



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

Facultad de Estudios Superiores "Cuautitlán"

**"Caracterización y Modelos Matemáticos de la
Velocidad de Disolución de Fármaco de
Ungentos Lipofílicos e Hidrofílicos"**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
Químico Farmacéutico Biólogo**

**P R E S E N T A:
MARINA YOLANDA DE LA VEGA SALAZAR**

Director de Tesis: M. C. Vicente Alonso Pérez



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

C O N T E N I D O

I.- OBJETIVOS.....	1
II.- INTRODUCCION.....	2
III.- PARTE EXPERIMENTAL.....	21
IV.- RESULTADOS Y GRAFICOS.....	43
V.- DISCUSION.....	68
VI.- CONCLUSIONES.....	73
VII.- BIBLIOGRAFIA.....	75

OBJETIVOS

- DETERMINAR LA VELOCIDAD DE DISOLUCION DEL PRINCIPIO ACTIVO DE LAS FORMAS FARMACEUTICAS TOPICAS.
- ESTABLECER LA IMPORTANCIA DE LOS ESTUDIOS DE LIBERACION DE DROGAS DE BASES DE UNGUENTOS HIDROFILICOS Y LIPOFILICOS.
- IMPLEMENTAR UN METODO DE ESTUDIO "IN VITRO" QUE REPRODUZCA LAS CONDICIONES "IN VIVO" PARA EVALUAR LA EFICIENCIA DE LA LIBERACION DE FORMAS FARMACEUTICAS TOPICAS.

I N T R O D U C C I O N

FORMAS FARMACEUTICAS TOPICAS.

Las preparaciones semisólidas incluyen unguentos terapéuticos, cremas, bálsamos, pastas y otras formas de consistencia viscosa similar, intentadas para aplicación a la piel.

Las formas posológicas tópicas, constan por lo común, de uno o varios fármacos activos, contenidos en un excipiente líquido o pastoso. Este es en general complejo.

Aparte de las sustancias destinadas a dar volumen a la forma, deben ubicarse otras de diversa función y categoría; es así que hay aceleradores de la penetración, solubilizantes, dispersantes, estabilizadores, conservadores, humectantes, etc.

El arte farmacéutico en ésta área va más allá de la exactitud posológica, la estabilidad y la conservación; ante una formulación dermatológica, debe estudiarse en forma individualizada, ya que los componentes del excipiente pueden modificar la acción terapéutica del fármaco activo. Del mismo modo la biodisponibilidad se verá afectada de manera profunda sino se introducen los coadyuvantes que aseguren la transferencia máxima hasta la zona tegumentaria afectora.

Las pomadas y las cremas se preparan por tres métodos generales: Mezclado mecánico de los ingredientes, fusión y formación de emulsiones. El primer método se usa cuando el excipiente está constituido de agentes grasos blandos y aceites; el segundo cuando se emplean ceras e ingredientes de mayor punto de fusión y el tercer método, es aplicable cuando se hace necesaria la formación de emulsiones O/W o W/O pudiendo haber o no reacción química.

La importancia de los excipientes en la penetración se había menospreciado hasta no hace mucho, y sólo se le consideraba por otras cualidades. La ausencia de los estudios sistemáticos sobre la influencia que tienen en la promoción o en la interferencia del paso de los fármacos a través de la epidermis. Los métodos usados para comprobar tal influencia no eran comparables con los resultados, que aparentaban ser contradictorios. Además no habían caído en la cuenta de que la interferencia fármaco-excipiente puede ser decisiva en la transferencia.

A continuación se da una clasificación de los excipientes o "bases" de uso permanente en la elaboración de cremas y ungüentos (1).

A.- Excipientes Hidrófobos. Materiales de naturaleza no polar. Son oclusivos y emolientes. Los principales son:

- Lípidos naturales, derivados y sintéticos.
- Silicones.
- Hidrocarburos naturales o semi-sintéticos.

B.- Excipientes de absorción anhidros. Excipientes anhidros, formulados con materiales no polares, y que poseen las cualidades de absorber agua, sin perder por ello su consistencia. El origen de éste tipo de excipientes es la lanolina.

C.- Excipientes emulsionados.

Aprovechando la acción emoliente y lubricante de los excipientes oleosos y la cualidad hidratante y refrescante de los excipientes acuosos, resulta lógico unir ambos materiales en una misma preparación para disponer de los beneficios aportados por ambos. Surgen así los sistemas bifásicos, las emulsiones, sean del tipo O/W o bien W/O, según el efecto predominante que se desea.

D.- Excipientes Hidrosolubles Anhidros.

Los agentes representativos de éste tipo de excipientes son los polietilén glicoles.

E.- Excipientes Hidrodispersables o Gelantes. Pectina, alginato de sodio, metil celulosa y carboximetil celulosa.

F.- Excipientes Hidratados. Entre estos se pueden mencionar a la bentonita, un silicato de aluminio hidratado coloidal que-

gelifica con el agua en diferentes grados según la cantidad.

G.- Excipientes para pasta dérmicas.

Cuando el excipiente contiene una gran cantidad de polvos se dice que es una pasta. La cantidad de polvo se halla entre el 10 y el 15%, incorporado a una masa oleosa o acuosa.

ABSORCION PERCUTANEA.

Varios factores influyen en la absorción de sustancias a través de la piel (1,2).

Los caminos por los cuales las drogas son absorbidas y el papel del vehículo en la piel pueden ser mejor entendidas si se está familiarizado con la estructura de la piel y su función. Tal conocimiento es fundamental para entender el concepto de absorción percutánea y el mecanismo por el cual las drogas tópicamente aplicadas son absorbidas a través de la piel.

La piel actúa como una barrera contra el ataque físico y químico.

Anatómicamente, la piel tiene varias capas histológicas, pero es generalmente descrita en términos de tres capas de tejido; la epidermis, la dermis y la capa grasa subcutánea. (ver tabla 1).

La capa más externa de la epidermis es el estrato corneo, que consiste de células muertas queratinizadas y compactadas, en una capa estratificada con una densidad de 1.55g/c.c.

El estrato corneo es la barrera limitante de la velocidad que restringe el movimiento hacia adentro y hacia afuera, de las sustancias químicas. Esta gran impermeabilidad de la capa cornea hace sugerir que una barrera separada existe a este nivel.

El estrato corneo es de cerca de 15 μ de grueso cuando está seca, pero aumenta a cerca de 48 μ cuando se hidrata del todo. Cuando está hidratada contiene aproximadamente 75% de agua, 20% de proteínas y 5% de lípidos (3).

Las enfermedades cutáneas que desqueratinizan, ya sea por

Capas	Epidermis	Dérmis	Grasa Subcutánea
Función	Barrera	Tejido conec_ tivo de sopor_ te.	Aislamiento tér- mico.
Origen Embrío_ nario	Ectodermo	Mesodermo	Mesodermo
Grosor (mm)	0.2	3 - 5	Variable
pH	4.2-6.5	7.2-7.3	
Contenido de H ₂ O (%)	10 - 25	hasta 70	Bajo
Actividad celular'	Células que se dividen activamente	La mayor par_ te sin célu- las	Células intima- mente unidas
Contenido Celular	Queratinocí- tos → queratina Melanocitos → melanina	Fibroцитos → colagena Fibroblastos histocitos células ceba_ das.	Lipocitos → lípidos
VASCULARIZA_ cion	Ninguna	Vasos sangui- neos, linfá- ticos, glándu_ las sudorípa- ras.	Vasos sanguí- neos

Tabla 1. Características y composición de las capas de la piel.

eliminación de la capa cornea (abrasión, quemaduras), o bien por depresión de la queratogénesis (por ejemplo psoriasis, dermatitis exfoliativa) hacen perder de tres a diez veces. más agua - que lo hace una piel normal.

El agua y su dinámica tienen además importancia en la acción y penetración de los fármacos en la piel, de ahí que tanto su retención, así como también su reposición en los casos de déficit, sean aspectos primordiales en la dermofarmacia, que se tendrán en cuenta en toda la formulación.

Fuera del caso de la piel dañado o fisurada, en que la penetración de las sustancias se hace vía anómala, los cambios de transferencia percutáneas para las pieles más o menos normales quedan reducidos a: el aparato pilosebáceo, los ductos sudoríparos y el estrato corneo.

Numerosas evidencias indican que las glándulas sudoríparas juegan un papel casi nulo en la transferencia de fármacos (1).

El aparato pilosebáceo comprende glándulas que segregan sebo a la superficie vía un folículo piloso, compuesto de un ducto en el que va envainado el pelo. En teoría puede aparecer como vía de penetración alterna.

Queda por exclusión, el propio estrato corneo como la principal barrera de transferencia. Como en todo, el estrato corneo tiene bajos coeficientes de difusión, del orden de 10^{-9} a 10^{-13} cm^2/seg , en tanto que en las capas vivas como la dermis, exhiben valores 10^3 a 10^6 cm^2/seg mayores.

La difusión a través de la capa cornea es un proceso pasivo. Existe poca evidencia para suponer un sistema de transporte activo especializado por células del estrato corneo. El proceso pasivo es afectado solo por las sustancias a ser absorbidas, el medio en el que la sustancia está dispersada y por condiciones ambientales.

Por otra parte, la absorción percutánea es un proceso más complicado, del cual la difusión epidermal es el primer paso, y el aclaramiento de la dermis el segundo. El último depende del flujo sanguíneo efectivo, movimientos del flujo intersticial, linfático y otros factores tales como combinación con -

constituyentes dérmicos.

También cuando el material ha penetrado y llega a la sangre es probablemente removido tan rápidamente que la concentración en la sangre es muy cercana a cero (3).

La dermis y el estrato germinativo de la epidermis son menos compactos que el estrato corneo. Las relativamente pocas comparaciones que han sido hechas entre la permeabilidad de el estrato corneo y la epidermis entera indica que el estrato germinativo ofrece la máxima resistencia limitando el movimiento de las moléculas (3).

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA ABSORCIÓN PERCUTANEA.

Los factores que influyen en la penetración de la piel son esencialmente los mismos que para la absorción gastrointestinal, cuando la velocidad de difusión depende primeramente de las propiedades fisicoquímicas del fármaco y solo secundariamente en el vehículo, pH y concentración.

El principal factor fisicoquímico en la penetración de la piel es el estado hidratado del estrato corneo, que afecta la velocidad de paso de todas las sustancias que penetran la piel. La hidratación resulta de la difusión de agua de las capas internas de la epidermis o de la perspiración que se acumula después de la aplicación de un vehículo oclusivo o cubierta en la superficie. Bajo condiciones oclusivas, el estrato corneo es cambiado de un tejido que normalmente tiene muy poca agua (5 - 15%) a uno que contiene mucha más agua, como un 50%.

La solubilidad de una droga determina la concentración presentada para el sitio de absorción y el coeficiente de partición lípido/ agua influye en la velocidad de transporte (2).

Mediciones cinéticas soportan el postulado de que sustancias polares y no polares difunden a través del estrato corneo por diferentes mecanismos moleculares (3).

La energía de activación para moléculas polares es tres veces mayor cuando difunde a través del estrato corneo que cuando difunde a través del agua.

En contraste moléculas no polares probablemente se disuelven y difunden a través de la matriz lipídica no acuosa entre los filamentos de proteína (3).

Para soluciones concentradas, el flujo será directamente proporcional a la concentración de la sustancia aplicada a la piel. También el solvente (vehículo) definitivamente afecta el flujo, porque cambios en el solvente cambia el coeficiente de partición. El flujo no es máximo con un coeficiente de partición de la unidad, pero aumenta cuando el coeficiente de partición aumenta (3).

MODELO FISICOQUIMICO PROPUESTO EN LA ABSORCION A TRAVES DE LA PIEL.

Hace pocos años el concepto de transporte básico a través de membrana había sido aplicado específicamente a el estudio a través de la piel. Después de desarrollar técnicas más sofisticadas para encontrar el mecanismo de transporte, para definir más lo relativo a factores como concentración, tipo de vehículo, características de solubilidad de la sustancia penetrante y temperatura.

Dos principios se han desarrollado en recientes años, que han sido suficientemente fundamentados para ser aceptados.

En el primero se establece que las moléculas se mueven de el medio ambiente en la piel a la velocidad limitante de la barrera, el tejido que presenta la mayor resistencia al movimiento de las moléculas es el estrato corneo de la piel humana.

En el segundo, parece bastante más probable que todas las moléculas se mueven a través del estrato corneo por difusión pasiva. Se ha propuesto que el agua puede ser activamente transportada en la piel, teoría que no ha sido generalmente aceptada.

El trabajo de numerosos investigadores muestra que bajo múltiples condiciones, el transporte a través de la piel sigue la ley de Fick (3).

$$J_s = - D \Delta C_s \quad (1)$$

donde J_s = flujo

D = Coeficiente de difusión.

C_s = Diferencia de concentración a los dos sitios de la membrana.

Esta ecuación puede ser expandida en la forma más significativa.

$$J_s = - \frac{D}{h} \Delta C_s \quad (2)$$

donde h = grosor de la membrana (3,4).

Asumiendo que las bases de ungentos no afectan la piel, la relación entre la velocidad de penetración casi estática, dQ/dt , para el modelo simple mostrado en la figura 1, y diversas propiedades de un fármaco soluble en agua es

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{K C D A}{h} \quad (3)$$

donde K = Coeficiente de partición de la droga entre la base y la barrera piel.

C = Concentración de droga en la base.

D = Coeficiente de difusión promedio efectivo de la droga en la fase barrera.

A = Area seccional cruzada efectiva, y

h = Grosor efectivo de la fase barrera.

Las propiedades importantes de la droga que determinan su velocidad de penetración a través de la piel son : Su coeficiente de partición y su coeficiente de difusión en la fase barrera. El producto de el coeficiente de difusión y el coeficiente de partición es conocido como el coeficiente de permeabilidad.

La fuerza que impulsa la difusión de fármaco es el gradiente de actividad entre el unguento y el tejido receptor, la cantidad de droga decrece con el paso de la penetración, y la difusión es encaminada en la dirección de menor actividad.

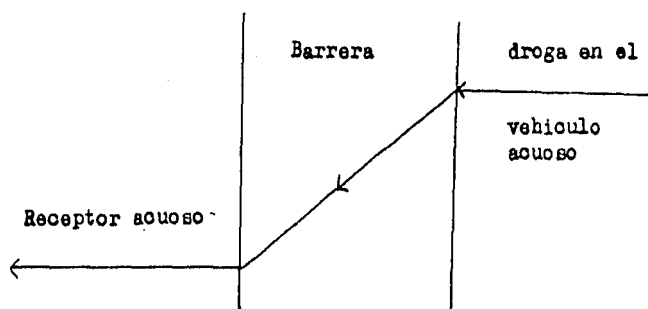


Figura 1. Representación diagramática de la difusión simple, casi estática, a través de la capa barrera de grosor h (11).

En este modelo simple solo la concentración o actividad entre el unguento aparece, además, las propiedades del vehículo no afectan la absorción. Cuando el paso determinante en la absorción es el paso de la fase barrera, las velocidades de absorción de diferentes unguentos son las mismas si la actividad del fármaco en la base se mantienen constantes.

Todos los unguentos contienen partículas finamente molidas de fármaco en suspensión, provistas de la misma velocidad de absorción.

Para obtener una velocidad de absorción verdadera la droga debe ser usada bajo condiciones con las cuales se tenga una actividad alta. Donde la actividad es importante, para una concentración dada de droga, una base que tiene una afinidad baja por la droga aumenta su actividad y consecuentemente produce una rápida absorción. Drogas firmemente unidas a la base tienen bajas actividades y bajas velocidades de absorción.

Para drogas escasamente solubles en agua el paso que controla la velocidad de transporte no involucra transporte a través de la barrera de la piel pero transfiere de la barrera al tejido fluido. (5)'.
(5)'

MODELOS MATEMATICOS PROPUESTOS PARA LA LIBERACION
DE DROGAS DE BASES DE UNGUENTOS.

La absorción percutánea de una droga en un unguento involucra dos procesos consecutivos, esto es, la liberación de droga de la base de unguento y la subsecuente absorción de droga a través de la piel.

En el caso del tipo de unguentos convencionales, por ejemplo, unguentos oleosos, emulsificados y solubles en agua, muchos estudios han sido acumulados en los perfiles de liberación de drogas de bases de unguentos "in vitro" y absorción de droga "in vivo". Esto ha sido planteado en la liberación de drogas de bases de unguentos, como uno de los índices de biodisponibilidad para los unguentos (6,7).

Para esta ruta de administración donde se espera obtener una liberación de droga instantánea, pocos pasos limitantes en la respuesta clínica son posibles.

El mayor paso limitante de la velocidad en la absorción de droga es su disolución en la fase acuosa. Los esfuerzos en las formulaciones han sido dirigidos hacia el aumento o disminución de la velocidad de disolución. (8).

Cuando la barrera de la piel está dañada debido a enfermedad o herida, la liberación de la droga de el vehículo controla la absorción percutánea.

La disolución se puede explicar por dos procesos, la difusión de droga a través de la base de unguento y la solubilización de la droga en el medio de disolución.

Noyes - Whitney (1897) (8,9), establecen que la velocidad de disolución está regida por la siguiente ecuación.

$$dC/dt = (K \cdot D \cdot A/h) (S - C_t) \quad (4)$$

donde dC/dt = velocidad de disolución.

K = Constante de disolución.

D = Coeficiente de difusión.

h = Grosor de la capa de difusión.

