



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS
QUÍMICAS**

DESARROLLO FARMACÉUTICO DE UN GEL CON
POLOXÁMERO PARA APLICACIÓN TÓPICA DE IBUPROFENO

TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE
DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA

M en C NORMA TRINIDAD GONZÁLEZ MONZÓN



TUTOR: HÉCTOR SUMANO LÓPEZ
AÑO: 2007



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

*¿Qué mágicas infusiones de los indios herbolarios de mi Patria, entre mis letras el hechizo
derramaron?*

Sor Juana Inés de la Cruz

Gracias por estar aquí

*Dedicada a:
Miguel, mi esposo.
A mis hijas, Carla, Nadia y Bianca.*

AGRADECIMIENTOS

Gracias a mi Tutor el Dr. Héctor Sumano López por su apoyo y confianza.

Al Dr. Alberto Tecante Coronel y a Mariana por el apoyo técnico en Reología

Agradecimientos por beca otorgada:

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología.

A la Dirección General de Estudios de Posgrado.

JURADO ASIGNADO

Presidente:	Dra. Rachel Mata Essayag
Primer vocal:	Dra. Flora Adriana Ganem Rondero
Segundo vocal:	Dra. María Isabel Aguilar Laurents
Tercer vocal:	Dra. Luz María Melgoza Contreras
Secretario:	Dr. Angel Piñeiro Guillén
Primer suplente:	Dr. Carlos Tomás Quirino Barreda
Segundo suplente	Dr. Rafael Villalobos García

Sitio donde se desarrolló el tema:

Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Facultad de Química y Universidad Complutense de Madrid.

ÍNDICE

PARTE I

ÍNDICE GENERAL
ÍNDICE DE FIGURAS
ÍNDICE DE TABLAS
LISTA DE ABREVIATURAS

ABSTRACT

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

JUSTIFICACIÓN

HIPÓTESIS

OBJETIVO

Objetivos particulares

1. 0 LA PIEL

1.1 Anatomía y fisiología

1.2 Rutas de permeación de fármacos a través de la piel

2.0 DIFUSIÓN A TRAVÉS DE MEMBRANAS

2.1 Estado de equilibrio estacionario

2.2 Bases de la termodinámica en la transferencia de masa

2.3 Ley de difusión de Fick

2.4 Estudios de difusión *in Vitro*

2.5 Estudios de liberación *in Vitro*

3.0 PROMOTORES DE PERMEACIÓN

3.1 Terpenoides

3.2 Mejoramiento de permeación a través de la piel por modificación
del estrato córneo

4.0 REOLOGÍA

4.1 Consideraciones generales

4.2 Reometría

4.3 Reometría en flujo cortante

5.0 GELES

5.1 Propiedades reológicas de los geles

6.0 IBUPROFENO

6.1 Farmacocinética y farmacodinamia

6.2 Descripción

6.3 Estabilidad

7.0 POLOXAMERO 407

7.1 Propiedades fisicoquímicas

7.2 Propiedades y estructura de los copolímeros EO-PO-EO

7.3 Cristales líquidos

7.4 Proceso de micelización y gelación en disoluciones
no acuosas de Poloxámero

PARTE II FASE EXPERIMENTAL

8.0 ESTUDIOS PREVIOS PARA EL DESARROLLO DE VEHÍCULOS

8.1 Instrumentos y equipos

8.2 Métodos

9.0 PREPARACIÓN DE VEHÍCULOS CON *d*-LIMONENO Y I-MENTOL

9.1 Preparación de geles y geles fluidos

9.2 Caracterización reológica de geles y geles fluidos

9.3 Ensayos de permeación de geles y geles fluidos

PARTE III RESULTADOS

PARTE IV DISCUSIÓN

PARTE V CONCLUSIONES

PUBLICACIÓN DERIVADA DE ESTE ESTUDIO

PARTE VII LITERATURA CITADA

ANEXO

Palabras clave: Permeación, promotores, piel y Poloxámero.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Proceso que puede sufrir un fármaco cuando 3
se aplica en la piel.

Figura 2. Diagrama de la estructura de la piel y de las vías.....7
de permeación del fármaco. 1) a través de los folículos pilosos
con sus glándulas sebáceas asociadas. Rutas 1y 2 (Heather, 2005).

Figura 3. Representación del estrato córneo con sus dos.....7
posibles microvías de paso (Heater, 2005)

Figura 4. Evolución temporal de la absorción m de La cantidad..... 12
acumulada de sustancia que atraviesa la unidad de área de la membrana, en
función de tiempo. El estado estacionario se consigue con la extrapolación de
la porción lineal al eje del tiempo (t_L).

Figura 5. Sistema aislado de dos secciones separadas.....14
con una membrana permeable imaginaria. En el equilibrio, T , P y μ de cada
especie son iguales.

Figura 6. Equipos empleados en las pruebas de disolución: a) método19
de paleta, b) método de celda, c) cilindros rotatorios

Figura 7. Fórmula estructural del d -limoneno.....24

Figura 8. Fórmula estructural del l -mentol.....25

Figura 9. Reometría de cono y plato, el fluido se encuentra.....31
contenido en el espacio entre ambas partes. El cono está truncado para
evitar el contacto directo entre las dos piezas para eliminar la fricción.

Figura 10. Reometría de placas paralelas.....32

Figura 11. Geometría de cilindros concéntricos.....32

Figura 12. Cilindros concéntricos, geometría Couette.....33

Figura 13. Estructura de los copolímeros EO-PO-EO (Hamley, 1998).....42

Figura 14. Representación esquemática de las microestructuras.....47
cristalinas

Figura 15. Equipo de celdas fijas de Franz, en la figura.....57
del lado izquierdo se muestran 6 celdas de vidrio conectadas a un baño de
agua para mantener la temperatura a $37^\circ\text{C} \pm 0.5$. En la figura del lado derecho
se muestra una celda con la membrana de abdomen ratón instalada y la
colocación de la muestra antes de la prueba.

Figura 16. Equipo de celdas de flujo continuo de Franz.....57
 En la parte superior se muestran el compuesto donador y el receptor y la celda de flujo continuo (muy pequeña comparada con la celda del equipo estático). En la parte inferior de la figura, el equipo de celdas de flujo continuo de la Universidad Complutense de Madrid, Laboratorio de Galénica. Se aprecian la bomba para regular el flujo a través de las celdas y el baño de agua para el control de la temperatura de $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0.5$.

Figura 17. Solubilidad de ibuprofeno in 20 mg/mL.....58
 Poloxámero 407 a $26\text{ }^{\circ}\text{C}$ como una función de la concentración de Na_3PO_4 . Media $\pm 1\text{ SD}$, $n = 6$

Figura 18. Diagrama parcial de fases.....59
 Poloxámero P-407 /agua, por viscosimetría. Media $\pm 1\text{ SD}$, $n = 6$. Temperatura de gelación, 15%, $29\text{-}31\text{ }^{\circ}\text{C}$; 17.5%, $26\text{-}27\text{ }^{\circ}\text{C}$; 20%, $21\text{-}22\text{ }^{\circ}\text{C}$; 22.5%, $19.5\text{-}20\text{ }^{\circ}\text{C}$; 25%, $16\text{-}17\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Figura 19. Efecto de etanol, diagrama binario de Poloxámero /agua, datos de temperatura en función del % de etanol. Media $\pm 1\text{ SD}$, $n = 6$60

Figura 20. Efecto de propilenglicol, diagrama binario.....60
 de Poloxámero -407 /agua, datos de temperatura en función del % de propilenglicol. Media $\pm 1\text{SD}$, $n = 6$

Figura 21. Módulo elástico G' (Pa), en función de la temperatura.....62
 para P-407 al 15% y 5 % de ibuprofeno sódico a frecuencia de 1Hz y deformación del 0.5%. Se muestra la influencia de la sal de ibuprofeno, el sistema no gela. Media $\pm 1\text{ SD}$, $n = 6$.

Figura 22. Módulo, elástico G' (Pa), en función de la temperatura.....63
 para P-407 al 20% y 5 % de ibuprofeno sódico, a frecuencia de 1Hz y deformación del 0.5%. Se muestra la influencia de la sal de ibuprofeno, el sistema no gela. Media $\pm\text{ SD}$, $n = 6$.

Figura 23. Módulo, elástico G' (Pa), en función de la temperatura.....63
 para P-407 al 25% en peso y 5 % en peso de ibuprofeno sódico, a frecuencia de 1Hz y deformación del 0.5%. Se muestra la influencia de la sal de ibuprofeno, temperatura de gelación $23\text{ }^{\circ}\text{C}$. Media $\pm 1\text{ SD}$, $n = 6$.

Figura 24. Módulo, elástico G' (Pa), en función de la temperatura.....64
 para P-407 al 35% en peso y 5 % en peso de ibuprofeno sódico

a frecuencia de 1Hz y deformación del 0.5%. Se muestra la influencia de la sal de ibuprofeno, temperatura de gelación 11 °C. Media \pm 1SD, n = 6.

Figura 25. Barrido de deformación de P-407 al 30 % con adición.....64 de *d*-limoneno o l-mentol como mejorador de la penetración. El módulo elástico (G') y el módulo de pérdida (G'') se grafican contra la amplitud. La frecuencia de oscilación fué de 1Hz y la temperatura de 60°C.

Figura 26. Barrido de deformación de P-407 al 25%.....65 con adición de *d*-limoneno o l-mentol como promotor de la penetración. El módulo elástico (G') y el módulo de pérdida (G'') se grafican contra la amplitud. La frecuencia de oscilación fue de 1Hz y la temperatura de 60 °C.

Figura 27. Barrido de frecuencia de P- 407.....65 El módulo elástico (G') y el módulo de pérdida (G'') se grafican contra la frecuencia. La deformación fué del 0.5% y la temperatura de 60 °C.

Figura 28. Temperatura de transición sol-gel para 25% de P-407.....66 en geles que contienen 5% de ibuprofeno.Na (control) rombo; geles al 25% de P-407 que contienen 5% de ibuprofeno.Na y 2% de *d*-limoneno, cuadrado, o 2% de l-mentol, triángulo y geles con P-407 triángulo invertido. (Media \pm 1SE, n = 5). Modulo, G' (Pa), en función de la temperatura a frecuencia de 1 Hz, y deformación del 0.5%.

Figura 29. Módulo elástico G' (Pa) en función de la temperatura.....67 soluciones con P-407 al 25% y al 30%, en solución con ibuprofeno y *d*-limoneno. Efecto de la adición de P-407. (Media \pm 1 SE, n=5).

Figura 30. Módulo elástico G' (Pa) en función de la temperatura,67 soluciones con P- 407al 25% y 30% con ibuprofeno y l-mentol. Efecto de la adición de P-407 (Media \pm 1SE, n = 5).

Figura 31. Viscosidad compleja η^* (m Pas/s) en función.....68 de la temperatura para P-407 al 25% con ibuprofeno, *d*-limoneno o l-mentol.

Figura 32. Cantidad acumulada de ibuprofeno como.....70 una medida de la permeación del fármaco con el empleo de membrana de piel extirpada de ratón. Geles con P-407 al 30% y terpenos *d*-limoneno o l-mentol (Media \pm 1SD, n = 5).

Figura 33. Cantidad acumulada de ibuprofeno como.....70

una medida de la permeación del fármaco con el empleo de membrana de piel extirpada de ratón. Geles fluidos con P-407 al 30% y terpenos *d*-limoneno o l-mentol (Media \pm 1SD, $n = 5$).

Figura 34. Concentración en cámara receptora.....72
(Cantidad recuperada) contra el tiempo. Difusión dependiente de la concentración.

ANEXO..... 88

Figura 35. Elementos comerciales de la familia de los Poloxámeros

Figura 36. Incremento de solubilidad

Figura 37. Incremento de humectación

Figura 38. Incremento de capacidad viscosante

Figura 39. Disminución de toxicidad

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Solubilidad de ibuprofeno racémico en sistemas.....	40
Acuosos a 20 °C a diversos valores de pH.	
Tabla 2. Solubilidad de ibuprofeno racémico en.....	41
disolventes no acuosos a 20 °C	
Tabla 3. Poloxámero 407, porcentajes aprobados por la FDA.....	44
Tabla 4. Composición (% w/w) de geles de ibuprofeno · Na.....	54
con Poloxámero 407.	
Tabla 5. Composición (% w/w) de geles de ibuprofeno · Na.....	54
con Poloxámero 407, sin terpenos (control).	
Tabla 6. Composición (% w/w) de geles fluidos de ibuprofeno.....	54
con Poloxámero 407.	
Tabla 7. Composición (% w/w) de soluciones de ibuprofeno.....	55
con Poloxámero 407, sin terpenos (control).	
Tabla 8. Sal sódica de ibuprofeno, solución 0.1M de NaOH.....	61
Tabla 9. Temperatura de gelación para disoluciones.....	62
acuosas de P-407 con ibuprofeno sódico al 5%, determinaciones hechas por reometría.	
Tabla 10. Temperatura de gelación para geles y geles fluidos.....	69
acuosas de P-407 con ibuprofeno sódico al 5%, l-mentol o d-limoneno a diferentes porcentajes. Determinaciones hechas por reometría.	
Tabla 11. Permeación de ibuprofeno de P-407 al 25%, geles	71
y geles fluidos	
Tabla 12. Ibuprofeno después de 24 h en geles con P-407.....	71
Tabla 13. Valores calculados para Cmax (µg /L), en celdas.....	72
de flujo continuo, flujo de 1.0 mL/h	

RESUMEN

Las formulaciones tópicas se colocan sobre la piel para liberar fármacos a los tejidos locales. Se ha incrementado el número de principios activos y vehículos para aplicación en la piel para efecto local y sistémico, sin embargo la piel y en particular el estrato córneo representa una difícil barrera a la permeación y/o absorción de la mayoría de los fármacos.

El presente trabajo de tesis se llevó a cabo para desarrollar una fórmula a base de ibuprofeno con propiedades tales que se mejore la permeación del principio activo a través del estrato córneo utilizando agentes que mejoren la permeación como, l-mentol o *d*-limoneno y medir sus propiedades reológicas.

Primero se estableció un marco teórico que sustentara el trabajo de investigación.

Posteriormente, se realizaron estudios de caracterización básica de vehículos y caracterización del ibuprofeno base y la sal sódica. Se emplearon diagramas binarios para conocer su comportamiento ante disolventes y sales con las siguientes pruebas.

- a) Solubilidad de ibuprofeno
- b) Caracterización de Poloxámero 407 por viscosimetría.
- c) Efecto de terceros componentes, en las propiedades de gelación de Poloxámero 407 por viscosimetría y reometría.

Se lograron dos grupos de preparados para el ibuprofeno, y se agruparon en geles y geles fluidos.

Se midieron sus características reológicas y la habilidad para liberar ibuprofeno a través de celdas fijas de Franz y de flujo continuo, con y sin promotores de la permeación, l-mentol y *d*-limoneno, los resultados muestran que las fórmulas de geles fluidos con 25% de P-407, 5% de ibuprofeno, 5% de alcohol etílico, 2% de propilen glicol y 2 % de d-limoneno, mostraron la mejor permeación a través de secciones de membrana extirpada de ratón

Los datos son significativamente estadísticos con una $P < 0.05$ en 24 horas, la permeación es; $2500 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ y $4500 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ para l-menthol and *d*-limoneno, respectivamente y, $1400 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ para el control libre de terpenos.

ABSTRACT

Topical drug formulations are smarted on the skin and they released their active principle into this organ. There is a growing a number of both active principles and vehicles being applied topically for local and systemic effect; however the skin and particularly the stratum corneum are a formidable barrier vehicle limit local permeation and systemic bioavailability of drugs.

This work was carried out with the objective of developing an ibuprofen containing preparation capable of enhancing drug permeation both by devising a Poloxamer-407 fluid matrix and through the use of the terpene permeation enhancers 1-menthol and α -limonene. Also, rheological features of P-407 preparations were defined.

Initially a background theory was established with available information; then basic studies with potential vehicles and the active principle were carried out through binary diagrams and the following data was obtained:

Solubility of ibuprofen

Characterization of P-407 viscosity

Effects of adding various components other than ibuprofen on rheometric variables and viscoelastic properties.

Two types of preparations were obtained, changing the P-407/ibuprofen ratios: gels and fluid gels. Their rheological features and their ability the release ibuprofen and allow diffusion through Franz cells or continuous flow cells measured with or without the inclusion of the so-called diffusion-permeation enhancers i.e. the terpenes 1- menthol and α -limonene. Results show that a gel fluid preparation of 25% P-407, 5% ibuprofen, 5% ethyl alcohol, 2% propylene glycol and 2% α -limonene showed the best permeation-diffusion through murine skin sections.

Data revealed a statistically significant ($P < 0.05$), enhanced permeation in 24 h was: $2500 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ and $4500 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ for 1-menthol and α -limonene, respectively, and only $1400 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ for the control, terpene-free fluid formulation.

INTRODUCCIÓN

Los fármacos se administran en forma de preparados farmacéuticos que varían desde soluciones relativamente sencillas a sistemas de liberación complejos conseguidos mediante el uso de excipientes o aditivos adecuados. La biodisponibilidad de los fármacos a órgano o sistémica, suele ser optimizada mediante la cuidadosa selección de la forma física del preparado final. Dicha selección toma en cuenta las necesidades de solubilidad, el tamaño y la forma de las partículas del fármaco, los aditivos y los procesos de fabricación. En general, un fármaco debe estar en solución para que pueda absorberse a través de las membranas, el aparato digestivo o los pulmones. Los fármacos se absorben por difusión pasiva o mediante mecanismos de transporte especializados. El proceso se lleva a cabo gracias al gradiente de concentración existente a través de la barrera celular, por el que las moléculas del fármaco pasan desde regiones de concentración elevada a otras de concentración más baja. La solubilidad en los lípidos y el estado de ionización del fármaco en el lugar de la absorción influyen en su velocidad de absorción. Una vez absorbido, el fármaco puede ejercer su efecto terapéutico.

La terapia oral con fármacos Anti inflamatorios No Esteroidales (AINE) como el ibuprofeno, fármaco elegido en este estudio, puede resultar en acciones analgésicas antipiréticas y antiinflamatorias. No obstante a menudo debe limitarse su uso clínico debido a que pueden causar efectos adversos como irritación gastroduodenal y ulceración, cuando se administra por vía oral (Puri and Sanghavi, 1992)

La administración tópica de fármacos puede evitar o disminuir las desventajas mencionadas en el párrafo anterior (Beetge et al., 2000). Entre los fármacos que pueden aplicarse en la piel para obtener una acción local se cuenta con antisépticos, antimicóticos y antiinflamatorios. En estos casos, el vehículo tiene una función importante en el mecanismo de liberación del fármaco y en este estudio la administración tópica fue la vía elegida para administrar el ibuprofeno. El estrato córneo con su estructura y composición, es el principal obstáculo que limita la permeación del ibuprofeno.

Se puede conceptualizar al estrato córneo como una barrera al paso o permeación de fármacos. Esta acción se explica porque la queratina totaliza la mitad de su peso, el resto se compone por lípidos y sustancias hidrosolubles. La penetración de fármacos a través del estrato córneo depende, de su grado de hidratación que es aproximadamente del 20%.

Para formular un preparado farmacéutico tópico se puede manipular la barrera de la piel, dirigir los fármacos a los tejidos viables sin emplear la vía oral o sistémica, o emplear la administración cutánea de un tratamiento sistémico como los sistemas de administración transdérmica, (véase figura 1).

Para incrementar la absorción percutánea de fármacos se han utilizado sustancias que mejoran la permeación o penetración. Estos agentes se distribuyen y particionan dentro de la piel e interactúan con sus constituyentes para inducir un incremento temporal y reversible en su permeabilidad (Mortazavi, 2003). La caracterización de promotores de la permeación ha sido el objetivo de muchas investigaciones. Algunos de los vehículos mencionados en la literatura incluyen alcoholes, glicoles, tensoactivos, pirrolidonas y terpenos. En este estudio se eligieron el α -limoneno y el l- mentol para mejorar la difusión de ibuprofeno a través de la piel y el Poloxámero (P-407) como base o vehículo principal debido a que presenta muy baja toxicidad y ningún efecto adverso. Este tensoactivo está, aprobado por la FDA para diferentes aplicaciones entre las que se encuentra la aplicación tópica. El P-407 es el tensoactivo que presenta mejores características para formular geles. Otros Poloxámeros requieren una concentración hasta el 90% para formar geles.

JUSTIFICACIÓN

Debido a las propiedades de barrera que presenta la piel sólo un número limitado de fármacos penetra el estrato córneo habiéndose previamente liberado del vehículo que los contiene (Barry, 1983). Es muy importante lograr la optimización de las formulaciones de administración tópica que faciliten la permeación de los fármacos que se aplican en la piel. Los componentes que integran las formulaciones pueden tener un impacto considerable en la velocidad de liberación del fármaco. Los investigadores que formulan estas formas farmacéuticas se enfrentan al reto que representa la selección adecuada de los ingredientes y la preparación de la formulación. Las formulaciones tópicas se componen de ingredientes terapéuticos con características polares y no polares y en su caso anfifilos. El desarrollo puede iniciar con la caracterización de diagramas binarios o ternarios que indiquen el comportamiento de las fases y su interacción fisicoquímica entre los componentes del sistema.

La piel representa un medio para la aplicación de fármacos que se administran para lograr efectos locales, regionales y sistémicos. Sin embargo el estrato córneo representa una barrera para la penetración de fármacos, debido a su composición y estructura. Se plantea entonces la necesidad de desarrollar técnicas para mejorar la biodisponibilidad de fármacos que puedan administrarse por vía tópica. En este trabajo se desarrollan fórmulas en geles y geles fluidos para favorecer la permeación de ibuprofeno con base en la optimización del binomio fármaco/vehículo a fin de mejorar la penetración. La modificación de las propiedades del estrato córneo mediante la acción de sustancias que actúan reversiblemente sobre su estructura es una de las opciones que se plantea en este trabajo. Se eligió al ibuprofeno dado que es un fármaco analgésico, Antiinflamatorio No Esteroidal (AINE) y antipirético, cuyo uso está limitado por varias reacciones adversas como: hemorragia e irritación gastrointestinal, se han reportado erupción, prurito, tinnitus, mareo, cefalea, ansiedad, meningitis aséptica y retención de líquidos. Los efectos hematológicos graves incluyen agranulocitosis y anemia aplásica; entre los efectos en el riñón se encuentran: insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial y síndrome nefrótico (Katzung, 1991).

Se postula que ciertos vehículos facilitan la permeación del ibuprofeno a través de la piel, en este trabajo se considera un vehículo base con P-407, con ibuprofeno al 5% y promotores de la permeación.

HIPÓTESIS

Es factible que la incorporación de ibuprofeno (5%) a una matriz de Poloxámero y conteniendo terpenos, pueda modificarse para que tenga mayor fluidez, y que dicho preparado genere un sistema de difusión *in vitro* superior al generado por el Poloxámero 407 solo en forma de gel.

OBJETIVOS

Objetivo General

- Desarrollar y definir una fórmula con ibuprofeno (5%) como principio activo y Poloxámero 407 como base del vehículo con propiedades de mayor fluidez y permeación del fármaco a través del estrato córneo, utilizando, adicionalmente, agentes que mejoren la permeación o difusión a través de la piel como, el l-mentol o el d-limoneno.

Objetivos Particulares

- Definir el marco teórico de los ingredientes.
- Realizar una caracterización reológica de los geles logrados.
- Modificar al agregar ingredientes adicionales, las propiedades de fluidez de los geles de Poloxámero 407- ibuprofeno.
- Evaluar, en celdas de flujo fijo y flujo continuo, las capacidades de difusión de los preparados de Poloxámero 407- ibuprofeno al 5%, a través de secciones de piel murina con o sin la inclusión de terpenos (l-mentol o d-limoneno) como promotores de la permeación.

1.0 LA PIEL

1.1 Anatomía y fisiología

La piel humana o de especies domésticas es una barrera compleja e impermeable, formada por tres capas: epidermis, dermis e hipodermis. La epidermis es una capa superficial sin irrigación sanguínea. La dermis contiene vasos sanguíneos y linfáticos, receptores sensitivos, folículos pilosos, glándulas sebáceas y glándulas sudoríparas que producen una secreción ácida que actúa como una solución protectora para impedir el crecimiento bacteriano sobre la piel. La hipodermis se forma de tejido adiposo y está compuesta por tejido conjuntivo laxo, que une de manera firme la dermis con los órganos adyacentes. El estrato córneo de la epidermis presenta una estructura de 10-15 capas de corneocitos y varía en espesor de aproximadamente 10-15 μm en estado seco a 40 μm al hidratarse, los corneocitos tienen un alto contenido de queratina y se encuentran en una matriz intercelular compuesta fundamentalmente de ceramidas de cadena larga, ácidos grasos libres, triglicéridos, colesterol, sulfato de colesterol y ésteres grasos de esteroides. El estrato córneo provee protección mecánica y química formando una barrera selectiva a la permeación de sustancias que en otros epitelios pueden absorberse y atravesar otras membranas biológicas (Heather, 2005; Rodríguez, 1998).

La difusión de un fármaco depende en gran medida de su tamaño molecular, estado de ionización, coeficiente de partición entre el fármaco-vehículo (donador), la piel (receptor) y obviamente del fármaco y el vehículo.

Una molécula de fármaco en contacto con la superficie de la piel puede permear por tres rutas potenciales: a través de los ductos sudoríparos, folículos pilosos y glándulas sebáceas o por el estrato córneo (véase figura 2).

La permeación de moléculas por el estrato córneo, puede llevarse a cabo por dos microvías, intracelular o transcelular, si el fármaco es liposoluble. Si el fármaco es soluble en agua, se transportan exclusivamente por la vía intercelular (véase figura 3) (Heather, 2005).

