

R. 6718

T 423

UNIVERSIDAD DE SEVILLA  
FACULTAD DE FARMACIA  
DEPARTAMENTO DE FARMACIA  
Y TECNOLOGIA FARMACEUTICA

FORMAS SEMISOLIDAS  
DE  
MONOSALICILATO DE ETILENGLICOL:  
ASPECTOS GALENICOS Y DISPONIBILIDAD

Memoria, que para optar al grado  
de Licenciada en Farmacia present  
ta Rosa Millán García.

FORMAS SEMISOLIDAS  
DE  
MONOSALICILATO DE ETILENGLICOL:  
ASPECTOS GALENICOS Y DISPONIBILIDAD

UNIVERSIDAD DE SEVILLA  
FACULTAD DE FARMACIA

Memoria presentada por  
D<sup>a</sup> Rosa Millán García para optar  
al Grado de Licenciatura en Farmacia



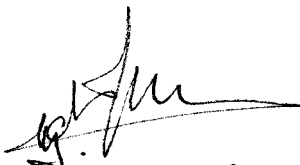
Fdo.: Rosa Millán García

V<sup>o</sup> B<sup>o</sup>

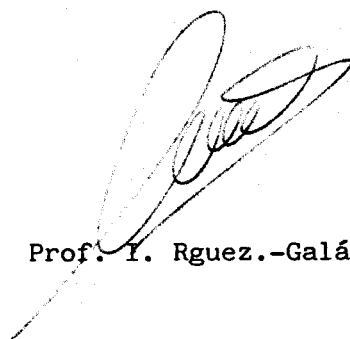
Los Directores de la Tesis de Licenciatura



Prof. C. Faulí



Prof. M.J. León



Prof. I. Rguez.-Galán



UNIVERSIDAD DE SEVILLA  
FACULTAD DE FARMACIA  
DEPARTAMENTO DE FARMACIA GALENICA  
PARTICULAR

ANTONIO MARIA RABASCO ALVAREZ, Profesor Titular de Universidad y Director del Departamento de Farmacia Galénica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Sevilla,

CERTIFICA: Que la Tesis de Licenciatura elaborada por la Lcda. en Farmacia D<sup>a</sup> Rosa Millán García ha sido dirigida por los Profs. Dres. Faulí Trillo, León Wasmer y Rodríguez - Galán, habiéndose realizado en este Departamento de Farmacia Galénica cum pliendo con todas las normativas vigentes.

Para que conste y surta los efectos oportunos firma el presente en Sevilla, a siete de Julio de mil novecientos ochenta y siete.



Deseo expresar mi agradecimiento al Prof. Dr. D. Claudio Faulí Trillo por aceptar la dirección de esta Tesina.

Asimismo, mi profunda gratitud a la Profa. Dra. Dña. Ma Josefa León Wasmer y a la Profa. Dra. Dña. Inés Rodríguez Galán, por su dirección, estímulo y apoyo, que han hecho posible la realización de este trabajo.

Mi especial agradecimiento al Prof. Dr. D. Antonio Cerezo Galán, por haberme acogido y facilitado el trabajo en el Departamento de Farmacia Galénica de Granada, así como por sus consejos y constante apoyo.

Gracias a todos mis compañeros,  
en especial a Jorge y a Joaquín, por  
su colaboración.

A mi familia.



INDICE

	<u>Pág.</u>
I. INTRODUCCION . . . . .	1
1. ESTRUCTURA GENERAL DE LA PIEL . . . . .	2
2. PENETRACION PERCUTANEA . . . . .	9
3. APLICACION DE LAS LEYES DE DIFUSION A LOS FENOMENOS DE TRANSFERENCIA . . . . .	14
4. FACTORES QUE MODIFICAN LA ABSORCION PERCUTANEA . . . . .	17
4.1. Factores biológicos . . . . .	18
4.2. Factores fisicoquímicos . . . . .	20
5. EVALUACION DE LA PENETRACION Y ABSORCION PERCUTANEAS . . . . .	34
5.1. Métodos in-vitro . . . . .	35
5.2. Métodos in-vivo . . . . .	40
II. OBJETO Y PLAN DE TRABAJO . . . . .	42
III. MATERIAL Y METODOS . . . . .	46
1. PRINCIPIO ACTIVO . . . . .	47
2. PREPARADOS DERMATOLOGICOS . . . . .	48

	<u>Pág.</u>
3. ENSAYOS GALENICOS . . . . .	54
3.1. Ensayos de Penetrometría . . . . .	54
3.2. Ensayos de Extensibilidad . . . . .	56
3.3. Ensayos de Viscosidad . . . . .	59
4. EVALUACION IN-VITRO DE LA LIBERACION DEL PRINCIPIO ACTIVO . . . . .	65
IV. RESULTADOS Y DISCUSION . . . . .	74
1. ENSAYOS GALENICOS . . . . .	75
1.1. Ensayos de Penetrometría . . . . .	75
1.2. Ensayos de Extensibilidad . . . . .	80
1.3. Ensayos de Viscosidad . . . . .	92
2. EVALUACION IN-VITRO DE LA LIBERACION DEL PRINCIPIO ACTIVO . . . . .	119
2.1. Establecimiento de la recta patrón patrón . . . . .	119
2.2. Evaluación in-vitro de la liberación . . . . .	121
V. CONCLUSIONES . . . . .	143
VI. BIBLIOGRAFIA . . . . .	147

## I.- INTRODUCCION

## 1. ESTRUCTURA GENERAL DE LA PIEL

La piel consta de varios estratos de estructura y función distintas. Se podría considerar como la barrera que limita la pérdida de agua del organismo, a la vez que regula la entrada en el mismo de diversas sustancias químicas.

Básicamente está formada por la superposición de dos capas, epidermis y dermis, que se apoyan una en la otra y, a su vez, el conjunto de ambas sobre el tejido subcutáneo mediante haces irregularmente repartidos de fibras colágenas dérmicas, las cuales se infiltran en dicho tejido para dar de esta forma fijeza a la piel a la vez que le propor-

ciona la capacidad de movimiento (1).

La epidermis está formada por epitelio plano estratificado y queratinizado procedente del ectodermo embrionario, mientras que la dermis, que procede del mesodermo, está constituida por tejido conjuntivo de disposición irregular conteniendo vasos sanguíneos y linfáticos de los que se nutre también la epidermis (2).

Por otro lado, deben considerarse también las estructuras anejas de la piel, que se originan durante el desarrollo embrionario, así, en su transcurso las células ectodérmicas penetran en la dermis para dar lugar a las glándulas sudoríparas y sebáceas, folículos pilosos, surcos ungueales y uñas que constituyen los anejos cutáneos o faneras (3), y que según algunos autores poseen significación en los procesos de penetración cutánea.

### 1.1. Epidermis

En la epidermis las células se diferencian lentamente desde la profundidad hacia la superficie por el proceso de queratinización. En ella pueden distinguirse dos partes diferenciadas: los estratos malpighianos vivientes, en contacto con la dermis, y la capa córnea, constituida por un conjunto de células muertas queratinizadas.

Por su parte, el cuerpo mucoso de Malpighio se subdivide en tres zonas celulares distintas:

- estrato germinativo
- estrato espinoso
- estrato granuloso

El estrato germinativo está formado por un rango único de células cúbicas agrupadas y unidas por numerosos desmosomas. Esta capa celular tiene una intensa actividad metabólica que conduce a la multiplicación de sus células y permite la formación de todos los demás estratos epidérmicos.

Las células del estrato espinoso son poliédricas en su profundidad y se aplastan en el curso de su evolución. Contienen en su citoplasma estructuras fibrosas dispersas llamadas tonofibrillas que se pueden ver al microscopio óptico (4). Las células adyacentes están unidas por puentes intercelulares o "espinas" a través de las cuales pueden pasar las tonofibrillas, proporcionando una continuidad entre los citoplasmas de diversas células. Las zonas de contacto entre células adyacentes o desmosomas son simplemente puntos de anclaje (5), dando gran cohesión entre estratos celulares.

A este nivel es donde empiezan a morir las células epidérmicas mediante un proceso de queratinización al ir desapareciendo sus núcleos y quedar prácticamente llenas de gránulos de queratohielina (3) dando lugar al estrato granuloso, compuesto de 3 ó 5 estratos celulares. En sus células aplastadas los núcleos presentan signos de alteración y los gránulos de queratohielina que se acumulan en su citoplasma

aparecen íntimamente mezclados con el material fibrilar de las células, siendo esta característica celular la que da nombre al estrato.

En las regiones cutáneas palmares o plantares muy espesas se pone de manifiesto entre el estrato granuloso y los estratos córneos una capa de transición, de aspecto brillante, el denominado estrato lúcido. Se trata de una zona con modificaciones histoquímicas importantes y con gran cantidad de enzimas líticas, presentando sus células un núcleo muy alterado.

La transformación del estrato lúcido o del granuloso en estrato córneo, constituido por células córneas muertas, es bastante brusco. No obstante BRODY (5) ha podido observar en microscopio electrónico ciertas células de transición, en cuyo citoplasma el material granuloso parece dispersarse para formar la matriz que rodea las fibras de queratina.

El estrato córneo está formado por la superposición de un número variable, según la localización anatómica, de queratinocitos aplastados reducidos a una envuelta celular densa llena de fibras de queratina e impregnada de lípidos -- (fundamentalmente ácidos grasos libres o esterificados, fosfolípidos, escualeno y colesterol). Estos lípidos están emulsionados con el agua que procedente de los estratos malpighianos llega hasta el estrato córneo por difusión y es fijada allí por diversos agentes higroscópicos.



## 1.2. Dermis

La dermis es un tejido conjuntivo fibroso cuya función principal es la nutrición de la epidermis.

Según la importancia relativa y la organización espacial de las fibras de colágeno y elastina, se pueden distinguir dos capas anatómicas: la capa papilar, tejido laxo situado justo bajo la epidermis y que contiene los plexos sanguíneo y linfático, y la capa reticular profunda, que es un tejido conjuntivo denso.

El entramado de fibras encierra a una sustancia amorfa y viscosa cuya característica principal es su poder de hidratación derivado de los compuestos mucopolisacáridos que contiene (ácido hialurónico y condroitinsulfúrico) y a la que se denomina "sustancia fundamental".

## 1.3. Tejido subcutáneo (Hipodermis)

Está constituido por tejido conjuntivo laxo, fibras colágenas y elásticas que desde la dermis fijan la piel a las facias musculares y periostio, elementos celulares dérmicos (fibroblastos y algunos linfocitos), existiendo también una proporción variable de tejido adiposo, cuyas células conjuntivas (de fina membrana, núcleo excéntrico y reducido protoplasma) están ocupadas de grasa.

El sistema formado por el tejido subcutáneo contiene folículos pilosos y glándulas sudoríparas además de la mayo

ría de los vasos sanguíneos que nutren la piel.

En su totalidad este sistema constituye el "panículo a diposo", en donde se almacena la mayor parte de la grasa corporal y al que se debe tanto la protección física como el aislamiento térmico del organismo.

#### 1.4. Anejos de la piel relacionados con los procesos de penetración cutánea

Dentro de ellos cabe destacar el aparato pilosebáceo y las glándulas sudoríparas (6).

##### 1.4.1. Unidad pilosebácea

Al pelo lo constituyen una serie de estructuras inertes compuestas por células queratinizadas, cuyo origen deriva de las invaginaciones epidérmicas en la dermis y tejido subcutáneo, que determinan a su vez la formación del folículo piloso.

Durante la formación de este folículo se produce la migración de algunas células -las correspondientes a uno de los lados del tramo dérmico conocido como cuello del folículo- para formar las glándulas sebáceas por introducirse a aquellas dentro de la dermis circundante. Estas se sitúan entre el tallo piloso y el músculo erector del mismo, el cual en su contracción ayuda al vaciamiento de su secreción que generalmente se produce en el canal piloso originándose de

esta forma la "entidad pilosebácea". Sin embargo, estas -  
glándulas existen también de forma aislada en zonas corpora-  
les como mamila, párpados, orificios nasales, región anal,  
genitales (7), área medio-torácica y facial, mentón y cuero  
cabelludo (8).

#### 1.4.2. Glándulas sudoríparas

Las glándulas sudoríparas se encuentran disemi-  
nadas y en número elevado por toda la superficie corporal.  
Se distinguen dos tipos diferentes, tanto por su estructura  
como por sus funciones, unas pequeñas denominadas glándulas  
sudoríparas ecrinas y otras de tamaño mayor conocidas como  
apocrinas.

Las ecrinas, más importantes y numerosas, son las res-  
ponsables de la regulación térmica. Su estructura tubular -  
deriva de una invaginación epidérmica y está constituida -  
por un túbulo secretor en espiral, situado normalmente en -  
la dermis o hipodermis, y por un conducto secretor que se -  
abre en la superficie de la piel. En la base de la zona se-  
cretora existen células musculares que por su contracción -  
expulsan el sudor que es vertido al canal o conducto excre-  
tor. Estos conductos no actúan tan sólo como simples cauces  
conductores del sudor hacia la superficie cutánea, ya que -  
al parecer están implicados en la reabsorción activa del a-  
gua y electrolitos procedentes de la secreción primaria (9),

de forma análoga a los procesos que tienen lugar en los túbulos renales.

Las glándulas sudoríparas apocrinas u olorosas poseen también una estructura tubular insertándose en la zona inferior de la hipodermis. Estan formadas asimismo por una porción secretora, constituida por un tubo en espiral, y un conducto secretor paralelo al folículo piloso, en cuyo canal desemboca. En la base de la zona secretora las células musculares al contraerse favorecen la salida de la secreción glandular, que se corresponde con todo el contenido celular (glándulas holocrinas), y que son los precursores de los compuestos oloresos del sudor sujetos, en parte, a la descomposición bacteriana y que si inicialmente estaba dirigido a la atracción sexual (feromonas), la educación ha convertido en desagradable (10). Estas glándulas empiezan a aparecer con el inicio de la pubertad disminuyendo de forma gradual su actividad cuando lo hace la actividad gonadal (7).

## 2. PENETRACION PERCUTANEA

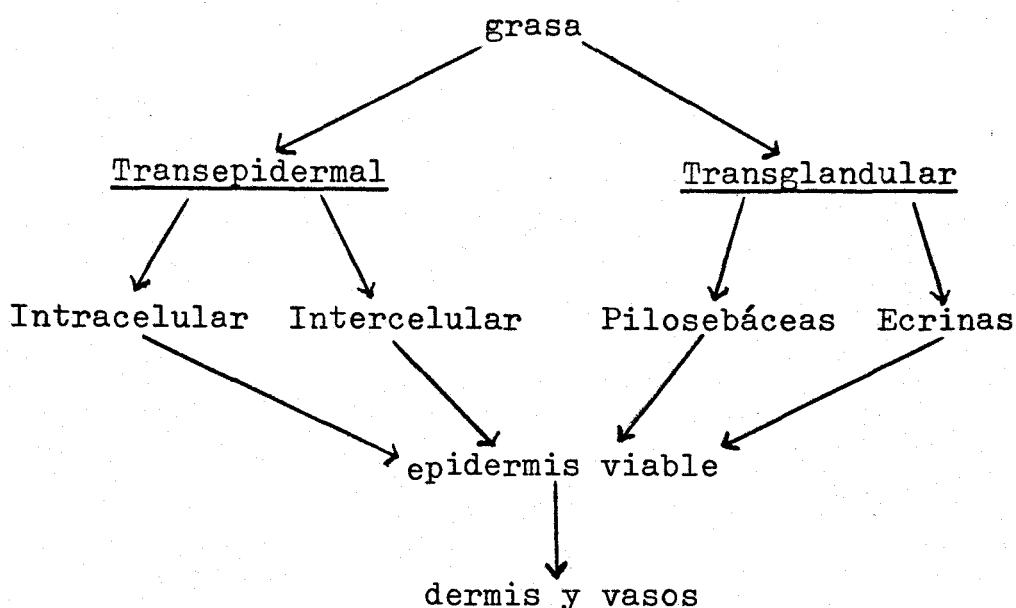
A fin de optimizar las formulaciones interesa estudiar el fundamento físico-químico de la liberación y difusión de las moléculas activas en el excipiente y en los distintos estratos de la piel, teniendo en cuenta los factores

que afectan a la penetración cutánea y su importancia en el diseño racional de las formulaciones (11). Estas formulaciones serán distintas según el fin perseguido, es decir, según se desee una acción local o sistémica.

La piel, por su misión eminentemente protectora, supone una barrera al paso de los fármacos. Esta barrera va a estar formada por la densa zona queratinizada, que veíamos estaba constituida por varias capas superpuestas, incluida en el estrato córneo, por lo que se conoce como "stratum corneum conjuntum" (12). Por encima de esta zona ni la película lípido-protectora, ni la capa córnea superior ("stratum disjuntum") oponen resistencia específica a ser embebidas por distintas sustancias. Una vez pasada esta barrera el resto de la epidermis no constituye obstáculo importante para el paso de sustancias hasta los vasos sanguíneos dérmicos, ya que esta parte de la epidermis se comporta como el resto de las membranas vivas (13).

VICKERS (14) comprueba la existencia de una barrera adicional situada en la unión dermo-epidérmica, de influencia insignificante ya que la mayoría de los autores indican que es atravesada sin dificultad por aquellas sustancias que previamente han atravesado el estrato córneo.

En el caso de pieles normales los caminos o rutas de transferencia son las esquematizadas a continuación (11):



Los conductos sudoríparos podrían ser una vía de penetración para sustancias más o menos polares. Así, si penetra una sustancia por este camino, al llegar a la glándula, sin cubierta epidérmica y en el seno de la dermis, podría absorberse por difusión, habiéndose salvado la barrera del estrato córneo (15). Sin embargo, este mecanismo no se considera significativo (11, 15, 16, 17), puesto que la sustancia tendría que difundir en contra de la corriente de fluido que se mueve hacia la superficie de la piel. En general, áreas de la piel que tienen gran proporción de glándulas ecrinas no muestran permeabilidad aumentada (18).

La penetración de sustancias químicas por los aparatos pilosebáceos está ligada a la importancia de la relación de su superficie con respecto a la de la epidermis.

En el caso del hombre esta proporción es baja por lo -

que participa poco en la absorción. En el caso de los animales por el contrario, la pilosidad es más importante, siendo la absorción por los folículos pilosos preponderante, lo que explica que la piel de los animales sea más permeable que la humana.

El mecanismo transepidermal es el de mayor importancia, presentandose dos alternativas posibles:

- intracelular: la droga difunde a través de las células córneas. Los compuestos lipofílicos difunden disolviéndose en las estructuras lipídicas mientras que las moléculas hidrofílicas se emulsionan lentamente en las grasas de la piel, gracias a la presencia de colesterol, o se disuelven en el agua que impregna la capa córnea (19).

Es la posibilidad más favorable.

- intercelular: la resistencia a la difusión es mucho menor que en el caso anterior pero presenta una superficie muy pequeña. Podría ser una buena vía de penetración para moléculas pequeñas (20).

Los trabajos de BLANK y SCHEUPLEIN (21, 22) han mostrado que la importancia relativa de la vía transdérmica o de la vía transfolicular es función de la naturaleza de las moléculas aplicadas sobre el tegumento. Así mientras las sustancias difusibles pueden penetrar rápidamente en la capa córnea y en los lípidos contenidos en las glándulas sebá-

ceas, su absorción se efectúa en estos dos niveles con una intensidad que depende de la superficie relativa de estas dos estructuras.

Por su parte las sustancias poco difusibles penetran más rápidamente a través del sebo que a través de la capa córnea. Es decir, en un primer momento la vía transfolicular es preponderante, pero después, cuando el gradiente de difusión está establecido en el estrato córneo, la vía transepidérmica es la importante.

Un aspecto a destacar es la capacidad del estrato córneo para acumular ciertas sustancias aplicadas localmente en la piel (14, 23, 24).

Al ser varias las sustancias medicamentosas, corticoides principalmente, que pueden ser retenidas en las células córneas, podría tener gran importancia este hecho dentro de la terapia dermatológica, puesto que su acción farmacológica se prolongaría tras una sola aplicación, consiguiéndose una acción prolongada.

Sin embargo, el estrato córneo no es siempre la única causa en los fenómenos de retención cutánea (25) pues la dermis interviene análogamente en tales fenómenos, asimismo, ciertos factores como humedad, temperatura, etc., que presentan acción favorecedora de la penetración cutánea, pueden coadyuvar al incremento de las sustancias retenidas en estas zonas de depósito (26).



### 3. APLICACION DE LAS LEYES DE DIFUSION A LOS FENOMENOS DE TRANSFERENCIA

Los procesos que rigen la absorción de los fármacos por vía percutánea son los siguientes (27):

- 1.- Solución del fármaco en el vehículo
- 2.- Difusión del fármaco a través del vehículo
- 3.- Cesión del fármaco a la piel
- 4.- Difusión del fármaco a través de la piel

Los dos primeros pasos determinan la liberación del fármaco (15), liberación que fue sometida a tratamiento matemático por HIGUCHI (29), quien demostró que para los vehículos que contienen el fármaco en solución el grado de liberación de éste viene dado por la expresión:

$$\frac{dQ}{dt} = \sqrt{\frac{CD}{2t}} \quad (\text{ecuación 1})$$

siendo:

$\frac{dQ}{dt}$  = la cantidad liberada por unidad de tiempo

C = la concentración

D = el coeficiente de difusión del fármaco en el vehículo o en su fase externa

Si el fármaco está en suspensión, el grado de liberación es:

$$\frac{dQ}{dt} = \sqrt{\frac{CDS}{2t}} \quad (\text{ecuación 2})$$

siendo:

C = concentración, es decir, cantidad total de fármaco por unidad de volumen en el vehículo

S = solubilidad del fármaco en el vehículo o en su fase externa

Los dos últimos pasos, cesión del fármaco a la piel y difusión del fármaco a través de la misma, constituyen el proceso de la penetración cutánea del fármaco. A partir de los trabajos de TREHERNE (28) se vió que la mayoría de las moléculas químicas se absorben a través de la piel por difusión pasiva (20).

Una vez que ha pasado el tiempo de latencia, que representa el tiempo necesario para que la sustancia penetre en las estructuras córneas y poder establecerse el gradiente de difusión, la velocidad de absorción sigue las leyes de difusión, lo que ha sido constatado por HIGUCHI (29) y otros autores (22, 30, 31). Así, la cantidad de fármaco que penetra por unidad de tiempo es función de la cantidad que existe en la interfase en ese mismo instante, y queda definida por la ecuación:

$$\frac{dP}{dt} = -KP \quad (\text{ecuación 3})$$

siendo:

$\frac{dP}{dt}$  = cantidad de fármaco que penetra por unidad de tiempo

P = la cantidad de fármaco que existe en la interfase vehículo/piel (función de la cantidad liberada por el excipiente)

K = la constante de permeabilidad

Sustituyendo en esta ecuación P por su valor (dQ/dt), según las ecuaciones 1 y 2, quedará:

$$\frac{dP}{dt} = -K \sqrt{\frac{CD}{2t}} \quad \text{para soluciones (ec. 4)}$$

$$\frac{dP}{dt} = -K \sqrt{\frac{CDS}{2t}} \quad \text{para suspensiones (ec. 5)}$$

La constante de permeabilidad viene dada por la expresión (22, 30, 31, 32):

$$K = \frac{A D_2 \alpha}{e}$$

siendo:

$\alpha$  = coeficiente de reparto del fármaco entre el vehículo o su fase externa y la piel

$D_2$  = constante de difusión del fármaco en la piel

A = superficie de aplicación

e = espesor de la epidermis en la zona de aplicación

Sustituyendo el valor de K en las ecuaciones 4 y 5, tenemos que:

$$\frac{dP}{dt} = \frac{D_2 A \alpha}{e} \sqrt{\frac{CD}{2t}} \quad \text{para soluciones (ec. 6)}$$

$$\frac{dP}{dt} = \frac{D_2 A \alpha}{e} \sqrt{\frac{CDS}{2t}} \quad \text{para suspensiones (ec. 7)}$$

A una concentración dada de fármaco la liberación es siempre más rápida desde aquellos excipientes en los que la sustancia activa está solubilizada que de aquellos en los que se encuentra insoluble o bien en la fase dispersada, lo que es fácilmente compresible teniendo en cuenta que la fuerza impulsora en la transferencia de una sustancia activa dentro de la piel, es la diferencia de potencial termodinámico entre el excipiente y la capa córnea (29).

La actividad termodinámica de un fármaco por su parte, depende de su concentración y coeficiente de actividad en el vehículo y de la configuración espacial que presente (21), ya que los disolventes del principio activo pueden cambiar su estructura inicial para transformarla en otra menos estable (solubilizada y de gran energía) que determine su paso a través del estrato córneo donde el fármaco será más estable.

#### 4. FACTORES QUE MODIFICAN LA ABSORCIÓN PERCUTÁNEA

Según las ecuaciones 6 y 7, los factores que influyen en la penetración percutánea serán de dos tipos (15):

a.- biológicos: dependientes de la piel

b.- fisicoquímicos: dependientes de la sustancia acti-

va, del vehículo o de ambos

#### 4.1. Factores biológicos

Los factores biológicos son fundamentalmente cuatro: individuo, zona de aplicación, estado de la piel e hidratación de la misma.

##### 4.1.1. Individuo

Las variaciones en el grado de absorción según los individuos se relaciona con el término "e" de las ecuaciones 6 y 7. Por diversos ensayos se deduce la importancia del estado de la piel en la absorción más que la variación de la misma en los individuos normales (15).

Otro punto a tener en cuenta es que la permeabilidad cutánea varía con la edad, así la piel de los niños es mucho más permeable que la de los adultos (33, 34).

##### 4.1.2. Zona de aplicación

Este factor está también relacionado con el espesor de la membrana.

Las diferencias para un mismo individuo según el lugar de aplicación son bastantes significativas, pudiéndose clasificar las distintas zonas del cuerpo según el grado de absorción en (17):

- a.- Zonas con grado de absorción bajo: planta del pie y palma de la mano
- b.- Zonas con porcentaje de absorción intermedio: dorso de la mano, parte anterior del antebrazo, axilas, cuero cabelludo, frente y ángulo de las mandíbulas inferiores
- c.- Zonas con grado de absorción elevado: escroto

Por último, las variaciones del espesor de la membrana influyen en el tiempo de latencia y en el flujo de absorción.

#### 4.1.3. Estado de la piel

Este factor también se relaciona directamente con el espesor de la barrera epidérmica.

La piel intacta es una verdadera barrera a la difusión siendo ésta lenta y escasa. Si se somete esta zona a un proceso de descamación por aplicación repetida de cintas adhesivas, la absorción aumenta considerablemente al eliminar la mayor parte de la capa córnea (35, 36, 37).

Lo mismo se observa cuando el estrato córneo pierde continuidad u homogeneidad. Así se aprecia un aumento de la permeabilidad tanto en los casos de dermatosis con eccema, psoriasis y dermatosis seborréica (31, 38), ya que al disminuir la acidez de la piel la queratina se hace más sensible

a la hidrólisis y pierde su impermeabilidad, como cuando - hay lesiones inflamatorias o traumáticas, al estar aumentado el riego sanguíneo en las inflamatorias y estar prácticamente ausente el estrato córneo en las segundas (39).

#### 4.1.4. Hidratación de la piel

La hidratación del estrato córneo hace que disminuya su densidad y su resistencia a la difusión, aumentando así el coeficiente de difusión de los fármacos en la piel.

Una de las técnicas de aplicación que se basan en este principio es la oclusión, que consiste en recubrir la zona de aplicación con parches o vendajes impermeables al agua, consiguiéndose un aumento de la superficie de los tegumentos (40), aumento de la humedad relativa y aumento de la temperatura local (14). El aumento de la temperatura provoca la disminución de la viscosidad del sebo, aumento de la solubilidad cuando los fármacos se administran en forma microcristalina y vasodilatación periférica, con el consiguiente aumento de la absorción sistémica (15).

#### 4.2. Factores fisicoquímicos

Destacan la viscosidad, pH del vehículo, presencia de tensioactivos, concentración del fármaco, grado de dispersión del mismo, peso molecular, coeficiente de repar-

to e hidrosolubilidad (15).

#### 4.2.1. pH del vehículo

La aplicación de soluciones cuyos pH tienen valores muy altos o muy bajos pueden destruir la piel.

Con valores de pH moderados, el flujo de moléculas ionizables puede afectarse por cambios del mismo, al alterarse la relación entre la forma cargada y no cargada. Muchas investigaciones han mostrado que la forma no cargada tiene mejores características de penetración.

Así pues, muchos principios activos pueden modificar su grado de absorción dependiendo del pH al predominar más o menos la forma ionizada.

#### 4.2.2. Concentración del fármaco

Dado que la absorción percutánea de casi todos los fármacos es por difusión pasiva, siguiendo la ley de Fick (22, 29, 30, 31), es de esperar que la concentración de éste sea muy importante en la absorción, ya que al estar en mayor concentración proporciona mayor cantidad en la interfase vehículo/piel. Sin embargo esta relación no es lineal.

En el caso de medicamentos poco solubles la influencia de la concentración será mucho menor, puesto que la verdade



ra concentración útil dependerá de la velocidad de disolución (15).

#### 4.2.3. Grado de dispersión: presencia de aditivos polares

Cuando los fármacos son insolubles en los vehículos, el grado de dispersión influye poderosamente en su liberación por dos motivos (41):

- a.- porque aumenta su coeficiente de difusión
- b.- porque aumenta su poder de disolución y en definitiva su solubilidad

##### a.- Aumento del coeficiente o constante de difusión

El coeficiente de difusión, D, de un fármaco en un vehículo puede expresarse por la ley de Stokes-Einstein:

$$D = \frac{K' T}{6 \pi r \eta}$$

siendo:

K' = la constante de Boltzman

T = la temperatura absoluta

r = el radio de las partículas

$\eta$  = la viscosidad del vehículo

Así, al disminuir el tamaño de partícula aumenta D y por tanto aumenta la difusión. La influencia de la viscosi-

dad del medio actúa en igual sentido, es decir, al disminuir aumentará D y por tanto la difusión y absorción. Por su parte, la temperatura influye de forma directa respecto a la difusión.