$(S - C_t)$ = Gradiente de concentración, diferencia -

entre la solubilidad a saturación S , y la concentración al tiempo t .

A = Area superficial.

La teoría simplemente describe a la disolución, como un aumento de la solubilidad total, y un incremento en la velocidad de disolución.

Laurence y colaboradores (1951) (10) sugieren que la velocidad de difusión de drogas observada en ungentos y geles, - puede ser expresado por curvas parabólicas de la forma:

$$y^2 = kx \quad (5)$$

enque y = distancia de difusión en m.m.

x = tiempo de difusión en horas.

Se puede proponer que el valor de k es considerado una constante de difusión para indicar la facilidad con que una droga dada es liberada de una base de unguento.

Consideraciones particulares son dadas para los siguientes factores:

- (a) el efecto de la concentración de droga en la velocidad de difusión.
- (b) efecto de la superficie de contacto del unguento y la membrana.

El valor de k está relacionado a D , la constante de difusión estándar, (pero no debe ser confundida con ésta), que es calculada con la ley de Fick de acuerdo con la ecuación

$$J = \frac{dQ}{dt} = - D \Delta Cs/h \quad (2)$$

Donde dQ = Cantidad de material difundido a través de un área seccional.

h = grosor de la membrana.

Cs = Cambio de concentración a través de la distancia h

De acuerdo con la ley de Fick de difusión, la velocidad de liberación de droga de un unguento, muestra ser directamente proporcional a la concentración, además ésta generalización

es aproximadamente válida solo para soluciones diluidas en el que el factor osmótico es el único factor significativo que influye en el movimiento de las partículas.

Datos experimentales indican que con las concentraciones usadas con propósitos terapéuticos, no resulta un aumento significativo en la velocidad de difusión por el uso de altas concentraciones.

T, Higuchi dedujo (11) la siguiente ecuación para la cantidad de droga liberada de (un sitio) una capa de unguento en el cual la droga está inicialmente disuelta uniformemente.

$$Q = hCo \left[1 - \frac{8}{\pi^2} \sum_{m=0}^{\infty} \frac{1}{(2m+1)^2} \exp \left(- \frac{D(2m+1)^2 \pi^2 t}{4h^2} \right) \right] \quad (6)$$

donde Q = Cantidad de droga liberada por unidad de área de aplicación.

h = Grosor de la capa,

D = Coeficiente de difusión de drogas en el unguento

Co = Concentración inicial de droga en el unguento,

t = tiempo de aplicación (después),

m = Número entero, como indiva va de 0 a ∞ .

El porciento liberado, R, está dado por :

$$R = \frac{100Q}{hCo} = 100 \left[1 - \frac{8}{\pi^2} \sum_{m=0}^{\infty} \frac{1}{(2m+1)^2} \exp \left(- \frac{D(2m+1)^2 \pi^2 t}{4h^2} \right) \right] \quad (7)$$

La ecuación (5) es una solución a la ley de Fick de difusión;

Las suposiciones involucradas en la ecuación 5, en lenguaje práctico son:

- (a) que solouna especie de droga simple es importante en el unguento,
- (b) que D , debe ser constante con respecto al tiempo y posición de la capa de unguento,
- (c) Que solo la droga es capaz de difundir a través de la capa de unguento, los componentes del vehículo no pueden difundir (o se evaporan), y finalmente,
- (d) la droga que alcanza el sitio receptor de la capa de unguento es removida rápidamente (la cantidad de muestra en la condición limitante es despreciable: la concentración de droga es igual a cero en el límite receptor-unguento para $t > 0$).

W. Higuchi (12) establece una simplificación a las ecuaciones 5 y 6 planteadas por T. Higuchi (11) para obtener mayor aplicación práctica cuando el porcentaje liberado, R , no es tan grande para $R \lesssim 30\%$.

$$Q = 2C_0 \left(\frac{Dt}{\pi} \right)^{1/2} \quad (8)$$

$$R = 200 \left(\frac{D t}{h^2} \right)^{1/2} \quad \text{donde } R = Q/C_0 \quad (9)$$

La simplificación dada por Higuchi, mostró estar de acuerdo con los datos experimentales de una manera satisfactoria - (13, 14, 15, 16).

El coeficiente de difusión D fue determinado aplicando la ecuación (7). La cantidad de droga liberada, Q , fue graficada contra la raíz cuadrada del tiempo. El coeficiente de difusión fue calculado de la pendiente de la mejor recta con la ecuación

$$D = \left(\frac{\text{pendiente}}{2C_0} \right)^2 \quad (10)$$

Si dibujamos un perfil de Concentración que puede existir después de un lapso de tiempo finito después de la aplicación del unguento (ver figura la).

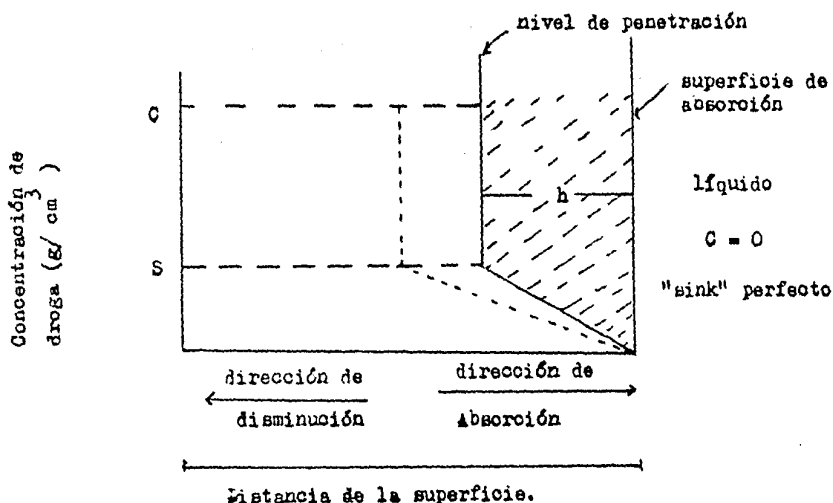


Figura la. Perfiles teóricos de concentración que existen en un unguento conteniendo droga suspendida y en contacto con un sink perfecto.

La línea sólida en la figura, esencialmente representa el gradiente de concentración que existe después de un tiempo t en la capa de unguento normal a la superficie que se está absorbiendo. La concentración de droga total, como se indica en el dibujo, se esperaría que demostrará una discontinuidad más o menos profunda a una distancia h de la superficie, nada de la fase suspendida disuelve, hasta que la concentración ambiental cae abajo del valor de la solubilidad S , la profundidad del rompimiento será función del estado de dispersión y finura de la fase sólida. Para la distancia h arriba de la superficie de absorción.

El gradiente de concentración sería esencialmente constante, previendo que $C_0 \gg S$. La linealidad del gradiente sobre esta distancia sigue la 1^a ley de Fick bajo estas condiciones. El cambio en el perfil después de un intervalo adicional de Δt se muestra como una línea punteada en el diagrama, correspondiendo a la extensión de la zona de disminución parcial por la distancia Δh .

Por lo tanto es evidente que a un tiempo t , la cantidad de material adsorbido Q , equivalentemente disminuido del unguento corresponde al área sombreada en el diagrama.

La cantidad liberada por unidad de área al tiempo t , denotada Q , y la solubilidad (máxima concentración en la solvatación) es S (g/cm^3), se puede deducir de la geometría de la figura que:

$$Q = Ch - 0.55h \quad (11)$$

derivando con respecto a la distancia h

$$\frac{dQ}{dh} = C_o - 0.55 \quad (12)$$

$$\text{reareglando} \quad dQ = (C_o - 0.55) dh \quad (13)$$

de la primera ley de Fick (considerando al gradiente de concentración S) es conocido que

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{DS}{h} \quad (14)$$

$$\text{reareglando} \quad dQ = \frac{DS}{h} dt \quad (15)$$

igualando 13 y 15 y reareglando

$$h dh = \left(\frac{DS}{C_o - 0.55} \right) dt \quad (16)$$

integrando ambos lados obtenemos

$$0.5 h^2 = \left(\frac{DS}{C_o - 0.55} \right) t + k \quad (17)$$

donde k es la constante de integración.

Para condiciones iniciales a $t = 0$ la constante $K = 0$, por lo tanto tenemos que

$$0.5h^2 = \left(\frac{DS}{C_o - 0.55} \right) t \quad (18)$$

Factorizando la ecuación 11.

$$Q = (C_o - 0.55) h \quad (19)$$

despejando htenemos

$$h = \frac{Q}{C_o - 0.55} \quad (20)$$

elevando al cuadrado

$$h^2 = \frac{Q^2}{(C_o - 0.55)^2} \quad (21)$$

Sustituyendo 21 en 18

$$0.5 \frac{Q^2}{(C_o - 0.55)^2} = \left(\frac{DS}{C_o - 0.55} \right) t \quad (22)$$

$$Q^2 = \left(\frac{(2 DS) (C_o - 0.55)^2}{(C_o - 0.55)} \right) t \quad (23)$$

$$Q = \left((2 DS) (C_o - 0.55) \right)^{1/2} t^{1/2} \quad (24)$$

Diferenciando con respecto al tiempo tenemos la velocidad de absorción instantanea al tiempo t.

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{1}{2} \left(2 DS (C_o - 0.55) \right)^{1/2} t^{-1/2} \quad (25)$$

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{1}{2} \left(\frac{DS(2C_o - S)}{t} \right)^{1/2} \quad (26)$$

Como establece T. Higuchi (1961) (17), para el caso común de $S \ll C_o$ la realación se simplifica a

$$Q = (2CS D t)^{1/2} \quad (27)$$

y finalmente

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{1}{2} \left(\frac{C_o S D}{t} \right)^{1/2} \quad (28)$$

Deacuerdo a esta remarcablemente simple relación, y en vis tade la complejidad de la situación tratada, la cantidad de droga liberada de ese unguento tipo suspensión ($S \ll C_o$) es proporcional a la raíz cuadrada de la cantidad de droga por u unidad de volumen, constante de difusión, solubilidad de la droga y tiempo.

Lassuposiciones que se consideraron para la derivación de laecuación son:

- (a) la droga está suspendida en una red muy fina, tal que las partículas son más pequeñas en diámetro que el grosor de la capa aplicada;
- (b) la cantidad de droga, C_0 , presente por unidad de volumen es sustancialmente mayor que S , la solubilidad de la droga por unidad de volumen en el vehículo,
- (c) la superficie a que el unguento con droga es aplicado es inmisible con respecto al unguento, y constituye una condición "sink" perfecta para la liberación de droga.

Roseman y Higuchi (16, 18, 19, 20), proponen el modelo de matriz limitada, capa de difusión, en el que se propone un caso plano de liberación, llegando a la derivación matemática

$$Q = (2 C_0 D S t)^{1/2} \quad (27)$$

que se había obtenido previamente (17).

T. Higuchi (1963) (21) muestra que el porcentaje liberado a tiempos dados reportados en la literatura para muchas preparaciones de liberación sostenida da una liberación pseudo-lineal (o aparente) de primer orden.

Se presume que la droga es disuelta solo en el fluido permeable y difunde al sistema a través de grietas y canales capilares llenos con el solvente de extracción.

Consideran (7,22) que los ungüentos difunden en una sola dirección por lo que corresponde al tipo de liberación de un sistema plano, teniendo una matriz homogénea. La cantidad de droga total liberada como tal a un sistema en un medio en agitación, actuando esencialmente como un "sink" perfecto puede ser determinado por la relación

$$Q = \sqrt{Dt (2C_0 - S) S} \quad (29)$$

MÉTODOS DE ESTUDIO PARA DETERMINAR LA VELOCIDAD DE LIBERACIÓN DE DROGAS DE FORMAS FARMACÉUTICAS TÓPICAS.

En vista del generalizado interés en el uso de estudios de disolución (23) como una base para la comparación de los perfiles de liberación de diferentes formas dosificadas, resulta

necesario para la comparación significativa de los estudios de disolución: las condiciones experimentales como, velocidad de agitación, volumen de disolución, medio de disolución (pH), intervalos de tiempo de toma de muestra, deben ser estandarizadas otomadas en consideración para los resultados de éste estudio "invitro". Los resultados demuestran que el coeficiente de difusión efectivo puede ser radicalmente alterado con cambios en componentes del medio de transporte, depende tambien(9) de la especie e intensidad de la agitación.

Dentro de las condiciones experimentales las más generalizadas son la temperatura, $37^{\circ} \pm 1^{\circ}\text{C}$, y el medio al que se libera la droga, agua.

Entre los métodos de estudio de la velocidad de liberación podemos destacar dos tipos: los métodos que emplean una membrana, a través de la cual debe difundir la droga (24-30); y los métodos en los que no se emplea tal membrana, (6,31) en el que la muestra está en contacto directo con la fase receptora. En éste último caso la ausencia de barrera puede maximizar la probabilidad de medir cambios entre unguentos y cremas que difieren solo ligeramente en sus características de liberación de droga.

Para métodos "in vitro" en los que se incluye el uso de la membrana, aparece otro concepto (7, 19, 13, 22), el "Lag-Time", L, que es una medida del período requerido para la absorción de la droga por la membrana.

Higuchi (7) plantea que el lag-time, corresponde al tiempo necesario para establecer el estado estacionario dado generalmente por:

$$L = (n \alpha)^2 / 6D \quad (30)$$

donde α = distancia media entre las partículas suspendidas,

D = Constante de difusión de la droga en la fase externa de la membrana, y

n = orden de 2 ó 3.

Otros autores (13,19) suponen que $(\alpha n) = 1$ dando la siguiente relación

$$L = \frac{1^2}{6D} \quad (31)$$

Experimentalmente el lag-time se obtiene del intercepto con el eje x de la línea obtenida al graficar Q en función de t.

Es reconocido que mediciones de liberación de drogas "in vitro" son difíciles de correlacionar con resultados "in vivo" (32, 33, 34).

Los métodos en los que no se emplea una membrana (6, 31), son más reproducibles y pueden ser usados para pruebas de una gran variedad de formulaciones tópicas y se obtiene una buena correlación entre el sistema "in vitro" y los estudios "in vivo".

P A R T E E X P E R I M E N T A L

MATERIAL

Malla de Nylon # 16

Matraces aforados de 10, 25,50 y 100 ml.

Pipetas volumétricas de 1, 2 5, y 10 ml.

Tubos de ensayo de 20 ml. con tapón de rosca.

Parrilla.

Agitador Vortex-Genie K-550-G.

Espátula.

Balanza Analítica Bosch S-2000

Espectrofotómetro Bauch &Lomb, modelo espectral 700.

Celdas de 1 cm marca Beckman.

Mantilla adry 500 ml 400 watts 115 volts.

Termoostato Controvac Modelo A- 10CQ 6 unidades de porcentaje de tensión máxima.

Agitador magnético Corning PC- 353.

Barra Magnética Long 1/2 ", diámetro 5/6 "

Matraz de tres bocas de 500 ml.

Termómetro.

Tapón para termómetro.

Tapones esmerilados,

Papel filtro de poro abierto.

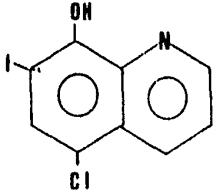
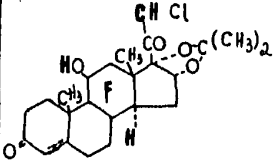
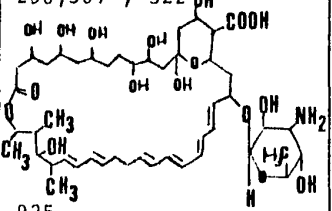
	CLIOQUINOL	HALCINONIDO	NISTATINA
Solubilidad	Insol. Agua Soluble en HCl conc.	Muy poco sol. en Agua Soluble en metanol	muy poco sol. en agua Sol: metanol, etanol, dimetil formamida (DMF) dimetil sulfóxido (DMS)
Máximo de absorban- cia en nm.	267	238	En metanol, DMF. DMS 290, 307, 322
Estructura			
Peso molecular	305.5	454.97	925
Uso	Anti-inflamatorio Anti-infectivo	Anti-inflamatorio	Fungicida
Dosis	1.5%	0.1%	1.5 - 6.5 g/ml

Tabla 2. Características y Propiedades de los fármacos empleados.

MÉTODOS ANALÍTICOS.

Para realizar el estudio de la velocidad de disolución de ungüentos hidrofílicos y lipofílicos se trabajó con tres muestras diferentes; la elección de estas muestras de entre varias se hizo en base a la facilidad de su obtención, su bajo costo y principalmente por haber encontrado un método analítico sencillo, reproducible y de fácil adaptación a las condiciones de la disolución y al equipo de trabajo con el que se contaba.

Las muestras elegidas fueron:

UNGUENTO DE NISTATINA. 1.3529 mg/g.

CREMA DE HALCINONIDO, 0.1%

CREMA DE YODO-CLORO-HIDROXI-QUINOLEINA (Clioquinol) 30 mg/g.

En el caso de la Nistatina, los métodos de ensayo reportados por las publicaciones oficiales, son microbiológicos y - para las condiciones del estudio resultaban poco prácticos - por lo que se procedió a buscar un método analítico más sencillo; en base a los datos reportados en la literatura (35, 36) se encontró que la nistatina disuelta en solventes orgánicos (dimetil formamida, dimetil sulfóxido, metanol) absorbe al ultravioleta, teniendo los máximos de absorbancia a 291, 307 y 322 nm.

Por la facilidad de obtención, menor toxicidad y ser miscible en agua, el solvente elegido fue el metanol.

