increíble.

A mis amigas de siempre Lizet y Berenice. Gracias a ambas por tanto años de amistad, vivencias, alegrías y lágrimas que hemos compartido y que nunca olvidaré.

A mis amigas de la Universidad Briza, Margarita, Anaid. Todas las traspasadas e interminables reportes fueron más fáciles de sobrellevar con ustedes. Por todos los años que pase en FES Cuautitlán y que conté con ustedes ¡gracias!.

A Olivier. Sólo me queda darte las gracias por la amistad incondicional que me brindaste desde el principio.

A mis amigos del Laboratorio de Posgrado en Farmacia Lupita, Luis, David, Roberto, Fadia, Miguel, Cesar, Gemma, Mónica y Zaida; por ustedes la parte experimental de la tesis será inolvidable.

A Israel Mojica. Porque a pesar de todos los kilómetros que nos han separado siempre estás conmigo, gracias por ayudarme a ver y entender esa forma de vivir la vida tan poco convencional que tienes.

# Índice general

|  | <b>Página</b> |
|--|---------------|
| Lista de abreviaturas  | i             |
| Índice de tablas   | iii           |
| Índice de figuras  | iv            |
| Introducción   | vi            |
| <br>   |               |
| <b>Capítulo 1. MARCO TEÓRICO</b>   |               |
| <br>   |               |
| <b>1.1. Nanopartículas</b>   |               |
| 1.1.1. Definición de nanopartículas  | 1             |
| 1.1.2. Clasificación de nanopartículas   | 2             |
| 1.1.3. Materiales utilizados en la preparación de nanopartículas   | 3             |
| 1.1.3.1. Sustancias naturales  | 3             |
| 1.1.3.2. Polímeros sintéticos  | 4             |
| 1.1.4. Técnicas para la formación de nanopartículas  | 6             |
| 1.1.4.1. Emulsificación – evaporación  | 6             |
| 1.1.4.2. Desplazamiento del solvente   | 6             |
| 1.1.4.3. "Salting – out"   | 7             |
| 1.1.4.4. Emulsificación – difusión   | 7             |
| 1.1.5. Fenómenos ocurridos en la formación de nanopartículas por la técnica de emulsificación – difusión | 10            |
| 1.1.6. Purificación de nanopartículas  | 13            |
| 1.1.6.1. Filtración en gel   | 13            |
| 1.1.6.2. Diálisis  | 13            |
| 1.1.6.3. Ultracentrifugación   | 14            |
| 1.1.6.4. Filtración tangencial   | 15            |

|   |    |
|---|----|
| 1.1.7. Caracterización de nanopartículas                          | 15 |
| 1.1.7.1. Caracterización fisicoquímica                            | 16 |
| 1.1.7.2. Análisis de la cantidad de fármaco encapsulado           | 17 |
| 1.1.7.3. Degradación  | 17 |
| 1.1.7.4. Liberación del fármaco                                   | 18 |
| <br>  |    |
| <b>1.2. Aplicación tópica y transdérmica de fármacos</b>          |    |
| 1.2.1. Características generales de la piel                       | 20 |
| 1.2.2. Ventajas de los sistemas de liberación a través de la piel | 21 |
| 1.2.3. Proceso de transporte a través de la piel                  | 22 |
| 1.2.4. Cuantificación de fármacos en piel                         | 24 |
| 1.2.4.1. "Tape - stripping"                                       | 24 |
| 1.2.4.2. Espectroscopía infrarroja                                | 27 |
| 1.2.4.3. Técnica de celdas de difusión                            | 28 |
| <br>  |    |
| <b>1.3. Parches transdérmicos</b>                                 |    |
| 1.3.1. Definición de parche transdérmico                          | 30 |
| 1.3.2. Clasificación de parches transdérmicos                     | 30 |
| 1.3.3. Capas que componen un parche transdérmico                  | 31 |
| 1.3.3.1. Capa de recubrimiento                                    | 31 |
| 1.3.3.2. Reservorio del fármaco                                   | 32 |
| 1.3.3.3. Membrana   | 32 |
| 1.3.3.4. Capa adhesiva  | 33 |
| 1.3.3.5. Tira protectora  | 33 |
| 1.3.4. Características de un parche transdérmico                  | 34 |
| 1.3.5. Fármacos utilizados en parches transdérmicos               | 35 |
| 1.3.6. Difusión del fármaco a través de un parche transdérmico    | 37 |
| 1.3.7. Estudios de liberación / Permeación con celdas tipo Franz  | 39 |

**Capítulo 2. OBJETIVOS** 41

**Capítulo 3. MATERIALES Y MÉTODOS**

**3.1. Compuestos, reactivos y equipo**

|                               |    |
|-------------------------------|----|
| 3.1.1. Material y equipo      | 43 |
| 3.1.2. Compuestos y reactivos | 44 |
| 3.1.3. Solventes y soluciones | 44 |

**3.2. Metodología**

|   |    |
|---|----|
| 3.2.1. Diagrama de flujo  | 45 |
| 3.2.2. Determinaciones previas  |    |
| 3.2.2.1. Espectros de absorción   | 46 |
| 3.2.2.2. Curvas de calibración  | 46 |
| 3.2.2.3. Solubilidad de naproxeno en Lutrol® F-127 al 3%  | 46 |
| 3.2.3. Preparación de nanopartículas y parches transdérmicos  |    |
| 3.2.3.1. Preparación de nanopartículas. Técnica de emulsificación - difusión  | 47 |
| 3.2.3.2. Preparación de parches transdérmicos convencionales  | 47 |
| 3.2.3.3. Preparación de parches transdérmicos de nanopartículas   | 48 |
| 3.2.34. Evaluaciones  |    |
| 3.2.4.1. Talla de las nanopartículas  | 48 |
| 3.2.4.2. Morfología de las nanopartículas y los parches transdérmicos   | 48 |
| 3.2.4.3. Liberación de naproxeno a partir de los parches transdérmicos obtenidos. Evaluación mediante celdas tipo Franz           | 49 |
| 3.2.4.4. Penetración de naproxeno en piel a partir de los parches obtenidos. Evaluación mediante la técnica de "tape - stripping" | 49 |



|   |     |
|---|-----|
| <b>Capítulo 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b> | 51  |
| <b>Capítulo 5. CONCLUSIONES</b>           | 67  |
| <b>Capítulo 6. PERSPECTIVAS</b>           | 68  |
| Anexos                                    | 69  |
| Referencias                               | 104 |

## Lista de abreviaturas

| <b>Abreviatura</b> | <b>Significado</b>                                 |
|--------------------|--|
| Abs                | Absorbancia  |
| AcOEt              | Acetato de etilo                                   |
| PVAL               | Alcohol polivinílico                               |
| A                  | Área   |
| Mt                 | Cantidad de fármaco liberada                       |
| M $\alpha$         | Cantidad de fármaco liberada a tiempos prolongados |
| Q                  | Cantidad de fármaco liberada por unidad de área    |
| r <sup>2</sup>     | Coefficiente de determinación                      |
| Conc               | Concentración                                      |
| C.V.               | Coefficiente de variación                          |
| D.E.               | Desviación estándar                                |
| SC                 | Estrato córneo                                     |
| E E100             | Eudragit® E100                                     |
| ° C                | Grados centígrados                                 |
| g.r.               | Grado reactivo                                     |
| g                  | Gramo  |
| b                  | Intercepto   |
| Kg                 | Kilogramo  |
| $\lambda$          | Longitud de onda                                   |
| L F-127            | Lutrol® F-127                                      |
| MeOH               | Metanol  |

|               |                                    |
|---------------|------------------------------------|
| $\mu\text{g}$ | Microgramos                        |
| $\mu\text{m}$ | Micrómetros                        |
| SEM           | Microscopia electrónica de barrido |
| mg            | Miligramos                         |
| ml            | Mililitros                         |
| NC            | Nanocápsulas                       |
| NE            | Nanoesferas                        |
| nm            | Nanómetros                         |
| NP            | Nanopartículas                     |
| PT            | Parche transdérmico                |
| PT conv       | Parche transdérmico convencional   |
| m             | Pendiente                          |
| TEWL          | Pérdida de agua transepidermal     |
| p/v           | Peso / volumen                     |
| p.f.          | Punto de fusión                    |
| r.p.m.        | Revoluciones por minuto            |
| t             | Tiempo                             |
| $t_{1/2}$     | Tiempo de vida media               |
| T             | Triacetina                         |

## Índice de tablas

| <b>Número de tabla</b> | <b>Nombre de la tabla</b>   | <b>Página</b> |
|------------------------|---|---------------|
| 1                      | Principales técnicas de purificación de NP en el laboratorio  | 14            |
| 2                      | Métodos para la caracterización fisicoquímica de NP   | 16            |
| 3                      | Fármacos utilizados en PT   | 36            |
| 4                      | Mecanismo de transporte y tipo de liberación de acuerdo al valor "n" en el modelo de Langer y Peppas            | 40            |
| 5                      | Talla de partícula promedio de las NP de E E100   | 52            |
| 6                      | Talla de partícula promedio de las NP de E E100 con naproxeno   | 53            |
| 7                      | Cantidad y distancia de penetración para naproxeno formulado en un PT conv, en diferentes tiempos de contacto   | 64            |
| 8                      | Cantidad y distancia de penetración para naproxeno formulado en un PT de NP , en diferentes tiempos de contacto | 65            |

## Índice de figuras

| <b>Número de figura</b> | <b>Nombre de la figura</b>  | <b>Página</b> |
|-------------------------|---|---------------|
| 1                       | Formas de inclusión de fármacos en NP   | 1             |
| 2                       | Representación esquemática de la morfología de NP   | 2             |
| 3                       | Representación de las diferentes estructuras de un polímero   | 4             |
| 4                       | Representación de la técnica de emulsificación - difusión   | 9             |
| 5                       | Mecanismo propuesto para la formación de NP por la técnica de emulsificación - difusión                                   | 11            |
| 6                       | Descripción del mecanismo de "diffusion - stranding"  | 12            |
| 7                       | Técnica de filtración tangencial  | 15            |
| 8                       | Representación de las capas de la piel  | 22            |
| 9                       | Proceso de transporte a través de la piel   | 23            |
| 10                      | Rutas de penetración de fármacos a través del SC  | 25            |
| 11                      | Representación esquemática de la técnica de tape - stripping  | 26            |
| 12                      | Representación esquemática de la técnica de ATR-FTIR para la cuantificación de la penetración de fármacos a través del SC | 27            |
| 13                      | Celda de difusión tipo Franz  | 28            |
| 14                      | Diferentes configuraciones de un PT   | 31            |
| 15                      | Capas que conforman un PT   | 34            |
| 16                      | Liberación de un fármaco en un PT simple  | 38            |
| 17                      | Distribución del tamaño de partícula de las NP de E E100  | 53            |
| 18                      | Distribución del tamaño de partícula de las NP de E E100 con naproxeno.   | 54            |
| 19                      | Fotografías de NP de E E100 con naproxeno   | 55            |

|    |  |    |
|----|--|----|
| 20 | Fotografías de la superficie de los PT conv con naproxeno                          | 56 |
| 21 | Fotografías de la superficie de los PT de NP con naproxeno                         | 57 |
| 22 | Mecanismo de formación de películas a partir de dispersiones poliméricas           | 58 |
| 23 | Perfil de liberación de naproxeno a partir de dos PT                               | 59 |
| 24 | Modelo de Langer y Peppas aplicado a la liberación de naproxeno a partir de dos PT | 60 |
| 25 | Modelo de Higuchi aplicado a la liberación de naproxeno a partir de dos PT         | 61 |
| 26 | Cinética de primer orden aplicada a la liberación de naproxeno a partir de dos PT  | 62 |
| 27 | Comparación de la cantidad total de naproxeno penetrada en piel a partir de dos PT | 63 |
| 28 | Resultados de la prueba de "tape - stripping" para un PT conv                      | 64 |
| 29 | Resultados de la prueba de "tape - stripping" para un PT de NP                     | 65 |

## Introducción

Los sistemas coloidales son de gran interés para el campo farmacéutico ya que representan una importante alternativa como acarreadores de fármacos. Existen diferentes tipos de estos sistemas como: microemulsiones, liposomas, nanosomas y nanopartículas.

Las nanopartículas son una opción interesante ya que poseen una gran estabilidad durante su preparación y almacenamiento así como en fluidos biológicos, además de una mayor posibilidad de escalamiento con respecto a otros sistemas coloidales.

La aplicación tópica y transdérmica de fármacos ha sido estudiada extensamente en los últimos años. Los sistemas de liberación a través de la piel presentan varias ventajas, entre las que podemos mencionar :

- i. Liberación del fármaco por un periodo prolongado de tiempo
- ii. Concentración del fármaco en plasma constante
- iii. Se evita la degradación en el tracto gastrointestinal y por efecto de primer paso hepático
- iv. Se amplía la actividad de fármacos cuyo tiempo de vida media es muy corto

Tomando ambas ventajas, de las nanopartículas como sistema reservorio y de la piel como vía de administración de fármacos, se utilizaron nanopartículas cargadas con naproxeno como plataforma para la elaboración de un parche transdérmico.

Un parche transdérmico es una forma farmacéutica que funciona como un sistema de liberación a través de la piel, donde puede ejercer un efecto local y/o pasar a los capilares adyacentes hasta llegar a circulación general, logrando así un efecto sistémico durante un periodo de tiempo predeterminado.

La absorción a través de la piel ocurre por un proceso de difusión pasiva, lo cual es una secuencia de varios fenómenos:

- i. La partición entre el vehículo y el estrato córneo
- ii. La absorción del fármaco en las capas superficiales del estrato córneo
- iii. La difusión a través de la epidermis viable y posteriormente hacia el estrato papilar de la dermis
- iv. Por último el paso del fármaco hacia la circulación

El objetivo de este trabajo es por un lado la evaluación de la liberación *in vitro*, mediante celdas de difusión tipo Franz, de parches unilaminares elaborados de forma convencional (a partir de la disolución de naproxeno y Eudragit® E100 en metanol) y a partir de nanopartículas cargadas con naproxeno; y por otro, el estudio de su penetración a través de la piel *in vivo* por medio de la técnica de “tape - stripping”.



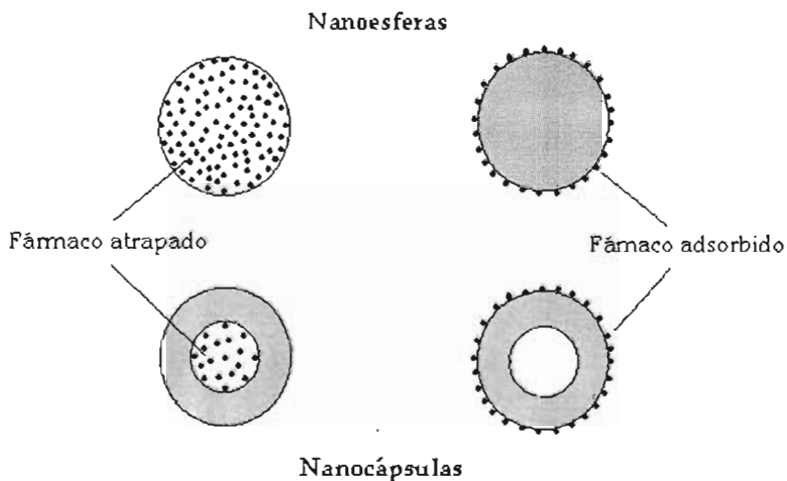
## Capítulo 1. MARCO TEÓRICO

### 1.1. Nanopartículas

#### 1.1.1. Definición de nanopartículas.

Las nanopartículas (NP) se definen como partículas sólidas coloidales, cuya talla oscila entre 10 y 1000 nm, constituidas por materiales macromoleculares (que pueden ser de origen natural o sintético); las cuales pueden ser utilizadas como microreservorio de un principio activo el cual, como se observa en la *Figura 1*, puede encontrarse disuelto, entrampado, encapsulado, adsorbido o ligado (F. De Jaeghere *et al.*, 1999; J. Kreuter 1994; D. Quintanar - Guerrero *et al.*, 1998a).

Las NP presentan ventajas con respecto a otros sistemas coloidales como una buena estabilidad en fluidos biológicos y una mayor posibilidad de escalamiento.



**Figura 1.** Formas de inclusión de fármacos en NP

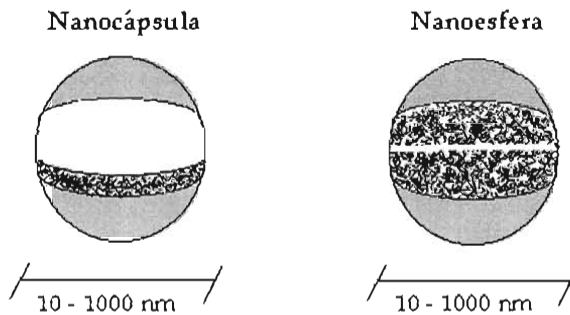
(De F. De Jaeghere *et al.*, 1999)

### 1.1.2. Clasificación de nanopartículas.

El concepto de NP es utilizado colectivamente para denominar a estos sistemas coloidales, sin embargo dependiendo del proceso empleado para su preparación, pueden obtenerse dos tipos de NP: las nanocápsulas (NC) y las nanoesferas (NE). La diferencia entre ellas radica, principalmente en su morfología (F. De Jaeghere *et al.*, 1999) la cual se observa en la *Figura 2*.

Las NC están compuestas de un núcleo oleoso envuelto por una membrana polimérica. Desde el punto de vista farmacéutico este tipo de NP son atractivas ya que su cavidad central permite un alto nivel de encapsulación de sustancias lipofílicas.

Las NE están formadas por una densa matriz polimérica donde el principio activo puede ser dispersado y/o absorbido en la superficie de la matriz.



**Figura 2.** Representación esquemática de la morfología de NP

### 1.1.3. Materiales utilizados en la preparación de nanopartículas.

Las NP pueden obtenerse utilizando materiales de diferente naturaleza:

#### 1.1.3.1. Sustancias naturales.

Para la preparación de NP se han utilizado macromoléculas naturales como:

i. Proteínas.

♀ Albúmina

♀ Caseína

♀ Gelatina

ii. Carbohidratos.

♀ Agarosa

♀ Alginato

♀ Maltodextrina

iii. Lípidos.

♀ Ácido butírico

♀ Ácido esteárico

♀ Ácido mirístico (Dynasan®)

♀ Cetilpalmitato (Precifac ATO®)

♀ Fosfolípidos (Epikuron®)

♀ Monoesterato de glicerilo

♀ Triglicéridos

La razón del uso de estos biomateriales se debe a sus propiedades de compatibilidad, degradación y su alta capacidad para la incorporación de fármacos. Los métodos utilizados, generalmente, involucran el uso de calor, ultrasonido o agentes de entrecruzamiento tóxicos. Dentro de las limitaciones para

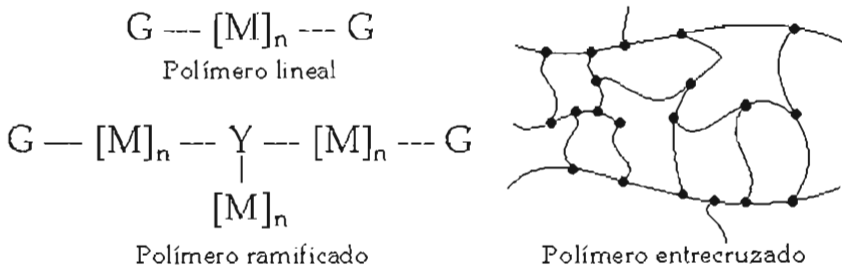
el uso de estas sustancias por vía dérmica se encuentra la falta de confiabilidad acerca de su pureza y su potencial antigénico (J. Kreuter, 1994).

### 1.1.3.2. Polímeros sintéticos.

Un polímero es una larga molécula que consiste en una secuencia de monómeros y es formada mediante un proceso de polimerización (J. Heller, 1987).

Existen diversas maneras de clasificar a un polímero, la más común se basa en las diferentes estructuras que este puede adoptar, *Figura 3*, (J. P. English *et al.*, 1999; J. Heller, 1987).

- i. Polímeros lineales. Todas las unidades monoméricas que conforman al polímero están enlazadas juntas y de manera continua.
- ii. Polímeros ramificados. Parte de las unidades monoméricas se encuentran enlazadas juntas formando ramificaciones a partir de la cadena principal.
- iii. Polímeros entrecruzados. Las cadenas poliméricas se encuentran interconectadas de forma covalente en varios puntos.



**Figura 3.** Representación de las diferentes estructuras de un polímero

(Modificado de J. Heller, 1987).

Los polímeros a partir de los cuales se forman las NP pueden ser de dos tipos:

i. Polímeros degradables:

- ♀ Ácido poliláctico (PLA)
- ♀ Ácido poliglicólico (PGA)
- ♀ Ácido poliláctico co - glicólico (PLGA)
- ♀ Polialquilmacrilatos (PACA)
- ♀ Polianhidros (PAs)
- ♀ Poli  $\beta$  - hidroxibutirato (PHB)
- ♀ Policaprolactonas (PCL)
- ♀ Polietilmacrilatos (PECA)
- ♀ Poliolefinas (POEs)
- ♀ Quitosan

ii. Polímeros no degradables:

- ♀ Polímeros acrílicos, derivados del polimetil metacrilato
  - \*Poli (ácido metacrílico, metil metacrilato), 1:2  
(Eudragit® S100)
  - \*Poli (etil acrilato, metil metacrilato) trimetilamonoioetil cloro metacrilato,  
1:2:0.1  
(Eudragit® RS)
  - \*Poli (etil acrilato, metil metacrilato) trimetilamonoioetil cloro metacrilato,  
1:2:0.2  
(Eudragit® RL)
- ♀ Etilcelulosa

Para la preparación de NP es preferible utilizar polímero preformados ya que su formación a partir de monómeros implica el uso de agentes de entrecruzamiento que pueden ser tóxicos así como los residuos de la polimerización.

#### 1.1.4. Técnicas para la formación de nanopartículas.

Para la preparación de NP a partir de polímeros preformados existen diferentes técnicas, las cuales se clasifican en cuatro categorías:

##### 1.1.4.1. Emulsificación – evaporación.

En esta técnica el polímero y el fármaco se disuelven en un solvente inmisible en agua, el cual es emulsificado en una solución acuosa que contenga un surfactante. Una vez formada la emulsión esta se somete a una fuente de alta energía como un dispositivo de ultrasonido, el paso a través de homogeneizadores, molinos coloidales o microfluidizadores, con el objetivo de reducir la talla de partícula. El siguiente paso es la eliminación del solvente orgánico por medio de calor o vacío para finalmente obtener una dispersión de NE (D. Quintanar – Guerrero *et al.*, 1996; 1998a).

##### 1.1.4.2. Desplazamiento de solvente.

Esta técnica fue descrita y patentada por Fessi *et al.* (1989); en la cual el polímero, el fármaco y opcionalmente un agente estabilizante lipofílico (mezcla de fosfolípidos) se disuelven en un solvente semipolar miscible en agua (acetona o etanol). La solución orgánica es adicionada o inyectada a una solución acuosa que contiene un surfactante no iónico, alcohol polivinílico (PVAL) o poloxámero 188, con agitación magnética. Las NP se forman inmediatamente por la rápida difusión del solvente, el cual se elimina de la suspensión bajo presión reducida.

La técnica de desplazamiento de solvente permite la preparación de NC si un pequeño volumen de aceite se adiciona a la fase orgánica. Existen aspectos importantes que deben tomarse en cuenta para la elección de este aceite: no debe degradar al polímero, que posea una buena capacidad para solubilizar al fármaco y que reduzca su cristalización (D. Quintanar - Guerrero *et al.*, 1998a).

#### **1.1.4.3. “Salting – out” (desplazamiento por sales).**

Esta técnica consiste en disolver el polímero y el principio activo en un solvente semipolar miscible en agua (acetona). Esta solución se dispersa mediante agitación magnética en un gel que contiene un electrolito, el cual actúa como agente de “salting – out” (acetato o cloruro de magnesio), y un agente estabilizante (PVAL). Una vez formada la emulsión se adiciona una cantidad suficiente de agua para que el solvente difunda dentro de la fase acuosa, esto promueve la formación de las NP. El solvente y el agente “salting – out” se eliminan por medio de filtración tangencial o ultracentrifugación (E. Alléman *et al.*, 1992; 1993a; 1993b).

#### **1.1.4.4. Emulsificación – difusión.**

Esta técnica es considerada una modificación del método de “salting – out”, evitando el uso de un electrolito así como su posterior eliminación. Por este método es posible la obtención de NC.

La técnica de emulsificación – difusión fue desarrollada y patentada por D. Quintanar - Guerrero *et al.* (1996) e involucra el uso de un solvente parcialmente miscible en agua (acetato de etilo, butanona) y un polímero disuelto en el solvente orgánico previamente saturado con agua, en esta fase se disuelve también el fármaco. La fase orgánica es emulsificada con la solución acuosa previamente saturada con el solvente que contiene un agente estabilizador. El fenómeno de emulsificación ocurre bajo una agitación vigorosa. Mediante la adición de una cantidad suficiente de agua, sin previa saturación, al sistema se

provoca que el solvente difunda hacia la fase externa y se formen las nanopartículas. Dependiendo del punto de ebullición del solvente es posible su eliminación por destilación o filtración tangencial (D. Quintanar – Guerrero *et al.*, 1996; 1997; 1998a; 1998b). Los pasos de esta técnica se presentan en la *Figura 4*.