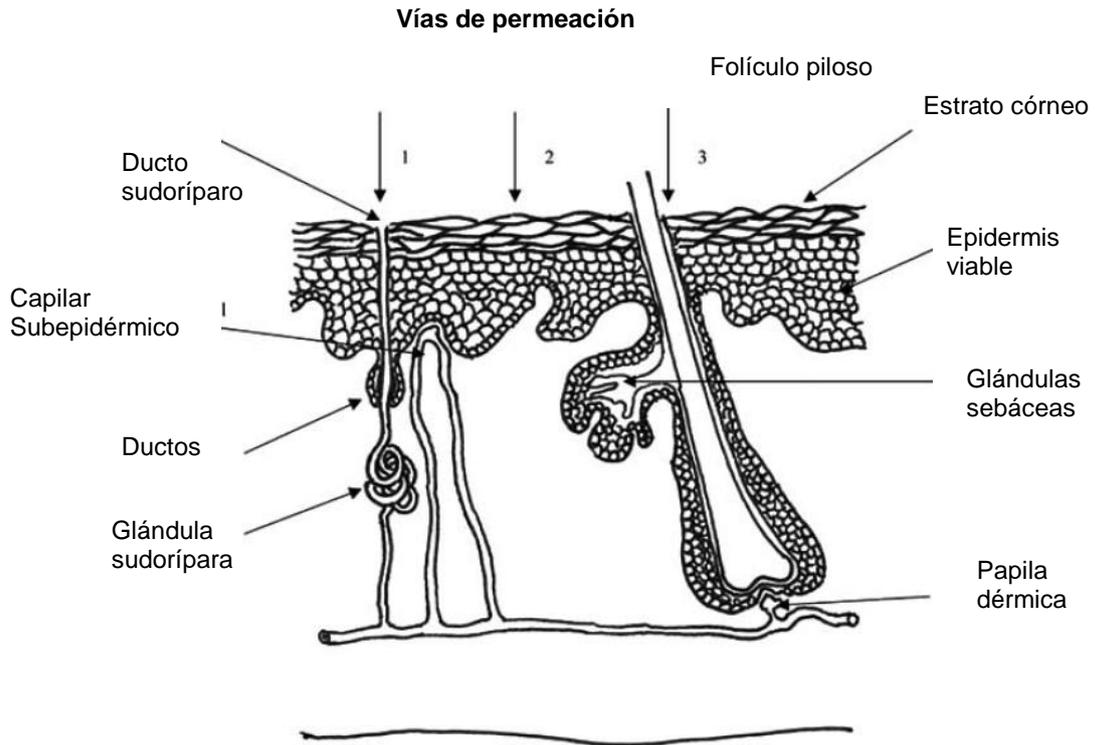


Figura 2. Diagrama de la estructura de la piel y de las vías de permeación del fármaco: 1) a través de los ductos sudoríparos, 2) a través del estrato córneo, 3) a través de los folículos pilosos. (Heather, 2005).

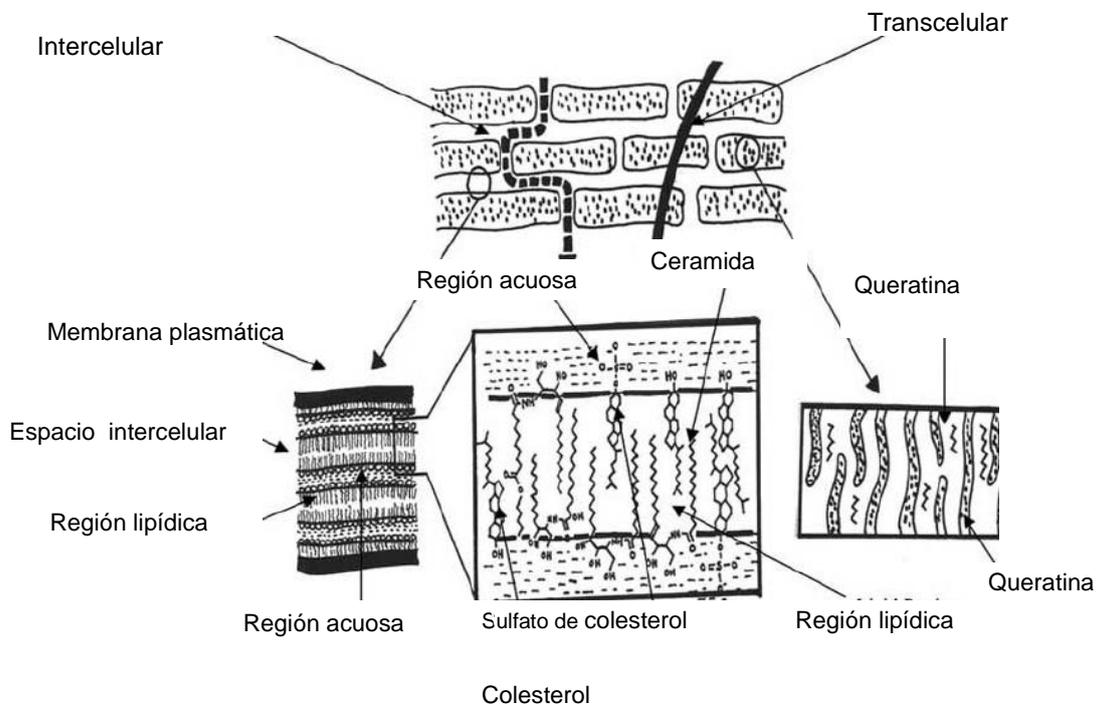


Figura 3. Representación del estrato córneo con sus dos posibles microvías de paso: 1) intercelular, 2) transcelular. (Heather, 2005)

La epidermis esta constituida por las siguientes capas:

Capa basal o germinativa: En esta capa se encuentran los melanocitos, células de forma estrellada cuyas prolongaciones se denominan dendritas. Son las responsables de la fabricación de la melanina, el pigmento que contribuye al color de la piel y la protege de los efectos negativos de los rayos UV. En esta capa también se encuentran células del sistema inmunológico (células de Langerhans) encargadas de presentar los antígenos a los linfocitos e iniciar así la respuesta inmune.

Capa espinosa: Se sitúa entre la basal y la capa granulosa, está constituida por varias hileras de células que representan otro estadio de evolución de las células basales. Estas se unen entre sí y con las de la capa basal constituyen un sólido “armazón”.

Capa granulosa: Está formada por elementos celulares aplanados que contienen gránulos de queratohialina.

Capa córnea: Está constituida por capas de células muertas denominadas corneocitos. Esta capa aparece en toda la piel, excepto en las mucosas (Walters, 2002).

La dermis (o corion), de 3-5 mm de espesor, consta de una matriz de tejido conjuntivo. Es un complicado sistema de fibras entrelazadas, proteínas, electrolitos (como el sodio o el potasio), glucosa y agua en el cual se sitúan una extensa variedad de tipos de células. En la dermis se encuentran también los agregados cutáneos, que son de dos tipos: córneos (vellos y uñas) y glandulares (glándulas sebáceas y glándulas sudoríparas). También se encuentran vasos sanguíneos y las terminaciones nerviosas. Los tipos de fibras que constituyen el armazón de la dermis y que dan lugar a la tersura, la flexibilidad y la elasticidad de la piel son: las fibras de colágeno, que son el principal componente; las fibras elásticas y las fibras de reticulita, que se disponen alrededor de los pelos, uñas, glándulas y vasos sanguíneos. Las células que forman principalmente la dermis se denominan fibroblastos,

encargados de producir las fibras de colágeno y elásticas. Existen además distintas células del sistema inmunológico (linfocitos, macrófagos, eosinófilos y mastocitos) presentes en número variable que dependen del estado fisiopatológico de la piel, aumentando cuando existe inflamación (Rodríguez, 1998).

La hipodermis (tejido subcutáneo) es la capa más profunda de la piel, también se llama tejido celular subcutáneo o panículo adiposo. Se halla constituida por gran multitud de adipocitos (células grasas) dispuestos en lóbulos y separados entre sí por fibras colágenas y elásticas. La grasa forma un tejido metabólico muy activo que además protege al organismo proporcionándole amortiguación y aislamiento térmico.

Es posible favorecer la penetración y permeación por la piel, con sustancias denominadas promotores de la permeación. La tendencia lógica en tecnología farmacéutica es el desarrollo de vehículos que favorezcan la permeación de los fármacos para asegurar un efecto óptimo en el sitio de acción teórico: músculo, ligamentos, tendones, etc. Por ejemplo, en sistemas dispersos como geles se emplean tensoactivos y promotores de la permeación y, al menos en teoría, se pueden diseñar formulaciones de administración tópica con fármacos que se liberen del vehículo y que difundan sin que el estrato córneo signifique una barrera infranqueable, ya que habitualmente su impermeabilidad relativa constituye el paso limitante (Heater, 2005).

1.2 Rutas de permeación de fármacos a través de la piel

Si se elimina el estrato córneo, el resto de la epidermis se comporta como cualquier otra capa mucosa, por ejemplo la sublingual, intestinal etc. De modo que el paso de los fármacos a través de esta estructura modificada se realiza, igual que en el caso de otras mucosas por difusión pasiva. Así, la principal barrera al paso de fármacos, se puede ubicar con precisión en el estrato córneo. Esta pequeña capa hace que el paso de los fármacos a través de la epidermis sea más lento que por otras mucosas y es común que un principio activo no pueda penetrar el estrato córneo por difusión, alcanzar el estrato germinativo,

llegar a la dermis y acceder a la circulación sistémica a partir de los capilares que irrigan esta zona y a otras estructuras como tendones, músculos etc. (Heather, 2005). No obstante, se han identificado mecanismos de permeación y aún de absorción de los fármacos que pueden penetrar a través de la piel, por la ruta denominada intercelular, que consiste en que el fármaco se desplace por el espacio lipídico intercelular que une las células constitutivas del estrato córneo. Este espacio se considera una vía tortuosa que representa menos del 1% del estrato córneo. Existe también la ruta transcelular (intracelular) que implica la partición de la molécula entre compartimientos hidrofílicos y lipofílicos y la matriz intercelular casi impenetrable de los corneocitos (formada de queratina y queratohialina). La ruta transcelular (intracelular) requiere atravesar las membranas córneas y los lípidos que impregnan la queratina. También se ha descrito la ruta transpendicular a través de los folículos pilosos, glándulas sebáceas y a través de los conductos y glándulas sudoríparas (Walters, 2002).

En patologías de origen local, se requiere de permeación en la piel pero de mínima absorción (corticosteroides) para un efecto sistémico; los parches de nicotina, de estrógenos y de fentanilo para el control del dolor. Hay fármacos que no requieren absorción y muy poca permeación como los que requieren efecto en la superficie de la piel: como, filtros solares y agentes antiinfecciosos. Un grupo adicional son los fármacos cuyos tejidos blanco están más profundos, como los antiinflamatorios no esteroideos de uso en inflamación muscular. Para estos últimos no se desea absorción pero sí una notable permeación (Shah *et al.*, 1993, García, 2004).

2.0 DIFUSIÓN A TRAVÉS DE MEMBRANAS

El concepto de difusión se define como el proceso de transferencia de masa causada por el movimiento molecular al azar (Patrick and Sinko, 2006). Un gradiente en el potencial químico de las moléculas que difunden es el impulso para que ocurra la transferencia de masa.

Hay varias rutas por las que un soluto o disolvente puede atravesar una membrana física o biológica. El primer ejemplo es el paso a través de una membrana polimérica: el paso de la materia a través de esta barrera sólida puede ocurrir por permeación molecular simple o por el movimiento a través de los poros y canales. La difusión molecular o permeación a través de un medio no poroso depende de la solubilidad de las moléculas que permean en el seno de la membrana. Un segundo ejemplo podría involucrar el paso de una sustancia a través de los poros de una membrana cubiertos con disolvente (agua), influenciado por el tamaño de las moléculas que penetran, así como el diámetro y forma de los poros. En el caso de una molécula con grupos predominantemente hidrofílicos como una molécula de esteroide sustituida con grupos hidrofílicos, el transporte predominante se realiza a través de los folículos pilosos, ductos sebáceos y glándulas sudoríparas de la epidermis. En función del tamaño y forma de las moléculas que difunden por una membrana, por ejemplo de celulosa, éstas pueden pasar a través de los poros que forman las cadenas traslapadas del polímero de la membrana o se disuelve en la matriz del polímero y pasan por difusión simple. (Doménech, *et al.*, 2001).

Una membrana celular típica tiene alrededor de 5 nm de grosor y si se asume que un fármaco difundirá dentro de una célula a una velocidad de 500 000 nm /min (Patrick and Sinko, 2006) entonces al fármaco tomará solamente una fracción de segundo para entrar a la célula. Por otro lado, la biomembrana mas gruesa es la piel, tiene 3000 nm de grosor, entonces la velocidad de difusión por la piel será 600 veces más lenta para la misma molécula debido a que el recorrido es más largo (Sinko, 2006).

El tiempo en que tarda en aparecer el fármaco del otro lado de la piel es el denominado "lag" time o tiempo de retraso. Si medimos la masa acumulada de

difusor, m , que pasa por unidad de área a través de la membrana en función del tiempo, obtenemos la gráfica que se muestra en la figura 4. Hacia los tiempos largos la curva se asemeja a una línea recta y, a partir de las pendientes se obtiene el flujo estable dm/dt

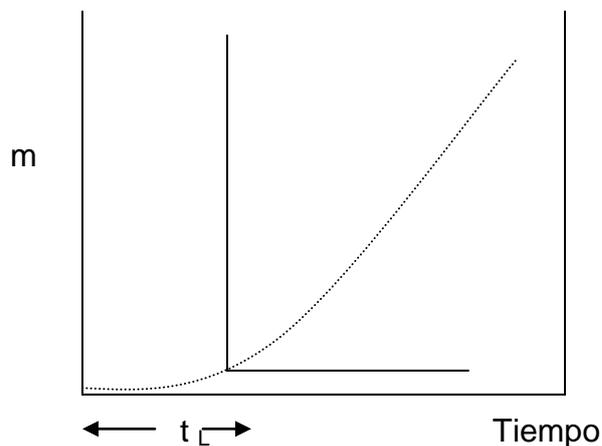


Figura 4. Evolución temporal de la absorción m de la cantidad acumulada de sustancia que atraviesa la unidad de área de la membrana, en función de tiempo. El estado estacionario se consigue con la extrapolación de la porción lineal al eje del tiempo (t_L).

2.1 Estado de equilibrio estacionario

La transferencia de masa es el movimiento de moléculas en respuesta a un impulso. La transferencia de masa por convección y por difusión son fenómenos importantes en el área farmacéutica. La transferencia de masa por difusión es el objetivo de este apartado.

Difusión es un proceso que conduce de una distribución desigual a una igual de moléculas. Un gradiente en el potencial químico de las moléculas que difunden es el impulso para que ocurra el transporte.

2.2 Bases de la termodinámica en la transferencia de masa

Considérese un sistema aislado que en el equilibrio; consta de dos secciones separadas por una membrana imaginaria. La temperatura t , la presión p y el potencial químico μ de cada una de las dos especies A y B son iguales en las dos secciones (véase figura 5). El sistema permanecerá así por tiempo indefinido siempre y cuando no sea perturbado. Si el potencial químico de una de las especies, A por ejemplo se incrementa en la sección I de tal modo que $\mu_{A, I} > \mu_{A, II}$. Entonces, debido a que el potencial químico de A está relacionado con su concentración, y con la temperatura, esta perturbación del sistema puede ser alcanzada mediante el incremento en la concentración de A en la sección I. El sistema responderá a esta perturbación estableciendo un nuevo equilibrio termodinámico. El equilibrio también puede reestablecerse mediante la alteración de cualquiera de las tres variables del sistema (T , P ó μ).

Si no alteramos T y P , y si la membrana que separa las dos secciones permite el paso de las moléculas de A, el equilibrio será restablecido por el movimiento de las moléculas de A de la sección I a la sección II hasta que el potencial químico de las dos secciones sea otra vez igual. El movimiento de masa en respuesta al gradiente en el potencial químico como resultado del movimiento molecular al azar (movimiento Browniano), es llamado difusión. Las bases termodinámicas para la difusión se describen en función de los potenciales químicos, puesto que el potencial químico de un soluto μ_i es función de su actividad a_i (definida como el producto de su coeficiente de actividad γ_i , y concentración C_i ; $a_i = \gamma_i C_i$). Los coeficientes de actividad se desprecian bajo la hipótesis de que éste es un sistema ideal. y en una solución ideal a dilución infinita no hay interacciones entre componentes, y es simple describirlos mediante la concentración. Desde el punto de vista experimental ésta es una variable más práctica (Florence, and Attwood, 1998; Sinko, 2006; Walters, 2002).

Sección I	Sección II
T_I	T_{II}

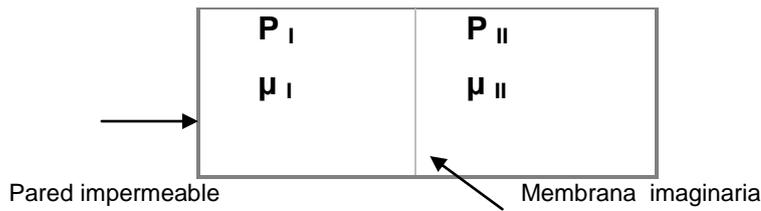


Figura 5. Sistema aislado de dos secciones separadas, con una membrana permeable imaginaria. En el equilibrio, T , P y μ de cada especie son iguales.

2.3 Ley de difusión de Fick

La ecuación de la conducción de calor desarrollada por Fourier en 1822, (Sinko, 2006), se aplica a la transferencia de masa en el proceso de difusión en los sistemas farmacéuticos. La cantidad, de material que fluye a través de una sección transversal unitaria de la barrera por unidad de tiempo, se denomina flujo.

$$J = \frac{dM}{S \cdot dt} \quad \text{ecuación 2.1}$$

Donde M , es la cantidad de material, S es la sección transversal, t el tiempo y J es el flujo.

El flujo es proporcional al gradiente de concentración, dC/dx .

$$J = -D \frac{dC}{dx} \quad \text{ecuación 2.2}$$

Donde D , es el coeficiente de difusión de la sustancia que penetra (difusante) en cm^2/seg . C , es la concentración en g/cm^3 , y x , es la distancia en cm perpendicular a la superficie de la barrera. En la ecuación 2.1 la masa M , está dada en gramos, el área superficial de la barrera, S , en cm^2 , y el tiempo, t , en segundos. Las unidades de J son $\text{gcm}^{-2}\text{seg}^{-1}$, el tiempo en segundos. El signo negativo de la ecuación 2.2 significa que la difusión ocurre en la dirección en que disminuye la concentración del difusante, de manera que el flujo siempre es una cantidad positiva. La difusión se detiene cuando no existe gradiente de concentración ($\frac{dC}{dx} = 0$). El coeficiente de difusión o difusividad (D) depende de la concentración, temperatura, presión, propiedades del disolvente y naturaleza

química del difusante. Por lo tanto, D es denominado más correctamente como el coeficiente de difusión. La ecuación 2.2 es la primera ley de Fick.

La segunda ley de Fick, es una ecuación para el transporte de masa que hace énfasis en el cambio en la concentración con el tiempo en una región particular, es proporcional al cambio en el gradiente de concentración a ese punto en el sistema y se describe mediante la ecuación:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} \quad \text{ecuación 2.3}$$

La ecuación representa la difusión en la dirección x. Para expresar el cambio de concentración del difusante en tres dimensiones la ecuación 2.3 se escribe:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \left(\frac{\partial^2 C}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 C}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 C}{\partial z^2} \right) \quad \text{ecuación 2.4}$$

Esta ecuación no se emplea típicamente en problemas de difusión de índole farmacéutico. En la mayoría de los casos es suficiente describir el movimiento en una sola dirección (Sinko, 2006)

A partir de la primera ley de Fick, se obtiene el flujo o velocidad de difusión por unidad de área en el estado de equilibrio de flujo estacionario.

En los experimentos de difusión, la solución del compartimiento receptor es constantemente removida y reemplazada con solución nueva para mantener la concentración del difusante a un nivel bajo (condiciones sink). La concentración del difusante se elevará en el compartimiento receptor hasta que el sistema alcance el equilibrio, después de un determinado tiempo las concentraciones del difusante en el receptor y en el donador serán constantes con respecto al tiempo (obviamente no son las mismas en cada compartimiento), la velocidad de cambio en la concentración, dC/dt , será cero y de acuerdo a la segunda ley de Fick.

$$\frac{dC}{dt} = D \frac{d^2C}{dx^2} = 0 \quad \text{ecuación 2.5}$$

De la ecuación 2.5, se deduce que D no es igual a cero, entonces $\frac{d^2C}{dx^2} = 0$, cuando una segunda derivada como ésta es igual a cero se concluye que no hay cambio en dC/dx, en otras palabras el gradiente de concentración a través de la membrana, dC/dx, es constante, significa una relación lineal entre la concentración, C, y la distancia x.

Tiempo de retraso, t_L (lag time)

El tiempo requerido para que un penetrante establezca un gradiente de concentración uniforme entre la membrana que separa el compartimiento del donador y el del receptor (tiempo que tarda el soluto en saturar la membrana y alcanzar un régimen estacionario de difusión). Cuando se extrapola la línea del estado estacionario en el eje del tiempo, el punto de intersección es conocido como el tiempo de retraso (o de latencia de difusión), t_L (Doménech, 2001).

2.4 Estudios de difusión *in vitro*

Los estudios de difusión *in vitro* se realizan con la finalidad de evaluar y predecir el nivel de permeación del fármaco a través de la piel y la velocidad del proceso. En algunos casos se emplean celdas de difusión y el fármaco en la forma farmacéutica. La celda de Franz ha sido empleada en la mayoría de los trabajos publicados sobre difusión y puede considerarse como la técnica de referencia para este tipo de estudios (Park, 2000). En la difusión del fármaco puede influir el compartimiento receptor, su temperatura y velocidad de agitación, el medio receptor y el tipo y la naturaleza de la membrana empleada. Estos estudios se realizan empleando modelos de piel de animales, debido a los problemas relacionados con la piel humana: la variabilidad de la respuesta de acuerdo al sitio y al sujeto, y la dificultad para obtenerla. Los principales modelos animales emplean ratones lampiños, cobayos, ratas y conejos. A pesar de que la piel de los mamíferos varía ampliamente en cuanto a las propiedades de estrato córneo y el número de anexos cutáneos, aún con esta premisa la piel procedente de animales de experimentación es más fácil de

obtener que la humana y se puede controlar la edad, peso y sexo. La piel humana se obtiene comercialmente congelada y esto representa una desventaja.

A partir de las consideraciones anteriores, se asume que es factible emplear modelos *in vitro* para estudiar la liberación del fármaco desde la forma farmacéutica así como su difusión a través de modelos de membranas, con el objeto de simular o de correlacionar los resultados *in vitro* con el comportamiento *in vivo*.

Las correlaciones *in vitro-in vivo* son una de las principales herramientas para el desarrollo de formas farmacéuticas y muchos investigadores están trabajando en este campo (Djordjevic, 2003; Zhao and Singh, 2000).

2.5 Estudios de liberación *in vitro*

En los estudios de liberación de fármacos por disolución *in vitro*, el objetivo es determinar la cantidad de fármaco liberado por el sistema, la cinética de liberación a través de un modelo y el comportamiento biofarmacéutico *in vitro* del sistema.

Las pruebas de disolución más empleadas son las siguientes:

(a) Método de paleta sobre disco (FEUM, USP y Farmacopea Europea)

Para llevar a cabo este método se utiliza la paleta o propela y un vaso cilíndrico con tapa como se muestra en la figura 6 (a) , los detalles de la prueba se describen en el ensayo de disolución de formas sólidas, MGA 0291, de la prueba de disolución descrita en la FEUM, (FEUM, 2004) con la incorporación de un disco formado por una red de malla de acero inoxidable de apertura 125 μm , destinado a sostener el parche transdérmico en el fondo del vaso y diseñado de modo que el volumen muerto en dicho fondo se reduzca al mínimo. El disco mantiene el parche transdérmico plano, con la superficie de liberación hacia arriba y paralela al borde inferior de la paleta. Durante la prueba el borde inferior de la paleta se mantiene una distancia de la superficie del disco de 25 ± 2 mm entre la paleta y la superficie del disco. Este sistema

sólo es apropiado para parches que pueden ser cortados (sistemas matriciales) porque el parche no debe sobrepasar los bordes del disco.

(b) Método de celda (Farmacopea Europea y FEUM)

Para realizar este método se emplea la paleta y el vaso del equipo descrito en el ensayo de disolución de formas sólidas, como se muestra en la figura 6 (b), los detalles de la prueba se describen en el método general de análisis, MGA 0291, de la prueba de disolución, descrito en la FEUM (FEUM, 2004) con la incorporación de una celda de extracción, realizada con materiales químicamente inertes, que consta de un soporte, una cubierta y si es necesario una membrana situada con el parche a examinar, para aislarlo del medio. La parte central del soporte forma una cavidad con una profundidad de 2.6 mm y un diámetro definido. La cubierta tiene una abertura central con un diámetro seleccionado de acuerdo al soporte empleado o el tamaño del parche a ser examinado. Se puede insertar una membrana entre el soporte y la cubierta y esta última se mantiene en su lugar mediante nueces de laboratorio. La celda de extracción se introduce en el fondo del vaso y durante la prueba se mantiene a una distancia de 25 ± 2 mm entre la paleta y la superficie del disco. Este método de celda puede ser empleado con todas las formulaciones cutáneas. En el caso de cremas, ungüentos o geles, se emplea una membrana para aislar la forma farmacéutica del medio. Debido al diseño del aparato empleado una gran área está inmersa en un gran volumen. Las membranas usadas son membranas artificiales de porosidades diferentes.