Para el Clioquinol, los métodos oficiales reportados son - poco funcionales para el estudio de disolución por lo que se procedió a elaborar un método más sencillo. Consultando la literatura se encontró que el principio activo es muy soluble - en HCl 3N, teniendo un máximo de absorbancia a 267 nm en éste solvente (37).

El halcinónido absorbe al ultravioleta, teniendo un máximo de absorbancia en metanol a 239 nm (35).

Basándose en las propiedades de cada uno de los principios activos, (ver tabla 2), se elaboraron los siguientes métodos-

analíticos para la determinación de los fármacos en ungentos y cremas.

Para probar los métodos analíticos propuestos, se realizaron curvas de calibración con lo que se comprobó la linealidad de los métodos propuestos, se realizó el ensayo de los principios activos en las muestras trabajadas, con los métodos propuestos, por dos personas, con lo que se comprobó la reproducibilidad de los métodos.

Crema de Halcinónido.

Reactivos. Boro hidruro de sodio, pesar 460 mg, llevar a un matraz conteniendo 8 ml de metanol y 2 ml de NaOH 1N. Agregar 0.5 ml de propilen glicol y se mezcla. Preparar fresco.

Preparación del estándar. Pesar exactamente de 23- 27 mg de Halcinónido estándar, pasar a un matraz volumétrico de 100 ml llevar a volumen con metanol. Diluir 10 ml y llevar a 50 ml con metanol. Preparar fresco .

Curva de Calibración. Transferir 1 ml de borohidruro de sodio a cada matraz volumétrico de 25 ml, lave los lados del matraz con metanol, agregar 2 ml de HCl 1N en metanol y agitar hasta que cese el burbujeo. Agregar 1, 2, 3,4,5 ,6, 7 ml de solución estándar respectivamente a cada matraz y agitar.

Diluir a volumen con metanol y mezclar bien. Si la muestra es turbia centrifugue, leer a 239 nm usando metanol como blanco.- Determinación de principio activo en la muestra. Pesar exactamente de 1.2- 1.3 g de muestra en un tubo, agregar 10 ml de metanol y calentar en un baño de vapor por un minuto, agitar para disolver, si es necesario lavar los lados del tubo con pequeñas porciones de metanol mientras permanece en el baño.- Enfriar a 5°C con baño de hielo por 40 min, para precipitar el material insoluble, filtrar a través de un papel filtro Whatman# 40 a un matraz volumétrico de 25 ml, enjuagar el matraz y filtro con porciones de 2 ml de metanol, y poner en el matraz volumétrico, diluir a volumen con metanol, leer como con la curva de calibración, empleando como blanco la siguiente solución.

Solución blanco. Transferir 5 ml de muestra a un matraz volumetrico de 25 ml, agregar un mililitro de borohidruro de sodio dejando caer al fondo del matraz, dejar reposar 30 min con a gitación ocasional, después de 30 a 35 min, adicionar 2 ml de HCl 1N, Mezclar, diluir a volumen con metanol y mezclar.

Concentración (mg/ml $\times 10^4$)	Absorbancia
4.55	0.159
9.10	0.344
13.65	0.539
18.20	0.747
22.75	0.855
27.31	0.963
Coeficiente de correlación = 0.9917 Pendiente = 36.17 Intercepto = 2.5 E -2	

Tabla 3. Curva de calibración estándar de HALcinó nido en metanol.

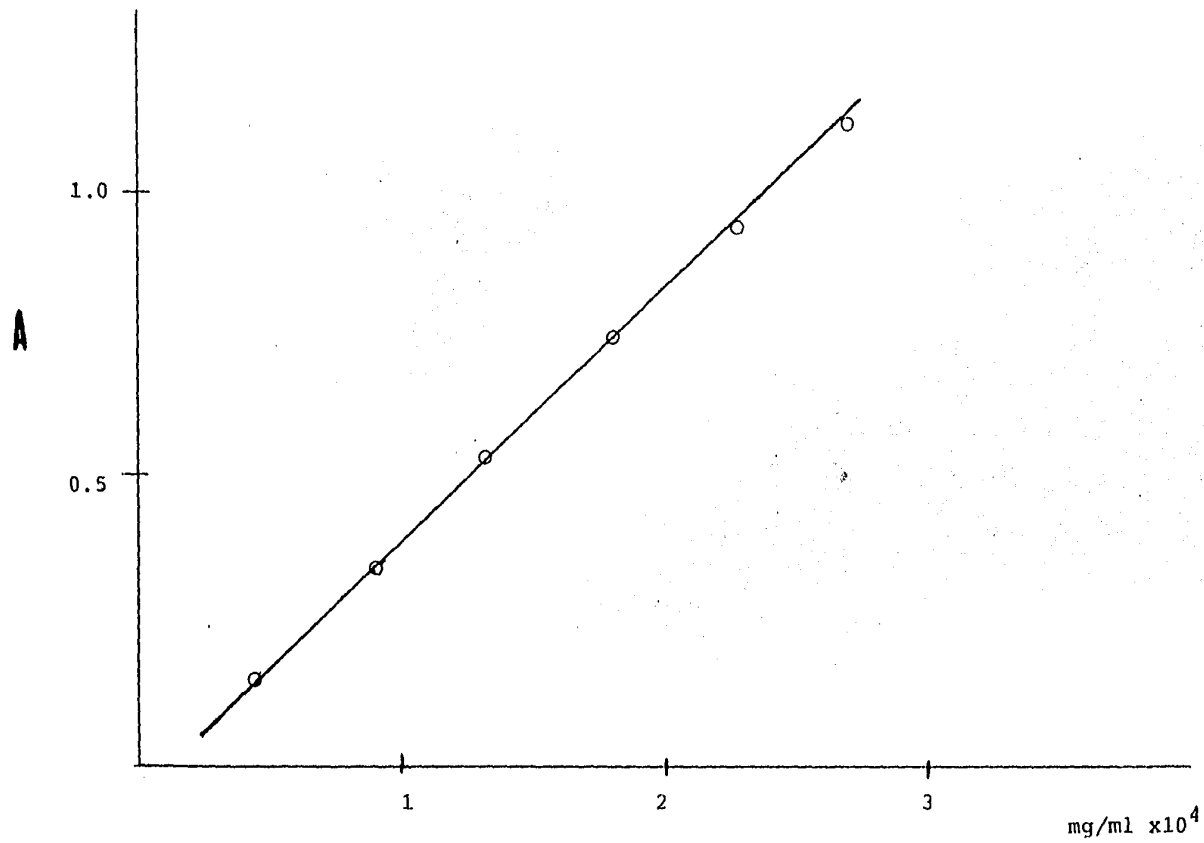


Figura 2. Curva de calibración Halcinónido en metanol.

Determinación del ensayo total. Unguento de Nistatina.

Curvade calibración. Pesar exactamente de 23- 27 mg de nistatina estándar, disolver con la mínima cantidad de dimetil formamida, pasar a un matraz de 25 ml y llevar a volumen con metanol. Diluir 5 ml a 100 ml con metanol y hacer diluciones desde 1 hasta 8 ml en 25 ml llevando a volumen con metanol. Leer a 291 nm usando metanol como blanco.

Preparación de la muestra. POner 1 g de muestra exactamente pesada en un tubo de ensayo con tapón, agregar 10 ml de metanol, agitar con el agitador vortex, repetir la operación hasta extraer el color de la base. Decantar la solución a un matraz volumétrico de 100 ml, filtrar si es necesario. Llevar a volumen con metanol y mezclar bien, medir la absorbancia a -- 291 nm usando metanol como blanco.

Conc. (mg/ml x10 ³)	Absorbancia
2.24	0.10
4.48	0.22
6.72	0.31
8.96	0.40
11.2	0.53
13.4	0.67
15.68	0.79
17.92	0.84
Coeficiente de correlación = 0.9966 Intercepto = -1.25 E-2 Pendiente = 49.13	

Figura 4. Curva de calibración Nistatina estándar en metanol.

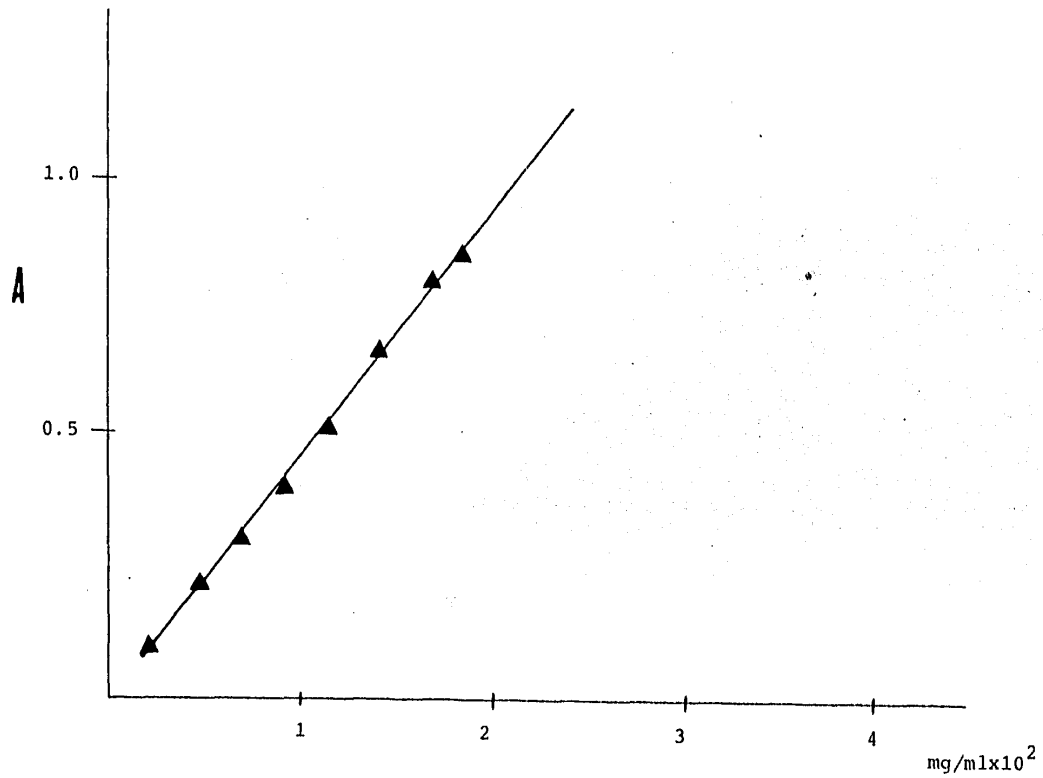


Figura 3. Curvas de calibración estándar de Nistatina en Metanol.

Crema de Yodo- Cloro-hidroxi-Quinoleína (Clioquinol).

Preparación del Estándar. Pesar exactamente entre 25 y 30 mg de Clioquinol estándar y disolver en 50 ml de HCl 3N., diluir 1 ml en 25 ml de HCl 3N. De esta última solución tomar 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8. 9 y 10 ml y colocar en un matraz de 25 ml llevando a volumen con HCl 3N. Leer a 267 nm utilizando HCl 3N como blanco.

Determinación dl ensayo total de Clioquinol en la muestra. Pesar exactamente 1 g de muestra en un vaso de precipitado, agregar 15 ml de HCl 3N y calentar con agitación hasta que se disuelva la muestra, enfriar en un baño de hielo para solidificar las grasas, decantar la solución a un matraz volumétrico de 50 ml, repetir con 2 porciones de 15 ml de HCl 3N, filtrar si es necesario. Llevar a volumen con HCl 3N. Diluir 1 ml en 25 ml y de ésta solución diluir 1 ml en 10 ml de HCl 3N. Leer a 267 nm usando HCl 3N como blanco.

Conc. mg/ml $\times 10^3$	Absorbancia
0.95	0.18
1.88	0.21
2.83	0.25
3.77	0.30
4.72	0.40
5.66	0.45
7.08	0.45
9.44	0.65
11.8	0.81
Coef. de correlación = 0.9968	
Intercepto = 0.1020	
Pendiente = 5.94 E 4	

Tabla 6. Curva de calibración, estándar de Clioquinol en HCl 3N.

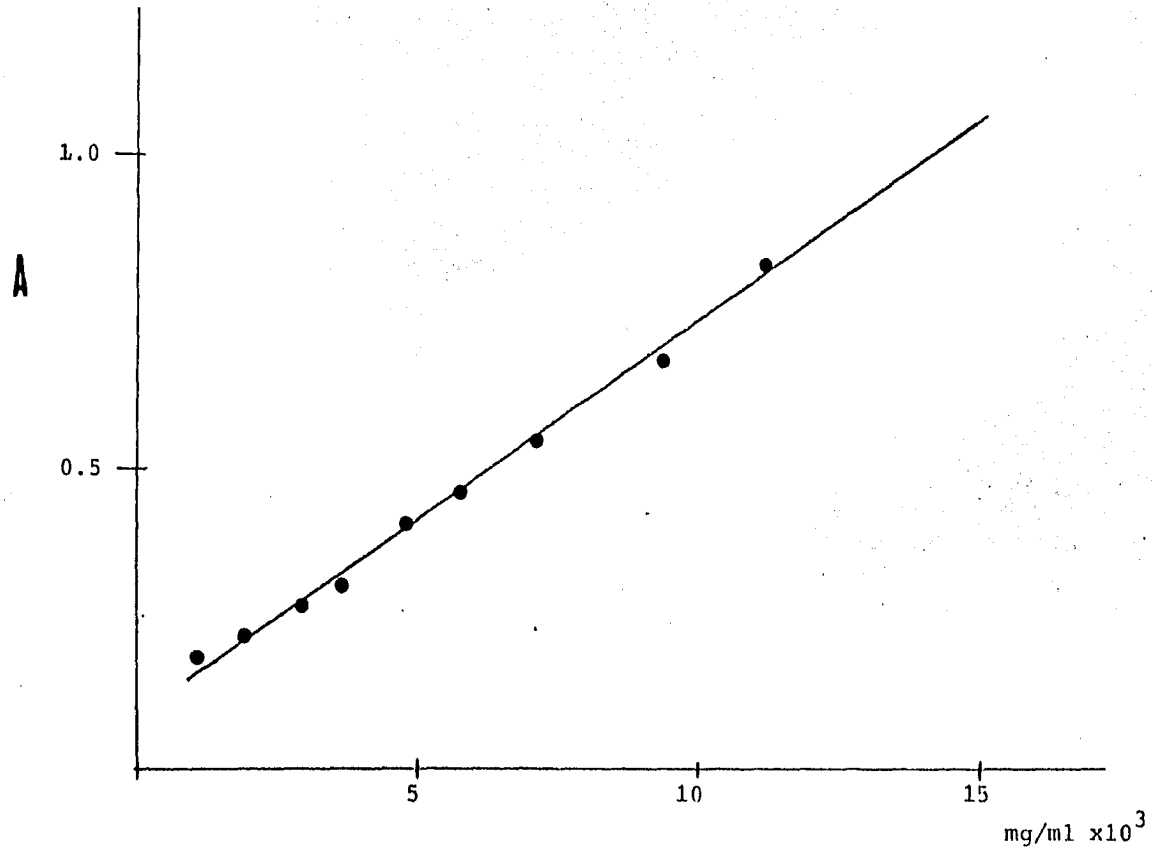


Figura 4. Curva de calibración, estándar de Clotrimazol en HCl 3N.

Ya que el objetivo del estudio es determinar la velocidad de disolución en un medio acuoso, y que los principios activos de los unguentos usados son muy poco solubles en agua, para favorecer la liberación se adicionó una pequeña cantidad del solvente empleado para la extracción en cada caso, quedando los siguientes sistemas como medios de disolución:

Para Halcinónido metanol agua-(1:10).

NISTATINA Metanol-agua (1:10).

Clioquinol HCl 0.3 N.

Por lo que fue necesario modificar los métodos analíticos empleados, utilizando los sistemas dados.

Se emplearon los métodos analíticos señalados sustituyendo el sistema de disolución en lugar de los solventes indicados.

Para verificar la linealidad y los límites de detección de los métodos modificados, se realizó una curva de calibración para cada sustancia (ver tablas 6, 7, 8 y figuras 5, 6 y 7). Siendo éstos últimos los métodos analíticos empleados para el estudio de disolución.

Concentración mg/mlx10 ³	Absorbancia
1.96	0.12
3.92	0.17
5.88	0.23
7.83	0.28
9.79	0.33
Coef. de Correlación. = 0.9995	
Intercepto = 5.15 E -5	
Pendiente = 27.09	

Tabla 6. Curva de calibración Halcinónido estándar en metanol-agua (1:10).