La técnica de emulsificación – difusión presenta algunas ventajas con respecto a las técnicas mencionadas anteriormente, como:

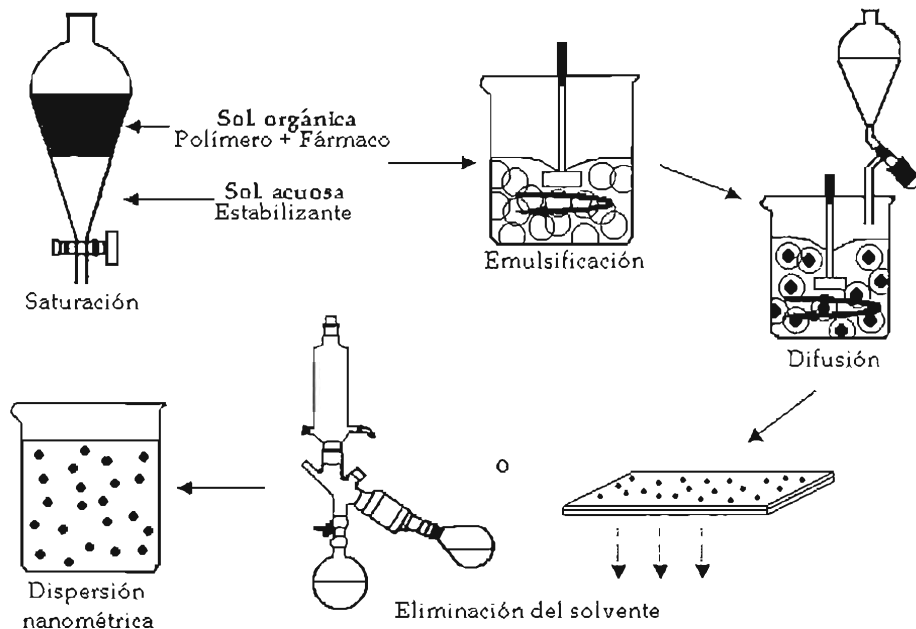
- i. El uso de solventes orgánicos aceptados para uso farmacéutico
- ii. No involucra un proceso de homogenización
- iii. Se obtienen altos rendimientos
- iv. Existe reproducibilidad de lote a lote
- v. Es de fácil escalamiento

Existen dos desventajas de esta técnica que deben mencionarse:

- i. Los volúmenes de agua que deben eliminarse de la suspensión son grandes
- ii. Es probable que se dé una pérdida del fármaco en la fase acuosa saturada

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





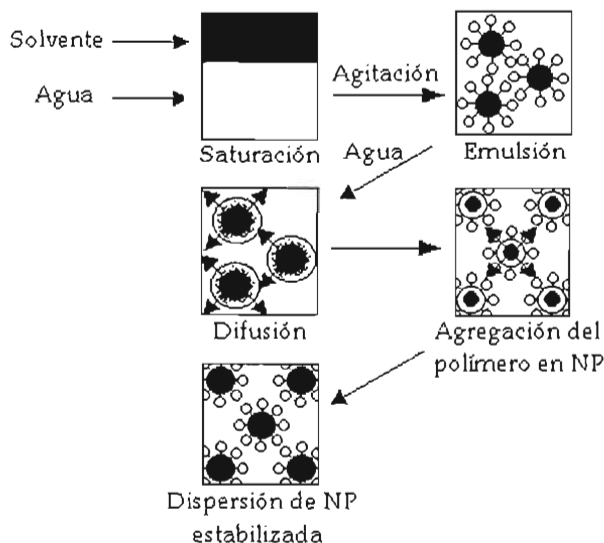
**Figura 4.** Representación de la técnica de emulsificación - difusión  
(De D. Quintanar - Guerrero *et al.*, 1998a)

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

### 1.1.5. Fenómenos ocurridos en la formación de nanopartículas por la técnica de emulsificación - difusión.

La técnica de emulsificación - difusión involucra una serie de fenómenos interfaciales los cuales tienen un papel muy importante en la formación de NP. Estos fenómenos se ilustran en la *Figura 5*.

- i. Saturación entre los dos solventes. En este paso ambos solventes llegan a un estado de equilibrio termodinámico entre sí.
- ii. Formación de la emulsión. La agitación del sistema promueve la dispersión del solvente, como glóbulos, en equilibrio con la fase acuosa. El agente estabilizante se adsorbe en el área interfacial creada.
- iii. Difusión del solvente. La adición de agua, sin previa saturación, rompe el equilibrio termodinámico en el cual se encontraba el sistema; así el solvente difunde hacia la fase externa.
- iv. Agregación del polímero. Durante la difusión del solvente los glóbulos formados durante la emulsificación se transforman en agregados del polímero de tamaño nanométrico como resultado de la formación de zonas de alta concentración de este.
- v. Estabilización de la dispersión. La presencia del agente estabilizante es muy importante para evitar un fenómeno de coalescencia. Durante el proceso de difusión del solvente el agente estabilizante se mantiene en la interfase líquido - líquido llevando a cabo un efecto de protección por el cual se forman las NP después de la completa difusión del solvente.



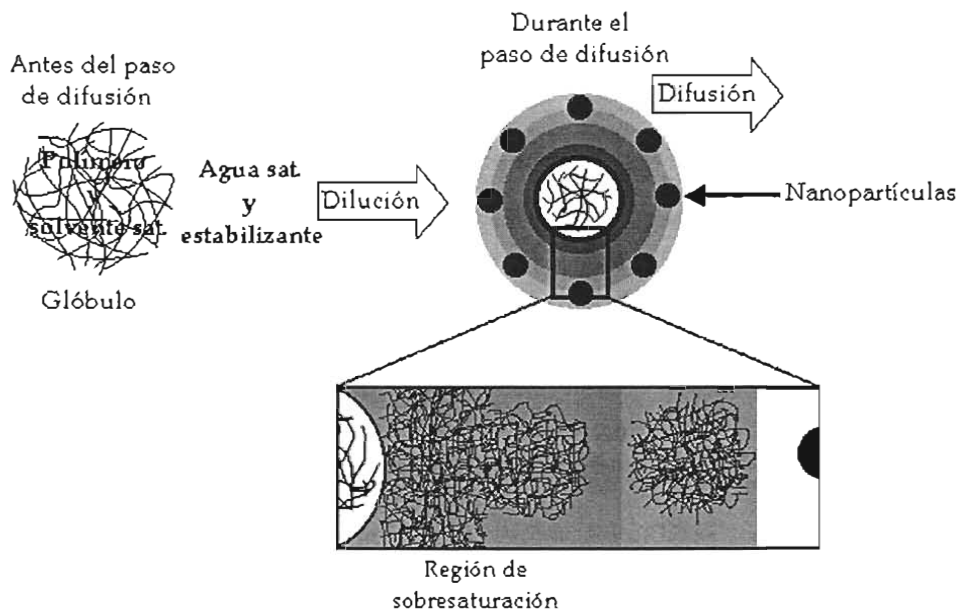
**Figura 5.** Mecanismo propuesto para la formación de NP por la técnica de emulsificación - difusión. ● NP, ○ PVAL.

(De D. Quintanar - Guerrero *et al.*, 1996)

La formación de NP por la técnica de emulsificación - difusión se debe principalmente al fenómeno de difusión del solvente hacia la fase acuosa del sistema. Davies y Rideal (en D. Quintanar - Guerrero *et al.*, 1997) explican este fenómeno mediante un mecanismo llamado "diffusion - stranding".

El mecanismo de "difusión - stranding", presentado esquemáticamente en la Figura 6, involucra una inestabilidad en el medio. Cuando el solvente orgánico con el polímero se pone en contacto con el agua, sin previa saturación, el solvente difundirá hacia el exterior del sistema mientras que el polímero difunde del solvente hacia la fase acuosa formando glóbulos de tamaño nanométrico. Ruschak y Miller (en D. Quintanar - Guerrero *et al.*, 1997) explican que en este tipo de emulsificación espontánea se forman regiones de supersaturación, en una o ambas fases del sistema durante el proceso de difusión del solvente. Los nuevos glóbulos

o agregados del polímero logran su estabilidad por medio de la adsorción del agente estabilizante en la interfase. Una vez estabilizado el sistema se forman las NP.



**Figura 6.** Descripción del mecanismo de “diffusion - stranding”

(Modificado de D. Quintanar - Guerrero *et al.*, 1997; 1998a)

Dentro de las investigaciones realizadas por D. Quintanar - Guerrero *et al.* (1996) se determinaron las variables dentro de la técnica de emulsificación - difusión que afectan la talla de las NP obtenidas. Una alta concentración del polímero en el solvente favorece un aumento en la talla; por el contrario un aumento en la velocidad de agitación y en la concentración del estabilizante en la fase acuosa disminuye considerablemente su talla.

### 1.1.6. Purificación de nanopartículas.

Dentro de las técnicas de preparación de NP el paso de purificación debe ser considerado como uno de los más importantes, esto con el fin de evitar la presencia de impurezas que pueden ser potencialmente tóxicas en la dispersión, como: solventes orgánicos, monómeros residuales, iniciadores de polimerización, electrolitos, surfactantes y estabilizantes. El paso de purificación también sirve para separar al fármaco que no logró encapsularse.

Las técnicas para la purificación de NP más utilizadas son:

#### 1.1.6.1. Filtración en gel.

La técnica de filtración en gel se basa en la separación dependiendo del peso y tamaño molecular. Se lleva a cabo dejando fluir por gravedad la dispersión de NP, junto con las impurezas, a lo largo de una columna empaquetada con perlas de un material polimérico inerte y de elevado grado de hidratación. En la columna las NP y las impurezas, las cuales difieren en peso y tamaño molecular, van penetrando en los poros internos de las perlas con distintos grados de intensidad y descendiendo lo largo de la columna a velocidades diferentes. Las moléculas muy grandes no pueden penetrar en los poros de las perlas y por ello permanecen en el volumen de exclusión de la columna mientras tanto las moléculas pequeñas ven obstaculizado su paso a través de la columna, por lo tanto las primeras moléculas en eluir son las de peso y tamaño molecular mayor.

#### 1.1.6.2. Diálisis.

Mediante esta técnica es fácil separar a las NP de las impurezas de bajo peso molecular que las acompañan en la dispersión. Se utiliza una membrana semipermeable para retener a las NP, permitiendo que las impurezas y el agua pasen libremente.

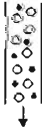
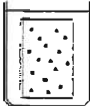
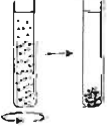
**1.1.6.3. Ultracentrifugación.**

En esta técnica se aplica sobre la dispersión una fuerza centrífuga que debe superar en gran medida a la fuerza de difusión opuesta, de esta manera las NP se sedimentarán desde la superficie del solvente dejándolo sólo como sobrenadante.

La técnica de ultracentrifugación es utilizada para purificar dispersiones en crudo de NP (E. Alléman *et al.*, 1993a); de 4 a 5 procesos de ultracentrifugación continuos, cada una seguida por una resuspensión en agua destilada, remueven el 99% de las impurezas presentes.

Las técnicas mencionadas anteriormente no son del todo eficientes ya que se aplican sólo en el laboratorio y su escalamiento a nivel industrial es muy difícil además no son capaces de eliminar moléculas con alto peso molecular, algunos otros inconvenientes se mencionan en la *Tabla 1*.

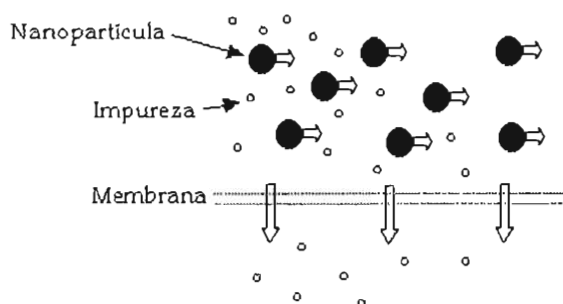
**Tabla 1.** Principales técnicas de purificación de NP en el laboratorio (De F. De Jaeghere *et al.*, 1999).

| Técnica             | Principio   | Desventajas  |
|---------------------|---|--|
| Filtración en gel   |  | Difícil remoción de impurezas de alto peso molecular   |
| Diálisis            |  | Difícil remoción de impurezas de alto peso molecular<br>Involucra mucho tiempo<br>Difícil escalamiento |
| Ultracentrifugación |  | Agregación de las partículas<br>Involucra mucho tiempo<br>Difícil escalamiento                         |

#### 1.1.6.4. Filtración tangencial (“Cross – flow filtration”).

Esta técnica surgió por la necesidad de obtener un proceso de purificación eficiente que pudiera utilizarse a nivel industrial.

Como se muestra en la *Figura 7* la técnica de filtración tangencial consiste en pasar la dispersión de NP a través de varias membranas, con un flujo tangencial sobre la superficie de estas. En contraste el filtrado sigue una dirección perpendicular con respecto a las membranas. La dispersión se somete a varios ciclos de filtración; el filtrado obtenido lleva consigo a los componentes cuyo tamaño es menor que el de los poros de la membrana así como a las impurezas solubles en el medio de filtración.



**Figura 7.** Técnica de filtración tangencial

(De F. De Jaeghere *et al.*, 1999)

#### 1.1.7. Caracterización de nanopartículas.

Por cuestiones de control de calidad la caracterización de las NP tiene una importante relevancia. El objetivo principal de la caracterización es el establecer una correlación entre las propiedades fisicoquímicas del sistema y su interacción con los componentes del organismo (F. De Jaeghere *et al.*, 1999).

### 1.1.7.1. Caracterización fisicoquímica.

Existen muchos métodos para la caracterización fisicoquímica de las NP, algunos de estos se menciona en la *Tabla 2*.

La talla de partícula es una de las características más importantes de las NP. Sin embargo existen otros parámetros que determinan el comportamiento de las NP. La densidad y el peso molecular tienen una influencia directa sobre las propiedades de liberación y degradación. Las características de la superficie (carga superficial) y el carácter hidrofóbico influyen en la interacción con el medio biológico después de la administración y por lo tanto en la distribución de las NP en el organismo (J. Kreuter, 1994).

**Tabla 2.** Métodos para la caracterización fisicoquímica de NP (Compilación de F. De Jaeghere *et al.*, 1999; J. Kreuter, 1994).

| Parámetro          | Técnica  |
|--------------------|--|
| Talla de partícula | Microscopía electrónica de transmisión (TEM)<br>Microscopía electrónica de barrido (SEM)<br>Espectroscopía de correlación fotónica (PCS)<br>Difracción de Fraunhofer |
| Peso molecular     | Filtración en gel (cromatografía de exclusión molecular)   |
| Densidad           | Centrifugación por gradiente de densidad   |
| Carga superficial  | Determinación de Potencial Zeta<br>Electroforesis  |
| Hidrofobicidad     | Medida de ángulo de contacto<br>Cromatografía de interacción hidrofóbica   |



### **1.1.7.2. Análisis de la cantidad de fármaco encapsulado.**

El principal objetivo de la encapsulación de fármacos es la vectorización (“Drug targeting”) de estos hacia un órgano o tejido específico con esto además de verse incrementada su biodisponibilidad disminuyen los efectos adversos que pudieran provocar, por esto es importante conocer la carga útil del fármaco en las NP (F. De Jaeghere *et al.*, 1999; V. P. Torchilin, 2000).

Una forma de determinar el contenido de fármaco encapsulado en las NP es su separación por medio de ultracentrifugación o filtración, esto seguido de la cuantificación del fármaco disolviendo las NP.

Como método alternativo puede cuantificarse el fármaco residual, después de su separación de las NP, en el sobrenadante (después del paso de ultracentrifugación) o en el filtrado.

### **1.1.7.3. Degradación.**

Debido al tamaño que caracteriza a las NP su proceso de degradación es rápido si se compara con otros sistemas acarreadores de fármacos como las microesferas. El proceso de degradación observado con mayor frecuencia es la erosión de la superficie de las NP (J. Kreuter, 1994); sin embargo, a pesar de estar hablando de un solo proceso existen ciertas diferencias en él dependiendo del polímero del cual se estén formadas las NP.

Hasta ahora uno de los procesos de degradación más estudiados es el de los polialquilcianocrilatos (PACA), uno de los polímeros biodegradables de mayor aceptación. La degradación de las NP formadas a partir de este polímero se da por un proceso de erosión de la superficie de las partículas el cual involucra la formación de un formaldehído y la hidrólisis de los ésteres de las cadenas del polímero (S. Einmahl *et al.*, 1999; J. Kreuter, 1994).

La degradación de los derivados del poliéster (PLA, PGA, PLGA, PAs, POEs, PCL), se da por un proceso de erosión provocado a partir de la hidrólisis de las cadenas laterales de los ésteres del polímero que da como resultado la formación de grupos carboxílicos terminales (S. Einmahl *et al.*, 1999; J. Kreuter, 1994; M. Mochizuki, 2002; M. Vert, 2002).

#### **1.1.7.4. Liberación del fármaco.**

La liberación del fármaco a partir de las NP puede ocurrir por varios fenómenos:

- i. Desorción del activo adherido a la superficie
- ii. Difusión a través de la matriz de la NP
- iii. Difusión a través de la pared polimérica (en el caso de las NC)
- iv. Erosión de la matriz de la NP
- v. Combinación de los procesos de erosión y difusión

El mecanismo de liberación, el coeficiente de difusión y la velocidad de biodegradación son los factores principales que afectan la liberación del fármaco además de la influencia del medio biológico, que también es un factor determinante (J. Kreuter, 1994).

Según J. Kreuter (1983) las NP interactúan de forma directa con membranas, biológicas o artificiales, esto permite que la liberación del fármaco a través de éstas aumente con respecto a una solución simple (en J. Kreuter, 1994). B. Müller y J. Kreuter (1999) reportan que el contacto entre el límite de la capa superficial de la membrana y de las NP influyen de forma determinante en la interacción y el transporte de fármacos incorporados en estos acarreadores a través de las membranas. Por esta razón la liberación observada *in vivo* es diferente a la que se observa *in vitro*. A pesar de esto, para fines de control de calidad, es necesario evaluar la liberación *in vitro* de estos sistemas.

Se ha observado que el aumento del transporte del fármaco hacia una membrana con respecto a una solución simple no es un comportamiento generalizado ya que está muy ligado a las propiedades fisicoquímicas del fármaco, las cuales gobiernan las interacciones fármaco - membrana. Este comportamiento se ha observado en fármacos altamente lipofílicos (B. Müller y J. Kreuter, 1999).

Existen diversas técnicas para determinar la liberación *in vitro* del fármaco a partir de NP:

- i. Difusión en celdas con membranas biológicas o artificiales
- ii. Difusión en bolsas de diálisis
- iii. Diálisis inversa
- iv. Ultracentrifugación
- v. Ultrafiltración
- vi. Centrifugación - ultrafiltración

## 1.2. Aplicación tópica y transdérmica de fármacos

### 1.2.1. Características generales de la piel.

La piel es uno de los órganos más importante de nuestro cuerpo, representa el 5% de peso corporal. Es fuerte, flexible y capaz de autoregenerarse. En un recién nacido el área total de la piel es de 2,500 cm<sup>2</sup>, aproximadamente, y en un adulto de 18,000 cm<sup>2</sup>.

La piel actúa como frontera y primera línea de defensa contra agentes externos (microorganismos), además es un órgano sensorial, agente de excreción, secreción y regulador de la temperatura corporal.

La piel se encuentra organizada en varias capas, las cuales se describen a continuación:

- i. Estrato córneo. Es la capa externa de la piel, tiene un grosor de 10 a 50 µm la cual varía dependiendo del sitio anatómico (R. Gale *et al.*, 1999).

El estrato córneo (SC) es la barrera de permeabilidad de la piel, propiedad que debe a su composición de lípidos intercelulares (ceramidas, colesterol, ácidos grasos, ésteres de colesterol y pequeñas fracciones de sulfato de colesterol), en particular al arreglo de estos alrededor de los corneocitos (K. Moser *et al.*, 2001).

- ii. Epidermis. La epidermis es una capa de la piel avascular, que mide de 50 a 100 µm, su estructura es multilamelar y a su vez cuenta con tres estratos (R. Gale *et al.*, 1999; K. Moser *et al.*, 2001):

♀ Estrato basal

♀ Estrato espinoso

♀ Estrato granuloso

En los estratos de la epidermis pueden observarse los diferentes estados de diferenciación de la piel como resultado del cambio en el interior de los queratinocitos desde la capa basal hasta la superficie de la piel (R. Gale *et al.*, 1999; J. B. Wilkinson *et al.*, 1990).

En la epidermis además de encontrarse células como los queratinocitos también hay melanocitos, células de Langerhans y de Merkel.

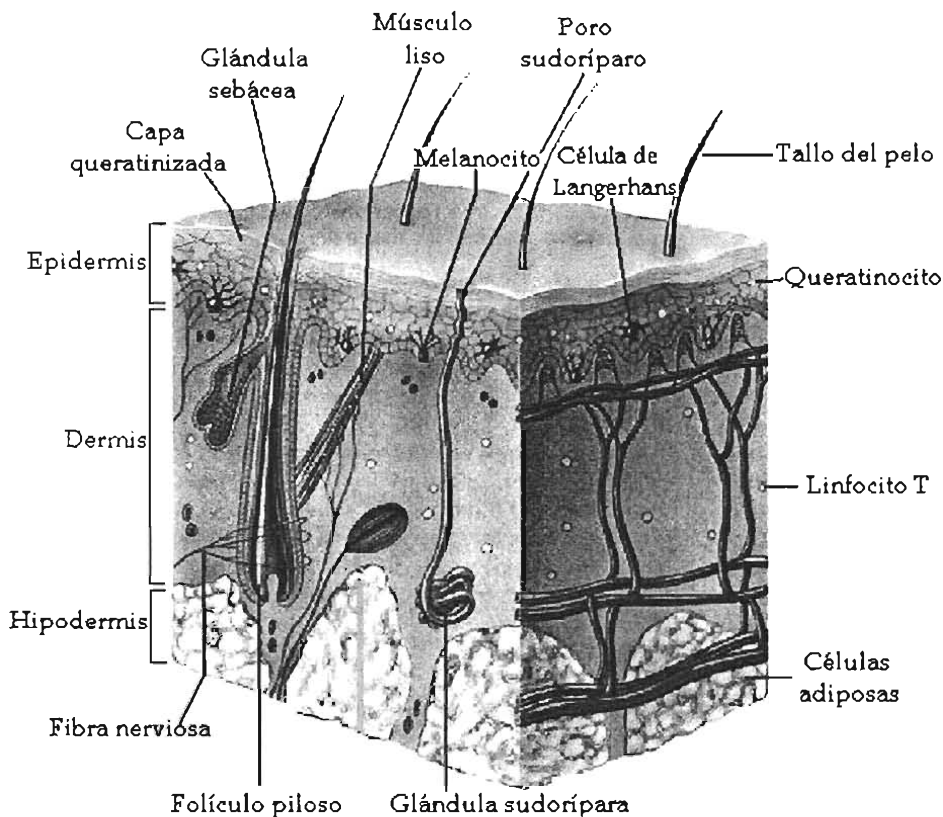
- iii. Dermis. Esta capa de la piel es la de mayor espesor, mide aproximadamente 2000  $\mu\text{m}$  y está altamente irrigada por la presencia de capilares sanguíneos, además de estos en la dermis se encuentran los apéndices epidérmicos invaginados (folículos pilosos, glándulas sebáceas y glándulas sudoríparas) que pueden funcionar como rutas de permeación (J. B. Wilkinson *et al.*, 1990).

Las diferentes capas que componen a la piel se encuentran representadas en la *Figura 8*.