(c) Método del cilindro rotatorio (USP y EP, FEUM)

Para realizar este método se emplea el equipo 1 o 2 descrito en el ensayo de disolución de formas sólidas, como se muestra en la figura 6 (c) , los detalles de la prueba se describen en el método general de análisis, MGA 0291, de la prueba de disolución, descrito en la FEUM (FEUM, 2004), sustituyendo la canastilla o la paleta y el eje por un agitador cilíndrico de acero inoxidable. El parche se coloca sobre el cilindro, con un adhesivo apropiado y al comienzo de la prueba, de manera que la superficie de liberación esté en contacto con el medio de disolución. La distancia entre el fondo interior del vaso y el cilindro se mantiene a 25 ± 2 mm durante la prueba. Este método es apropiado para todos

los tipos y formas de los parches (sistema matricial, sistema de membrana) y toda la superficie queda expuesta al medio de disolución.

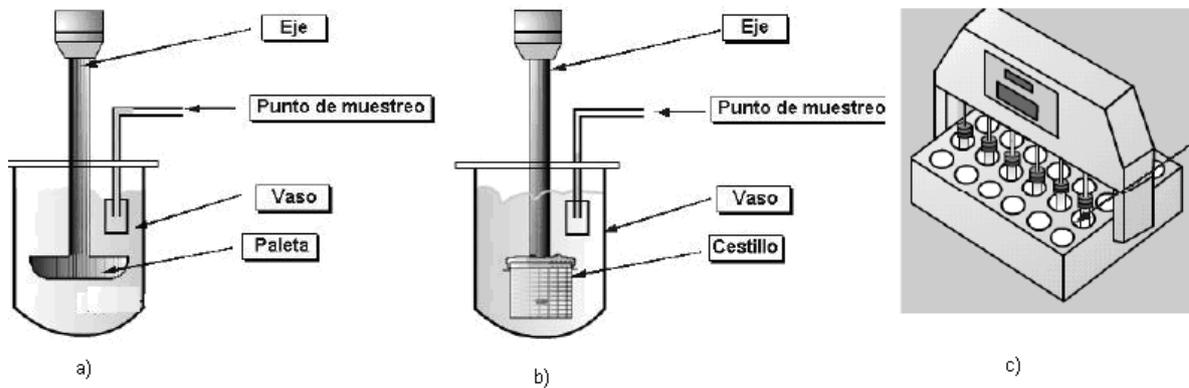


Figura 6. Equipos empleados en las pruebas de disolución: a) método de paleta, b) método de celda, c) cilindros rotatorios

Independiente del método empleado, se retiran muestras a intervalos determinados y la liberación del fármaco se cuantifica mediante una técnica analítica apropiada. Estos estudios permiten determinar el porcentaje o la cantidad de fármaco liberado en función del tiempo y por unidad de superficie.

3.0 PROMOTORES DE PERMEACIÓN

Los promotores de permeación en piel son sustancias que aumentan la partición y difusión de agentes activos hacia y a través de la barrera de permeabilidad (capa córnea en el caso de la piel), pero deben ser químicamente estables, farmacológicamente inertes y de acción rápida y reversible (Barry, 1983). Algunos de los compuestos que se han estudiado en los últimos años y que se reconocen como capaces de aumentar la permeación de los fármacos son la Azona[®], el Transcutol[®] (carbitol o monoetil éter de dietilen glicol), el propilenglicol, el *d*-limoneno, los tensoactivos y los ácidos biliares, entre otros (Doménech, 2001). Estos compuestos actúan como promotores de permeación en piel porque incrementan la fluidez de las bicapas lipídicas, extraen lípidos intercelulares, interactúan con los componentes proteicos, alteran la barrera enzimática, amplían la actividad termodinámica del soluto y/o aumentan la hidratación del estrato córneo (Rodríguez, 1998). Por su parte los tensoactivos son capaces de modificar las características de permeabilidad de varias membranas biológicas, incluyendo la piel (Florence, *et al.*, 1984) y pueden mejorar la permeación de fármacos presentes en la formulación, (Doménech, 2001): Su acción promotora se debe a la distorsión de la estructura lipídica ordenada que rodea los corneocitos, incrementando la difusión intercelular y la interacción con proteínas celulares, y promoviendo la permeación del fármaco por el estrato córneo, vía transcelular. Los promotores de la permeación se agrupan por grupos químicos que actúan sobre estructuras concretas de la piel.

(a) Ácidos grasos y n-alcanoles

La acción promotora de los ácidos grasos, de cadenas de 10 a 18 carbonos, depende de la longitud de la cadena alquílica y también del número, posición y configuración de los dobles enlaces.

(b) N-alquilazacicloheptanonas

Son lactamas con seis carbonos y con un radical alifático de longitud variable, la eficacia depende de la longitud de la cadena alquílica. Tras su aplicación en el estrato córneo se detectan cambios estructurales cuya intensidad es función

de la longitud de la cadena alquílica. Para la administración de fármacos hidrofílicos se alcanza un máximo de eficacia para la molécula de una cadena de 12 carbonos. Para fármacos lipofílicos el máximo se alcanza para longitudes mayores del radical alifático. La cadena alquílica de 12 carbonos es similar a la del colesterol, por lo que posiblemente actúe distorsionando las uniones ceramida-colesterol o colesterol-colesterol. Es por ello que el homólogo C-12 laurocapram (Azona®) tiene mayor aplicación como promotor.

(c) N-alquil pirrolidonas

La acción de esta amida N-di-substituida se debe a que es capaz de retener varias moléculas de agua. Las pirrolidonas interaccionan con la queratina en el estrato córneo y con los lípidos en la estructura de la piel, ejemplos son la N-metilpirrolidona y N-laurilpirrolidona.

(d) Tensoactivos

Los tensoactivos se utilizan como agentes estabilizantes en formulaciones farmacéuticas tópicas. El grado al cual la piel humana debe exponerse a estos agentes es aún cuestionable por el grado de irritación que causa su administración (López, 2000). Se conoce que los tensoactivos afectan la permeabilidad de varias membranas biológicas incluyendo la de la piel (Florence *et al.*, 1984). Por esta razón pueden mejorar la permeación de otros compuestos presentes en la formulación. Los tensoactivos no iónicos son los de menor toxicidad y potencial irritante, por ello son los mejores candidatos (Walters, 1990). La porción hidrofóbica de los tensoactivos no iónicos consiste de cadenas acil o alquil unidas a grupos polares que en el caso de tensoactivos no iónicos se trata de cadenas polioxietilenadas (Mortazavi, 2003).

(e) Terpenoides

Los terpenoides actúan sobre las estructuras lipídicas de la región intercelular del estrato córneo. Presentan un efecto fluidificante que es más notorio para los terpenoides más hidrófobos como el *d*-limoneno. Sin embargo el efecto de cada terpenoide se manifiesta en función de su lipofilia particular. Su acción es reversible y después de un lavado se recuperan los valores iniciales de permeabilidad de la piel (Kunta, *et al.*, 1997)

(f) Alcoholes hidrófilos: etanol y polioles

Los alcoholes primarios de cadena corta como el etanol, se han empleado en formulaciones de administración transdérmica debido a que muestran una notable acción promotora. La presencia de etanol en soluciones hidroalcohólicas a elevadas concentraciones (75-95%) disminuye el coeficiente de reparto del fármaco entre la solución donadora y el estrato córneo, por lo que puede disminuir su permeabilidad intrínseca. Sin embargo, el flujo relativo que se obtiene experimentalmente con una solución etanólica del fármaco resulta generalmente mayor que el de una solución acuosa, al incrementarse la solubilidad del fármaco en la solución y, por lo tanto, el gradiente de concentración a través de la piel (Kikuchi *et al.*, 1992).

(g) Sulfóxidos

Los alquilsulfóxidos son promotores que actúan directamente sobre un sustrato hidrofílico. Son eficaces en el caso de moléculas polares o no polares con escasa permeabilidad y su utilidad es limitada en compuestos más hidrófobos. Los sulfóxidos son formadores de puentes de hidrógeno e interactúan con las proteínas sustituyendo al agua. Su acción promotora se debe a que inducen cambios conformacionales reversibles en la queratina que pasa de la forma α -helicoidal a la forma β (planar) y estas modificaciones se revierten al rehidratar el tejido. Estos cambios pueden perturbar la estructura lipídica colindante, creando vías adicionales de permeación (Doménech, 2001).

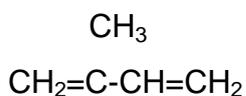
3.1 Terpenoides

Con el nombre de terpenoides se conoce a un grupo importante de sustancias que pueden ser de origen vegetal, fúngico y protista, entre otros. La mayoría de éstos tienen esqueletos de carbono de diez, quince, veinte o treinta átomos y se clasifican en la siguiente forma:

NO. DE ATOMOS DE CARBONO	NO. UNIDADES DE ISOPRENO	TIPO
5	1	Hemiterpenoides
10	2	Monoterpenoides
15	3	Sesquiterpenoides
20	4	Diterpenoides
25	5	Sesterpenoides
30	6	Triterpenoides
40	8	Tetraterpenoides
C _{5n}	N	Politerpenoides

Fuente: Curso Teórico de Farmacognosia, Dra Rachel Mata Essayag. Depto de Farmacia Facultad de Química, UNAM.

Puede considerarse que los terpenoides, están contruidos por dos o más unidades de cinco-carbonos conocidos como *unidades de isopreno*. El isopreno es el 2-metil -1,3-butadieno. El isopreno puede representarse en la forma.



La identificación de la unidad de isopreno como componente de la estructura de los terpenoides ha sido de gran utilidad en la elucidación de sus estructuras. En muchos terpenoides, las unidades de isopreno están enlazadas en anillos y en otros contienen oxígeno, ejemplo limoneno y mentol.

Los constituyentes más importantes de los aceites esenciales son los terpenoides. Los aceites esenciales son mezclas complejas, normalmente líquidas y volátiles. Son los responsables del olor de las plantas. Se obtienen a partir de una materia prima vegetal, por arrastre con vapor o por destilación seca, entre otros métodos (Devore, 1999).

Entre las principales acciones debidas a la presencia de aceites esenciales destacan: antiséptica, antiespasmódica, expectorante y carminativa (Kikuchi K., and Takayama, 1992).

La acción de los terpenos como promotores de la permeación, se centra sobre las estructuras lipídicas de la región intercelular del estrato córneo. Presentan un efecto fluidificante que se hace más notorio para los terpenos más hidrófobos como el *d*-limoneno. Los terpenos incrementan la difusión desarticulando la estructura de los lípidos del estrato córneo.

Monoterpenoides

d-limoneno

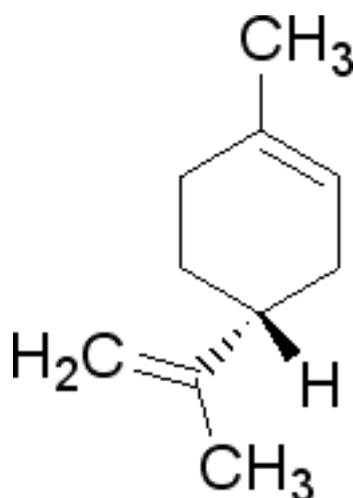


Figura 7. Fórmula estructural del *d*-limoneno (CAS 5989275).

Propiedades del d-limoneno

Fórmula Molecular: C₁₀H₁₆, Peso Molecular: 136.26 g/mol (White, 1981)

Rotación óptica: $[\alpha]_D^{20} +115.5 \pm 1^\circ (c = 10\% \text{ en etanol})$

Fórmula Química, 1-metyl-4-prop-1-en-2-y l-cyclohexeno (IUPAC).

Líquido con olor a limón, se presenta en tres formas, dextrógira, levógira y racémica, se extrae de la cáscara de la naranja, limón, mandarina y lima. Aprobado por la FDA como aditivo en alimentos, como saborizante, para uso farmacéutico en lociones tópicas como d-limoneno hasta en un 10 % (FDA, 2007).

El limoneno posee un carbono quiral, por lo que las formas (+) o (-) se presentan de manera natural. Los árboles de naranja poseen uno de estos enantiómeros (García, 2002)

Dextro limoneno, (R)-(+)-limoneno, *d*-limoneno: líquido insoluble en agua, punto de ebullición de 176 °C, puede oxidarse lentamente en presencia de aire.

Dosis letal 50 (DL₅₀) en piel de conejo es mayor a 5000 mg/Kg.

El *d*-limoneno presenta un efecto fluidificante de las estructuras lipídicas del estrato córneo.

I-mentol

Figura 8. Fórmula estructural del I - Mentol (CAS 2216-51-5).

Propiedades del 1-mentol.

Formula Molecular: C₁₀H₂₀O, peso molecular: 156.27 (White, 1981, Fluka 3660)

Rotación óptica: $[\alpha]_D^{20} - 50 \pm 1^\circ (c = 10\% \text{ en etanol})$

Los mentoles comprenden los isómeros *d*-mentol y *l*-mentol.

levo-Mentol, (-)-mentol : *l*-mentol, Cristales blancos con olor a menta, ligeramente soluble en agua, soluble en etanol, punto de fusión 41-43 °C.

Toxicología: levo-Mentol: Oral (rata) LD 50: 3300 mg/kg; Piel (conejo) LD50:> 5mg/kg.

El mecanismo del mentol como promotor de la permeación, podría involucrar en primer término su distribución en el espacio intercelular del estrato córneo y el posible desorden reversible de los lípidos intercelulares (Kunta *et-al.*, 1997).

3.2 Mejoramiento de permeación a través de la piel por modificación del estrato córneo.

De acuerdo con Heather (Heather, 2005) la actividad mejoradora de la permeación puede ser expresada en términos de una proporción de mejoración (RM):

$$RM = \frac{\text{Coeficiente de permeabilidad del fármaco después del tratamiento con el promotor}}{\text{Coeficiente de permeabilidad del fármaco antes del tratamiento con el promotor}}$$

La teoría de Barry (Barry, 1983), por sus siglas en inglés LPP (Lipid Protein Partition) describe los mecanismos por los cuales los promotores afectan la permeación de la piel, estos son:

- Desorden de la estructura de la bicapa lipídica
- Interacción con las proteínas intracelulares del estrato córneo
- Mejora en la partición del fármaco, co-mejorador ó cosolvente en el estrato córneo.

(a) Hidratación

El agua incrementa la permeación en la piel de permeantes hidrofílicos y lipofílicos, mediante una modificación de la partición del vehículo dentro de la membrana. De esta forma se incrementa la hidratación de la piel al dilatar y abrir la estructura del estrato córneo conduciendo a un incremento en la permeación. La hidratación puede incrementarse mediante la oclusión con: parafinas, aceites y ceras, emulsiones w/o, que evitan pérdida de agua transepidermal (Barry, 1987).

(b) Fluidificación y desorden de lípidos por promotores de la permeación

Azona, dimetilsulfóxido, alcoholes, ácidos grasos y terpenos incrementan la permeabilidad del estrato córneo por desorden de su estructura lipídica. El coeficiente de difusión D del fármaco, en la ecuación 3.1 se incrementa debido a que las moléculas del mejorador forman microcavidades con las bicapas de los lípidos y se incrementa la fracción volumétrica libre.

$$\frac{dm}{dt} = J = \frac{DCoP}{h} \quad \text{ecuación 3.1}$$

En la ecuación anterior:

J = flujo

D = coeficiente de difusión de fármaco en el estrato córneo (EC)

h = grosor de membrana

P = coeficiente de partición entre EC, vehículo

Co = concentración de fármaco.

En algunos casos los promotores penetran entre los lípidos y se mezclan homogéneamente con ellos: En otros casos como el del ácido oleico y algunos terpenoides a concentraciones elevadas, crean poros permeables que proveen menos resistencia a moléculas polares. Estos efectos se cuantifican midiendo la temperatura de transición de fases por medio de calorimetría diferencial de barrido, por sus siglas en inglés (DSC). Esta clase de promotores de la permeación tienen un grupo polar (cabeza) con una cadena alquílica larga y son efectivos para permeantes (fármacos) hidrofílicos, aunque también se ha reportado que incrementan la liberación de permeantes lipofílicos (Heather, 2005)

(c) Interacción con Queratina

De manera adicional a su efecto sobre los lípidos del estrato córneo, sustancias como DMSO, urea y tensoactivos también interactúan con la queratina en los corneocitos. Se ha planteado que la permeación de un tensoactivo dentro de la matriz intracelular del estrato córneo seguida de la interacción y el enlace con los filamentos de queratina desordenan los corneocitos, lo cual causa un incremento en el coeficiente de difusión y en la permeabilidad. Sin embargo algunos estudios con tensoactivos plantean una relación cercana entre el mejoramiento de la permeación y la fluidificación de la bicapa lipídica. Esto sugiere que la lamela lipídica del estrato córneo en lugar de la queratina de los corneocitos es el principal sitio de acción (Benson, 2005).

(d) Incremento en la partición y solubilidad del estrato córneo

Disolventes como etanol, propilen glicol, Transcutol® y N metilpirrolidona, incrementan la partición del permeante y la solubilidad en el estrato córneo, por lo que se incrementa P en la ecuación 3.1. Walters, define el parámetro de solubilidad como la energía para mover a una molécula de su solución

(Walters, 2002). Un disolvente capaz de modificar el parámetro de solubilidad (δ) de la piel cercano al del permeante incrementará la solubilidad del permeante en el estrato córneo y el flujo (J). El parámetro de solubilidad (δ) de los lípidos de la piel es aproximadamente $10 \text{ (cal/cm}^3)^{1/2}$, por lo tanto un permeante con un parámetro de solubilidad (δ) significativamente diferente de 10, un disolvente capaz de distribuirse con el estrato córneo y alterar el parámetro de solubilidad cercano al del permeante incrementará el flujo.

Esto se ha demostrado por el incremento en la permeabilidad de metronidazol ($\delta = 13.5$) en presencia de propilen glicol ($\delta = 14.8$) (Barry, 1987; Heather, 2005).

(e) Mecanismos combinados

Se han encontrado efectos sinérgicos con combinaciones de Azona y transcutol, ácido oléico, terpenos y N metilpirrolidona con propilen glicol. En estos casos el promotor y el disolvente actúan por diferentes mecanismos. Cosolventes como propilen glicol actúan incrementando la concentración del permeante y del mejorador de la permeación en el estrato córneo. De manera adicional el efecto de fluidificación de los lípidos del mejorador incrementa el volumen libre de la bicapa de lípidos y facilita la partición tanto del permeante como del disolvente.

4.0 REOLOGÍA

La reología, es la ciencia del flujo y la deformación de la materia (Barnes, 1989). Los materiales, se pueden clasificar de acuerdo a su estado de agregación en sólidos, líquidos y gases. En estos tres estados encontramos dos tipos de comportamiento: el elástico (para el caso de sólidos) y el viscoso (para líquidos y gases). Es esencial tener un conocimiento de las propiedades reológicas de los materiales farmacéuticos para preparar, desarrollar, valorar y utilizar las formas farmacéuticas.

4.1 Consideraciones generales

La deformación que sufre un material elástico al momento en que se aplica un esfuerzo sobre éste, se describe por medio de la ecuación:

$$\sigma = G' \cdot \gamma$$

Donde γ es la deformación, G el módulo elástico y σ el esfuerzo. Para los líquidos la ecuación constitutiva más simple es la ley de viscosidad de Newton: el esfuerzo es proporcional a la rapidez de deformación.

$$\sigma = \eta \frac{d\gamma}{dt}$$

En esta ecuación la viscosidad Newtoniana η es la constante de proporcionalidad. Los materiales que no se comportan como sólidos de Hooke o líquidos Newtonianos, presentan propiedades intermedias que se denominan viscoelásticas. Si la muestra se somete a una deformación de pequeña amplitud y se mide el esfuerzo que hace el fluido, según el desfase entre la deformación aplicada y el esfuerzo medido:

Deformación aplicada $\gamma = \gamma_0 \cos \omega t$

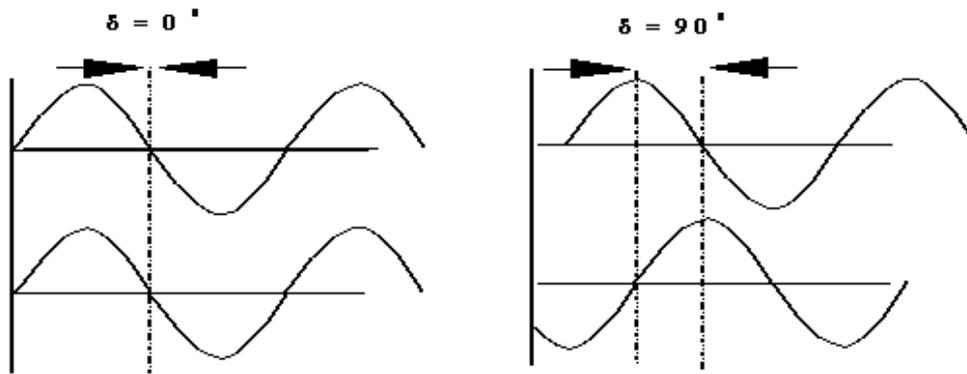
Esfuerzo medido $\sigma = \sigma_0 \cos(\omega t + \delta)$

$\delta = 0^\circ$ Sólido elástico (sólido de Hooke)

$\delta = 90^\circ$ Fluido viscoso (líquido de Newton)

$0 < \delta < 90$ Fluido viscoelástico

Angulo de fase: δ



100 % elástico
Sólido ideal

100 % viscoso
Líquido Newtoniano

Al someter un material a un esfuerzo sinusoidal de pequeña amplitud σ_0 y a una determinada frecuencia, la deformación provocada oscila también sinusoidalmente a la misma frecuencia que el esfuerzo, pero con un desfase respecto al mismo y una amplitud γ_0

Tanto el esfuerzo como la deformación dependen del tiempo y de la frecuencia angular y, por consiguiente, podemos considerarlas magnitudes complejas ($\sigma^* \gamma^*$) que se expresan en forma de números complejos. La ecuación constitutiva tiene la siguiente expresión:

$$\sigma(t, \omega) = G^*(\omega) \cdot \gamma^*(t, \omega)$$

Donde $G^*(\omega)$ es el *módulo de rigidez complejo*, que caracteriza las propiedades viscoelásticas del material:

$$G^*(\omega) = G'(\omega) + iG''(\omega)$$

G' Es el *módulo elástico o de almacenamiento* que representa la parte real de la expresión, puesto que indica la potencia o energía almacenada por el sistema, y está en fase con el esfuerzo

G'' Es el módulo de pérdida o viscoso y constituye la parte imaginaria. Representa la energía disipada debido al rozamiento viscoso.

4.2 Reometría

La reometría es la ciencia que estudia la medición de las propiedades reológicas utilizando un Reómetro, el cual es un aparato capaz de medir esfuerzos y deformaciones aplicadas sobre un material. Un Reómetro debe diseñarse de tal forma que se cumpla la condición de flujo homogéneo, es decir, que la rapidez de deformación se mantenga constante en toda la región de flujo. Un Reómetro puede emplearse para determinar las funciones materiales, aunque estas dependen del tipo de flujo al que se someta el fluido, extensional o cortante. Reómetros de flujo cortante y extensional pueden encontrarse en el mercado.

4.3 Reometría en flujo cortante

La geometría de cono y plato es una de las geometrías rotacionales más empleadas, presenta varias ventajas como: se requiere de pequeñas cantidades de material, su rapidez de deformación es prácticamente constante y permite medir la diferencia de esfuerzos de manera confiable (véase figura 9).

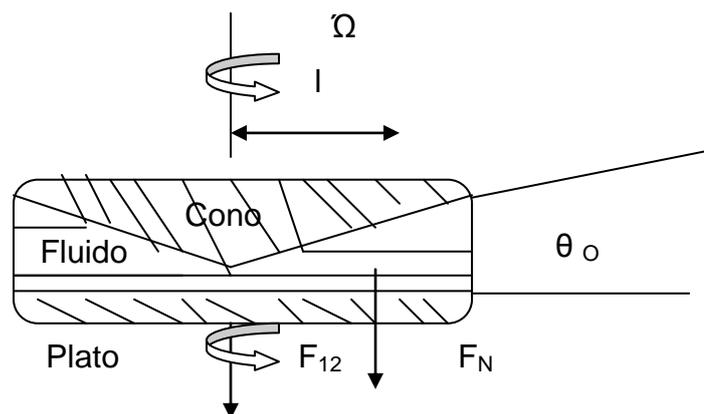


Figura 9. Geometría de cono y plato, el fluido se encuentra contenido en el espacio entre ambas partes. El cono está truncado para evitar el contacto directo entre las dos piezas para eliminar la fricción.

La rapidez de la deformación es casi la misma en toda la región de flujo, pues el ángulo θ_0 es pequeño. La Geometría de placas paralelas (véase figura 10)

no genera un flujo homogéneo. En la geometría de placas paralelas la deformación no es constante.

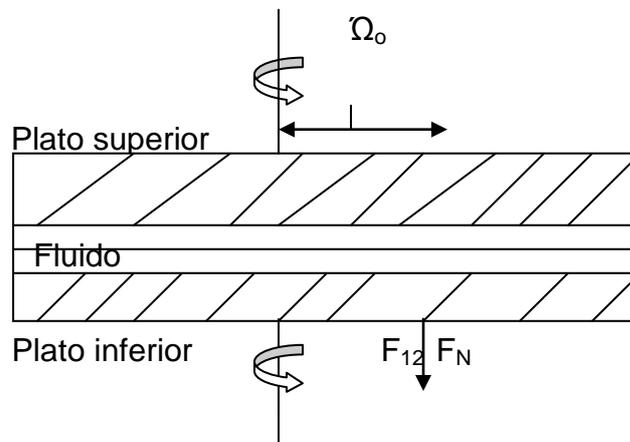


Figura 10. Geometría de placas paralelas.

La Geometría de cilindros concéntricos consta de un cilindro que rota de forma oscilatoria, un cilindro interior esta sujeto a una barra rígida de torque y el gel se deposita entre el espacio entre los dos cilindros. El torque que ejerce el fluido sobre la pared del cilindro interior lo hace rotar en forma oscilatoria mientras que la barra de torque actúa como un resorte lineal de forma que el torque generado por la barra sobre el fluido es proporcional al desplazamiento angular de la barra (Barnes,1989; Macosko, 1994), (véase Figuras 11 y 12).