#### b.- Aumento de la solubilidad

Tratándose de fármacos muy poco solubles que se emplean en forma de dispersión acuosa, el grado de dispersión influye en el de disolución: a medida que se cede el medicamento a la piel, éste se disuelve más en el vehículo para conseguir la saturación de nuevo y proseguir la cesión. La ley de masas aplicada a este caso nos dice que cuanto menor sea el tamaño de partícula más cantidad se disolverá. (41).

#### 4.2.4. Peso molecular

Aceptando que las partículas tienen prácticamente el mismo radio y forma esférica, se cumple de un modo general la ecuación siguiente:

$$r = \sqrt[3]{M}$$

siendo M el peso molecular.

Esto llevado a la ecuación de Stokes-Einstein, nos da la expresión:

$$D = \frac{K' T}{6 \eta \pi \sqrt[3]{M}}$$

La difusión es inversamente proporcional a la raíz cúbica del peso molecular. Los compuestos de peso molecular parecido no tendrán grandes diferencias de difusión, pero si puede haberlas bastante grandes cuando se comparan compuestos de peso molecular muy diferentes (17).

#### 4.2.5. Coeficiente de reparto

Numerosos estudios (28, 42, 43, 44, 45) han puesto de manifiesto la correlación existente entre el coeficiente de reparto del fármaco ( $\alpha$ ) y su penetración en la piel.

A igualdad o semejanza del resto de los factores y trabajando en condiciones estandarizadas, el grado de penetración resulta una función más o menos directa de  $\alpha$  (15):

$$\frac{dP}{dt} = K \cdot \alpha$$

si bien, como puntualizan FELDMANN y MAIBACH (46), esta relación es probablemente mucho más compleja, interviniendo otros factores.

ROTHMANN en 1943 (47) puntualizó por primera vez que el grado de penetración de las sustancias era mayor si además de ser solubles en los lípidos lo eran también en agua y llegó a la conclusión de que los compuestos que poseen un coeficiente de reparto eter/agua del orden de la unidad de-

berían ser las de grado de penetración mayor.

En otras palabras, si la lipofilia de un fármaco es exagerada, éste puede quedar retenido fuertemente por los lípidos de la barrera cutánea, resultando su progresión y cesión al plasma demasiado lentas.

Otro factor a tener en cuenta es la solubilidad relativa de los fármacos en el vehículo o en las estructuras epidérmicas, puesto que influye en su coeficiente de reparto (48). Un principio activo debe ser muy soluble en su excipiente para difundir en él, pero también debe ser fácilmente cedido al medio receptor.

Es pues necesario encontrar un compromiso adecuado para obtener la mejor solubilidad de un producto en su excipiente a la vez que un coeficiente de partición elevado, asegurando así una buena difusión (49).

#### 4.2.6. Excipientes

Existe una gran variedad de excipientes para las formas farmacéuticas semisólidas de aplicación tópica.

Siguiendo el sistema de clasificación de la farmacopea estadounidense (50), estos preparados se pueden dividir en:

- Bases hidrocarbonadas
- Bases de absorción: anhidras  
hidratadas

- Bases lavables con agua: aniónicas
- catiónicas
- no iónicas
- hidrosolubles

Coincidiendo con otros autores (51), podemos incluir - en esta clasificación al grupo de los geles, entendiendo como tales semisólidos de aspecto transparentes , vehículos - de principios activos de uso tópico.

A.- Bases hidrocarbonadas o ungüentos

Permiten mantener a los principios activos liposolubles en contacto prolongado con la piel por actuar de forma oclusiva.

Pertenecen a este grupo: vaselina líquida o filante, plastibase<sup>R</sup> , siliconas, etc.

B.- Bases de absorción o pomadas

Son capaces de retener ciertas cantidades de agua cuando se incorpora por agitación.

Pueden ser anhidras e hidratadas.

a.- Anhidras:

Vaselina - emulsionantes A/O

alcoholes de lanolina

alcohol cetílico

alcohol cetoestearílico

colesterol

gliceridos parciales de ácidos grasos superiores

Spans<sup>R</sup>

Lanolina

Pomada cetílica (52)

b.- Hidratadas: semisólidos emulsión de fase externa oleosa.

Cualquiera de las bases de absorción anhidras pueden dar lugar a una hidratada con la incorporación de agua debidamente emulsionada.

C.- Bases lavables con agua o cremas

Son en general emulsiones de fase externa acuosa.

Según la naturaleza del emulsionante utilizado se clasifican en iónicas y no iónicas.

a.- Bases lavables aniónicas

- Bases lavables aniónicas esteáricas. El emulsionante, jabón alcalino, se prepara al tiempo que la crema. Las formulaciones más usadas contienen estearato de sodio, de potasio, amónicos o de trietanolamina.

- Bases lavables aniónicas con alcoholes sulfatados. Los alcoholes sulfatados se corresponden con las sales sódicas, potásicas, de trietanolamina o de otros cationes, de los ésteres producidos al hacer reaccionar el ácido sul-

fúrico con alcoholes grasos superiores.

- Bases lavables aniónicas con emulsionantes complejos. Estos emulsionantes complejos se obtienen normalmente al mezclar una parte de alcohol sulfatado y nueve partes de un emulgente secundario A/O.

b.- Bases lavables catiónicas

Los tensioactivos catiónicos deben su poder emulgente a la parte catiónica de su molécula, siendo la aniónica inactiva.

Los más usados son derivados de amonio cuaternario, como por ejemplo la cetriamida.

c.- Bases lavables no iónicas

Los emulgentes usados son los conocidos Span<sup>R</sup> (ésteres del sorbitán) y Tween<sup>R</sup> (ésteres del sorbitán polioxi- etilenados) o bien mezclas de ambos.

También se encuentran en este grupo los cetomacrogoles (polietilenglicoles monocetilester).

d.- Bases lavables: hidrosolubles

Son bases hidrosolubles pero anhidras. Contienen generalmente mezclas de polietilenglicoles de peso molecular adecuado para que presenten la consistencia requerida.

e.- Bases lavables: geles

Actualmente los que se utilizan son sintéticos, -

siendo los principales agentes gelificantes: carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, poliacrilatos, carbopoles, etc.

#### 4.2.6.1. Influencia del excipiente en la absorción percutánea

Las formas farmacéuticas de aplicación tópica son en las que más varía la biodisponibilidad del principio activo, hecho relacionado con la naturaleza del excipiente empleado.

Hay numerosos autores que han abordado el estudio de la influencia de los excipientes en la permeabilidad cutánea, siendo difícil establecer una correlación exacta, dada la diversidad de técnicas y principios activos estudiados.

En líneas generales se pueden señalar dos vías para poner a punto una forma destinada a la aplicación tópica. La primera consiste en introducir en el excipiente un agente que modifique la estructura de la barrera cutánea y favorezca así la absorción de sustancias activas que hayan sido incorporadas. La segunda es escoger excipientes a partir de los cuales el principio activo difunde fácilmente a las estructuras córneas.

En este caso, en el que un excipiente favorece la absorción percutánea, este efecto va a ir ligado a su poder penetrante, pues, fuera del agua, la mayoría de los vehícu-



los inertes usados no son absorbidos.

El excipiente puede intervenir en estas condiciones mo difizando en los límites fisiológicos y reversibles la permeabilidad de la piel, principalmente aumentando el estado de hidratación del tegumento o bien aumentando la afinidad de las moléculas por las estructuras cutáneas, es decir, el coeficiente de partición ( $K_m$ ).

Para que este coeficiente de partición sea favorable a la capa córnea es necesario que el principio activo sea mucho menos soluble en el vehículo que en la capa córnea, osea que el excipiente tenga poca afinidad por la sustancia que le rodea (21). Por otra parte, la afinidad de una molécula será más baja cuando su concentración sea más elevada (48).

HIGUCHI (29) ha constatado que la fuerza que permite la difusión de moléculas es la diferencia de potenciales termodinámicos que existe entre el excipiente y las estructuras córneas. El flujo se establece siempre de una zona de potencial termodinámico elevado hacia una zona de potencial más bajo. De aquí la importancia relativa de la actividad termodinámica del fármaco tanto dentro del vehículo tópico como en su lugar de acción (53).

La actividad termodinámica de un principio activo en un excipiente se expresa por la ecuación siguiente (29):

$$a_v = \gamma_v C_v$$

siendo:

$a_v$  = actividad termodinámica de la sustancia en el vehículo

$\gamma_v$  = coeficiente de actividad de la sustancia en el vehículo

$C_v$  = concentración de la sustancia en el vehículo

El coeficiente de partición del principio activo entre el vehículo y la capa córnea puede expresarse igualmente en función de los coeficientes de actividad termodinámica (29):

$$K_m = \frac{\gamma_v}{\gamma_s}$$

$\gamma_s$  es el coeficiente de actividad termodinámica de la sustancia en el estrato córneo y no se puede modificar.

Sin embargo, el coeficiente de actividad termodinámica en el vehículo si puede modificarse al ser función de la composición del vehículo. El coeficiente de partición y la biodisponibilidad son pues modulables por la elección de los excipientes.

La inclusión de tensioactivos en las formulaciones de aplicación tópica aumenta la penetración del principio activo debido al parecer a que provoca una irritación acompañada de lesiones de la barrera cutánea (54, 55).

Diversos trabajos han estudiado la influencia de la naturaleza química de los tensioactivos sobre la liberación -

in-vitro de los principios activos, siendo posible hacer - las siguientes afirmaciones (49):

- la tasa de liberación de sustancias aniónicas es más importante a partir de preparaciones con tensioactivos de la misma carga que a partir de preparaciones con tensioactivos catiónicos
- la tasa de liberación de sustancias ionizadas es generalmente más elevada a partir de preparaciones con tensioactivos no iónicos que a partir de preparaciones con tensioactivos iónicos

Se puede hablar también de la influencia del valor del HLB de los tensioactivos, si bien la influencia de este valor en la liberación de sustancias a partir de formas de uso tópico depende principalmente de la naturaleza del vehículo y por tanto de la solubilidad en el mismo de las sustancias utilizadas (49).

La capa córnea es una barrera eficaz que se opone a la penetración de la mayoría de los tensioactivos. Los tensioactivos catiónicos y no iónicos no son prácticamente absorbidos (56), mientras que los aniónicos, como el laurilsulfato sódico, pueden franquear la barrera cutánea en pequeña cantidad. Los alcoilbencenosulfonatos son fijados en el estrato córneo sin penetración profunda (57, 58).

En cuanto al papel de las emulsiones sobre la absorción percutánea de principios activos, es en gran parte des

conocido, y en particular sobre la importancia del sentido A/O ó O/A de estas emulsiones, no es posible determinarla, habiendo sido publicados numerosos resultados contradictorios.

Lo que sí se puede afirmar, y así lo hace OSTRENGA (59) en un trabajo sobre la liberación de fluocinónido, es la importancia sobre la biodisponibilidad del porcentaje de principio activo en solución en el vehículo, obteniéndose los mejores resultados para los excipientes en los que el principio activo está disuelto.

El grado de absorción está relacionado aquí con el coeficiente de partición del principio activo entre la emulsión y la capa córnea. No obstante, el problema está complicado por la presencia de una fase continua en contacto con la piel, a nivel de la cual se efectúan intercambios con el estrato córneo, y de una fase dispersada que puede actuar reteniendo al principio activo e impidiendo así su difusión hacia el tegumento (60).

Por último, en relación con los excipientes hay que señalar la existencia de numerosos coadyuvantes que pueden favorecer la absorción de sustancias que están disueltas en ellos y en particular los disolventes apróticos, tales como el dimetilsulfoxido (DMSO), dimetilacetamida (DMA) y dimetilformamida (DMF). Recientemente GRUÑEIRO y cols. (61) hacen referencia a la utilización de la azona como coadyuvan-

te.

Contrariamente a los excipientes clásicos, los coadyuvantes de penetración son capaces de atravesar la piel. Pero aunque sean absorbidos, estos coadyuvantes no introducen forzosamente las sustancias disueltas en ellos. Cada constituyente de la disolución emigra a una velocidad propia en el tegumento.

Estos solventes higroscópicos actúan modificando la estructura de la capa córnea provocando un hinchazón de las capas de células y sustituyendo al agua contenida en estas últimas (62).

## 5. EVALUACION DE LA PENETRACION Y ABSORCION PERCUTANEAS

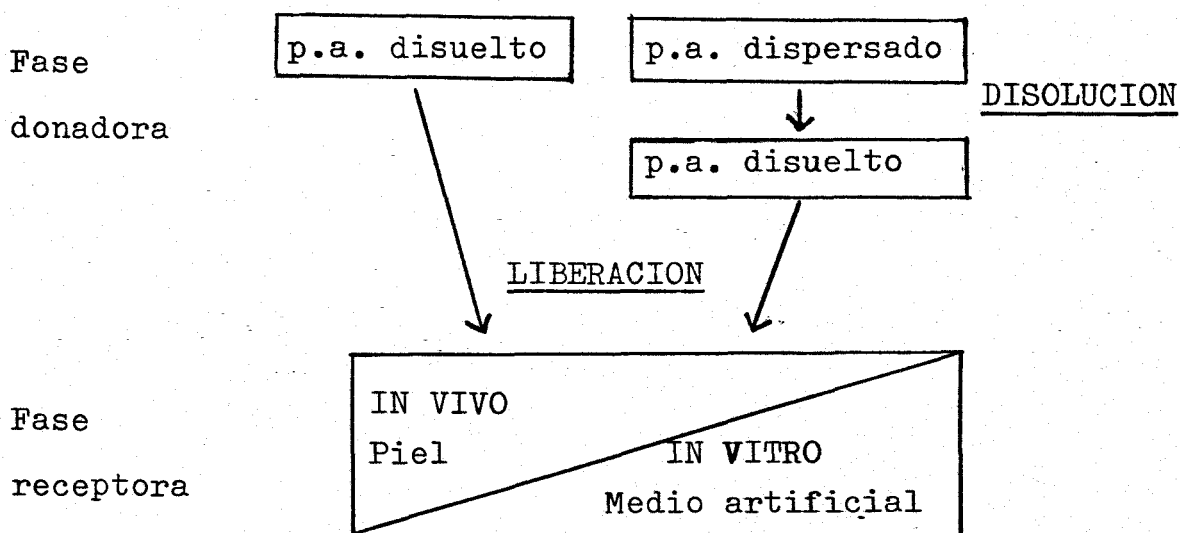
La biodisponibilidad, por definición y según el concepto más general de la misma, se corresponde con la fracción o porcentaje de dosis que la forma de dosificación pone a disposición del organismo en condiciones óptimas de absorbabilidad (63).

En el caso de la vía percutánea la cantidad de sustancia absorbida es mínima, por lo que se ve dificultada su determinación. Es por esto que hasta que no se han desarrollado técnicas lo suficientemente sensibles no se ha podido desarrollar satisfactoriamente el estudio de la absorción percutánea, usándose como referencia hasta entonces sólo las e

valuaciones farmacodinámica de los fármacos.

En los métodos para el estudio de la biodisponibilidad de un principio activo en una forma tópica podemos distinguir dos grandes grupos: in-vivo e in-vitro.

El esquema de liberación de un principio activo a partir de una pomada es el siguiente (49):



### 5.1. Métodos in-vitro

Gracias a estos métodos se pueden conocer las tres etapas del proceso de puesta a disposición del principio activo al organismo a partir de formas medicamentosas: liberación, difusión y absorción.

Todos los métodos in-vitro se basan en el mismo fundamento: la muestra a ensayar se deposita en un compartimento donador y la liberación del principio activo tiene lugar en

un segundo, denominado receptor.

Sin embargo, se diferencian en que los dos receptáculos pueden estar separados o no por una membrana de difusión. La interposición de dicha membrana tiene interés para evitatar los posibles cambios en la superficie de contacto entre la fase donadora y la fase receptora, ya que los ensayos tienen lugar sobre preparados de consistencia muy variada.

Estos ensayos se deben de realizar en condiciones lo más parecidas al organismo, así la temperatura, aunque varía según los métodos, en general queda siempre en torno a la de la piel (32 - 34° C) (64).

Como compartimento receptor se utilizan distintos medios: agua destilada (64), solución Ringer (65), solución reguladora de fosfatos (66) o soluciones salinas con antibióticos, cuando se usa piel como membrana de difusión. Otras veces se usan medios lipídicos (67, 68), que actúan a la vez como membrana y compartimento receptor.

Para asegurar una concentración uniforme del principio activo en el seno de la zona dérmica, es importante que ésta quede sometida a agitación constante.

La recogida de muestra se practica en los compartimentos receptores, pudiendo realizarse bien a intervalos de tiempo regulares (64, 66, 68) o bien de forma continua (69).

Los distintos procedimientos in-vitro se pueden clasificar en dos grandes grupos: los que se fundamentan en estudios de liberación del principio activo a partir del excipiente y los que además comprueban su difusión a través de la piel o membranas artificiales.

5.1.1. Modelos para el estudio de liberación medicamentosa

<u>Métodos</u>	<u>Dispositivos</u>
En gelosa:	Cilindros de HEATLY Pozos de gelosa Tubos de BILLUPS (70)
En agua:	Dispositivo de CHOWAN y PRITCHARD (64)
Por diálisis a través de membranas artificiales	Célula de GUYOT-HERMAN (65) Célula de WOOD (71) Célula de difusión rotacional (72) Aparato de SARTORIUS adaptado (73, 74, 75, 76) Dispositivo SARTORIUS específico para formas dermatológicas

Los más empleados son los de diálisis a través de membranas, que entre otras pueden ser de celofán (67, 71, 73),



colodión, nitrato de celulosa (73, 74, 75, 76), etc., con o sin impregnación de un lipoide, actuando siempre a modo de barrera de separación entre la forma galénica y el medio receptor.

### 5.1.2. Métodos para el estudio de la difusión medicamentosa

<u>Métodos</u>	<u>Dispositivos</u>
Difusión en disolvente graso	Procedimiento de POULSEN (6)
Difusión a través de membranas biológicas:	Células de:
- piel humana (66, 77, 78, 80, 83)	AINSWORTH (77)
- piel animal (76, 77, 82)	AGUIAR y WEINER (78)
	COLDMAN (79)
	FRANTZ (64, 66)
	MARTY (80)
	JOSSE-AUZELLE (81)
	SMITH y PECK (69)
	FOREMAN (78, 82)
Difusión a través de membranas semejantes a las biológicas	Membranas polimerizadas no porosas
	Membranas lipídicas compuestas (73, 78)
Otros métodos	Delaminación de los <u>cimientos</u> celulares

Los métodos de difusión a través de membranas biológicas son interesantes siempre y cuando el aislamiento del tejido cutáneo no modifique en gran medida la permeabilidad de la piel. Se ha podido comprobar la correlación existente in-vivo e in-vitro (81), si bien ésta permanece durante un breve periodo pasado el cual lo establecido in-vitro es siempre más potente que in-vivo.

Las membranas sintéticas tienen una naturaleza próxima a la de la piel, por lo que los resultados obtenidos pueden igualmente asemejarse a los obtenidos en procedimientos in-vivo.

En estos ensayos con membranas, a diferencia de las membranas empleadas en los estudios de liberación por diálisis, el producto activo debe solubilizarse en los constituyentes de estas membranas para poder pasar a su través.

Los ensayos in-vitro, dada la buena correlación existente en general entre los resultados obtenidos en ellos y los in-vivo, nos permiten un estudio previo con lo que se gana tiempo, material viviente y dinero, cara a la selección de los productos más interesantes para la síntesis de una serie medicamentosa, permitiéndonos además modelar la molécula a fin de mejorar sus características de absorción (84), así como seleccionar el excipiente más adecuado para cada principio activo.

## 5.2. Métodos in-vivo

Son muy variados, dependiendo principalmente del preparado galénico y de la indicación terapéutica del principio activo.

<u>Métodos</u>	<u>Aplicaciones</u>
1.- Evaluación de la cantidad residual de p.a. en piel	- Determinación de la velocidad de absorción del p.a. (85) - Determinación del p.a. no absorbido (86)
2.- Tests de la ventana dérmica	- Estudio de la respuesta celular tras la aplicación de diferentes sustancias (82)
3.- Métodos histológicos mediante: - colorantes (87) - fluorescencia (85) (88) - modificaciones biológicas (85, 89) - autorradiografía microscópica (90) - uso de moléculas marcadas (75, 91)	- Estudio de la penetración y reparto de los fármacos en tejidos cutáneos

4.- Evaluación directa  
de los efectos de  
superficie

- Por observación  
de efectos bio-  
lógicos (87)

- Por métodos físi-  
cos (85, 100)

- Vasoconstricción (92, 93, 94,  
95, 96)
- Vasodilatación (19)
- Anestesia (97)
- Modificación de la secreción  
sebácea (98)
- Producción de reacciones a-  
lérgicas irritativas (99, 100)
- Coloración de la piel
- Retención en la piel de cier-  
tos compuestos
- Grado de hidratación de la  
piel

5.- Detección química  
del p.a. en tejidos  
o fluidos orgánicos:

- sangre (101, 102,  
103)
- orina/heces (103,  
104, 105)
- organos concretos  
(87, 106)

En general, todos ellos estudian  
la influencia del excipiente en  
los fenómenos de absorción per-  
cutánea

## II.- OBJETO Y PLAN DE TRABAJO

Durante muchos años la formulación para uso tópico se centró en la elección cualitativa y cuantitativa de los componentes del preparado dermatológico, a los que fundamentalmente se les exigía estabilidad y homogeneidad.

En la actualidad, debido a que la absorción percutánea de los principios activos es muy escasa, se han potenciado los estudios biogalénicos de estas formas farmacéuticas para mejorar su eficacia terapéutica, orientándose la investigación en este campo hacia la búsqueda de las bases más apropiadas a cada sustancia activa para aumentar la absorción a través de la compleja estructura de la piel.

Los excipientes permiten una mejor biodisponibilidad de los principios activos, gracias a su interacción con el fármaco o con las propias estructuras dérmicas, justificándose así el estudio y la adecuada elección del vehículo en estos preparados.

Nuestro trabajo se perfila por ello hacia la elección del excipiente más idóneo que permita la máxima eficacia del antiinflamatorio objeto de estudio, "Monosalicilato de Etilenglicol".

El trabajo queda estructurado en las siguientes etapas:

En la primera se ha seleccionado el grupo de excipientes, procurando introducir productos de reciente comercialización.

La segunda comporta el estudio de las características galénicas de los preparados anteriormente indicados, centrándonos fundamentalmente en la determinaciones penetrométricas, extensométricas y viscosimétricas, como indicadores de la consistencia de estas formas de dosificación, en íntima relación con las posibilidades de liberación.

En la tercera y última etapa se realizan los estudios de liberación in-vitro mediante el simulador de absorción (dispositivo Stricker) para formas dermatológicas.

Al tiempo que se selecciona el excipiente más adecuado se ha intentado contribuir y profundizar en el conocimiento de la influencia de los excipientes en el estudio biogalénico de los preparados dermatológicos.



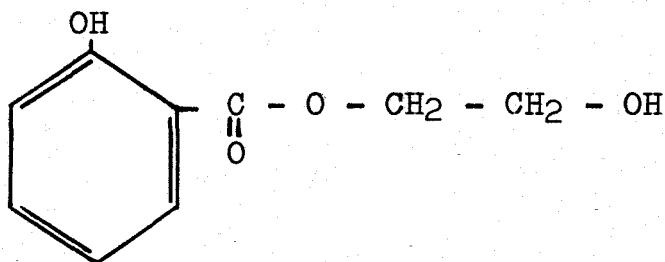
### III.- MATERIAL Y METODOS

## 1. PRINCIPIO ACTIVO: MONOSALICILATO DE ETILENGLICOL

Es el éster 2-hidroxietílico del ácido 2-hidroxibenzóico, derivado pues del A.A.S.

Fórmula molecular:  $C_9 H_{10} O_4$ . Peso molecular: 182,17.

Fórmula desarrollada:



A temperatura normal se presenta como un líquido, de aspecto oleoso, casi inodoro e incoloro. En reposo durante tiempo prolongado y a temperatura inferior a 20° C, se producen cristalizaciones paulatinas, pudiendose invertir tal fenómeno al calentar la sustancia a b.m.

Es poco soluble en agua (alrededor de 1 p. en 100 p.) y en bencina de petróleo, soluble en aceite de oliva (1 p. en 8 p.), fácilmente soluble en acetona, etanol, éter y cloroforno. Miscible en aceite de parafina y otros compuestos hidrófobos. Es prácticamente soluble en la mayoría de los aceites esenciales.

Su administración por vía cutánea produce, entre otros, efectos analgésicos y antiinflamatorios. Sus soluciones alcohólicas u oleosas están indicadas en el tratamiento de dolores reumáticos y en general de algias musculares.

## 2. PREPARADOS DERMATOLÓGICOS

### 2.1. Excipientes

Tras sucesivas pruebas con distintos excipientes, unos tradicionales o clásicos y otros con bases recientemente comercializadas, elegimos aquellos que aparentemente ofrecían mejor aspecto, en cuanto a su homogeneidad, viscosidad y extensibilidad, y en los que el principio activo no produjo alteración físico-química alguna.

Tras este estudio previo, y junto con el preparado comercial BAYOLIN<sup>R</sup>, seleccionamos 7 fórmulas, fundamentalmente a base de excipientes grasos, así de ellas 5 se corresponden a bases absorción anhidras (1<sup>a</sup>, 2<sup>a</sup>, 3<sup>a</sup>, 5<sup>a</sup> y 6<sup>a</sup>), una a las hidratadas (A/O) (4<sup>a</sup>), y tan sólo la 7<sup>a</sup> es emulsión oleoacuosa.

Nos centramos en el estudio de los excipientes grasos para así comparar con los resultados obtenidos en otros trabajos realizados con anterioridad en nuestro Departamento y referidos a tres pomadas de Monosalicilato de Etilenglicol: emulsión oleoacuosa, excipiente anhidro hidrosoluble y gel acuoso (107).

2.2.1. Pomada nº 1

Lanolina .....	45 p.
Vaselina filante .....	45 p.
Monosalicilato de etilenglicol ..	10 p.

Fundir todos los componentes en b.m., retirar del baño y bajo agitación constante seguir hasta enfriamiento.

2.2.2. Pomada nº 2

Softisan <sup>R</sup> 649 (a) .....	45 p.
Vaselina filante .....	45 p.
Monosalicilato de etilenglicol ..	10 p.

Fundir todos los componentes en b.m., retirar del baño y bajo agitación constante seguir hasta enfriamiento.

(a) Ester glicerilo de ácidos grasos vegetales naturales, un ácido isoesteárico y del ácido adipínico fisiológico (inscr. a patente). Es un sustituto de la lanolina. Fabricante: Dynamit Nobel.

2.2.3. Pomada nº 3

Vaselina filante .....	77.5 p.
Alcohol cetílico .....	3.5 p.
Lanolina .....	9 p.
Monosalicilato de etilenglicol .	10 p.

Fundir el alcohol cetílico en b.m., a continuación añã

dir el resto de los componentes, volver a calentar y agitar hasta enfriamiento (F. E. IX).

#### 2.2.4. Pomada nº 4

A. Softisan <sup>R</sup> 649 .....	50 p.
Inwitor <sup>R</sup> 780-K (a) .....	3 p.
Monosalicilato de etilenglicol ..	10 p.
B. Glicerina .....	3 p.
Agua .....	34 p.

Calentar en b.m. y por separado A y B. Añadir a continuación B sobre A, agitando hasta enfriamiento.

(a) Glicerido parcial modificado de un ácido isoesteárico.

Es un emulgente A/O. Fabricante: Dynamit Nobel.

#### 2.2.5. Pomada nº 5

Base 2586 <sup>R</sup> (a) .....	23 p.
Labrafac <sup>R</sup> lipófilo (b) .....	30 p.
Vaselina filante .....	30 p.
Aceite de vaselina .....	7 p.
Monosalicilato de etilenglicol ..	10 p.

Fundir la base a 75° C, añadir el resto de los componentes previamente calentados. Agitar hasta enfriamiento.

(a) Mezcla de ésteres esteáricos y ceras naturales. Exci-

piente no iónico para cremas emulsionadas de fase externa oleosa. Fabricante: Gattefossé (Francia).

(b) Tricaprilo-caproato de glicerol. Es un emulgente A/O. Fabricante: Gattefossé (Francia).

#### 2.2.6. Pomada nº 6

Base 2586 <sup>R</sup> .....	23 p.
Dipelargonato de propilenglicol (a) .	15 p.
Labrafac lipófilo .....	20 p.
Vaselina filante .....	20 p.
Aceite de vaselina .....	12 p.
Monosalicilato de etilenglicol .....	10 p.

Fundir la base a 75° C., añadir el resto de los componentes previamente calentados. Agitar hasta enfriamiento.

(a) Aditivo oleoso fluido. Fabricante: Gattefossé (Francia)

#### 2.2.7. Pomada nº 7

A. Sedefós <sup>R</sup> 75 (a) .....	15 p.
Labrafil <sup>R</sup> M-2130-C.S. (b) .....	6 p.
Monosalicilato de etilenglicol .....	10 p.
B. Agua .....	69 p.

Calentar por separado las fases A y B en b.m.. A continuación añadir B sobre A agitando continuamente hasta en-

friamiento.

(a)Palmitoestearato de glicoles asociado a un fosfato de alcoholes grasos polioxietilenados. Es una base gelificante aniónica ácida para cremas de fase externa acuosa. Fabricante: Gattefossé (Francia).