### 1.2.2. Ventajas de los sistemas de liberación a través de la piel.

La aplicación tópica y transdérmica de fármacos ha sido estudiada extensamente en los últimos años. Los sistemas de liberación a través de la piel presentan varias ventajas, entre las que podemos mencionar (R. Gale *et al.*, 1999; Y. N. Kalia *et al.*, 2001):

- i. Mejor biodisponibilidad de algunos fármacos
- ii. Liberación del fármaco por un periodo prolongado de tiempo
- iii. Concentración del fármaco constante en plasma
- iv. Se evita la degradación en el tracto gastrointestinal y por efecto de primer paso hepático
- v. Se amplía la actividad de fármacos cuyo tiempo de vida media es muy corto
- vi. Disminuye los efectos secundarios
- vii. Es una administración simple



**Figura 8.** Representación de capas de la piel

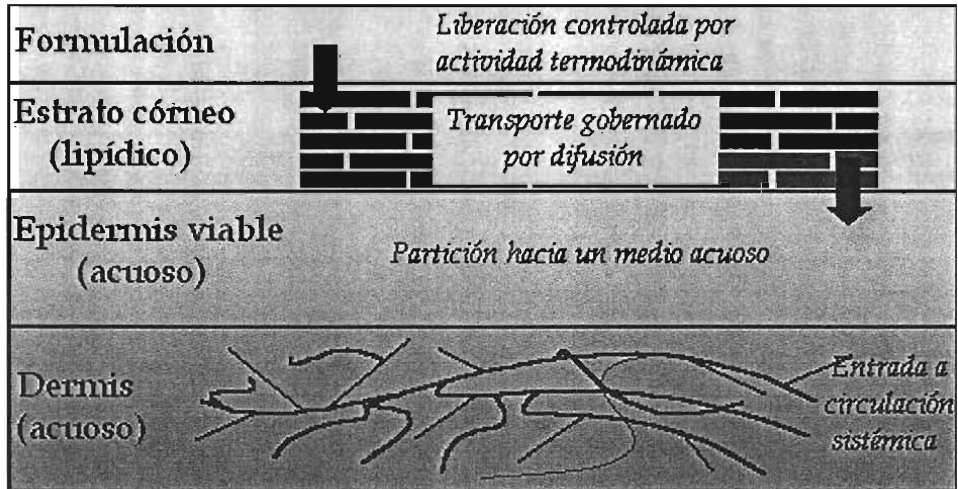
(De L. Sherwood, 2001)

### 1.2.3. Proceso de transporte a través de la piel.

La liberación del fármaco de una formulación aplicada sobre la piel y su transporte hacia la circulación sistémica es un proceso que involucra varios pasos, los cuales se observan en la *Figura 9* (R. Gale *et al.*, 1999; Y. N. Kalia *et al.*, 2001):

- i. Disolución del activo y su liberación de la formulación hacia el SC

- ii. Partición entre el vehículo y el SC (los fármacos lipofílicos favorecen este paso del proceso)
- iii. Difusión a través del SC
- iv. Partición del SC hacia la epidermis viable
- v. Difusión a través de la epidermis viable hacia la dermis
- vi. Paso del fármaco hacia la circulación



**Figura 9.** Proceso de transporte a través de la piel  
(De Y. N. Kalia *et al.*, 2001)

Como puede observarse en este proceso, y está claramente demostrado, el mecanismo de transporte de un fármaco a través de la piel es un proceso de difusión – partición más que un proceso activo y aunque este transporte puede considerarse como un mecanismo general, se han identificado diferentes rutas de penetración de fármacos (R. Gale *et al.*, 1999; K. Moser *et al.*, 2001; A. Rolland *et al.*, 1993).

- i. Difusión a través de la epidermis intacta y de los apéndices de la piel. Ya que los apéndices sólo representan el 0.1% del total de la superficie de la piel su contribución al transporte de fármacos es mínima.

Como la penetración a través de la piel está limitada principalmente por el SC, se han identificado dos rutas a través de las cuales difunde el fármaco en este, las cuales se representan en la *Figura 10*.

- ii. Ruta intercelular. El fármaco difunde a través de la matriz lipídica entre los corneocitos.
- iii. Ruta transcelular. El fármaco cruza a través de los corneocitos.

En ambas rutas el fármaco difunde hasta cierto punto a través de la matriz de lípidos intercelulares, la cual se reconoce como determinante en la penetración de fármacos.

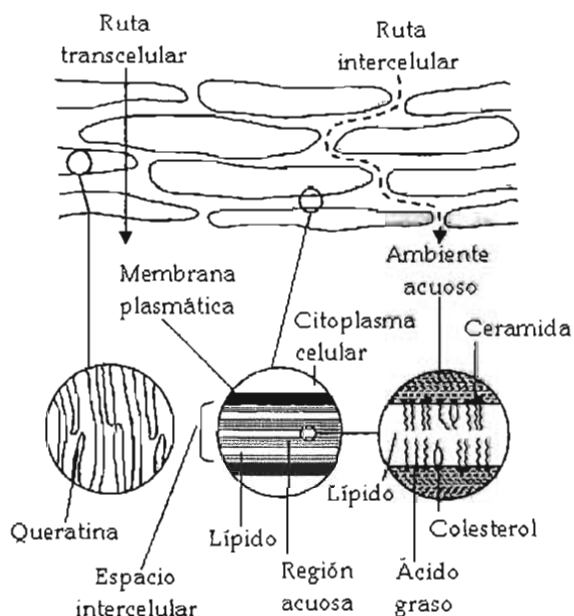
#### 1.2.4. Cuantificación de fármacos en piel.

El desarrollo de las formulaciones de aplicación tópica y transdérmica ha hecho necesario implementar y validar técnicas que permitan estudiar de manera adecuada los procesos de liberación y penetración de los fármacos a través de la piel. Las técnicas descritas a continuación son algunas de las más reportadas en este tipo de estudios.

##### 1.2.4.1. "Tape – stripping"

La técnica de "tape - stripping" es utilizada para cuantificar el fármaco que penetra al final de una aplicación en la piel, así como su perfil a lo largo del SC. Es una técnica que puede adaptarse a estudios realizados *in vivo* o *in vitro*.

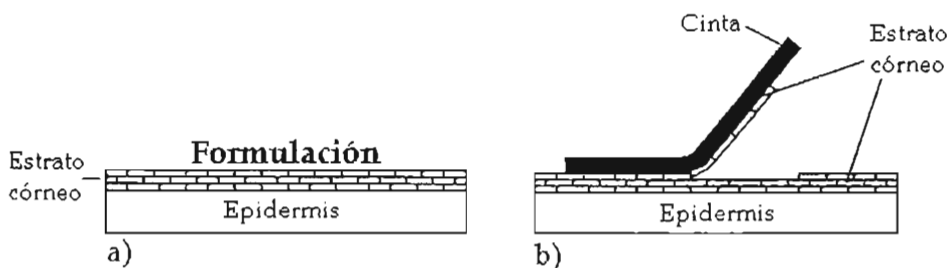




**Figura 10.** Rutas de penetración de fármacos a través del SC

(De K. Moser *et al.*, 2001)

Debe definirse un área de la piel en la cual se coloca la formulación estudiada por un tiempo establecido. Una vez retirada la formulación, el SC es removido progresivamente por una serie de cintas adhesivas las cuales se presionan de manera uniforme sobre el área de la piel estudiada y se retiran de forma abrupta; este paso se repite varias veces (R. Gale *et al.*, 1999; K. Moser *et al.*, 2001; C. Suber *et al.*, 2002; R. C. Wester *et al.*, 2002). En la *Figura 11* se muestra esquemáticamente la remoción del SC con cinta adhesiva.



**Figura 11.** Representación esquemática de la técnica de "tape - stripping".

Después de la aplicación se remueve la formulación de la piel (a) y el SC es removido por una cinta adhesiva (b).

(De K. Moser *et al.*, 2001)

Mediante esta técnica es posible determinar el grosor del SC y la cantidad de fármaco en cada cinta (K. Moser *et al.*, 2001); además es posible evaluar hasta que punto afectan las condiciones de aplicación de una formulación (A. Rougier *et al.*, 2002).

- i. Influencia del tiempo de aplicación. La duración de la aplicación tiene una influencia importante en la cantidad total de fármaco absorbida. Estudios realizados por Rougier *et al.* (2002) sugieren que el grado de penetración de un fármaco es directamente proporcional a su tiempo de aplicación. Lo cual teóricamente implica una evidencia de la existencia de un flujo constante.
- ii. Influencia de la dosis aplicada. Un incremento en la cantidad de fármaco y del área de exposición de la formulación en la piel promueven un aumento en la penetración a través del SC.
- iii. Influencia del vehículo. Algunas sustancias, conocidas como promotores de absorción, adicionadas a la formulación aumentan el grado de penetración del fármaco en la piel. Esta influencia puede ser determinada mediante la técnica de "tape - stripping" al final de la aplicación.
- iv. Influencia del sitio anatómico. El lugar donde se aplica la formulación es determinante en la absorción. Según estudios realizados por Maibach y

Feldman (en Rougier *et al.*, 2002) la permeabilidad de la piel según el sitio anatómico va en el siguiente orden:

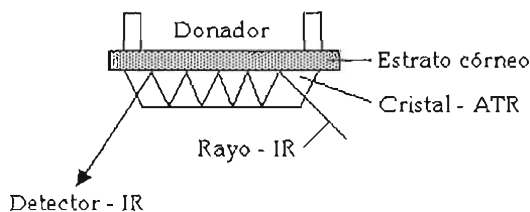
brazo  $\leq$  abdomen  $<$  zona postauricular  $<$  frente

Esta diferencia en la permeabilidad quizá se deba a la presencia de glándulas sebáceas las cuales puede influir en la absorción a través de folículos pilosos.

#### 1.2.4.1. Espectroscopía infrarroja.

La Espectroscopía Infrarroja con transformadas de Fourier - Reflectancia total atenuada (ATR-FTIR) es una técnica simple y rápida para la identificación de grupos funcionales. El aumento de la sensibilidad de instrumentos espectroscópicos durante los últimos años ha facilitado la cuantificación de fármacos en piel por ATR-FTIR que además tiene como ventaja ser una técnica no invasiva (K. Moser *et al.*, 2001; E. Touitou *et al.*, 1998).

Actualmente los equipos de análisis ATR-FTIR disponen de implementos para la detección de fármacos en piel; donde el rayo infrarrojo (IR) se emite a través de un cristal transparente (elemento de reflexión interna; IRE) que está en contacto con la muestra de piel. Debido a la configuración del cristal el rayo experimenta una reflexión múltiple hasta llegar al detector y mientras el rayo pasa a través del cristal la piel absorbe cierta radiación lo que se traduce en un espectro de absorción (E. Touitou *et al.*, 1998). Este modo de operación se representa en la *Figura 12*.



**Figura 12.** Representación esquemática de la técnica de ATR-FTIR.

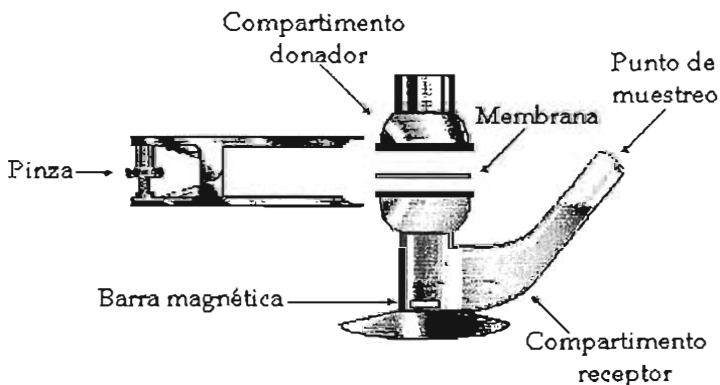
(De K. Moser *et al.*, 2001)

Al igual que la técnica de "tape - stripping" la ATR-FTIR puede aplicarse a estudios *in vivo* o *in vitro*.

#### 1.2.4.3. Técnica de celdas de difusión.

Las celdas de difusión ofrecen una técnica *in vitro* con la cual se puede determinar la penetración de fármacos en piel (R. Gale *et al.*, 1999).

Una celda de difusión convencional está compuesta por un compartimento donador y uno receptor separados por una muestra de piel que funciona como membrana (Figura 13). El SC se coloca en contacto con el fármaco del lado del compartimento donador y un medio de disolución apropiado se coloca en el compartimento receptor en contacto con la parte dérmica de la piel. El perfil de fármaco que pasa del compartimento donador a través de la piel hacia el compartimento receptor se obtiene cuantificando el fármaco en el medio de disolución a tiempos predeterminados (R. Gale *et al.*, 1999; C. L. Humeen *et al.*, 1989; K. Moser *et al.*, 2001; E. Touitou *et al.*, 1998).



**Figura 13.** Celda de difusión tipo Franz

(Modificado de K. Moser *et al.*, 2001)

En este tipo de estudios existen condiciones que deben tenerse presentes ya que significan alteraciones en los resultados (K. Moser *et al.*, 2001)

- i. Origen de la piel. Debido a la limitada disponibilidad de la piel humana para estas pruebas debe recurrirse al uso de piel animal. La piel de oreja de cerdo es la más utilizada ya que sus resultados son comparables a los obtenidos con piel humana.
- ii. Capas de la piel utilizadas. Cuando la piel utilizada contiene una parte significativa de la dermis la difusión de fármacos lipofílicos se ve limitada, por esto para el estudio de fármacos de esta naturaleza se recomienda sólo el uso de la epidermis.
- iii. Medio de disolución. El medio de disolución contenido en el compartimento receptor debe proveer condiciones "sink". Cuando se estudian sustancias lipofílicas es necesario el uso de un surfactante o cosolvente que incremente la solubilidad en el medio receptor.

### 1.3. Parches transdérmicos

#### 1.3.1. Definición de parche transdérmico.

Un parche transdérmico (PT) es un sistema uni- o multilaminar a partir del cual se libera un fármaco a través de la piel, donde puede ejercer un efecto local y/o pasar a los capilares adyacentes hasta llegar a circulación general y así lograr un efecto sistémico; mantiene la concentración de fármaco constante en plasma dentro del rango terapéutico aceptado, asegurando que el nivel del fármaco no esté por debajo de la dosis mínima efectiva y no exceda la dosis tóxica establecida (R. Álvarez Román, 2000; Y. N. Kalia *et al.*, 2001).

#### 1.3.2. Clasificación de parches transdérmicos.

Actualmente existen en el mercado diferentes diseños de PT, estos pueden clasificarse de acuerdo a su diseño o al mecanismo por el cual se libera el fármaco a partir de él. Se pueden citar básicamente cuatro categorías de parches transdérmicos las cuales se representan esquemáticamente en la *Figura 14* (R. W. Baker *et al.*, 1989; G. W. Cleary, 1991; Y. N. Kalia *et al.*, 2001):

- i. PT simple. Está compuesto sólo por dos capas, una cubierta protectora y otra donde el fármaco y un agente adhesivo se encuentran juntos. Este fue el primer diseño desarrollado y es el más simple de todos los que existen; permite conocer la cantidad de fármaco que se libera en un área de la piel en un determinado tiempo pero no hay control sobre la velocidad de liberación del fármaco.
- ii. PT multilaminado. Esta categoría está conformada por varias capas, dos donde el fármaco y el adhesivo se encuentran dispersos, generalmente son matrices

poliméricas, y están divididas por una membrana que controla la velocidad de liberación de la segunda capa que contiene al fármaco hacia la piel.

- iii. PT tipo reservorio. Es un sistema transdérmico de segunda generación donde el fármaco, en estado líquido o disperso en un gel, está contenido en un reservorio que se separa de la piel por medio de una membrana que controla su liberación. Este PT presenta la ventaja, con respecto a un PT simple, de mantener una liberación constante del fármaco hacia la piel gracias a la saturación de éste en el reservorio.
- iv. PT de matriz sólida. En este caso el fármaco se encuentra disperso en una matriz polimérica que está en contacto directo con la piel. En la periferia de esta matriz se encuentra una capa adhesiva que asegura el contacto con la piel.



**Figura 14.** Diferentes configuraciones de un PT

### 1.3.3. Capas que componen un parche transdérmico.

En la *Figura 15* se muestra el diseño de un PT genérico que está compuesto por diferentes capas (W. Baker *et al.*, 1989; G. W. Cleary, 1991; W. R. Pfister *et al.*, 1990a; 1990b).

#### 1.3.3.1. Capa de recubrimiento.

Es la primera capa de un PT que dependiendo de su tamaño y área activa puede tener cierta capacidad de oclusividad (entendida como la disminución de la pérdida de agua por la transpiración gracias al efecto de una película) o no. Si el PT

es de tamaño reducido y toda su área expuesta es activa es conveniente que la cubierta protectora sea oclusiva, al contrario si el PT ocupa un área grande sobre la piel conviene que la capa protectora permita que se lleve a cabo el fenómeno de transpiración. Para formar una cubierta con propiedades oclusivas los materiales utilizados comúnmente son el polivinilo, polietileno, poliéster o polímero aluminizados; el PT obtenido es impermeable al vapor de agua y permite que la piel se mantenga hidratada. Si la cubierta protectora debe tener propiedades no oclusivas se utilizan polímeros con cierta porosidad.

### **1.3.3.2. Reservorio del fármaco.**

El objetivo de colocar al fármaco en un reservorio es mantenerlo en las mejores condiciones durante un tiempo prolongado de almacenamiento hasta el momento de su uso. La cantidad de fármaco contenida en el reservorio debe ser mayor a la dosis efectiva de este, con el fin de asegurar un efecto terapéutico durante su uso. El reservorio del fármaco generalmente se elabora con alcohol etílico USP, hidroxipropil celulosa, aceite mineral, poliisobutileno, lactosa y un coloide de dióxido de silicón.

### **1.3.3.3. Membrana.**

Esta capa del PT controla la velocidad de difusión del fármaco que se encuentra disperso en el reservorio hacia la capa adhesiva debido a los pequeños poros presentes en su estructura, lo que le confiere una característica de semipermeabilidad. El incorporar una membrana tiene como objetivo que el control de la liberación dependa del PT y no de la barrera que opone la piel. No en todos los PT la membrana se encuentra independiente, sino que en la capa adhesiva se encuentran incorporados copolímeros de etileno - vinil acetato y polipropileno que controlan la velocidad de liberación del fármaco dentro de esta capa.



#### **1.3.3.4. Capa adhesiva.**

Esta capa debe ofrecer mucha seguridad al paciente ya que es la que va a encontrarse en contacto directo con la piel durante un tiempo prolongado, no debe producir reacciones alérgicas, tóxicas ni irritaciones que son más comunes en este tipo de aplicaciones transdérmicas. Su remoción de la piel debe ser sencilla y no presentar residuos después de ésta. Para el uso de un adhesivo debe considerarse que este favorezca la migración del fármaco desde la capa reservorio hasta la piel. La posibilidad de interacciones químicas afectan directamente la velocidad de liberación del fármaco retardando el efecto terapéutico. En la industria farmacéutica se utilizan comúnmente:

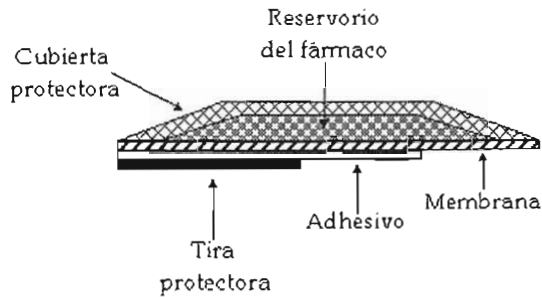
- i. Adhesivos a base de acrílicos. Son muy utilizados en aplicaciones médicas como vendas y catéteres; tiene como ventaja principal ser poco irritantes.
- ii. Adhesivos a base de siliconas. Estos adhesivos son un poco irritantes.
- iii. Poliisobutileno. Este adhesivo se utiliza en sistemas transdérmicos que ya se encuentran en el mercado; por ejemplo el Estraderm® (Alza/Ciba - Geigy) contiene en su capa adhesiva una mezcla de poliisobutileno y aceite mineral, por otro lado el Transderm - Scop® (Alza/Ciba - Geigy) utiliza una formulación similar compuesta por Poliisobutileno, dióxido de sílica coloidal y aceite mineral.

#### **1.3.3.5. Tira protectora.**

La función de esta capa es proteger al PT durante su almacenamiento, se retira en el momento de su uso, sus características son esencialmente las mismas que las de la capa protectora.

La tira protectora previene la pérdida del fármaco que migra del reservorio hacia el adhesivo durante el almacenamiento, además protege al PT de la contaminación. Los materiales utilizados para formar esta tira deben ser impermeables, como

poliésteres, combinaciones de polietileno y poliéster, aluminio y películas metalizadas.



**Figura 15.** Capas que conforman un PT  
(Modificado de R. W. Baker *et al.*, 1989)

#### 1.3.4. Características de un parche transdérmico.

W. C. Gary (1990) y W. R. Pfister *et al.* (1990b) mencionan en sus publicaciones las características ideales de un PT así como de los excipientes utilizados para su manufactura. Un PT debe presentar:

- i. Alta flexibilidad y confortabilidad
- ii. Buena adhesión a la piel
- iii. Buena fuerza ténsil para evitar alguna ruptura
- iv. Estéticamente aceptable para el paciente
- v. Fácil remoción de la piel
- vi. Libre de solventes orgánicos
- vii. Textura firme, suave, lisa y seca al tacto
- viii. Transparencia, baja opacidad o pigmentación clara

Las propiedades ideales de los excipientes utilizados en la formulación de un PT son:

- i. Compatibilidad en la formulación (fármaco - excipiente)
- ii. Estabilidad química
- iii. Farmacológicamente inerte
- iv. Incoloro
- v. Inodoro
- vi. Insaboro
- vii. No comedogénico (no debe provocar la acumulación de materia sebácea, polvo y elementos epiteliales en el conducto excretor de las glándulas sebáceas)
- viii. No irritante
- ix. No sensibilizar la piel
- x. No tóxico/fototóxico

### 1.3.5. Fármacos utilizados en parches transdérmicos.

El transporte a través de la piel es una ruta de administración viable para fármacos potentes que son inestables en el tracto gastrointestinal y durante el efecto de primer paso. Para la elección del fármaco que será formulado en estos sistemas deben considerarse sus interacciones con membranas biológicas, así como sus propiedades farmacocinéticas y fisicoquímicas (G. W. Cleary, 1990; Y. N. Kalia *et al.*, 2001) que, según Pfister *et al.* (1990a), deben ser:

- i. Peso molecular < 400 Da
- ii. Dosis diaria < 20 mg
- iii. Baja polaridad
- iv. Bajo punto de fusión

Según datos proporcionados por S. Venkatraman *et al.* (1998) existen en el mercado alrededor de 43 sistemas de liberación transdérmica de los cuales 20 son PT, algunos de los que se comercializan actualmente se presentan en la *Tabla 3*.

**Tabla 3.** Fármacos utilizados en PT (Compilación de R. W. Baker *et al.*, 1989; G. W. Cleary 1990; R. Gale *et al.*, 1999; S. Venkatraman *et al.*, 1998).

| <b>Fármaco</b>          | <b>Nombre comercial</b> | <b>Tipo de PT</b>                | <b>Marca</b>                     |
|-------------------------|-------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| Clonidina               | Catapres - TTS®         | Reservorio                       | Alza/Boehringer Ingelheim        |
| Dinitrato de isosorbilo | Frاندol Tape®           | Simple                           | Nitto Electric Co.               |
| Escopolamina            | Transderm - Scope®      | Reservorio                       | Alza/Ciba - Geigy                |
| Estradiol               | Alora®                  | Simple                           | Procter & Gamble Pharmaceuticals |
|                         | Climara®                | Simple                           | Berlex Laboratories              |
|                         | Estraderm®              | Reservorio                       | Alza/Ciba - Geigy                |
|                         | FemPatch®               | Simple                           | Parke - Davis                    |
|                         | Menorest®               | Simple                           | Ciba - Geneva Pharmaceuticals    |
|                         | Vivelle®                | Multilaminado                    | Ciba - Geneva Pharmaceuticals    |
| Fentanil                | Duragesic®              | Reservorio                       | Alza/Janssen Pharmaceutical      |
| Nicotina                | Habitrol®               | Reservorio                       | Ciba Self - Medication           |
|                         | Nicoderm® CQ            | Multilaminado                    | SmithKline                       |
|                         | Nicotrol®               | Reservorio                       | McNeil Consumer Products Company |
|                         | Prostep®                | Matriz sólida                    | Lederle Laboratories             |
| Nitroglicerina          | Depoint®                | Reservorio/<br>Matriz monolítica | Pharma Schwarz                   |
|                         | Minitrان®               | Simple                           | 3M Pharmaceuticals               |
|                         | Nitrodisc®              | Simple                           | Searle                           |
|                         | Nitro - Dur II®         | Simple                           | Key Pharmaceuticals              |
|                         | Transderm Nitro®        | Reservorio                       | Alza/Ciba - Geigy                |
| Testosterona            | Androderm®              | Reservorio                       | Alza Pharmaceuticals             |
|                         | Testoderm®              | Simple                           | SmithKline                       |

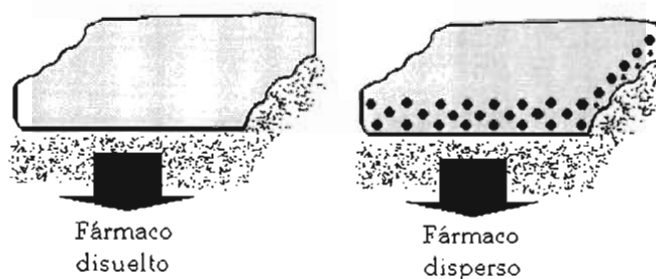
### 1.3.6. Difusión del fármaco a través de un parche transdérmico.

Un fármaco puede encontrarse disperso o disuelto en un PT y para su liberación pueden darse varios mecanismos, de estos el más común es el de difusión.

El mecanismo de liberación del fármaco por difusión es relativamente simple, en el cual se asume que el fármaco difunde en una sola dirección desde el PT hacia la piel (*Figura 16*). La difusión de un fármaco no es constante durante la liberación, al contrario es un comportamiento que está muy relacionado con la concentración del fármaco en el PT (B. Narasimhan *et al.*, 1999).