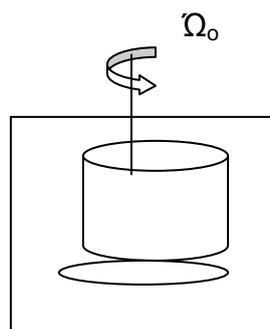


Figura 11. Geometría de cilindros concéntricos.

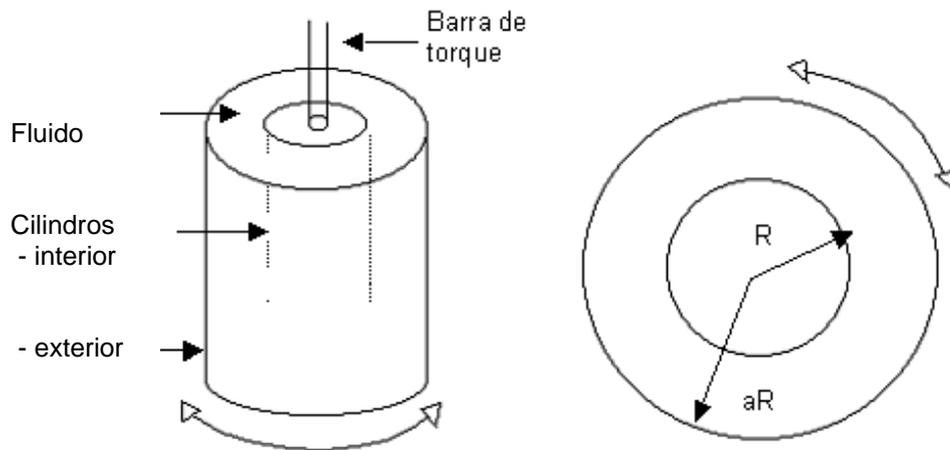


Figura 12. Cilindros concéntricos, geometría Couette.

Fuentes de error en los Reómetros

Exceso de muestra: Se registrará un exceso de peso y se requerirá más inercia. Este error es despreciable, sin embargo la muestra puede ser lanzada al exterior del vaso y se requiere mayor cizalla.

Cambios fisicoquímicos en la muestra:

Gelificación, endurecimiento, pérdida del disolvente y sedimentación. La evaporación del disolvente se puede evitar disminuyendo la superficie abierta del vaso que contiene la muestra, poniendo muestra en exceso y cubriendo el sistema de medida. La sedimentación puede frenar al cilindro por lo que conviene, evitarla al máximo (Macosko, 1994).

5.0 GELES

La Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM, 2004), define a los geles como semisólidos que contienen principios activos y aditivos constituidos por macromoléculas dispersas. Los geles son una forma de la materia intermedia entre un sólido y un líquido, transparentes u opacos y contienen un alto porcentaje de disolvente en relación con el material gelante.

Los geles pueden ser orgánicos o inorgánicos. El disolvente determina si se trata de un hidrogel, una fase acuosa o un organogel, (disolvente no acuoso). Los geles sólidos con una baja concentración de disolvente son conocidos como xerogeles, que se producen por la evaporación del disolvente. Algunos ejemplos son la gelatina seca, la goma de tragacanto, la celulosa seca y el poliestireno.

Los hidrogeles son estructuras basadas en redes poliméricas tridimensionales hidrofílicas, capaces de absorber grandes cantidades de agua o fluidos biológicos sin disolverse o perder su integridad estructural. Estas redes son de homopolímeros insolubles debido a la presencia de entrecruzamientos químicos o físicos que le confieren la estructura de red. Los hidrogeles se parecen al tejido vivo más que ninguna otra clase de biomaterial sintético y esto es debido a su alto contenido de agua, que contribuye a su biocompatibilidad, y a su consistencia suave, similar al tejido natural, su consistencia blanda y elástica y su baja tensión superficial. Se emplean en lentes de contacto, membranas para biosensores, materiales para piel artificial y como vehículos de principios activos, que pueden interactuar con la mucosa que recubre el tracto gastrointestinal, el colon, la vagina y la mucosa nasal y otras partes del cuerpo, gracias a su habilidad para prolongar sus tiempos de permanencia en el lugar de la administración, entre otras características. La aplicación biomédica más estudiada es su uso como vehículos para liberación de fármacos, (Vallet, 2000).

El empleo de hidrogeles como sistema de administración de principios activos en una determinada zona del cuerpo depende en gran medida de su estructura

polimérica. Los parámetros que permiten caracterizar dicha estructura son los siguientes:

(a) La fracción volumétrica del polímero cuando éste se dilata debido a la presencia de agua o de cualquier fluido acuoso. Es la medida de la cantidad de fluido absorbido y retenido por el hidrogel.

(b) El peso molecular de la cadena polimérica entre dos entrecruzamientos consecutivos.

(c) El tamaño de malla. Es la distancia correlativa entre dos entrecruzamientos o uniones adyacentes, la cual proporciona la medida del espacio disponible o accesible entre las cadenas macromoleculares para la difusión del principio activo.

El punto de gelación y la concentración crítica de gelación de los geles, nos permiten una mejor caracterización de sus propiedades fisicoquímicas.

Punto de gelación: Temperatura a la cual un material experimenta una transición de sus propiedades reológicas (elasticidad y viscosidad), desde un líquido hacia un semisólido. El punto de gelación depende de la temperatura y de la concentración del polímero que forma el gel y se determina mediante los métodos de calorimetría diferencial de barrido, reometría y viscosimetría.

Concentración crítica de gelación: concentración mínima debajo de la cual no ocurre una gelación macroscópica. Esta concentración depende de: las interacciones polímero – polímero, polímero – disolvente, carácter hidrofílico – lipofílico, peso molecular y la flexibilidad de la cadena.

Sinéresis: expulsión espontánea de disolvente por un gel, durante el almacenamiento.

Las soluciones acuosas concentradas de copolímeros de bloques de poli(oxietileno)- poli(oxipropileno)- poli(oxietileno) de peso molecular elevado, comercializado con el nombre de Pluronic® (Poloxámeros), forman geles al

calentarlos. Estos compuestos son anfifílicos y muchos de ellos forman micelas con un núcleo hidrófobo constituido por los bloques de poli(oxipropileno) rodeados por una cubierta de cadena de poli(oxietileno) hidrófilas. Una solución acuosa de Poloxámeros a concentraciones del orden del 20%, se gelifica debido a que las micelas se condensan tanto que no pueden moverse. La gelificación es un proceso reversible y los geles vuelven al estado de sol al enfriarse.

5.1 Propiedades reológicas de los geles

La viscosidad aparente o la fuerza del gel se incrementa al aumentar la densidad de interacciones entre las cadenas del polímero o la concentración y su peso molecular. Un aumento de temperatura puede incrementar o disminuir la viscosidad aparente, dependiendo de las interacciones moleculares entre el polímero y el disolvente. Los geles pueden incrementar su viscosidad y elasticidad al aumentar la concentración del material gelante y en la presencia de aditivos como electrolitos, tensoactivos u otros componentes (Ricci, 2002).

Los geles son semisólidos y presentan propiedades tanto de líquidos como de sólidos bajo esfuerzos. Los geles se pueden clasificar como materiales viscoelásticos. Bajo la aplicación de un esfuerzo cortante los líquidos fluyen mientras que los sólidos elásticos se deforman. La rapidez de corte es una medida de la deformación de un líquido. La viscosidad es la resistencia al flujo de un fluido; el módulo de corte es la resistencia a esfuerzos aplicados tangencialmente sobre la superficie de sólidos. Dependiendo de sus propiedades reológicas, los geles se clasifican en tres grupos: redes aglomeradas, geles fuertes y geles débiles. Las redes aglomeradas, se comportan como soluciones diluidas cuando se diluyen por debajo de su concentración crítica de gelación. Presentan baja resistencia a la deformación resultando en un flujo líquido, donde los geles fuertes tienen perfiles de esfuerzo-deformación que incluyen puntos de ruptura. Ejemplos: La goma de guar, ácido hialurónico y el agar. Algunos geles fuertes son: el alginato de calcio, gelatina y la pectina. Los geles débiles son también redes aglomeradas pero tienen interacciones moleculares específicas que aumentan su firmeza de

tal forma que las propiedades de los geles débiles son intermedias entre las de los geles fuertes y las redes aglomeradas. Algunos geles débiles son: la goma de xantana y el carbomero.

El flujo asociado con las redes aglomeradas y los geles débiles puede ser medido con instrumentos de corte continuo como el viscosímetro de plato y el cono Ferranti-Shirley. Este tipo de instrumentos caracterizan el comportamiento del gel sobre un amplio intervalo de rapidezces de corte aplicadas: Un reograma permite identificar el tipo de flujo del gel. Se pueden presentar varios tipos de comportamiento. Si la viscosidad permanece constante, independientemente de la rapidez de corte, el fluido es Newtoniano. Si la viscosidad aumenta con la rapidez de corte el fluido es dilatante y si el comportamiento es inverso al dilatante el fluido es pseudoplástico. Puede presentarse también que la viscosidad sea una función del tiempo de aplicación de esfuerzos cortantes. Cuando la viscosidad del material disminuye con el tiempo de aplicación del esfuerzo, se denomina tixotrópico y cuando aumenta se denomina reopéctico.

Las redes aglomeradas y los geles débiles exhiben flujo pseudoplástico y plástico respectivamente; pueden presentar tixotropía o flujo dependiente del tiempo. La tixotropía se representa en un reograma por medio de un ciclo de histéresis que se genera porque el gel necesita un tiempo para reconstruir su estructura original, la cual se ve modificada por los esfuerzos aplicados.

Las técnicas oscilatorias dinámicas inducen pequeñas deformaciones para determinar las propiedades viscoelásticas de los geles en la región lineal. Los instrumentos de cizallamiento oscilatorio producen pequeñas deformaciones con un corte oscilatorio sinusoidal para no alterar la microestructura del gel. Para un sólido elástico ideal, el esfuerzo y la deformación están en fase, mientras que para un líquido ideal, tienen una diferencia de fase de 90° . Los materiales viscoelásticos, incluyendo a los geles, tienen ángulos de fase entre 0 y 90° . Los parámetros obtenidos a partir de estas pruebas oscilatorias son el módulo elástico o de almacenamiento, (G'), el cual refleja las características de sólido, y el módulo viscoso o de pérdida, (G''), que representa las características de líquido. El valor de estos módulos dependen de la frecuencia de oscilación (Barichello, 1999).

Fuerza de ruptura.

La fuerza de ruptura es igual al esfuerzo necesario para que un gel fuerte se rompa o se debilite en vez de sufrir una deformación. La fuerza de ruptura está determinada por mediciones de deformación longitudinal, donde un esfuerzo longitudinal es aplicado a la muestra.

7.0 POLOXÁMERO 407

7.1 Propiedades fisicoquímicas

Copolímeros polioxialquilenados o Poloxámeros

Los copolímeros en tribloque del tipo ((EO)_x(PO)_y(EO)_x), donde EO representa al óxido de etileno y PO al óxido de propileno, se clasifican como copolímeros polioxialquilenados. Son tensoactivos no iónicos; que se emplean en la industria farmacéutica como vehículos en diversas formas farmacéuticas: oral, parenteral y de uso tópico. Su nombre comercial, es Pluronic® (BASF) o Synperonic® (ICI), (APHA, 2003; BASF, 2000; BASF, 2005).

Los Poloxámeros están compuestos de bloques de óxido de etileno y óxido de propileno ((EO)_x(PO)_y(EO)_x). Dependiendo de las necesidades se puede controlar la longitud de las cadenas de EO y PO, aumentando respectivamente el carácter hidrofílico e hidrofóbico así como el peso molecular y la relación x/y.

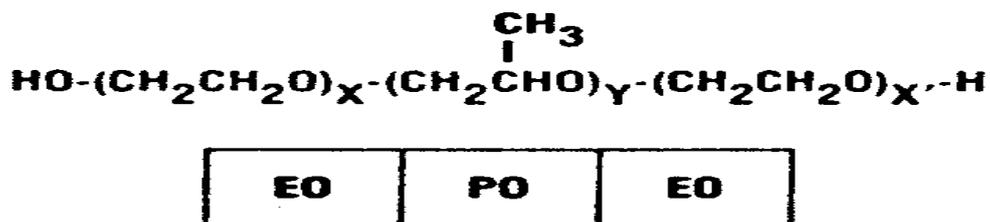


Figura 13. Estructura de los copolímeros EO-PO-EO (Hamley, 1998).

7.2 Propiedades y estructura de los copolímeros EO-PO-EO

Solubilidad

Si se incrementa la porción de óxido de etileno respecto al tamaño del hidrófobo, la forma física de estos materiales cambia desde un líquido hasta una pasta. La solubilidad en agua de estos polímeros se incrementa de manera similar, variando desde la casi insolubilidad para aquellas moléculas de baja proporción de óxido de etileno hasta los que no exhiben un punto de enturbiamiento aún por arriba de los 100 °C. Los Poloxámeros son solubles en disolventes aromáticos como benceno, tolueno y xileno; en acetona, alcohol

isopropílico, etílico y disolventes clorados, pero insolubles en glicerol, etilenglicol y aceites minerales. Los elementos más hidrosolubles (véase figura 35 en el anexo), F38 y F68, contienen un alto porcentaje de óxido de etileno y bajo peso molecular de óxido de propileno (véase figura 36 en el anexo)

Mojado

En la serie de los Pluronicos existen elementos con porcentaje en peso de hasta el 80 % de grupos hidrófobos y por otra parte hay otros con 90% en peso de hidrófilo. De esta forma y dependiendo de la razón hidrófilo / hidrófobo en la molécula final, el material exhibe un HLB particular.

Nota: El HLB, Balance Hidrófilo-Lipofilo, es un sistema de clasificación y selección de tensoactivos diseñado por Griffin (Griffin, 1949). En una escala arbitraria de cero a veinte se expresa el balance hidrófilo-lipófilo del tensoactivo, es decir el balance del tamaño y la fuerza de los grupos hidrófilos y lipófilos de la molécula.

Los copolímeros que exhiben máxima humectación se ubican en la parte superior izquierda (véase figura 37 del anexo).

Viscosidad

Las disoluciones de Pluronicos aumentan en viscosidad al aumentar el peso molecular del polímero final (véase Figura 38 del anexo).

Se piensa que los Pluronicos con buenas características de dispersión trabajan de tal forma que eliminan o reducen las cargas presentes en las superficies de las partículas aglomeradas. Lo anterior puede ser explicado por la formación de un enlace molecular entre el tensoactivo y la superficie de las partículas mediante interacciones de van der Waals.

Se ha reportado que en las series donde el hidrófobo se selecciona y el grupo hidrofílico es variado cambiando el tamaño de la cadena de óxido de etileno, la acción dispersante óptima se presenta en una proporción específica de hidrófobo/ hidrófilo.

Toxicidad, olor y sabor

Éstas son características de máxima importancia en los vehículos que portan fármacos, Los Poloxámeros presentan índices de toxicidad bajos y están aprobados por la FDA en una amplia variedad de aplicaciones (ver tabla 3). Los poloxámeros como el F-127 y el F-68 presentan índices de toxicidad bajos, (véase figura 39 del anexo).

Excipiente	Forma farmacéutica	%/ mg
Poloxámero 407	Solución oftálmica	0.2%
	Solución oftálmica gotas	0.16%
	polvo para suspension oral	12.6%
	Solución oral	1%
	Tabletas orales	100 mg
	Tabletas orales con capa	106.7 mg
	Emulsión tópica	1%
	gel tópico	15.5%

Tabla 3. Poloxámero 407, porcentajes aprobados por la FDA/Center for Drug Evaluation and Research, Office of Generic Drugs, Division of Labeling and Program Support, Update Frequency: Quarterly, Data Through: September 30, 2006, Database Last Updated: October 5, 2006.

Estos tensoactivos forman geles claros y transparentes. Copolímeros como el L64 o el P65 forman geles claros en concentraciones del orden de 60-90% en peso; otros como el P105 o el F108 requieren de 30 a 90% en peso de concentración para formar geles (véase figura 40 del anexo). Sin embargo, el F127 es el tensoactivo que presenta mejores características y ventajas para formular productos en forma de gel o en solución.

- Puede formar geles en concentraciones del 20% en peso.
- Muy baja toxicidad y sin efectos adversos en las membranas mucosas.
- Buena estabilidad en fase de gel.

- Capacidad para solubilizar ciertas sustancias orgánicas insolubles en agua.
- Puede formar geles en combinación con otros agentes gelantes.
- La formulación de los geles reversibles depende de la temperatura y concentración.

7.3 Cristales líquidos

Hay sustancias orgánicas cristalinas que no funden directamente a una fase líquida, sino que antes pasan por una fase fluida intermedia, “cristal líquido”, término adoptado debido a que los cristales líquidos muestran propiedades que corresponden al estado sólido y al estado líquido simultáneamente: movilidad como líquidos, sus moléculas tienen un orden definido, el cual es menor que la estructura tridimensional de los sólidos, pero su orden molecular es mayor que el de los líquidos ordinarios (Tiddy and Walsh, 1983).

Los diagramas de fases para sistemas líquido-líquido difieren de los diagramas de equilibrio agua-tensoactivo no iónico. En diagramas convencionales existen dos regiones morfológicas, esto es, una fase líquida isotrópica y una región de dos fases líquidas limitadas por un domo de coexistencia y un punto crítico de solubilidad superior. Los diagramas de fases para sistemas tensoactivo no iónico de tipo etoxilado con agua, exhiben regiones isotrópicas y puntos críticos de solubilidad inferior. Cuando la solución sobrepasa esta temperatura crítica de solubilidad inferior el sistema segrega en dos fases, una pobre y otra rica en tensoactivo, estos sistemas presentan zonas anisotrópicas de cristales líquidos liotrópicos con diferentes puntos críticos de gelación.

Los cristales líquidos liotrópicos se forman por la disolución de cierta clase de polímeros y de la mayoría de tensoactivos en un disolvente que generalmente es agua. La estructura de este tipo de cristales son la fase lamelar; seguida de la fase hexagonal y la hexagonal inversa. Menos comunes son las fases cúbicas, las cuales se observan en los límites de composición y temperatura de las dos fases anteriormente mencionadas (Gracia, 2000), (Tiddy and Walsh, 1983).

Los cristales líquidos liotrópicos son arreglos ordenados de micelas, que se originan de las interacciones entre micelas, cuando existen grandes cantidades de tensoactivo. Considerando que el cristal líquido es un estado intermedio entre las fases líquidas y sólidas, al parecer la formación de cristales líquidos es generada por las interacciones intermoleculares a corta distancia como las que se presentan en los sólidos.

Estructura de cristales líquidos

La fase lamelar, hexagonal y cúbica son las principales estructuras de los cristales líquidos. La fase lamelar es una fase ordenada donde las moléculas se encuentran arregladas en dobles capas, separadas por capas de agua. Las capas logran extenderse a grandes distancias, esta fase presenta birrefringencia.

La fase hexagonal consta de cilindros de longitud indefinida formados por micelas que se encuentran separados por una región acuosa. Existe otra estructura que es la hexagonal inversa, donde las cadenas de hidrocarburo ocupan los espacios entre los cilindros de agua hexagonales empacados de longitud indefinida. Esta fase presenta birrefringencia.

La fase cúbica o viscosa isotrópica, tiene dos tipos de estructuras: normal e inversa. En esta fase es común encontrar composiciones intermedias entre la fase lamelar y hexagonal, las fases cúbicas son más viscosas que las lamelares y hexagonales. La existencia de dichas fases esta comprobada pero sus estructuras no están completamente elucidadas como en el caso de las fases lamelares y hexagonales. La principal evidencia de las estructuras se debe a los resultados obtenidos por técnicas de dispersión de rayos X y neutrones (SAXS y SANS). Desde el punto de vista macroscópico, las características que diferencian a las fases cúbicas de las fases lamelares y hexagonales son su alta viscosidad y la de no presentar birrefringencia. (Tiddy and Walsh, 1983).

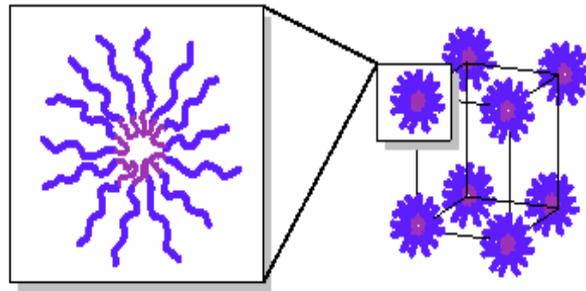


Figura 14. Representación esquemática de microestructuras cristalinas (Hamley, 1998).

7.4 Proceso de micelización y gelación en disoluciones acuosas de Poloxámero 407

Para una disolución de composición constante, el proceso de agregación del polímero P-407 (micelización) se promueve al incrementar la temperatura, transiciones a gel son atribuidas a cambios en la solvatación del bloque de poli(óxido de propileno). Este proceso aumenta la viscosidad y la fracción volumétrica del polímero en la disolución. Finalmente las micelas formadas se ordenan en una red cúbica y la disolución adquiere características de un fluido no-Newtoniano (Hamley, 1998; Vaughn and Nace, 1996).

Estos copolímeros en función de su concentración forman geles termoreversibles. El P-407 puede autoensamblarse en dos estructuras cristalinas líquidas termodinámicamente estables: cúbica micelar y hexagonal. El intervalo de estabilidad de estas estructuras varía con el tipo de disolvente empleado (Vaughn, 1996; Martin, 1987).

6.0 IBUPROFENO

El ibuprofeno (ibuprofeno racémico) es un fármaco no esteroideo que se utiliza como antiinflamatorio. Su mecanismo de acción consiste en inhibir la biosíntesis de prostaglandinas bloqueando la enzima ciclooxigenasa (COX-2) que actúa en la mediación y producción del metabolito del ácido araquidónico y que actúa en el sitio de la inflamación.

6.1 Farmacocinética y Farmacodinámica

Absorción

Se absorbe rápidamente por vía oral, alrededor del 80% en el tracto gastrointestinal. Las concentraciones máximas en plasma se alcanzan de 1.5 minutos a 2 horas (su absorción puede retardarse si se toma con alimentos). Su tiempo de vida media es de aproximadamente 2 a 3 horas. Se combina con las proteínas plasmáticas (Albúmina) en un 99%.

Distribución

Después de su absorción, el Ibuprofeno se distribuye a razón de 0.14 a 1 kg/peso corporal aproximadamente. Alcanza el líquido sinovial 5 a 6 horas después y puede pasar a través de la placenta.

Eliminación

Después de su oxidación hepática sin formación epóxica el Ibuprofeno es eliminado rápida y completamente en las primeras 24 horas, el 80% de una dosis se elimina por la orina. No activa la inducción enzimática y a través de su conjugación con el ácido glucurónico se excreta rápidamente por vía renal. El Ibuprofeno no se acumula en el organismo. Sus dos metabolitos: (+)2-metil- 4'- (2-hidroxi-2-metilpropil)-fenil propiónico y ácido (+) 2-metil- 4'- (2-carboxipropil)-fenil propiónico, son farmacológicamente inactivos.

6.2 Descripción

El Ibuprofeno es un derivado simple del ácido fenilpropiónico.

Nombre Químico: Ácido (\pm) α -metil- α - (4-(2-metil-propil)-fenil) acético.

Nombre: Ibuprofeno racémico

Fórmula empírica: C₁₃H₁₈O₂

Fórmula estructural:



Peso Molecular: 206.28 g/mol

Aspecto: Polvo blanco o cristales, temperatura de fusión de 74 °C-77 °C, pKa de 4.41 ± 0.20, coeficiente de permeación (*log. P*) de 3.5.

Propiedades físicas:

Prácticamente insoluble en agua (4.6 mg /100 mL), soluble en acetona, en metanol y en cloruro de metileno y en medio básico. La solubilidad del ibuprofeno racémico en varios disolventes se muestra en las tablas 1 y 2.

Tabla 1. Solubilidad de ibuprofeno racémico en sistemas acuosos a 20 °C a diversos valores de pH.

Disolvente/ valor de pH	Solubilidad aproximada (%p/v)
Agua desionizada pH 3.0	<0.1
pH 1 (HCl)	<0.1
pH 4 (solución reguladora de fosfatos)	<0.1
pH 6 (solución reguladora de fosfatos)	1.0
pH 8 (solución reguladora de fosfatos)	>100

Tabla 2. Solubilidad de ibuprofeno racémico en disolventes no acuosos a 20°C

Disolvente	Solubilidad aproximada (%p/v)
Alcohol etílico	60-70
Cloroformo	65-70
Propilen glicol	20-25

6.3 Estabilidad

En estado sólido, es estable a temperatura ambiente y a pruebas de estabilidad acelerada. El ibuprofeno sometido a las siguientes condiciones ambientales se degrada en un 0.1% de la molécula: temperatura ambiente (25-27 °C) y 50 % de humedad, temperatura ambiente (25-27 °C) y 100% de humedad relativa, 37 °C y 60 °C, 37 °C y 50 % de humedad relativa, temperatura ambiente y luz ultravioleta a 254 nm.

En solución acuosa, es relativamente estable y en soluciones 1N de NaOH, 1N HCl, o 50% de H₂O₂ se forma el 0.1% de compuestos de degradación.

PARTE II FASE EXPERIMENTAL

8.0 ESTUDIOS PREVIOS PARA EL DESARROLLO DE VEHÍCULOS.

8.1 Instrumentos y equipos

Viscosímetro Brookfield LVT, aguja # 3.

Reómetro ARES-RFS (TA Instruments, USA), con cilindro concéntrico de doble pared.

Cromatógrafo de Líquidos de alta resolución, se empleó una bomba Waters 600E, Milford, MA, USA, acoplado con un detector UV a 254 nm en interface con un integrador, Waters 486, IEEE-488, Milford, MA, USA. Columna, Intersil ODS-2 (4.6 x 150 mm, 5 µm tamaño de partícula).