(b)Gliceridos lauro-palmitosteáricos polioxietilenados - obtenidos por alcalinización del aceite de palma natural hidrogenado en presencia de polioxietilenglicoles de peso molecular comprendido entre 200 y 400. Es un emulgente de fase externa acuosa. Fabricante: Gattefossé (Francia).

2.2.8. Preparado comercial: BAYOLIN<sup>R</sup> (a)

Heparinato Bayer .....	5000 U. HDB
Monosalicilato de etilenglicol ...	10 p.
Nicotinato de bencilo .....	2,5 p.
Excipiente c.s.p. ....	100 p.

(a)Facilitado por el laboratorio fabricante: BAYER

Cuadro n.º 1.- Resumen de la composición de las pomadas.

		ESTADO FISICO	<u>POMADAS</u>							
			1	2	3	4	5	6	7	8
COMPOSICION % P/P	P. activo	Liq.	10	10	10	10	10	10	10	10
	Lanolina	Semisól.	45		9					
	Vaselina f.	Semisól.	45	45	75		30	20		
	Softisan <sup>R</sup> 649	Semisól.		45		50				
	Alcohol cetílico	Sól.			3,5					
	Inwitor <sup>R</sup> 780-k	Liq.				3				
	Glicerina	Liq.				3				
	Agua	Liq.				34			69	
	Base LW 2586 <sup>R</sup>	Semisól.					23	23		
	Labrafac <sup>R</sup> lipof.	Liq.					30	20		
	Aceite vaselina	Liq.					7	12		
	Dipelergonato de Propilenglicol	Liq.						15		
	Sedefós <sup>R</sup> 75	Sól.							15	
	Labrafil <sup>R</sup> M-2130 CS	Semisól.							6	
	SISTEMA FISICO-QUINICO			Sol. oleosa	Sol. oleosa	Sol. oleosa	Emul. A/O	Sol. oleosa	Sol. oleosa	Emul. O/A



### 3. ENSAYOS GALENICOS

#### 3.1. Ensayos de Penetrometría

Tal como afirman NOGUEIRA PRISTA y CORREIA ALVES (108), no hay una forma farmacéutica que refleje tan intensamente los efectos de la importancia de la consistencia física del preparado como las pomadas.

En efecto, la consistencia de las formas farmacéuticas semisólidas influye de manera determinante en las características más importantes en cuanto a medicamento se refiere, como son buena cesión del fármaco, y en consecuencia su absorción cutánea, buena distribución del preparado sobre superficies corporales, facilidad de adherencia en la zona de aplicación, elegancia en la presentación, facilidad de salida del recipiente cuando se trata de tubo y facilidad de incorporación de sustancias medicamentosas o coadyuvantes - (109).

##### 3.1.1. Material

- Penetrómetro automático de cono y caída controlada.

##### 3.1.1.1. Descripción del aparato

El penetrómetro consta en esencia de tres par

tes:

- a.- Dispositivo de caída
- b.- Dispositivo de soporte y disparo
- c.- Dispositivo de registro

a.- Dispositivo de caída: comprende un doble cono que se ajusta sólidamente mediante un tornillo a una varilla conductora. Este dispositivo se encuentra introducido en las guías del sistema soporte.

b.- Sistema de soporte y disparo: El sistema de soporte está unido al tronco base del penetrómetro.

El sistema de disparo consiste en un pulsador que deja libre el dispositivo de caída, antes sujeto por un sistema de tenazas que tiene atrapada la varilla conductora. Transcurridos 5 segundos de caída, se detiene automáticamente.

c.- Sistema de registro: consiste en una escala graduada en 360 divisiones, correspondiendo cada una a 1 mm de penetración.

### 3.1.2. Método

El aparato se acompaña de varios recipientes metálicos de forma cilíndrica, en los que, con ayuda de una espátula, se coloca la muestra, cuidando de que la superficie quede perfectamente lisa.

Los recipientes, una vez llenos, se dejan en reposo durante una hora a temperatura ambiente ( $22 \pm 1$  °C. en nuestro caso).

Tras este tiempo de reposo se coloca el recipiente sobre la plataforma del penetrómetro. Mediante una rueda movida manualmente se lleva el dispositivo de caída hasta que la punta del mismo contacte suavemente con la superficie de la muestra, pero sin que llegue a pincharla.

Finalizada esta operación, se deja caer el dispositivo, anotando posteriormente la lectura aparecida en la escala graduada.

A cada pomada se le hacen 6 determinaciones, calculando después la media.

### 3.2. Ensayos de Extensibilidad

La extensibilidad está muy relacionada con la consistencia, si bien se presenta como un dato más interesante desde el punto de vista farmacéutico que el de la misma consistencia medida por la resistencia de la penetración (110).

Con este procedimiento no se mide la resistencia de la pomada a dejarse penetrar, sino la capacidad de la pomada para ser extendida en condiciones fijadas.

### 3.2.1. Material

- Extensómetro (110), compuesto por:
  - Microtomo manual tipo RANVIER
  - Vidrio con sistema de medida impreso
  - Juego de pesas (50, 100, 200 y 500 g)

### 3.2.2. Método

Se llena el hueco cilíndrico de 15 mm de diámetro, que deja el tornillo micrométrico colocado en posición seis. Se hace girar el tornillo al tiempo que se comprime el producto depositado con un portaobjetos para homogeneizar el contenido y hacer desaparecer el aire que pudiera quedar incluido en la masa.

Separado el portaobjetos se hace ascender el tornillo hasta completar, con lo ascendido anteriormente, tres divisiones o, lo que es igual, tres vueltas del mismo. Con ello la pomada es empujada por encima de la superficie de la platina en forma de cilindro. Esta cantidad de pomada se elimina con la espátula, de forma que la superficie quede totalmente alisada.

Se hace ascender de nuevo el tornillo hasta la posición cero, con lo que la superficie del tornillo y la platina quedan en el mismo plano y sobre ella se encuentra un cilindro de pomada de 3 mm de altura, que constituye la muestra

objeto de estudio.

Sobre este cilindro se coloca el vidrio cuidando que quede perfectamente centrado, es decir, que el centro geométrico del vidrio coincida en lo posible con el centro de la base superior del cilindro. Se deja un minuto en esta posición, pasado el cual se van colocando sobre él, sucesivamente, las pesas en orden creciente de peso, de forma que cada una ejerza su presión durante un minuto exactamente.

Por efecto de la presión ejercida por las pesas, la pomada se extiende bajo el vidrio.

El ensayo se realiza a temperatura ambiente ( $22 \pm 1 \text{ } ^\circ\text{C}$ ) repitiéndose 10 veces para cada pomada. Posteriormente se calcula el área de las epipses con los valores obtenidos para dos diámetros normales de las mismas y mediante la ecuación:

$$S = \frac{d}{2} \cdot \frac{d'}{2} \pi$$

Finalmente se calcula la media de estas superficies.

Si bien el índice de extensibilidad representa el valor del área de la elipse con la pesa de 200 g (110), nosotros, siguiendo las recomendaciones de los profesores CERREZO y SUÑE (111), hemos hecho una representación gráfica de las áreas obtenidas con dos diámetros normales después de la aplicación de cada una de las pesas, con lo que obtenemos gráficas áreas/peso que dan una visión del fenómeno para cada preparado estudiado.

### 3.3. Ensayos de Viscosidad

Las formas farmacéuticas semisólidas de aplicación cutánea, en definición de MÜNZEL (112), son geles plásticos deformables con o sin tixotropía. En consecuencia, uno de los estudios a realizar, necesariamente, con estos preparados será el de su caracterización desde el punto de vista reológico.

#### 3.3.1. Material

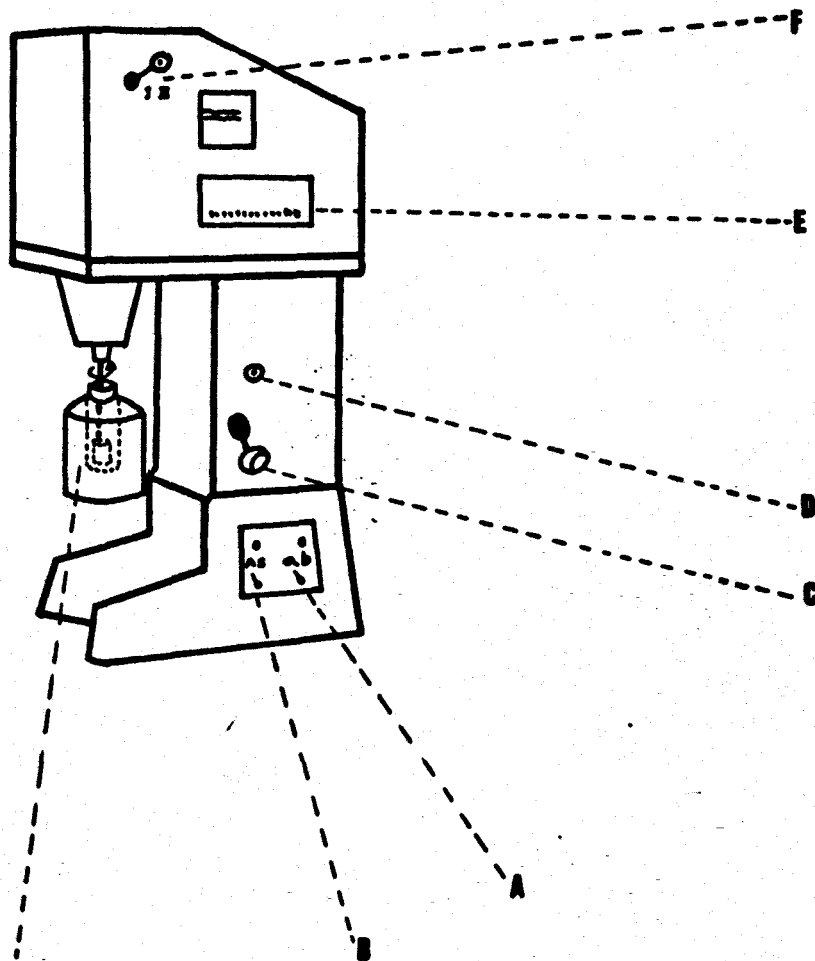
- Viscosímetro rotatorio RHEOTEST mod. R. V.

##### 3.3.1.1. Descripción del aparato

Lo esencial de un viscosímetro rotatorio es el elemento inmerso, el cual puede girar en el interior de la sustancia. La resistencia al giro de este elemento es lo que mide el aparato.

El modelo usado consta de las siguientes partes (fig.1)

- Pie
- Mecanismo de cambio de velocidad
- Mecanismo de medición
- Cabezal de medición, compuesto de:
  - cilindro
  - recipiente
  - vasija de ajuste de temperatura



Cabezal de medición

Fig. 1: Viscosímetro rotatorio Rheotest RV

El pie contiene el motor sincrónico y la unión a la red eléctrica. Existe también un conmutador de velocidades (A) que permite variar las revoluciones del motor de la posición "a" ( $1500 \text{ min}^{-1}$ ), a la posición "b" ( $750 \text{ min}^{-1}$ ).

En la parte posterior se halla una caja especial de contacto con clavija por medio de la cual es posible elegir entre dos posiciones (B), según se trabaje con o sin registrador.

Con el mecanismo de cambio de velocidad se pueden obtener 12 velocidades distintas, simplemente, haciendo girar la palanca de embrague (C). La velocidad correspondiente a cada posición de la palanca se indica en la escala superior (D).

El mecanismo de medición se compone de un modificador mecanoeléctrico del momento de torsión, que se mide por el giro relativo entre el cilindro fijo y el móvil y se determina por la posición de la aguja en una escala (E), graduada de 10 a 100 stokes.

En la parte alta del aparato existe una palanca (F) que sirve para seleccionar dos fuerzas para cada uno de los motores que posee, obteniéndose así cuatro combinaciones diferentes de fuerzas (aI, aII, bI, bII).

El cabezal de medición consta a su vez de:

- Cilindro rotatorio móvil que se une al mecanismo de medida. Se presenta en varias versiones: S1, S2, S3 y H.



- Recipiente donde se coloca la sustancia objeto de ensayo, que a la vez se presenta en la versión S, utilizada - en el caso de mediciones con la gama de elementos giratorios S antes mencionada, y en la versión H, compañera del elemento de la misma letra, y que se usa preferentemente para de-terminaciones en sustancias de elevada viscosidad, ya que - es el de menor tamaño.

- Vasija de ajuste de temperatura. Es en realidad un - baño termostático que envuelve al recipiente portador de la sustancia con el fín de mantener constante la temperatura - durante la medición.

### 3.3.2. Método

Se han utilizado los elementos S3 así como el - motor "b" y la fuerza "I", por ser el conjunto que más medidas proporciona en nuestro caso. Asimismo, la temperatura se ha mantenido constante a lo largo de todos los ensayos con objeto de que su influencia sobre los resultados finales fuese siempre la misma. Esta temperatura, al igual que en los demás ensayos galénicos, ha sido de  $22 \pm 1$  °C.

El recipiente del viscosímetro se llena con 25 ml de - muestra, como corresponde al elemento usado. Se introduce en el baño para fijar la temperatura de ensayo y se introduce el rotor que pende del cuerpo del viscosímetro. Cuando - se alcanza dicha temperatura, se empieza a medir la viscosidad

dad cambiando la palanca de velocidades.

La viscosidad correspondiente a una velocidad dada es la que marca la aguja cuando se estabiliza.

La palanca de cambio de velocidades se mueve primero - incrementando ésta (sentido ascendente) y después, cuando se ha llegado al máximo, disminuyendola (sentido descendente) para poder anotar los posibles cambios o modificaciones estructurales (tixotropía y reopexía). La aguja indica directamente los valores de  $\alpha$  en Stokes (Skt) a las distintas velocidades.

Cada prueba se repite cinco veces, calculandose posteriormente la media de los valores obtenidos.

### 3.3.2.1. Interpretación de los resultados

Con el fin de interpretar y facilitar la representación gráfica de los resultados obtenidos, la firma elaboradora del dispositivo proporciona una serie de fórmulas y constantes de conversión que se explican a continuación:

$$\text{Viscosidad dinámica} = \eta = \frac{T_r}{D_r} 100 \quad (\text{cP})$$

siendo:

$$T_r = \text{fuerza de cizallamiento o tensión de cortadura} \\ = \alpha \cdot z \quad (\text{din cm}^{-2})$$

en la que  $z$  es una constante que depende de las dimensiones del sistema de cilindros y de la fuerza (I ó II) utilizados.

$D_r$  = velocidad de deformación, expresada en  $\text{seg}^{-1}$ . Su valor depende del cilindro y del motor (número de revoluciones) utilizados.

Los valores obtenidos se representan en dos gráficas: una recoge los valores de la velocidad de deformación ( $D_r$ ) frente a la fuerza de cizallamiento o tensión de cortadura ( $T_r$ ). Otra la viscosidad dinámica ( $\eta$ ) frente a la fuerza de cizallamiento.

A partir del primer tipo de gráficas, se estima de forma semicuantitativa el área de histéresis tixotrópica.

#### 4. EVALUACION "IN-VITRO" DE LA LIBERACION DEL PRINCIPIO ACTIVO

Un método "in-vivo" para comprobar la cantidad de principio activo cedido desde las pomadas a la piel es sumamente dificultoso. Sin embargo, mediante procedimientos de liberación "in-vitro" es posible establecer y comparar este fenómeno bajo condiciones constantes.

A tal efecto hemos empleado un simulador de liberación pudiendo destacar entre las posibilidades de este aparato - las siguientes:

- Desarrollo, optimización y homologación de pomadas.
- Determinación de liberación de principios activos como resultado de la posible inestabilidad del sistema físico-químico de la pomada, por ejemplo, cambios en el estado de una emulsión provocados por la redistribución de la fase en suspensión después de cierto tiempo de almacenamiento.
- Determinación del coeficiente de actividad de los principios activos de pomadas.

##### 4.1. Material

- Simulador de liberación modelo SARTORIUS SM-16755 al que se ha acoplado la cámara para epidermis artificial SM-16754.

- Espectrofotómetro KONTRON, modelo UVIKON 810 -  
Recorder 21.

#### 4.1.1. Descripción del aparato

El simulador de liberación Sartorius (fig. 2) es un aparato automático, de dimensiones relativamente pequeñas, que permite la difusión de la sustancia activa a través de barreras artificiales, reproduciendo la permeabilidad a las sustancias como un mecanismo de transporte pasivo similar al de la piel.

Consta de tres partes fundamentales:

a.- Un módulo inferior (A) en el que se encuentra el motor, un agitador magnético (para proporcionar un movimiento regular al líquido), una bomba peristáltica (que permite la circulación de los líquidos) y un termostato.

b.- Dos recipientes cilíndricos (B) colocados sobre el módulo y destinados a contener el líquido fisiológico (pH = 7,5) y el agua de calentamiento.

Estos recipientes terminan en una cabeza distribuidora (C) a la que se insertan unos tubos flexibles que los unen a la cámara de liberación y a la bomba. Cada cabeza distribuidora lleva una llave que se mantiene cerrada hasta el momento de la toma de muestras, que se recogen en unos tubos graduados en mililitros y colocados sobre un soporte despla

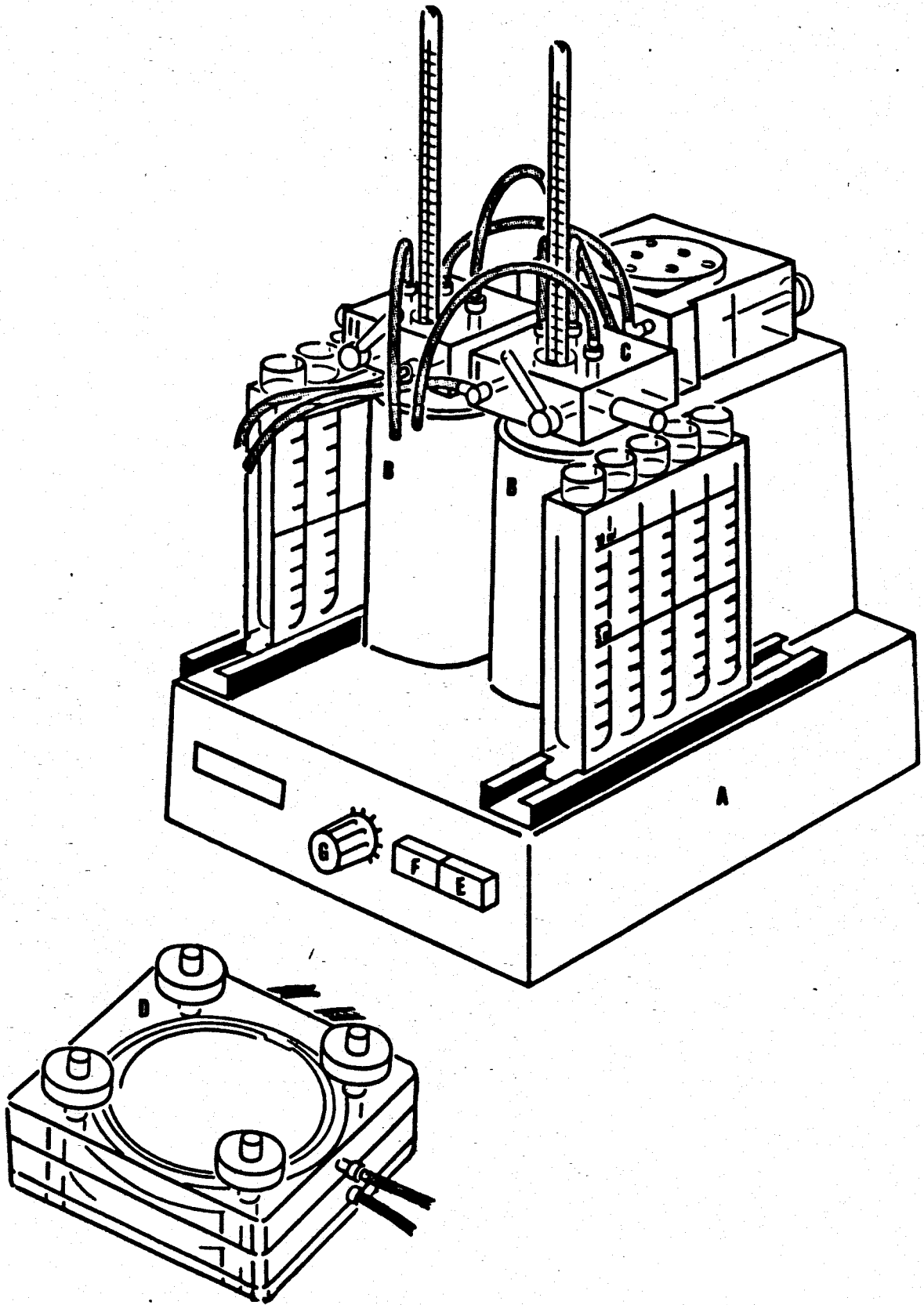


Fig. 2: Simulador de absorción Sartorius  
para pomadas

zable.

c.- Una cámara de liberación (D), cuyo fin es actuar de soporte de la barrera hidrófila/lipófila simuladora de epidermis y permitir la circulación, por un lado de la solución receptora de la sustancia activa y, por otro, el agua que mantiene termostatzado el ensayo.

Dispuesta como montaje completo y compacto, la cámara de liberación es un sistema en que los principios activos pueden difundir desde la pomada, a través de una membrana de doble capa, a un medio líquido receptor. Esta membrana ha sido diseñada especialmente para permitir la investigación de todo tipo de pomadas, independientemente de la composición y características de la forma de dosificación.

En la figura 3 se muestra un esquema de la cámara de liberación de pomadas SARTORIUS.

En esencia consiste en tres placas de plexiglás transparente que se ajustan con tuercas. Dos de estas placas (A y B) tienen cavidades centrales, y la tercera (C) es totalmente lisa. El agua, a una temperatura de 35° C circula por la cavidad 1, entre las placas B y C, a fin de mantener termostatada durante la experiencia la muestra de pomada. La placa B también tiene un depósito (2) en el lado opuesto, en el cual se coloca la pomada objeto de estudio, siendo su área de 16 cm<sup>2</sup> y el volumen que alberga 8 cm<sup>3</sup>.

Por la cavidad 5, delimitada por la placa A y una ba-

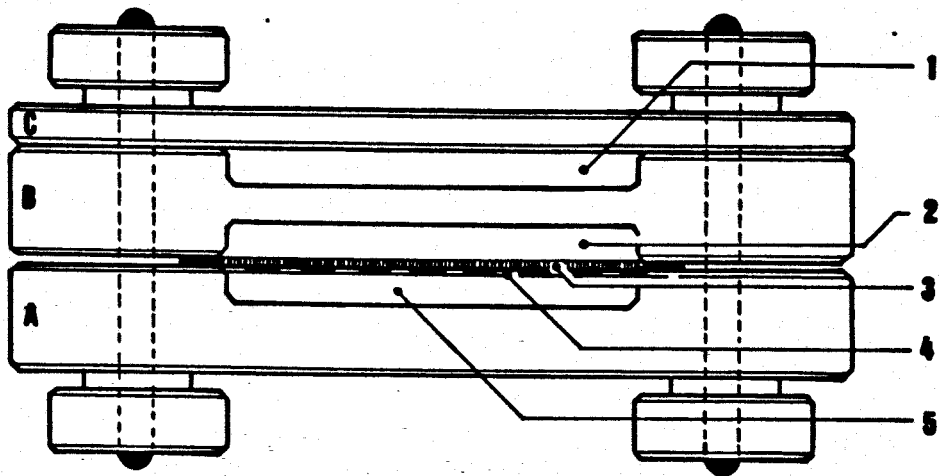


Fig. 3: Cámara de liberación-difusión Sartorius  
para pomadas



rrera acanalada (4), circula el líquido receptor. La barrera artificial (3) se coloca entre esta placa acanalada y la pomada, de manera que la membrana hidrofílica contacte con ésta y la lipofílica con la placa acanalada.

La barrera epidérmica artificial, también denominada - membrana artificial de doble capa, está constituida por:

- membrana hidrofílica que será hinchada con agua
- membrana lipofílica por impregnación con un material lipídico complejo

La preparación de la membrana epidérmica artificial es la siguiente: la barrera hidrofílica (tipo 15714) se deposita en un recipiente con agua destilada, con objeto de que se hinche, proceso que necesita al menos una hora de inhibición. La barrera lipofílica (tipo 15712) se impregna con el componente lipídico "N", que a tal efecto acompaña al equipo para epidérmis artificial.

Previamente a la impregnación, el componente "N", colocado en placa Petri, es licuado en estufa P-Selecta, modelo 207 a aproximadamente 40° C.

La cuantía de la impregnación no es arbitraria sino - que debe responder a un peso comprendido entre el 90 y 105 % del peso de la membrana no impregnada.

Una vez preparadas las dos membranas y estando líquido el componente lipoide, se presionan de forma que queden to-

talmente adheridas, constituyendo así una única barrera de doble capa hidrofílica/lipofílica que es impermeable tanto a la pomada como al líquido receptor.

#### 4.2. Método

En los recipientes termostatados se colocan los agitadores magnéticos. A continuación en el recipiente II se depositan 100 ml del líquido receptor, tampón de fosfatos de pH = 7,5, cuya composición es la siguiente:

P O <sub>4</sub> H Na <sub>2</sub> • 2 H <sub>2</sub> O .....	20,5 g
P O <sub>4</sub> H <sub>2</sub> K .....	2,8 g
Agua destilada c.s.p. ....	1000 ml

En el recipiente I se ponen 100 ml de agua destilada.

Se hacen las conexiones de los tubos entre la bomba y las cabezas distribuidoras y se colocan los termómetros.

A continuación se pulsa el botón (E) que pone en funcionamiento el termostato, para que ambas fases alcancen la temperatura de  $35 \pm 1$  °C, que se mantendrá constante durante toda la experiencia con la ayuda del mando de control de temperatura (G).

Mientras dura la fase de calentamiento se prepara la barrera epidérmica artificial como ya se ha descrito anteriormente. Se llena la cámara de la pomada con ésta y se coloca la barrera epidérmica entre las placas de difusión. Se

atornillan bien y se hacen las conexiones correspondientes.

Mediante el botón (F) se pone en funcionamiento la bomba peristáltica y los agitadores magnéticos.

La toma de muestra se hace abriendo la llave de la cabeza distribuidora del recipiente que contiene la fase II (líquido receptor), ya que las moléculas de principio activo que han sido liberadas desde la pomada deben difundir a través de esta membrana para alcanzar el medio. El líquido es recogido en los tubos de ensayo.

El total de líquido extraído no debe ser superior al 25 % del que se puso inicialmente en los recipientes, ni inferior a 3 el número de muestras que se tomen.

En nuestro caso, se han recogido 2 ml cada vez (113), con la secuencia de tiempos 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180 y 240 minutos, similar a los tomados por LEON y FAULI (114), si bien otros autores toman otros tiempos (115).

Terminada la experiencia se pulsa el botón (E) con lo que se invierte el sentido de giro de la bomba peristáltica. De este modo se vacían las conducciones, desconectándose el aparato a continuación, para lo cual se pulsa el botón (F).

Para cada pomada se hacen tres experiencias, calculándose posteriormente la media de los resultados obtenidos.

La evaluación de la fracción difundida de principio activo en función del tiempo se ha realizado por espectrofoto

metría de U.V., a una longitud de onda de 303 nm, apoyándonos en investigaciones precedentes y recogidas en diferentes publicaciones (116, 117, 118), a partir de cuyos valores se han calculado las concentraciones de fármaco ( $\mu\text{g/ml}$ ) mediante la ecuación de la curva patrón.

#### 4.2.1. Determinación de la cinética de cesión

La concentración "real" de principio activo en la fase II se determina a partir de la concentración de la muestra mediante la siguiente ecuación:

$$C_{II_n} = C \left( 1 - \frac{n - 1}{2} \frac{V_m}{V_{II_0}} \right)$$

siendo:

C = Concentración de la muestra

n = número de la muestra

$V_m$  = Volumen de la muestra (2 ml)

$V_{II_0}$  = Volumen de partida (100 ml)

$C_{II_n}$  = Concentración corregida del principio activo en la fase II y en el tiempo n

Estas concentraciones se representan frente a la raíz cuadrada del tiempo.

En los ensayos de liberación siempre hemos seguido la técnica puesta a punto para formas dermatológicas recientemente en el departamento de Farmacia Galénica de Granada(119)

#### IV.- RESULTADOS Y DISCUSION

## 1. ENSAYOS GALENICOS

### 1.1. Ensayos de Penetrometría

En el cuadro nº 2 se tabulan los resultados obtenidos en el ensayo de penetrabilidad de las pomadas objeto de estudio, representando en diagrama de barras (figura nº 4) la penetración media de las experiencias realizadas.

Como puede observarse, para la Especialidad Farmacéutica y la pomada nº 2 no se ofrecen resultados, toda vez que tras dejar en libertad el cono para que penetre en caída libre, éste lo hace al instante y hasta el fondo del re-

cipiente que contiene la muestra correspondiente.

Si se considera que la pomada nº 1 posee como excipiente lanolina-vaselina y la nº 2 Softisán-vaselina en proporciones idénticas (cuadro nº 1), puede decirse que la sustitución de lanolina (natural) por su homólogo de síntesis - supone un cambio en la consistencia del preparado, ya que de una penetración de 349,8 mm se pasa a penetración total e instantánea para la muestra nº 2, siendo por lo tanto ésta menos consistente (más blanda).

La pomada nº 3 obtenida a partir del excipiente cetílico de F. E. IX, es algo más consistente que la nº 1 y, - la comparamos con ella por similitud cualitativa (vaselina-lanolina), aunque no cuantitativa. A la incorporación de un pequeño porcentaje de alcohol graso (cetílico) puede deberse el leve aumento de consistencia.

Las pomadas 5 y 6 poseen un alto contenido en líquidos, 47 % la nº 5 y 57 % la nº 6, manteniendo igual proporción de la base sólida autoemulsionable A/O WL 2586 (23 %). Por otro lado, para esta última la cantidad de vaselina es 10 % menor. Todo ello da lugar a que la nº 6 se presente - como menos consistente ( $x = 302,9$ ) que la nº 5 ( $x = 271,8$ ).