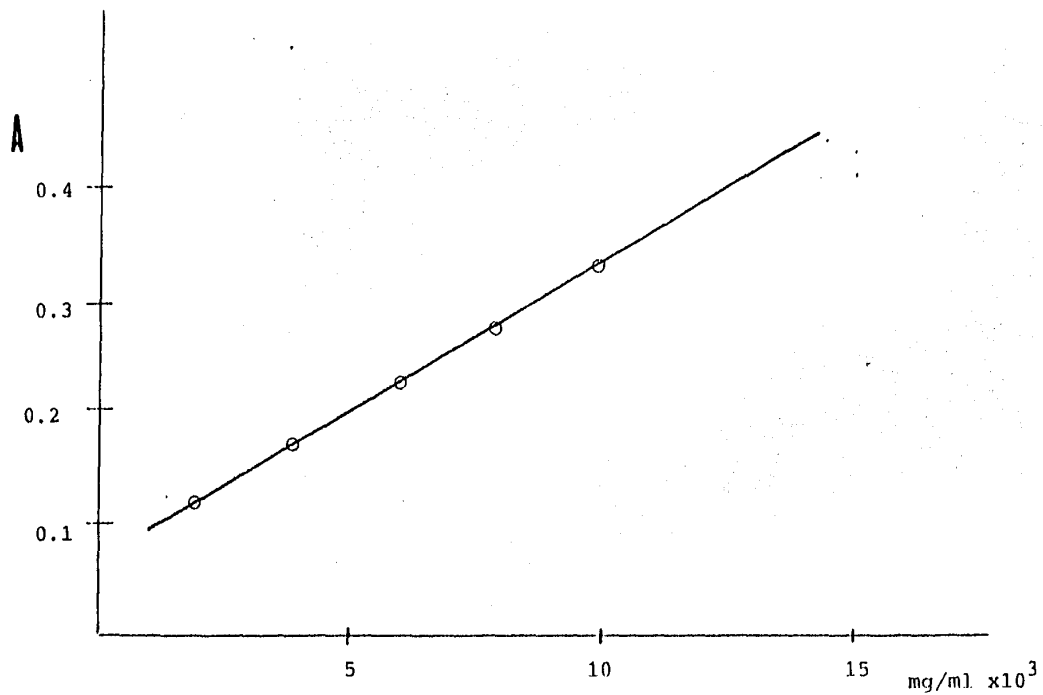


Figura 5. Curva de calibración estándar de Halcinónido en metanol-agua (1:10)

Conc. mg/ml x 10 ²	Absorbancia
0.44	0.1
0.88	0.16
1.33	0.25
1.77	0.37
2.22	0.44
2.66	0.55
3.10	0.62
3.55	0.71
Coef. de Correlación = 0.9958 Intercepto = -2.50 E -4 Pendiente = 0.2038	

Tabla 7. Curva de calibración Nistatina estándar en metanol-agua (1:10).

Conc. mg/ml x 10 ³	Absorbancia
0.83	0.13
1.66	0.19
2.49	0.22
3.32	0.28
4.15	0.36
4.98	0.38
8.3	0.50
Coef. de Correración = 0.98 PENDIENTE = 5.04 E -2 Intercepto = 1.089 E -4	

Tabla 8. Curva de calibración Clloquinol estándar en HCl 0.3 N.

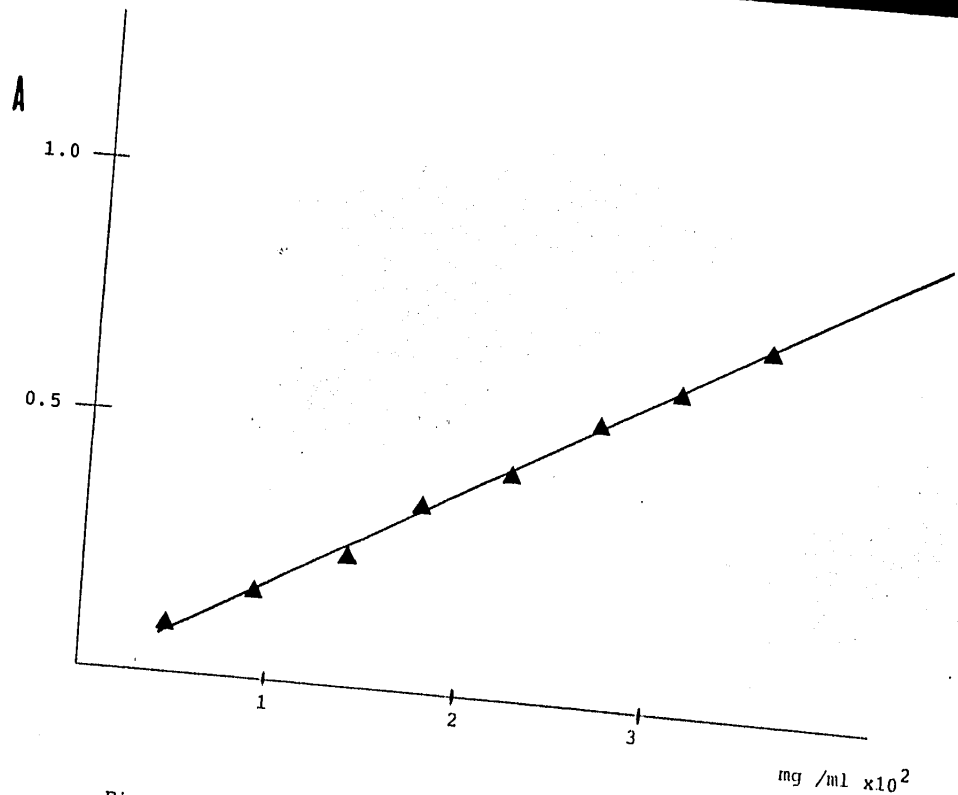


Figura 6. Curva de calibración, estándar de Nistatina en metanol-agua (1:10).

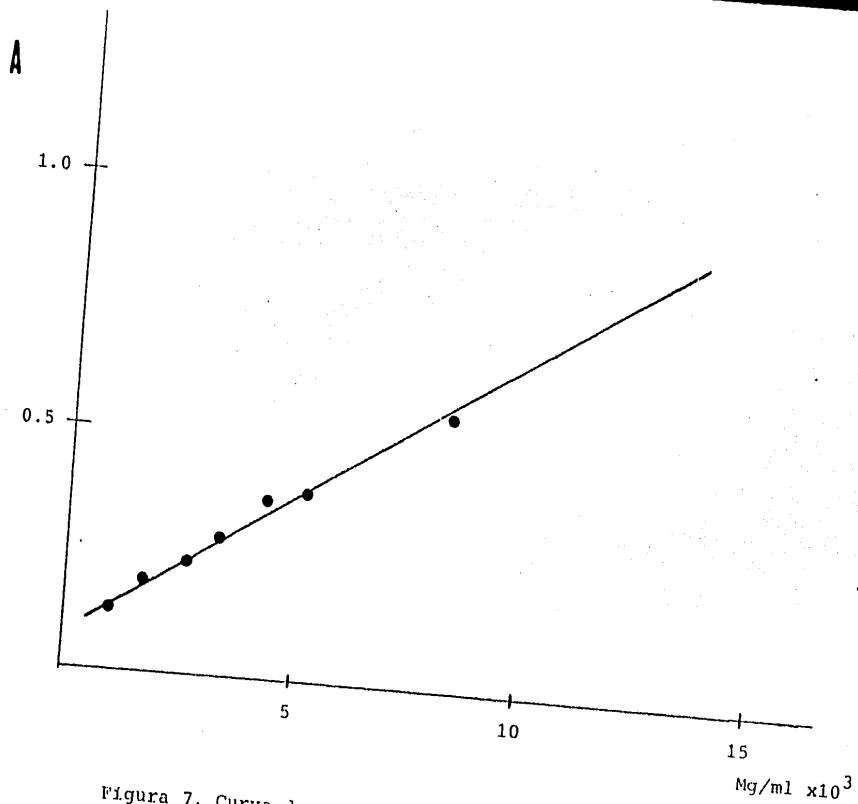


Figura 7. Curva de Calibración, estándar de clioquinol en HCl 0.3N.

DETERMINACION DE LA VELOCIDAD DE DISOLUCION.

Para poder establecer las condiciones óptimas de trabajo en la disolución, se realizaron diferentes modificaciones. Primero se intentó colocar la muestra de unguento y crema en un tubo sin fondo, quedando únicamente el área de la base del tubo como área de contacto, siendo muy pequeña para obtener una liberación apreciable. Empleando el mismo tubo, se colocó la muestra de tal forma que sacando un volumen mayor de muestra, se tenía la forma de un cilindro, con lo que se obtenía un área de contacto mayor y era más apreciable la liberación, pero por la agitación la forma no se conserva constante, por el tiempo tan prolongado del estudio.

Se implementó una malla de acero inoxidable en forma cilíndrica, la cual sostendría a la muestra y permitiría conservar la forma, pero con éste equipo, después de algún tiempo las cremas se fundían a la temperatura de trabajo, saliendo por los orificios de la malla, esparciéndose en el medio de disolución, con lo que aumentaba considerablemente el área de contacto y era imposible de determinar. Además con éste método la liberación de Nistatina no era aún cuantitativa.

En vista de lo anterior se pensó en colocar la muestra extendida sobre un papel filtro soportado en una malla de acero inoxidable y teniendo que realizarse el ensayo en un vaso de precipitados de 1 lt., para aumentar el área de contacto, lo que dificultaba la colocación del termómetro y la toma de muestra, además de producirse la evaporación del medio de disolución. También se presentó la oxidación de la crema de Clioquinol al contacto con el acero inoxidable. Por lo que se sustituyó la malla de acero inoxidable con una malla de nylon.

Se pensó trabajar en un matraz de tres bocas de 3 Lts., -- para conservar un área superficial grande, pero las muestras se obtenían muy diluidas. Y aprovechando la flexibilidad de la malla de nylon se pudo adaptar al matraz de 500 ml conservándose un área superficial grande y resolviéndose al mismo tiempo el problema de la dilución.

Quedando el siguiente equipo para el estudio de la velocidad de liberación.

Montar el equipo de la siguiente forma:

Conectar el agitador magnético, encima de éste colocar la mantilla y conectarla al termostato, dentro de la mantilla poner el matraz de tres bocas y asegurarlo por la boca intermedia con las pinzas instaladas al soporte universal. Colocar en una de las bocas laterales del matraz el termómetro con un adaptador adecuado; vaciar el líquido de disolución perfectamente medido, y la barra magnética dentro del matraz de tres bocas y poner los tapones de esmeril en las dos entradas restantes. Encender el termostato para alcanzar la temperatura de $-37^{\circ}\text{C} \pm 1$; y el agitador magnético a la graduación máxima para tener una agitación constante de 200 r.p.m.

Aparte cortar dos piezas de papel filtro de forma circular con un diámetro exactamente medido de aproximadamente 3.9 cm. Colocar en uno de los papeles filtro una cantidad exactamente medida de unguento o crema y esparcirla uniformemente en el papel filtro, de forma que quede una película de grosor de 1 mm., colocar sobre la muestra el segundo papel filtro (ver tablas 9 y 10).

Cortar dos círculos de la malla de nylon de diámetro poco mayor que el del papel filtro que contiene la muestra y colocar cuatro lazos a los extremos de la malla (ver figura 8).

Una vez que se ha alcanzado la temperatura de 37° introducir la malla que contiene la muestra a el matraz por la entrada central, cuidando de que todo el paquete quede dentro del líquido, sostenido con los enlaces laterales y colocar el tapón, dejando la entrada del matraz restante para la toma de muestras (ver figura 9).

Realizar la toma de muestra a los tiempos adecuados para cada ensayo (ver tabla 9), extrayendo una cantidad determinada y reponer al sistema la misma cantidad del medio de disolución para conservar el volumen inicial.

Al terminar la disolución se analizó el residuo del unguento con el método analítico original para comprobar que la cantidad total liberada es correcta.

En el caso particular del unguento de nistatina el área obtenida con las dimensiones indicadas no era suficiente para -- obtener una liberación apreciable, por lo que para aumentar el área superficial de contacto el papel filtro se cortó de forma rectangular con las siguientes dimensiones, 8 x 2.5 cm., con lo que se obtuvo una liberación cuantificable.

Para calcular el área se emplea la ecuación de un prisma.

Para calcular el porcentaje liberado se considera el 100% como la cantidad inicial de muestra pesada multiplicada por la cantidad inicial de principio activo en el vehículo; y se compara con la cantidad total liberada a cada tiempo.

Se realizaron varios ensayos preliminares para determinar el tiempo adecuado de toma de muestra pero se reportan todos los ensayos ya que las gráficas se calculan del promedio de todos los ensayos.

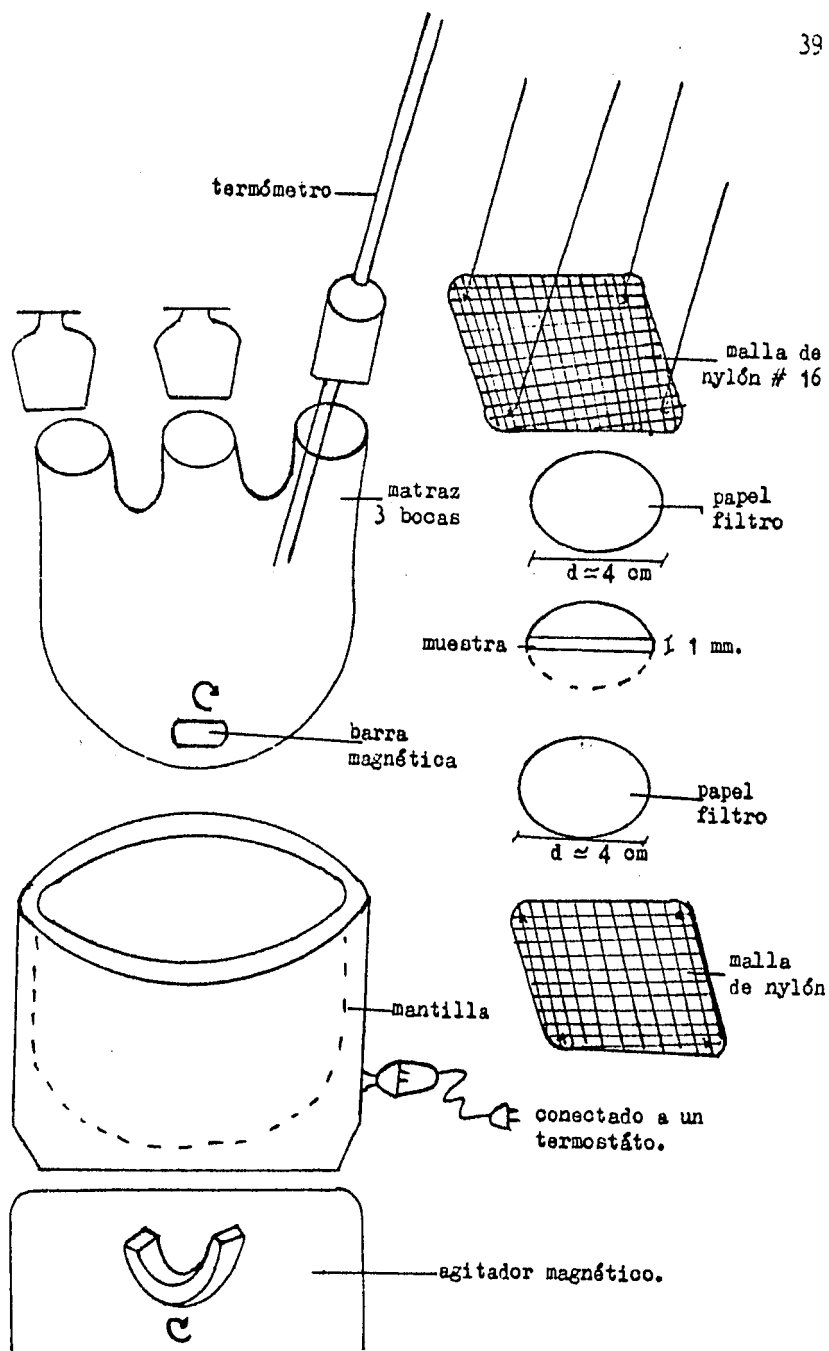


Figura 8. Material empleado para montar el equipo en la determinación de la velocidad de disolución de formas farmacéuticas tópicas.

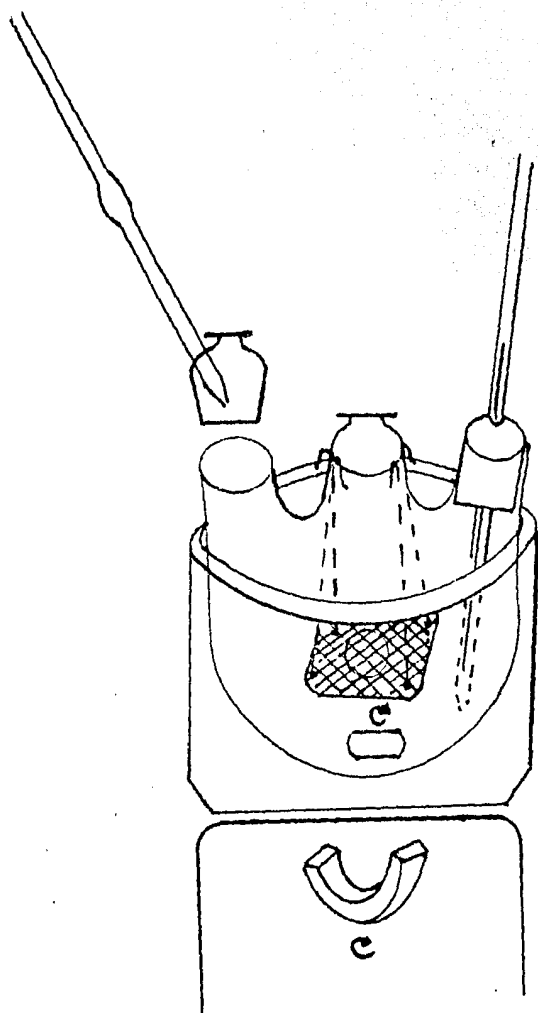


Figura 9. Diagrama esquemático del aparato de difusión usado para determinar la velocidad de liberación de fármacos de ungüentos y cremas.