Equipo de celdas de flujo continuo de Franz, con 6 unidades (PermeGear Inc., ICL-07, Riegelsville, P.A.)

8.1.1. Materias primas, reactivos y material biológico.

El ibuprofeno con 100% de pureza, fue donado por Pharmacia & Upjohn, México. El Poloxámero 407 (Pluronic F-127), se adquirió de BASF con 74.0 % de oxietileno, peso molecular de 10788.00. El *d* – limoneno al 96% de pureza, se adquirió de Sigma (St. Louis, USA); el l-mentol, se adquirió de Fluka; el propilen glicol, se adquirió de la Farmacia París, grado FEUM; el etanol, ácido fosfórico, fosfato de sodio y la solución reguladora de fosfatos, se emplearon grado reactivo, de la marca J.T. Baker; el metanol y agua grado HPLC marca J.T. Baker.

La membrana fue extraída de ratón macho CD-1 de 6 semanas de edad.

Se utilizó piel fresca extraída de abdomen de ratón.

8.1.2 Agente gelante

Copolímero de etileno propileno con la estructura de $(EO)_{69}(PO)_{106}(EO)_{69}$, Poloxámero 407.

8.2 Métodos

8.2.1 Caracterización de Poloxámero 407, por viscosimetría.

La técnica empleada para la caracterización de Poloxámero consiste en aplicar un flujo oscilatorio de baja amplitud en un réometro. La alternativa experimental para estos estudios consistió en la medición de la viscosidad pues la fase líquida isotrópica se caracteriza por su baja viscosidad y la fase cúbica por su elevada viscosidad.

El experimento se realizó mediante un diagrama de fases, en trabajos previos con Hernández (Hernández, 2005) de $(EO)_{69}(PO)_{106}(EO)_{69}$, Poloxámero 407/agua, con el empleo de un viscosímetro para medir la viscosidad de las disoluciones y consistió en lo siguiente:

Se prepararon disoluciones de P- 407 al 25, 22.5, 20, 17.5 y 15 % en peso. Se midió su viscosidad con un viscosímetro Brookfield LVT, aguja # 3 del viscosímetro ajustado a 60 RPM a diferentes temperaturas, con incrementos de 1 °C / 5min. La región de transición se identificó cuando la disolución presentó un incremento exponencial en la viscosidad (Véase figura 9.1).

8.2.2 Solubilidad de ibuprofeno

Se determinó la solubilidad del ibuprofeno en soluciones de P-407 a la concentración de 20 mg/mL de Poloxámero a 26 °C con y sin fosfato de sodio.

Se prepararon por triplicado soluciones de 20 mg/mL de P-407 con la sal para lo cual se pesaron distintas cantidades de Na_3PO_4 , se prepararon los geles con la sal mediante el método en frío (Schmolka, 1972) y se colocó en el refrigerador toda la noche para asegurarse de la completa disolución. Las soluciones se colocaron en un baño de agua provisto de agitación mecánica a 26°C. Se añadió un exceso de ibuprofeno a cada solución, el sistema se agitó durante tres días. Las muestras se centrifugaron y el sobrenadante se diluyó. Se midió la concentración de ibuprofeno por HPLC, se empleó una bomba waters 600E, Milford, MA, USA, acoplado con un detector UV a 254 nm en interfase con un integrador, Waters 486, IEEE- 488, Milford, MA, USA.

Las condiciones de operación fueron: fase móvil, metanol, ácido fosfórico 0.1 % (75:25) columna Intersil ODS-2(4.6 x 150 mm, 5 µm tamaño de partícula); velocidad de flujo, 1.0 ml/min. Se inyectaron 10 µl en la columna.

8.2.3 Efecto de terceros componentes con Poloxámero 407

Efecto de la adición de etanol y propilenglicol

Se prepararon soluciones al 15% de P-407 con la metodología en frío (Wanka, *et al.*, 1994), se adicionó el etanol o propilen glicol en 5, 10, 15 y 20 % y se midió la viscosidad a diferentes temperaturas.

Efecto de la adición de la sales

se preparó la sal sódica de ibuprofeno con cantidades variables de solución 0.1M de NaOH (Tabla 9.1) y concentraciones fijas de ibuprofeno. Se registró el pH de las soluciones, se tomó nota del aspecto de las preparaciones y se clasificaron como: turbio con precipitado blanco y turbio a las mezclas con ibuprofeno insoluble y solución clara, a la disolución con ibuprofeno soluble.

8.24. Diagrama de fases de Poloxámero P-407 /agua- 5% de ibuprofeno.Na por reometría.

Mediante un diagrama de fases se estableció la región de temperatura y concentración donde se localiza la fase de cristal líquido con fármaco.

Se prepararon los geles mediante el método en frío (Schmolka, 1972) para disolver el ibuprofeno en agua, se adicionó solución de NaOH 0.1M. Se ajustó el pH con potenciómetro Mettler, y se dejó en el refrigerador toda la noche para asegurarse de la completa disolución de P-407. Se prepararon disoluciones de P-407 al 15, 20, 25, 30 y 35 % en peso, cada una con ibuprofeno sódico al 5%.

Se llevó a cabo un barrido de temperatura para cada disolución con un reómetro de deformación controlada ARES, TA, con geometría de cilindro de doble pared, en la región viscoelástica lineal. El sistema de medición consta de

un cilindro concéntrico de doble pared (Couette) con cup de diámetro interno de 27.94 mm, y un diámetro externo de 34.0 mm y un bob de diámetro interno de 29.5 mm con un diámetro externo de 32.0 mm y de altura de 31.98 mm.

El sistema se equilibró a 5 y 25°C respectivamente antes de depositar los geles y las soluciones.

Se determinó la temperatura de gelación en el punto donde cruzan, el módulo elástico (G') y el módulo viscoso (G''), porque en ese punto el valor de los módulos es el mismo.

Determinación de la zona viscoelástica lineal

Las propiedades reológicas de las disoluciones se determinaron en la zona viscoelástica lineal (Tecante, 2005), mediante barridos de deformación (strain sweeps) de 0.1 a 10% a frecuencias de oscilación constante de 1 Hz. Entre 0.1 y 1 % de la amplitud del esfuerzo (strain amplitude), el módulo de almacenamiento G' , y el módulo de pérdida G'' , fueron independientes de la frecuencia, indicando la zona lineal de trabajo. Por lo tanto se seleccionó una deformación de trabajo de 0.5% para realizar todos los barridos de frecuencia siendo ésta lo suficientemente elevada para evitar señales de ruido en el sistema y lo suficientemente baja para conservar la estructura de las muestras analizadas. El volumen depositado en el sistema de doble cilindro para cada una de las mediciones fue de 8 mL. Los geles y los geles fluidos se enfriaron previamente a 5 y 25 °C y se depositaron cuidadosamente para llenar por completo el espacio (gap) de los cilindros.

Barridos de temperatura de geles y geles fluidos

Se determinó la temperatura de transición sol-gel de todos los geles mediante la observación de la evolución de G' en función de la temperatura de 5 a 40°C a 1 Hz a velocidad de 2 °C/min.

La temperatura de gelación es el punto donde cruzan, el módulo elástico (G') y el módulo viscoso (G''). Este punto se indica para cada muestra en la tabla de resultados.

9.0 PREPARACIÓN DE VEHÍCULOS CON *d*-LIMONENO Y l-MENTOL

9.1 Preparación de geles y geles fluidos.

a) Preparación de geles

Se prepararon tres disoluciones con P-407, ibuprofeno.Na y *d*-limoneno o l-mentol.

Se utilizó el método de preparación en frío desarrollado por Schmolka (1972). Las composiciones se describen en las tablas 4 a 7. Se adicionó la cantidad correspondiente de P-407 con agitación constante a temperatura de 6 ± 3 °C. Después de 2 h, se suspende la agitación y las mezclas se sometieron a refrigeración durante 24 h. Después de este tiempo cuando las disoluciones alcanzaron la temperatura ambiente, (20-24 °C), se observó un gel semisólido claro y transparente. La siguiente etapa consistió en la adición al interior de los geles de cada uno de los terpenos: *d*-limoneno o l-mentol, lo cual se logró mediante agitación en el seno de la formulación lograda.

b) Preparación de geles fluidos

El principio activo ibuprofeno se disolvió con etanol seguido de la incorporación de las cantidades correspondientes de propilen glicol, se ajustó el pH a 8 y se adicionaron los terpenos *d*- limoneno o l-mentol. Se agitó de manera constante durante una hora a temperatura de 6 ± 2 °C. Después de ese tiempo la solución se refrigeró durante 24 h, cuando alcanzaron la temperatura ambiente las disoluciones, no modificaron su estado físico y se observaron como geles fluidos. La composición de las soluciones se indica en las tablas 4 a 7.

9.2 Caracterización reológica de geles y geles fluidos

Los geles y geles fluidos se caracterizaron mediante la temperatura de gelación, en un reómetro ARES-RFS III (TA Instruments, USA). El sistema de medición consiste de un cilindro concéntrico de doble pared (Couette) con cup de diámetro interno de 27.94 mm, y un diámetro externo de 34.0 mm y un bob de diámetro interno de 29.5 con un diámetro externo de 32.0 mm y de altura de 31.98.

La abertura de la geometría empleada donde se coloca del reómetro, se equilibró a 5 °C, para depositar los geles (también a esa temperatura) en virtud de que a 5 °C los geles se comportan como fluidos y es más fácil verterlos en la abertura de la geometría empleada antes de su medición. Los geles fluidos se depositaron en la abertura de la geometría empleada para su medición a temperatura ambiente (25 °C), pues a ésta temperatura son fluidos.

Primero se determinó la zona viscoelástica lineal para asegurar la calidad en las mediciones de las propiedades reológicas de los geles y geles fluidos.

Determinación de la zona viscoelástica lineal.

Las propiedades reológicas de los geles y los geles fluidos se determinaron en la zona viscoelástica lineal, mediante barridos de deformación (strain sweeps) de 0.1 a 10% a frecuencias de oscilación constante de 1 Hz. Entre 0.1 y 1 % de la amplitud del esfuerzo (strain amplitude), el módulo de almacenamiento G' , y el módulo de pérdida G'' , fueron independientes de la frecuencia, indicando la zona lineal de trabajo. Por lo tanto se seleccionó una deformación de trabajo de 0.5% para realizar todos los barridos de frecuencia siendo ésta lo suficientemente elevada para evitar señales de ruido en el sistema y lo suficientemente baja para conservar la estructura del material (geles y soluciones). El volumen depositado en el sistema de doble cilindro para cada una de las mediciones fue de 8 mL. Los geles y los geles fluidos se enfriaron previamente a 5 y 25 °C y se depositaron cuidadosamente para llenar por completo el espacio (gap) de los cilindros.

Barridos de temperatura de geles y geles fluidos

Se determinó la temperatura de transición sol-gel de todos los geles mediante la observación de la evolución de G' en función de la temperatura entre 5 y 40°C a 1 Hz con una razón de incremento de temperatura de 2 °C/min. Se registró el punto donde cruzan el módulo elástico (G') y el módulo viscoso (G'') como la temperatura de transición.

Los geles fluidos se evaluaron de 25 a 60 °C a la misma frecuencia a 1 Hz con una razón de incremento de temperatura de 2 °C/min.

Tabla 4.

Composición (% w/w) de geles de ibuprofeno · Na con Poloxámero 407

Componente	Gel A	Gel B
	% w/w	% w/w
Ibuprofeno	5	5
Agua	68	63
Poloxámero	25	30
Terpeno	2	2

Terpeno, *d*-limoneno o 1-mentol**Tabla 5.**

Composición (% w/w) de geles de ibuprofeno · Na con Poloxámero 407, sin terpenos (control)

Componente	Gel A	Gel B
	% w/w	% w/w
Ibuprofeno	5	5
Agua	70	65
Poloxámero	25	30

Tabla 6.

Composición (% w/w) de geles fluidos de ibuprofeno con Poloxámero 407

Soluciones Componente	A	B	C
	% w/w	% w/w	% w/w
Ibuprofeno	5	5	5
Etanol	5	5	5
Agua	66	61	56
Poloxámero	20	25	30
Propilen glicol	2	2	2
Terpeno	2	2	2

Terpeno, *d*-limoneno o 1-mentol

Tabla 7.

Composición (% w/w) de geles fluidos de ibuprofeno con Poloxámero 407, sin terpenos (control)

Componente	% w/w	% w/w
Ibuprofeno	5	5
Etanol	5	5
Agua	63	58
Poloxámero	25	30
Propilen glicol	2	2

No se adicionaron terpenos

10.2.1 Viscosidad compleja

Es la representación matemática expresada como la suma de una parte real y una imaginaria. La parte real se denomina viscosidad dinámica y la parte imaginaria esta relacionada con la parte real del módulo de corte complejo.

Mediante los módulos G' y G'' se obtuvo información adicional de estas preparaciones líquidas, como la viscosidad compleja, con la siguiente ecuación:

$$\eta^* = \frac{(G'^2 + G''^2)^{1/2}}{\omega}$$

Donde η^* se conoce como viscosidad compleja y ω es la frecuencia.

La viscosidad disminuye con la temperatura, debido a que, conforme aumenta la temperatura, las fuerzas viscosas son superadas por la energía cinética, dando lugar a una disminución de la viscosidad.

9.3. Ensayos de permeación de geles y geles fluidos

a) Celdas estáticas de difusión de Franz

El equipo de celdas fijas de difusión de Franz tiene dos compartimentos uno es el donador y otro el receptor. Ambos se separaron mediante una membrana de piel, fresca de abdomen de ratón macho CD-1 de 6 semanas de edad. Esta

membrana se colocó en cada una de las 6 celdas verticales de difusión. En la figura 15, se observa en detalle una celda con la membrana de abdomen de ratón colocada. El compartimiento donador tiene un área de permeación de 1.0 cm², el volumen en la celda receptora (de 7.0 mL) fue mantenido a 37 °C ± 0.5°C. En éste se puso una solución reguladora de fosfatos isotónica de pH 7.4, se agitó con un magneto a 600 rpm y se colocaron alrededor de 300 mg de cada gel o de gel fluido. Se extrajeron alícuotas de 300 µL del compartimiento receptor, cada hora durante 12 horas y a las 24 horas. El volumen retirado se reemplazó de inmediato con solución isotónica de fosfatos pH 7.4 a 37°C± 0.5°C, para mantener las condiciones de drenado “Sink” (condiciones de mínima concentración, condiciones sumidero o de gradiente máximo).

Se cuantificó la cantidad de ibuprofeno permeada mediante cromatografía de líquidos de alta eficiencia (HPLC). Las condiciones de trabajo fueron:
Fase móvil: H₃PO₄ al 0.2% en agua, Acetonitrilo (50:50), Columna: Symmetry C-18, 75x4.6 mm, 3.5µm, velocidad de flujo 1.5 mL/min., temperatura ambiente, volumen de inyección 10 µL.

b) Celdas de flujo continuo de difusión de Franz.

En el equipo de celdas de flujo continuo se incorporaron 7 celdas de difusión a un flujo continuo a 0.5 mL/h. La cámara donadora y receptora y la membrana de difusión (también de piel extraída de abdomen de ratón macho CD-1 de 6 semanas de edad) se adaptaron y ajustaron para evitar fugas. Las celdas se conectaron a una bomba peristáltica que controló el flujo y el fluido receptor se bombeó continuamente a través de cada celda. El fluido en la celda receptora fluyó de forma continua y se colectó en tubos viales a cada intervalo de tiempo seleccionado. En total se colectaron 15 muestras. Durante todo el tiempo se comprobó que la cámara receptora mantuviese las condiciones sink a través de todo el experimento mediante el flujo continuo. La figura 16 muestra un diagrama de las celdas y el equipo utilizado en el experimento.

Las muestras colectadas se cuantificaron por HPLC con el método descrito anteriormente.



Figura 15. Equipo de celdas fijas de Franz. En la figura del lado izquierdo se muestran 6 celdas de vidrio conectadas a un baño de agua para mantener la temperatura a $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0.5$. En la figura del lado derecho se muestra una celda con la membrana de abdomen ratón instalada y la colocación de la muestra antes de la prueba.

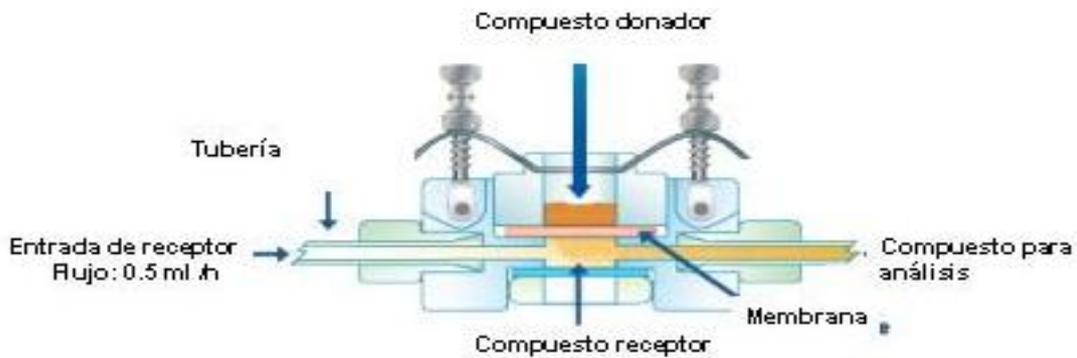


Figura 16. Equipo de celdas de flujo continuo de Franz. En la parte superior, se muestra un dibujo en el que se aprecian el compuesto donador y el receptor y la celda de flujo continuo que contiene el compuesto receptor, indicada con la flecha (muy pequeña comparada con la celda del equipo estático). En la parte inferior de la figura, el equipo de celdas de flujo continuo del laboratorio de Galénica de la Universidad Complutense de Madrid. Se aprecian la bomba para regular el flujo a través de las celdas y el baño de agua para el control de la temperatura de $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0.5$.

PARTE III RESULTADOS

10.0 Solubilidad de ibuprofeno

La solubilidad del fármaco ibuprofeno en Poloxámero con la adición de Na_3PO_4 se muestra en la siguiente figura 17.

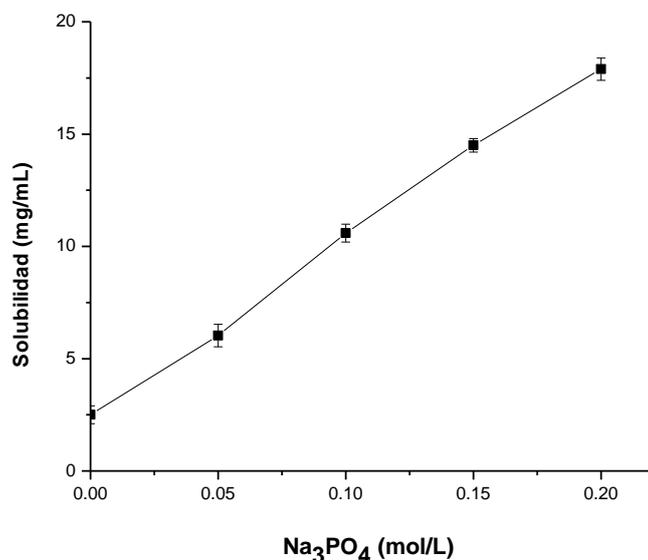


Figura 17. Solubilidad de ibuprofeno en 20 mg/mL, Poloxámero 407 a 26 °C como una función de la concentración de Na_3PO_4 . Media \pm 1 SD, n = 6

Caracterización de Poloxámero 407, por viscosimetría.

Se construyó el diagrama de fases en experimentos previos (Hernández, 2005) por viscosimetría de $(\text{EO})_{69}(\text{PO})_{106}(\text{EO})_{69}$, Poloxámero 407/ agua, (véase figura 18). Se muestra cómo la temperatura de gelación se abate al incrementarse la concentración del P-407, como lo reportado por (Wanka et al., 1994). En éste diagrama, se define una región de temperatura y composición en la que se presenta una transición de fases: desde un líquido claro isotrópico, de viscosidad relativamente baja hasta una fase de gel, caracterizada por su alta viscosidad.

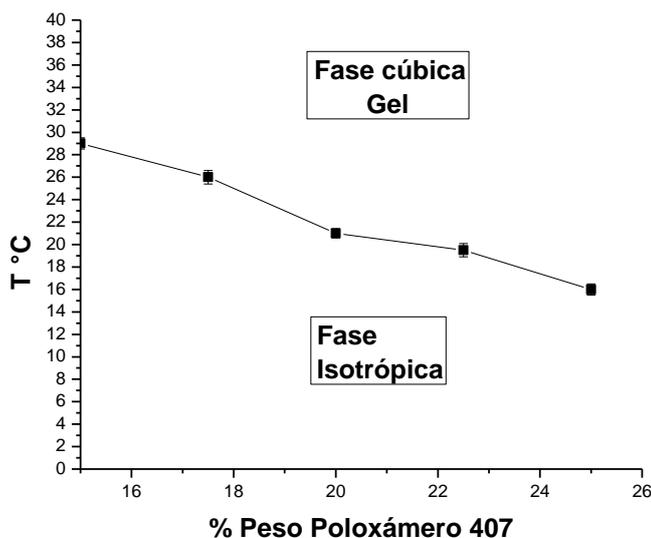


Figura 18. Diagrama parcial de fases Poloxámero P-407 /agua, por viscosimetría.

Media \pm 1 SD, n = 6. Temperatura de gelación, 15%, 29-31 °C; 17.5%, 26-27 °C; 20%, 21-22 °C; 22.5%, 19.5-20 °C; 25%, 16-17°C.

En el presente experimento se midió la viscosidad, para determinar el intervalo de temperatura de transición de las disoluciones preparadas.

La región de transición de sol-gel se determinó cuando la disolución presentó un incremento exponencial en la viscosidad y se registró el intervalo de temperatura en cada disolución.

10.1 Efecto de la adición de terceros componentes, en las propiedades de gelación de Poloxámero 407.

Efecto de la adición de etanol

Para una concentración fija de P-407, la adición de etanol prácticamente no modifica la temperatura de gelación, siempre que la concentración de etanol sea menor del 10% en peso. Para concentraciones mayores de etanol, la temperatura de gelación se incrementa conforme se aumenta la concentración de etanol hasta que finalmente el sistema no puede formar geles aún a temperaturas por arriba de 40 °C, véase figura 19.

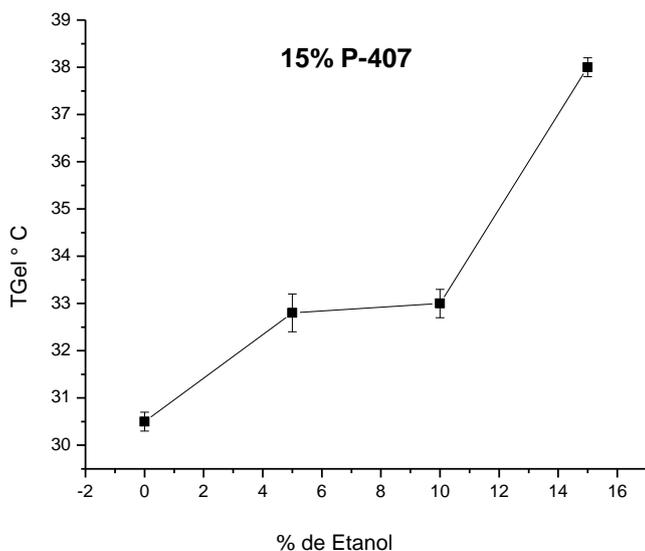


Figura 19. Efecto de etanol, diagrama binario de Poloxámero (P-407) /agua, datos de temperatura de gelación en función del % de etanol. Media \pm 1SD, n = 6

Efecto de la concentración de propilenglicol

La adición de propilenglicol como tercer componente a disoluciones de P-407 promueve la formación de la fase de cristal líquido al abatir la temperatura de gelación al incrementarse la concentración del glicol y así mismo aumenta la viscosidad de las disoluciones, (véase figura 20).

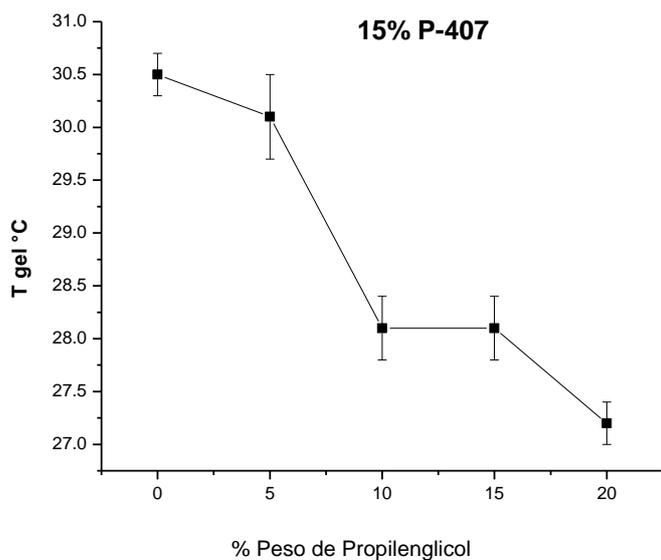


Figura 20. Efecto de propilenglicol, diagrama binario de Poloxámero -407 /agua, datos de temperatura en función del % de propilenglicol. Media \pm 1SD, n = 6

Efecto de la adición de la sal de ibuprofeno en las propiedades de gelación, por geometría

a) Sal sódica de ibuprofeno, la tabla 8. muestra el valor de pH con adición de solución 0.1M de hidróxido de sodio.