Por último, las dos muestras que se presentan como sistemas fisicoquímicos emulsión, pomada nº 4 A/O y pomada nº 7 emulsión O/A, se manifiesta más penetrable el sistema de fase externa acuosa ( $x = 355,1$  mm), que usa como viscosi-

zante en la fase acuosa Sedefós<sup>R</sup> 75, que la de fase externa oleosa (x = 309,1), de menor proporción en líquidos.

Por tanto, puede establecerse una ordenación en cuanto a consistencia de las pomadas estudiadas, que sería de menor a mayor: 2 y 8 < 7 < 1 < 3 < 4 < 6 < 5. Como consecuencia la base WL 2586 que poseen en igual porcentaje las pomadas 5 y 6, se presenta como un excipiente idóneo para endurecer sistemas semisólidos lipofílicos.



Pomada	PENETROMETRIA (mm)						
	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>	X <sub>4</sub>	X <sub>5</sub>	X <sub>6</sub>	$\bar{X}$
1	350,5	343,0	356,8	354,3	345,3	349,0	349,8
2	-	-	-	-	-	-	-
3	332,8	326,7	329,1	341,5	342,5	340,8	335,6
4	301,0	303,8	307,5	315,0	313,0	314,0	309,1
5	270,0	268,0	272,0	270,0	275,0	276,0	271,8
6	297,0	294,7	306,0	300,5	311,0	308,5	302,9
7	351,0	351,0	355,0	356,0	358,5	359,0	355,1
E.F.	-	-	-	-	-	-	-

Cuadro nº 2.- Resultados experimentales de los ensayos de penetrometría

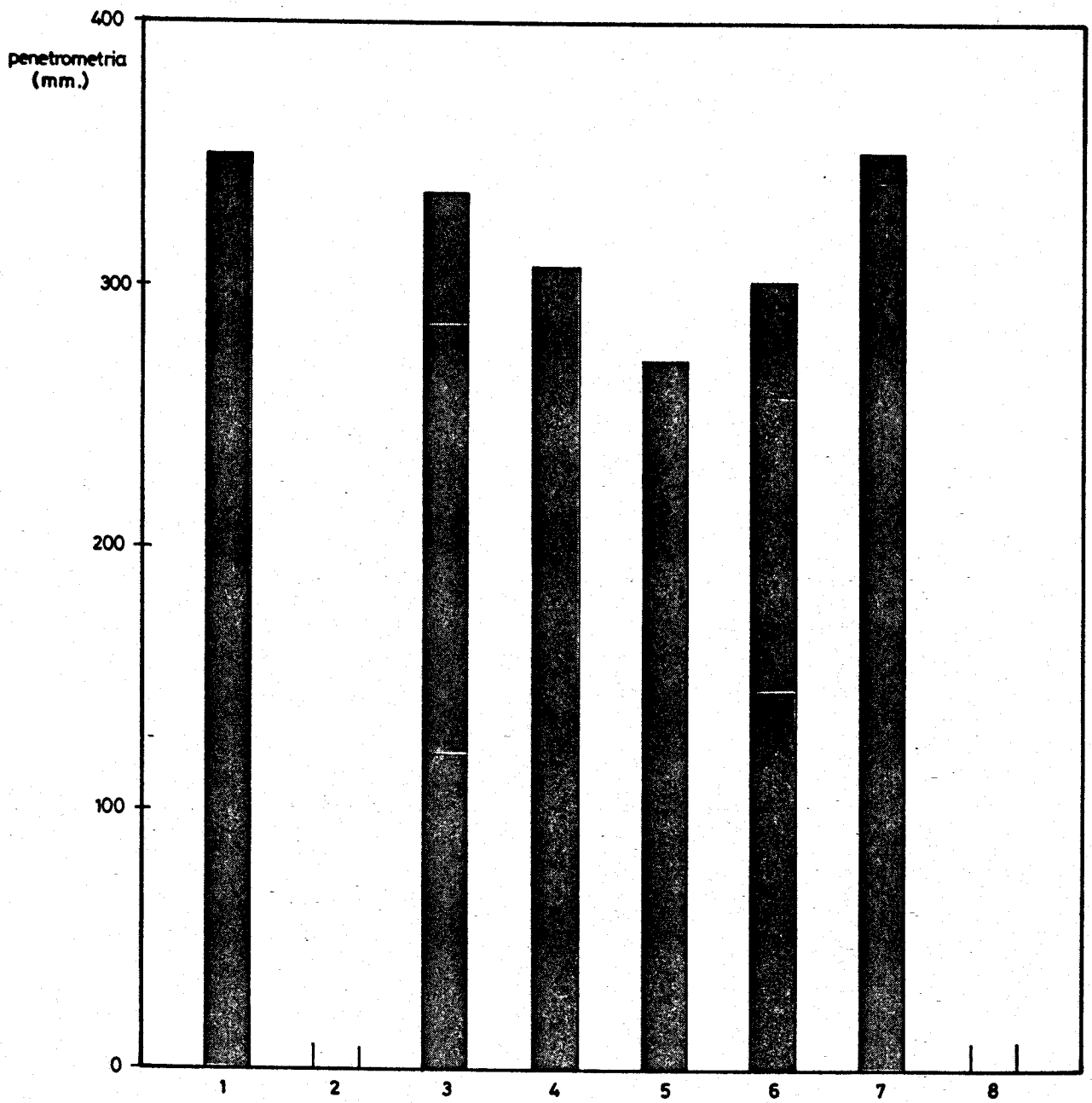


Fig. 4: Representación de los valores medios de Penetrometría

## 1.2. Ensayos de extensibilidad

Desde la óptica de la aplicación de la pomada sobre la superficie cutánea, este tipo de ensayo aporta información más relevante que el ensayo de consistencia o resistencia a la penetración.

Los valores de la superficie de las elipses en  $\text{mm}^2$  para la secuencia de pesas utilizadas en el ensayo se regogen, pormenorizadamente, en los cuadros 3 a 10. La letra C representa el peso de la placa de vidrio.

A manera de resumen, el cuadro nº 11 muestra los valores medios de las elipses en función del peso, señalando el índice de extensibilidad, correspondiente a la pesa de 200 g.

A partir de estos datos, se han representado gráficamente las superficies medias frente al peso, para cada una de las pomadas (figura nº 5), lo que nos da una visión global del fenómeno.

Como en los ensayos penetrométricos, el comportamiento en extensibilidad de las pomadas nº 1 y nº 2, hace pensar que el Softisán<sup>R</sup> comunica a las formas dermatológicas mejor capacidad de extensión sobre la piel que la lanolina, puesto que ésta ha soportado hasta la pesa de 500 g, en tanto que en la pomada de Softisán sólo es posible calcular el área de la elipse hasta la pesa de 200 g. Su índice

de extensibilidad, 2043,61 mm<sup>2</sup>, es prácticamente el doble que el de la pomada vaselina-lanolina, 1131,35 mm<sup>2</sup>.

La pomada cetílica, nº 3, se comporta de manera semejante a la 1 y casi paralelamente (figura nº 5), toda vez que existen diferencias mínimas entre los valores de la pesa superior y los índices de extensibilidad respectivos.

La pomada nº 6, con alto contenido en líquido, y viscosizada con la base WL 2586, como ocurría en penetrometría, es algo más extensible que la nº 5, por lo que ratifica el comentario.

Las tres pomadas que en penetrometría resultaban ser más blandas, nº 2, Especialidad Farmacéutica y nº 7, también se manifiestan más extensibles e incluso ninguna soporta pesos superiores a 200 g, pero este ensayo dilucida que el sistema físico-químico emulsión O/A (pomada nº 7) favorece la extensión respecto a los sistemas solución oleosos y emulsión A/O (pomada nº 4).

Muestra	SUPERFICIE (mm <sup>2</sup> )				
	C	C + 50	C + 100	C + 200	C + 500
X <sub>1</sub>	471,00	730,42	881,22	1133,92	1555,09
X <sub>2</sub>	433,54	730,42	855,30	1046,15	1485,97
X <sub>3</sub>	424,51	742,60	881,22	1104,27	1519,75
X <sub>4</sub>	461,82	801,11	988,03	1253,49	1624,21
X <sub>5</sub>	433,54	730,42	921,27	1104,27	1485,98
X <sub>6</sub>	452,39	779,12	907,14	1104,27	1555,09
X <sub>7</sub>	471,24	754,77	881,22	1133,33	1555,09
X <sub>8</sub>	433,54	754,77	934,63	1104,27	1589,65
X <sub>9</sub>	452,39	742,60	907,92	1104,27	1555,09
X <sub>10</sub>	442,97	779,12	934,63	1225,22	1625,78
$\bar{X}$	447,69	754,53	909,26	1131,35	1555,17

Cuadro n<sup>o</sup> 3.- Valores de extensibilidad de la pomada n<sup>o</sup> 1

Muestra	SUPERFICIE (mm <sup>2</sup> )				
	C	C + 50	C + 100	C + 200	C + 500
X <sub>1</sub>	730,42	1256,64	1625,78	2042,83	-
X <sub>2</sub>	803,46	1352,46	1771,86	2164,56	-
X <sub>3</sub>	804,23	1288,06	1661,91	2164,56	-
X <sub>4</sub>	791,68	1288,06	1661,91	2164,56	-
X <sub>5</sub>	754,77	1320,26	1698,03	2082,88	-
X <sub>6</sub>	754,77	1256,64	1625,78	1963,50	-
X <sub>7</sub>	730,42	1194,59	1555,09	1924,23	-
X <sub>8</sub>	804,25	1288,06	1698,03	2002,77	-
X <sub>9</sub>	804,25	1240,93	1625,78	1962,71	-
X <sub>10</sub>	754,77	1256,64	1661,12	1963,50	-
$\bar{X}$	773,30	1274,23	1658,53	2043,61	-

Cuadro n<sup>o</sup> 4.- Valores de extensibilidad de la pomada n<sup>o</sup> 2

Muestra	SUPERFICIE (mm <sup>2</sup> )				
	C	C + 50	C + 100	C + 200	C + 500
X <sub>1</sub>	415,48	706,86	855,30	1046,15	1693,32
X <sub>2</sub>	433,54	637,74	779,12	934,63	1352,46
X <sub>3</sub>	397,41	730,42	855,30	1075,21	1589,65
X <sub>4</sub>	415,48	829,38	934,63	1134,12	1625,78
X <sub>5</sub>	397,41	637,74	779,12	1017,09	1384,66
X <sub>6</sub>	433,54	753,98	907,14	1017,09	1401,55
X <sub>7</sub>	362,85	671,91	816,42	934,63	1385,45
X <sub>8</sub>	415,48	730,42	881,22	1046,15	1418,43
X <sub>9</sub>	397,41	742,20	907,14	1074,43	1485,98
X <sub>10</sub>	380,13	706,86	881,22	1163,96	1520,53
$\bar{X}$	404,87	714,75	859,66	1044,35	1485,78

Cuadro n<sup>o</sup> 5.- Valores de extensibilidad de la pomada n<sup>o</sup> 3

Muestra	SUPERFICIE (mm <sup>2</sup> )				
	C	C + 50	C + 100	C + 200	C + 500
X <sub>1</sub>	397,41	593,76	1754,77	934,63	1288,06
X <sub>2</sub>	397,41	660,52	804,25	1075,21	1451,42
X <sub>3</sub>	380,13	660,52	855,30	1134,12	1555,09
X <sub>4</sub>	452,39	829,38	1017,88	1256,64	1661,12
X <sub>5</sub>	415,48	829,38	1017,88	1352,46	1734,16
X <sub>6</sub>	397,41	683,30	907,92	1163,96	1698,03
X <sub>7</sub>	551,35	934,63	1194,59	1452,20	1924,23
X <sub>8</sub>	572,56	907,92	1134,12	1485,98	1847,26
X <sub>9</sub>	551,35	881,22	1075,21	1452,20	1884,96
X <sub>10</sub>	530,93	881,22	1104,27	1418,43	1885,74
$\bar{X}$	464,64	786,18	986,62	1272,58	1693,01

Cuadro n<sup>o</sup> 6.- Valores de extensibilidad de la pomada n<sup>o</sup> 4



Muestra	SUPERFICIE (mm <sup>2</sup> )				
	C	C + 50	C + 100	C + 200	C + 500
X <sub>1</sub>	201,06	397,41	510,51	660,52	934,63
X <sub>2</sub>	226,98	433,54	572,56	706,86	907,92
X <sub>3</sub>	240,33	471,24	615,75	854,51	1104,27
X <sub>4</sub>	254,47	452,39	572,56	754,77	934,63
X <sub>5</sub>	254,47	490,87	637,74	779,12	1104,27
X <sub>6</sub>	254,47	530,14	637,74	754,77	1134,12
X <sub>7</sub>	254,47	452,39	660,52	907,92	1134,12
X <sub>8</sub>	268,61	471,24	615,75	804,25	1194,59
X <sub>9</sub>	254,47	415,48	530,93	683,29	989,60
X <sub>10</sub>	254,47	471,24	593,76	754,77	1046,15
$\bar{X}$	246,38	458,62	594,78	766,08	1048,43

Cuadro n<sup>o</sup> 7.- Valores de extensibilidad de la pomada n<sup>o</sup> 5

Muestra	SUPERFICIE (mm <sup>2</sup> )				
	C	C + 50	C + 100	C + 200	C + 500
X <sub>1</sub>	314,16	551,35	706,86	881,22	1225,22
X <sub>2</sub>	298,45	551,35	683,29	829,38	1225,22
X <sub>3</sub>	346,36	572,56	706,07	854,52	1163,96
X <sub>4</sub>	314,16	572,56	730,42	907,14	1163,96
X <sub>5</sub>	314,16	530,93	683,29	829,38	1163,96
X <sub>6</sub>	329,87	530,93	683,29	855,30	1225,22
X <sub>7</sub>	283,53	530,93	660,52	855,30	1163,96
X <sub>8</sub>	314,16	572,56	706,86	907,92	1256,64
X <sub>9</sub>	314,16	551,35	730,42	881,22	1225,22
X <sub>10</sub>	298,45	490,87	572,56	754,77	1075,21
$\bar{X}$	312,75	545,54	686,36	855,61	1188,86

Cuadro nº 8.- Valores de extensibilidad de la pomada nº 6

Muestra	SUPERFICIE (mm <sup>2</sup> )				
	C	C + 50	C + 100	C + 200	C + 500
X <sub>1</sub>	637,74	1319,47	1698,03	2206,19	-
X <sub>2</sub>	615,75	1255,85	1698,03	2164,56	-
X <sub>3</sub>	615,75	1350,89	1658,76	2081,31	-
X <sub>4</sub>	636,17	1223,65	1624,21	2081,31	-
X <sub>5</sub>	659,74	1382,30	1770,29	2120,58	-
X <sub>6</sub>	730,42	1385,45	1640,89	2163,00	-
X <sub>7</sub>	683,30	1255,85	1696,46	2163,00	-
X <sub>8</sub>	659,74	1223,65	1770,29	2042,04	-
X <sub>9</sub>	593,76	1163,96	1555,09	2042,04	-
X <sub>10</sub>	615,75	1194,59	1555,09	2042,04	-
$\bar{X}$	644,81	1275,56	1666,71	2110,61	-

Cuadro nº 9.- Valores de extensibilidad de la pomada nº 7

Muestra	SUPERFICIE (mm <sup>2</sup> )				
	C	C + 50	C + 100	C + 200	C + 500
X <sub>1</sub>	490,09	962,12	1320,26	1845,69	-
X <sub>2</sub>	530,93	1074,43	1416,86	1963,50	-
X <sub>3</sub>	510,51	1017,09	1352,46	1845,69	-
X <sub>4</sub>	530,93	1017,88	1384,66	1845,69	-
X <sub>5</sub>	530,93	1075,21	1485,98	1924,23	-
X <sub>6</sub>	471,24	948,37	1288,06	1771,86	-
X <sub>7</sub>	490,87	989,60	1352,46	1809,56	-
X <sub>8</sub>	490,87	989,60	1320,26	1770,29	-
X <sub>9</sub>	520,72	1046,15	1385,44	1924,23	-
X <sub>10</sub>	530,93	1017,88	1418,43	1884,96	-
$\bar{X}$	509,80	1013,83	1372,49	1858,57	-

Cuadro n<sup>o</sup> 10.- Valores de extensibilidad de la pomada n<sup>o</sup> 8 (E.F.)

Pomada	SUPERFICIE (mm <sup>2</sup> )				
	C	C + 50	C + 100	<u>C + 200</u>	C + 500
1	447,69	754,53	909,26	1131,35	1555,17
2	773,30	1274,23	1658,53	2043,61	-
3	404,87	714,75	859,66	1044,35	1485,78
4	464,64	786,18	986,62	1272,58	1693,01
5	246,38	458,62	594,78	766,08	1048,43
6	312,75	545,54	686,36	855,61	1188,86
7	644,81	1275,56	1666,71	2110,61	-
E.F.	509,80	1013,83	1372,49	1858,57	-

Cuadro nº 11.- Valores medios de extensibilidad

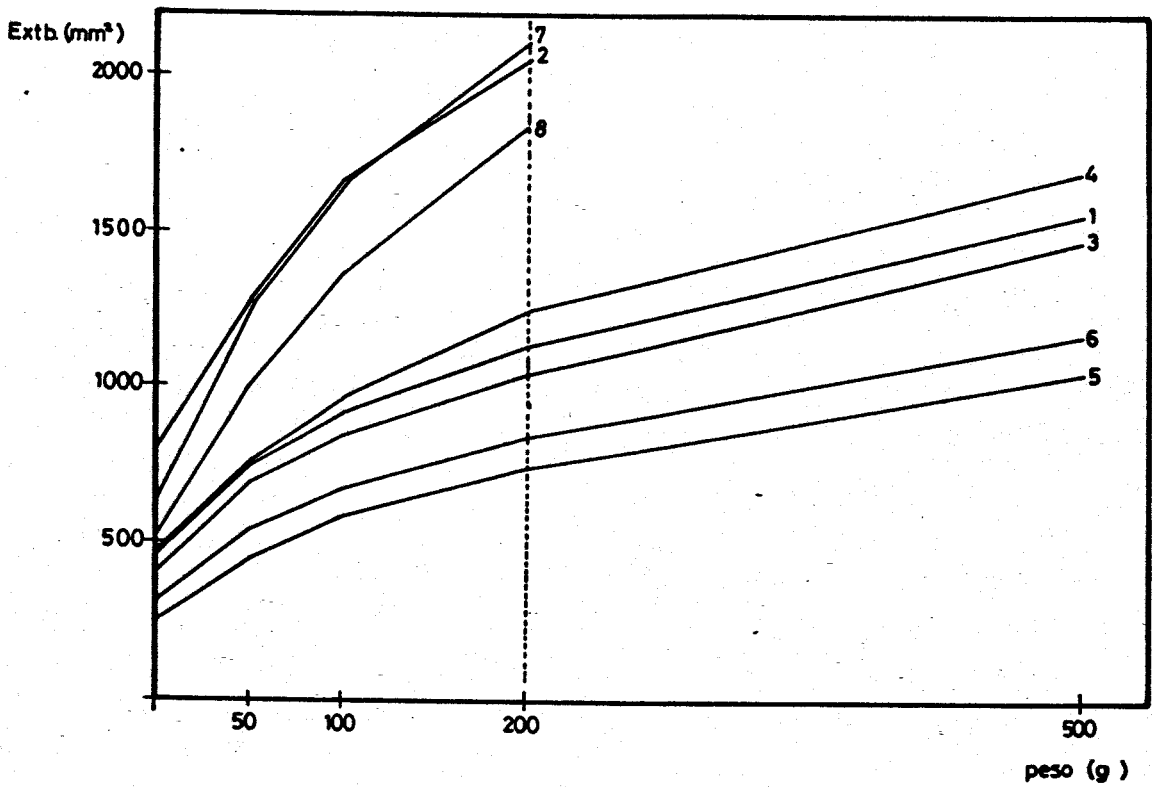


Fig. 5: Gráficas de extensibilidad

### 1.3. Ensayos de viscosidad

A continuación se presentan los cuadros numéricos (cuadros 12 a 19) con los valores obtenidos en las distintas medidas de viscosidad, así como las representaciones gráficas (figuras nº 6 a nº 21) de los valores de velocidad de deformación ( $D_r$ ) frente a la fuerza o tensión de empuje ( $T_r$ ) y de la viscosidad dinámica ( $\eta$ ) frente a la tensión de empuje ( $T_r$ ).

Por último, en el cuadro nº 20 se recogen, a manera de resumen, los principales parámetros reológicos de las muestras estudiadas.

Todos los preparados se comportan como fluidos plásticos con tixotropía, si bien en general la tixotropía no es muy señalada, sobre todo en los preparados nº 1 y nº 4. Dichos preparados poseen el parámetro velocidad máxima de cesión (V.M.C.) más elevado, 630,4 y 573,5  $\text{din.cm}^{-2}$ , respectivamente. El máximo valor de ciclo de histéresis se presenta en el preparado nº 6.

Se sigue observando una relación entre las distintas propiedades reológicas, pues se nota una misma tendencia general: a menor viscosidad mayor penetrabilidad, es decir, menor consistencia y mayor extensibilidad.

El preparado nº 7 (emulsión O/A), que es el que mejores características presentaba hasta ahora, sigue destacando en esta ocasión por su baja viscosidad, mientras que la

del preparado comercial es mayor.

Entre las pomadas con lanolina y Softisán, se observa, una vez más, las mejores características del Softisán frente a la lanolina, al mostrar menor viscosidad el preparado a base de Softisán-vaselina (nº 2), que el de lanolina-vaselina (nº 1).

En esta prueba la forma dermatológica con excipiente cetílico (nº 3) presenta mejores valores que las otras pomadas con lanolina.

Los preparados con Base WL 2586 presentan una viscosidad intermedia, sin embargo, son menos extensibles y más consistentes.



V	$D_r$	$\alpha$	$T_r$	$\eta$
1	0,1667	39,9	630,4	378176,4
2	0,3	42,7	674,7	224886,7
3	0,5	44,2	698,4	139672,0
4	0,9	46,1	728,4	80931,1
5	1,5	48,3	763,1	50876,0
6	2,7	52,3	826,3	30605,2
7	4,5	56,8	897,4	19943,1
8	8,1	63,2	998,6	12327,9
9	13,50	72,3	1142,3	8461,8
10	24,30	89,5	1414,1	5819,3
11	40,50	-	-	-
12	72,9	-	-	-
11	40,50	-	-	-
10	24,30	88,3	1395,1	5741,3
9	13,50	70,9	1120,2	8297,9
8	8,1	61,4	970,1	11976,8
7	4,5	54,1	854,8	18995,1
6	2,7	49,5	782,1	28966,7
5	1,5	46,1	728,4	48558,7
4	0,9	43,9	693,6	77068,9
3	0,5	41,3	652,5	130508,0
2	0,3	39,8	628,8	209613,3
1	0,1667	38,2	603,6	362063,6

Cuadro nº 12.- Pomada nº 1

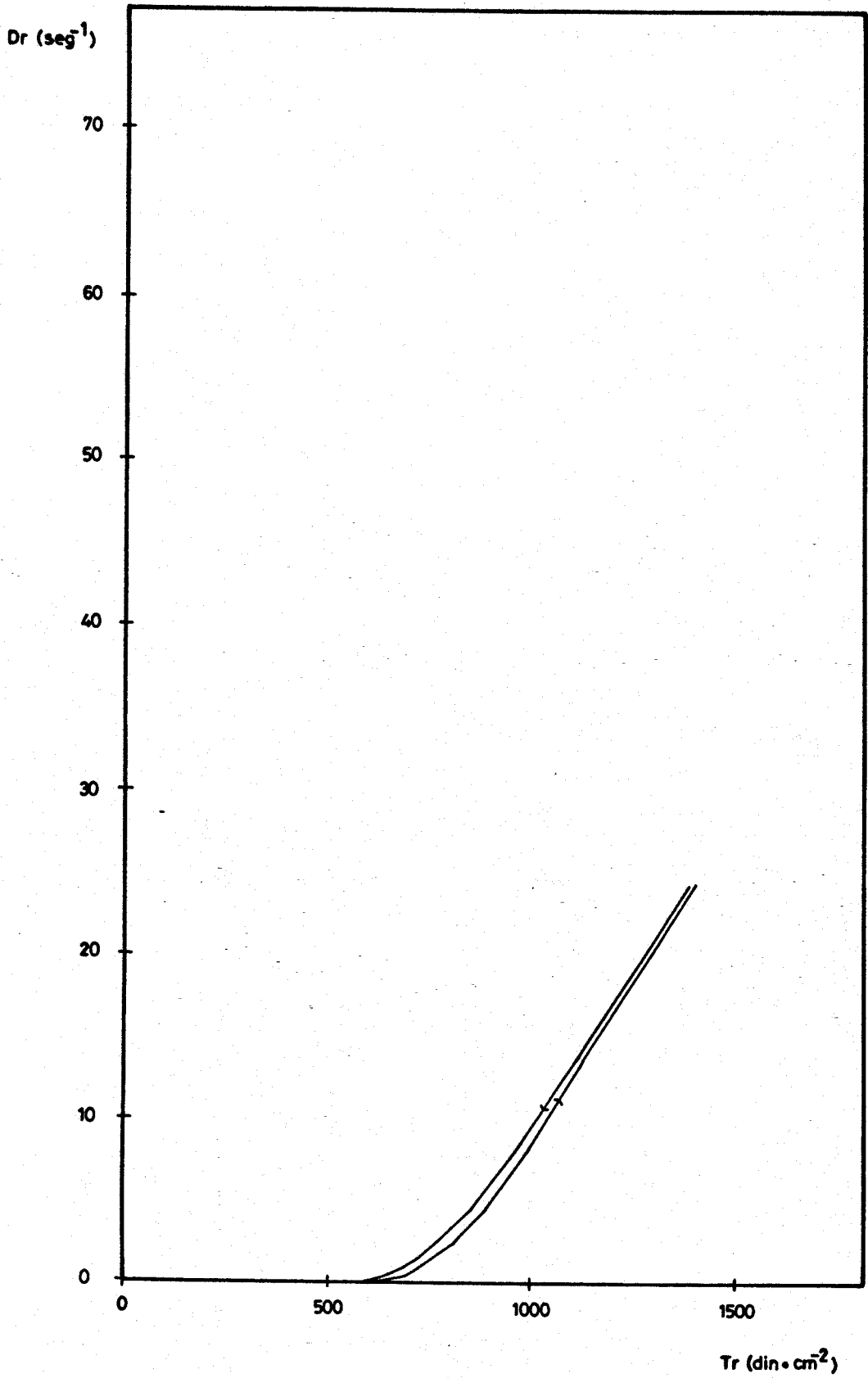


Fig. 6: Pomada nº 1

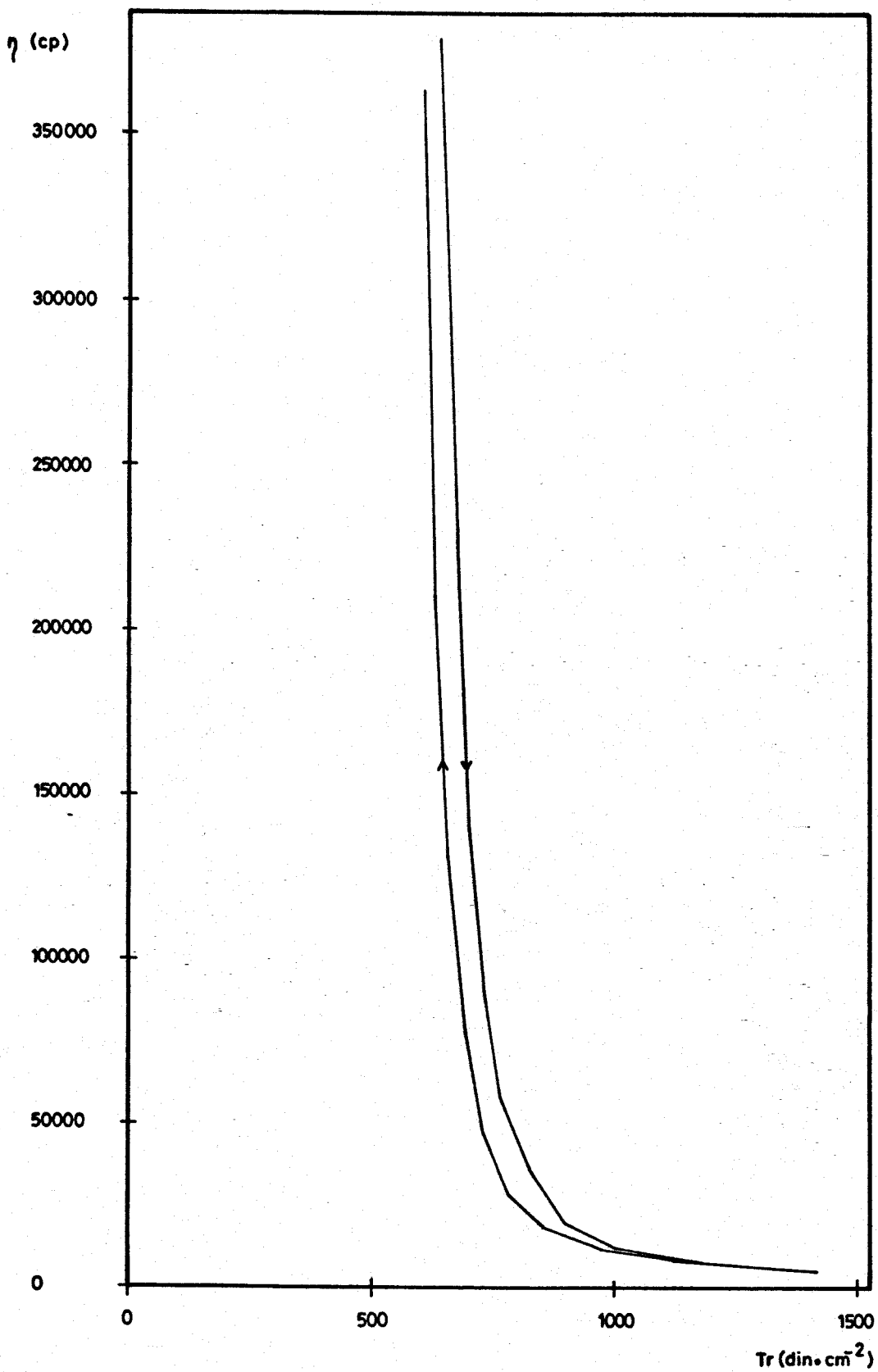


Fig. 7: Pomada nº 1

V	$D_r$	$\alpha$	$T_r$	$\eta$
1	0,1667	-	-	-
2	0,3	-	-	-
3	0,5	-	-	-
4	0,9	9,6	151,7	16853,3
5	1,5	10,2	161,2	10744,0
6	2,7	12,0	189,6	7022,2
7	4,5	14,3	225,9	5020,9
8	8,1	18,9	298,6	3686,7
9	13,50	25,6	436,1	3230,2
10	24,30	38,7	611,5	2516,3
11	40,50	57,7	911,7	2251,0
12	72,9	91,5	1445,7	1983,1
11	40,50	56,3	889,5	2196,4
10	24,30	37,2	587,7	2418,8
9	13,50	23,8	376,0	2785,5
8	8,1	16,9	267,0	3296,5
7	4,5	12,3	194,3	4318,7
6	2,7	9,7	153,3	5676,3
5	1,5	-	-	-
4	0,9	-	-	-
3	0,5	-	-	-
2	0,3	-	-	-
1	0,1667	-	-	-