La cantidad de fármaco que se libera de un PT puede alterarse por parámetros como (G. W. Cleary, 1990; E. Doelker, 1985; B. Narasimhan *et al.*, 1999; B. Narasimhan, 2000):

- i. Naturaleza del polímero. Debe tomarse en cuenta su grado de cristalinidad, entrecruzamiento, hinchamiento, porosidad y tortuosidad.
- ii. Grosor del PT. Es un parámetro físico relacionado con la distancia que el fármaco deberá recorrer desde el PT hacia la piel.
- iii. Plastificantes. La adición de un plastificante induce movilidad en las cadenas del polímero lo que favorece la difusión de solutos, de igual forma incrementa la solubilidad de fármacos y su permeabilidad. Un ejemplo de este efecto se observa en el caso de las resinas acrílicas, en las cuales los fármacos, generalmente, tienen una difusión muy pobre lo que se abate con la adición de un plastificante.



**Figura 16.** Liberación de un fármaco en un PT simple  
(Modificado de G. W. Cleary, 1990)

La liberación de un fármaco que se encuentra en una matriz polimérica se describe según la primera ley de Fick (B. Narasimhan *et al.*, 1999), que se representa mediante las ecuaciones 1 y 2:

$$J_i = Dip \frac{dci}{dx}$$

Ecuación 1

$$\frac{\partial ci}{\partial t} = Dip \frac{\partial^2 ci}{\partial x^2}$$

Ecuación 2

En ambas ecuaciones,  $ci$  y  $J_i$  se refieren a la concentración y flujo del fármaco respectivamente;  $x$  y  $t$  expresan la posición y el tiempo de la liberación; y  $Dip$  es el coeficiente de difusión del fármaco en el polímero. A partir de la primera ley de Fick se definen dos tipos de difusión; cuando no se cumple esta ley se dice que la difusión es no Fickiana o anómala y al contrario, cuando se cumple, se habla de una difusión Fickiana.

### 1.3.7. Estudios de liberación / Permeación con celdas tipo Franz.

Al igual que para los estudios de penetración y/o absorción de fármacos en piel, las celdas de difusión tipo Franz (*Figura 13*) se emplean para el estudio de la liberación de fármacos formulados en PT o cualquier otra forma farmacéutica que se administre por piel. A diferencia del uso de piel (como membrana) en los estudios de cuantificación, para evaluar la liberación debe utilizarse una membrana no limitante.

Una membrana no limitante no interfiere con el transporte del fármaco hacia el compartimento receptor (es independiente del pH del SC, su grosor e interferencia de los lípidos que lo componen) pero debe tomarse en cuenta que no sirve para estimar la penetración de fármacos en piel. Para estudios con este tipo de membranas puede utilizarse papel filtro, celofán, policarbonato y celulosa.

Los datos obtenidos a partir de la liberación se evalúan mediante algunos modelos matemáticos.

#### i. Modelo de Langer y Peppas.

$$\frac{M_t}{M\alpha} = Kt^n$$

Ecuación 3

La ecuación 3 define a este modelo, el cual indica la fracción de la cantidad liberada del fármaco ( $M_t/M\alpha$ ) como una función del tiempo ( $t$ ), donde  $M\alpha$  es la cantidad de fármaco que se libera a tiempos prolongados (B. Narasimhan *et al.*, 1999). Este modelo es útil para determinar el tipo de difusión del fármaco en el sistema (A. M. Lowman *et al.*, 1999) a partir del exponente  $n$ , el valor de este

exponente implica un mecanismo de liberación del fármaco el cual se evalúa según los datos de la *Tabla 4*.

**Tabla 4.** Mecanismo de transporte y tipo de liberación de acuerdo al valor  $n$  en el modelo de Langer y Peppas (De E. Doelker, 1985).

| <b>Exponente<br/><math>n</math></b> | <b>Mecanismo de<br/>transporte</b> | <b>Tipo de liberación</b>                |
|-------------------------------------|------------------------------------|--|
| 0.5                                 | Difusión Fickiana                  | Dependiente del tiempo $f(t^{1/2})$      |
| $0.5 < n < 1$                       | Transporte no Fickiano(anómalo)    | Dependiente del tiempo $f(t^{n-1})$      |
| 1                                   | Transporte Caso II                 | Independiente del tiempo<br>(orden cero) |
| $n > 1$                             | Transporte Super Caso II           | Dependiente del tiempo $f(t^{n-1})$      |

ii. Modelo de Higuchi.

$$Q \text{ vs } t^{1/2}$$

**Ecuación 4**

La ecuación 4 representa al modelo de Higuchi que estudia la liberación de fármaco a partir de sistemas matriciales (B. Narasimhan *et al.*, 1999), donde la cantidad de fármaco liberado por unidad de área ( $Q = Mi/A$ ) está en función de la raíz cuadrada del tiempo.



## **Capítulo 2. OBJETIVOS**

### **2.1. Objetivo general**

Evaluar la liberación y penetración en piel de naproxeno a partir de un parche transdérmico a base de nanopartículas de una resina acrílica obtenidas por la técnica de emulsificación – difusión para su posterior comparación con un parche transdérmico convencional.

### **2.2. Objetivos específicos**

Preparar parches transdérmicos a base de resinas acrílicas con naproxeno, a partir de (i) una solución metanólica del polímero y (ii) una dispersión nanométrica del polímero.

Evaluar la liberación de naproxeno a partir de los parches obtenidos, empleando celdas de difusión tipo Franz.

Evaluar la penetración in vivo de naproxeno en piel a partir de los parches transdérmicos, por medio de la técnica de "tape - stripping".

Comparar las características de liberación y penetración en piel de naproxeno de ambos parches transdérmicos.

### **2.3. Objetivo académico**

Aplicar los conocimientos adquiridos durante la licenciatura específicamente en las asignaturas relacionadas con el área de tecnología farmacéutica mediante el planteamiento y desarrollo de un trabajo experimental.

## **2.4. Objetivo social**

Evaluar nuevas formas de liberación y administración de fármacos que sean eficaces, seguras, de fácil aplicación y preparación, que hagan más sencilla la administración de estos al paciente.

Aplicar los conocimientos adquiridos durante la licenciatura en el desarrollo de un trabajo experimental con el fin de colaborar en el avance de una línea de investigación del Laboratorio de Posgrado en Farmacia.

## Capítulo 3. MATERIALES Y MÉTODOS

### 3.1. Compuestos, reactivos y equipo

#### 3.1.1. Material y equipo.

- i. Agitador magnético Multi 15 Stirrer (VELP® Científica, Italia)
- ii. Agitador de velocidad variable RZR 1 (Caframo®, Alemania) con propela tipo turbina R-1311 (IKA®, Alemania)
- iii. Balanza analítica BBC32 (Boeco®, Alemania)
- iv. Baño de recirculación 9105 (Polyscience®, Estados Unidos)
- v. Campana para recubrimiento con oro JFC-Q® 100 (JEOL, Japón)
- vi. Celdas de difusión tipo Franz
- vii. Cinta Scotch® 142 (3M, Estados Unidos)
- viii. Cristalería en general
- ix. Discos de teflón con 9 mm de diámetro
- x. Espectrofotómetro Cary® 50 (Varian, Australia)
- xi. Horno Thelco® (GCA/Precision Scientific, Estados Unidos)
- xii. Termómetro de vidrio de -20 a 100°C
- xiii. Tewameter® TM 210 (Courage Khazaka Electronic GmbH, Alemania)
- xiv. Membranas de celulosa Spectra/Por® 1 (Spectrum, Estados Unidos)
- xv. Microscopio electrónico de barrido JSM-25® SII (JEOL, Japón)
- xvi. Nanosizer Coulter® N4 Plus (Beckman, Estados Unidos)
- xvii. Parrilla eléctrica con agitación PC-352 (Corning®, Estados Unidos)
- xviii. Rotaevaporador LABOROTA® 4000 (Heidolph, Alemania)
- xix. Sistema de purificación de agua Milli - Q® (Millipore, Francia)
- xx. Ultracentrífuga Optima® LE-80K (Beckman, Estados Unidos) con rotor 50.2 Ti® (Beckman, Estados Unidos)
- xxi. Vernier Digitrix® II (Fowler & NSK, Japón)

### 3.1.2. Compuestos y reactivos.

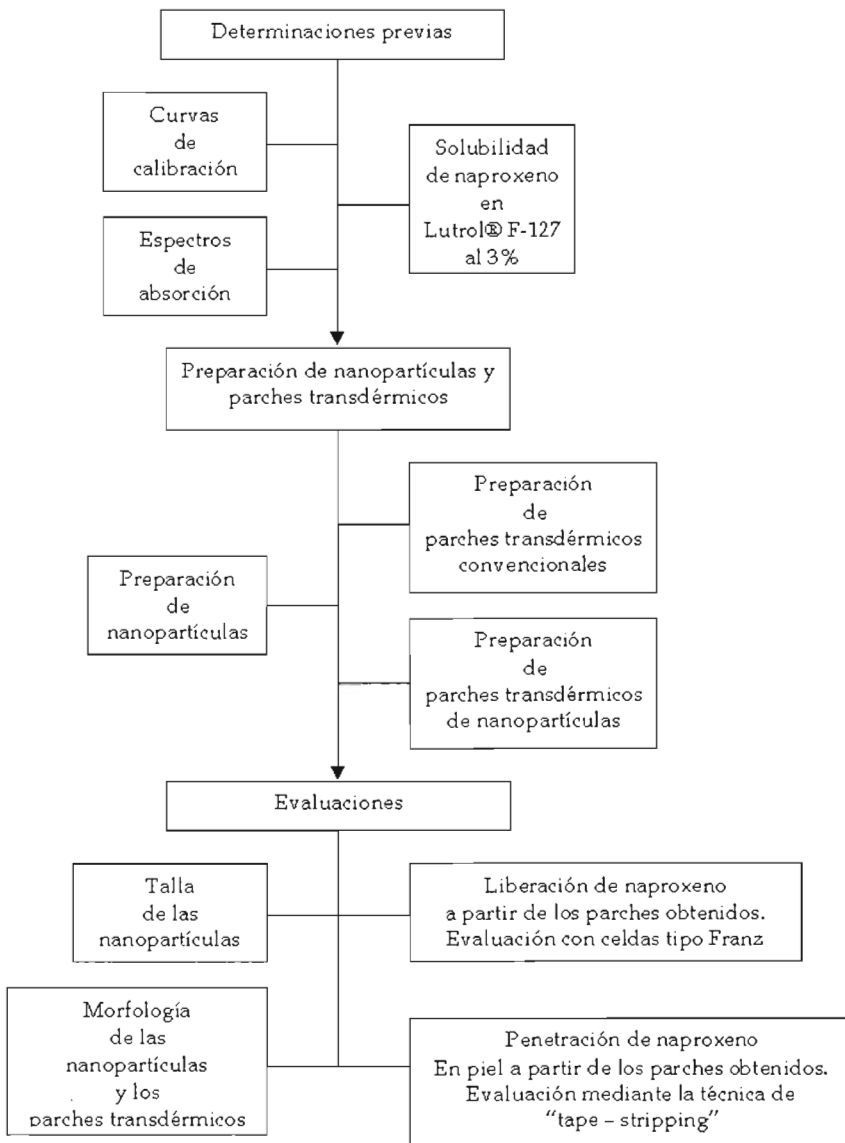
- i. Alcohol polivinílico, Mowiol® 4/88 (Glomarza, México)
- ii. Eudragit® E100 (Röhm Pharma GmbH, Alemania)
- iii. Fostato monobásico de potasio (J.T. Backer®, México)
- iv. Hidróxido de sodio en hojuelas g.r. (J.T. Backer®, México)
- v. Lutrol® F-127 (BASF, Alemania)
- vi. Naproxeno (donado por grupo Roche-Syntex, México)
- vii. Triacetina (donada por Industrias Monfel, México)

### 3.1.3. Solventes y soluciones.

- i. Acetato de etilo g.r. (J.T. Backer®, México)
- ii. Agua destilada, obtenida del sistema de purificación de agua (Milli - Q®, Francia)
- iii. Metanol g.r. (Fermont®, México)
- iv. Solución buffer de fosfatos pH 7.4, preparada según lo indicado en la USP 24

## 3.2. Metodología

### 3.2.1. Diagrama de flujo.



### 3.2.2. Determinaciones previas.

#### 3.2.2.1. Espectros de absorción.

Se determinó la longitud de onda de máxima absorción ( $\lambda$ ) para el naproxeno en una solución de Lutrol F-127 (L F-127) al 3% (p/v), metanol (MeOH) y MeOH en contacto con el SC. Los espectros se corrieron de 200 hasta 400 nm.

Los espectros obtenidos se encuentran en el *Anexo I*.

#### 3.2.2.2. Curvas de calibración.

Las curvas de calibración para el naproxeno en L F-127 al 3% (p/v), MeOH y MeOH en contacto con el SC se realizaron preparando sistemas, por triplicado, de diferentes concentraciones. Todas las curvas se leyeron a una  $\lambda = 230$  nm.

Las curvas obtenidas pueden revisarse en el *Anexo II*.

#### 3.2.2.3. Solubilidad de naproxeno en Lutrol® F-127 al 3%.

Se saturaron 8 ml de una solución de L F-127 al 3% (p/v) con naproxeno y se mantuvieron a 37° C durante 48 horas con agitación constante. Después de filtrar la solución de L F-127 al 3% se realizaron las diluciones necesarias para determinar por espectrofotometría, a una  $\lambda = 230$  nm, la cantidad máxima de naproxeno disuelta en el medio.

### 3.2.3. Preparación de nanopartículas y parches transdérmicos.

#### 3.2.3.1. Preparación de nanopartículas. Técnica de emulsificación – difusión.

Para obtener las NP cargadas se disolvieron 50 mg de naproxeno y 400 mg de Eugragit® E100 (E E100) en 40 ml de acetato de etilo (AcOEt) saturado previamente con agua. Por otro lado se preparó una solución de PVAL al 5% (p/v) en agua previamente saturada con AcOEt.

Para formar la emulsión se agitaron 80 ml de la solución de PVAL y los 40 ml de AcOEt con un agitador de velocidad variable RZR 1 (Caframo®) y una propela tipo turbina R-1311 (IKA®) a una velocidad de 2,500 r.p.m.; pasados 10 minutos se adicionaron 150 ml de agua destilada y se mantuvo la agitación 10 minutos más.

El AcOEt se evaporó en un rotavapor LABOROTA® 4000 (Heidolph) hasta un volumen aproximado de 80 ml. Las NP obtenidas se centrifugaron en una ultracentrifuga Optima® LE-80K (Beckman) a una velocidad de 20,000 r.p.m. durante 20 minutos, tres veces, para la eliminación del PVAL. Finalmente la dispersión obtenida se resuspendió en agua destilada.

Se prepararon NP blanco con el mismo procedimiento, omitiendo la adición del naproxeno al AcOEt saturado.

#### 3.2.3.2. Preparación de parches transdérmicos convencionales.

Los PT convencionales (PT conv) se obtuvieron disolviendo 3.2 g de E E100, 160 mg de naproxeno y un 20% de triacetina (T) con respecto al polímero en 8 ml de MeOH; 300 µl de la solución obtenida fueron colocados en discos de teflón los cuales se introdujeron en un horno Thelco® (GCA/Precision Scientific) sobre una

plataforma previamente nivelada. La temperatura fue ajustada a 40° C durante 17 horas. Los parches obtenidos fueron pesados, se les midió el diámetro y el espesor con un vernier Digitrix® II (Fowler & NSK) y se conservaron a una humedad relativa del 50% en un desecador.

### **3.2.3.3. Preparación de parches transdérmicos de nanopartículas.**

Los PT formados a partir de las NP se obtuvieron adicionando T en un 20% con respecto al peso total del polímero utilizado en la preparación de la dispersión; 900 µl de ésta se colocaron en discos de teflón, secados y conservados a las mismas condiciones que los PT conv.

### **3.2.4. Evaluaciones.**

#### **3.2.4.1. Talla de las nanopartículas.**

La talla de partícula promedio así como su distribución se determinó en un nanosizer Coulter® N4 Plus (Beckman), a 25° C con una incidencia del rayo láser de 90°. Las mediciones se realizaron por quintuplicado preparando diluciones de la dispersión obtenida, después del paso de evaporación, con agua destilada.

#### **3.2.4.2. Morfología de las nanopartículas y los parches transdérmicos.**

Las NP y los PT se observaron en el microscopio electrónico de barrido, con un previo recubrimiento de oro de aproximadamente 20 nm de grosor (1200 V, 5 nAmp y 0.15 Torr durante 6 minutos).



### **3.2.4.3. Liberación del naproxeno a partir de los parches obtenidos. Evaluación mediante celdas tipo Franz.**

Para la evaluación de la liberación de naproxeno a partir de los PT se emplearon celdas de difusión tipo Franz. El parche se colocó en el compartimento donador de la celda (por sextuplicado), utilizándose una membrana de celulosa Spectra/Por® 1 (Spectrum) en la interfase donador / receptor. El parche se humectó con 50 µl de una solución de buffer de fosfatos pH 7.4. En el compartimento receptor se colocó como medio de disolución 1.5 ml de una solución de L F-127 al 3% (p/v). Las celdas se mantuvieron a una temperatura de 37° C en un baño maría con agitación constante. El perfil de liberación del naproxeno a partir de los PT se obtuvo tomando el volumen total del medio de disolución del compartimento receptor de la celda y sustituyéndose por el mismo volumen de medio fresco a los 15, 30 y 45 minutos y a las 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8 horas. La cantidad de naproxeno liberada del parche al igual que el remanente se cuantificó por espectrofotometría a 230 nm.

### **3.2.4.4. Penetración del naproxeno en piel a partir de los parches obtenidos. Evaluación mediante la técnica de “tape – stripping”.**

Para esta determinación se contó con la colaboración de seis voluntarios sanos (hombres y mujeres) de entre 19 y 27 años; tres PT se colocaron sobre el antebrazo de los voluntarios, se cubrieron con una capa plástica autoadherible y se dejaron en contacto con la piel durante lapsos de 2, 4 y 6 horas.

Una vez retirado el PT el SC fue removido 20 veces con cinta adhesiva, Scotch® 142 (3M), adhiriendo a la piel de forma homogénea y retirando cada cinta de forma abrupta en dirección alterna.

La cantidad de SC removido se determinó pesando, de forma individual, cada cinta antes y después de realizar el "tape - stripping". Asumiendo que la densidad del SC es constante ( $1 \text{ g/cm}^3$ ), del peso del SC removido pueden obtenerse unidades de volumen y conociendo el área de las cintas que se utilizaron puede determinarse el grosor de SC removido (expresándose como distancia). El grosor del SC se determinó midiendo la pérdida de agua transepidermal (TEWL) antes y después de la remoción del SC, ya que la TEWL es inversamente proporcional al grosor del SC.

El naproxeno se extrajo de las cintas con MeOH y se cuantificó por espectrofotometría, interpolando las absorbancias obtenidas en la curva de calibración correspondiente (*apartado C del Anexo II*). Las primeras seis cintas se analizaron de forma individual y para asegurar la sensibilidad del naproxeno de la séptima cinta en adelante se analizaron en pares.

## Capítulo 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Las NP se prepararon, como se indicó anteriormente, mediante la técnica de emulsificación - difusión la cual permite la obtención de una dispersión de partículas cargadas con un fármaco sin formación de agregados.

Las condiciones bajo las cuales se obtuvieron las NP como: la cantidad de E E100, el porcentaje de T y naproxeno, el volumen de los solventes así como la velocidad de agitación, fueron las establecidas en investigaciones previas realizadas por R. Álvarez (2000) donde se reporta la obtención de tallas de partícula menores a los 300 nm, eficiencias del proceso mayores al 99% y alta reproducibilidad entre los lotes preparados.

Se utilizó AcOEt como solvente en la fase interna por ser parcialmente soluble en agua; se ha reportado su uso, previamente, en la preparación de micro y nanopartículas (H. Sah, 1997) y por su baja toxicidad es aceptado para su uso farmacéutico.

La adición del PVAL como estabilizante es necesaria durante el proceso de formación de NP. Su función es actuar como un agente protector el cual se adsorbe en la interfase entre la NP y la fase continua, evitando la coalescencia y formación de agregados del polímero durante el paso de difusión en la formación de NP. En investigaciones realizadas por D. Quintanar - Guerrero *et al.* (1998b) se reporta que la estabilidad de una dispersión de NP se debe a la afinidad del estabilizante utilizado sobre la superficie de las NP, las cuales fueron filtradas y liofilizadas sin obtención de agregados debido a la formación de una multicapa del estabilizante sobre la NP. En resultados de estudios previos (R. Álvarez, 2000) se determinó un 6.0% de PVAL residual, después de haber centrifugado las dispersión de NP, lo cual sugiere la formación de la multicapa de estabilizante sobre las NP mencionada

previamente. El residual de PVAL no afecta en una aplicación dérmica ya que es inerte a la piel.

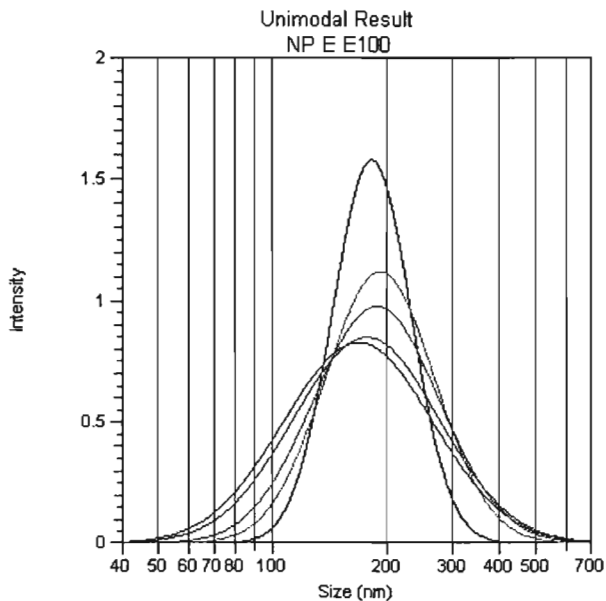
Los fármacos que pueden encapsularse mediante la técnica de emulsificación - difusión deben ser de naturaleza no polar, ya que el naproxeno base es prácticamente insoluble en agua (S. Budavari, 1996; A. C. Moffat, 1986) fue posible encapsularlo mediante esta técnica.

En la *Tablas 5* y la *Figura 17* se presentan los resultados de la determinación de la talla de partícula de las NP blanco así como en la *Tabla 6* y la *Figura 18* los de las NP cargadas con naproxeno.