	HALCINONIDO	CLIOQUINOL	NISTATINA
Medio de Disolución	Metanol - agua (1:10)	HCl 0.3 N	Metanol - agua (1:10)
Volumen de mediode Disol. (ml)	150	200	200
Velocidad de agitación rpm	200	200	200
Temperatura°C	37 [±] 1	37 [±] 1	37 [±] 1
Longitud de onda (nm)	239	267	291
Cantidad (g) prom. de muestra inicial.	0.7245	0.7147	1.3529
Tiempo de toma de muestra (minutos)	a) Cada 5 minutos hasta 20 min. — 4 muestras b) Cada 20 min. hasta 120 min. — 5 muestras c) Cada 60 minutos hasta terminar. 4 muestras	6 muestras	3 muestras
Factor de Dilución	a) 310 b) 310 c) 310	a) 200 b) 200 c) 2500	a) 200 b) 200 c) 200
Cantidad de muestra (ml)	2	2	2
Area de contacto promedio (cm ²)	24.68	24.73	42.10
Densidad g/cm ³	0.9055	0.8545	0.9739

Tabla 9. Condiciones de trabajo en la determinación de la velocidad de disolución.

	I	II	III	IV	V	VI
Area (cm ²) de contacto.						
Halcinónido	24.62	24.37	24.87	24.37	24.25	25.62
Nistatina	42.10	42.10	42.10	42.10	42.10	—
Clioquinol	22.90	25.50	25.62	25.12	24.99	—
Cantidad (g) inicial de muestra.						
Halcinónido	0.7270	0.7270	0.7250	0.7246	0.7171	0.7260
Nistatina	1.7585	1.1974	1.2634	1.2778	1.2973	—
Clioquinol	0.8223	0.6356	0.7113	0.7232	0.6813	—
Volumen (ml) inicial de medio de disolución.						
Halcinónido	200	200	150	150	150	150
Nistatina	200	200	200	200	200	—
Clioquinol	200	200	200	200	200	—

Tabla 10. Parámetros utilizados en cada ensayo realizado a las muestras estudiadas.

RESULTADOS Y GRAFICOS

t (min)	I (mg)	II (mg)	III (mg)	IV (mg)	V (mg)	VI (mg)
5	—	—	0.098	0.06	0.098	0.06
10	—	—	0.10	0.06	0.10	0.12
15	—	—	0.12	0.12	0.12	0.12
20	—	—	0.12	0.18	0.34	0.18
40	—	—	0.29	0.18	0.34	0.25
60	0.24	0.16	0.39	0.18	0.39	0.31
80	—	—	0.49	0.25	0.48	0.43
100	—	—	0.59	0.37	0.59	0.61
120	0.41	0.49	0.59	0.38	0.59	0.67
180	0.49	0.65	0.69	0.43	0.69	0.73
240	0.57	0.81	0.61	0.61	0.69	0.73
300	0.65	—	0.69	0.79	0.80	0.80
360	0.80	—	0.80	0.80	0.80	0.80

Tabla 11. Cantidad liberada de Halcinónido, en miligramos por cada tiempo dado en minutos.

t (min)	I	II	III	IV	V
	(miligramos X 1.0 ¹)				
5	2.95	2.95	1.96	2.96	1.96
10	2.95	4.91	1.96	5.40	2.46
15	3.93	4.91	2.95	5.89	2.95
20	4.91	5.89	3.93	6.38	3.93
40	7.85	7.36	5.89	7.36	5.89
60	8.83	8,83	7.85	7.85	6.87
80	9.82	9,83	7.85	—	—
100	12.76	9.82	7.851	—	—
120	13.74	20.80	9.82	8.83	8.83
180	14.72	12.76	10.80	9.82	9.82
240	15.22	12.76	10.80	10.80	9.82
300	15.22	12.76	10.80	10.80	9.82

Tabla 12. Cantidad liberada de Nistatina, en miligramos por cada tiempo, dado en minutos.

t (min.)	I (mg)	II (mg)	III (mg)	IV (mg)	V (mg)
5	—	—	0.30	—	—
10	—	—	0.53	—	—
15	—	—	0.76	—	—
20	0.84	0.72	0.92	1.23	1.71
40	1.75	1.36	1.63	2.02	2.10
60	2.35	1.75	2.18	2.70	2.50
80	3.04	2.30	2.74	3.22	2.82
100	3.69	2.78	3,30	3.82	3.10
120	3.70	3.30	3.88	3.82	3.34
180	4.06	3.73	3.88	5.05	3.34
240	4.76	4.07	5.51	5.30	7.55
300	5.34	4.07	6.05	6.05	7.55
360	5.59	5.02	6.43	6.78	7.75
420	5.98	5.20	7.12	7.49	8.25
480	8.04	7.44	8.40	8.19	8.45

Tabla 13. Cantidad liberada de Clloquinol, en miligramos por cada tiempo, dado en minutos.

t (min)	I	II	III	IV	V	VI	Promedio	Error Stándar
	miligramos / cm ² x 10 ²) (x 10 ³)	
5	—	—	0.39	0.25	0.40	0.24	0.32	0.45
10	—	—	0.39	0.25	0.40	0.48	0.38	0.48
15	—	—	0.49	0.50	0.50	0.48	0.49	0.06
20	—	—	0.40	0.75	1.41	0.71	0.84	1.99
40	—	—	1.18	0.75	1.41	0.96	1.07	1.41
60	0.99	0.67	1.58	0.75	1.62	1.19	1.13	2.01
80	—	—	1.95	1.00	2.19	1.67	1.66	2.32
100	—	—	2.36	1.51	2.42	2.39	2.17	2.21
120	1.66	2.01	2.36	1.51	2.42	2.63	2.23	2.47
180	1.99	2,69	2.76	1.76	2.83	2.87	2.48	3.40
240	2.32	3.35	2.46	2.51	2.83	2.87	2.72	1.87
300	2.65	—	2.76	3.27	3.30	3.11	3.08	1,98
360	3.25	—	3.20	3.26	3.30	3.11	3.45	1.66

Tabla 14. Cantidad liberada de Halcinónido por unidad de área, en miligramos / centímetro cuadrado, por cada tiempo dado en minutos.

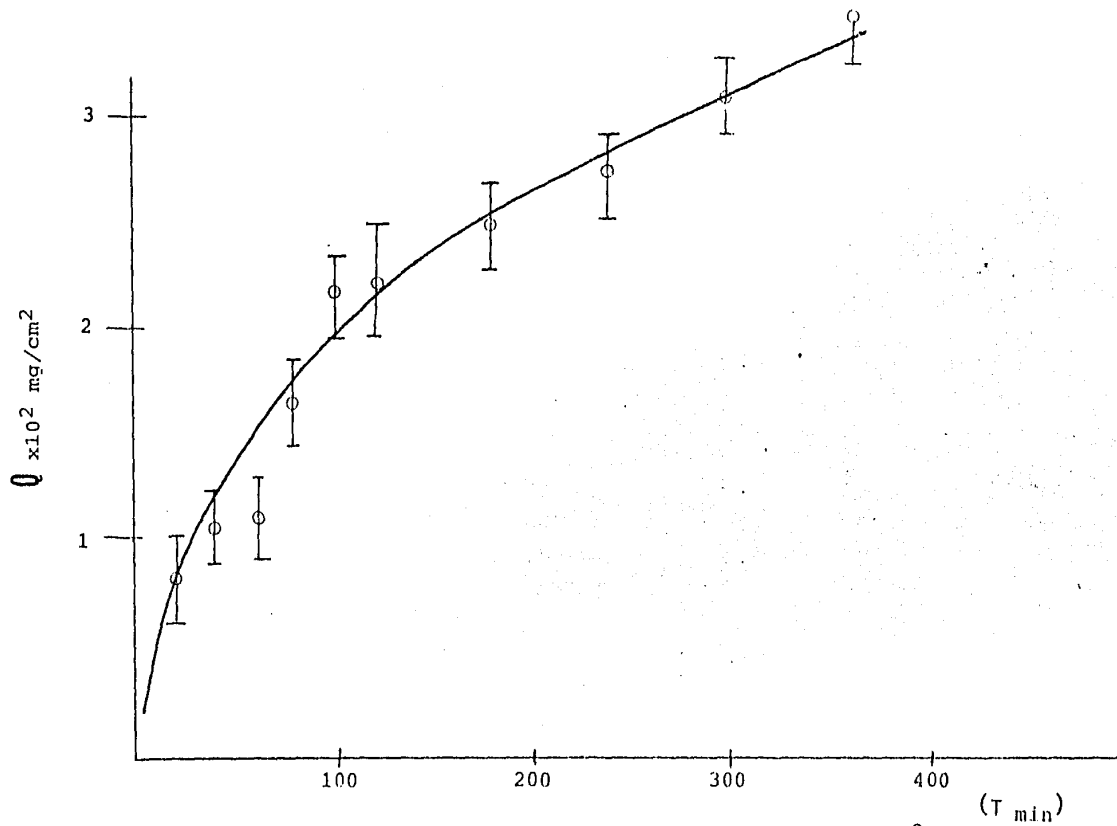


Figura 10. Cantidad liberada por unidad de área Q (mg/Cm 2) de Halcinónido como función del tiempo t dado en minutos.

t (min)	I (Miligramos	II	III / Cm ²	IV x 10 ³	V	Promedio	Error Estándar) (x 10 ³)
5	7.00	7.00	4.66	7.00	4.66	6.06	0.57
10	7.00	11.66	4.66	12.82	5.83	8.39	1.62
15	9.33	11.66	7.00	13.99	7.00	9.79	1.36
20	11.66	13.99	9.33	15.16	9.33	11.89	1.19
40	12.75	17.49	13.99	17.49	13.99	15.12	1.00
60	20.98	20.90	18.65	12.65	16.32	17.92	1.58
80	23.32	20.98	18.65	—	—	20.98	1.35
100	30.31	23.32	18.65	—	—	24.09	3.39
120	32.64	25.65	23.32	20.98	20.98	24.71	2.16
180	34.97	30.31	25.65	23.32	23.32	27.51	2.26
240	36.14	30.31	25.65	25.65	23.32	28.21	2.28
300	36.14	30.31	25.65	25.65	23.32	28.21	2.28

Tabla 15. Cantidad liberada de Nistatina por unidad de área en miligramos / centimetro cuadrado, por cada tiempo dado en minutos.

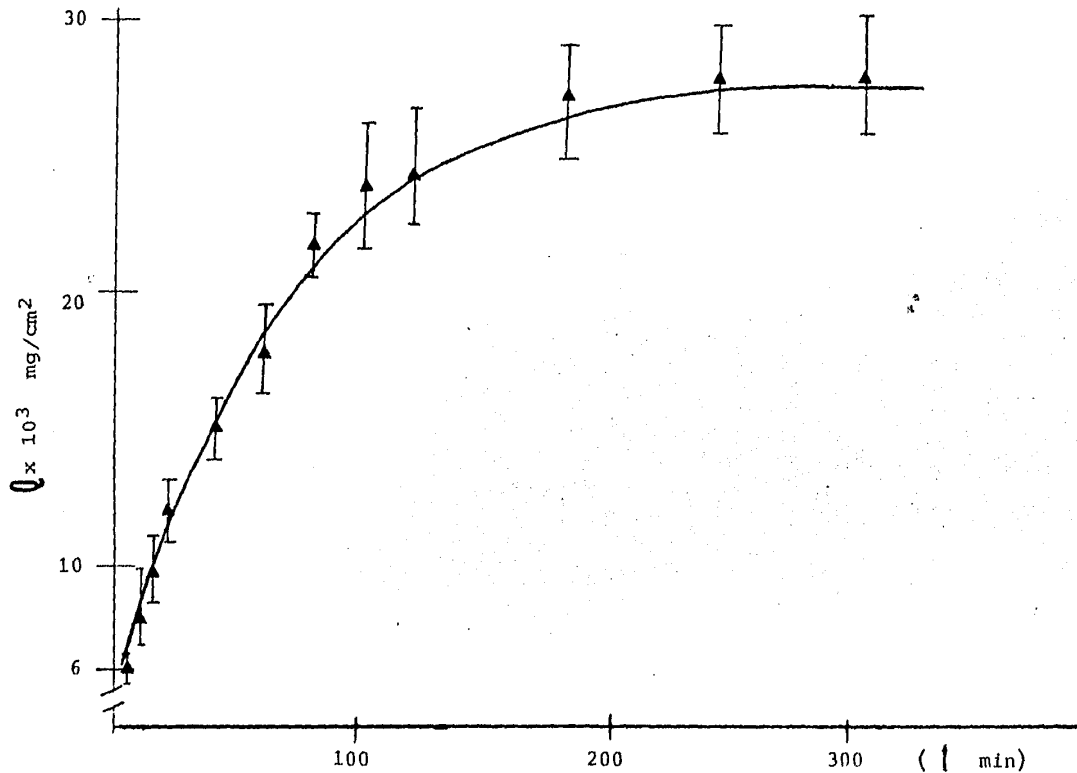


Figura 11. Cantidad liberada por unidad de área Q de Nistatina en (mg/cm²) como función de tiempo t dado en minutos.

t (min)	I	II	III	IV	V	Promedio	Error Standar
	(miligramos / cm ² x 10 ¹)						(X 10 ³)
5	—	—	0.13	—	—	0.13	—
10	—	—	0.21	—	—	0.21	—
15	—	—	0.32	—	—	0.32	—
20	0.37	0.28	0.36	0.49	0.60	0.44	3.11
40	0.77	0.53	0.66	0.80	0.84	0.72	2.54
60	1.03	0.69	0.85	1.07	1.00	0.93	3.19
80	1.33	0.90	1.07	1.28	1.13	1.14	3.41
100	1.61	1.09	1.29	1.52	1.24	1.35	4.24
120	1.61	1.29	1.51	1.52	1.34	1.45	2.68
180	1.78	1.46	1.51	2.01	2.02	1.76	5.32
240	2.08	1.60	2.15	2.11	3.02	2.19	10.28
300	2.33	1.60	2.36	2.41	3.02	2.35	10.68
360	2.44	1.97	2.51	2.70	3.10	2.55	8.20
420	2.61	2.04	2.78	2.98	3.30	2.74	9.38
480	3.51	2.92	3.28	3.26	3.38	3.27	10.28

Tabla 16. Cantidad liberada por centímetro cuadrado de Cloroquinol en mg/ cm² por cada tiempo, dado en minutos.

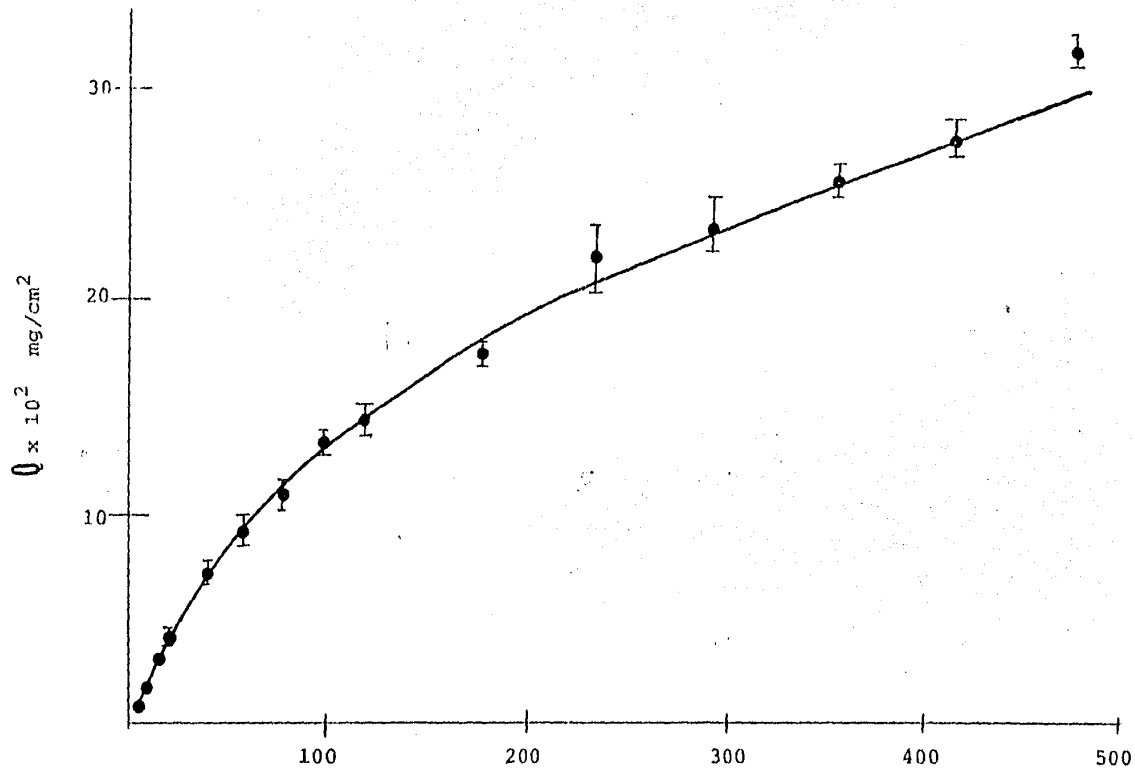


Figura 12. Cantidad liberada por unidad de área Q (mg/cm^2) de Clonidina como función del tiempo t dado en minutos.