Cuadro nº 13.- Pomada nº 2

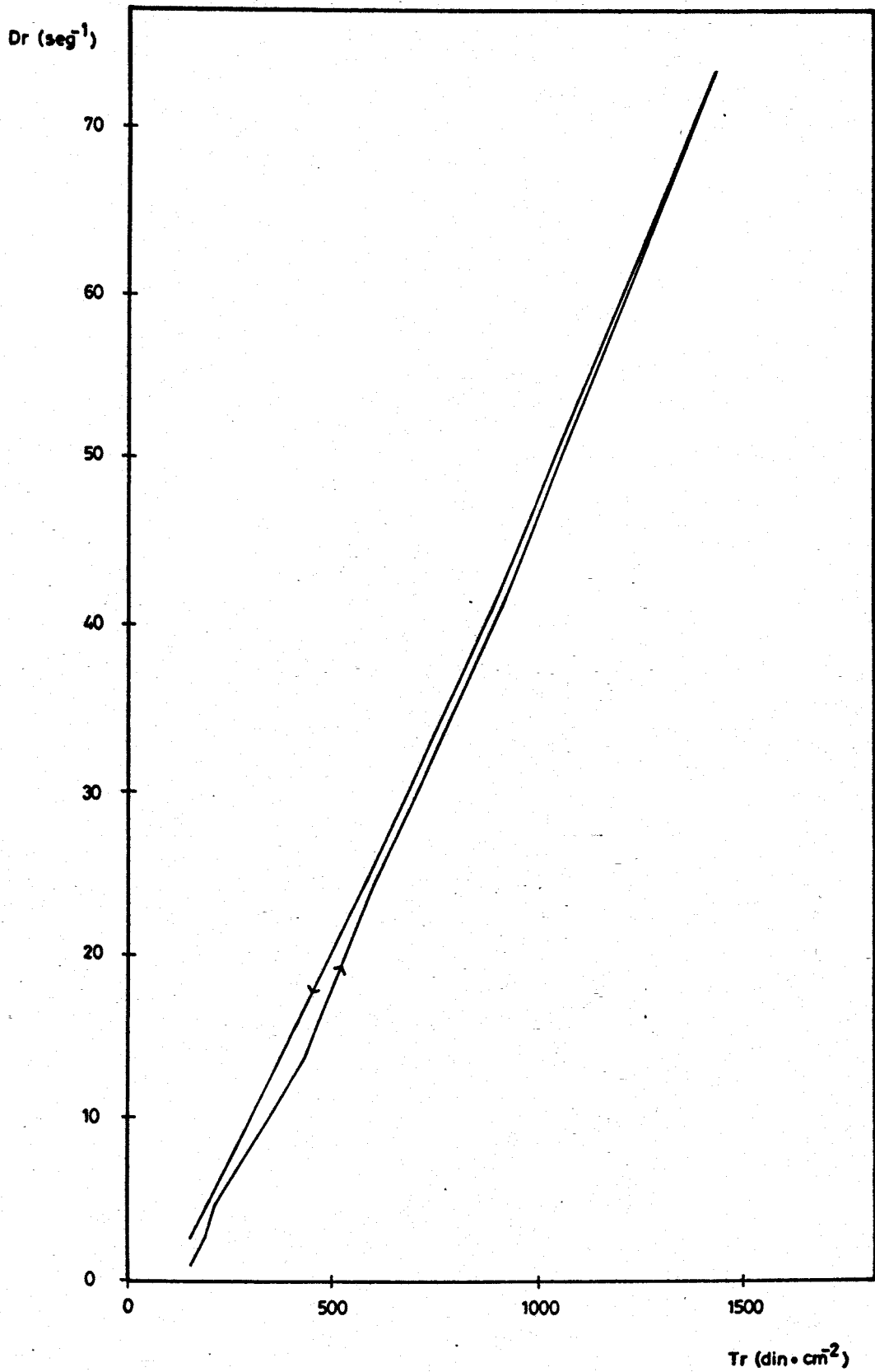


Fig. 8: Pomada nº 2

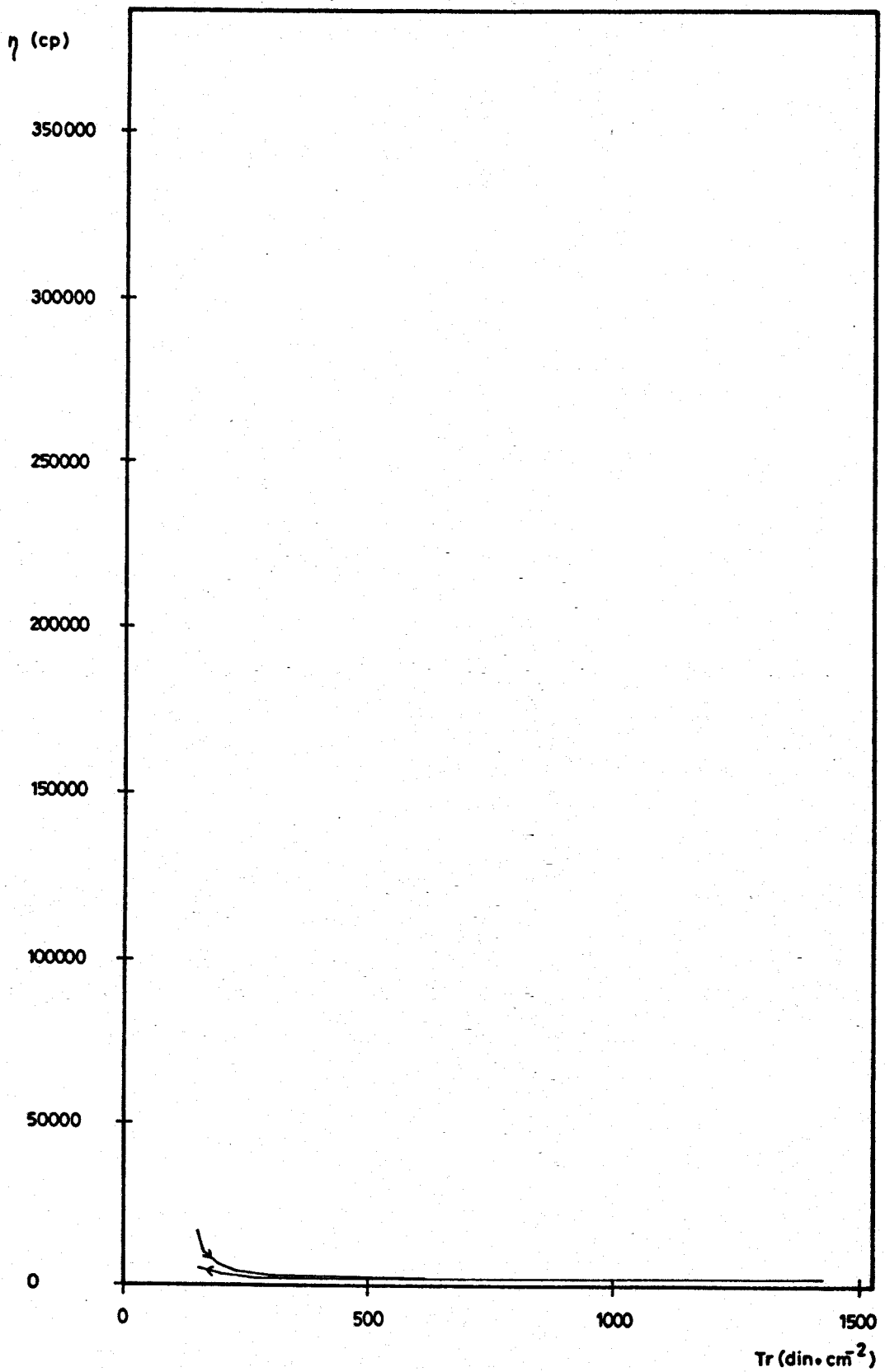


Fig. 9: Pomada nº 2

V	$D_r$	$\alpha$	$T_r$	$\eta$
1	0,1667	16,0	252,8	151649,7
2	0,3	19,2	303,4	101120,0
3	0,5	26,6	420,3	84056,0
4	0,9	35,2	556,2	61795,6
5	1,5	48,6	767,9	51192,0
6	2,7	50,1	791,6	29317,8
7	4,5	56,2	887,9	19732,4
8	8,1	65,0	1027,0	12679,0
9	13,5	73,1	1154,9	8555,4
10	24,30	83,7	1322,5	5442,2
11	40,50	96,0	1516,8	3745,2
12	72,9	-	-	-
11	40,50	94,0	1485,2	3667,2
10	24,30	82,4	1301,9	5357,7
9	13,5	70,6	1115,5	8262,8
8	8,1	61,5	971,7	11996,3
7	4,5	51,0	805,8	17906,7
6	2,7	42,5	671,5	24870,4
5	1,5	32,5	511,9	34128,0
4	0,9	27,0	426,6	47400,0
3	0,5	24,0	379,2	75840,0
2	0,3	17,2	271,8	90586,7
1	0,1667	12,8	201,5	120845,8

Cuadro nº 14.- Pomada nº 3

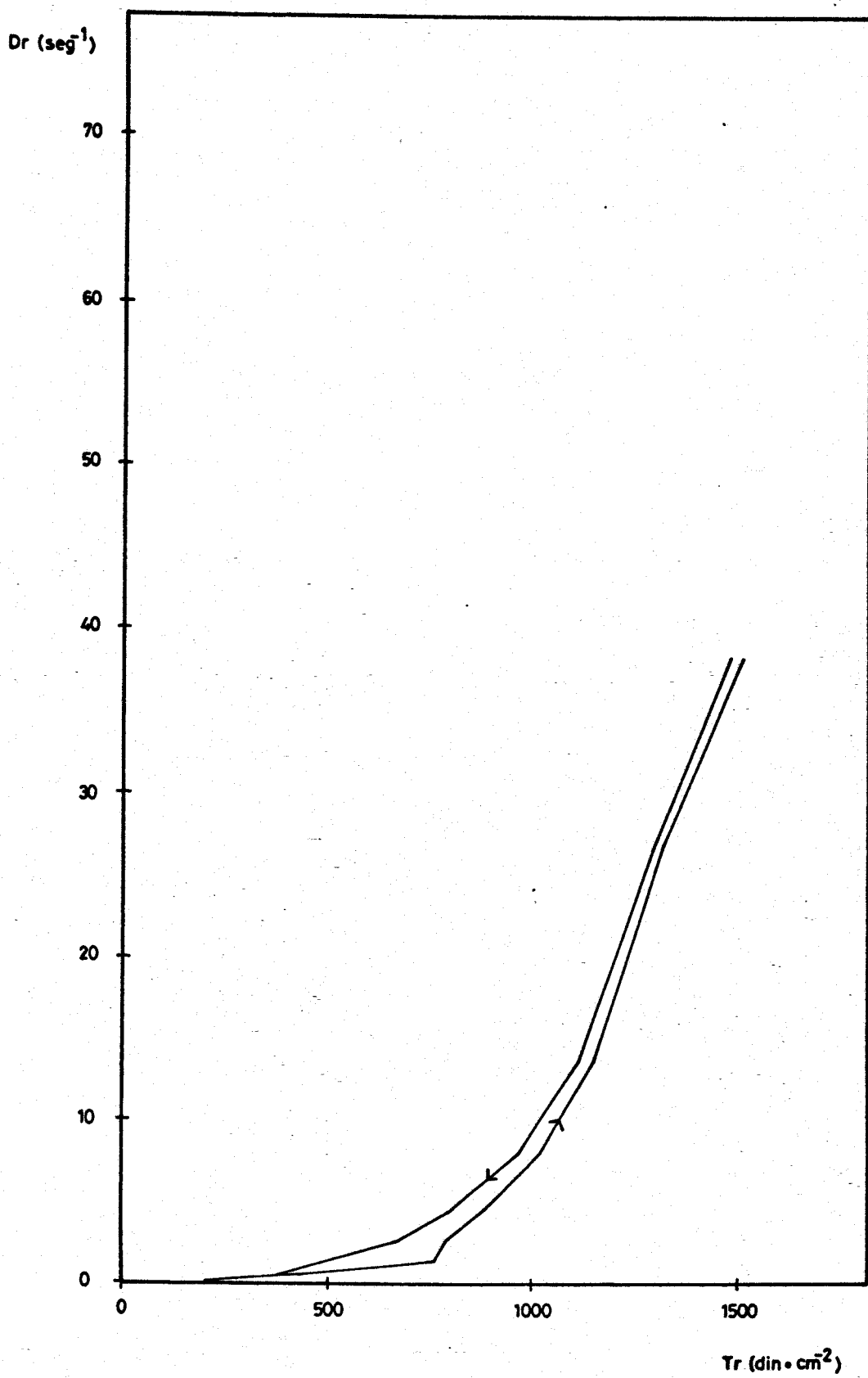


Fig. 10: Pomada nº 3



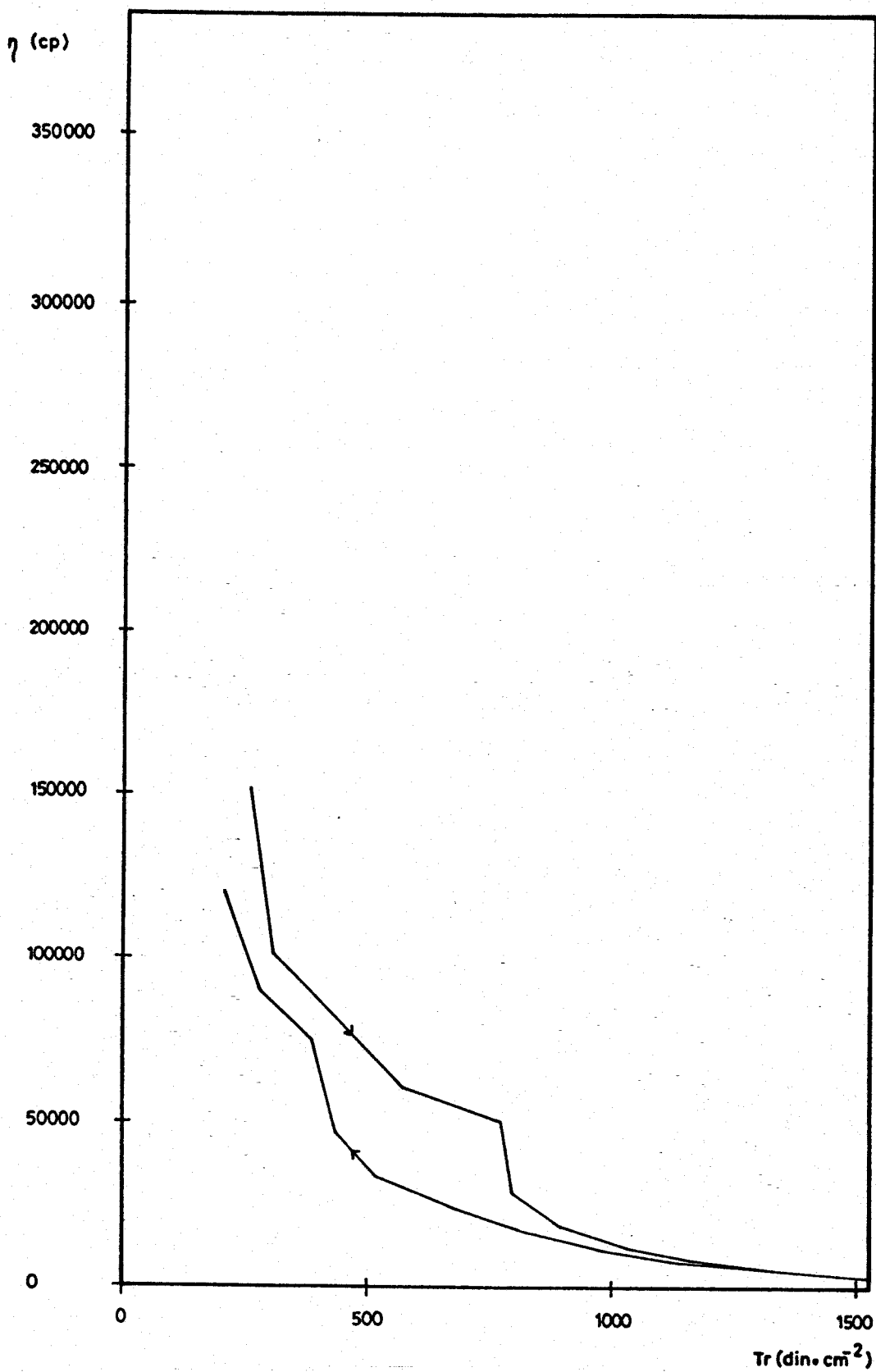


Fig. 11: Pomada nº 3

V	$D_r$	$\alpha$	$T_r$	$\eta$
1	0,1667	36,3	573,5	344055,2
2	0,3	40,5	639,9	213300,0
3	0,5	44,4	701,5	140304,0
4	0,9	50,0	790,0	87777,0
5	1,5	54,9	867,4	57828,0
6	2,7	63,8	1008,0	37334,8
7	4,5	73,3	1158,1	25736,4
8	8,1	-	-	-
9	13,50	-	-	-
10	24,30	-	-	-
11	40,50	-	-	-
12	72,9	-	-	-
11	40,50	-	-	-
10	24,30	-	-	-
9	13,50	-	-	-
8	8,1	-	-	-
7	4,5	69,4	1096,5	24367,1
6	2,7	57,9	914,8	33882,2
5	1,5	48,7	769,5	51297,3
4	0,9	42,8	676,2	75137,8
3	0,5	35,2	556,2	111232,0
2	0,3	31,2	492,9	164320,0
1	0,1667	26,6	420,3	252117,6

Cuadro nº 15.- Pomada nº 4

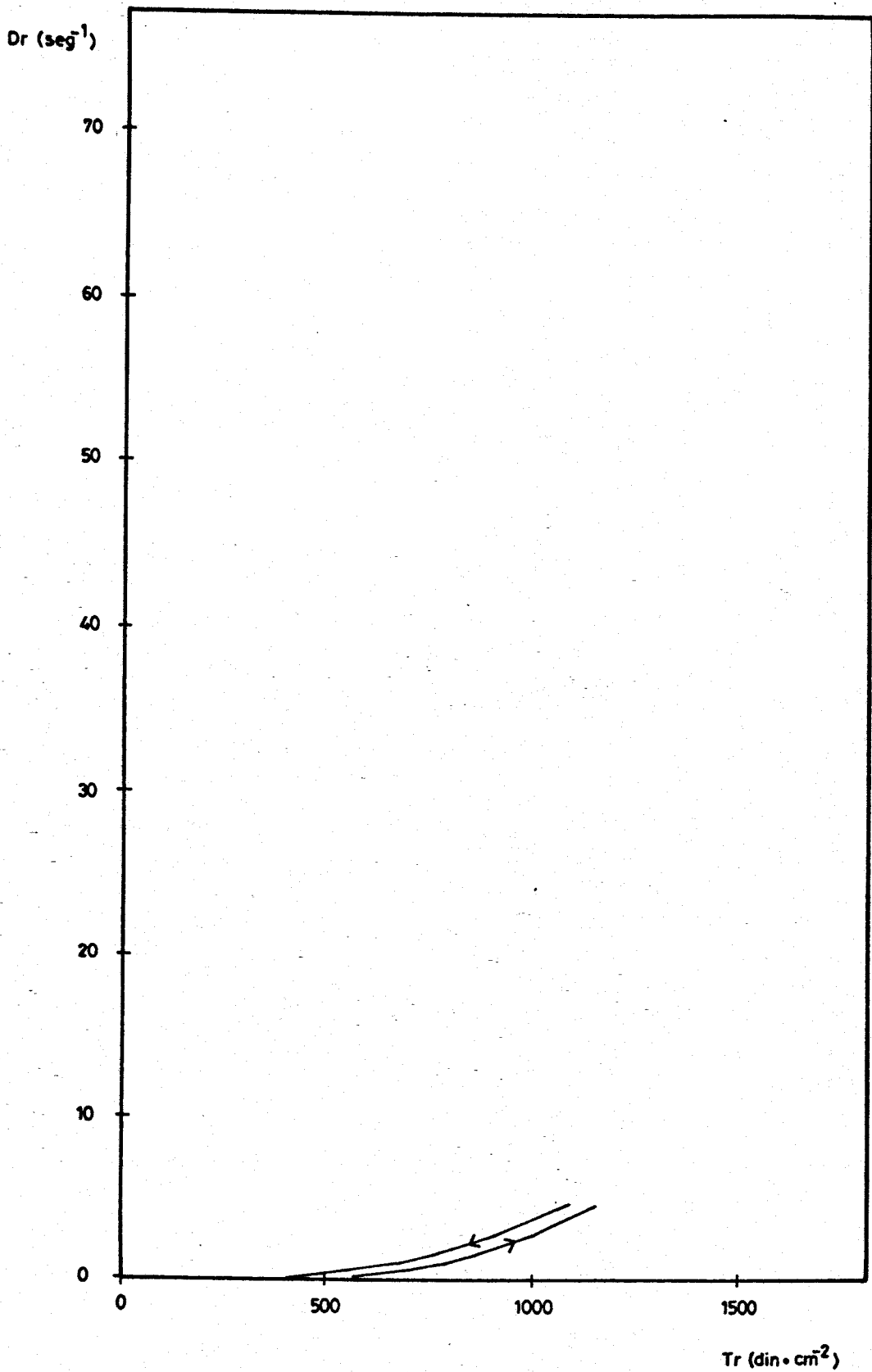


Fig. 12: Pomada nº 4

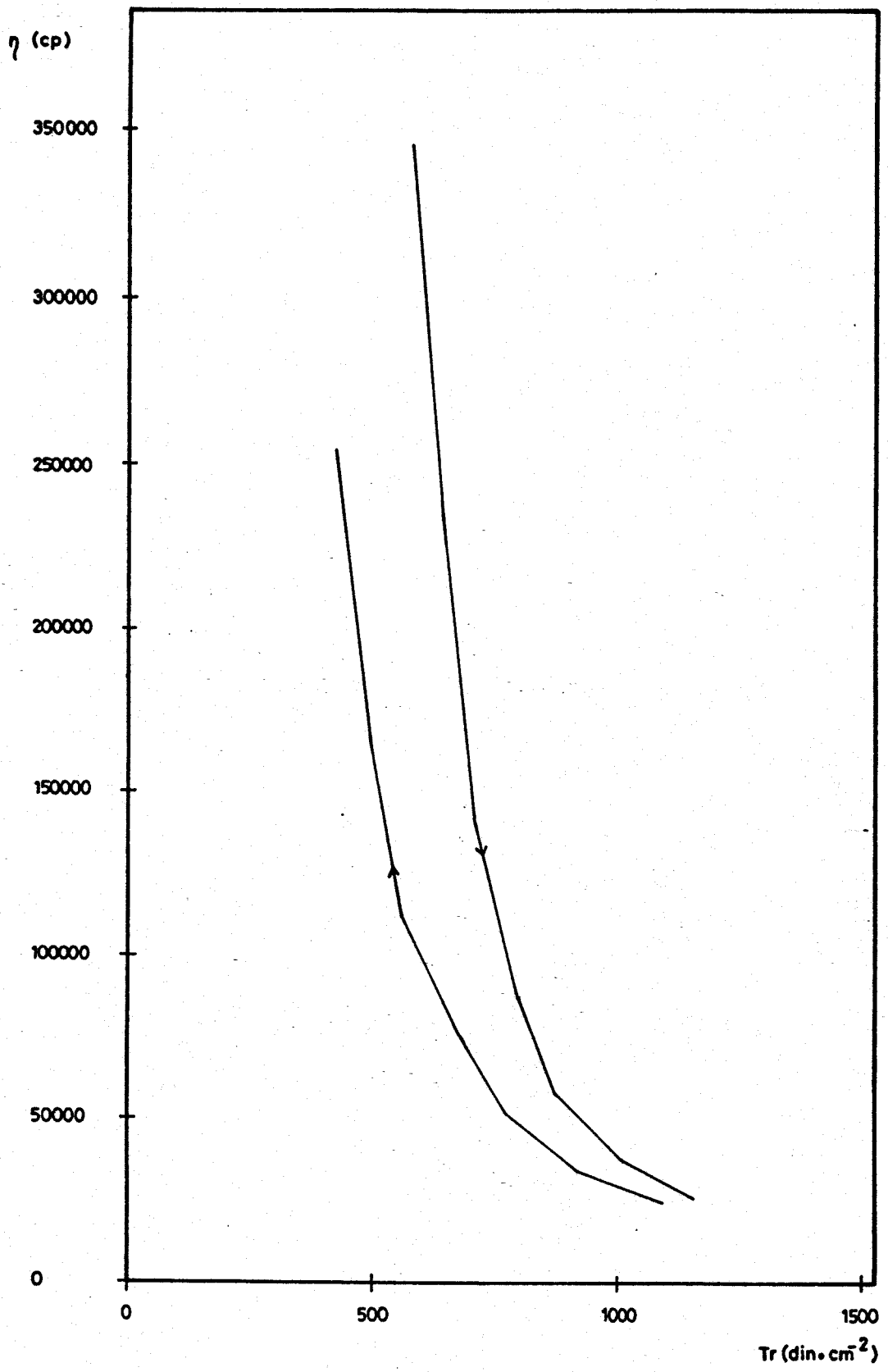


Fig. 13: Pomada no 4

$V$	$D_r$	$\alpha$	$T_r$	$\eta$
1	0,1667	22,6	357,1	214205,2
2	0,3	27,8	439,2	146413,3
3	0,5	32,0	505,6	101120,0
4	0,9	37,2	587,8	65306,7
5	1,5	41,3	652,5	43502,7
6	2,7	46,6	736,3	27269,6
7	4,5	51,5	813,7	18082,2
8	8,1	59,8	944,8	11664,7
9	13,50	73,1	1154,9	8555,4
10	24,30	-	-	-
11	40,50	-	-	-
12	72,9	-	-	-
11	40,50	-	-	-
10	24,30	-	-	-
9	13,50	70,5	1113,9	8251,1
8	8,1	55,8	881,6	10884,4
7	4,5	44,7	706,3	15694,7
6	2,7	37,6	594,1	22002,9
5	1,5	31,7	500,9	33390,7
4	0,9	27,0	426,6	47400,0
3	0,5	23,2	366,6	73312,0
2	0,3	21,1	333,4	111126,7
1	0,1667	17,3	273,3	163971,2