**Tabla 5.** Talla de partícula promedio de las NP de E E100.

| <b>Lectura</b>  | <b>Diámetro<br/>(nm)</b> | <b>D.E.<br/>(nm)</b> | <b>Índice de<br/>polidispersión</b> |
|-----------------|--------------------------|----------------------|-------------------------------------|
| 1               | 256.5                    | 158.7                | 0.954                               |
| 2               | 255.3                    | 113.6                | 0.670                               |
| 3               | 271.1                    | 61.0                 | 0.064                               |
| 4               | 271.0                    | 108.4                | 0.445                               |
| 5               | 268.9                    | 102.5                | 0.347                               |
| <b>Promedio</b> | 264.6                    | 108.8                | 0.496                               |

D.E.= Desviación estándar

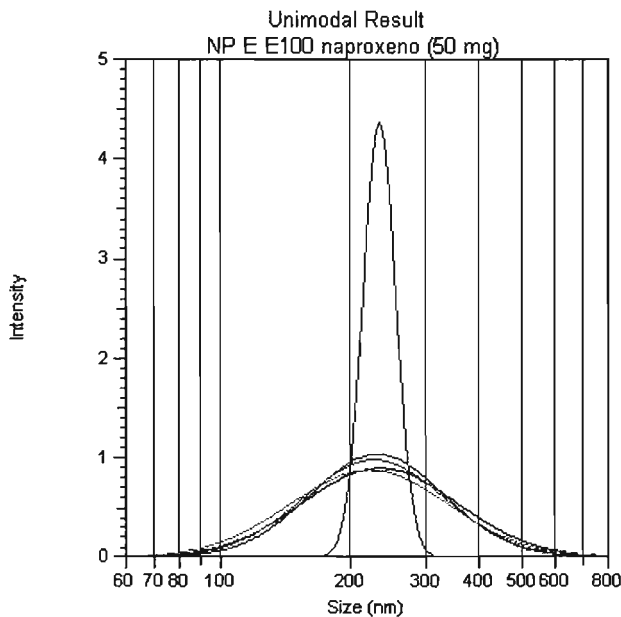


**Figura 17.** Distribución del tamaño de partícula de las NP de E E100.

**Tabla 6.** Talla de partícula promedio de las NP de E E100 con naproxeno.

| <b>Lectura</b>  | <b>Diámetro promedio (nm)</b> | <b>D.E. (nm)</b> | <b>Índice de polidispersión</b> |
|-----------------|-------------------------------|------------------|---------------------------------|
| 1               | 240.5                         | 82.4             | 0.221                           |
| 2               | 228.5                         | 14.8             | 0.004                           |
| 3               | 228.4                         | 80.2             | 0.243                           |
| 4               | 231.8                         | 67.1             | 0.126                           |
| 5               | 229.9                         | 71.0             | 0.154                           |
| <b>Promedio</b> | <b>231.8</b>                  | <b>63.1</b>      | <b>0.149</b>                    |

D.E.= Desviación estándar

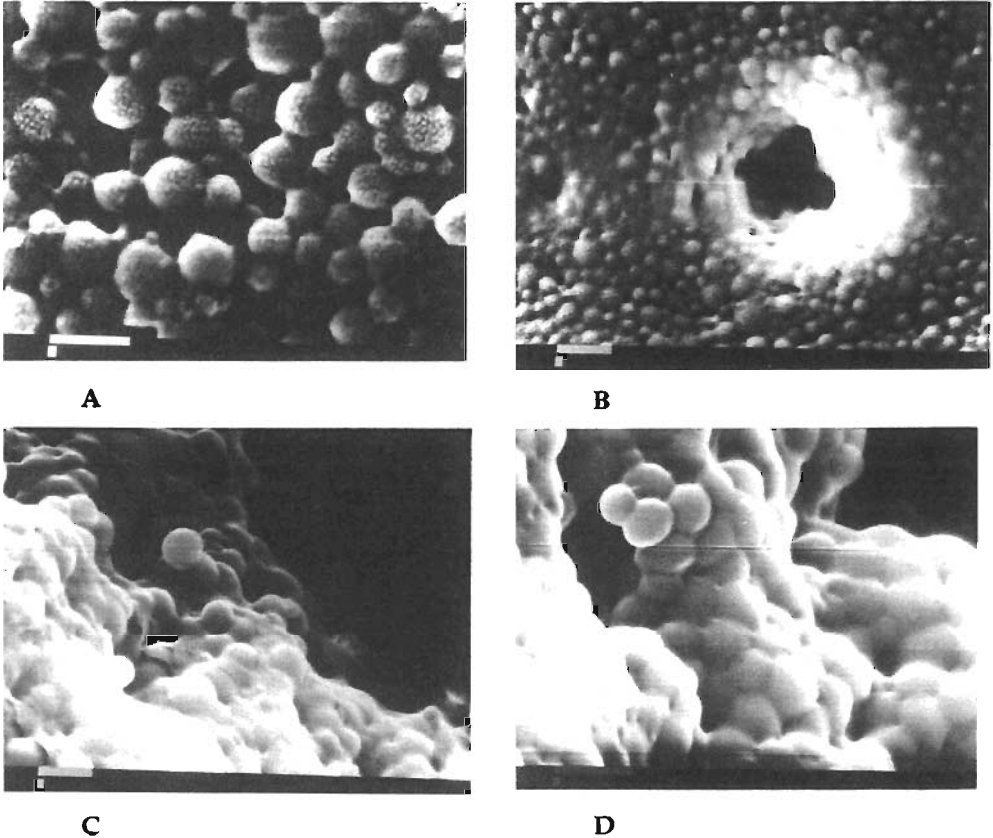


**Figura 18.** Distribución del tamaño de partícula de las NP de E E100 con naproxeno.

Los datos obtenidos a partir de las mediciones realizadas en el Nanosizer Coulter® N4 Plus (Estados Unidos) son: el diámetro promedio, la D.E y el índice de polidispersión; el último es una característica que indica que tan homogénea es la dispersión. Para considerar que un población es monodispersa su índice de polidispersión debe encontrarse en un rango de 0 a 0.5 (J. H. Müller *et al*, 2000). Las *Tablas 5 y 6* muestran el resultado de las mediciones realizadas a la dispersión de NP, el promedio del índice de polidispersión de las NP blanco y las cargadas con naproxeno se encuentra por debajo de 0.5 lo cual nos habla de poblaciones monodispersas.

Las NP de E E100 cargadas con naproxeno se observaron en el microscopio electrónico de barrido con el objetivo de analizar su morfología. En la *Figura 19* se

muestran cuatro fotografías representativas de las NP, a diferentes aumentos y en diferentes campos de la muestra, donde se observan partículas con una estructura sólida y definida semejante a una esfera, además se corrobora que la talla de estas es menor a 1  $\mu\text{m}$ . No se observaron cristales alrededor de las mismas.



**Figura 19.** Fotografías de NP de E E100 con naproxeno.

A) 10,000 X; B) 4,500 X; C) 10,000 X; D) 15,000 X.

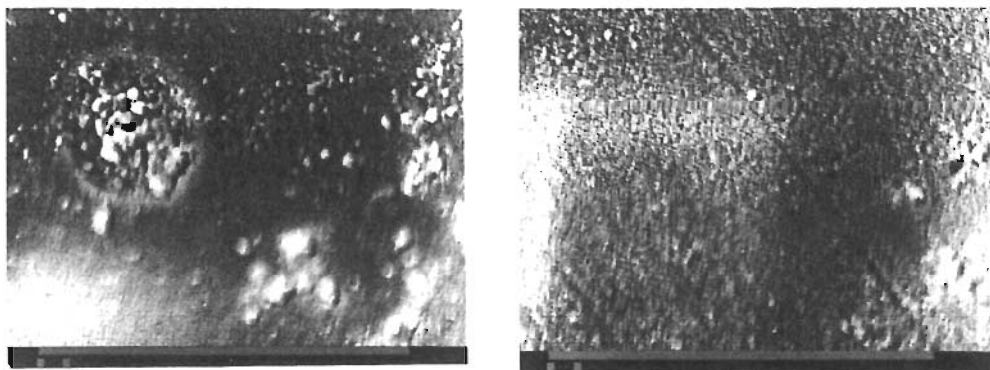
La barra mayor representa 1  $\mu\text{m}$

(Tomadas por el Técnico Rodolfo Robles Gómez, Laboratorio de Microscopía Electrónica, FES - Cuautitlán, UNAM).

El porcentaje de encapsulación determinado por R. Álvarez (2000), se encuentra entre el 79.47 y el 83.63%. La cantidad de naproxeno no encapsulada se encuentra, posiblemente, en el medio de dispersión.

Una vez obtenidas y evaluadas las NP se prepararon los PT a partir de estas y los PT conv disolviendo una cierta cantidad de E E100 en MeOH. Al igual que para las NP se observó la morfología de la superficie de los PT por medio de SEM.

En la *Figura 20* se muestran dos fotografías de un PT conv sobre la superficie de este se observan residuos de algún material el cual puede ser E E100 que no se disolvió completamente durante la preparación de los PT o bien de naproxeno el cual pudo haber sufrido cristalización durante la evaporación del solvente.



A

B

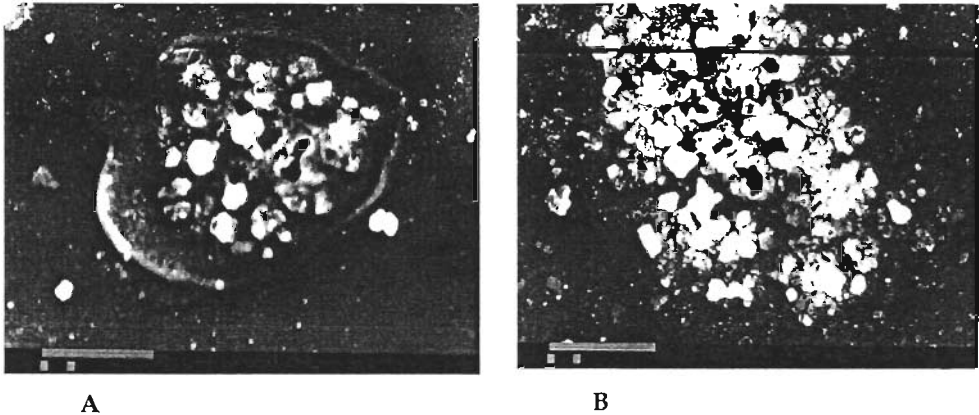
**Figura 20.** Fotografías de la superficie de los PT conv con naproxeno. 7,000 X.

La barra mayor representa 1  $\mu\text{m}$ .

(Tomadas por el Técnico Rodolfo Robles Gómez, Laboratorio de Microscopía Electrónica, FES - Cuautitlán, UNAM).

En la *Figura 21* se observa la superficie de un PT elaborado a partir de la dispersión de NP.





**Figura 21.** Fotografías de la superficie de los PT de NP con naproxeno.

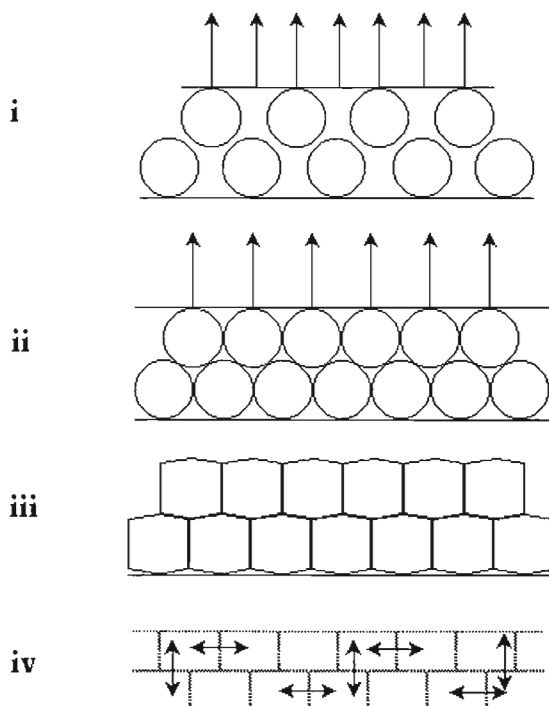
A) 2,000 X; B) 15,000 X.

La barra mayor representa 1  $\mu\text{m}$

(Tomadas por el Técnico Rodolfo Robles Gómez, Laboratorio de Microscopía Electrónica, FES - Cuautitlán, UNAM).

Sobre algunas zonas de la superficie del PT se observan agregados, probablemente, de las NP. A. Rolland *et al.* (1993) explica que la formación de películas a partir de dispersiones poliméricas se lleva a cabo en cuatro etapas (Figura 22):

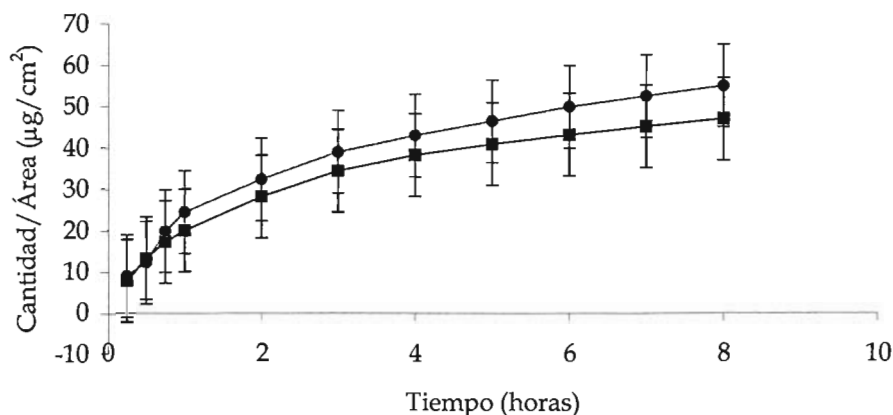
- i. El polímero se encuentra disperso y suspendido en una fase acuosa.
- ii. Durante la evaporación del agua las partículas se ponen en contacto unas con otras, lo que provoca que la tensión interfacial entre el agua y el polímero aumente.
- iii. La elevada tensión interfacial entre las partículas da origen a un fenómeno de capilaridad, con lo cual se abate la fuerza de repulsión y comienza su deformación.
- iv. Las partículas se fusionan unas con otras mediante una coalescencia incompleta, se produce una fusión de las partículas para dar origen a la película.



**Figura 22.** Representación del mecanismo de formación de películas a partir de dispersiones poliméricas (De A. Rolland *et al*, 1993).

Los agregados observados en la fotografía del PT de NP (Figura 21) pueden ser el resultado de una coalescencia incompleta de las NP durante la cuarta etapa de la formación del PT.

Como se mencionó previamente la liberación del naproxeno a partir de los PT se evaluó en celdas tipo Franz, la importancia de este tipo de evaluaciones radica en la determinación del mecanismo de liberación del fármaco. Ya que el naproxeno es prácticamente insoluble en agua se utilizó como medio de disolución (en el compartimento receptor de la celda) una solución de L F-127 al 3 %. Los perfiles de liberación se construyeron a partir de los resultados reportados en el Anexo IV (apartados B y D) y pueden observarse en la Figura 23.

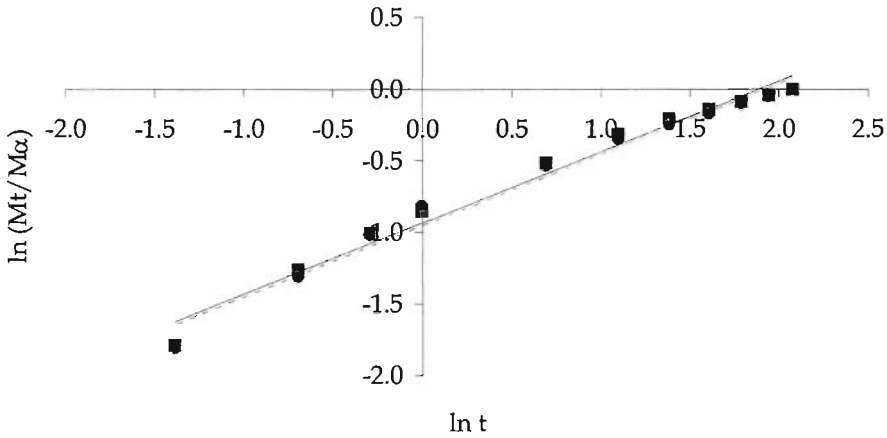


**Figura 23.** Perfil de liberación de naproxeno a partir de los PT, considerando como área  $0.6362 \text{ cm}^2$ . ■ PT conv; ● PT de NP ( $n=6 \pm \text{D.E.}$ ).

La liberación de la cantidad total de naproxeno, en promedio, del PT conv es de  $29.9669 \mu\text{g} \pm 11.7643$  y de  $35.0626 \mu\text{g} \pm 12.8443$  para el PT de NP. La cantidad de naproxeno liberado entre ambos PT se comparó estadísticamente mediante una prueba de t student ( $p=0.05$ ), obteniéndose como resultado  $t \text{ calculada} = 0.7166 < t \text{ crítica} = 1.8125$  lo cual indica que no existe una diferencia significativa entre ambos resultados (*apartado E del Anexo IV*).

Para determinar el mecanismo de liberación del naproxeno a partir de los PT se aplicó el modelo semiempírico de Peppas (ecuación 3), graficando el  $\ln Mt/M\alpha$  en función del  $\ln$  tiempo, *Figura 24*, (B. Magenheim y S. Benita, 1991; B. Narasimhan *et al*, 1999). En ambos PT se determinó un exponente "n" de aproximadamente 0.5, 0.4939 para el PT conv y 0.4955 para el PT de NP, los resultados obtenidos indican una liberación dependiente del tiempo,  $f(t^{1/2})$ , y un mecanismo de transporte Fickiano,  $n = 0.5$  (E. Doelker, 1985) para ambos PT (ver *Tabla 4*). Los cálculos realizados para esta determinación pueden consultarse en el *apartado F del Anexo IV*.

Según C. Washington (1990) el modelo de Langer y Peppas ha demostrado que un exponente “n” de aproximadamente 0.5 se observa únicamente en sistemas planos, como en nuestro caso, y que es distinto para sistemas con geometría diferente.

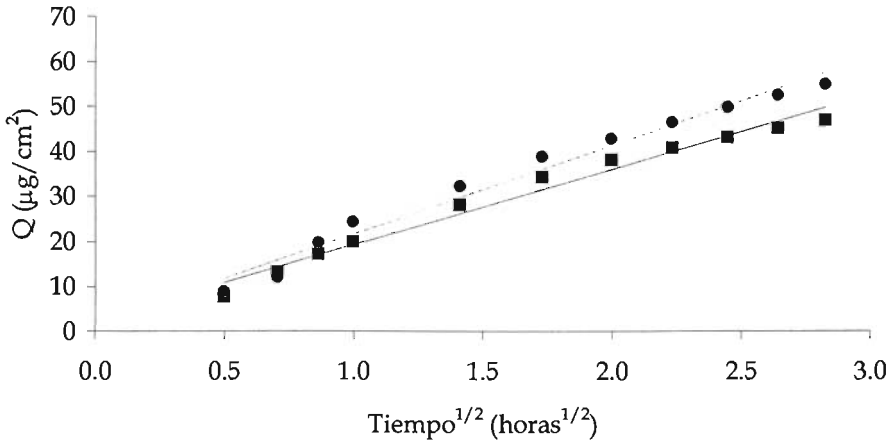


**Figura 24.** Modelo de Langer y Peppas aplicado a la liberación de naproxeno a partir de los PT. ■ PT conv; ● PT de NP.

Los datos de las liberaciones de ambos PT se trataron de acuerdo al modelo de la raíz cuadrada de Higuchi (ecuación 4), el cual estudia la liberación de fármacos a partir de sistemas matriciales (R. Burnette, 1987; B. Narasimhan *et al*, 1999; C. Washington, 1990). Se observó que la liberación de ambos PT se ajusta a este modelo, determinando una  $r^2= 0.9791$  para el PT conv y  $r^2= 0.9788$  para el PT de NP. Los resultados de este tratamiento se muestran en la *Figura 25*. A partir de los resultados anteriores (*apartado G del Anexo IV*) se asume que estos sistemas pueden ser tratados como matrices donde el fármaco disperso molecularmente es cedido al medio por una zona de depleción, la cual aumenta conforme avanza la disolución.

En la *Figura 26* se presentan los resultados del análisis de la cinética de liberación del naproxeno a partir de los PT. De acuerdo a una cinética de orden cero se

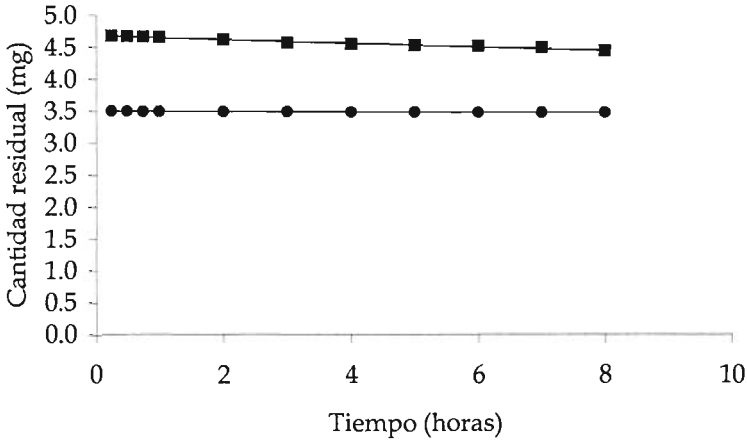
obtuvieron los datos de regresión y pendiente de  $r^2= 0.9829$ ,  $m= -0.0296$  para el PT conv; para el PT de NP  $r^2= 0.9793$  y  $m= -0.0039$ . Tomando en cuenta la linealidad de las regresiones y que las pendientes tiene una tendencia hacía cero que la liberación de naproxeno se puede explicar por una cinética de orden cero.



**Figura 25.** Modelo de Higuchi aplicado a la liberación de naproxeno a partir de los PT. ■ PT conv; ● PT de NP.

Como se mencionó previamente, la penetración de naproxeno en piel, a partir de ambos PT y con diferentes tiempos de contacto, se evaluó mediante la técnica de "tape - stripping".

En la *Figura 26* se presentan los resultados comparativos de la cantidad de naproxeno que penetró a lo largo del SC a partir de ambos PT para un mismo tiempo de contacto.

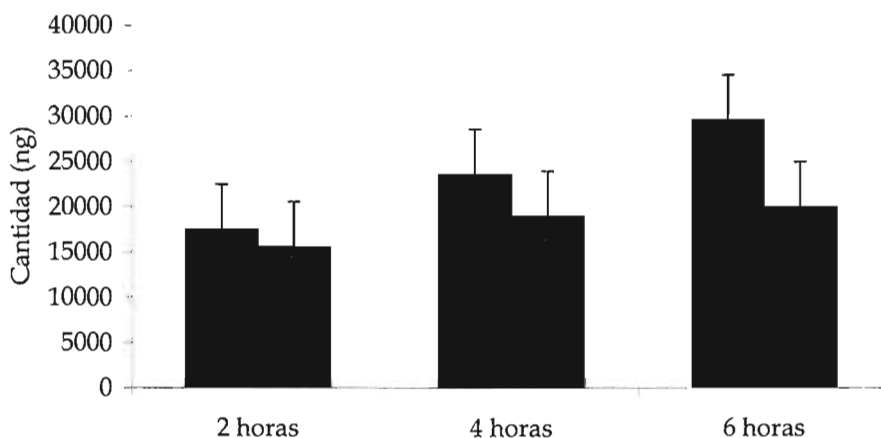


**Figura 26.** Cinética de orden cero aplicada a la liberación de naproxeno a partir de los PT. ■ PT conv; ● PT de NP.

En esta figura puede observarse que una mayor cantidad de naproxeno penetra en piel a partir del PT conv para los tres tiempos de contacto, no obstante una prueba de t de student ( $p= 0.05$ ) arrojó los siguientes resultados:

- i. 2 horas:  $t$  calculada = 0.7059 <  $t$  crítica = 1.8125
- ii. 4 horas:  $t$  calculada = 1.3970 <  $t$  crítica = 1.8125
- iii. 6 horas:  $t$  calculada = 0.8878 <  $t$  crítica = 1.8125

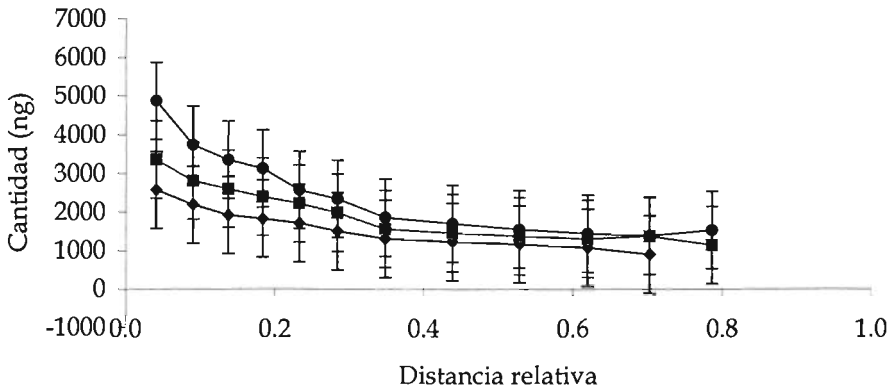
Lo anterior indica que no existen diferencias significativas entre estas cantidades de naproxeno en el SC para ninguno de los tiempos de contacto.



**Figura 27.** Comparación de la cantidad total de naproxeno penetrada en piel a partir de los PT. ■ PT conv, ■ PT de NP (n= 6 ± D.E.).

Además de comparar las cantidades de naproxeno en el SC se determinó la distancia máxima de penetración del naproxeno. Los resultados de la cantidad y distancia de naproxeno penetrada a partir del PT conv pueden observarse en la *Figura 28* y en la *Tabla 7* puede consultarse la distancia de penetración con respecto al tiempo de contacto de los PT conv.

Un análisis de varianza ( $p= 0.05$ ),  $F$  calculada = 0.0164 <  $F$  crítica = 3.68, reportado en el *apartado K del Anexo IV*, aportan evidencia estadística de que no existe una diferencia significativa entre la cantidad de naproxeno en el SC para diferentes tiempos de contacto del PT conv.



**Figura 28.** Resultados de la prueba de “tape - stripping” para un PT conv.

◆ 2 horas; ■ 4 horas; ● 6 horas (n= 6 ± D.E.).

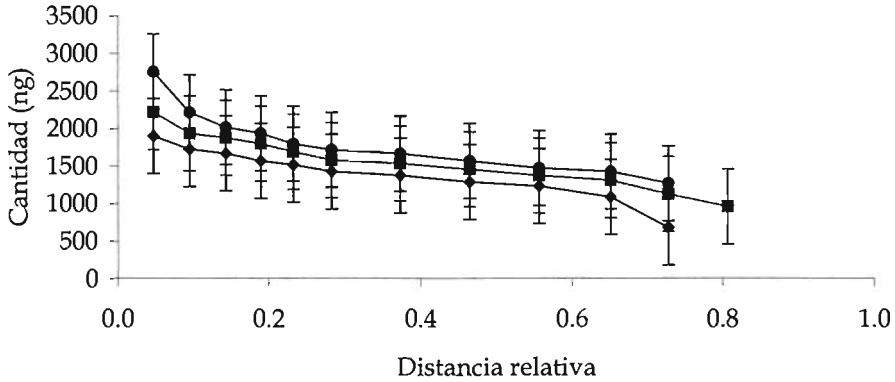
**Tabla 7.** Cantidad y distancia de penetración para naproxeno formulado en un PT conv, en diferentes tiempos de contacto.

| <b>Tiempo de contacto</b> | 2 horas          | 4 horas           | 6 horas           |
|---------------------------|------------------|-------------------|-------------------|
| <b>Cantidad (ng)</b>      | 17497.8 ± 7631.1 | 23635.0 ± 10051.4 | 29560.6 ± 12997.3 |
| <b>Distancia relativa</b> | 0.7245           | 0.7981            | 0.7931            |

Se realizó otro análisis de varianza para comparar la diferencia entre las distancias de penetración para naproxeno formulado en un PT conv en diferentes tiempos de contacto, F calculada = 0.0006 < F crítica = 3.68, reportado en el apartado L del Anexo IV, lo cual indica que no hay una diferencia estadística entre las diferentes distancias de penetración.