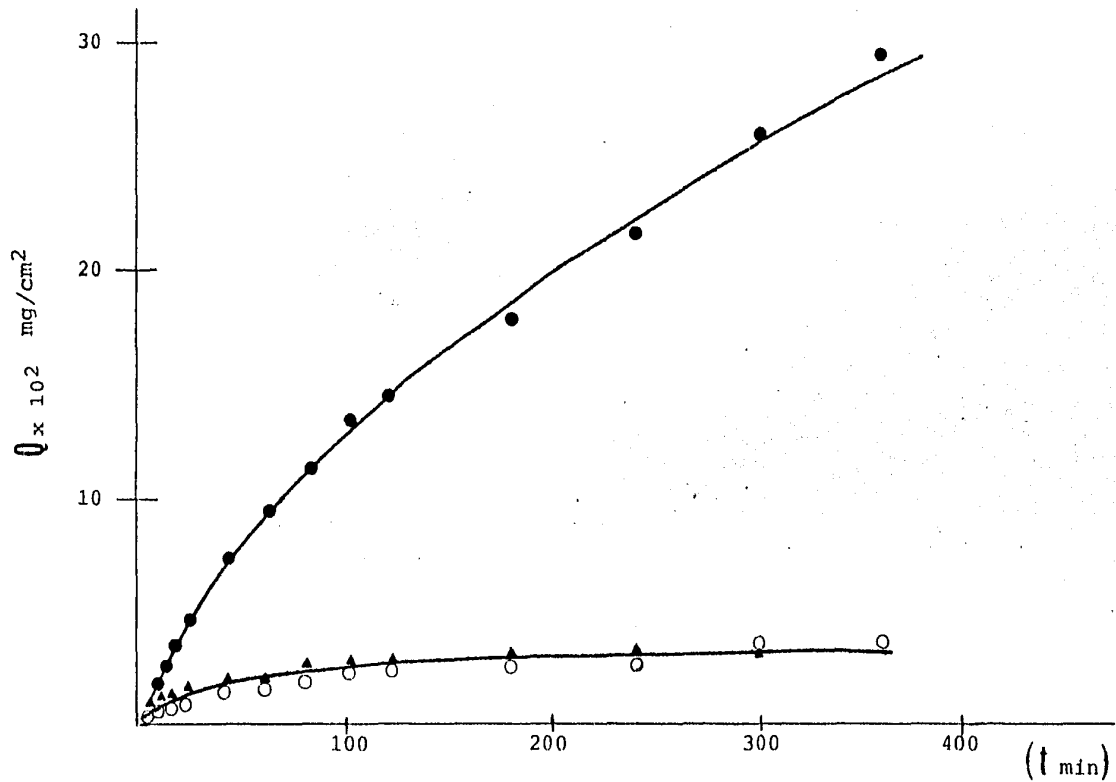


Figura 13. Comparación de la cantidad liberada por unidad de área Q en función del tiempo t dado en minutos de las tres muestras trabajadas. Siendo: ○ Crema de Halcinónido; ▲ Ungüento de Nistatina y ● Ungüento de Clioquinol.

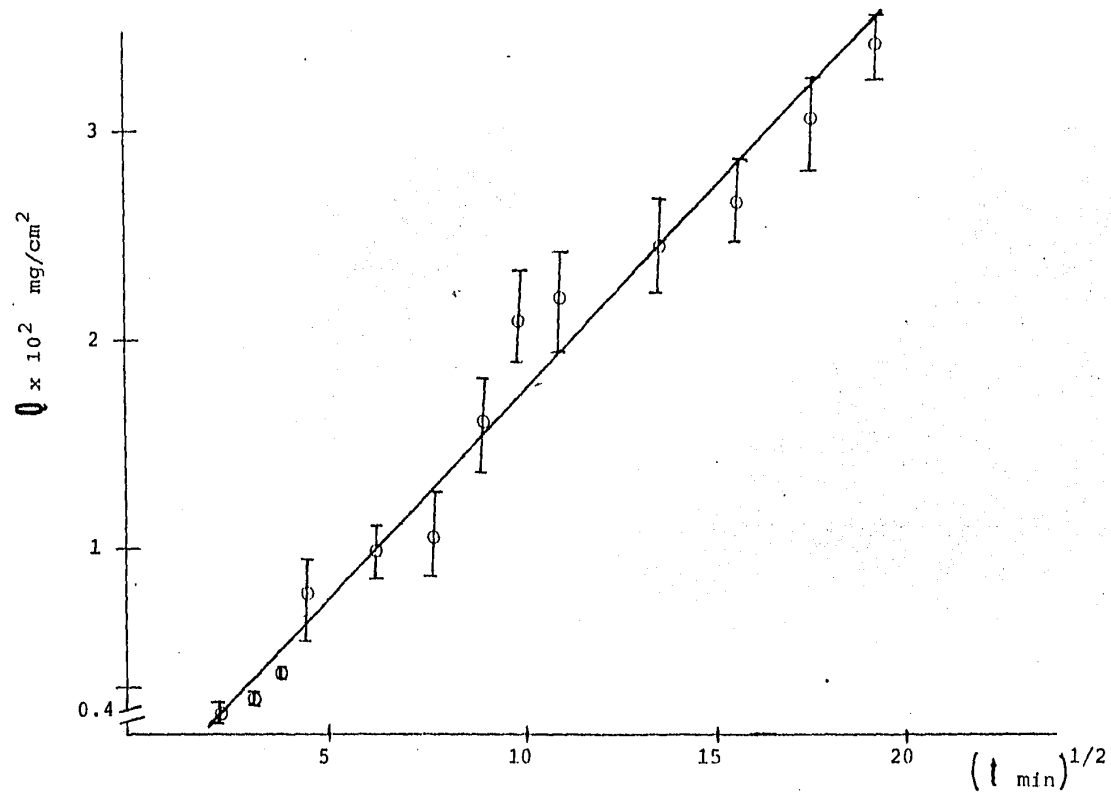


Figura 14. Cantidad liberada por unidad de área Q (mg/cm^2) de Halcinónido como función de la raíz cuadrada del tiempo t (min).

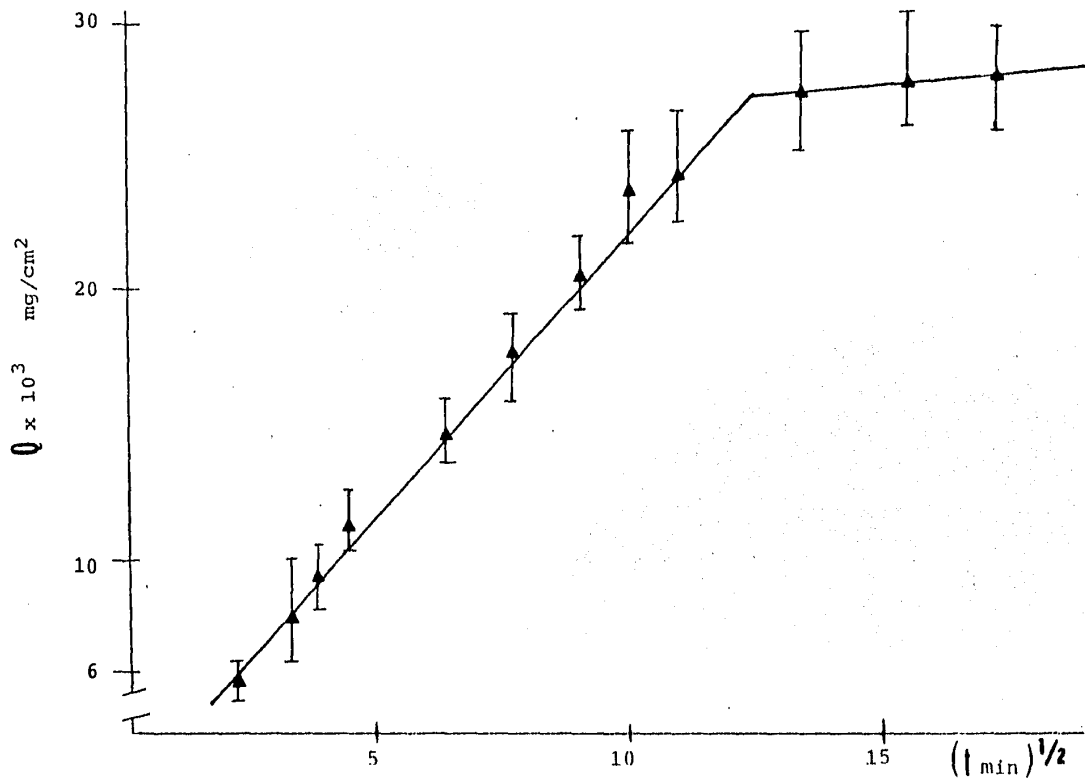


Figura 15. Cantidad liberada por unidad de área Q (mg/cm^2) de Nista-Tina como función de la raíz cuadrada del tiempo t (min).

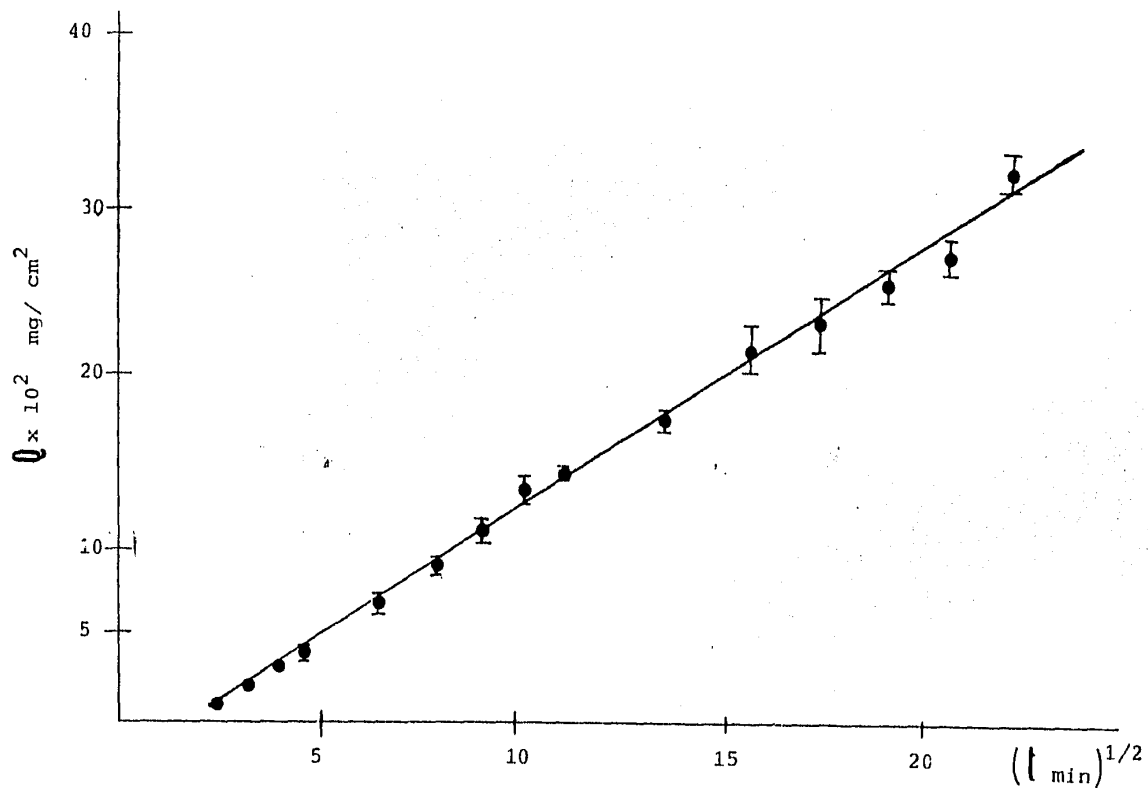


Figura 16. Cantidad liberada por unidad de área Q (mg/cm^2) de Clioquinol como función de la raíz cuadrada del tiempo t (min).

t (min)	I	II	III	IV	V	VI	Promedio	Error mestándar
	Por ciento liberado							
5	—	—	13.50	8.42	13.65	8.42	11.0	1.49
10	—	—	13.50	8.42	13.65	15.85	13.10	1.74
15	—	—	16.87	16.88	17.05	16.85	16.91	0.05
20	—	—	16.87	25.26	47.78	25.21	28.78	6.62
40	—	—	54.02	25.26	47.78	33.72	40.19	6.54
60	33.66	22.44	66.97	25.26	54.61	42.14	47.25	8.91
80	—	—	66.97	33.77	68.25	58.99	57.00	0.01
100	—	—	81.02	50.65	81.91	84.28	74.47	7.97
120	56:11	67.33	81.02	50.65	81.91	92.71	76.71	6.68
180	67.33	89.78	94.55	59.11	95.57	100	84.39	6.91
240	78.56	100	84.40	84.44	95.57	100	90.49	3.75
300	89.78	—	94.55	100	100	100	96.87	2.06
360	100	—	100	100	100	100	100	0.00

Tabla 17. Porcentaje liberado de Halcinónido, por cada tiempo dado en minutos.

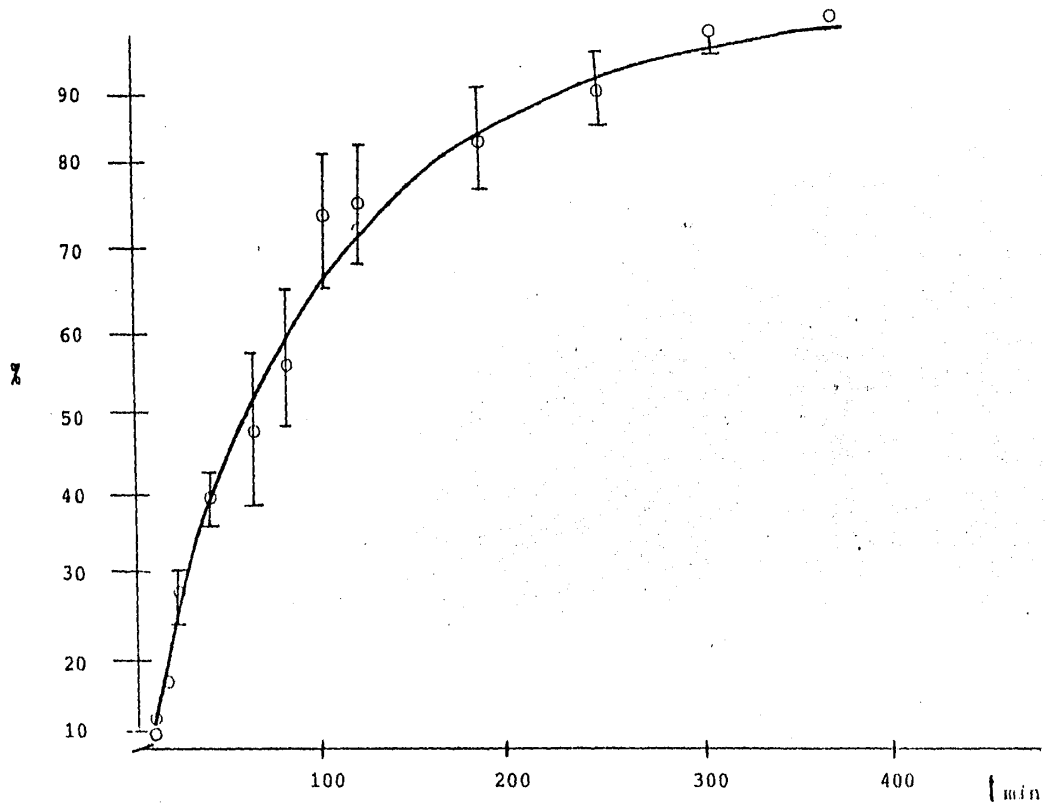


Figura 17. Porcentaje liberado de Halcinónido como función del tiempo (min). 58

t (min)	I	II	III	IV	V	PROMEDIO	Error Estándar
	(Por ciento liberado)						
5	1.10	1.59	1.00	1.49	0.98	1.23	0.13
10	1.10	2.65	1.00	2.73	1.22	1.74	0.38
15	1.47	2,65	1.51	2.98	1.47	2.01	0.33
20	1.84	3.18	2.01	3.23	1.96	2.44	0.31
40	2.94	3.97	3.01	3.72	2.93	3,32	0.22
60	3.30	4.47	4.02	3.97	3.42	3,89	0.26
80	3.67	4.47	4.02	—	—	4.15	0.25
100	4.47	5.30	4.02	—	—	4.70	0.37
120	5.14	5.83	5.02	4.47	4.40	4.97	0.26
180	5.51	6.89	5.52	4.96	4.89	5.55	0.36
240	5.67	6.89	5.52	5.46	4.89	5.69	0.33
300	5.68	6.89	5.52	5.46	4.89	5.69	0.33

Tabla 18. Porcentaje liberado de Nistatina, por cada tiempo, dado en minutos.