Tubo de ensayo con sol. de ibuprofeno	pH medido	Observaciones del preparado
1	3.52	Turbio con precipitado blanco
2	4.03	Turbio con precipitado blanco
3	4.49	Turbio con precipitado blanco
4	4.98	Turbio con precipitado blanco
5	5.51	Turbio con precipitado blanco
6	5.98	Turbio con precipitado blanco
7	6.21	Turbio con precipitado blanco
8	6.40	Turbio con precipitado blanco
9	6.50	Turbio con precipitado blanco
10	6.59	Turbio
11	6.79	Solución clara
12	6.99	Solución clara
13	7.46	Solución clara

Tabla 8. Sal sódica de ibuprofeno, solución 0.1M de NaOH

b) Efecto de la adición de la sal de ibuprofeno en las propiedades de gelación de Poloxámero-407) /agua- 5% de ibuprofeno.Na, por reometría.

Los resultados de la temperatura de gelación se muestran en la tabla 9. Las curvas que corresponden a los barridos de temperatura de cada una de las disoluciones preparadas se muestran en las figuras, 21-24.

% en peso de Poloxámero – 407, 5% de ibuprofeno sódico.	Temperatura de gelación en el intervalo: 5– 40 °C
15	No se presenta
20	No se presenta
25	23
30	18
35	11

Tabla 9. Efecto de la adición de ibuprofeno sódico en la temperatura de gelación para disoluciones acuosas de P-407 con ibuprofeno sódico al 5%, determinaciones hechas por reometría.

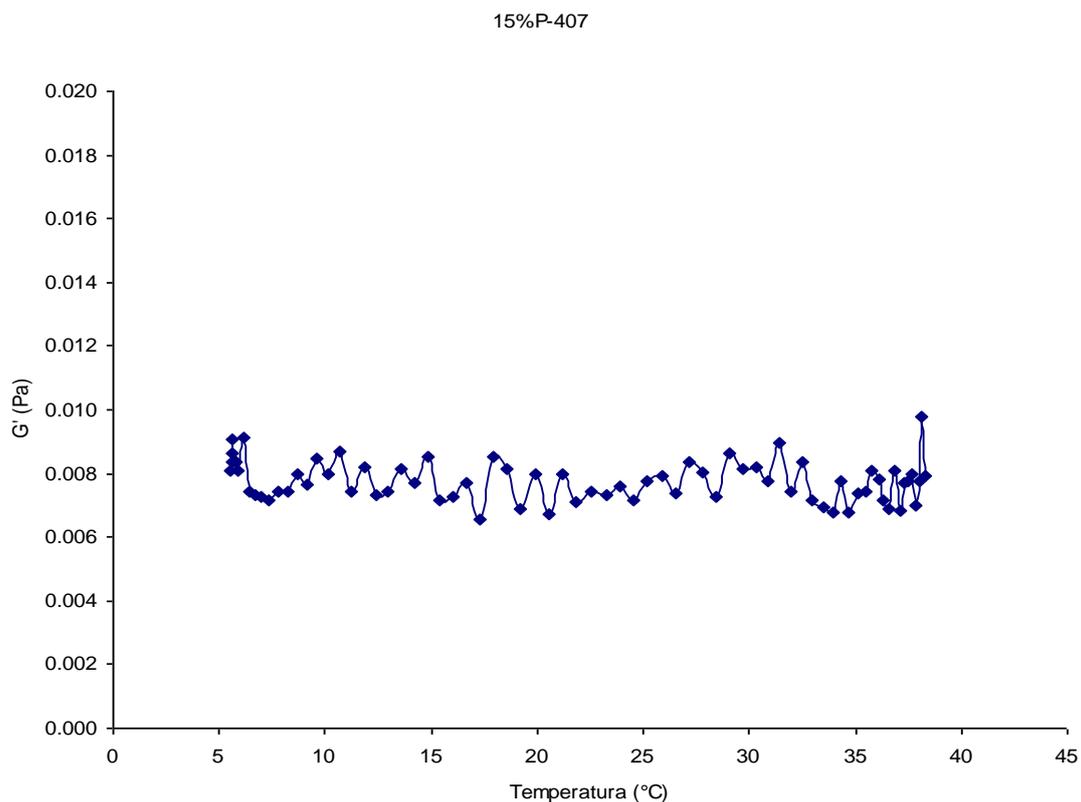


Figura 21. Módulo elástico G' (Pa), en función de la temperatura para P-407 al 15% y 5 % de ibuprofeno sódico a frecuencia de 1Hz y deformación del 0.5%. Se muestra la influencia de la sal de ibuprofeno, el sistema no gela. Media \pm 1 SD, n = 6

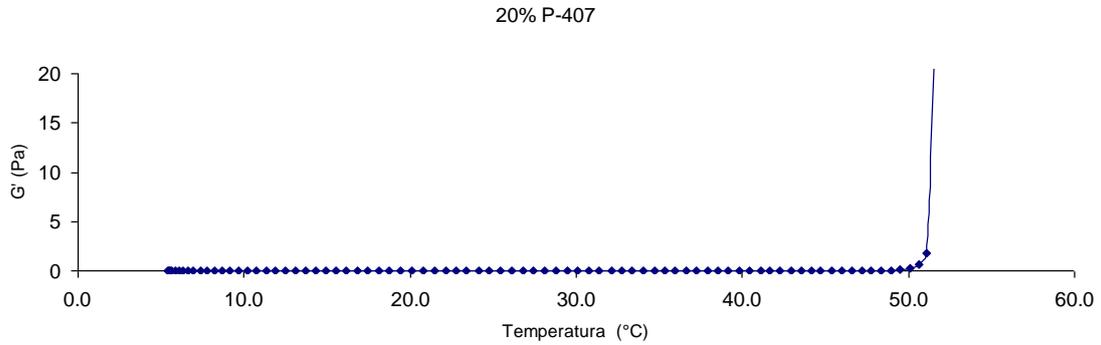


Figura 22. Módulo, elástico G' (Pa), en función de la temperatura para P-407 al 20% y 5 % de ibuprofeno sódico, a frecuencia de 1Hz y deformación del 0.5%. Se muestra la influencia de la sal de ibuprofeno, el sistema no gela. Media ± 1 SD, n = 6

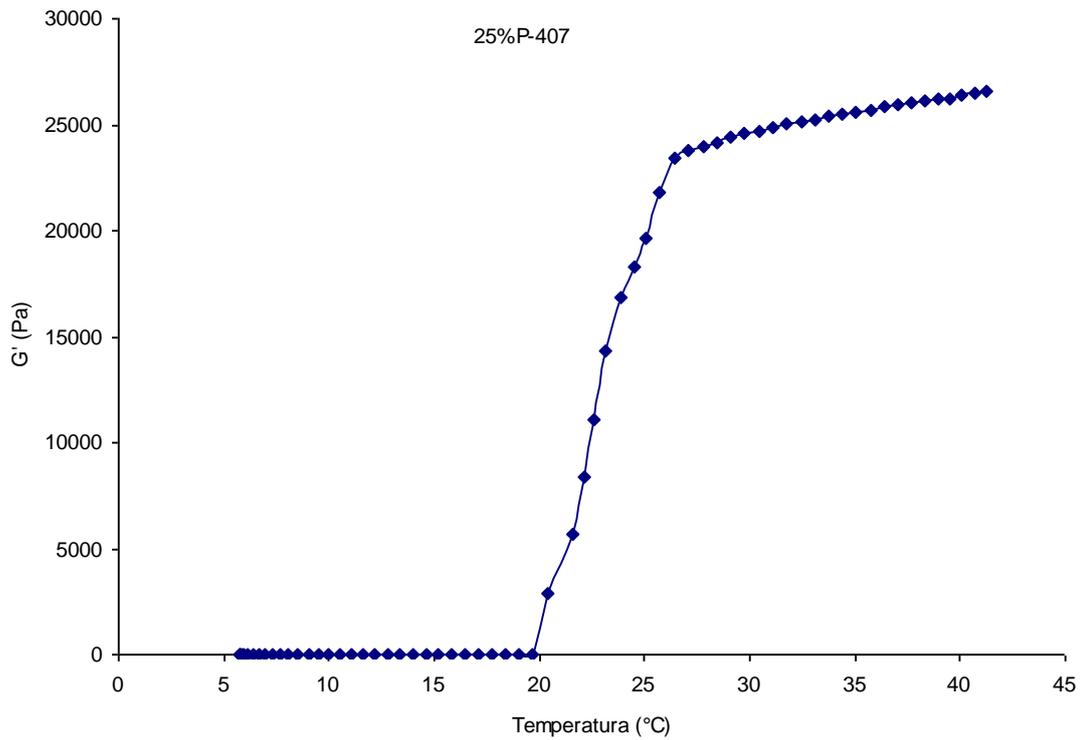


Figura 23. Módulo, elástico G' (Pa), en función de la temperatura para P-407 al 25% en peso y 5 % en peso de ibuprofeno sódico, a frecuencia de 1Hz y deformación del 0.5%. Se muestra la influencia de la sal de ibuprofeno, temperatura de gelación 23 °C. Media ± 1 SD, n = 6

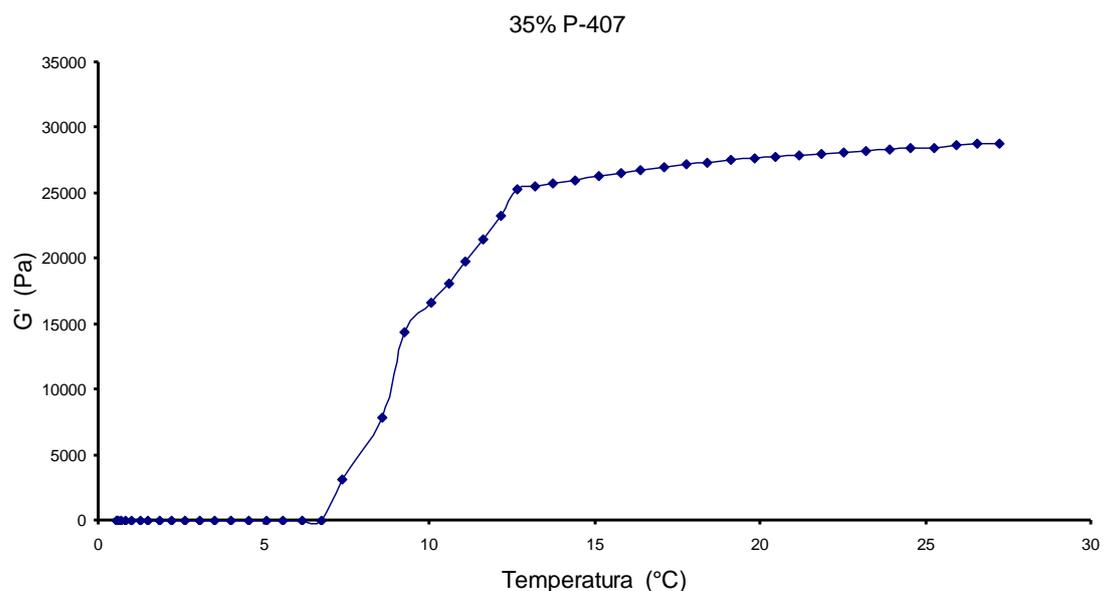


Figura 24. Módulo, elástico G' (Pa), en función de la temperatura para P-407 al 35% en peso y 5 % en peso de ibuprofeno sódico, a frecuencia de 1Hz y deformación del 0.5%. Se muestra la influencia de la sal de ibuprofeno, temperatura de gelación 11 °C. Media \pm 1SD, n = 6

Caracterización reológica de geles y geles fluidos

Las figuras 25 a 27, muestran los barridos de deformación y de frecuencia para la determinación de la zona lineal de trabajo.

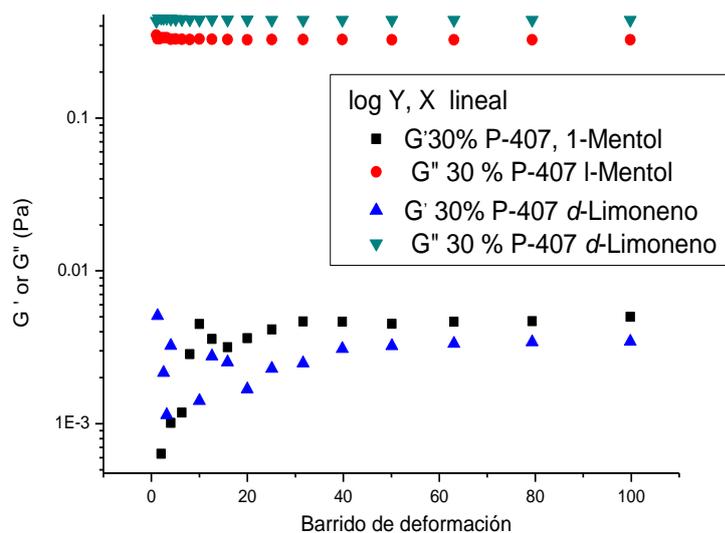


Figura 25. Barrido de deformación de P-407 al 30 % con adición de α -limoneno o l-mentol como promotor de la penetración. El módulo elástico (G') y el módulo de pérdida (G'') se grafican contra la amplitud. La frecuencia de oscilación fué de 1Hz y la temperatura de 60°C.

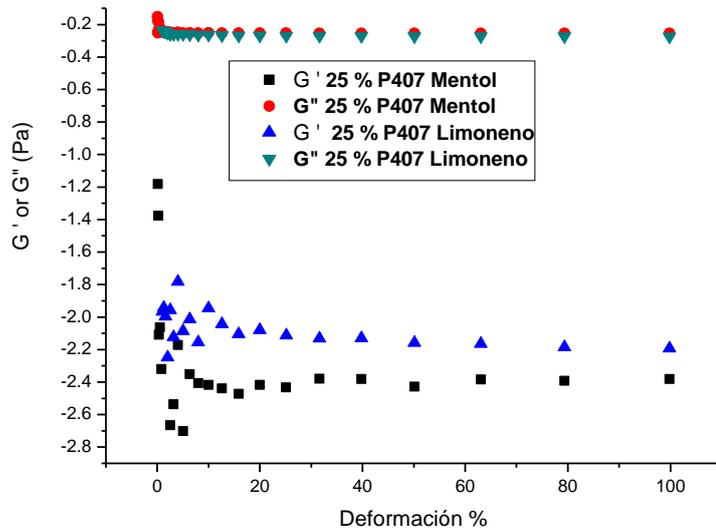


Figura 26. Barrido de deformación de P-407 al 25% con adición de *d*-limoneno o l-mentol como promotor de la penetración. El módulo elástico (G') y el módulo de pérdida (G'') se grafican contra la amplitud. La frecuencia de oscilación fue de 1Hz y la temperatura de 60°C.

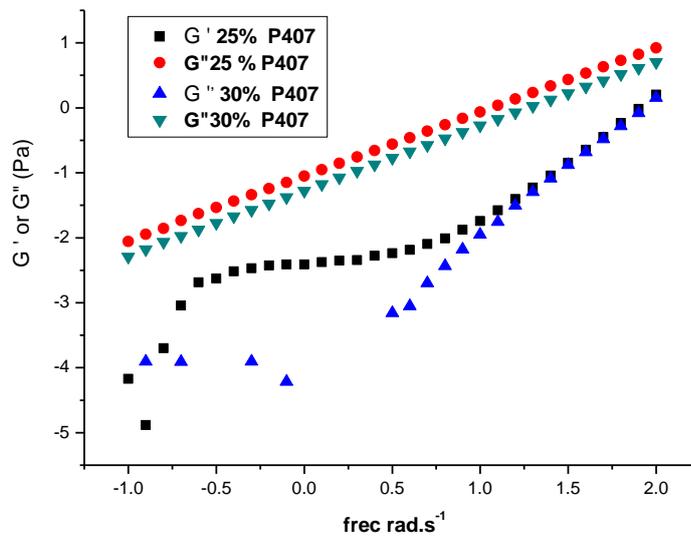


Figura 27. Barrido de frecuencia de P- 407. El módulo elástico (G') y el módulo de pérdida (G'') se grafican contra la frecuencia. La deformación fue del 0.5% y la temperatura de 60°C.

1.- Barridos de temperatura de geles y geles fluidos.

La temperatura de transición sol-gel para los geles que contienen P-407 al 25% y 5% de ibuprofeno.Na y *d*-limoneno (2%) o l-mentol (2%), se muestran en la figura 28, y en la tabla 10 un resumen. Como se mencionó previamente la

temperatura de gelación es el punto donde los módulos dinámicos G' y G'' se entrecruzan (Ricci, 2005; Pandit, 2000; Tecante, 2005).

Estos puntos para los geles de P-407 al 25% con ibuprofeno sódico al 5% y d -limoneno al 2% o l-mentol al 2% son:

32 °C para P- 407 al 25%, triángulo invertido.

25 °C para P- 407 al 25% con ibuprofeno.Na (control), círculo.

23 °C para P -407 407 al 25% con ibuprofeno.Na y d -limoneno, cuadro.

22°C para P- 407 al 25% con ibuprofeno.Na y l-mentol triángulo.

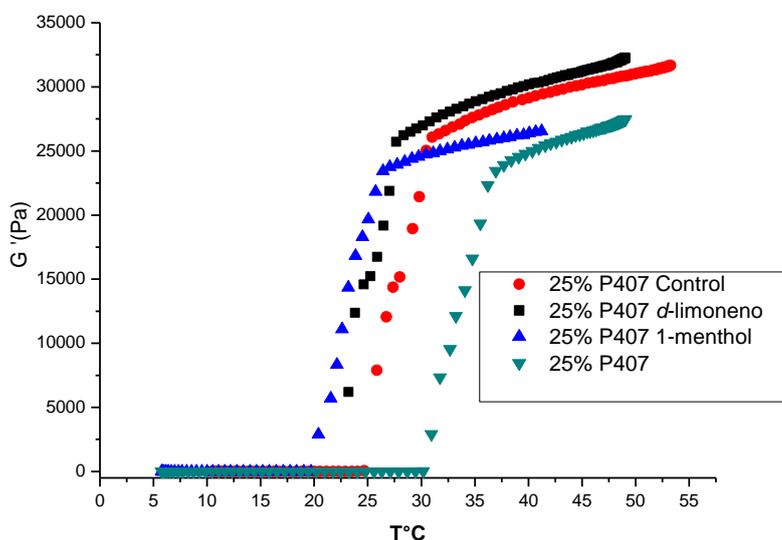


Figura 28. Temperatura de gelación para 25% de P-407 en geles que contienen 5% de ibuprofeno.Na (control), círculo; geles al 25% de P-407 que contienen 5% de ibuprofeno.Na y 2% de d -limoneno, cuadrado, o 2% de l-mentol, triángulo y geles con P-407 triángulo invertido. (Media \pm 1SE, $n = 5$). Módulo, G' (Pa), en función de la temperatura a frecuencia de 1 Hz, y deformación del 0.5%.

Los barridos de temperatura para los geles fluidos que contienen P-407 al 25%, 30% y 5% de ibuprofeno.Na, adicionados de d -limoneno (2%) o l-mentol (2%), se muestran en la figura 29 -30.

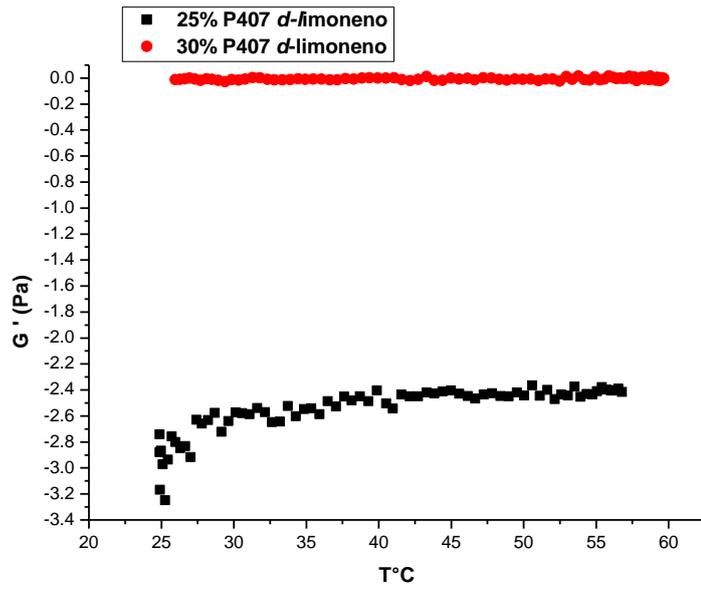


Figura 29. Módulo elástico G' (Pa) en función de la temperatura, soluciones con P-407 al 25% y al 30%, en solución con ibuprofeno y *d*-limoneno. Efecto de la adición de P-407 (Media \pm 1 SE, $n=5$).

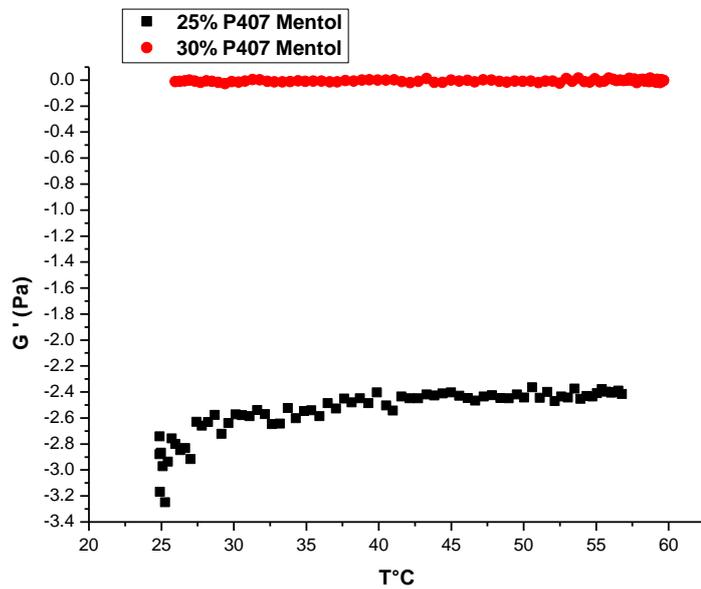


Figura 30. Módulo elástico G' (Pa) en función de la temperatura, soluciones con P- 407al 25% y 30% con ibuprofeno y l-mentol. Efecto de la adición de P-407 (Media \pm 1SE, $n = 5$).

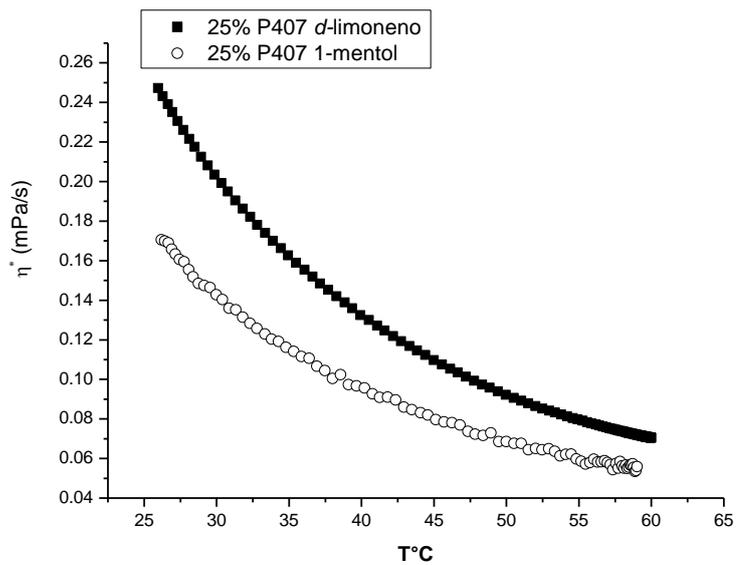


Figura 31. Viscosidad compleja η^* (m Pas/s) en función de la temperatura para P-407 al 25% con ibuprofeno, d-limoneno o 1-mentol.

La variación en la viscosidad de los geles fluidos (véase figura 31), al cambiar la temperatura, indica el comportamiento y distribución en el sitio de aplicación, es decir en la piel.

Composición de geles	Temperatura de gelación en °C
P- 407 al 25% P- 407 al 25% con ibuprofeno.Na (control) P -407 407 al 25% con ibuprofeno.Na y <i>d</i> -limoneno P- 407 al 25% con ibuprofeno.Na y I-mentol	32 25 23 22
P- 407 al 30 % con ibuprofeno.Na P - 407 al 30 % con ibuprofeno.Na y <i>d</i> -limoneno P- 407 al 30 % con Ibuprofeno.Na y I-mentol	23 20 19
P- 407 al 35 % con ibuprofeno.Na P- 407 al 35 % con ibuprofeno.Na y <i>d</i> -limoneno P- 407 al 35 % con ibuprofeno.Na y I-mentol	10 9 8

Tabla 10. Temperatura de gelación para geles y geles fluidos de P-407 con ibuprofeno sódico al 5%, I-mentol o *d*-limoneno a diferentes porcentajes. Determinaciones hechas por reometría.

Ensayos de permeación de geles y geles fluidos

a) En celdas estáticas de difusión de Franz

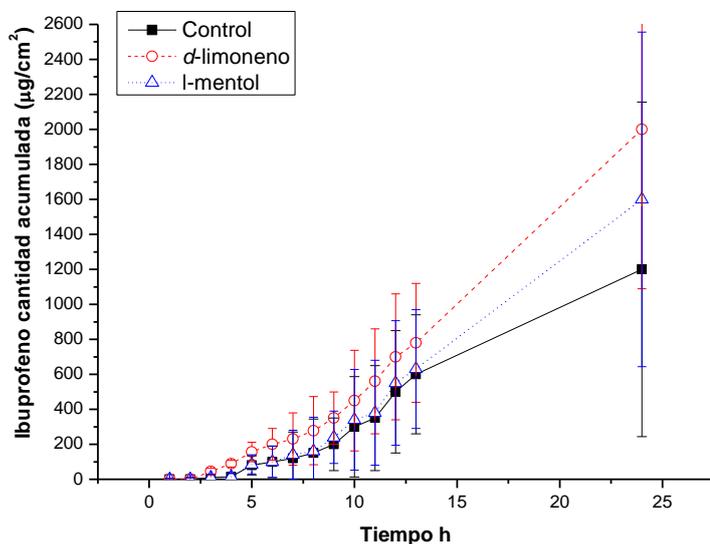


Figura 32. Cantidad acumulada de ibuprofeno como una medida de la permeación del fármaco con el empleo de membrana de piel extirpada de ratón. Geles con P-407 al 30% y terpenos *d*-limoneno o *l*-mentol (Media \pm 1SD, $n = 5$).