Los resultados de la cantidad y distancia de naproxeno penetrada a partir del PT de NP pueden observarse en la *Figura 29* y en la *Tabla 8* se encuentran las distancias de penetración para diferentes tiempos de contacto de los PT de NP.



**Figura 29.** Resultados de la prueba de "tape - stripping" para un PT de NP.

◆ 2 horas; ■ 4 horas; ● 6 horas (n= 6 ± D.E.).

**Tabla 8.** Cantidad y distancia de penetración para naproxeno formulado en un PT de NP, en diferentes tiempos de contacto.

| Tiempo de contacto | 2 horas          | 4 horas          | 6 horas          |
|--------------------|------------------|------------------|------------------|
| Cantidad (ng)      | 15580.8 ± 1532.8 | 18980.1 ± 1969.0 | 19961.9 ± 2425.9 |
| Distancia relativa | 0.7184           | 0.8073           | 0.7405           |

Al igual que para el PT conv, para el PT de NP se realizó un análisis de varianza ( $p= 0.05$ ), *apartados N y O del Anexo IV*, donde se obtuvieron los siguientes resultados:

i. Cantidad de naproxeno:  $F$  calculada = 0.0163 <  $F$  crítica 3.68

ii. Distancia penetrada:  $F$  calculada = 0.0013 <  $F$  crítica = 3.68

El análisis indica que no existe una diferencia significativa entre la cantidad de naproxeno en el SC ni en la distancia máxima de penetración a diferentes tiempos de contacto del PT de NP.

En reportes publicados por K. Moser *et al.* (2001) y A Rougier *et al.* (2002) se menciona que existe evidencia experimental para esperar que la diferencia del tiempo de contacto de los PT sobre la piel diera como resultado una diferencia significativa entre la cantidad total de naproxeno en el SC y en la distancia máxima de penetración de este. El no haber obtenido resultados estadísticamente significativos puede deberse a que la cantidad de naproxeno que penetra en el SC es muy baja en relación a la cantidad total en los PT.

## Capítulo 5. CONCLUSIONES

- ♀ Los PT propuestos en este trabajo son de fácil preparación y no se requiere tecnología sofisticada para su elaboración.
- ♀ No existen diferencias en las cantidades de naproxeno liberadas a partir de ambos PT.
- ♀ Tanto el PT conv como el PT de NP presentan un mecanismo de liberación Fickiana dependiente del tiempo.
- ♀ Los PT liberan al naproxeno de acuerdo al modelo de la raíz cuadrada de Higuchi comportándose como matrices estrictas.
- ♀ No existen diferencias entre las cantidades de naproxeno penetradas en el SC a partir de ambos PT para los tres tiempos de contacto probados.
- ♀ No existen diferencias entre las distancias de penetración de naproxeno en el SC a partir de ambos PT.
- ♀ A pesar de tener el mismo comportamiento el PT de NP presenta la ventaja sobre el PT conv de estar libre de algún solvente residual.
- ♀ Independientemente de liberar cantidades de naproxeno muy bajas, ambos PT presentan un perfil de liberación de acuerdo a un sistema de liberación controlada.

## **Capítulo 6. PERSPECTIVAS**

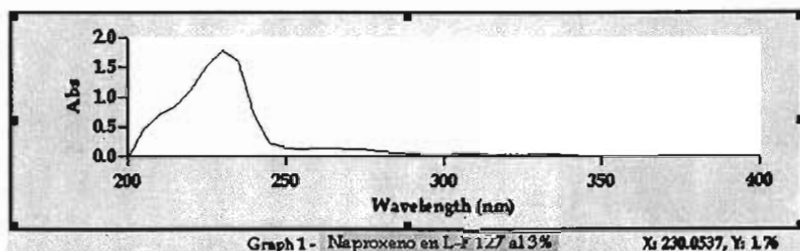
A partir de los resultados de este trabajo y del interés por el estudio de los sistemas terapéuticos de liberación controlada se proponen las siguientes perspectivas:

- ♀ Evaluar la permeación de naproxeno a partir de ambos PT en mucosa bucal o piel de oreja de cerdo con el objetivo de aplicar los modelos matemáticos de las leyes de Fick.

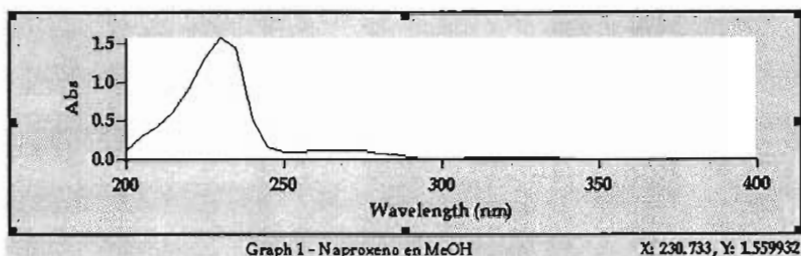
Debido a la cantidad de naproxeno liberado y penetrado en piel a partir de ambos PT se sugiere:

- ♀ Ampliar el área de exposición del parche.
- ♀ Adicionar en la formulación algún promotor de absorción que permita incrementar la cantidad de naproxeno que penetra en piel.

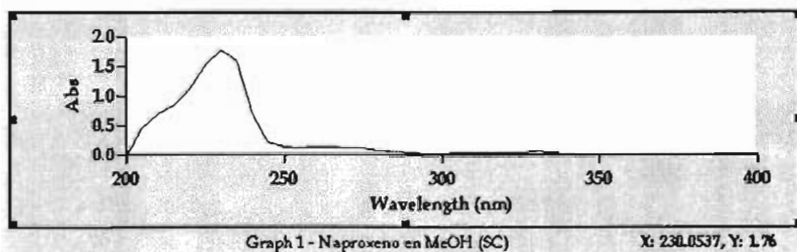
**A. Naproxeno en Lutrol® F-127 al 3%. Concentración 20.4581  $\mu\text{g/ml}$ .**



**B. Naproxeno en metanol. Concentración 18.8752  $\mu\text{g/ml}$ .**

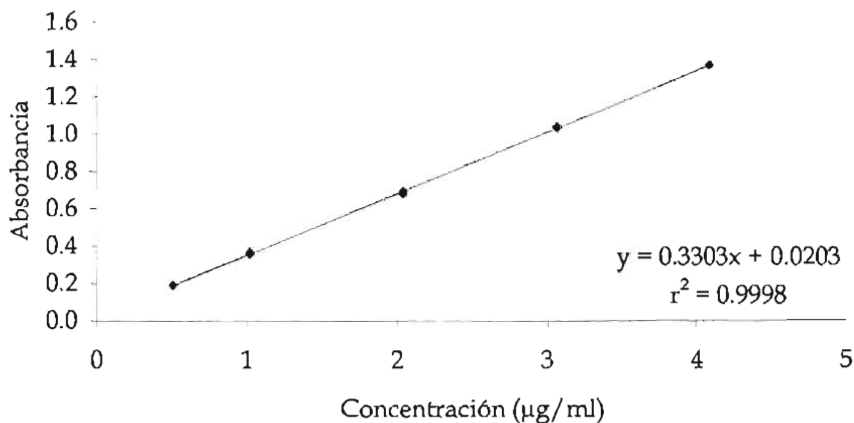


**C. Naproxeno disuelto en metanol en contacto con el estrato córneo. Concentración 26.3235  $\mu\text{g/ml}$ .**



**A. Naproxeno en Lutrol® F-127 al 3%,  $\lambda = 230$  nm.**

| <b>Concentración<br/>(<math>\mu\text{g/ml}</math>)</b> | <b>Absorbancia</b> | <b>Abs/Conc<br/>(<math>\text{ml}/\mu\text{g}</math>)</b> |                 |                         |
|--|--------------------|--|-----------------|-------------------------|
| 0.51   | 0.1884             | 0.3694   | Promedio        | 0.3704                  |
| 0.51   | 0.1876             | 0.3678   | D.E.            | $3.2746 \times 10^{-3}$ |
| 0.51   | 0.1908             | 0.3741   | C.V. (%)        | 0.8840                  |
| 1.02   | 0.3541             | 0.3472   | Promedio        | 0.3531                  |
| 1.02   | 0.3648             | 0.3576   | D.E.            | $5.3529 \times 10^{-3}$ |
| 1.02   | 0.3617             | 0.3546   | C.V. (%)        | 1.5158                  |
| 2.04   | 0.6765             | 0.3316   | Promedio        | 0.3368                  |
| 2.04   | 0.6914             | 0.3389   | D.E.            | $4.5655 \times 10^{-3}$ |
| 2.04   | 0.6937             | 0.3400   | C.V. (%)        | 1.3554                  |
| 3.06   | 1.0320             | 0.3373   | Promedio        | 0.3384                  |
| 3.06   | 1.0377             | 0.3391   | D.E.            | $9.8657 \times 10^{-4}$ |
| 3.06   | 1.0369             | 0.3389   | C.V. (%)        | 0.2915                  |
| 4.08   | 1.3702             | 0.3358   | Promedio        | 0.3510                  |
| 4.08   | 1.3647             | 0.3345   | D.E.            | $6.5574 \times 10^{-4}$ |
| 4.08   | 1.3669             | 0.3350   | C.V. (%)        | 0.1957                  |
|  |                    |  | <b>Promedio</b> | <b>0.3468</b>           |
|  |                    |  | <b>D.E.</b>     | <b>0.0142</b>           |
|  |                    |  | <b>C.V. (%)</b> | <b>4.1077</b>           |



#### A1. Análisis de varianza para evaluar la linealidad del sistema.

##### **Prueba de hipótesis:**

Ho: No existe una relación lineal entre la concentración de naproxeno y su respectiva absorbancia.

Hi: Existe una relación lineal entre la concentración de naproxeno y su respectiva absorbancia.

##### **Criterio de aceptación:**

Si  $F$  calculada  $>$   $F$  crítica se rechaza  $H_0$ , por lo tanto existe una relación lineal entre la concentración de naproxeno y su respectiva absorbancia.

Si  $F$  calculada  $<$   $F$  crítica no se rechaza  $H_0$ , por lo tanto no existe una relación lineal entre la concentración de naproxeno y su respectiva absorbancia.

| <b>Fuentes de variación</b> | <b>Grados de libertad</b> | <b>Suma de cuadrados</b> | <b>Promedio de los cuadrados</b> | <b>F calculada</b> | <b>F crítica (<math>\alpha= 0.05</math>)</b> |
|-----------------------------|---------------------------|--------------------------|----------------------------------|--------------------|--|
| <b>Concentración</b>        | 4                         | 2.5447                   | 0.6361                           | 25.6626            | 3.48   |
| <b>Error</b>                | 10                        | 0.2479                   | 0.0248                           |                    |  |
| <b>Total</b>                | 14                        | 2.7926                   |                                  |                    |  |

De acuerdo con la hipótesis establecida y los resultados del análisis de varianza se rechaza  $H_0$ .

## A2. Prueba del intercepto.

### Prueba de hipótesis:

$H_0$ : La ordenada al origen es igual a cero.

$H_1$ : La ordenada al origen es diferente de cero.

### Criterio de aceptación:

Si  $t$  calculada  $<$   $t$  crítica no se rechaza  $H_0$ , por lo tanto el intercepto es igual a cero.

Si  $t$  calculada  $>$   $t$  crítica se rechaza  $H_0$ , por lo tanto el intercepto es diferente de cero .

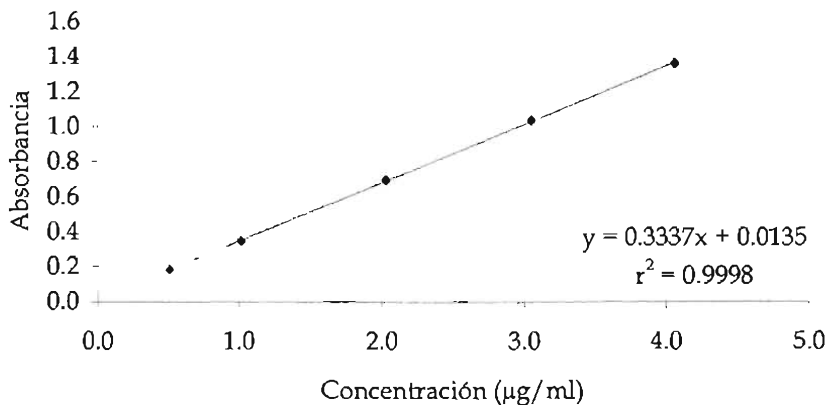
| <b>b</b> | <b>m</b> | <b>t calculada</b> | <b>t crítica (<math>\alpha= 0.05</math>, g.l. <math>n-2</math>)</b> |
|----------|----------|--------------------|---|
| 0.0203   | 0.3303   | 0.0362             | 2.1604  |

De acuerdo con los resultados obtenidos existe evidencia estadística de que la ordenada al origen es igual a cero.



**B. Naproxeno en metanol,  $\lambda = 230$  nm.**

| <b>Concentración<br/>(<math>\mu\text{g/ml}</math>)</b> | <b>Absorbancia</b> | <b>Abs/Conc<br/>(<math>\text{ml}/\mu\text{g}</math>)</b> |                 |   |
|--|--------------------|--|-----------------|---|
| 0.507  | 0.1799             | 0.3548   | Promedio        | 0.3576                                    |
| 0.507  | 0.1801             | 0.3552   | D.E.            | $4.4501 \times 10^{-3}$                   |
| 0.507  | 0.1839             | 0.3627   | C.V. (%)        | 1.2444                                    |
| 1.014  | 0.3418             | 0.3371   | Promedio        | 0.3425                                    |
| 1.014  | 0.3508             | 0.3460   | D.E.            | $4.7078 \times 10^{-3}$                   |
| 1.014  | 0.3493             | 0.3445   | C.V. (%)        | 1.3745                                    |
| 2.028  | 0.6903             | 0.3404   | Promedio        | 0.3431                                    |
| 2.028  | 0.6998             | 0.3451   | D.E.            | $2.4131 \times 10^{-3}$                   |
| 2.028  | 0.6971             | 0.3437   | C.V. (%)        | 0.7033                                    |
| 3.042  | 1.0316             | 0.3391   | Promedio        | 0.3457                                    |
| 3.042  | 1.0372             | 0.3410   | D.E.            | $1.3317 \times 10^{-3}$                   |
| 3.042  | 1.0396             | 0.3417   | C.V. (%)        | 0.3852                                    |
| 4.056  | 1.3652             | 0.3366   | Promedio        | 0.3352                                    |
| 4.056  | 1.3613             | 0.3356   | D.E.            | $1.4843 \times 10^{-3}$                   |
| 4.056  | 1.3531             | 0.3336   | C.V. (%)        | 0.4428                                    |
|  |                    |  | <b>Promedio</b> | <b>0.3438</b>                             |
|  |                    |  | <b>D.E.</b>     | <b><math>8.1565 \times 10^{-3}</math></b> |
|  |                    |  | <b>C.V. (%)</b> | <b>2.3725</b>                             |



### B1. Análisis de varianza para evaluar la linealidad del sistema.

#### Prueba de hipótesis:

Ho: No existe una relación lineal entre la concentración de naproxeno y su respectiva absorbancia.

Hi: Existe una relación lineal entre la concentración de naproxeno y su respectiva absorbancia.

#### Criterio de aceptación:

Si  $F$  calculada  $>$   $F$  crítica se rechaza  $H_0$ , por lo tanto existe una relación lineal entre la concentración de naproxeno y su respectiva absorbancia.

Si  $F$  calculada  $<$   $F$  crítica no se rechaza  $H_0$ , por lo tanto no existe una relación lineal entre la concentración de naproxeno y su respectiva absorbancia.

| <b>Fuentes de variación</b> | <b>Grados de libertad</b> | <b>Suma de cuadrados</b> | <b>Promedio de los cuadrados</b> | <b>F calculada</b> | <b>F crítica (<math>\alpha=0.05</math>)</b> |
|-----------------------------|---------------------------|--------------------------|----------------------------------|--------------------|---|
| <b>Concentración</b>        | 4                         | 2.5035                   | 0.6259                           | 19.9577            | 3.48  |
| <b>Error</b>                | 10                        | 0.3136                   | 0.0314                           |                    |   |
| <b>Total</b>                | 14                        | 2.8172                   |                                  |                    |   |

De acuerdo con la hipótesis establecida y los resultados del análisis de varianza se rechaza  $H_0$ .

## B2. Prueba del intercepto.

### Prueba de hipótesis:

$H_0$ : La ordenada al origen es igual a cero.

$H_1$ : La ordenada al origen es diferente de cero.

### Criterio de aceptación:

Si  $t$  calculada  $<$   $t$  crítica no se rechaza  $H_0$ , por lo tanto el intercepto es igual a cero.

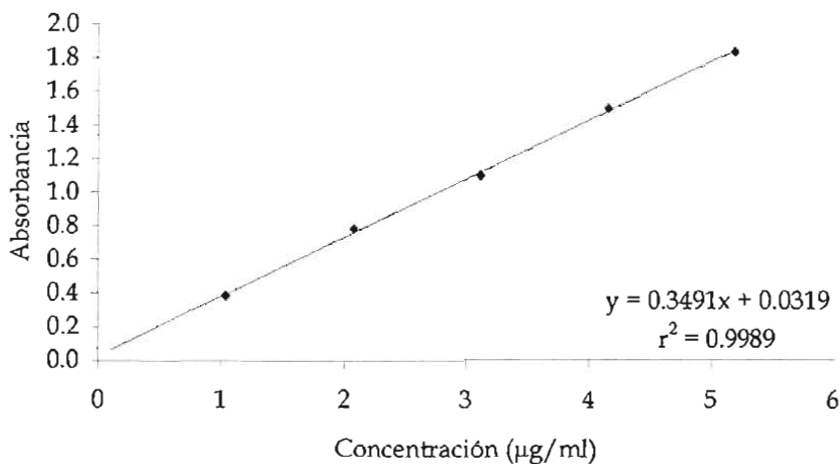
Si  $t$  calculada  $>$   $t$  crítica se rechaza  $H_0$ , por lo tanto el intercepto es diferente de cero.

| <b>b</b> | <b>m</b> | <b>t calculada</b> | <b>t crítica (<math>\alpha=0.05, g.l. n-2</math>)</b> |
|----------|----------|--------------------|---|
| 0.0135   | 0.3337   | 0.0262             | 2.1604  |

De acuerdo con los resultados obtenidos existe evidencia estadística de que la ordenada al origen es igual a cero.

**C. Naproxeno disuelto en metanol en contacto con el estrato  
córneo,  $\lambda = 230$  nm.**

| <b>Concentración<br/>(<math>\mu\text{g/ml}</math>)</b> | <b>Absorbancia</b> | <b>Abs/Con<br/>(<math>\text{ml}/\mu\text{g}</math>)</b> |                 |               |
|--|--------------------|---|-----------------|---------------|
| 0.208  | 0.1097             | 0.5274  | Promedio        | 0.525         |
| 0.208  | 0.1088             | 0.5231  | D.E.            | 0.0022        |
| 0.208  | 0.1091             | 0.5245  | C.V. (%)        | 0.4196        |
| 0.416  | 0.2023             | 0.4863  | Promedio        | 0.4864        |
| 0.416  | 0.2045             | 0.4916  | D.E.            | 0.0052        |
| 0.416  | 0.2002             | 0.4813  | C.V. (%)        | 1.0627        |
| 0.624  | 0.2639             | 0.4229  | Promedio        | 0.4258        |
| 0.624  | 0.2692             | 0.4314  | D.E.            | 0.0049        |
| 0.624  | 0.264              | 0.4231  | C.V. (%)        | 1.1409        |
| 0.832  | 0.3315             | 0.3984  | Promedio        | 0.3994        |
| 0.832  | 0.3352             | 0.4029  | D.E.            | 0.0031        |
| 0.832  | 0.3302             | 0.3969  | C.V. (%)        | 0.7807        |
| 1.04   | 0.3805             | 0.3659  | Promedio        | 0.3687        |
| 1.04   | 0.3860             | 0.3712  | D.E.            | 0.0027        |
| 1.04   | 0.3838             | 0.3690  | C.V. (%)        | 0.722         |
| 2.08   | 0.7810             | 0.3755  | Promedio        | 0.3753        |
| 2.08   | 0.7816             | 0.3758  | D.E.            | 0.0006        |
| 2.08   | 0.7791             | 0.3746  | C.V. (%)        | 0.1672        |
| 3.12   | 1.1096             | 0.3556  | Promedio        | 0.3532        |
| 3.12   | 1.1002             | 0.3526  | D.E.            | 0.0022        |
| 3.12   | 1.0963             | 0.3514  | C.V. (%)        | 0.6204        |
| 4.16   | 1.5009             | 0.3608  | Promedio        | 0.3607        |
| 4.16   | 1.4998             | 0.3605  | D.E.            | 0.0002        |
| 4.16   | 1.5014             | 0.3609  | C.V. (%)        | 0.0545        |
| 5.2  | 1.8369             | 0.3533  | Promedio        | 0.3536        |
| 5.2  | 1.8401             | 0.3539  | D.E.            | 0.0003        |
| 5.2  | 1.8388             | 0.3536  | C.V. (%)        | 0.0875        |
|  |                    |   | <b>Promedio</b> | <b>0.3623</b> |
|  |                    |   | <b>D.E.</b>     | <b>0.009</b>  |
|  |                    |   | <b>C.V. (%)</b> | <b>2.4854</b> |



### C1. Análisis de varianza para evaluar la linealidad del sistema.

#### Prueba de hipótesis:

$H_0$ : No existe una relación lineal entre la concentración de naproxeno y su respectiva absorbancia.

$H_1$ : Existe una relación lineal entre la concentración de naproxeno y su respectiva absorbancia.

#### Criterio de aceptación:

Si  $F$  calculada  $>$   $F$  crítica se rechaza  $H_0$ , por lo tanto existe una relación lineal entre la concentración de naproxeno y su respectiva absorbancia.

Si  $F$  calculada  $<$   $F$  crítica no se rechaza  $H_0$ , por lo tanto no existe una relación lineal entre la concentración de naproxeno y su respectiva absorbancia.

| <b>Fuentes de variación</b> | <b>Grados de libertad</b> | <b>Suma de cuadrados</b> | <b>Promedio de los cuadrados</b> | <b>F calculada</b> | <b>F crítica (<math>\alpha= 0.05</math>)</b> |
|-----------------------------|---------------------------|--------------------------|----------------------------------|--------------------|--|
| <b>Concentración</b>        | 8                         | 6.1141                   | 0.7642                           | 4.2331             | 2.58   |
| <b>Error</b>                | 18                        | 3.2498                   | 0.1805                           |                    |  |
| <b>Total</b>                | 26                        | 9.3640                   |                                  |                    |  |

De acuerdo con la hipótesis establecida y los resultados del análisis de varianza se rechaza  $H_0$ .

## C2. Prueba del intercepto.

### Prueba de hipótesis:

$H_0$ : La ordenada al origen es igual a cero.

$H_1$ : La ordenada al origen es diferente de cero.

### Criterio de aceptación:

Si  $t$  calculada  $<$   $t$  crítica no se rechaza  $H_0$ , por lo tanto el intercepto es igual a cero.

Si  $t$  calculada  $>$   $t$  crítica se rechaza  $H_0$ , por lo tanto el intercepto es diferente de cero.

| <b>b</b> | <b>m</b> | <b>t calculada</b> | <b>t crítica (<math>\alpha= 0.05</math>, g.l. <math>n-2</math>)</b> |
|----------|----------|--------------------|---|
| 0.0391   | 0.3491   | 0.1301             | 2.0595  |

De acuerdo con los resultados obtenidos existe evidencia estadística de que la ordenada al origen es igual a cero.

#### **D. Comparación estadística de las pendientes de las curvas de calibración de naproxeno en metanol.**

##### **Prueba de hipótesis:**

Ho: No hay diferencia significativa entre las pendientes de las curvas de calibración de naproxeno en MeOH.

Hi: Hay diferencia significativa entre las pendientes de las curvas de calibración de naproxeno en MeOH.

##### **Criterio de aceptación:**

Si  $t$  calculada  $<$   $t$  crítica no se rechaza Ho, por lo tanto no hay diferencia significativa entre las pendientes.

Si  $t$  calculada  $>$   $t$  crítica se rechaza Ho, por lo tanto hay diferencia significativa en las pendientes.

| <b>n</b> | <b>t calculada</b> | <b>t crítica</b><br><b>(<math>\alpha= 0.05</math>, g.l. <math>n-2</math>)</b> |
|----------|--------------------|---|
| 42       | 0.0123             | 2.0301  |

De acuerdo a los resultados obtenidos no existe evidencia estadística que indique un diferencia significativa entre ambas pendientes.