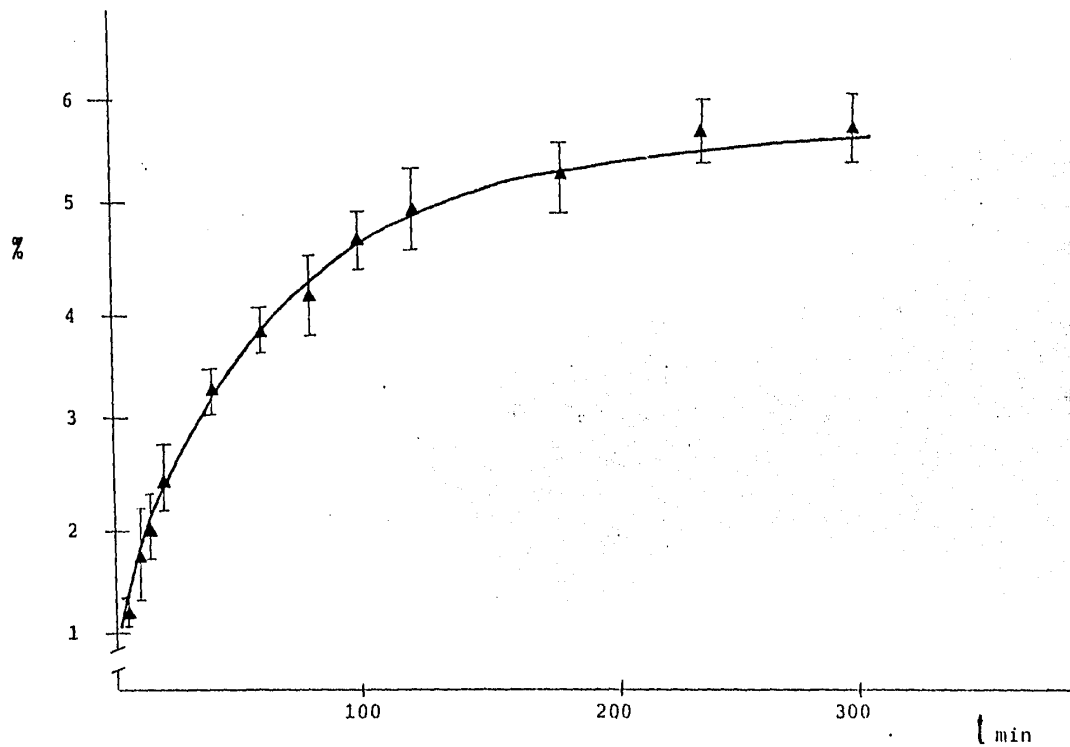


Figura 18. Porcentaje liberado de Nistatina como función del tiempo (min).

t (min)	I	II	III	IV	V	Promedio	Error estándar
	(p o r c i e n t o l i b e r a d o)					<u>y</u>	
5	—	—	1.40	—	—	1.40	—
10	—	—	2.49	—	—	2.49	—
15	—	—	3.57	—	—	3.57	—
20	3.39	3.77	4.29	5.67	8,37	5.10	0.45
40	7.09	7.10	7.64	9.31	10.27	8.28	0.29
60	9.51	9.18	10.22	12.45	12.23	10.72	0.31
80	12.32	12.07	12.84	14.84	13.80	13.17	0.23
100	14.97	14.59	15.46	17.61	15.17	15.56	0.79
120	14.97	17.29	18.18	17.61	16.34	16.88	0.83
180	16.48	19.58	23.67	23.28	15.05	19,61	0.78
240	19.31	21.32	25.81	24.43	36.93	25.56	0.93
300	21.63	21.32	28.33	27.90	36.93	27.22	1.27
360	22.65	26.33	30.12	31.26	37.91	29.66	1.09
420	24.22	27.27	33.37	34.50	40.35	31.94	1.27
480	32.58	39.04	39.37	37.74	41.33	38.01	1.23

Tabla 19. Porcentaje liberado de Clíoquinol por cada tiempo dado en minutos.

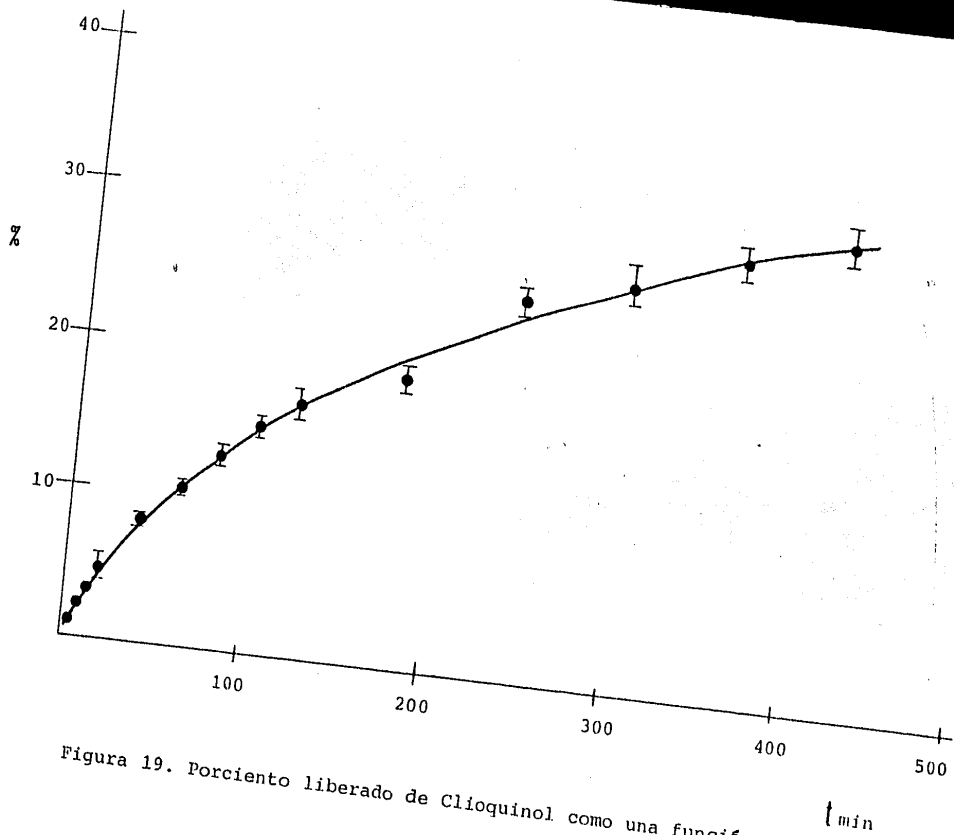


Figura 19. Porcentaje liberado de Clíoquinol como una función del tiempo (min).

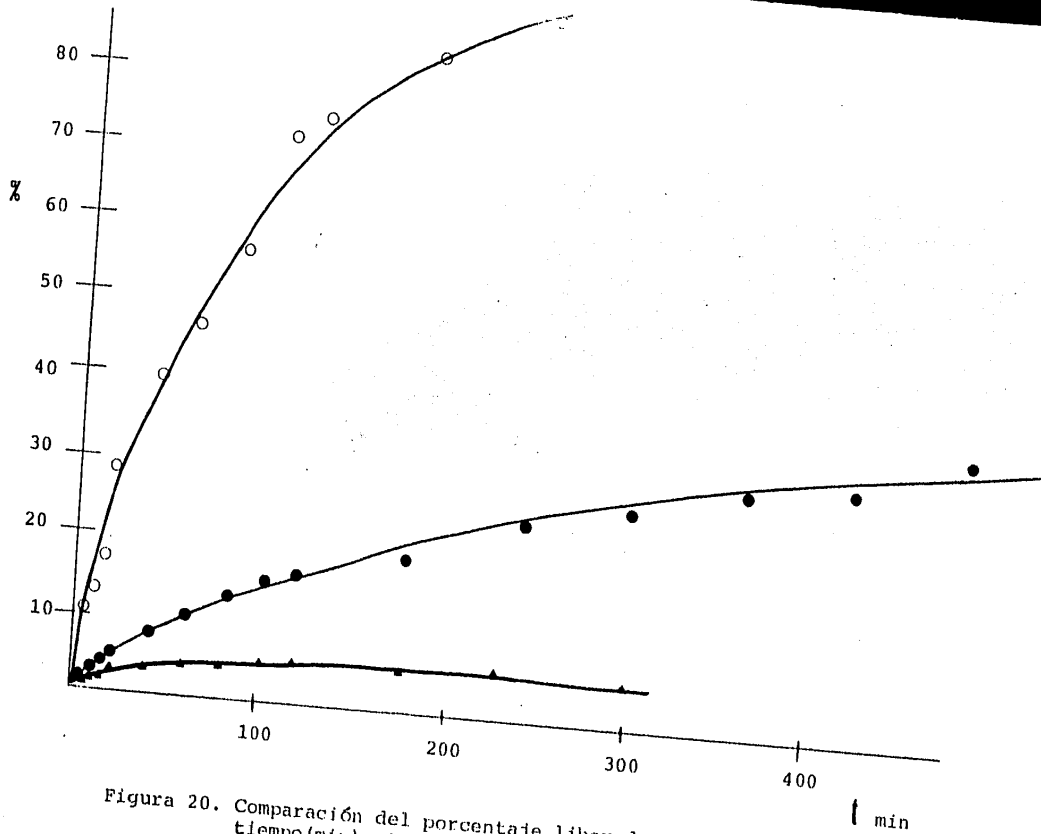


Figura 20. Comparación del porcentaje liberado de fármaco en función del tiempo (min). Siendo: O Halcinónido, ▲ Nistatina y ● Clíoquinol.

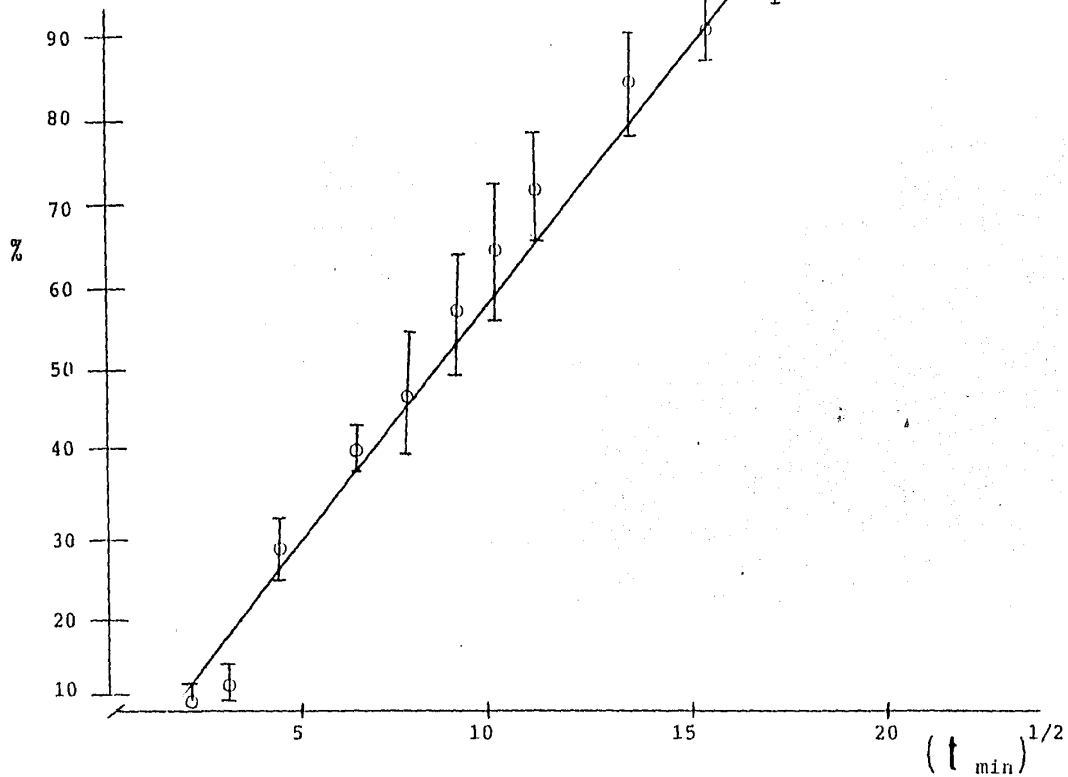


Figura 21. Porcentaje liberado de Halcinónido como función de la raíz cuadrada del tiempo dado en minutos.

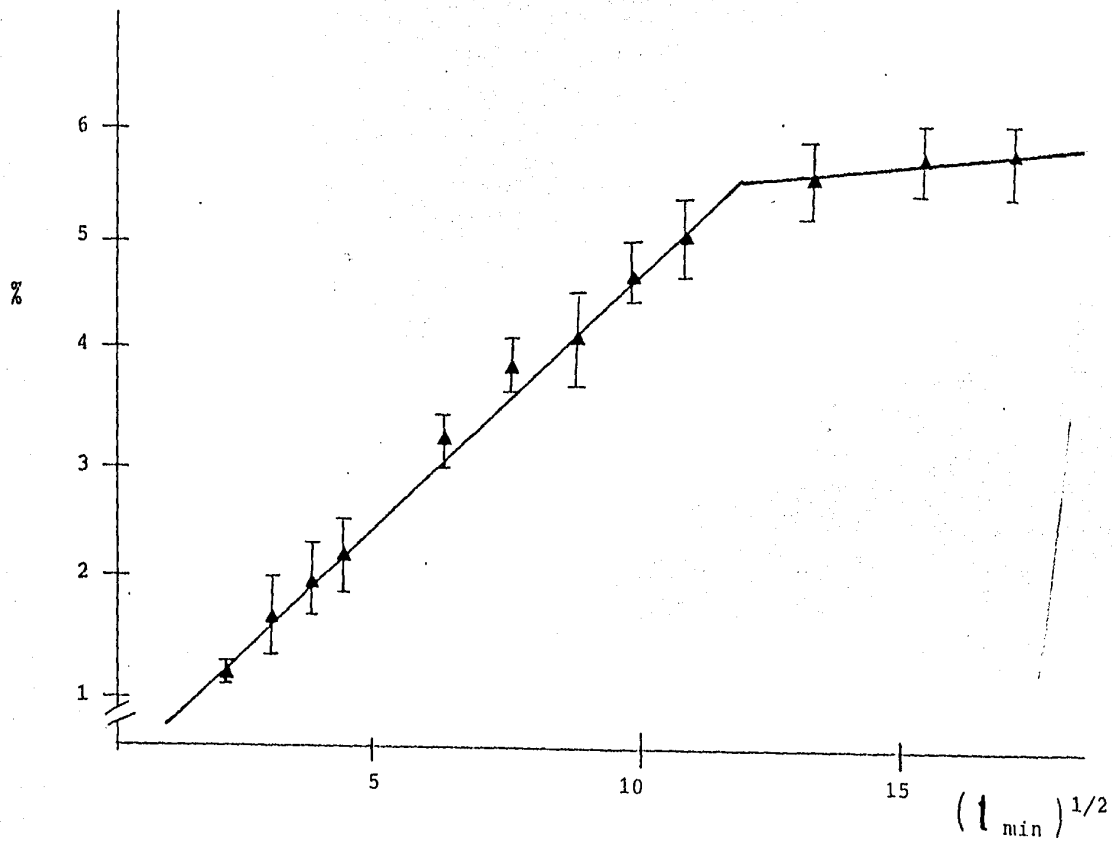


Figura 22. Porcentaje liberado de Nistatina como función de la raíz cuadrada del tiempo t dado en minutos.

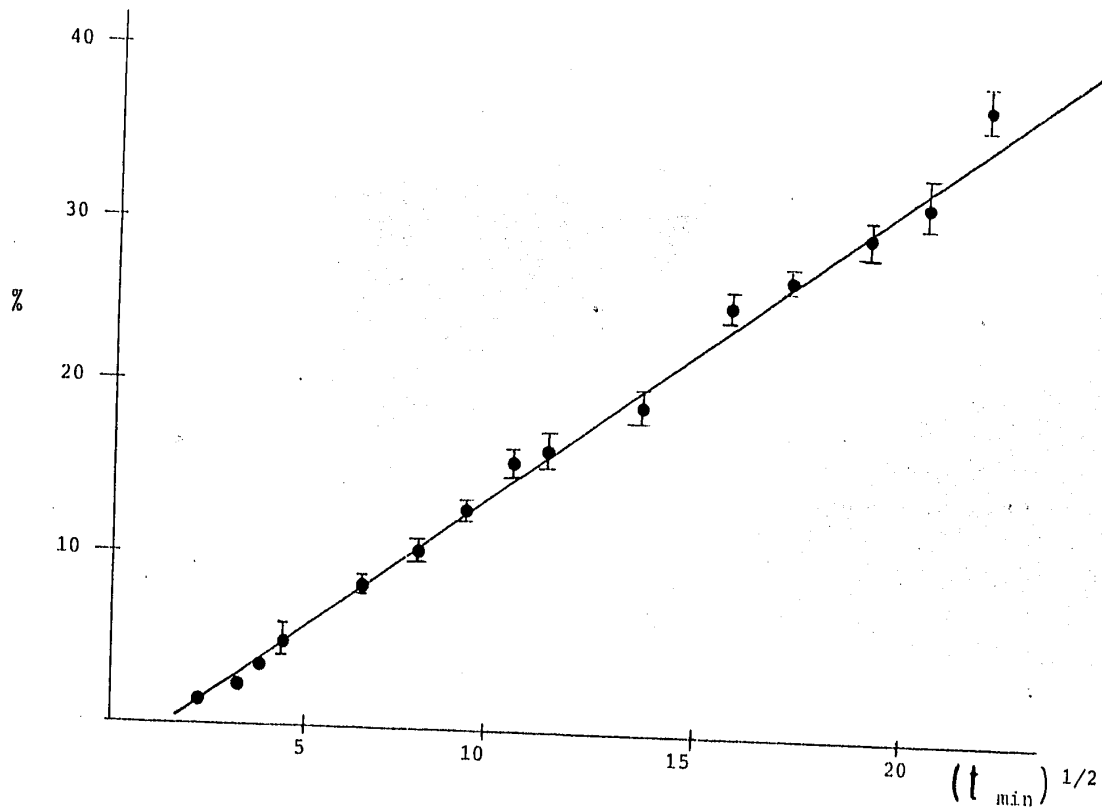


Figura 23. Porcentaje liberado de Clioquinol como -función de la raíz Cuadrada del tiempo t dado en minutos.