Cuadro nº 16.- Pomada nº 5

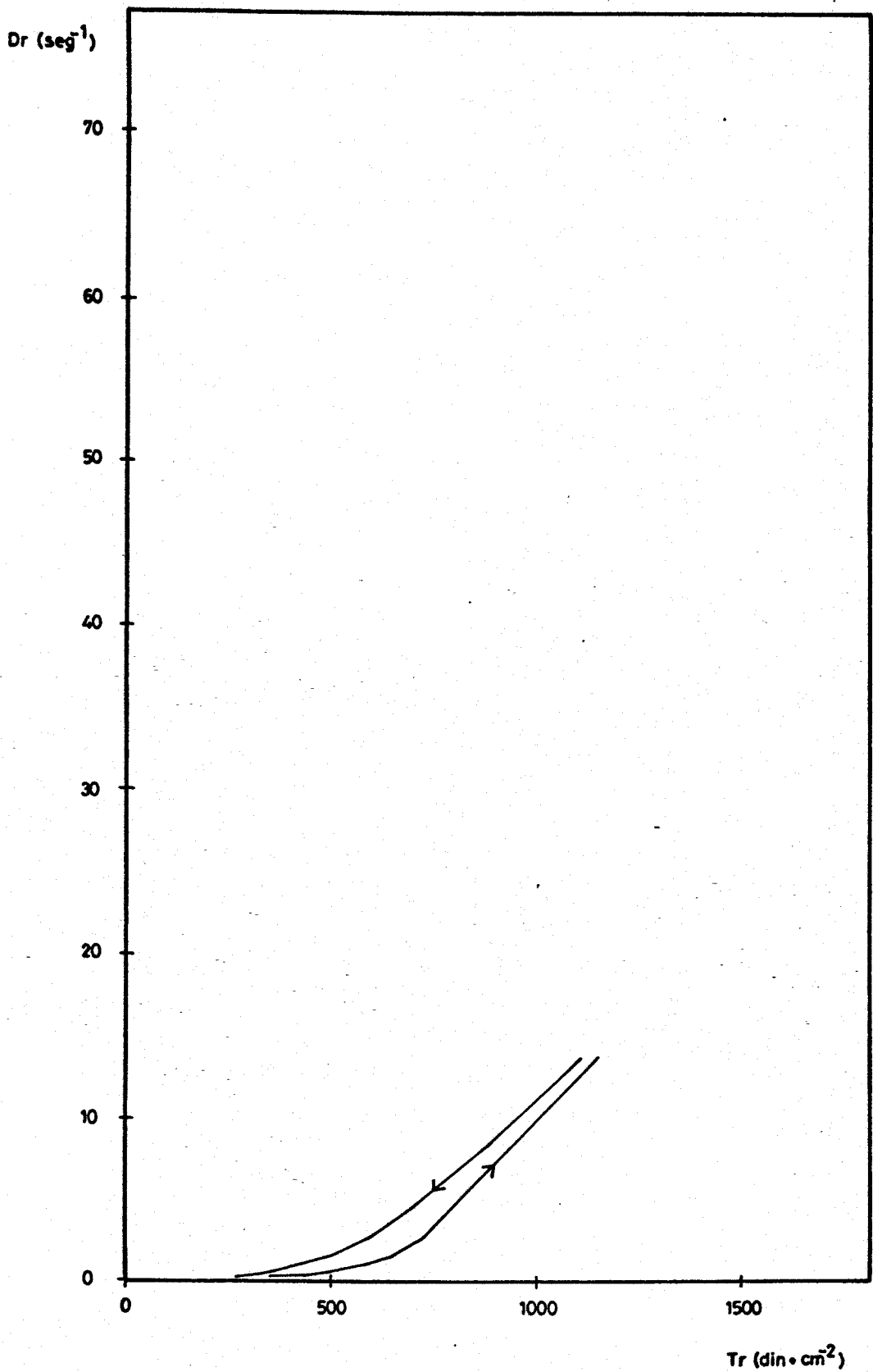


Fig. 14: Pomada nº 5

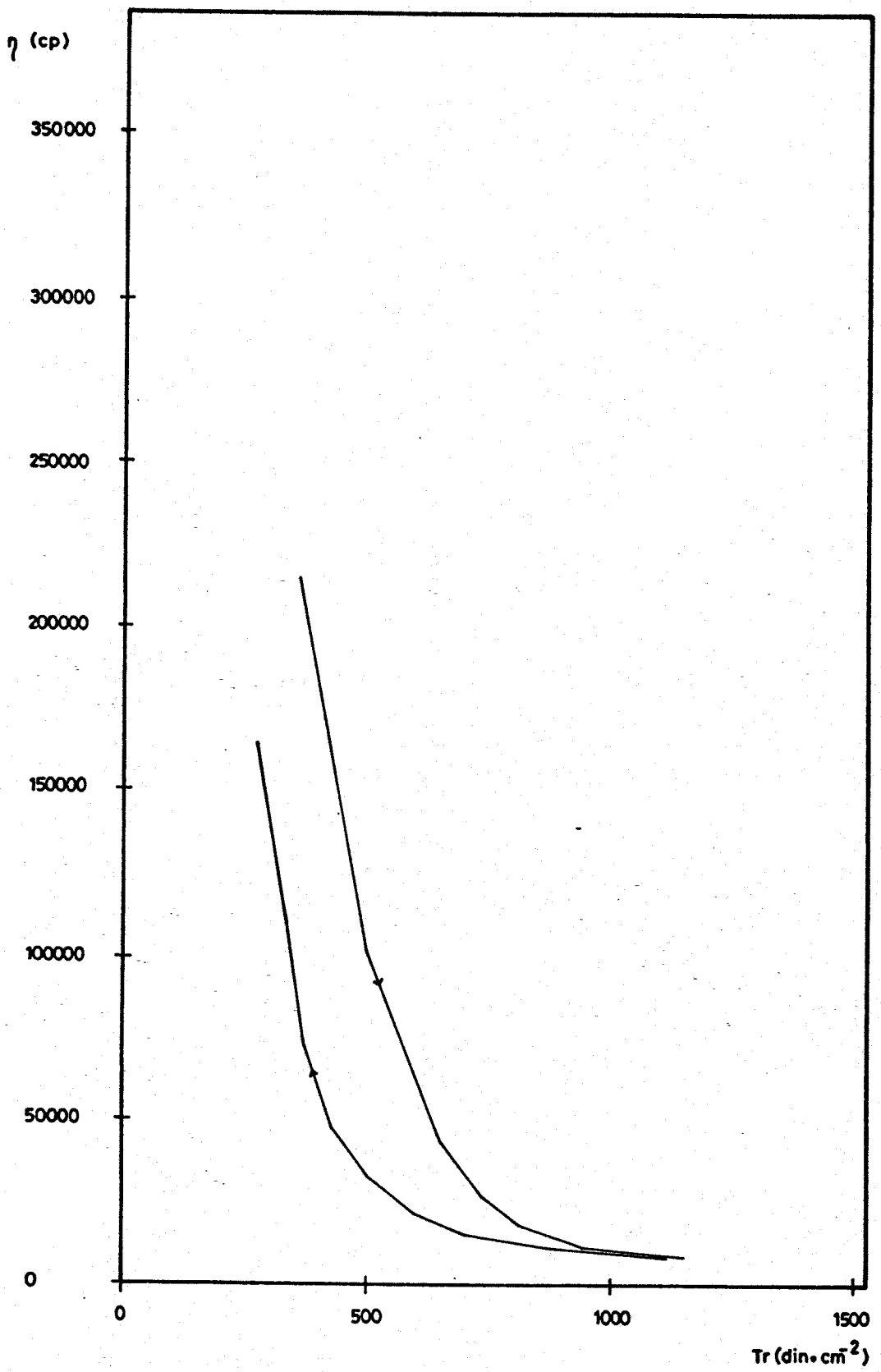


Fig. 15: Pomada nº 5

V	$D_r$	$\alpha$	$T_r$	$\eta$
1	0,1667	19,3	304,9	182927,4
2	0,3	28,5	450,3	150100,0
3	0,5	30,4	480,3	96064,0
4	0,9	34,5	545,1	60566,7
5	1,5	36,6	578,3	38552,0
6	2,7	39,0	616,2	22822,2
7	4,5	42,5	671,5	14922,2
8	8,1	48,4	764,7	9440,9
9	13,50	57,3	905,3	6706,2
10	24,30	73,0	1153,4	4746,5
11	40,50	92,5	1456,8	3596,9
12	72,9	-	-	-
11	40,50	88,6	1399,9	3456,5
10	24,30	66,8	1055,4	4343,4
9	13,50	49,1	775,8	5005,0
8	8,1	39,0	616,2	7607,4
7	4,5	32,4	511,9	11376,0
6	2,7	28,3	447,1	16560,7
5	1,5	25,3	399,7	26649,3
4	0,9	22,9	361,8	40202,2
3	0,5	20,9	330,2	66044,0
2	0,3	19,6	309,7	103226,7
1	0,1667	15,6	246,5	147858,4

Cuadro nº 17.- Pomada nº 6



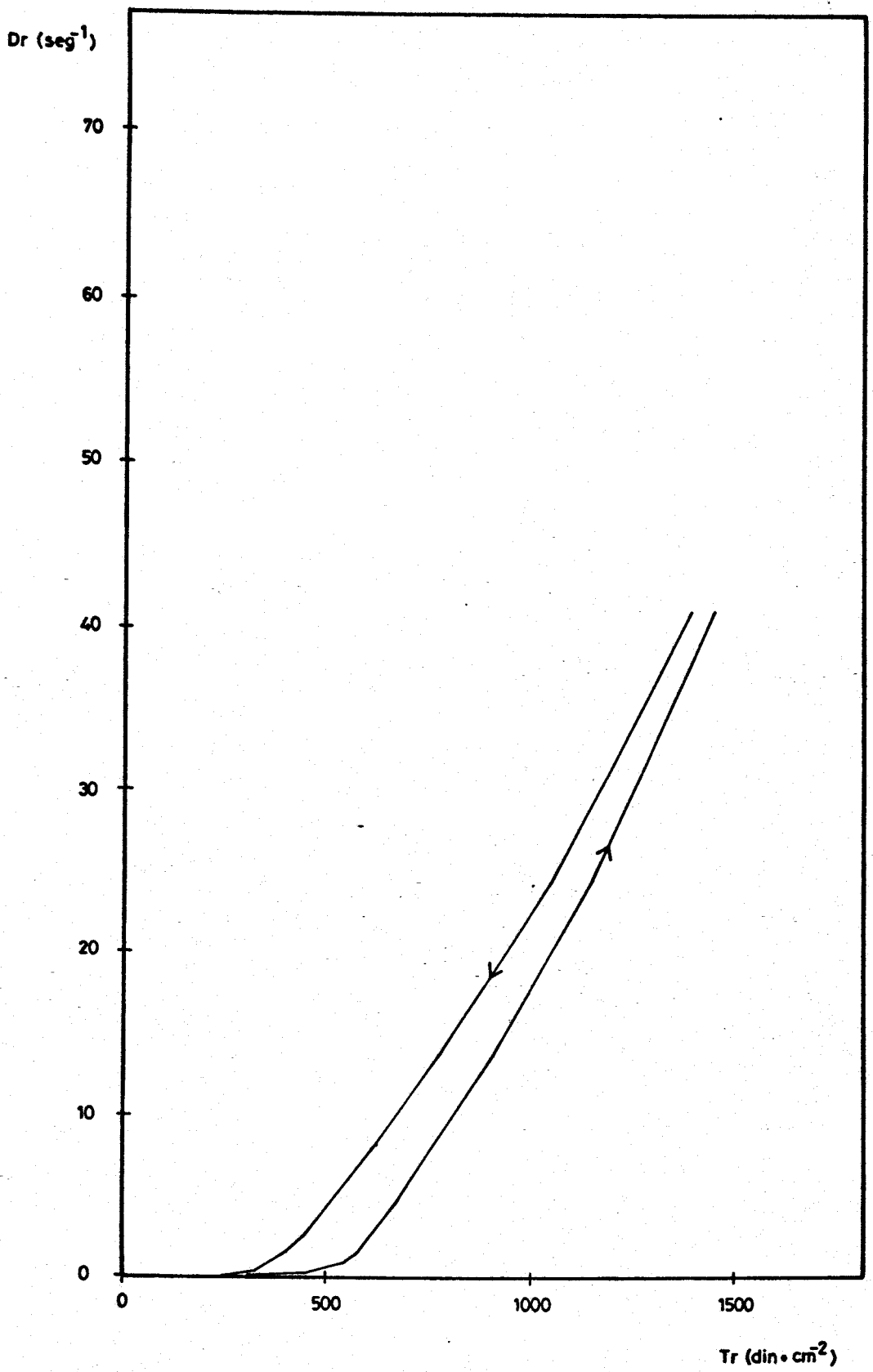


Fig. 16: Pomada nº 6

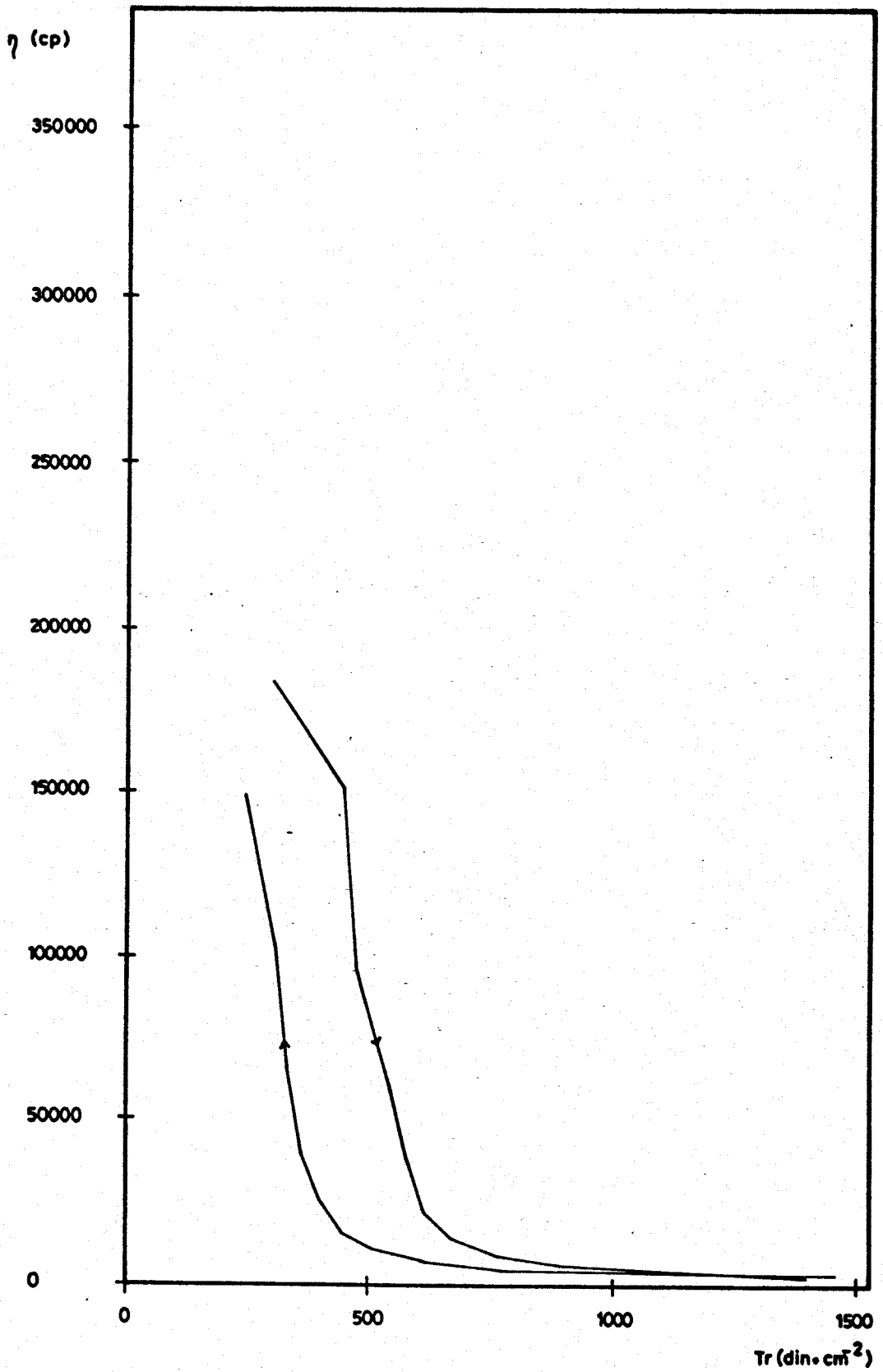


Fig. 17: Pomada nº 6

V	$D_r$	$\alpha$	$T_r$	$\eta$
1	0,1667	-	-	-
2	0,3	10,0	158,0	52666,7
3	0,5	13,0	205,4	41080,0
4	0,9	18,0	284,4	31600,0
5	1,5	20,7	327,1	21804,0
6	2,7	23,6	372,9	13810,4
7	4,5	25,6	404,5	8988,4
8	8,1	28,8	455,0	5617,8
9	13,50	31,6	499,3	3698,4
10	24,30	35,2	556,2	2288,7
11	40,50	39,6	625,7	1544,9
12	72,9	45,9	725,2	994,8
11	40,50	37,5	592,5	1462,9
10	24,30	32,7	516,7	2126,2
9	13,50	28,3	447,1	3312,2
8	8,1	25,3	399,7	4935,1
7	4,5	22,4	353,9	7864,9
6	2,7	20,5	323,9	11996,3
5	1,5	18,1	285,9	19065,3
4	0,9	16,2	255,9	28440,0
3	0,5	12,8	202,2	40448,0
2	0,3	9,7	153,3	51086,7
1	0,1667	-	-	-

Cuadro nº 18.- Pomada nº 7

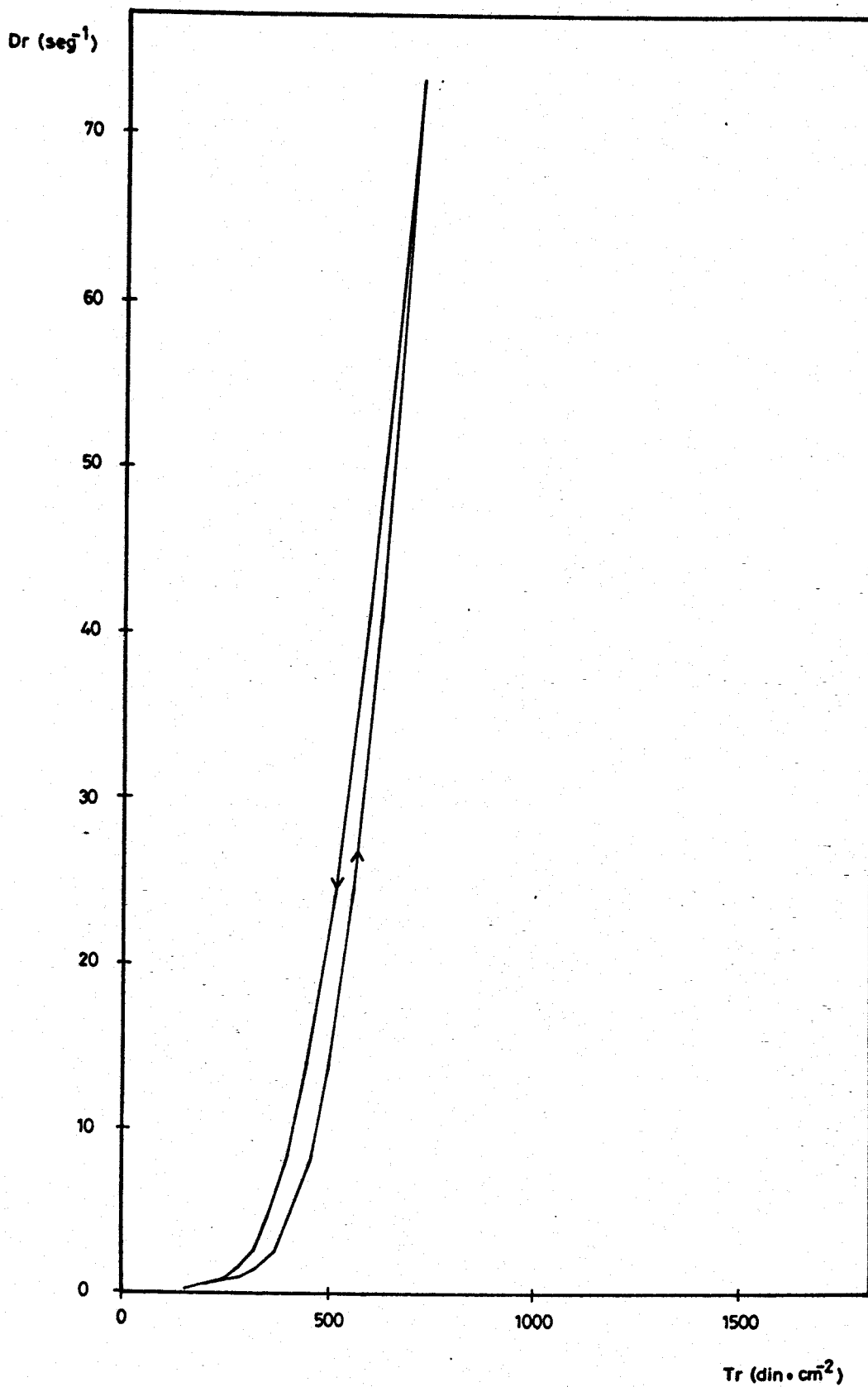


Fig. 18: Pomada nº 7

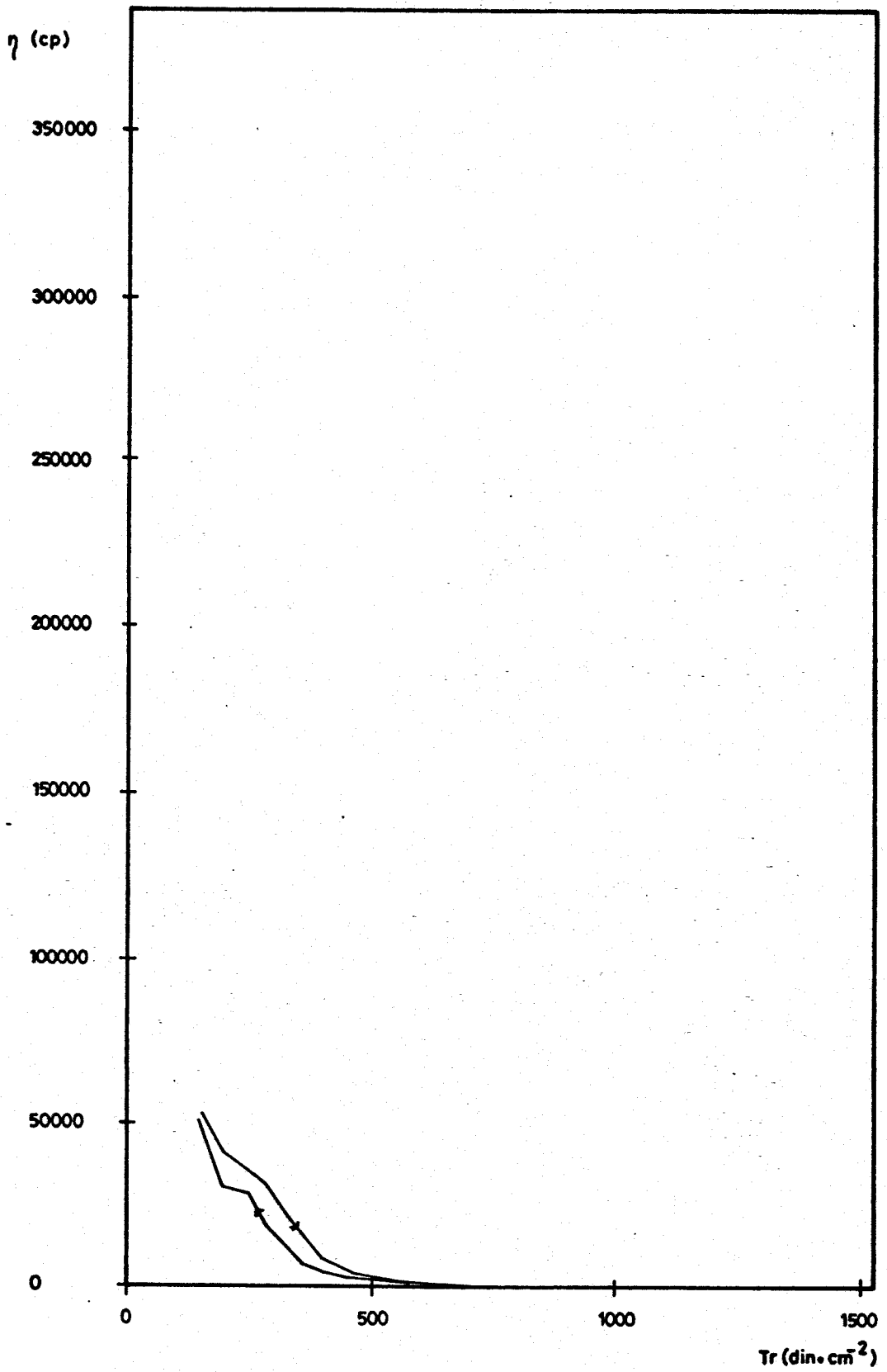


Fig. 19: Pomada nº 7

V	$D_r$	$\alpha$	$T_r$	$\eta$
1	0,1667	19,7	311,3	186718,7
2	0,3	23,7	374,5	124820,0
3	0,5	26,9	425,0	85004,0
4	0,9	30,0	474,0	52666,7
5	1,5	32,6	515,1	34338,7
6	2,7	35,5	560,9	20774,1
7	4,5	38,7	611,5	13588,0
8	8,1	43,0	679,4	8387,6
9	13,50	47,0	742,6	5500,7
10	24,30	52,9	835,8	3439,6
11	40,50	59,5	940,1	2321,2
12	72,9	69,1	1091,8	1497,6
11	40,50	56,6	894,3	2208,1
10	24,30	50,1	791,6	3257,5
9	13,50	44,6	704,7	5219,8
8	8,1	40,7	643,1	7939,0
7	4,5	37,1	586,2	13026,2
6	2,7	35,0	553,0	20481,5
5	1,5	32,8	518,2	34549,3
4	0,9	31,1	491,4	54597,8
3	0,5	29,6	467,7	93536,0
2	0,3	27,4	432,9	144306,7
1	0,1667	23,1	364,9	218944,2

Cuadro nº 19.- Pomada nº 8 (E.F.)

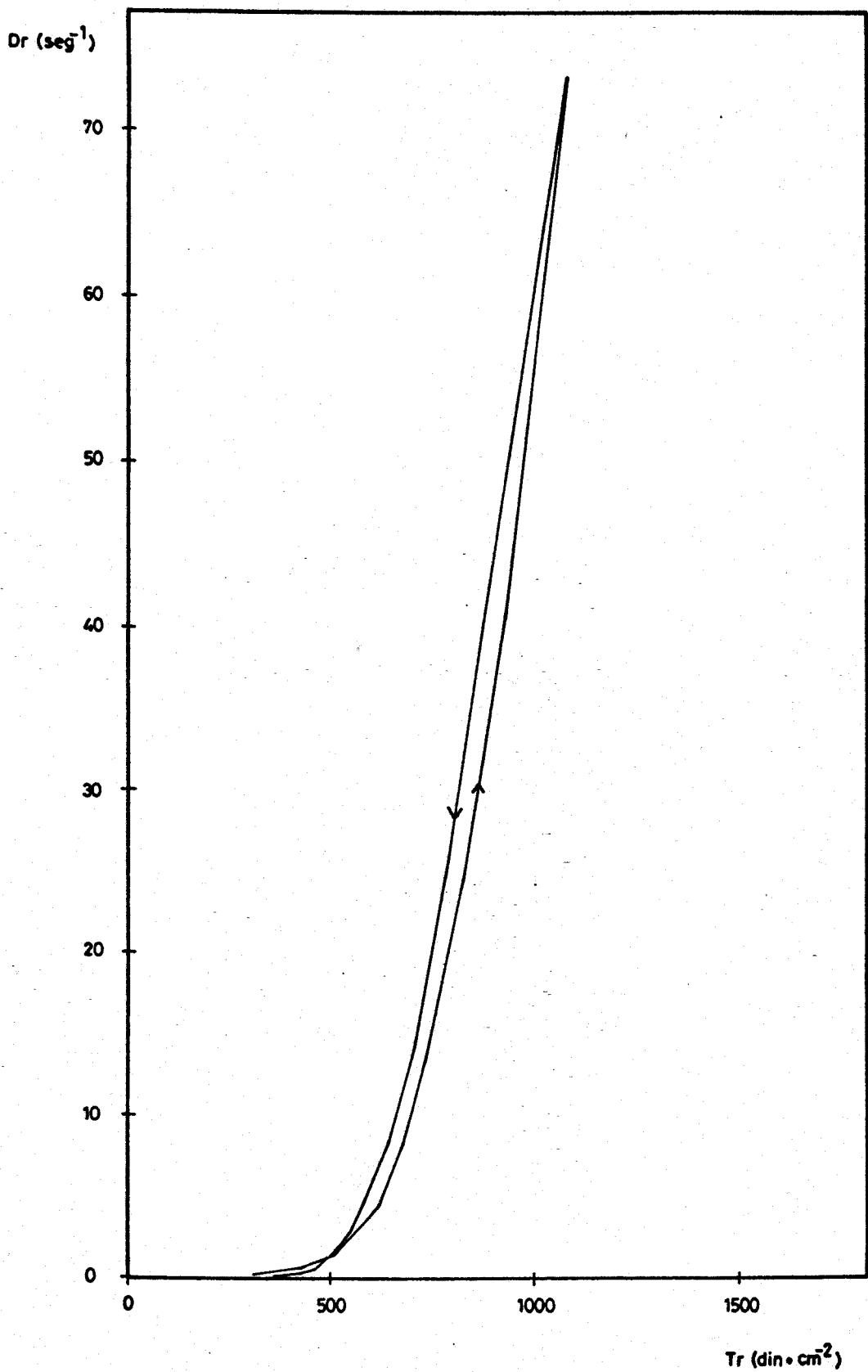


Fig. 20: Pomada nº 8 (E.F.)