**ESTA TESIS NO SALI  
DE LA BIBLIOTECA**

Los resultados de la solubilidad de naproxeno en Lutrol® F-127 al 3% fueron los siguientes:

|                 | <b>µg de naproxeno/<br/>ml de LF-127 al 3%</b> |
|-----------------|--|
| 1               | 376.7600                                       |
| 2               | 377.0350                                       |
| 3               | 371.1151                                       |
| <b>Promedio</b> | 374.9700                                       |
| <b>D.E.</b>     | 3.3413   |
| <b>C.V. (%)</b> | 0.8911   |



**A. Peso de los parches transdérmicos convencionales.**

|                             |       |      |       |      |       |      |
|-----------------------------|-------|------|-------|------|-------|------|
| <b>Peso del parche (mg)</b> | 100.0 | 90.3 | 101.6 | 95.5 | 105.1 | 97.3 |
| <b>Celda</b>                | 1     | 2    | 3     | 4    | 5     | 6    |

**B. Liberación de naproxeno formulado en parches transdérmicos convencionales.**

| <b>Tiempo (horas)</b>       | <b>Celda 1 (<math>\mu\text{g}/\text{cm}^2</math>)</b> | <b>Celda 2 (<math>\mu\text{g}/\text{cm}^2</math>)</b> | <b>Celda 3 (<math>\mu\text{g}/\text{cm}^2</math>)</b> | <b>Celda 4 (<math>\mu\text{g}/\text{cm}^2</math>)</b> | <b>Celda 5 (<math>\mu\text{g}/\text{cm}^2</math>)</b> | <b>Celda 6 (<math>\mu\text{g}/\text{cm}^2</math>)</b> |
|-----------------------------|---|---|---|---|---|---|
| 0.25                        | 2.4208  | 9.2010  | 7.5736  | 8.6207  | 10.2333   | 9.3395  |
| 0.50                        | 4.8928  | 17.4698   | 14.3362   | 13.7531   | 15.3670   | 14.5075   |
| 0.75                        | 7.5893  | 18.7047   | 19.8526   | 17.5085   | 20.8677   | 19.5343   |
| 1.00                        | 9.5859  | 19.6919   | 23.7114   | 19.9826   | 24.5795   | 23.1127   |
| 2.00                        | 13.1254   | 24.5316   | 35.8870   | 27.1179   | 34.8128   | 34.2190   |
| 3.00                        | 15.2498   | 28.9480   | 45.9747   | 31.7213   | 42.2336   | 42.8177   |
| 4.00                        | 17.3603   | 31.9153   | 54.9231   | 34.8243   | 45.3152   | 45.6951   |
| 5.00                        | 18.9671   | 34.7427   | 61.8394   | 36.5423   | 46.9862   | 47.0956   |
| 6.00                        | 20.4146   | 36.2438   | 67.7197   | 38.5273   | 48.4659   | 48.3191   |
| 7.00                        | 21.7397   | 37.3952   | 73.6094   | 39.6531   | 49.8750   | 49.4440   |
| 8.00                        | 23.0064   | 38.8705   | 78.6103   | 40.6360   | 51.0428   | 50.4513   |
| Remanente en el parche (mg) | 4.7368  | 4.9559  | 4.6766  | 4.5807  | 4.7198  | 4.2996  |

**C. Peso de los parches transdérmicos de nanopartículas.**

|                             |      |      |      |      |      |      |
|-----------------------------|------|------|------|------|------|------|
| <b>Peso del parche (mg)</b> | 23.1 | 25.2 | 24.1 | 28.7 | 24.8 | 25.9 |
| <b>Celda</b>                | 1    | 2    | 3    | 4    | 5    | 6    |

**D. Liberación de naproxeno formulado en parches transdérmicos de nanopartículas.**

| <b>Tiempo (horas)</b>       | <b>Celda 1 (<math>\mu\text{g}/\text{cm}^2</math>)</b> | <b>Celda 2 (<math>\mu\text{g}/\text{cm}^2</math>)</b> | <b>Celda 3 (<math>\mu\text{g}/\text{cm}^2</math>)</b> | <b>Celda 4 (<math>\mu\text{g}/\text{cm}^2</math>)</b> | <b>Celda 5 (<math>\mu\text{g}/\text{cm}^2</math>)</b> | <b>Celda 6 (<math>\mu\text{g}/\text{cm}^2</math>)</b> |
|-----------------------------|---|---|---|---|---|---|
| 0.25                        | 4.3108  | 8.1083  | 13.9351   | 14.2271   | 5.5321  | 8.1496  |
| 0.50                        | 4.9896  | 10.7295   | 18.0296   | 23.0115   | 6.5578  | 10.3996   |
| 0.75                        | 5.5069  | 12.1165   | 20.2303   | 28.0896   | 7.1525  | 11.8706   |
| 1.00                        | 6.3041  | 13.4899   | 21.4852   | 31.8021   | 7.7179  | 12.8150   |
| 2.00                        | 9.0366  | 16.6336   | 24.1250   | 38.2279   | 10.0756   | 14.6559   |
| 3.00                        | 15.0883   | 22.3920   | 30.6771   | 45.5924   | 15.9947   | 19.6756   |
| 4.00                        | 21.0437   | 27.8741   | 36.9437   | 52.2702   | 21.5217   | 24.8230   |
| 5.00                        | 27.1561   | 32.7208   | 43.0148   | 58.3884   | 26.8489   | 29.9346   |
| 6.00                        | 33.4620   | 37.7826   | 49.1201   | 64.4323   | 32.9992   | 35.0962   |
| 7.00                        | 39.7806   | 42.6245   | 55.0912   | 70.5454   | 38.7883   | 40.5670   |
| 8.00                        | 45.5696   | 47.3642   | 60.5740   | 75.1261   | 44.1905   | 46.1405   |
| Remanente en el parche (mg) | 3.5482  | 3.6521  | 3.6120  | 3.2357  | 3.3678  | 3.4981  |

**E. Comparación estadística entre la cantidad total liberada de ambos parches transdérmicos.**

| <b>Celda</b>    | <b>Cantidad total liberada (<math>\mu\text{g}</math>)</b> |          |          |          |          |          | <b>Promedio (<math>\mu\text{g}</math>)</b> | <b>D.E.</b> |
|-----------------|---|----------|----------|----------|----------|----------|--|-------------|
|                 | <b>1</b>  | <b>2</b> | <b>3</b> | <b>4</b> | <b>5</b> | <b>6</b> |  |             |
| <b>PT conv</b>  | 14.6367   | 24.7294  | 50.0119  | 25.8526  | 32.4734  | 32.0971  | 29.9669                                    | 11.7643     |
| <b>PT de NP</b> | 29.9914   | 32.1331  | 32.9872  | 60.7952  | 28.1140  | 26.3546  | 35.0626                                    | 12.8443     |

**Prueba de hipótesis:**

Ho: No hay diferencia significativa entre la cantidad total de naproxeno liberada de ambos PT,  $\mu_1 = \mu_2$ .

Hi: Hay diferencia significativa entre la cantidad total de naproxeno liberada de ambos PT,  $\mu_1 \neq \mu_2$ .

**Criterio de aceptación:**

Si  $t$  calculada  $<$   $t$  crítica no se rechaza Ho, por lo tanto no hay diferencia significativa entre la cantidad total de naproxeno liberada de ambos PT.

Si  $t$  calculada  $>$   $t$  crítica se rechaza Ho, por lo tanto hay diferencia significativa entre la cantidad total de naproxeno liberada de ambos PT.

| <b>n</b> | <b>t calculada</b> | <b>t crítica</b><br><b>(<math>\alpha = 0.05</math>, g.l. <math>n-2</math>)</b> |
|----------|--------------------|--|
| 12       | 0.7166             | 1.8125   |

De acuerdo a los resultados obtenidos no existe evidencia estadística que indique un diferencia significativa entre la cantidad total liberada de ambos PT.

**F. Resultados del modelo de Langer y Peppas aplicado a la liberación de naproxeno formulado en parches transdérmicos.**

| Tiempo (horas) | ln tiempo | PT de Conv           |                     | PT de NP             |                     |
|----------------|-----------|----------------------|---------------------|----------------------|---------------------|
|                |           | Mt/M $\alpha$        | ln (Mt/M $\alpha$ ) | Mt/M $\alpha$        | ln (Mt/M $\alpha$ ) |
| 0.25           | -1.3863   | 0.1677               | -1.78571            | 0.16410              | -1.80729            |
| 0.50           | -0.6931   | 0.2842               | -1.25800            | 0.27046              | -1.30761            |
| 0.75           | -0.2877   | 0.3682               | -0.99916            | 0.36152              | -1.01743            |
| 1.00           | 0.0000    | 0.4270               | -0.85109            | 0.44472              | -0.81032            |
| 2.00           | 0.6931    | 0.6004               | -0.51010            | 0.58816              | -0.53076            |
| 3.00           | 1.0986    | 0.7322               | -0.31164            | 0.70855              | -0.34454            |
| 4.00           | 1.3863    | 0.8139               | -0.20587            | 0.78129              | -0.24681            |
| 5.00           | 1.6094    | 0.8710               | -0.13806            | 0.84483              | -0.16862            |
| 6.00           | 1.7918    | 0.9189               | -0.08460            | 0.90738              | -0.09720            |
| 7.00           | 1.9459    | 0.9614               | -0.03934            | 0.95468              | -0.04638            |
| 8.00           | 2.0794    | 1.0000               | 0.00000             | 1.00000              | 0.00000             |
|                |           | <b>b</b>             | -0.932              | <b>b</b>             | -0.9508             |
|                |           | <b>m</b>             | 0.4939              | <b>m</b>             | 0.4955              |
|                |           | <b>r<sup>2</sup></b> | 0.9796              | <b>r<sup>2</sup></b> | 0.9782              |

**G. Resultados del modelo de Higuchi aplicado a la liberación de naproxeno formulado en parches transdérmicos.**

| Tiempo<br>(horas) | Tiempo <sup>1/2</sup><br>(horas <sup>1/2</sup> ) | PT conv                      |                               | PT de NP                     |                               |
|-------------------|--|------------------------------|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------|
|                   |  | Cantidad<br>liberada<br>(µg) | Mt/A<br>(µg/cm <sup>2</sup> ) | Cantidad<br>liberada<br>(µg) | Mt/A<br>(µg/cm <sup>2</sup> ) |
| 0.25              | 0.5000   | 5.0248                       | 7.8985                        | 5.7537                       | 9.0438                        |
| 0.50              | 0.7071   | 8.5173                       | 13.3883                       | 9.4832                       | 12.2862                       |
| 0.75              | 0.8660   | 11.0335                      | 17.3436                       | 12.6759                      | 19.9244                       |
| 1.00              | 1.0000   | 12.7944                      | 20.1096                       | 15.5929                      | 24.5094                       |
| 2.00              | 1.4142   | 17.9932                      | 28.2835                       | 20.6224                      | 32.4150                       |
| 3.00              | 1.7320   | 21.9431                      | 34.4894                       | 24.8435                      | 39.0499                       |
| 4.00              | 2.0000   | 24.3912                      | 38.3405                       | 27.3940                      | 43.0588                       |
| 5.00              | 2.2360   | 26.1026                      | 41.0307                       | 29.6220                      | 46.5609                       |
| 6.00              | 2.4494   | 27.5359                      | 43.2837                       | 31.8150                      | 50.0079                       |
| 7.00              | 2.6457   | 28.8110                      | 45.2880                       | 33.4737                      | 52.6150                       |
| 8.00              | 2.8284   | 29.9669                      | 47.1050                       | 35.0626                      | 55.1125                       |
|                   |  | r <sup>2</sup>               | 0.9791                        | r <sup>2</sup>               | 0.9788                        |

**H. Cinética de liberación de naproxeno formulado en parches transdérmicos.**

| <b>Tiempo (horas)</b> | <b>PT conv</b>                               |                             | <b>PT de NP</b>                              |                             |
|-----------------------|--|-----------------------------|--|-----------------------------|
|                       | <b>Promedio de la cantidad residual (mg)</b> | <b>In cantidad residual</b> | <b>Promedio de la cantidad residual (mg)</b> | <b>In cantidad residual</b> |
| 0.25                  | 4.6844                                       | 1.5442                      | 3.5121                                       | 1.2562                      |
| 0.50                  | 4.6797                                       | 1.5432                      | 3.5103                                       | 1.2557                      |
| 0.75                  | 4.6751                                       | 1.5423                      | 3.5068                                       | 1.2547                      |
| 1.00                  | 4.6704                                       | 1.5412                      | 3.5064                                       | 1.2546                      |
| 2.00                  | 4.6286                                       | 1.5323                      | 3.5022                                       | 1.2534                      |
| 3.00                  | 4.5825                                       | 1.5222                      | 3.5015                                       | 1.2532                      |
| 4.00                  | 4.5596                                       | 1.5172                      | 3.4991                                       | 1.2525                      |
| 5.00                  | 4.5369                                       | 1.5122                      | 3.4942                                       | 1.2511                      |
| 6.00                  | 4.5233                                       | 1.5092                      | 3.4899                                       | 1.2499                      |
| 7.00                  | 4.5008                                       | 1.5043                      | 3.4858                                       | 1.2487                      |
| <b>8.00</b>           | 4.4471                                       | 1.4923                      | 3.4844                                       | 1.2483                      |
|                       | <b>b</b>                                     | 1.5458                      | <b>b</b>                                     | 1.2559                      |
|                       | <b>m</b>                                     | -0.0065                     | <b>m</b>                                     | -0.0010                     |
|                       | <b>r<sup>2</sup></b>                         | 0.9834                      | <b>r<sup>2</sup></b>                         | 0.9794                      |

**I. Grosor del estrato córneo de los voluntarios para la prueba de “tape – stripping”.**

| Voluntario | Grosor del SC (nm) | Voluntario | Grosor del SC (nm) |
|------------|--------------------|------------|--------------------|
| 1          | 11131.1365         | 4          | 12763.8496         |
| 2          | 11787.3563         | 5          | 13710.8643         |
| 3          | 11999.1038         | 6          | 12249.7983         |

**J. Penetración de naproxeno en piel a partir de un parche transdérmico convencional.**

| 2 horas                    |                  | 4 horas                    |                   | 6 horas                    |                   |
|----------------------------|------------------|----------------------------|-------------------|----------------------------|-------------------|
| Distancia relativa         | Cantidad (ng)    | Distancia relativa         | Cantidad (ng)     | Distancia relativa         | Cantidad (ng)     |
| 0.0412                     | 2580.7 ± 1220.4  | 0.0426                     | 3363.8 ± 1389.4   | 0.0409                     | 4886.2 ± 2152.7   |
| 0.0894                     | 2199.8 ± 1066.2  | 0.0899                     | 2817.1 ± 1321.4   | 0.0935                     | 3750.3 ± 1680.7   |
| 0.1361                     | 1929.5 ± 884.3   | 0.1382                     | 2603.2 ± 1320.5   | 0.1389                     | 3359.2 ± 1516.2   |
| 0.1778                     | 1837.0 ± 866.4   | 0.1884                     | 2402.2 ± 1193.0   | 0.1845                     | 3136.9 ± 1411.4   |
| 0.2290                     | 1719.6 ± 845.9   | 0.2359                     | 2226.6 ± 1120.6   | 0.2344                     | 2578.0 ± 1208.0   |
| 0.2763                     | 1503.8 ± 736.8   | 0.2867                     | 1981.4 ± 1082.5   | 0.2875                     | 2343.0 ± 1088.5   |
| 0.3520                     | 1310.7 ± 557.8   | 0.3543                     | 1560.8 ± 522.6    | 0.3451                     | 1860.6 ± 874.5    |
| 0.4491                     | 1232.3 ± 462.5   | 0.4412                     | 1460.2 ± 490.6    | 0.4352                     | 1705.0 ± 807.1    |
| 0.5470                     | 1173.3 ± 438.5   | 0.5271                     | 1382.1 ± 490.8    | 0.5257                     | 1561.1 ± 746.3    |
| 0.6401                     | 1082.2 ± 466.5   | 0.6219                     | 1314.7 ± 550.5    | 0.6146                     | 1450.5 ± 695.5    |
| 0.7245                     | 910.9 ± 222.5    | 0.7133                     | 1377.4 ± 548.9    | 0.7031                     | 1395.2 ± 695.8    |
| 0.8046                     |                  | 0.7981                     | 1146.1 ± 0.0      | 0.7931                     | 1534.7 ± 0.0      |
| 0.8861                     |                  | 0.8963                     |                   | 0.8876                     |                   |
| <b>Cantidad total (ng)</b> | 17479.8 ± 7631.1 | <b>Cantidad total (ng)</b> | 23635.3 ± 10051.4 | <b>Cantidad total (ng)</b> | 29560.6 ± 12997.3 |

**K. Análisis de varianza entre la cantidad total de naproxeno penetrada en piel y el tiempo de contacto de un parche transdérmico convencional.**

**Prueba de hipótesis:**

Ho: No existe una diferencia significativa entre las cantidades de naproxeno penetrada dependiendo del tiempo de contacto.

Hi: Existe una diferencia significativa entre las cantidades de naproxeno penetrada dependiendo del tiempo de contacto.

**Criterio de aceptación:**

Si  $F$  calculada  $>$   $F$  crítica se rechaza Ho, por lo tanto existe una diferencia significativa entre las cantidades de naproxeno penetrada dependiendo del tiempo de contacto.

Si  $F$  calculada  $<$   $F$  crítica no se rechaza Ho, por lo tanto no existe una diferencia significativa entre las cantidades de naproxeno penetrada dependiendo del tiempo de contacto.

| Fuentes de variación | Grados de libertad | Suma de cuadrados | Promedio de los cuadrados | F calculada | F crítica ( $\alpha= 0.05$ ) |
|----------------------|--------------------|-------------------|---------------------------|-------------|------------------------------|
| <b>Tratamiento</b>   | 2                  | 1706666.8         | 853333.4                  | 0.0164      | 3.68                         |
| <b>Error</b>         | 15                 | 782323809.5       | 52154920.6                |             |                              |
| <b>Total</b>         | 17                 | 784030476.3       |                           |             |                              |

De acuerdo con la hipótesis establecida y los resultados del análisis de varianza no se rechaza Ho.



**L. Análisis de varianza entre la distancia máxima penetrada de naproxeno en piel y el tiempo de contacto de un parche transdérmico convencional.**

**Prueba de hipótesis:**

Ho: No existe una diferencia significativa entre las distancias de naproxeno penetrada dependiendo del tiempo de contacto.

Hi: Existe una diferencia significativa entre las distancias de naproxeno penetrada dependiendo del tiempo de contacto.

**Criterio de aceptación:**

Si  $F$  calculada  $>$   $F$  crítica se rechaza  $H_0$ , por lo tanto existe una diferencia significativa entre las distancias de naproxeno penetrada dependiendo del tiempo de contacto.

Si  $F$  calculada  $<$   $F$  crítica no se rechaza  $H_0$ , por lo tanto no existe una diferencia significativa entre las distancias de naproxeno penetrada dependiendo del tiempo de contacto.

| <b>Fuentes de variación</b> | <b>Grados de libertad</b> | <b>Suma de cuadrados</b> | <b>Promedio de los cuadrados</b> | <b>F calculada</b> | <b>F crítica (<math>\alpha= 0.05</math>)</b> |
|-----------------------------|---------------------------|--------------------------|----------------------------------|--------------------|--|
| <b>Tratamiento</b>          | 2                         | 0.0001                   | 0.0001                           | 0.0006             | 3.68   |
| <b>Error</b>                | 15                        | 1.3274                   | 0.0885                           |                    |  |
| <b>Total</b>                | 17                        | 1.3275                   |                                  |                    |  |

De acuerdo con la hipótesis establecida y los resultados del análisis de varianza no se rechaza  $H_0$ .

**M. Penetración de naproxeno en piel a partir de un parche transdérmico de nanoparticulas.**

| 2 horas                    |                  | 4 horas                    |                  | 6 horas                    |                  |
|----------------------------|------------------|----------------------------|------------------|----------------------------|------------------|
| Distancia relativa         | Cantidad (ng)    | Distancia relativa         | Cantidad (ng)    | Distancia relativa         | Cantidad (ng)    |
| 0.0539                     | 1909.9 ± 225.8   | 0.0452                     | 2229.5 ± 263.7   | 0.0452                     | 2768.8 ± 824.7   |
| 0.0991                     | 1734.8 ± 219.2   | 0.0904                     | 1944.1 ± 278.8   | 0.0991                     | 2226.5 ± 345.7   |
| 0.1442                     | 1679.4 ± 211.4   | 0.1355                     | 1887.5 ± 261.6   | 0.1529                     | 2028.8 ± 346.0   |
| 0.1847                     | 1578.2 ± 211.9   | 0.1847                     | 1808.1 ± 263.7   | 0.2021                     | 1950.3 ± 296.1   |
| 0.2248                     | 1528.8 ± 196.9   | 0.2248                     | 1703.2 ± 238.7   | 0.2509                     | 1807.9 ± 232.7   |
| 0.2786                     | 1438.6 ± 174.5   | 0.2699                     | 1590.2 ± 167.5   | 0.3048                     | 1729.7 ± 221.6   |
| 0.3688                     | 1387.4 ± 197.2   | 0.3661                     | 1545.1 ± 176.9   | 0.3883                     | 1676.9 ± 224.2   |
| 0.4646                     | 1299.1 ± 180.6   | 0.4555                     | 1466.3 ± 169.4   | 0.4772                     | 1577.9 ± 204.1   |
| 0.5502                     | 1241.9 ± 141.4   | 0.5510                     | 1382.1 ± 134.2   | 0.5711                     | 1482.4 ± 182.1   |
| 0.6426                     | 1094.6 ± 181.7   | 0.6500                     | 1319.4 ± 148.7   | 0.6634                     | 1434.5 ± 198.1   |
| 0.7184                     | 688.1 ± 258.4    | 0.7277                     | 1134.8 ± 193.2   | 0.7405                     | 1278.4 ± 279.0   |
| 0.7980                     |                  | 0.8073                     | 969.9 ± 0.0      | 0.8180                     |                  |
| 0.8785                     |                  | 0.8928                     |                  | 0.8937                     |                  |
| <b>Cantidad total (ng)</b> | 15580.8 ± 1532.8 | <b>Cantidad total (ng)</b> | 18980.1 ± 1969.0 | <b>Cantidad total (ng)</b> | 19961.9 ± 2425.9 |

**N. Análisis de varianza entre la cantidad total de naproxeno penetrada en piel y el tiempo de contacto de un parche transdérmico de nanopartículas.**

**Prueba de hipótesis:**

Ho: No existe una diferencia significativa entre las cantidades de naproxeno penetrada dependiendo del tiempo de contacto.

Hi: Existe una diferencia significativa entre las cantidades de naproxeno penetrada dependiendo del tiempo de contacto.

**Criterio de aceptación:**

Si  $F$  calculada  $>$   $F$  crítica se rechaza  $H_0$ , por lo tanto existe una diferencia significativa entre las cantidades de naproxeno penetrada dependiendo del tiempo de contacto.

Si  $F$  calculada  $<$   $F$  crítica no se rechaza  $H_0$ , por lo tanto no existe una diferencia significativa entre las cantidades de naproxeno penetrada dependiendo del tiempo de contacto.

| <b>Fuentes de variación</b> | <b>Grados de libertad</b> | <b>Suma de cuadrados</b> | <b>Promedio de los cuadrados</b> | <b>F calculada</b> | <b>F crítica (<math>\alpha= 0.05</math>)</b> |
|-----------------------------|---------------------------|--------------------------|----------------------------------|--------------------|--|
| <b>Tratamiento</b>          | 2                         | 1704152.4                | 852076.2000                      | 0.0163             | 3.68   |
| <b>Error</b>                | 15                        | 782024399.7              | 52134959.9800                    |                    |  |
| <b>Total</b>                | 17                        | 783728552.2              |                                  |                    |  |

De acuerdo con la hipótesis establecida y los resultados del análisis de varianza no se rechaza  $H_0$ .

**O. Análisis de varianza entre la distancia máxima penetrada de naproxeno en piel y el tiempo de contacto de un parche transdérmico de nanopartículas.**

**Prueba de hipótesis:**

Ho: No existe una diferencia significativa entre las distancias de naproxeno penetrada dependiendo del tiempo de contacto.

Hi: Existe una diferencia significativa entre las distancias de naproxeno penetrada dependiendo del tiempo de contacto.

**Criterio de aceptación:**

Si  $F$  calculada  $>$   $F$  crítica se rechaza Ho, por lo tanto existe una diferencia significativa entre las distancias de naproxeno penetrada dependiendo del tiempo de contacto.

Si  $F$  calculada  $<$   $F$  crítica no se rechaza Ho, por lo tanto no existe una diferencia significativa entre las distancias de naproxeno penetrada dependiendo del tiempo de contacto.

| <b>Fuentes de variación</b> | <b>Grados de libertad</b> | <b>Suma de cuadrados</b> | <b>Promedio de los cuadrados</b> | <b>F calculada</b> | <b>F crítica (<math>\alpha= 0.05</math>)</b> |
|-----------------------------|---------------------------|--------------------------|----------------------------------|--------------------|--|
| <b>Tratamiento</b>          | 2                         | 0.0002                   | 0.0001                           | 0.0013             | 3.68   |
| <b>Error</b>                | 15                        | 1.2524                   | 0.0835                           |                    |  |
| <b>Total</b>                | 17                        | 1.2526                   |                                  |                    |  |

De acuerdo con la hipótesis establecida y los resultados del análisis de varianza se rechaza Ho.