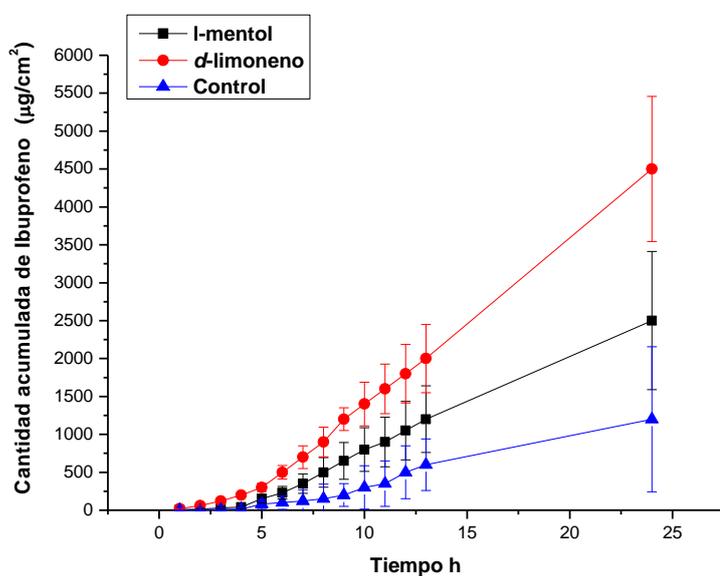


Figura 33. Cantidad acumulada de ibuprofeno como una medida de la permeación del fármaco con el empleo de membrana de piel extirpada de ratón. Geles fluidos con P-407 al 30% y terpenos *d*-limoneno o *l*-mentol (Media \pm 1SD, $n = 5$).

Las figuras 32 y 33 muestran los resultados obtenidos en términos de cantidad acumulada de ibuprofeno en función del tiempo. En las tablas 11 y 12, las

variables calculadas: flujo, tiempo de retraso y cantidad acumulada de ibuprofeno.

Tabla 11.
Permeación de ibuprofeno de P-407 al 25%, geles y geles fluidos

<i>Terpeno</i>	<i>Geles</i>			<i>Geles Fluidos</i>		
	<i>Flujo (J_t) ($\mu\text{g}/\text{cm}^2 \text{ h}$)</i>	T_L (<i>h</i>)	Q_{24} ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	<i>Flujo (J_t) ($\mu\text{g}/\text{cm}^2 \text{ h}$)</i>	T_L (<i>h</i>)	Q_{24} ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
Sin terpeno control	54.6 ± 17	1.67	1200 ± 13	80 ± 17	1.1	1400 ± 13
α -limoneno	87.3 ± 6.6	1.2	2000 ± 213	200 ± 19 0.30		4500 ± 430
1-mentol	69.7 ± 5.4	1.5	1600 ± 145	114 ± 10 0.89		2500 ± 219

T_L , tiempo de retraso (lag time); Q_{24} , cantidad acumulada de ibuprofeno después de 24 h; J_t , Flujo.

Tabla 12.
Ibuprofeno después de 24 h en geles con P-407.

P-407-25%	P-407-30%	P-407-35%
Q_{24} ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Q_{24} ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Q_{24} ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
1200 ± 13	1000 ± 10	800 ± 11

Q_{24} , cantidad acumulada de ibuprofeno después de 24 h

La figura 34 se refiere a los resultados de permeación en geles fluidos, obtenidos con el equipo de celdas de flujo continuo, la tabla 13 muestra los resultados.

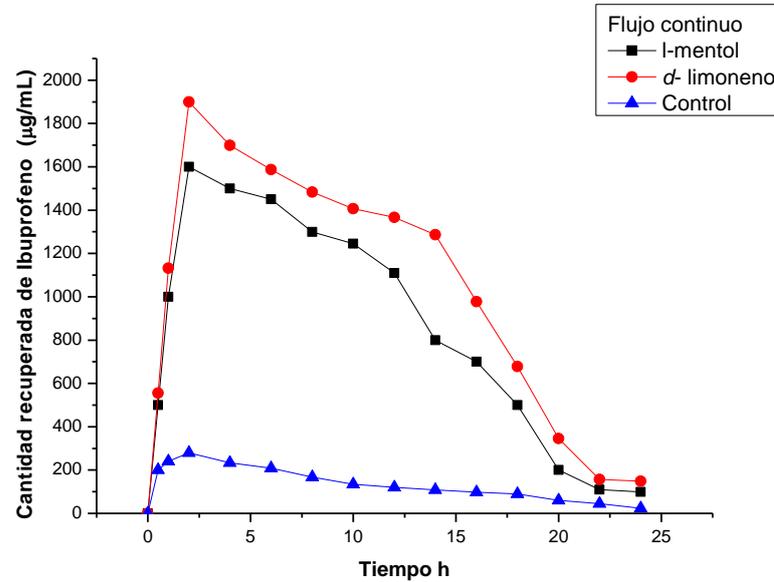


Figura 34. Concentración en cámara receptora (Cantidad recuperada) contra el tiempo. Difusión dependiente de la concentración.

Tabla 13. Valores calculados para C_{max} ($\mu\text{g/L}$), en celdas de flujo continuo, flujo de 1.0 mL/h

P-407 con ibuprofeno (control)	274 $\mu\text{g/L}$
P-407 con ibuprofeno y <i>d</i> -limoneno	1898 $\mu\text{g/ mL}$
P-407 con ibuprofeno y l-mentol	1604 $\mu\text{g/ mL}$

PARTE IV DISCUSIÓN

El material gelante, el P-407 seleccionado fue el copolímero de etileno propileno con la estructura de $(EO)_{69}(PO)_{106}(EO)_{69}$, denominado Poloxámero 407 (P-407). El certificado del Proveedor, BASF indica el porcentaje de óxido de etileno de este tensoactivo de 74%, y el peso molecular 10788.00. El pH de Poloxámero en una solución acuosa al 2.5% es 6.4, el punto de enturbiamiento en solución acuosa al 20%, mayor de 100 °C.

Los resultados de estudios previos para el desarrollo de vehículos (apartado 9, página 48) conducen al siguiente análisis:

La baja solubilidad de ibuprofeno (figura 17), muestra la capacidad del P-407 en presencia de Na_3PO_4 para solubilizar pequeñas cantidades de materiales orgánicos insolubles en agua debido a su carácter como tensoactivo (solubiliza en micelas). Sin embargo, a concentraciones mayores el fármaco precipita en la disolución. Por este motivo se prepararon soluciones de ibuprofeno con hidróxido de sodio 0.1N en cantidad suficiente para disolver del 5-10% en peso de fármaco.

Los valores registrados de temperatura de gelación en el diagrama parcial de fases de Poloxámero 407 (P-407)/ agua, obtenidos por viscosimetría (figura 18), sirvieron como punto de partida para caracterizar el lote de copolímero, P-407, empleado en este proyecto.

En contraste la sal sódica de ibuprofeno cuyos datos de reometría se observan en las figuras 21-22, generaron un sistema de muy baja gelación, para la concentración del 15% y 20 % de P-407. De hecho los sistemas no gelaron. En la concentración del 25% (véase figura 23) la temperatura de gelación se registró a los 23 °C, en la concentración del 30% a los 21 °C y en la concentración del 35% a los 11 °C (véase figura 24). La tabla 10 muestra el resumen de los resultados que muestran la disminución de la temperatura de gelación de disoluciones con P-407 cuando se incrementa la concentración del polímero (P-407). Lo que coincide con algunos autores que indican que la

transición sol-gel puede depender de la concentración del polímero o de la temperatura (Clyde and Cathy, 2002).

El ibuprofeno contiene un grupo carboxilo que le confiere carácter ácido, pKa de 4.41 ± 0.20 . En el intervalo de trabajo, el pH de las disoluciones de P-407 con ibuprofeno sódico, se mantuvo entre 7.5 y 8.0, el fármaco se encuentra ionizado por lo que se supone que la fracción cargada no ingresaría al interior hidrofóbico de las micelas de P-407, sino que se localiza en la región acuosa externa.

En la figura 28, correspondiente a la temperatura de gelación de P- 407 al 25%, se observa el comportamiento de la fase líquida isotrópica indicada por los valores de G' cercanos a cero seguida de la transición de fases sol-gel con un incremento súbito de G' y finalmente la fase viscoelástica caracterizada por los valores de G' que tienden a un valor constante. En esta figura se muestran tres regiones: Primero, antes de la temperatura de gelación cuando las propiedades elásticas son muy bajas y los geles en ese estado se describen como líquidos viscosos. La segunda región corresponde a la temperatura de gelación, por lo que también se aprecia que los valores de G' , se incrementan rápidamente, en ese momento los geles son semisólidos con un comportamiento elástico. En la tercera región los valores de G' , se incrementan lentamente hasta alcanzar el equilibrio en los módulos, G' y G'' .

La adición de ibuprofeno sódico y de sustancias que promueven la permeación, *d*-limoneno o 1-mentol, también disminuyó la temperatura de transición sol-gel en 1-2 °C y favoreció el proceso de micelización a las concentraciones experimentales de trabajo.

La literatura revisada, (Ivanova, 2002; Paavola, 1998; Ricci, 2002; Ricci, 2005) indica la habilidad de sales para cambiar la temperatura de transición sol-gel de geles de P-407 y modificar la estructura del agua con influencia en la hidratación de los bloques de óxido de etileno y de óxido de propileno. Es posible que se formen complejos entre las cadenas polioxietilenadas y la parte

hidrofóbica del fármaco con interacción de la parte iónica del mismo con el agua.

Las figuras 29 y 30, muestran el efecto de la adición de etanol y propilenglicol al 5 y 2% respectivamente y se observa el valor del módulo elástico G' prácticamente igual a cero indicando la presencia de disoluciones líquidas (fase isotrópica), por lo que en el intervalo estudiado (5-50 °C) no se observó gelación. El efecto de alcoholes solubles en agua como propilenglicol, en la agregación de tensoactivos, realizado por Kenji., *et-al*, por la técnica de SAXS y con la elaboración de diagramas de fases (Kenji, *et al.*, 1999) resulta en la disminución de la agregación y estructura de las micelas formadas, y en el incremento en la solubilidad del tensoactivo. Con base en éstos resultados podríamos atribuir el comportamiento de los geles fluidos, figuras 29 y 30 a la presencia de los solventes empleados.

Debido a la adición de propilenglicol y etanol a las disoluciones que contienen 25% de P- 407, ibuprofeno al 5%, α -limoneno al 2% o l-mentol al 2%; la preparación resultante es fluida en lugar de un gel semisólido, lo que se indica por los cambios casi imperceptibles en los valores del módulo elástico (G'), en el barrido de temperatura realizado de 25° a 40 °C (véase figuras 29 y 30).

La presencia de los cosolventes etanol y propilenglicol empleados en este estudio, modificó la temperatura de transición sol-gel hasta el punto de inhibir la agregación del P-407, y en los barridos de temperatura realizados aún a 60° C, no se observó el entrecruzamiento de los módulos viscoso y elástico y por lo tanto la gelación resultado del proceso de micelización. En la literatura revisada se menciona que la presencia de disolventes orgánicos puede cambiar la temperatura de transición de geles con P-407 y por lo tanto la temperatura de gelación. (Ricci *et al.* 2002; Ricci *et al.* 2005)

Algunos autores estudiaron el efecto de etanol y propilenglicol en P-407 y mencionan que los bloques de PEO y PPO se hinchan y participan en la formación de la interfase polar apolar, (Ivanova, 2002; Paavola, 1998; Lanka, 1994).

Como se mencionó en el desarrollo experimental de este trabajo se utilizó la mezcla propilen glicol-etanol al 2% y 5% respectivamente, como cosolvente para disolver el ibuprofeno y el promotor de la permeación (*d*-limoneno o mentol). La influencia de cosolventes como etanol y propilen glicol, (véase figuras 19 y 20) modifica la transición sol-gel en la concentración estudiada. La influencia de glicoles en la estructura cristalina líquida de este polímero, esta relacionada con cambios en el área interfacial del bloque del copolímero y la preferencia del tipo de glicol para acomodarse en los diferentes dominios de los diagramas de fases, que presentan tensoactivos como el P-407 (Ivanova, 2002).

La viscosidad de los geles fluidos en el porcentaje estudiado, 25% de P-407, disminuyó en función de la temperatura (véase figura 31) y la adición de *d* - limoneno resultó en geles más viscosos con respecto de los adicionados de l-mentol. Lo anterior coincide con autores que explican que la elevación en la temperatura puede incrementar o disminuir la viscosidad aparente dependiendo de las interacciones moleculares entre el polímero y el disolvente (Clyde and Cathy, 2002), éstos autores también encontraron que el cambio en la viscosidad aparente no es predecible cuando aditivos como, iones, no electrolitos, solventes y otros polímeros compatibles se mezclan con el gel.

En los estudios de difusión o permeación de geles y geles fluidos (véase tabla 32 y 33) se encontró que la difusión del fármaco disminuye conforme se incrementa la cantidad de P-407 expresada en términos de Q24, y predeciblemente coincidió con un incremento en la viscosidad del gel. Esto ha conducido a algunos autores a proponer que la velocidad de liberación de un fármaco está determinada por su viscosidad en sistemas biológicos (Pandit Wang, 1998; Barichelo *et al.* 1999).

Por lo anterior es claro que la difusión in vitro de ibuprofeno a través de los geles de P-407 es lenta en comparación con las soluciones fluidas. Es factible postular que debido a que el P-407 presenta una gran población de micelas en fase acuosa, el fármaco incorporado puede ser liberado por difusión a través de

la matriz del gel. La liberación del fármaco también puede verse afectada por la viscosidad del gel como se reporta por Barichello, (Barichello, 1999).

En los experimentos con celdas de flujo continuo, la solución se remueve y reemplaza por solución nueva de forma automática para mantener las condiciones *sink* en el sistema.

Los resultados de permeación véase figura 34 y tabla 13, muestran el perfil de permeación de ibuprofeno y se aprecia que no difiere la difusión en el arreglo de flujo continuo con el obtenido en celdas estáticas de difusión de Franz, aún cuando los diseños de ambos sistemas son obviamente diferentes.

Los resultados de validación de este equipo reportados por Córdoba-Díaz (Córdoba-Díaz *et al.*, 2000), indican que el equipo provee una excelente reproducibilidad en términos de temperatura y velocidad de flujo en las cámaras receptoras, en la programación de los intervalos de tiempo, en las muestras y en los volúmenes colectados.

Es posible especular que la difusión del ibuprofeno depende más, de la tasa de liberación de este principio activo, de la matriz lograda (gel fluido) y de la influencia de los terpenos, que de un equilibrio por gradientes de concentración.

Los terpenos como promotores de la permeación tienen efecto en la permeación de ibuprofeno a través de membrana de ratón, en las formulaciones evaluadas, la cantidad acumulada después 24 h en $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ (Q_{24}) muestra un mejor efecto con *d*-limoneno con respecto a *l*-mentol. Los resultados (véase tabla 11) muestran, en Geles fluidos con *d*- limoneno: $Q_{24} = 4500 \pm 430$, *l*-mentol: $Q_{24} = 2500 \pm 219$. en Geles con *d*- limoneno: $Q_{24} = 2000 \pm 213$ y con *l*-mentol: $Q_{24} = 1600 \pm 145$. Los datos obtenidos son similares a los obtenidos por El-Kattan., *et al.* (Kattan, *et.al.*, 2000), ellos atribuyen el efecto de *d*-limoneno a su habilidad para incrementar la difusión.

El incremento en la permeabilidad de ibuprofeno con respecto a los controles empleados en los geles (véase tabla 12) cuyos valores para P-407 al 25% son,

$Q_{24} = 1200 \pm 13$, se plantea por efecto no sólo de los terpenos adicionados con α -limoneno o l-mentol, sino también por efecto de la presencia del tensoactivo no iónico (P-407), capaz de modificar las características de permeabilidad de varias membranas biológicas, incluyendo la piel (Florence, *et al.* 2001). Los mecanismos para la permeación utilizando Calorimetría de Barrido Diferencial indican, que algunos terpenos incrementan la permeación desarticulando la estructura ordenada de los lípidos del estrato córneo (El-Kattan, 2000).

Se ha planteado que la permeación de un tensoactivo dentro de la matriz intracelular del estrato córneo seguida de la interacción y el enlace con los filamentos de queratina desordenan los corneocitos, lo cual causa un incremento en el coeficiente de difusión y en la permeabilidad (Park, *et al.*,2000). Sin embargo, algunos estudios con tensoactivos plantean una relación cercana entre el mejoramiento de la permeación y la fluidificación de la bicapa lipídica. Esto sugiere que la lamela lipídica del estrato córneo, en lugar de la queratina de los corneocitos es el principal sitio de acción (Heather, 2005).

La literatura también plantea efectos de promoción de la difusión en presencia de azona y Transcutol®, ácido oleico, terpenos, y N-metilpirrolidona con propilen glicol (Doménech, 2001; Barry, 1983). En estos casos el mecanismo de acción del promotor y el disolvente actúan por diferentes mecanismos. Cosolventes como propilen glicol actúan incrementando la concentración del permeante y del promotor en la permeación en el estrato córneo. Por otro lado, el efecto de fluidificación de los lípidos del promotor incrementa el volumen libre de la bicapa de lípidos y facilitan la partición de ambos, el permeante y el disolvente (Barry, 1987; Heather, 2005).

Ganem-Quintanar (1998) plantean que tanto los promotores de la permeación como Transcutol ® (carbitol o monoetil éter de dietilen glicol), promueven en alguna medida el transporte de agua del compartimiento receptor al donador, esta transferencia de agua debe tomarse en cuenta debido a que implica un cambio en la composición del donador lo cual puede influenciar la solubilidad del fármaco.

PARTE V CONCLUSIONES

Los estudios de reometría que se muestran en este estudio, indican la necesidad de familiarizarse con las características de gelación del material de trabajo (en este caso del Poloxámero 407), porque aunque estén descritas en la literatura no son estrictamente coincidentes.

En el caso del fármaco en prueba, el ibuprofeno, se requiere formar la sal sódica, debido a que presenta una pobre solubilidad en agua. Se sabe que el P-407 logra más fácilmente disoluciones con fármacos hidrosolubles que con los liposolubles (Vaughn and Nace, 1996).

Dadas las características de hidrosolubilidad del ibuprofeno sódico, se utilizó, en particular porque la concentración meta a la que se aspiraba, 5%, no permite la solubilización a través de micelas.

Dado un gel de P- 407 al 25% w/w con ibuprofeno sódico al 5% como materia base de estudio, se definieron las influencias de la adición de uno de dos terpenos: *d*-limoneno o *l*-mentol: Se concluyó que modifican muy poco (1 °C) la temperatura de gelación añadidos en un 2% al preparado base.

Con base en estudios de otros investigadores de que a mayor fluidez se puede lograr mayor permeación tisular, se llegó después de varios ensayos a la conclusión de que etanol y propilen glicol añadidos en un 2% y 5% respectivamente, modifican sustancialmente las variables de temperatura de gelación en este ensayo, la temperatura de gelación no se alcanzó.

Con el preparado de P-407 (25%), ibuprofeno (5%); etanol 2% y propilen glicol 5%, se consideró de interés realizar estudios in-vitro con celdas de Franz estáticas y de flujo continuo. Se concluye que los terpenos si promueven la permeación y que la permeación en geles es mejor con *d*-limoneno con respecto al preparado sin terpeno ($P < 0.05$).

Es factible entonces, promover la permeación de ibuprofeno a pesar de que está en forma de sal y por lo tanto es importante probar con otros promotores de permeación como capsaicina, azona® y el transcutol®.

Es necesario hacer estos estudios con humanos y animales a los que va enfocado este preparado para evaluar si la permeación genera un efecto farmacológico medible.

PARTE VI. LITERATURA CITADA

1. Aulton, M.E., La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas, 2ª ed. Elsevier, Madrid, 2004.
2. APHA 2003, Poloxamer, pp, 352-354.
3. Barichelo, J.M., Morichita, M., Takayama, K., Nagai, T. 1999. Absorption of insulin from pluronic F-127 gels following subcutaneous administration in rats. *Int. J. Pharm.* 184:2, 189-198.
4. Barnes, H., Hutton J., Walters, K. *An Introduction to Rheology*, Elsevier, Amsterdam, 1989, p 52.
5. Barry, B.W., 1987. Mode of action of penetration enhancers in human skin. *J. Control Release*, 6, 85-97.
6. Barry, B.W., *Dermatological Formulations, Percutaneous Absorption*, Marcel Dekker, Inc., New York, 1983, p. 97.
7. BASF, The Chemical Company, B. Fussriegger, technical information, Poloxamers (2) Lutrol 127, Poloxamer 407, N° 4, April 2000, pp 7-9.
8. BASF, The Chemical Company, pharma excipients, technical information, Lutrol 127, Poloxamer 407, Thickening agent and gel former for the pharmaceutical industry, August 2005, Supersedes issue dated May 2005, MEMP 030738 e-01 page 1-8.
9. Beetge, E., du Plessis, J., Gerbrandt, D., Goosen, C., Janse, F., 2000. The influence of the physicochemical characteristics and pharmacokinetic properties of selected NSAID's on their transdermal absorption. *Int. J. Pharm.* 193: 261-264.

10. Blanco A., Quím. Biol. 7^a ed. El Ateneo, Argentina, 2000, pp. 266 – 270.
11. Brown, T., Eugene, H., Bursten, B., and Burge, J., Chemistry, Pearson education, Inc., New Jersey, 2003, pp.1009-1011.
12. Cabana, A., Ait-Kadi, A., 1997. Study of the gelation – process of polyethylene oxide-polypropylene oxide-polyethylene oxide copolymer (Pluronic 407) aqueous solution. J. Colloid. Inter. Sci. 190, 307-312.
13. Clyde, M., Cathy, M., Enciclopedia of Pharmaceutical and Technology, Gels and Jellies, Marcel Dekker, New York , 2002, p. 1327-1341.
14. Coller, A. Material Science and Technology, 6, USA, 1990, pp 981.
15. Córdoba-Díaz, Nova, M., Elorza, B. 2000, Validation protocol of an automated in-line flow-through diffusion equipment for in vitro permeation studies, J. of Control Release, 69, 357-367.
16. Devore, G., Muñoz, E., Química Orgánica, Publicaciones cultural, 23^a ed., Madrid, 1999. pp. 653-660.
17. Djordjevic, J., Michniak, B., and Urich, K.E. 2003. Amphiphilic star-like macromolecules as novel carriers for topical delivery of nonsteroidal anti inflammatory drugs. AAPS Pharm. Sci. 5: 1-12.
18. Doménech B., and Martínez L., *et al.* Biofarmacia y Farmacocinética Vol. II: Biofarmacia, Síntesis, España, 2001, p. 408.
19. El-Kattan, A., Asbill, Ch., 2000. Effect of formulation variables on the percutaneous permeation of ketoprofen from gel formulations. Drug Del. 7: 147-153.