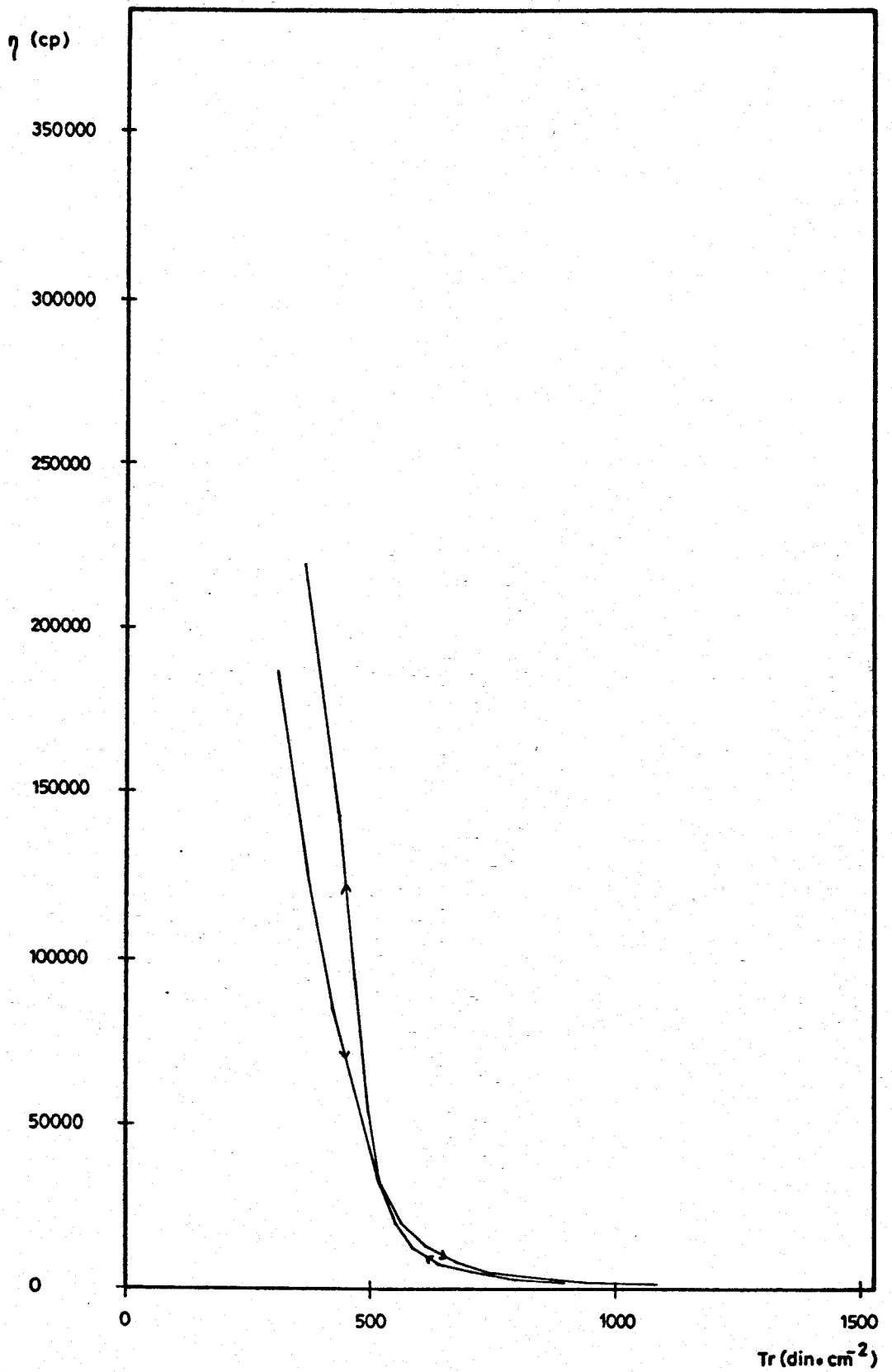


Fig. 21: Pomada nº 8 (E.F.)



<u>Pomada</u>	<u>V.M.C.</u> <u>(din.cm<sup>-2</sup>)</u>	<u>máxima</u> <u>(cp)</u>	<u>CICLO</u> <u>HISTERESIS</u>
1	630,4	378176,4	+
2	151,7	16853,3	+
3	252,8	151649,7	+ +
4	573,5	344055,2	+
5	357,1	214205,2	+
6	304,9	182927,4	+ + +
7	158,0	52666,7	+ +
E.F.	311,3	186718,7	+

Cuadro nº 20.- Resumen de los parámetros reológicos

## 2. EVALUACION "IN-VITRO" DE LA LIBERACION DEL PRINCIPIO ACTIVO

### 2.1 Establecimiento de la curva patrón

Las experiencias de difusión se han basado en la propiedad que tienen las soluciones acuosas diluidas de este principio activo de presentar un máximo de absorción en la longitud de onda de 303 nm (116, 117, 118).

Como paso previo, se tuvo que establecer la curva de referencia. A tal efecto, se prepararon una serie de diluciones a partir de una solución patrón en tampón de fosfatos (medio receptor).

Tras la determinación de la absorción de estas diluciones y con los pares de valores obtenidos se obtuvo la siguiente recta de regresión:

$$Y = 0,0032 - 0,0111 X$$

siendo

Y = absorción experimental (303 nm)

X = concentración

a = 0,0032

b = 0,0111

r = 0,99997

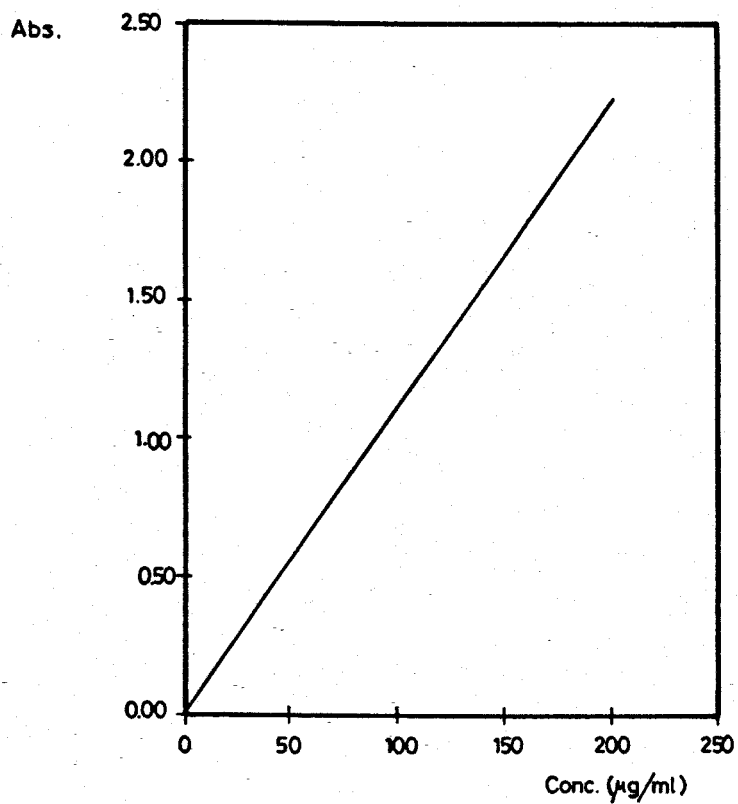


Fig. 22: Recta de calibración

## 2.2. Evaluación in-vitro de la liberación

En los cuadros nº 21 a nº 28 quedan recogidos todos los resultados obtenidos en los ensayos de liberación con el dispositivo Sartorius de epidermis artificial, con los que se han construido las gráficas recogidas en las figuras nº 23 a nº 30, representativas de la cinética de liberación del Monosalicilato de Etilenglicol para las formulaciones estudiadas (cuadro nº 1).

Como resumen, en el cuadro nº 29 se presentan los valores de las concentraciones corregidas para todas las pomadas así como los valores de las rectas de regresión correspondientes.

La figura nº 31 muestra el conjunto de todas estas rectas.

A tenor de los resultados obtenidos, para todos los excipientes utilizados, podemos decir que el dispositivo Sartorius y la barrera hidrolipídica propuesta por STRICKER se muestran satisfactorios en este tipo de experiencias, dado que el Monosalicilato de Etilenglicol ha sido detectado, en todas las fórmulas estudiadas, en el líquido receptor.

Fijadas las condiciones experimentales, el tiempo se muestra como un factor favorable para la liberación, si bien la cantidad de fármaco cedido es función de éste, es diferente y depende del tipo de excipiente.

Del estudio de las gráficas se desprende que, tal como indica HIGUCHI (29), la cantidad de sustancia transferida a la superficie de la piel es función directa de la raíz cuadrada del tiempo. Efectivamente, se han obtenido las rectas de regresión correspondientes a las concentraciones acumulativas de fármaco que atraviesa la barrera epidérmica artificial en función de la raíz cuadrada del tiempo, presentando todas ellas coeficientes de correlación muy próximos a la unidad (cuadro nº 29), lo que indica la existencia de esta relación lineal.

Es manifiesto que el grado de liberación del principio activo desde una base semisólida depende de la naturaleza de ésta. En nuestro caso, podemos establecer, según los resultados obtenidos, que el sistema emulsión O/A parece el más propicio para la cesión del Monosalicilato de Etilenglicol.

En efecto, las emulsiones O/A, pomada nº 7 y especialidad Farmacéutica, muestran unas pendientes de las rectas representativas de su velocidad de liberación de  $p = -300,5361$  y  $p = -291,8691$ , respectivamente, así como unas concentraciones al tiempo máximo que son las más altas obtenidas con los excipientes utilizados, lo que demuestra la menor dificultad de difusión desde tales bases.

La otra emulsión ensayada, sistema de fase externa oleosa (pomada nº 4), con aproximadamente la mitad de contenido acuoso que la nº 7 y estando este agua como fase dis-

persada, libera el principio activo, disuelto en la fase externa, mucho más lentamente y en menor cantidad. Esto podría interpretarse como una retención del Monosalicilato de Etilenglicol en la fase continua lipofílica, sin que el contenido acuoso intervenga en este caso como motor de la liberación. En las emulsiones O/A, sin embargo, la sustancia activa, contenida en los glóbulos lipofílicos de la fase interna, son cedidos a la fase acuosa (externa) y repelido por ésta, por lo que atravesaría la barrera artificial en mayor cantidad y a mayor velocidad.

Del grupo de pomadas elaboradas con excipientes de absorción anhidros (excipientes emulgentes A/O) podemos distinguir, según los resultados de liberación, dos grupos de pomadas:

a) los preparados 1, 2 y 3, de composición y características reológicas semejantes, que liberan menores cantidades de principio activo. De ellos, la pomada cetílica (nº 3) es la que presenta resultados de liberación inferiores, no sólo a los de su grupo, sino a todas las pomadas ensayadas. Aunque en las pruebas reológicas la sustitución de lanolina por Softisán siempre ha redundado en una mejora de las características de extensibilidad, penetración y viscosidad, ello no ha supuesto una liberación mayor, sino levemente inferior, siendo prácticamente coincidentes en el tiempo máximo.

b) las pomadas 5 y 6 con una base autoemulsionable no

iónica A/O, se comportan a efectos de cesión, por encima - del grupo anterior y de la emulsión A/O, e inferior a las emulsiones O/A. Dentro del grupo de excipientes oleosos anhidros, donde la sustancia medicamentosa se encuentra so lubilizada, es, desde estos excipientes, donde el Monosalicilato de Etilenglicol encuentra menos dificultades para - su difusión a través de la membrana hidrolipídica simuladora de la epidermis.

Así pues, coincidiendo con trabajos anteriores (107), podemos decir que el compuesto lipídico Monosalicilato de Etilenglicol se libera mejor a partir de emulsiones O/A - que de excipientes anhidros.

Al seguir en el intento de establecer una relación en tre el grado de liberación y las características reológicas, se observa que, efectivamente, existe tal relación y que en líneas generales la mayor extensibilidad y penetración junto con menor viscosidad, proporciona mayor liberación. Así, el preparado más satisfactorio en cuanto a liberación (n<sup>o</sup> 7), es también el más extensible y de los más - bajos en consistencia y viscosidad.

En cualquier caso, esta relación no es muy estricta, aunque si orientativa, pudiendo hacerse ciertas predicciones sobre el comportamiento en disponibilidad de un preparado a la vista de sus características de consistencia, ex tensibilidad y viscosidad.

Quadro nº 21.- Pomada nº 1

T (min)	T <sup>1/2</sup> (min)	ABSORBANCIA				CONCENT. ( /ml)	
		1	2	3	Media	C	C'
15	3,87	0,148	0,101	0,063	0,104	90,811	90,811
30	5,48	0,209	0,137	0,088	0,145	127,447	126,173
45	6,71	0,241	0,175	0,127	0,181	160,180	156,976
60	7,75	0,332	0,214	0,157	0,234	208,228	201,981
90	9,49	0,340	0,286	0,214	0,280	249,369	239,394
120	10,95	0,423	0,343	0,269	0,345	307,927	292,531
150	12,25	0,439	0,398	0,318	0,385	343,964	323,326
180	13,42	0,484	0,460	0,366	0,437	390,510	363,174
240	14,49	0,574	0,544	0,440	0,519	464,985	427,786



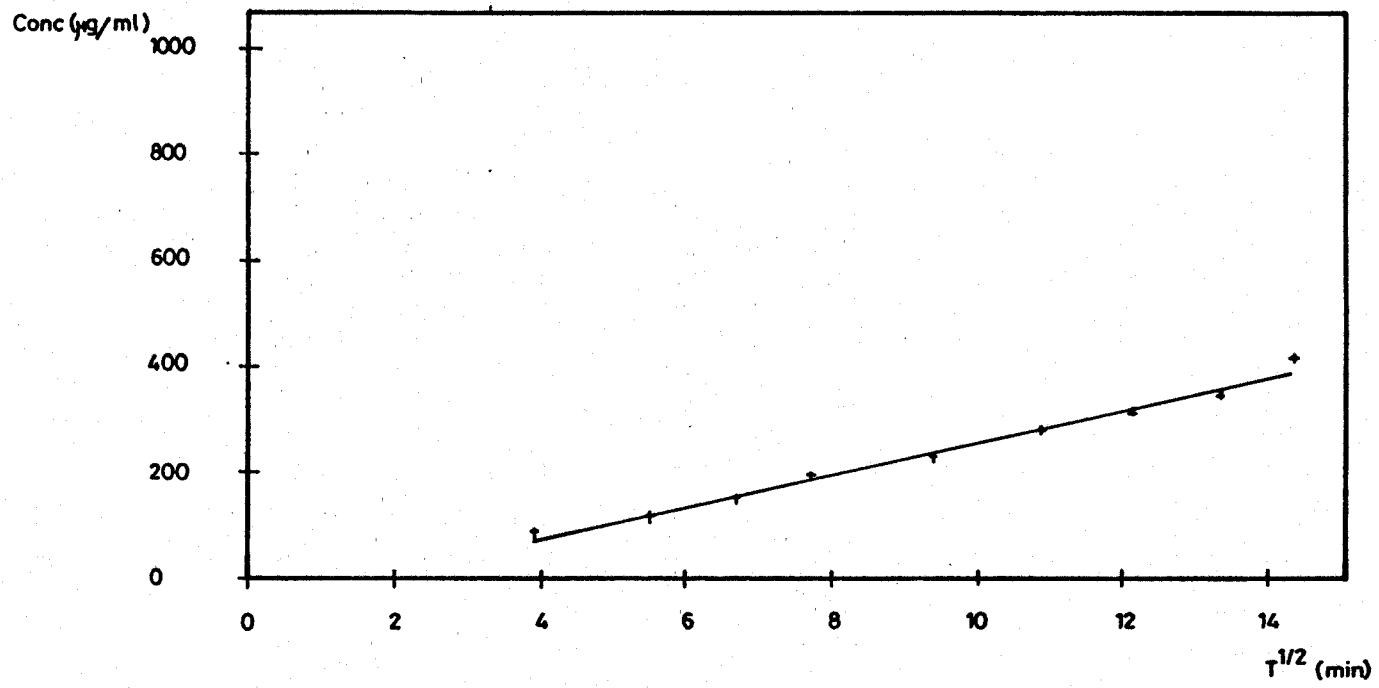


Fig. 25: Pomada nº 1

Quadro nº 22.- Pomada nº 2

T (min)	T <sup>1/2</sup> (min)	ABSORBANCIA				CONCENT. ( /ml)	
		1	2	3	Media	C	C'
15	3,87	0,063	0,060	0,065	0,063	53,573	53,573
30	5,48	0,105	0,109	0,107	0,107	93,513	92,578
45	6,71	0,145	0,167	0,146	0,153	134,655	131,962
60	7,75	0,181	0,197	0,185	0,188	166,186	161,200
90	9,49	0,248	0,275	0,253	0,259	230,150	220,944
120	10,95	0,305	0,348	0,315	0,323	287,808	273,418
150	12,25	0,368	0,404	0,368	0,380	339,459	319,091
180	13,42	0,406	0,456	0,422	0,428	382,703	355,914
240	14,49	0,481	0,552	0,507	0,513	459,579	422,813

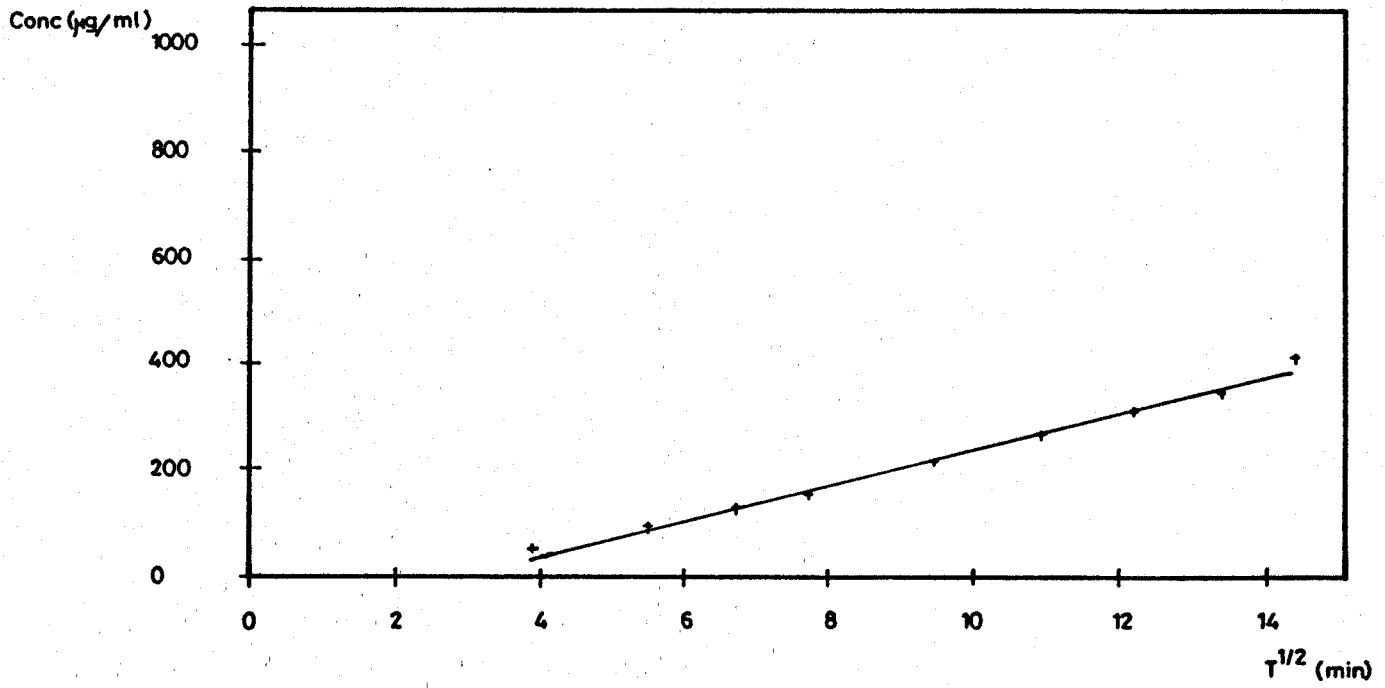


Fig. 24: Pomada n<sup>o</sup> 2

Cuadro nº 23.- Pomada nº 3

T (min)	T <sup>1/2</sup> (min)	ABSORBANCIA				CONCENT. ( /ml)	
		1	2	3	Media	C	C'
15	3,87	0,057	0,070	0,069	0,065	55,976	55,976
30	5,48	0,097	0,105	0,107	0,103	89,910	89,011
45	6,71	0,133	0,142	0,145	0,140	123,243	120,778
60	7,75	0,176	0,183	0,182	0,180	159,579	154,792
90	9,49	0,228	0,242	0,236	0,235	209,129	200,764
120	10,95	0,278	0,306	0,289	0,291	259,279	246,315
150	12,25	0,323	0,354	0,336	0,338	301,321	283,242
180	13,42	0,366	0,390	0,377	0,378	337,357	313,742
240	14,49	0,448	0,478	0,455	0,460	411,832	378,885

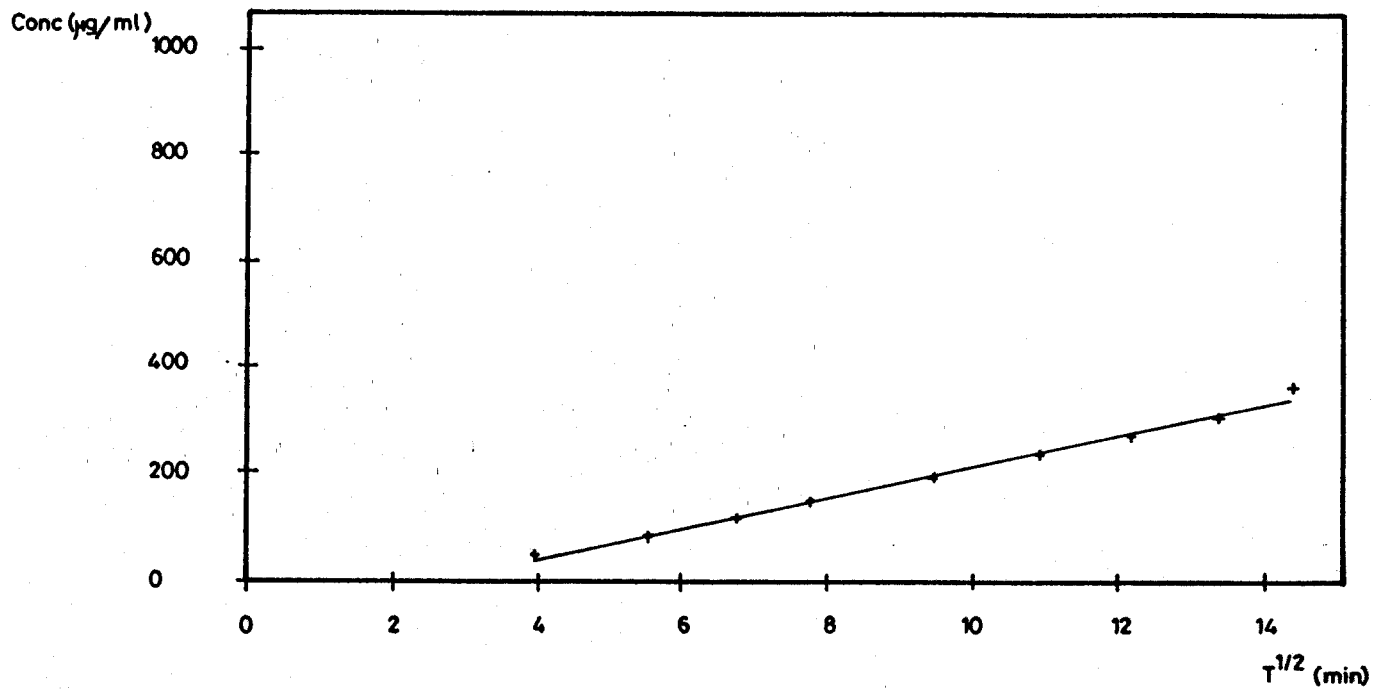
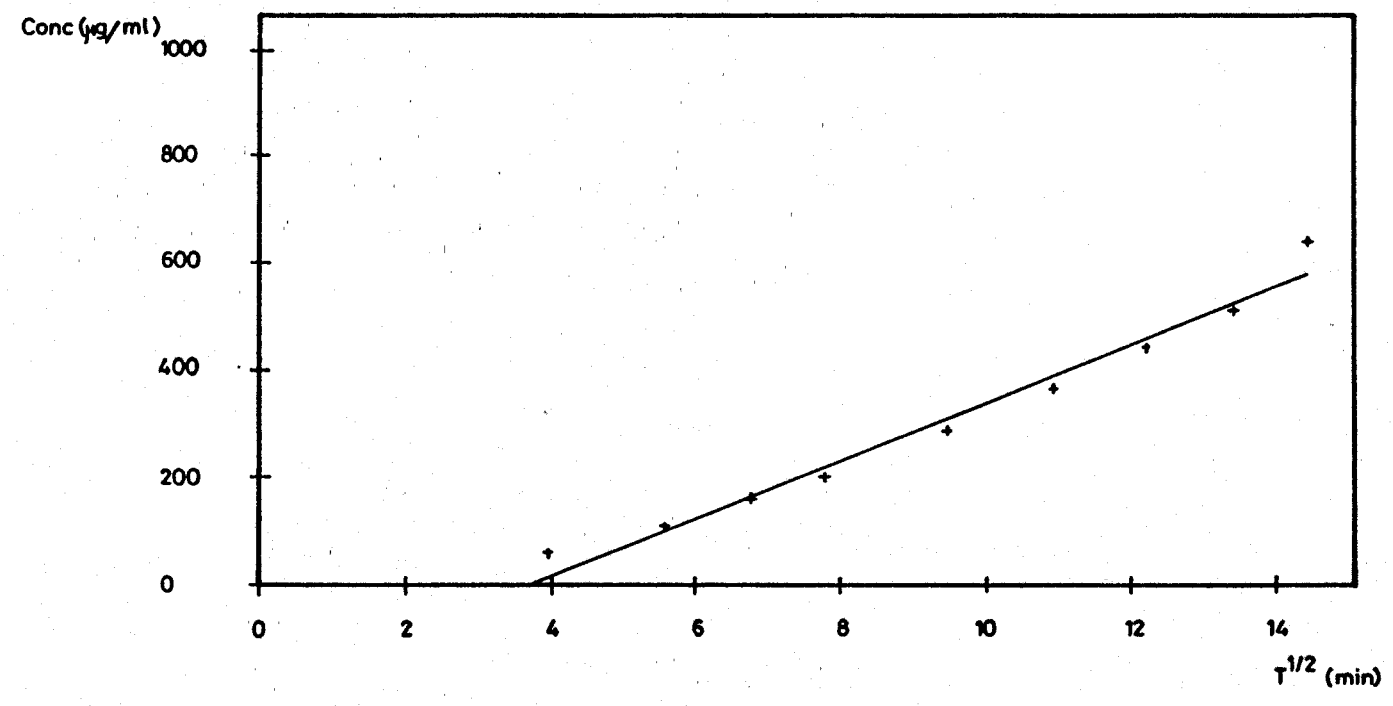


Fig. 23: Pomada nº 3

Quadro nº 24.- Pomada nº 4

T (min)	T <sup>1/2</sup> (min)	ABSORBANCIA				CONCENT. ( /ml)	
		1	2	3	Media	C	C'
15	3,87	0,069	0,079	0,069	0,072	62,282	62,282
30	5,48	0,126	0,129	0,128	0,128	112,132	111,011
45	6,71	0,185	0,190	0,192	0,189	167,387	164,039
60	7,75	0,240	0,248	0,244	0,244	216,937	210,429
90	9,49	0,340	0,365	0,347	0,351	313,033	300,512
120	10,95	0,437	0,459	0,453	0,450	402,222	382,111
150	12,25	0,524	0,555	0,551	0,543	486,606	457,409
180	13,42	0,615	0,652	0,639	0,635	569,489	529,625
240	14,49	0,755	0,819	0,827	0,800	718,138	660,687

Fig. 26: Pomada nº 4



Cuadro nº 25.- Pomada nº 5

T (min)	T <sup>1/2</sup> (min)	ABSORBANCIA				CONCENT. ( /ml)	
		1	2	3	Media	C	C'
15	3,87	0,101	0,135	0,099	0,112	97,718	97,718
30	5,48	0,155	0,201	0,170	0,175	155,075	153,524
45	6,71	0,230	0,280	0,235	0,248	220,841	216,424
60	7,75	0,290	0,350	0,298	0,313	278,799	270,435
90	9,49	0,421	0,485	0,416	0,441	394,414	378,637
120	10,95	0,521	0,607	0,513	0,547	489,909	465,413
150	12,25	0,619	0,705	0,615	0,646	579,399	544,635
180	13,42	0,706	0,804	0,7000	0,737	660,781	614,526
240	14,49	0,840	0,967	0,845	0,884	793,513	730,032



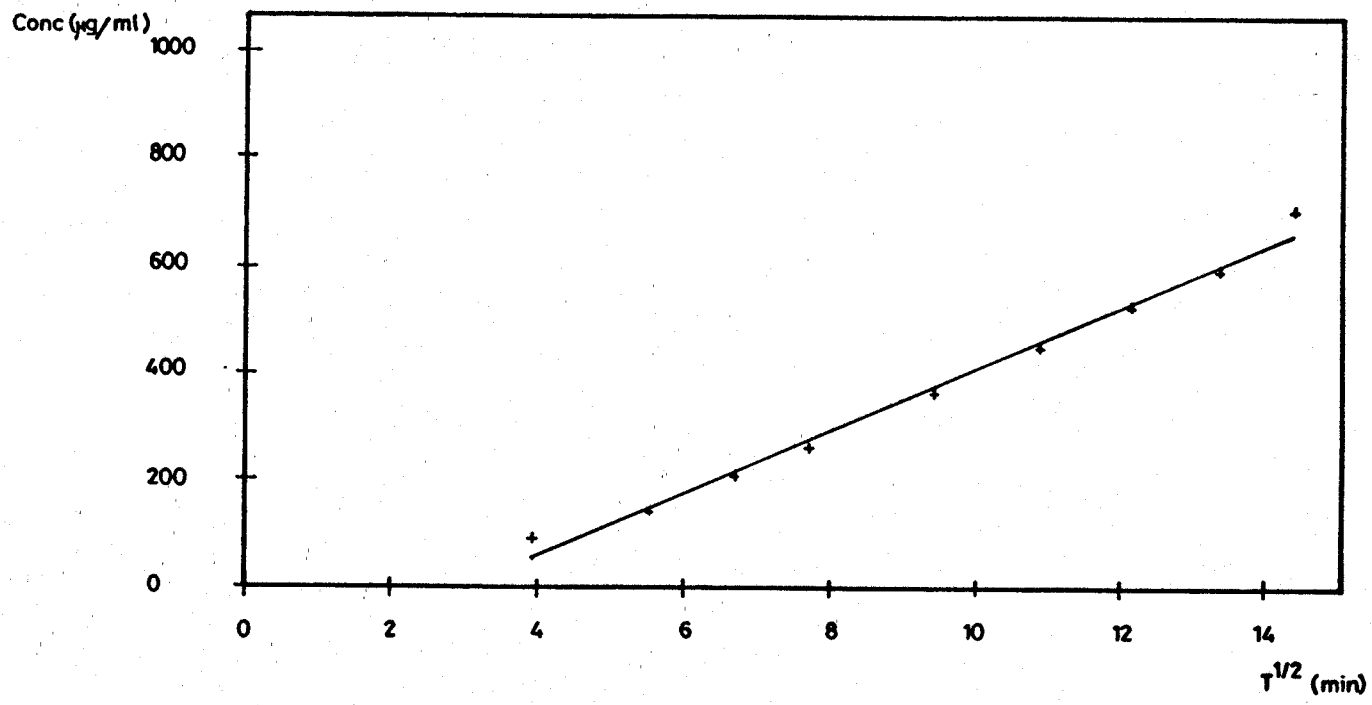


Fig. 27: Pomada nº 5

Quadro nº 26.- Pomada nº 6

T (min)	T <sup>1/2</sup> (min)	ABSORBANCIA				CONCENT. ( /ml)	
		1	2	3	Media	C	C'
15	3,87	0,101	0,119	0,097	0,106	92,312	92,312
30	5,48	0,180	0,198	0,177	0,185	163,784	162,146
45	6,71	0,259	0,270	0,256	0,262	232,853	228,196
60	7,75	0,335	0,345	0,334	0,338	301,621	292,572
90	9,49	0,474	0,482	0,466	0,474	424,144	407,178
120	10,95	0,605	0,597	0,588	0,597	534,655	507,922
150	12,25	0,731	0,718	0,730	0,726	651,471	612,383
180	13,42	0,819	0,823	0,807	0,816	732,552	681,273
240	14,49	0,983	1,012	0,997	0,997	895,615	823,966