	HALCINONIDO	NISTATINA.	CLIOQUINOL
$\% \text{ vs } (t \text{ Min})^{1/2}$			
Coef. correl.	0.9736 *	0.9642	0.9969
pendiente	5.7484	0.3141	1.7695
$\% / (\text{min})^{1/2}$			
$Q \text{ vs } (t \text{ min})^{1/2}$			
Coef. Correl.	0.9891	0,9925*	0.9972
Lag-time (Min) Y=0, X=	0.556	$3.53 \times 10^{-3} *$	1.58
Intercepto	-1.06×10^{-3}	$2.32 \times 10^{-3} *$	-2.4×10^{-3}
pendiente $\text{mg}/\text{cm}^2 / (\text{seg})^{1/2}$	2.42E-4	$2.60 \text{E}-4 *$ $2.36 \text{E}-5 **$	1.96 E-3
Co=concentra- ción inicial en unguento (mg / cm^3)	0.94	1.5071	27.17
Cs=solubilidad de P.A. en medio de disolución (mg/ cm^3)	7.87	6.30	16.61
Condiciones			
Sink %	8.29 E-2	0.1206	0.2543
Coef.de di fusión D (de ecuación 10) . (cm^2 / seg)	5.2124E-8	$2.338 \text{E}-8 *$ $1.93 \text{E}-10 **$	0.41E-8
*Valor obtenido con los 10 primeros puntos de la gráfica			
**Valor obtenido con los tres últimos puntos de gráfica.			

Tabla 20. Constantes obtenidas en el estudio.

D I S C U S I O N

La cantidad de fármaco liberado en mg. por unidad de tiempo es reportada en las tablas 11, 12 y 13. Los datos de cantidad disuelta por unidad de área (mg/cm^2) en función de la unidad de tiempo (min.) esta reportado en las tablas 14, 15 y 16 para Halcinónido, Nistatina y Clloquinol respectivamente.

En general se puede ver que la cantidad disuelta en todos los casos sigue un aumento inicial pronunciado, llegando a -- una aparente concentración de solvatación, donde las unidades consideradas no tienen ninguna influencia en la liberación de los fármacos.

Como se puede observar en las figuras 10, 11 y 12, la cantidad liberada por unidad de área, Q , no es lineal en función del tiempo, sino que se obtiene un comportamiento parabólico-como establecen Laurence y colaboradores (10). Este comportamiento esta muy bien definido para la crema de Clloquinol y la crema de Halcinónido, con el unguento de Nistatina al final de la curva se empieza a observar un comportamiento asintótico, debido a que las últimas lecturas, la concentración de Nistatina en el medio de disolución permanece contante; y esto puede deberse a que es mayor la afinidad del fármaco a la base del vehículo, que al medio de disolución, limitandose así la liberación del fármaco. Ya que no puede ser atribuido a la solubilidad de la droga en el medio de disolución puesto que en todos los casos encontramos condiciones "sink" perfectas.

Dado que presenta mayor dificultad el trabajar con ecuaciones parabólicas, se busca linealizar el sistema, por lo que se emplea el método indicado en la literatura, graficando la cantidad liberada por unidad de área Q , en función de la raíz cuadrada del tiempo; y como se puede ver en las figuras 14 , -

15 y 16, se obtienen líneas rectas para los periodos de tiempo estudiados; y por mínimos cuadrados, ver tabla 20, se comprobó que se tiene una muy buena aproximación a la linealidad lo cual es una ventaja por la facilidad de manejo de la línea recta, permite obtener las constantes que afectan al sistema.

Para las cremas de Halcinónido y Clíoquinol (figuras 14 y 16), la linealidad se cumple para todos los puntos estudiados, con el unguento de Nistatina (figura 15), se cumple el comportamiento lineal excluyendo los últimos puntos, donde se observa un cambio de pendiente, y éste cambio puede deberse a una disminución del coeficiente de difusión de la Nistatina, debido a la afinidad de ésta por la base, ver tabla 20, como se indicó anteriormente. No hay un seguimiento total de la cantidad liberada por unidad de área en función de la raíz cuadrada del tiempo, y si consideramos la difusión desde un punto de vista de equilibrio, podríamos suponer que se presenta un desequilibrio. Este comportamiento también podría ser causado por falta de homogeneidad en el unguento.

Como se puede ver de las figuras 17, 18 y 19, al graficar el porcentaje liberado en función del tiempo se obtiene el mismo comportamiento, curvas parabólicas, y la misma aproximación a la linealidad al graficar el porcentaje liberado en función de la raíz cuadrada del tiempo (figuras 20, 21 y 22 y tabla 20). Y los porcentajes obtenidos están de acuerdo con los reportados por otros métodos (ver tabla 21).

De las tablas 14, 15, 16, 17, 18 y 19, muestran que el error estándar a cada tiempo es menor cuando se considera la cantidad liberada por unidad de área, que cuando se presenta el porcentaje liberado, lo cual parece indicar que es más adecuado, bajo las condiciones de éste estudio, trabajar los datos en función del área de contacto que de la concentración inicial.

En las figuras 13 y 20 se puede ver una comparación de la liberación de las tres muestras trabajadas en función del tiempo.

De la figura 13 se puede determinar que la velocidad de liberación del unguento de Nistatina y la crema de Halcinónido son muy semejantes, siendo ligeramente mayor la del unguento de nistatina, mientras que el unguento de Clioquinol muestra una liberación mucho mayor y ésto puede deberse a la concentración inicial de fármaco en el vehículo (ver tablas 10, 20), ya que la concentración de Halcinónido y Nistatina son aproximadas, siendo ligeramente mayor la concentración de Nistatina y considerablemente mayor a ambas la concentración inicial de fármaco en el unguento de Clioquinol, lo que concuerda con el comportamiento observado.

La figura 20 nos permite observar que hay una marcada diferencia en el porcentaje liberado de fármaco para cada muestra estudiada. Esta diferencia de liberación no parece tener ninguna relación con la solubilidad de los fármacos en el medio de disolución por lo que éste comportamiento puede atribuirse a la solubilidad de la base del unguento. En el caso del unguento de Nistatina se tiene una base altamente liposoluble y le corresponde un porcentaje bajo en la liberación.

Para el unguento de Clioquinol la base es menos liposoluble por tratarse posiblemente de una emulsión W/O por lo que se obtiene un porcentaje de liberación mayor que con la Nistatina, pero menor que con la crema de Halcinónido en la cual la base de la crema es hidrosoluble y se obtiene el máximo porcentaje de liberación. Aunque también se obtiene un error estándar mayor que con los otros unguentos trabajados.

Al realizar el estudio de la velocidad de liberación y graficar Q en función de la raíz cuadrada del tiempo se observa el llamado Lag-Time (ver tabla 20) que algunos autores atribuyen exclusivamente a la presencia de la barrera membrana; pero éste estudio, por la ausencia de dicha membrana, indica -- que el lag-time puede corresponder al tiempo necesario para establecer el estado estacionario. Como predice Higuchi (17).

Se calculó el coeficiente de difusión de cada una de las muestras estudiadas con la ecuación 10, ya que las ecuaciones

27, 29 no pudieron ser empleadas, ya que por haberse trabajado con productos comerciales, no se conocen los excipientes - que forman la base del unguento y no fue posible calcular la solubilidad del fármaco en el vehículo.

Los coeficientes de difusión obtenidos con la ecuación 10, que corresponde al coeficiente de difusión del fármaco en la base de unguento en la que está dispersado, se encuentran dentro de los rangos observados por Robinson (38) quien establece que los coeficientes de difusión de fármacos son de aproximadamente $10 \text{ E } -8 \text{ cm}^2/\text{seg}$, lo que comprueba que la ecuación 10 puede ser válida aún cuando se tienen porcentajes liberados mayores del 30%.

Algunos autores reportan quees menor la correlación de los estudios "in vivo" con los estudios "in vitro" cuando no se emplea membrana, que cuando sí se emplea membrana, lo cual es de esperarse, puesto que si se considera que la liberación -- del fármaco del vehículo, también es un paso limitante en la absorción, en los estudios "in vivo" y en los estudios "in vitro" en los que se incluye membrana, la absorción de droga de formas farmacéuticas tópicas, involucran dos barreras y en -- los estudios "in vitro" sin membrana solo una barrera.

Dado que uno de los principales objetivos era sacar un método analítico adecuado, era necesario ver cual era la disolución del fármaco tomando en consideración la cantidad de muestra expuesta en el medio de disolución, ya que como ha sido demostrado por otros autores la cantidad liberada es directamente proporcional al área expuesta, además se considera como fue sugerido por Higuchi (17) que tenemos una matriz insoluble en la cual está embebido el fármaco, aunque estamos suponiendo una suspensión suave y homogénea para todos los sistemas estudiados. Como se muestra el equipo empleado en el estudio de liberación para determinar la velocidad de disolución, es muy fácil de obtener, fácil de montar y emcontrando un método analítico apropiado se tiene una técnica versátil para estudios de liberación "in vitro", aplicable a todo tipo de -

bases de cremas y ungentos, permitiendo además una alta reproducibilidad en los resultados.

Los cambios que se efectuaron en el equipo empleado para determinar la velocidad de liberación, permitieron observar que el área de contacto es un factor primordial para que se produzca la liberación del fármaco de la base de unguento, como se observó principalmente con el unguento de Nistatina, se requiere de un área mínima para que la cantidad liberada de fármaco sea cuantificable.

METODO	PORCIENTO LIBERADO (4 hrs.)
Datos obtenidos de la literatura:	
Sin membrana (31)	28%
Sin membrana (34)	5.1%
Con membrana (34)	4.6%
Con membrana (7)	2.9% (base lipofílica)
Con membrana (7)	0.5% (con adyuvantes)
Con membrana (14)	1.5% (hidrofóbica)
Datos obtenidos con el sistema estudiado:	
Sin membrana:	
HALCINONIDO	90.49%
NISTATINA	5.69%
CLIOQUINOL	25.56%

Tabla 21. Comparación de los porcentajes liberados con diferentes métodos.

CONCLUSIONES

- 1.- Con el equipo usado para el estudio de la determinación de la velocidad de disolución, la muestra está en contacto directo con la face receptora y así la ausencia de la barrera permite maximizar la posibilidad de medir las diferencias entre cremas y ungentos que difieren ligeramente en sus características de liberación de droga, de lo que se puede comprobar que los métodos para estudiar la velocidad de liberación de ungentos y cremas lipofílicos e hidrofílicos, sin membrana son más adecuados para este estudio.
- 2.- En el estudio de la velocidad de liberación de fármacos de bases de ungentos y cremas hidrofílicos y lipofílicos a un medio acuoso, cumple con las condiciones "sink" perfectas con un rango bastante amplio de confiabilidad. --- pues a ningún tiempo dado, la concentración de fármaco en el seno de la solución excede del 0.25% con respecto a la solubilidad en el medio de disolución.
- 3.- La velocidad de liberación del fármaco de bases de ungentos y cremas, determinado con el equipo usado en el presente estudio, corresponde al modelo propuesto por Higuchi, en el cual la cantidad liberada de fármaco por unidad de área de contacto es proporcional a la raíz cuadrada del tiempo de forma lineal en el rango de tiempo trabajado, con excepción de la nistatina.
- 4.- La solubilidad del fármaco en la base del unguento o crema juega un papel importante en el proceso de liberación--- puesto que al ser mayor la solubilidad de la droga en la base, menor será la difusión. De ahí la importancia que tiene el determinar el coeficiente de partición del fármaco, y que este sea adecuado para el propósito decaado.

- 5.- Dependiendo del caracter hidrofílico o lipofílico de la base, el área de contacto en el medio de disolución, debe ser mayor para una base liposoluble, cuando su concentración es baja, que con una base hidrosoluble en las mismas condiciones.
- 6.- La concentración inicial de fármaco en el unguento es un factor importante que permite determinar la cantidad a -- ser liberada, y junto con el coeficiente de difusión de la droga en una base dada, se puede predecir la cantidad liberada a cada tiempo como lo predice el modelo propuesto por Higuchi.
- 7.- La solubilidad de las bases de unguentos y cremas es muy importante en la liberación de fármacos, se presenta mayor velocidad en la liberación de fármacos cuando aumenta la hidrosolubilidad de las bases .
- 8.- En promedio el sistema propuesto esta de acuerdo con el porcentaje liberado que presentan otros sistemas, aunque definitivamente la cantidad liberada depende de la concentración inicial.
- 9.- Tomando en cuenta el tiempo que se requiere para que se inicie la liberación del fármaco de la base de crema y unguento, y el tiempo necesario para tener un porcentaje liberado de fármaco aceptable, se puede afirmar que la liberación del fármaco de las bases de unguentos y cremas es el paso limitante de la absorción de drogas de formas farmacéuticas tópicas.

B I B L I O G R A F I A

- 1.- Helman, J. "Farmacotecnia Teoría y Práctica" S E C S A México 1982. p.p . 2079- 2098.
- 2.- Lachman,L. "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy", Lea & Febiger U.S.A. 1976 P.P. 215-220.
- 3.- Blank, I y Scheuplein, R.J. " Br J. Derm." 81 supl 4, 4 - 10 (1969).
- 4.- Higuchi, W.I. y Higuchi, T. "J. of the American Pharmaceutical Associatio". 49 (9), 598-606 (1960).
- 5.- Parrot, E.L. "Pharmaceutical Technology Fundamental Pharmaceutics" Burgess Publishing Co. U.S.A. 1971 p.p. 372-381.
- 6.- Shima K. y Matsusaka, C. "Chem Pharm. Bull" 29 (8), 2338-2344 (1981).
- 7.- Chowhand, Z.T. y Pritchard, R. "J. Pharm. Sci." 64 (5), 754-759 (1975).
- 8.- Niazi, S. "Textbook of Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics". Appleton- Century- Crofts. New York 1979 p.9
- 9.- Rees, J.A. y G I ett, J.H. "J. Pharm. and Pharmacol." 26, 956 - 960 (1974).
- 10.- Laurence, D.L. y Sprowls, J. "J. of the American Pharmaceutical Association" XL (2), 72 -76 (1951).
- 11.- Higuchi, T. "J, Soc. Cosmetic Chemist.", 11, 85 (1960).
- 12.- Higuchi, W. "J. Pharm. Sci.", 51 (8), 802-804 (1962).
- 13.- Koizumi, T. y Higuchi, W.I. "J. Pharm. Sci.", 57 (1) (87 - 92 (1968)).
- 14.- Weiss, A.L. y Sciarrone, B.J. "J. Pharm. Sci.". 58 (8) 980 - 982 (1969).
- 15.- Whitworth, C.W.W. y Stephenson, R.E. " J. Pharm. Sci.". 60 (1) 48 - 51 (1971).
- 16.- Roseman, T.J. "J. Pharm. Sci.". 61 (1), 46-50 (1972).

- 17.- Higuchi, T. "J. Pharm. Sci." 50 (10), 874-876 (1961).
- 18.- Roseman, T.J. y Higuchi, W.I. "J. Pharm. Sci." 59 (3), 353-357 (1970).
- 19.- Haliablian, J. "J. Pharm. Sci." 60 (4), 541-544 (1971).
- 20.- Fessi, H. "J. Pharm. Sci." 71 (9), 749-752 (1982).
- 21.- Higuchi, T. "J. Pharm. Sci." 52 (12), 1145-1149 (1963).
- 22.- Battri, F. y Di Colo, G. "J. Pharm. Sci." 66 (7), 926-931 (1977).
- 23.- Singh, p. Et all. "J. Pharm. Sci." 57 (6), 959-965 (1968).
- 24.- Lueck, L.M. Et all. "J. of The American Pharmaceutical Association" XLVI (, 698 - 701 (1957).
- 25.- Kapadia, H.J. Et all. "J. Pharm. Sci." 53 (1), 28-34 (1964).
- 26.- Ibid. 53 (7), 720-725 (1964).
- 27.- Rodell, M.B. Et all. "J. Pharm. Sci." 53 (8), 873-877 (1964).
- 28.- Johnson, R.H. "J. Pharm. Sci." 54 (2), 327-329 (1965).
- 29.- Garret, E. Et all. "J. Pharm. Sci." 57 (6), 949-959 (1968).
- 30.- Ibid. 57 (8), 1401-1409 (1968),
- 31.- Behm, R.J. Et all. "J. Pharm. Sci." 71 (11), 1303-1305 (1982).
- 32.- Whitwort, C.W. "J. Pharm. Sci." 57(9), 1540-1543 (1968).
- 33.- Busse, M.J. Et all. "Br. J. Derm." 81 supl. 4, 103-110 (1969).
- 34.- Åkerman, B.J. Et all. "Acta Pharm. Suec." 19 , 229-240 (1982).
- 35.- "The Merck Index". Merck's Co. Inc. Ninth Edition USA. 1976 p. 598, 625.
- 36.- Higuchi, T. "Pharmaceutical Analysis". Einer-Baachman-Hansen. INTERcience Publishers. USA. 1961. p. 592.
- 37.- Clarke, E.G.C. "Isolation and Identification of Drugs" The Pharmaceutical Press. London 1969. p. 265.
- 38.- Robinson, J.R. "Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems" Marcel Dekker Inc. New York USA 1978 p. 82.