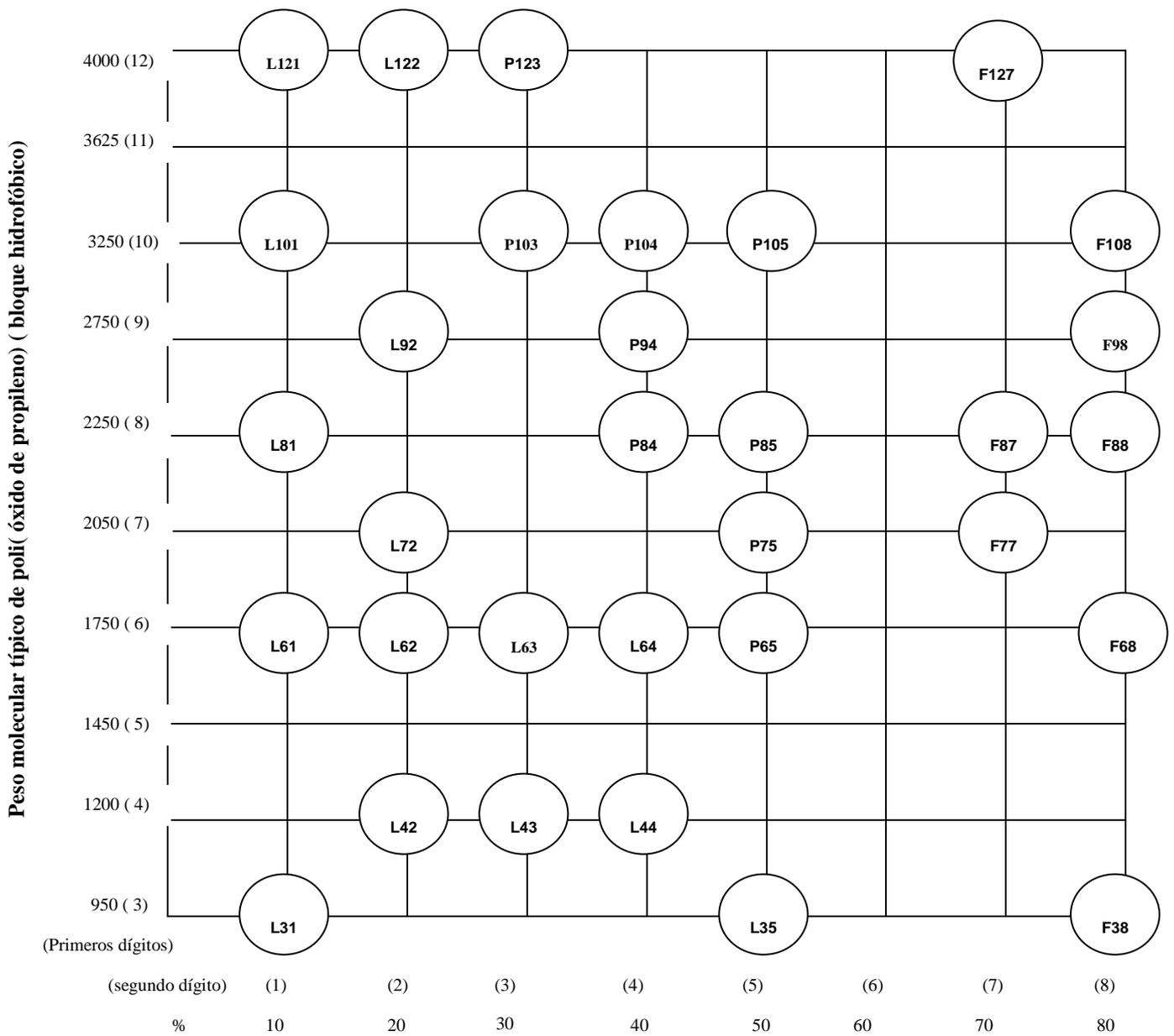
20. Escribano, L., Influence of the formulation on the transdermal penetration of Piroxicam 14th Pharmaceutical Technology Conference Spain (Memories). Barcelona 1995. 2a: 670-6.
21. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 8ª ed. Vol I, SS, México, 2004; 2133 y 1356.
22. FDA/Center for Drug Evaluation and Research Office of Generic Drugs, Division of Labeling and Program Support, Update Frequency: Quarterly, Database Last Updated: October 5, 2006
23. Florence, T., Trucker, I., Walters, K., 1984. Interactions of non-ionic alkyl and aryl ethers with membranes and other biological systems. In: Rosen, M.J.(Ed.), Structure/Performance Relationships in Surfactants. ACS Symp. Ser. 253, 189-207.
24. Florence, A., and Attwood, D. Physicochemical Principles of Pharmacy, 3a ed., Pharmaceutical Press, Great Britain, 1998. p.63.
25. Florey, K., Analytical Profiles of Drug Substances and Excipients. Vol. 27, Academic Press, New York, 2001. p. 269 y 294-295
26. Ganem-Quintanar, A., Lafforgue, C., Falson-Rieg, F., & Buri, P. 1997. Evaluation of the transdermal permeation of diethyleneglycol monoethylether and skin water loss, Int. J. of pharm. 147:165-172.
27. García, D., Escario Travesedo, E., Sánchez Romero, A. 2004. Uso racional de la medicación típica en dermatología, Med., Iber. Lat. Am. 32, 1, p. 39.
28. Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica 9a ed. Volumen 1. Mc Graw-Hill Interamericana, México, 1996. pp. 661-662.

29. Gracia, F., and González R., Efecto de terceros componentes en cristales líquidos liotrópicos, Laboratorio de Termofísica, Facultad de Química, UNAM, México, 2002, pp. 555-566.
30. Griffin, W. 1949. Classification of surface-active agents by HLB, J. of the Society of Cosmetic Chem. 1, 311-324.
31. Hamley, T., The Physics of Block Copolymers, Oxford University Press, New York, 1998, 221-245.
32. Heather A., 2005. Transdermal drug delivery: penetration enhancement techniques, , Current Drug Delivery, 2, 23-33
33. Hernández González M., Cristal líquido como vehículo para la aplicación tópica de fármacos, Tesis, Facultad de Química, UNAM, México, 2005.
34. Ivanova, R., Lindman, B., and Alexandridis, P. 2002. Effect of pharmaceutically acceptable glycols on the stability of the liquid crystalline gels formed by poloxamer 407 in water. J. Colloid Interface Sci. 252: 226-235.
35. Katzung, B.G., Farmacología Básica y Clínica, 4ª ed., El Manual Moderno, México, 1991, p. 444.
36. Kikuchi K., 1992. Takayama, K. Effect of d-limonene on the amounts of ethanol and indometacin penetrated from aqueous gel ointments to rat skin. Chem. Pharm. Bull. Tokio, 40(11), 3108-3109.
37. Krieger, I.M. 1972. Advances Colloid Interface Science, 3, 111.
38. Kunta, J., Goskonda, V., Brotherton, H., Khan, M., Reddy, I. 1997. Effect of menthol and related terpenes on the percutaneous absorption of propranolol across excised hairless mouse skin. J. Pharm. Sci., 86 12:1369-73.

39. Landh, T. 1994. Phase behavior in the system pine oil monoglycerides - water at 20°C, *J. Phys.Chem.* 98, 8453-8467.
40. Lopez, A. Antiinflamatorios no esteroideos y efectos adversos gastrointestinales. Un problema sin resolver. *Anales del Sistema de Navarra*. Vol. 22 No. 2, España, 1999.
41. Macosko, Ch.W. *Reology: Principles, Measurements, and Applications*, John Wiley & Sons, Canada, 1994.
42. Martin, J., *Nonionic surfactants, physical chemistry, surfactant science series*, vol. 23, New York, Marcel Dekker, 1987.
43. Mathews K., van Holde K., et al., *Bioquímica*, Addison Wesley, España, 2002 p. 781.
44. Mohammed, F.A. 2000. Topical permeation characteristics of diclofenac sodium from NaCMC gels in comparison with conventional gel formulations. *Drug development and industrial pharmacy*. 27:1083-1097.
45. Mortazavi, A., and Aboofazeli, R. 2003. An investigation into the effect of various penetration enhancers on percutaneous absorption of piroxicam. *Iranian J. Pharm. Res.* 2,135-140.
46. Okabe, H., Takayama, K., Ogura, A., and Nagai, T., 1989. Effect of limonene and related compounds on the percutaneous absorption of indomethacin. *Drug Design Del.*, 4, 313-321.
47. Paavola, A., Tarkkila, P., Xu, M., Wahlström, T., Yliruusi, J., and Rosenberg, P. 1998. Controlled release gel of ibuprofen and lidocaine in epidural use- analgesia and systemic absorption in pigs. *Pharm. Res.* 15: 482-487.

48. Pandit, N., Trygstad, T., Croy, S., Bohorquez, M., and Koch, C. 2000. Effect of salts on the micellization, clouding, and solubilization behavior of pluronic F-127 solutions. *J. Colloid Interface Sci.* 222: 213-220.
49. Pandit, N., Wang, D. 1998. Salts effects on the diffusion and release rate of propranolol from poloxamer 407 gels. *Int. J. Pharm.* 167, 183-189.
50. Park, E-S., Chang, S-Y., Hahn, M., and Chi, S-Ch. 2000. Enhancing effect of polyoxyethylene alkyl ethers on the skin permeation of ibuprofen. *Int. J. Pharm.* 209:109-119.
51. Puri, R.D., and Sanghavi, N. 1992. Evaluation of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs using penetration enhancers. *Ind. J. Pharmacol.* 24: 227-228.
52. Ricci, E.J., Bently, M.V.L.B., Bretas, R.E.S., Farah, M., Marchetti, J.M. 2002. Rheological characterization of Poloxamer 407 lidocaine hydrochloride gels. *Eur. J. Pharm. Sci.* 17: 161-167.
53. Ricci, E.J., Lunardi, L.O., Nanclares, D.M.A., Marchetti, J.M. 2005. Sustained release of lidocaine from Poloxamer 407 gels. *Int. J. Pharm.* 288:235-244.
54. Rodríguez Orjales, I. "Agentes promotores de la permeación percutánea." *Rev. Cubana Farm.* Vol. 32, No. 1. 1998. p. 70
55. Shah, V., Behl, R., Flynn, G., Higuchi, W. 1993. Principles and criteria in the development and optimization of topical therapeutic products. *Skin Pharmacol.* 6, 72-80.
56. Sinko, P., Martín's J., *Physical Pharmacy and Pharmaceutical Science, Physical Chemical and Biopharmaceutical Principles in the Pharmaceutical Sciences* 15^a ed. Lippincott William & Wilkins, USA, 2006, pp. 301-327.

57. Smolka, I.R. 1972. Artificial skin I. Preparation and properties of pluronic F-127 gels of treatment of burns. *J. Biomed. Mater. Res.* 6: 571-582.
58. Tecante, A., 2005. Viscoelasticity. In *Food Engineering*, Barbosa-Cánovas, 6, v. ed. UNESCO Publishing, France, pp. 285-303.
59. Tiddy, J.T., and Walsh, M.F., *Lyotropic Liquid Crystal in Aggregation Process in Solution*, cap. 7, *Studies in Physical and Theoretical Chemistry*, Elsevier Scientific Publishing Company, USA, 1983.
60. Vallet Regi M, Munuera L., *Biomateriales aquí y ahora*, Ed. Dykinson, Madrid, 2000, pp 59-65.
61. Vaughn, M., Nace. *Nonionic surfactants: polyoxyalkylene block copolymers / edited. Surfactant science series; v. 60*, Marcel Dekker, Inc., USA, 1996, p-114-115.
62. Walters K., *Dermatological and transdermal Formulations, Drugs and The Pharmaceutical Sciences*, Marcel Dekker, Inc. New York, 2002, p. 100-105 y 961.
63. Walters K., Hadgraft, J., *Pharmaceutical skin penetration enhancement*. Marcel Dekker, New York, 1993, 141-150.
64. Wanka, G., Hoffman 1994. Phase diagrams and aggregation behavior of poly(oxyethylene) - poly(oxypropylene) - poly(oxyethylene) triblock copolymers in aqueous solution, *Macromolecules*, 27, 4145-4159.
65. Shao, K., and Singh, J. 2000. Mechanism(s) of in vitro percutaneous absorption enhancement of tamoxifen by enhancers. *J. Pharm.Sci.* 88:771-779.



% de poli(óxido de etileno) (bloque hidrofílico) en la molécula final.

Fig. 35.- Elementos comerciales de la familia de los Poloxámeros (Serie Pluronic de BASF)

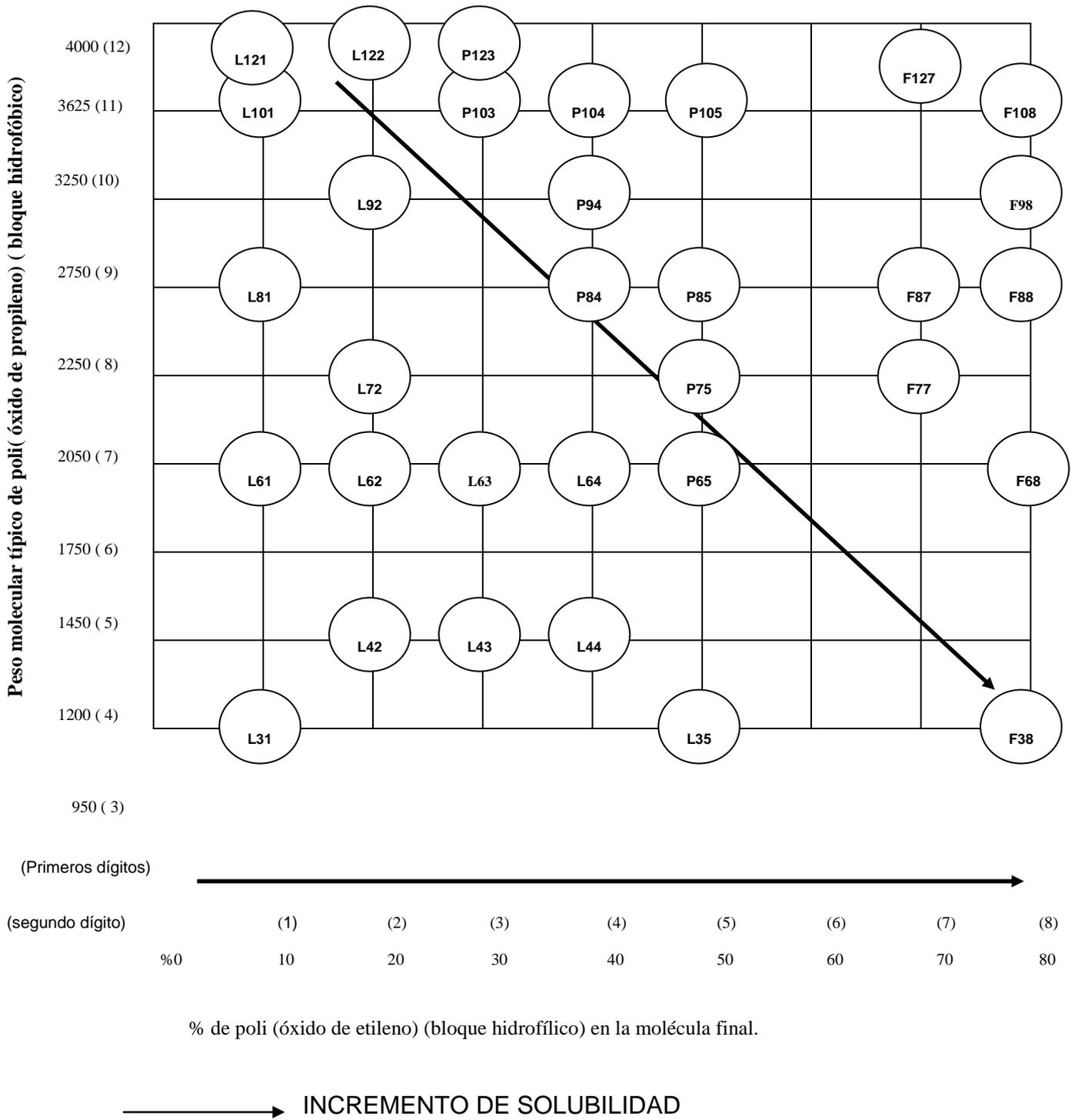


Fig. 36.- Solubilidad de los Poloxámeros. La hidrosolubilidad de los poloxámeros se incrementa al aumentar el porcentaje de óxido de etileno y al disminuir el peso molecular del óxido de propileno. (Serie Pluronic de BASF)

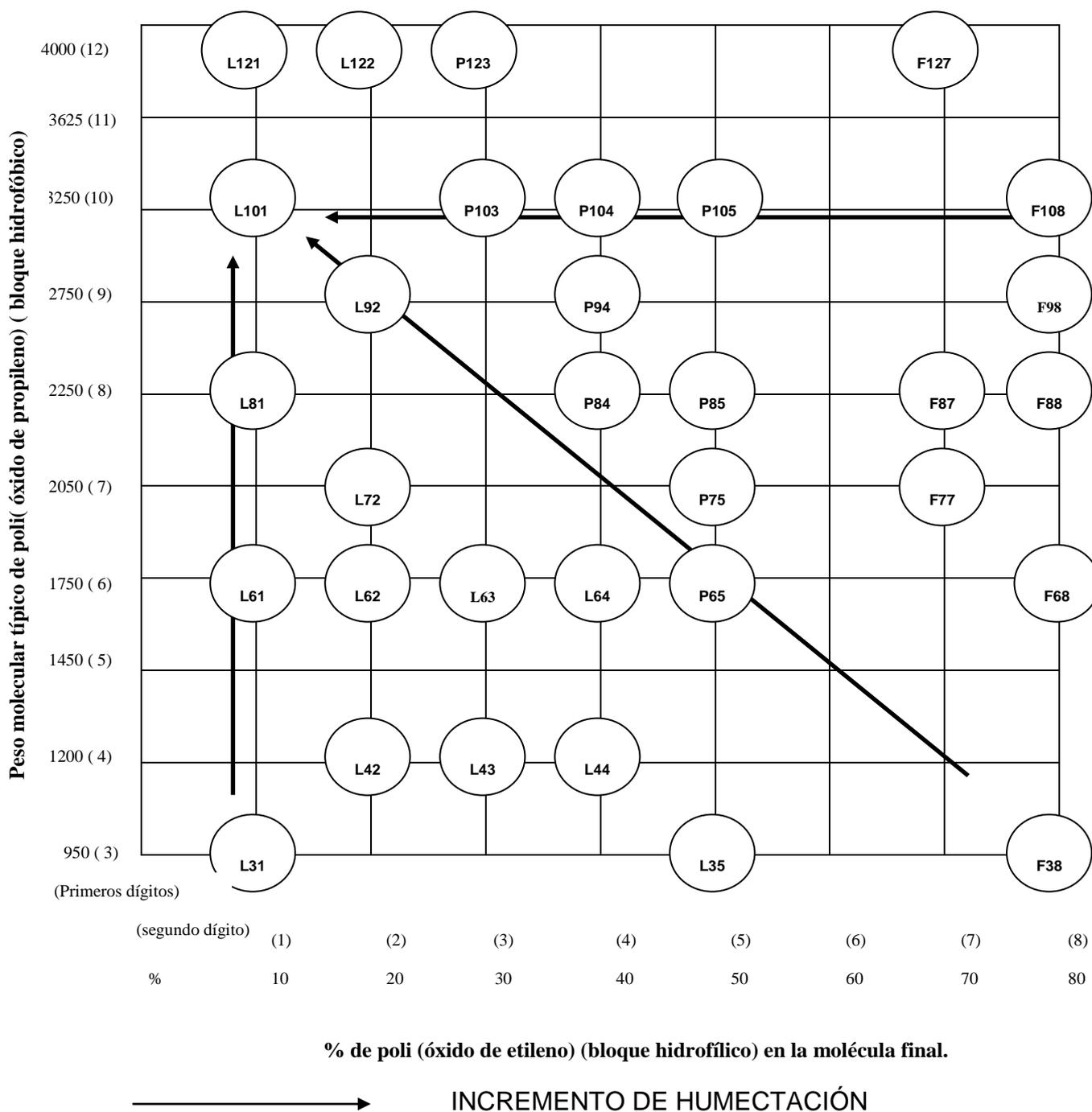
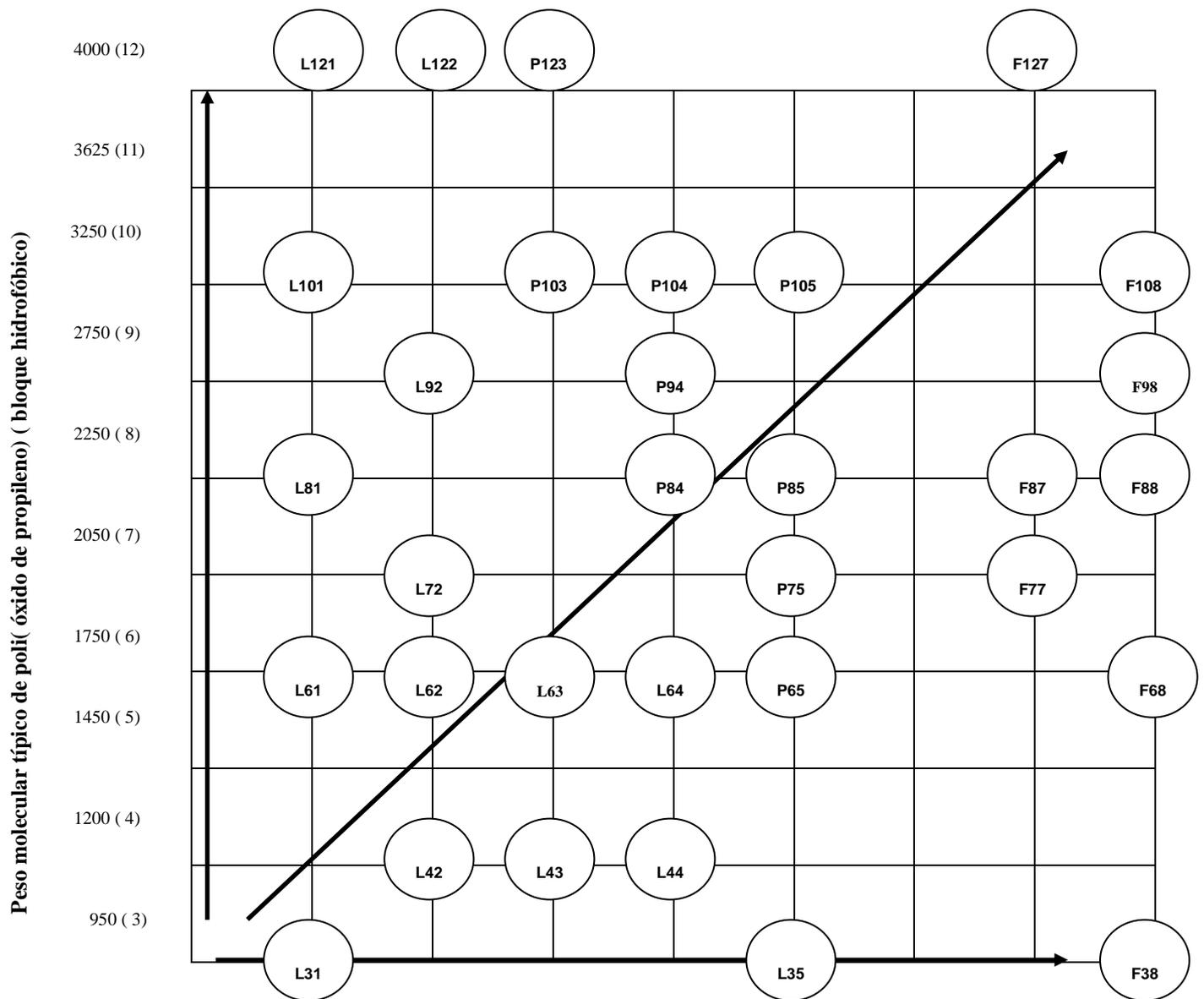


Fig. 37.- Propiedades de humectación de los Poloxámeros.
 La capacidad de humectación se incrementa al disminuir el porcentaje de óxido de etileno y al incrementarse el peso molecular del óxido de propileno



(Primeros dígitos)

(segundo dígito)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)
%	10	20	30	40	50	60	70	80

% de poli (óxido de etileno) (bloque hidrofílico) en la molécula final.



INCREMENTO EN CAPACIDAD VISCOSANTE.

Fig. 38.- Capacidad viscosante de los Poloxámeros.

La capacidad viscosante de los Poloxámeros se incrementa al aumentar el peso molecular total del tensoactivo.

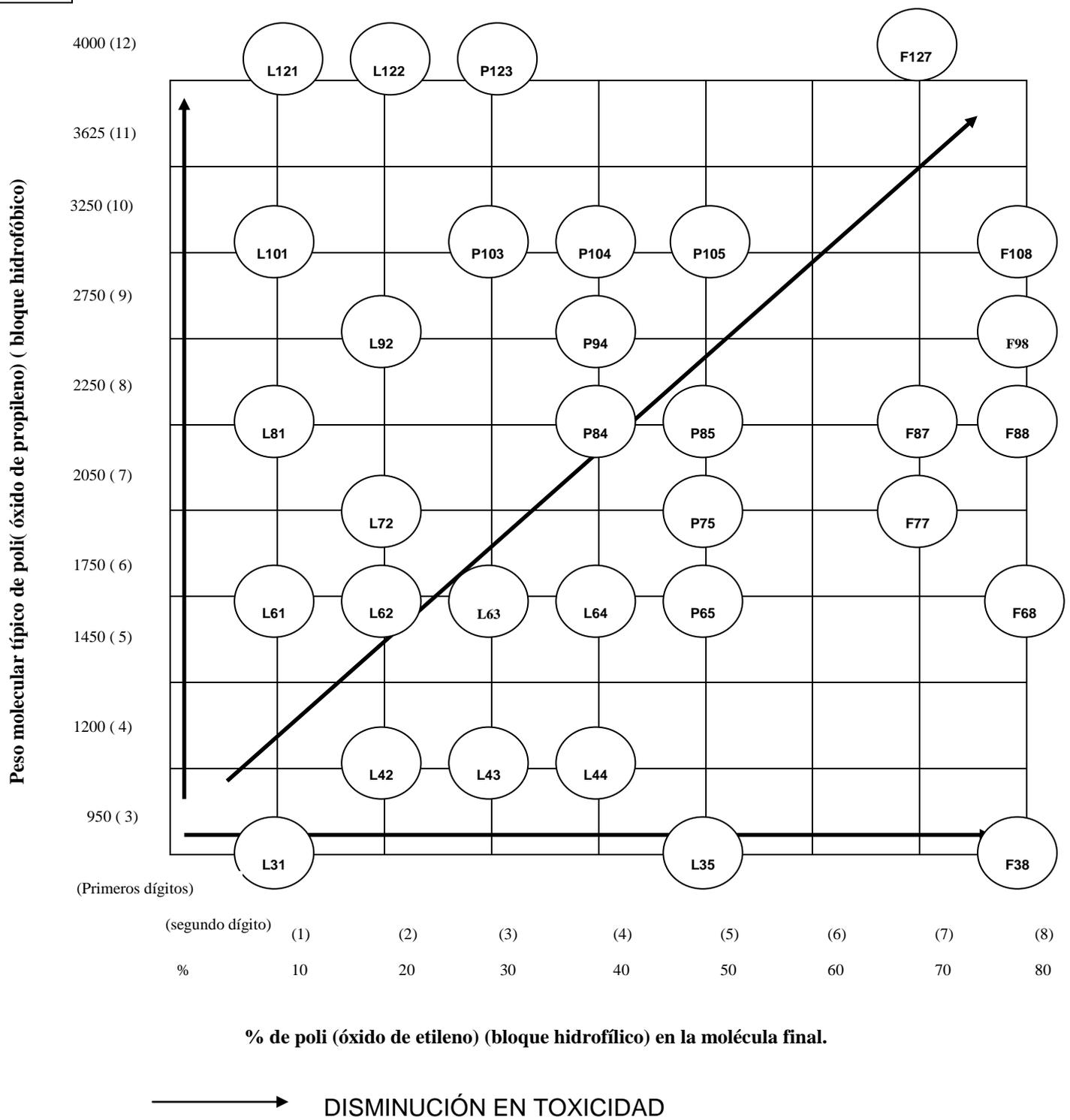


Fig. 39.- La toxicidad de los Poloxámeros disminuye al incrementarse el peso molecular total del tensoactivo.