**P. Prueba de t de student para la comparación estadística entre la cantidad total de naproxeno penetrada en piel a partir de ambos parches transdérmicos, con diferentes tiempos de contacto.**

| Voluntario                  | Cantidad penetrada (ng) |         |         |         |         |         | Promedio (ng) | D.E.    |
|-----------------------------|-------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------------|---------|
|                             | 1                       | 2       | 3       | 4       | 5       | 6       |               |         |
| <b>PT conv<br/>2 horas</b>  | 30150.5                 | 22286.9 | 10804.2 | 13679.7 | 12826.3 | 12157.5 | 17479.8       | 7631.1  |
| <b>PT de NP<br/>2 horas</b> | 12342.5                 | 16297.5 | 15172.2 | 16695.6 | 15362.9 | 15549.7 | 15236.7       | 1532.8  |
| <b>PT conv<br/>4 horas</b>  | 37966.5                 | 24712.7 | 13454.3 | 28132.3 | 13603.9 | 14142.5 | 23635.3       | 10051.4 |
| <b>PT de NP<br/>4 horas</b> | 14786.4                 | 20503.3 | 19294.0 | 17124.5 | 17807.7 | 17245.8 | 17793.6       | 1969.0  |
| <b>PT conv<br/>6 horas</b>  | 41946.0                 | 36741.2 | 18701.2 | 40569.5 | 15235.2 | 15101.9 | 28049.2       | 12997.3 |
| <b>PT de NP<br/>6 horas</b> | 16779.5                 | 23453.3 | 19294.0 | 21425.2 | 19759.1 | 17782.1 | 19748.9       | 2425.9  |

**Prueba de hipótesis:**

Ho: No hay diferencia significativa entre la cantidad total de naproxeno penetrada en piel a partir de ambos PT,  $\mu_1 = \mu_2$ .

Hi: Hay diferencia significativa entre la cantidad total de naproxeno penetrada en piel a partir de ambos PT,  $\mu_1 \neq \mu_2$ .

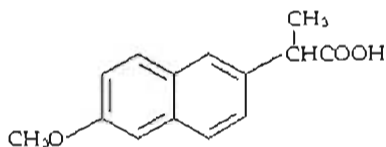
**Criterio de aceptación:**

Si  $t$  calculada  $<$   $t$  crítica no se rechaza  $H_0$ , por lo tanto no hay diferencia significativa entre la cantidad total de naproxeno penetrada en piel a partir de ambos PT.

Si  $t$  calculada  $>$   $t$  crítica se rechaza  $H_0$ , por lo tanto hay diferencia significativa entre la cantidad total de naproxeno penetrada en piel a partir de ambos PT.

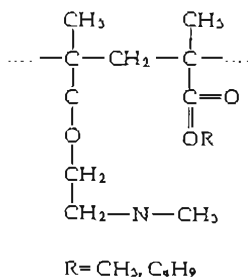
| <b>Comparación de ambos PT</b> | <b>n</b> | <b>t calculada</b> | <b>t crítica (<math>\alpha= 0.05</math>, g.l. <math>n-2</math>)</b> | <b>Resultado</b>    |
|--------------------------------|----------|--------------------|---|---------------------|
| <b>2 horas</b>                 | 12       | 0.7059             | 1.8125  | No se rechaza $H_0$ |
| <b>4 horas</b>                 | 12       | 1.3970             | 1.8125  | No se rechaza $H_0$ |
| <b>6 horas</b>                 | 12       | 0.8878             | 1.8125  | No se rechaza $H_0$ |

### A. Naproxeno.



- ♀ Nombre químico: Ácido-(d)-6-metoxi- $\alpha$ -metil-2-naftalen acético
- ♀ Fórmula condensada: C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>
- ♀ Peso molecular: 230.3 g/mol
- ♀ Características: polvo blanco cristalino
- ♀ Solubilidad: prácticamente insoluble en agua, 1 en 25 de etanol, 1 en 15 de cloroformo, 1 en 40 de éter
- ♀ pKa: 4.2
- ♀ Coeficiente de partición (octanol/agua): 1514
- ♀ Absorción oral: 100
- ♀ t<sub>1/2</sub>: 12 a 15 hr
- ♀ Usos: analgésico, antiinflamatorio, antipirético

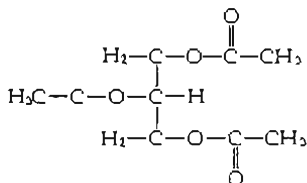
**B. Eudragit® E 100.**



- ♀ Nombre químico: Poli(butil metacrilato,(2-dimetil aminoetil) metacrilato, metilmetacrilato) 1:2:1
- ♀ Peso molecular: 150,000 g/mol
- ♀ Características: gránulos amarillentos
- ♀ Solubilidad: soluble en acetona, alcohol, diclorometano, acetato de etilo, fluido gástrico (pH= 5), insoluble en agua y éter
- ♀ Densidad: 0.81 – 0.82 g/cm<sup>3</sup>
- ♀ Parámetro de solubilidad: 9.7 (cal/cm<sup>3</sup>)<sup>0.5</sup>
- ♀ Viscosidad: 3 – 12 mPa \* s
- ♀ Usos: preparación de películas

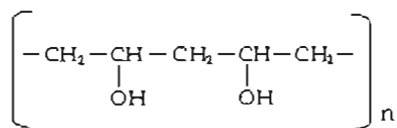


### C. Triacetina.



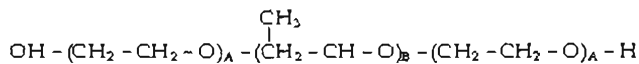
- ♀ Nombre químico: 1,2,3-propanotriol triacetato
- ♀ Fórmula condensada:  $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_6$
- ♀ Características: líquido transparente
- ♀ Solubilidad: soluble en agua, miscible en etanol, éter y cloroformo
- ♀ Densidad: 1.158 – 1.162 g/cm<sup>3</sup>
- ♀ Parámetro de solubilidad: 10.7 (cal/cm<sup>3</sup>)<sup>0.5</sup>
- ♀ Usos: plastificante

**D. Mowiol® 40/88.**



- ♀ Nombre químico: Alcohol polivinílico
- ♀ Peso molecular: 26,000 g/mol
- ♀ Características: polvo granular blanco
- ♀ Solubilidad: soluble en agua
- ♀ Densidad: 1.26 - 1.31 g/cm<sup>3</sup>
- ♀ Viscosidad: 40 ± 2.0 mPa \* s
- ♀ Usos: fabricación de adhesivos, surfactante

**E. Lutrol® F-127.**



Donde:

A = 98

B = 57

- ♀ Nombre químico: Poloxamero 407. Es un bloque de polímeros conformado en un 73% por polietilén glicol y en un 27% por polipropileno
- ♀ Peso molecular (calculado a partir del valor hidroxilo): 9,840 - 14,600 g/mol
- ♀ Características: polvo grueso blanco, casi inodoro e insípido con consistencia cerosa
- ♀ Solubilidad: soluble en agua, mezclas alcohol - agua, insoluble en alcohol éter, cera de parafina y ácidos grasos
- ♀ Usos: engrosador, agente gelificante, coemulsificante, solubilizante en preparaciones farmacéuticas y cosméticas

**F. Metanol (metil alcohol, carbinol).**

♀ Fórmula condensada:  $\text{CH}_3\text{OH}$

♀ Peso molecular: 32.04 g/mol

♀ Punto de ebullición: 97.8 °C

♀ Características: líquido incoloro

♀ Solubilidad: miscible en agua y disolventes orgánicos

♀ Precauciones: tóxico

**G. Acetato de etilo (ácido acético etil éster, etil acetato).**

♀ Fórmula condensada:  $C_4H_8O_2$

♀ Peso molecular: 88.11 g/mol

♀ Punto de ebullición: 83 °C

♀ Características: líquido volátil, inflamable y de color claro

♀ Solubilidad: parcialmente miscible en agua, miscible en alcohol y éter

♀ Precauciones: afecta sistema respiratorio, sistema nervioso central, ojos, piel, hígado, riñones y corazón

## **H. Hidróxido de sodio (sosa cáustica).**

- ♀ Fórmula condensada: NaOH
  
- ♀ Peso molecular: 40.0 g/mol
  
- ♀ Características: hojuelas blancas, absorbe rápidamente dióxido de carbono y agua del ambiente
  
- ♀ Solubilidad: soluble en agua, alcohol absoluto, metanol y glicerol
  
- ♀ pH: 12 en una solución al 0.05% (p/v), 13 si la solución está al 0.5% (p/v) y 14 en solución al 5% (p/v)
  
- ♀ Uso: neutralización de ácidos y preparación de sales sódicas
  
- ♀ Precauciones: corrosivo, afecta piel y mucosas al contacto

**I. Fostato monobásico de potasio (bifosfato de potasio, fosfato de monopotasio, potasio ácido de fosfato, fosfato dihidrogenado).**

♀ Formula condensada:  $\text{KH}_2\text{PO}_4$

♀ Peso molecular: 136.09 g/mol

♀ Características: cristales blancos o incoloros

♀ Solubilidad: aproximadamente 4.5 partes en agua, insoluble en etanol

♀ pH: 4.4 - 4.7

♀ Uso: preparación de soluciones buffer

## Referencias

1. I. Alberti, Y. N. Kalia, A. Naik, J. Bonny, R. Guy. *In vivo assessment of enhanced topical delivery of terbinafine to human stratum corneum*. J. Contr. Release 71 (2001) 319 - 32
2. E. Alléman, R. Gurny, E. Doelker. *Preparation of aqueous polymeric nanodispersion by a reversible salting - out process: influence of process parameters on particle size*. Int. J. Pharm. 87 (1992) 247 - 253
3. E. Alléman, E. Doelker, R. Gurny. *Drug loaded poly(lactic acid) nanoparticles produced by a reversible salting - out process: purification of an injectable dosage form*. Eur. J. Pharm. Biopharm. 39(1) (1993a) 13 -1 8
4. E. Alléman, J.C. Leroux, R. Gurny, E. Doelker. *In vitro extended - release properties of drug - loaded poly(D, L - lactic acid) nanoparticles produced by a salting - out procedure*. Pharm. Research 10(12) (1993b) 1732 - 1737
5. E. Alléman, R. Gurny, E. Doelker. *Drug - loaded nanoparticles - preparation methods and drug targeting issues*. Eur. J. Pharm. Biopharm. 39(5) (1993c) 173 - 191
6. R. Alvarez Román. *Diseño, elaboración y evaluación de un parche transdérmico a partir de una dispersión polimérica coloidal de tamaño nanométrico formada por la técnica de emulsificación - difusión*. Tesis de licenciatura. UNAM. FES - Cuautitlán. (2000)
7. R. W. Baker *et al.*. *Materials Selection for Transdermal Delivery Systems*. In: J. Hadgraft, *et al.* (ed), *Transdermal Drug Delivery*. Marcel Dekker. New York. 1989. pp. 293 - 311
8. BASF Pharma Ingredients. *Technical data sheet: Lutrol® F 127 NF*. 2001
9. T. E. Beckert, S. Kähler, G. Bergmann, M. Fillinger, H.U. Petereit. *A new system for the development on hydrophilic transdermal therapy systems based on Eudragit®*. 25<sup>th</sup> International Symposium CRS (1998) 571 - 572
10. M. Berton, E. Alléman, Cy A. Stein, R. Gurny. *High loaded nanoparticulate carrier using a hydrophobic antisense oligonucleotide complex*. Eur. J. Pharm. Sci. 9 (1999) 163 - 170
11. G. Betz, P. Nowbakht, R. Imboden, G. Imanidis. *Heparin penetration into and permeation through human skin from aqueous and liposomal formulations in vitro*. Int. J. Pharm. 228 (2001) 147 - 159



12. R. Bodmeier *et al.*. *Nondegradable Polymers for Drug Delivery*. In: E. Mathiowitz (ed), *Encyclopedia of Controlled Drug Delivery*. Vol. 2. John Wiley & Sons. New York. United States of America. 1999. pp. 674 – 679
13. S. Budavari. *The Index Merck*. 20<sup>th</sup> ed. Merck & Co. Inc. New Jersey. United States. 1996
14. G. W. Cleary. *Transdermal drug delivery*. *Cosmetics & Toiletries*. 106 (1991) 97 – 109
15. I. T. Degim, A. Uslu, J. Hadgraft, T. Atay, C. Akay, S. Cevheroglu. *The effects of azone and capsaicin on the permeation of naproxeno through human skin*. *Int. J. Pharm.* 179 (1999) 21 – 25
16. F. De Jaeghere *et al.*. *Nanoparticles*. In: E. Mathiowitz (ed), *Encyclopedia of Controlled Drug Delivery*. Vol. 2. John Wiley & Sons. New York. United States of America. 1999. pp. 641 – 664
17. F. Delie, M. Berton, E. Alléman, R. Gurny. *Comparison of two methods of encapsulation of an oligonucleotide into poly(D,L – lactic acid) particles*. *Int. J. Pharm.* 214 (2001) 25 – 30
18. E. Doelker. *Cinétique et Mécanismes de la Libération Contrôlée à Partir des Systèmes Polymériques*. P. Buri *et al.* (ed), *Formes Pharmaceutiques Nouvelles*. Technique et Documentation (Lavoisier). Paris. France. 1985. pp. 150 – 155
19. S. Einmahl *et al.*. *Mucosal Drug Delivery, Intravitreal*. In: E. Mathiowitz (ed), *Encyclopedia of Controlled Drug Delivery*. Vol. 2. John Wiley & Sons. New York. United States of America. 1999. pp. 569 - 578
20. J. P. English *et al.*. *Fabrication of Controlled – Delivery Devices*. In: E. Mathiowitz (ed), *Encyclopedia of Controlled Drug Delivery*. Vol. 1. John Wiley & Sons. New York. United States of America. 1999. pp. 352, 353, 356
21. H. Fessi, F. Puisieux, J. Devissaguet, N. Ammoury, S. Benita. *Nanocapsule formation by interfacial polymer deposition following solvent displacement*. *Int. J. Pharm.* 55 (1989) R1 – R4
22. R. Gale *et al.*. *Transdermal Drug Delivery, Passive*. In: E. Mathiowitz (ed), *Encyclopedia of Controlled Drug Delivery*. Vol. 2. John Wiley & Sons. New York. United States of America. 1999. pp. 976 - 990

23. C. L. Gummer. *The In Vitro Evaluation of Transdermal Delivery*. In: J. Hadgraft *et al.* (ed), *Transdermal Drug Delivery*. Marcel Dekker Inc. New York. United States of America. 1989. pp. 177 – 196
24. J. C. Gutiérrez – Rocca, J. W. McGinity. *Influence of water soluble and insoluble plasticizers on the physical and mechanical properties of acrylic resin copolymers*. *Int. J. Pharm.* 103 (1994) 293 - 301
25. J. Heller. *Fundamentals of Polymer Science*. In: J. R. Robinson *et al.* (ed), *Controlled Drug Delivery. Fundamentals and Applications*. Marcel Dekker. New York: United States of America. 2<sup>nd</sup> edition. 1987. pp. 140, 141
26. N. Higo, A. Naik, D. Bommi Bommanna, R. O. Potts, R. H. Guy. *Validation of reflectance infrared spectroscopy as a quantitative method to measure percutaneous absorption in vivo*. *Pharm. Research* 10(10) (1993) 1500 – 1506
27. J.M. Irache, L. Bergounoux, I. Ezpeleta, J. Gueguen, A. M. Orecchioni. *Optimization and in vitro stability of legumin nanoparticles obtained by a coacervation method*. *Int. J. Pharm.* 126 (1995) 103 – 109
28. C. W. Jeans, C. M. Heard. *A therapeutic dose of primaquine can be delivered across excised human skin from simple transdermal patches*. *Int. J. Pharm.* 189 (1999) 1 – 6
29. V. Jennings, A. Gysler, M. Schäfer – Korting, S. H. Gohla. *Vitamin A loaded solid lipid nanoparticles for topical use: occlusive properties and drug targeting to the upper skin*. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 49 (2000) 211 – 218
30. K. Johnson, R. Hathaway, P. Leung, R. Franz. *Effect of triacetin and polyethylene glycol 400 on some physical properties of hydroxypropyl methylcellulose free films*. *Int. J. Pharm.* 73 (1991) 197 - 208
31. Y. N. Kalia, R. H. Guy. *Modeling transdermal drug release*. *Adv. Drug Del. Rev.* 48 (2001) 159 – 172
32. J. Kreuter. *Nanoparticles*. In: J. Kreuter (ed), *Colloidal Drug Delivery Systems*. Marcel Dekker. New York. 1994. pp. 219 – 315
33. J. Kristl, B. Volk, P. Ahlin, K. Gombac. M. Sentjurc. *Interactions of solid lipid nanoparticles with model membranes and leukocytes studied by EPR*. *Int. J. Pharm.* 7416 (2003) 1 – 8 "In press"

34. N. Kumar *et al.*. *Polyanhydres*. In: Y. Doi *et al.* (ed), *Biopolymers. Polyesters III: Applications and Commercial Products*. Vol. 4. Wiley - VCH. Weinheim. Federal Republic of Germany. 2002. pp. 220 - 224
35. Kuraray Specialties Europe. *Technical data sheet: ®Mowiol*. 1998
36. A. M. Lowman *et al.*. *Hidrogels*. In: E. Mathiowitz (ed), *Encyclopedia of Controlled Drug Delivery*. Vol. 1. John Wiley & Sons. New York. United States of America. 1999. pp. 405
37. B. Magenheimer, S. Berita. *Nanoparticle characterization: a comprehensive physicochemical approach*. S.T.P. Pharm. Sci. 1:4 (1991) 221 - 241
38. P. Minghetti, A. Casiraghi, F. Cilurzo, L. Montanari. *Development of local patches containing melilot extract and ex vivo - in vivo evaluation of skin permeation*. Eur. J. Phar. Sci. 10 (2000) 111 -117
39. M. Mochizuki. *Properties and Application of Aliphatic Polyester Products*. In: Y. Doi *et al.* (ed), *Biopolymers. Polyesters III: Applications and Commercial Products*. Vol. 4. Wiley - VCH. Weinheim. Federal Republic of Germany. 2002. pp. 8 - 11
40. A. C. Moffat. *Clarke's Isolation and Identification of Drugs. In pharmaceutical, body fluids, and post - mortem material*. 2<sup>nd</sup> edition. The Pharmaceutical Press. London. England. 1986
41. K. Moser, K Kriwet, A. Naik, Y. N. Kalia, R. H. Guy. *Passive skin penetration enhancement and its quantification in vitro*. Eur. J. Pharm. Biopharm. 52 (2001) 103 - 112
42. B. Müller, J. Kreuter. *Enhanced transport of nanoparticle associated drugs through natural and artificial membranes - a general phenomenon?*. Int. J. Pharm. 178 (1999) 23 - 32
43. R. H. Müller *et al.*. *Nanosuspensions for the formulation of Poorly Soluble Drugs*. In: F. Nielloud *et al.* (ed), *Pharmaceutical Emulsions and Suspensions*. Marcel Dekker Inc. New York. United States of America. 2000. pp. 389 - 395
44. B. Narasimhan *et al.*. *Release kinetics, Data interpretation*. In: E. Mathiowitz (ed), *Encyclopedia of Controlled Drug Delivery*. Vol. 2. John Wiley & Sons. New York. United States of America. 1999. pp. 921 - 935

45. B. Narasimhan. *Accurate models in Controlled Drug Delivery Systems*. In: D. L. Wise (ed), *Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*. Marcel Dekker, Inc. New York. United States of America. 2000. pp. 155 – 181
46. M. A. Pellet, M. S. Roberts, J. Hadgraft. *Supersaturated solutions evaluated with a in vitro stratum corneum tape stripping technique*. Int. J. Pharm. 151 (1997) 91 – 98
47. W. R. Pfister, D. S. T. Hsieh. *Permeation enhancers compatible with transdermal drug delivery systems. Part I: Selection and formulation considerations*. Pharm. Tech. 9 (1990a) 132 – 140
48. D. Quintanar - Guerrero, H. Fessi, E. Alléman, E. Doelker. *Influence of stabilizing agents and preparative variables on the formation of poly(D,L - lactic acid) nanoparticles by an emulsification - diffusion technique*. Int. J. Pharm. 143 (1996) 133 –141
49. D. Quintanar - Guerrero, E. Alléman, E. Doekler, H. Fessi. *A mechanistic study of the formation of polymer nanoparticles by the emulsification - diffusion technique*. Colloid. Polym. Sci. 275 (1997) 640 – 647
50. D. Quintanar - Guerrero, E. Alléman. H. Fessi, E. Doelker. *Preparation techniques and mechanisms of formation of biodegradable nanoparticles from preformed polymers*. Drug. Dev. Ind. Pharm. 24 (1998a) 1113 - 1117
51. D. Quintanar - Guerrero, A. Ganem - Quintanar, E. Alléman, H. Fessi, E. Doelker. *Influence of the stabilizer coating layer on the purification and freeze - drying of poly(D,L - lactic acid) nanoparticles prepared by an emulsification - diffusion technique*. J. Microencapsulation. 15 (1998b) 107 – 119
52. D. Quintanar - Guerrero, E. Alléman, H. Fessi, E. Doelker. *Pseudolatex preparation using a novel emulsion - diffusion process involving direct displacement of partially water - miscible solvents by distillation*. Int. J. Pharm. 188 (1999) 155 – 164
53. A. Rolland, N. Wanger, A. Chatelus, B. Shroot, H. Schaefer. *Site-specific drug delivery to pilosebaceous structures using polymeric microspheres*. Pharm. Research 10(12) (1993) 1783 - 1744
54. A. Rougier *et al.*. *Stripping Method for measuring Percutaneous Absorption In Vivo*. In: R. L. Bronaugh (ed), *Topical Absorption of Dermatological Products*. Marcel Dekker Inc. New York. United States of America. 2002. pp. 241 – 259

55. H. Sah. *Microencapsulation techniques using ethyl acetate as dispersed solvent effects of its extraction rate on the characteristics of PLGA microspheres.* J. Contr. Release 47 (1997) 233 – 245
56. L. Shan – Yang, L. Chau – Jen, L. Yih – Yih. *Drug – polymer interaction affecting the mechanical properties, adhesion strength and release kinetics of piroxicam – loaded Eudragit E films plastic zed with different plasticizers.* J. Contr. Release 33 (1995) 375 – 381
57. L. Sherwood. *Human physiology. From cells to system.* 4<sup>th</sup> ed. Thomson Learning. New York. United States of America. 2001. pp. 425 – 431
58. C. Surber *et al.*. *Drug Concentration in the Skin.* In: R. L. Bronaugh (ed), *Topical Absorption of Dermatological Products.* Marcel Dekker Inc. New York. United States of America. 2002. pp. 232 – 237
59. *The Merck Index. An encyclopedia of chemical, drugs, and biological.* 20<sup>th</sup> edition. Merck & Co. Inc. New Jersey. 1996
60. V. P. Torchilin. *Drug targeting.* Pharm. Sci. 2 (2000) S81 – S91
61. E. Touitou, V. M. Meidan, E. Horwitz. *Methods for quantitative determinations of drug localized in the skin.* J. Contr. Release 56 (1998) 7 – 21
62. J. Tsai, M. J. Cappel, N. D. Weiner, G. L. Flynn, J. Ferry. *Solvent effects of the harvesting of stratum corneum from hairless mouse skin through adhesive tape stripping in vitro.* Int. J. Pharm. 68 (1991) 127 – 133
63. R. Valjakka – Koskela, M. Kirjavainen, J. Mökkönene, A. Urtti, J. Kiesvaara. *Enhancement of percutaneous absorption of naproxen by phospholipids.* Int. J. Pharm. 175 (1988) 225 – 230
64. S. Venkatraman, R. Gale. *Skin adhesives and skin adhesion. 1. Transdermal drug delivery systems.* Biomaterials. 19 (1998) 1119 – 1136
65. F. M. Veronese, F. Marsillio, P. Caliceti, P. De Filippis, P. Giunchedi, S. Lora. *Polyorganophosphazene microspheres for drug release: polymer synthesis, microsphere preparation, in vitro and in vivo naproxen release.* J. Contr. Release 52 (1998) 227 – 237
66. M. Vert. *Polyglycolide and Copolyesters with Lactide.* In: Y. Doi *et al.* (ed), *Biopolymers. Polyesters III: Applications and Commercial Products.* Vol. 4. Wiley – VCH. Weinheim. Federal Republic of Germany. 2002. pp. 188 – 192

67. C. Washington. *Drug release from microdisperse systems: a critical review*. Int. J. Pharm. 58 (1990) 1-12
68. R. C. Wester *et al.*. In: R. L. Bronaugh *et al.* (ed), *Vivo Methods for Percutaneous Absorption Measurement*. In: *Topical Absorption of Dermatological Products*. Marcel Dekker Inc. New York. United States of America. 2002. pp. 145 - 156
69. J. B. Wilkinson *et al.*. *Cosmetología de Harry*. Ediciones Díaz de Santos. Madrid. España. 1990. pp. 3 - 12
70. C. Wu, J. W. McGinity. *Non - traditional plasticization of polymeric films*. Int. J. Pharm. 177 (1999) 15 - 27