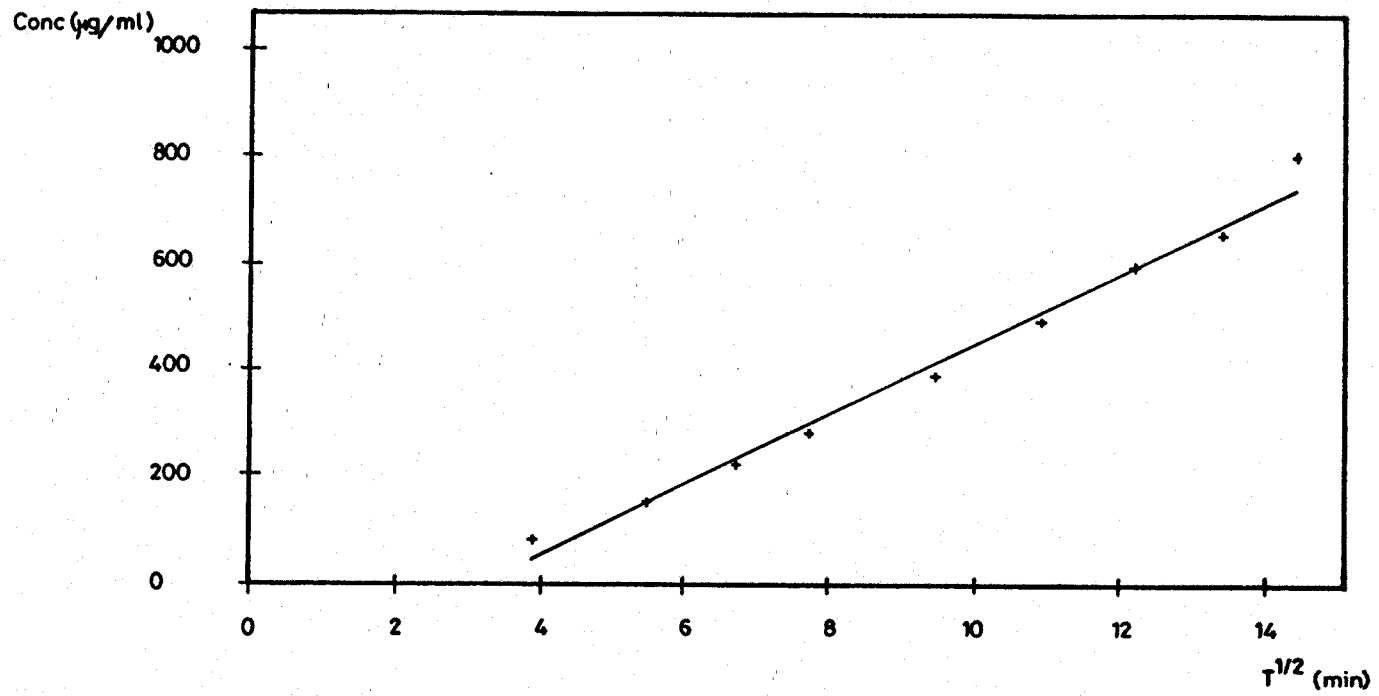


Fig. 28: Pomada n.º 6

Cuadro nº 27.- Pomada nº 7

T (min)	T <sup>1/2</sup> (min)	ABSORBANCIA				CONCENT. ( /ml)	
		1	2	3	Media	C	C'
15	3,87	0,115	0,123	0,139	0,126	110,330	110,330
30	5,48	0,209	0,222	0,195	0,209	185,105	183,254
45	6,71	0,305	0,327	0,280	0,304	270,991	265,571
60	7,75	0,406	0,438	0,362	0,402	359,279	348,501
90	9,49	0,588	0,621	0,523	0,577	517,237	496,547
120	10,95	0,751	0,795	0,673	0,739	663,483	630,309
150	12,25	0,916	0,956	0,814	0,895	803,724	755,500
180	13,42	1,065	1,104	0,959	1,043	936,456	870,904
240	14,49	1,335	1,347	1,157	1,280	1149,970	1057,972

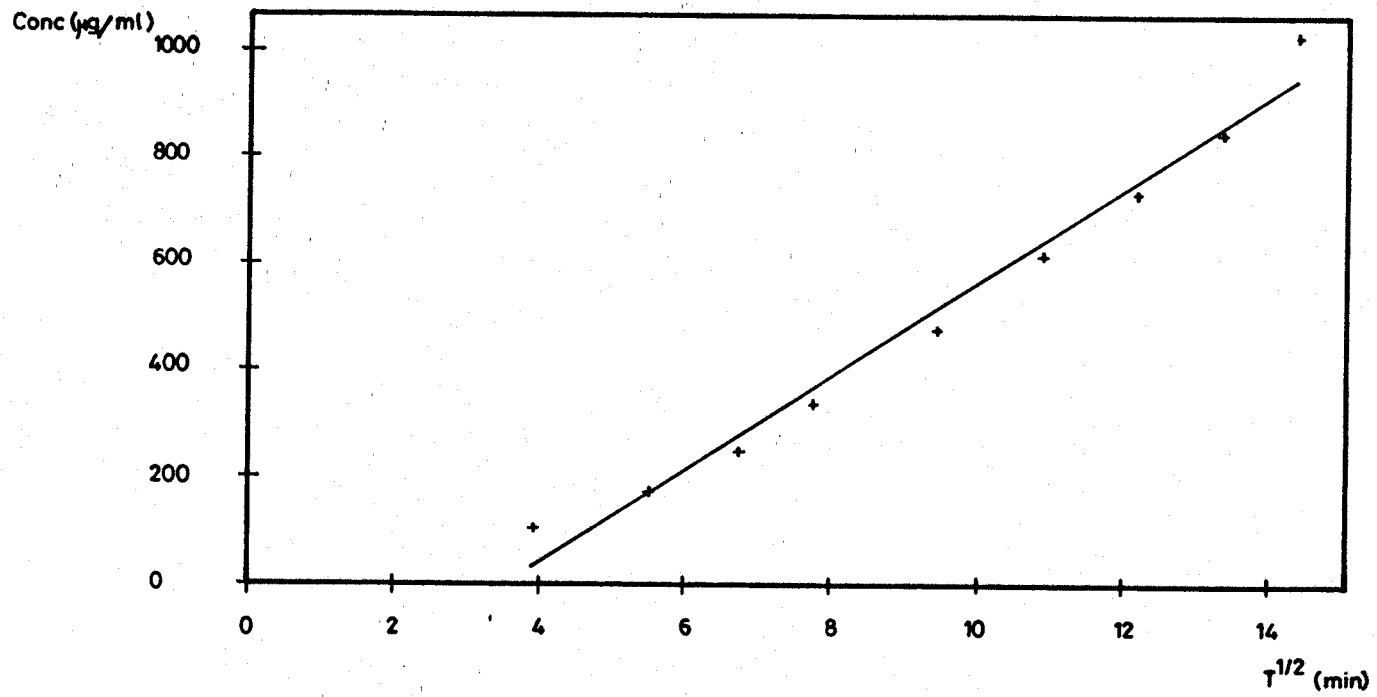
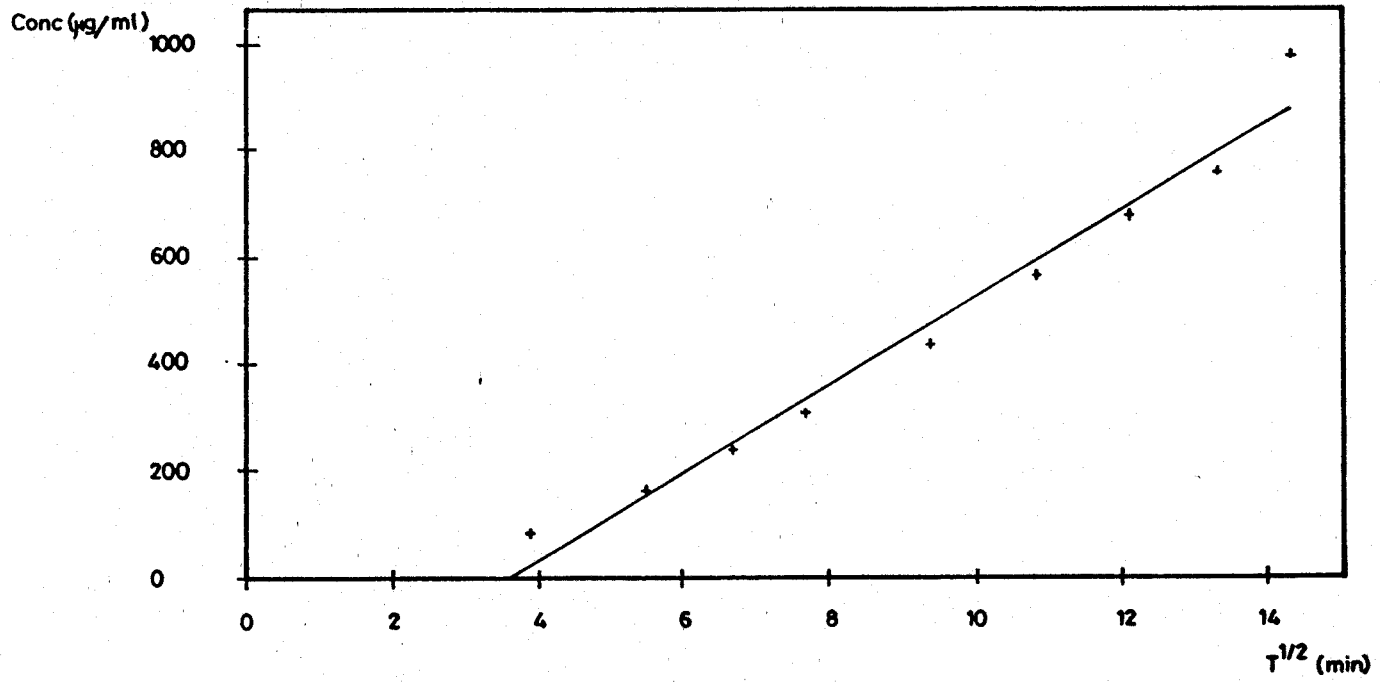


Fig. 29: Pomada n<sup>o</sup> 7

Quadro nº 28.- Pomada nº 8 (E.F.F.)

T (min)	T <sup>1/2</sup> (min)	ABSORBANCIA				CONCENT. ( /ml)	
		1	2	3	Media	C	C'
15	3,87	0,100	0,096	0,102	0,099	86,606	86,606
30	5,48	0,200	0,178	0,190	0,189	167,688	166,011
45	6,71	0,300	0,258	0,280	0,279	248,769	234,794
60	7,75	0,401	0,344	0,364	0,370	330,150	320,245
90	9,49	0,563	0,486	0,529	0,526	470,991	452,151
120	10,95	0,735	0,635	0,680	0,683	612,733	582,096
150	12,25	0,880	0,770	0,824	0,825	740,060	695,656
180	13,42	0,918	0,895	0,965	0,926	831,351	773,156
240	14,49	1,329	1,122	1,205	1,219	1095,015	1007,414

Fig. 30: Pomada nº 8 (E.F.)

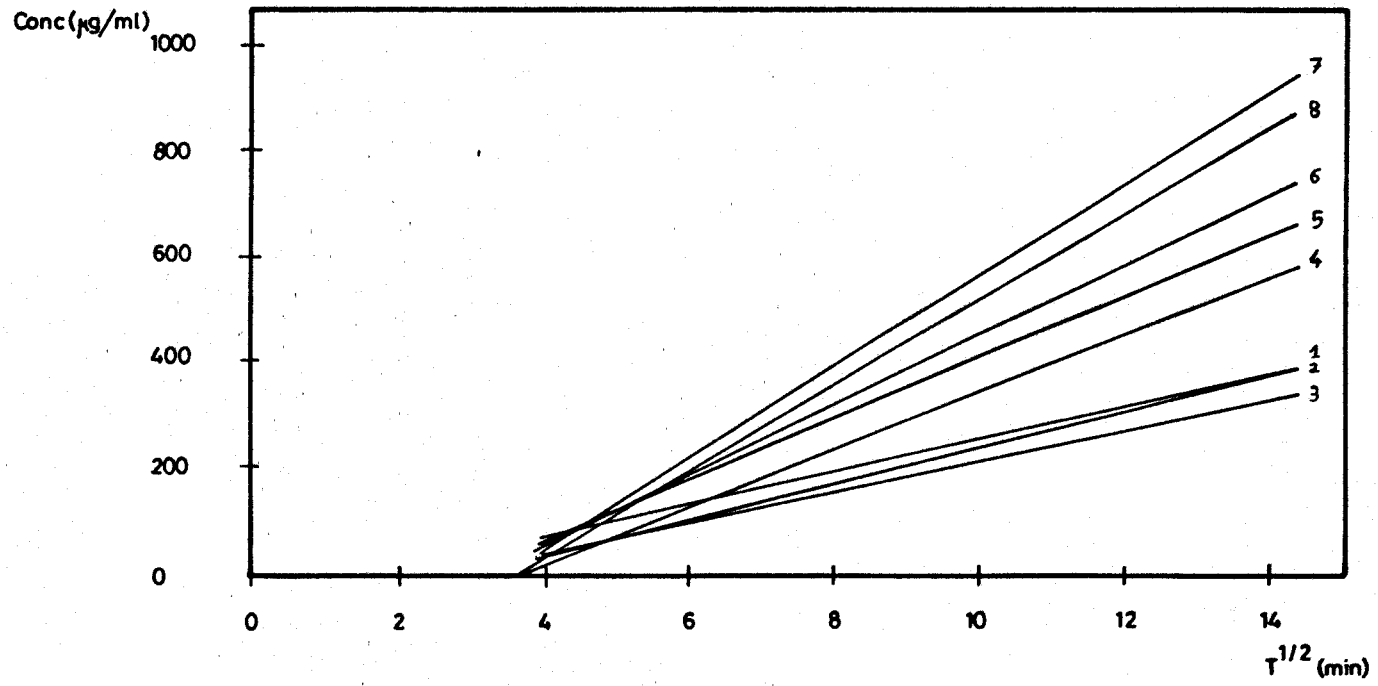


Cuadro nº 29.- Resumen de los parámetros cinéticos

T (min)	t <sub>1/2</sub> (min)	CONCENTRACION (µg/ml)							
		1	2	3	4	5	6	7	E.F.
15	3,87	90,811	53,573	55,976	62,282	97,718	92,312	110,330	85,605
30	5,48	126,173	92,578	89,011	111,011	153,524	162,146	183,254	166,011
45	6,71	156,976	131,952	120,778	164,039	216,424	228,196	255,571	243,794
60	7,75	201,981	161,200	154,792	210,429	270,435	292,572	348,501	320,245
90	9,49	239,394	220,944	200,764	300,512	378,637	407,178	496,547	452,151
120	10,95	292,531	273,418	246,315	382,111	465,413	507,922	630,309	582,095
150	12,25	323,326	319,091	283,242	457,409	544,635	612,383	755,500	695,656
180	13,42	363,174	355,914	313,742	529,625	614,526	681,273	870,904	773,155
240	14,49	427,786	422,813	378,885	660,687	730,032	823,966	1057,972	1007,414
$y = b \sqrt{T} + a$									
a		30,6758	34,0888	29,4646	54,4461	58,9533	67,6441	87,9426	82,3830
b		-40,7996	-93,9937	-71,5116	-190,8583	-167,2112	-211,3217	-300,5361	-291,8691
r		0,9944	0,9959	0,9948	0,9879	0,9944	0,9933	0,9902	0,9356



Fig. 31



V.- CONCLUSIONES

A. De los ensayos reológicos determinantes de la consistencia de los preparados dermatológicos de Monosalicilato de Etilenglicol puede concluirse que:

1. Las emulsiones de fase externa acuosa son menos consistentes que las emulsiones de fase externa oleosa, siendo más extensibles.
2. La sustitución de la lanolina por su homólogo sintético -Softisán- mejora los parámetros reológicos de los preparados estudiados.

3. La incorporación de una pequeña cantidad de alcohol cetílico a la mezcla vaselina-lanolina, le confiere una mayor consistencia, lo que se manifiesta por una menor penetración y extensibilidad.
4. Todas las pomadas estudiadas se comportan como fluidos plásticos con tixotropía, aunque los parámetros de valor mínimo de cesión y grado de tixotropía no sean muy acusados.

B. Del estudio de liberación-difusión del principio activo a través de la barrera hidrolipídica (epidermis artificial), se concluye que:

5. Todas las fórmulas ensayadas cumplen con el postulado de HIGUCHI, según el cual, la liberación-difusión es función lineal de la raíz cuadrada del tiempo.
6. El Softisán, sustituto sintético de la lanolina, no mejora la disponibilidad de este fármaco antiinflamatorio.
7. La liberación-difusión del principio activo en excipientes lipofílicos anhidros sigue la secuencia: excipientes con alto contenido en vaselina < excipiente emulsión A/O < excipientes con base autoemulsionable A/O.

8. Los excipientes O/A estudiados mejoran la disponibilidad del principio activo de forma manifiesta, lo que sumado a sus mejores características reológicas, puestas en evidencia en la primera conclusión, permiten considerarlos como los excipientes más idóneos.
9. El excipiente O/A propuesto por nosotros (fórmula nº 7) supera las cotas máximas de liberación de Monosalicilato de Etilenglicol de la especialidad farmacéutica tomada como referencia en nuestro estudio.

VI.- BIBLIOGRAFIA

- (1) HAM A. W.: "Tratado de Histología. Sistema tegumentario, piel y faneras". Edt. Interamericana, Madrid, 1971, pág. 555.
- (2) TORRALBA A.: "Cosmetología teórico-práctica". Cons. Gral. Col. Farm., Madrid, 1978, pág. 17.
- (3) DE DULANTO F., ARMIJO M., CAMACHO-MARTINEZ F., NARANJO R.: "Dermatología Médico-Quirúrgica. Anatomía y Fisiología de la piel". 1ª ed. Edt. Anel S.A., Granada, 1981, I, págs. 2-6.
- (4) HAM A. W.: "Tratado de Histología. Tejido epitelial (epitelio)". Edt. Interamericana, Madrid, 1971, pág. 178.
- (5) BRODY I.: J. Invest. Dermatol., 39, 519 (1963).
- (6) MONTAGNA W., ELLIS R.A.: "The Biology of Hair Growth". Academic Press, New York, 1958.
- (7) GAY-PRIETO J. "Dermatología". 7ª ed. Edt. Científico-Médica, Barcelona, 1971, pág. 19.
- (8) Loc. Cit. (2), pág. 32.
- (9) BARRY L.R., BARRIE C.F.: Aust. J. Hosp. Pharm., 6, (1), 7 (1976).
- (10) GRIMALT F.: Offarm, 2, (6), 297 (1983)
- (11) HADGRAF J.: Int. Journal of Pharmaceutics, 16, 255 (1983).

- (12) MOSCHELLA S., PILLSBURY D.M., HURLEY H.J.: "Dermatology". Edt. W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1975, I, pág. 65.
- (13) ETTER J.C.: Bull. Techn. Gattefossé, nº 68, 16 (1975).
- (14) VICKERS C.F.H.: Arch. Dermatol., 88, 20 (1963).
- (15) PLA DELFINA J.M.: "Aspectos biofarmacéuticos de la absorción percutánea". 1ª Jornadas Hispano-francesas de Dermofarmacia y Cosmética. Madrid, 7-10 Mayo de 1970. Consejo general de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.
- (16) TAS J., FEIGE Y.: J. Invest. Dermatol., 30, 193 (1958)
- (17) MARZULLI F.N.: J. Invest. Dermatol., 39, 387 (1962).
- (18) BARR M.: J. Pharm. Sci., 51, 395 (1962).
- (19) VALETTE G., WEPIERRE J.: Produits et problèmes pharmaceutiques, 28, (2), 92 (1973).
- (20) ALBERY W.J., HADGRAFT J.: J. Pharm. Pharmacol., 31, 140 (1979).
- (21) BLANK I.H., SCHEUPLEIN R.J.: Brit, J. Dermatol., 81, Suppl. 4, 4 (1969).
- (22) SCHEUPLEIN R.J.: J. Invest. Dermatol., 45, 334 (1965)
- (23) TABER D., LAZANAS J.C., FAUCHER O.E., CALANDRA J.C.:



- J. Soc. Cosmet. Chem., 22, 369 (1971).
- (24) VICKERS C.F.H.: Brit. J. Dermatol., 81, 902 (1969).
- (25) MENCZEL E., MAIBACH H.I.: J. Invest. Dermatol., 54, 386 (1970).
- (26) FRITSCH W., STOUGHTON R.: J. Invest. Dermatol., 41, 307 (1963).
- (27) LEES K.A.: J. Pharm. Pharmacol., 15, 435 (1963).
- (28) TREHERNE J.E.: J. Physiol., 133, 171 (1956).
- (29) HIGUCHI T.: J. Soc. Cosm. Chem., 11, 85 (1960).
- (30) SCHEUPLEIN R.J., BLANK I.H., BRAUNER G.J., Mc FARLANE D. J.: J. Invest. Dermatol., 52, 63 (1969).
- (31) BLANK I.H.: J. Invest. Dermatol., 43, 415 (1964).
- (32) DEMPSKI R.E., WURSTER D.E., BECKER S.L.: J. Pharm. Sci., 52, 165 (1963).
- (33) FELDMANN R.T., MAIBACH H.I.: J. Invest. Dermatol., 54, 399 (1970).
- (34) FEIWEL M.: Brit. J. Dermatol., 81, Suppl. 4, 113 (1969).
- (35) MONASH S., BLANK I.H.: Arch. Dermatol., 75, 307 (1963)
- (36) MALKINSON F.D.: J. Invest. Dermatol., 31, 19 (1958).

- (37) MALKINSON F.D., KIRSCHENBAUM M.B.: Arch. Derm., 88, 427 (1963).
- (38) SCOTT A.: Brit. J. Dermatol., 71, 181 (1959).
- (39) GRIESEMER R.D.: J. Soc. Cosm. Chem., 11, 79 (1960).
- (40) MONTAGNA W., LOBITZ W.C.: "The Epidermis". Academic Press, New York, 1964, pág. 387.
- (41) HAMLIN W.E., NORTHAM J.I., WAGNER J.G.: J. Pharm. Sci. 54, 1651 (1965).
- (42) MARZULLI F.N., CALLAHAN J.F., BROWN D.W.C.: J. Invest. Dermatol., 44, 339 (1965).
- (43) WURSTER D.E., KRAMER S.F.: J. Pharm. Sci., 50, (2), 288 (1961).
- (44) CLENDENING W.E., STDUGHTON R.B.: J. Invest. Dermatol. 39, 47 (1962).
- (45) KATZ M., SHAIKH I.I.: J. Pharm. Sci., 54, (5), 591 (1965).
- (46) FELDMANN R.J., MAIBACH H.I.: J. Invest. Dermatol., 52, 89 (1969).
- (47) ROTHMAN S.: J. Lab. Clin. Med., 28, 1305 (1943).
- (48) POULSEN B.J., YOUNG E., COQUILLA V., KATZ M.: J. Pharm. Sci., 57, (6), 928 (1968).

- (49) CEMTOB M.C., ZUBER M.: Sci. Techn. Pharm., 7, (1), 17 (1978).
- (50) The United States Pharmacopeia (U.S.P.). Ed. XXI (1985), pág. 1337.
- (51) CARRERAS E.: "Normas prácticas de dispensación". Colegio Oficial de Farmacéuticos de Barcelona, Barcelona, 1983, pág. 206.
- (52) Farmacopea Española (F.E.). Ed. IX (1954), pág. 851.
- (53) HADGRAFT J.: Pharm. International, 4, 52 (1983).
- (54) VINSON L.D., CHOMAN B.R.: J. Soc. Cosmet. Chem., 11, 127 (1960).
- (55) POLANO M.K.: J. Soc. Cosmet. Chem., 19, 3 (1960).
- (56) BETTLEY F.R.: Brit. J. Dermatol., 77, 98 (1965).
- (57) BLANK I.H., GOULD E., THEOBALD A.B.: J. Invest. Dermatol., 42, 363 (1964).
- (58) SCALA J., Mac OSKER D.E., RELLET H.H.: J. Invest. Dermatol., 50, 371 (1968).
- (59) OSTRENGA J., HALEBLIAN J., POULSEN B.J.: J. Invest. Dermatol., 56, 392 (1971).
- (60) MARTY J.P., MIMURA K., WEPIERRE J.: Labo. Pharma. 255 608 (1976).

- (61) GRUÑEIRO E., TARIZZO V., ALBONICO S.M.: Acta Farm. Bonaerense, 4, (2), 117 (1985).
- (62) KATZ M., POULSEN B.J.: J. Soc. Cosmet. Chem., 23, 565 (1972).
- (63) SANCHEZ DE RIVERA A., RODRIGUEZ A., IZQUIERDO M.: Cien. Ind. Farm., 9, (5), 133 (1977).
- (64) CHOWMAN Z.T., PRITCHARD R.: J. Pharm. Sci., 64, (5), 754 (1975).
- (65) GUYOT-HERMANN A.M., ROBERT M.H., MERLE M.C., RINGARD M.J., TRUBLIN F.: B. Soc. Pharm. Lille, 31, 53 (1975).
- (66) FRANZ T.J.: J. Invest. Dermatol., 64, 190 (1975).
- (67) WURSTER D.E., DEMPSKI R.E.: J. Pharm. Sci., 50, (5), 588 (1961).
- (68) COLL J., CUARTERO F., BEAUS R., VERICAT F.: "Influencia de variaciones en el excipiente sobre la cesión - "in-vitro" y la biodisponibilidad de un nuevo esteroide formulado en gel tópico". I Congreso Nacional de Biofarmacia y Farmacocinética. Barcelona, 12-16 Mayo de 1975.
- (69) SMITH G.G., PECK G.E.: J. Pharm. Sci., 65, (6), 727, (1976).
- (70) BILLIUS N.F., SAGER R.W.: Am. J. Pharm., 137, (2), 57

(1965).

- (71) WOOD J.A., RISING L.W., HALL N.A.: J.Pharm. Sci., 51, (5), 668 (1962).
- (72) ALBERY J.W., HADGRAFT J.: J. Pharm. Pharmacol., 31, (2), 65 (1979).
- (73) LOTH V.H., BENNINGER-HOLLA A.: Pharm. Ind., 40, (3), 256 (1978).
- (74) PAPINI P., BRAMANTI G., MAZZI G., GRATI G.: Boll. - Chim. Farm., 115, 398 (1976).
- (75) DELONCA H., CHANAL J.L., MAILLOLS H., GHEBBI R.: Pharm. Acta Helv., 52, (3), 51 (1977).
- (76) BRAMANTI G., PISATURO G., MAZZI G., MURA P., PAPINI P. Boll. Chim. Farm., 119, 738 (1980).
- (77) AINSWORTH M.: J. Soc. Cosmet. Chem., 11, 69 (1960).
- (78) AGUIAR A.J., WEINER M.A.: J. Pharm. Sci., 58, (2), - 211 (1969).
- (79) COLDMAN M.F., POULSEN B.J., HIGUCHI T.: J. Pharm. Sci. 58, (9), 1098 (1969).
- (80) WEPIERRE J., MARTY J.P.: Sci. Techn. Pharm., 8, (4), 171 (1979).
- (81) JOSSE-AUZELLE A.M.: R. Sci. Techn. Pharm., 5, (8),

423 (1976).

- (82) FOREMAN M.I., CLANACHA I., KELLY I.P.: J. Pharm. Pharmacol., 30, (3), 152 (1978).
- (83) SARKANY I., HADGRAFT J.W., CARON G.A., BARRET C.W.: Brit. J. Dermatol., 77, 569 (1965).
- (84) GUYOT-HERMANN A.M., ROBERT H., TRUBLIN F.: Labo. Pharm. ma., 279, 705 (1978).
- (85) AIACHE J.M., AIACHE S., GUILPAIN G., PAIRE M.: Boll. Chim. Farm., 116, 63 (1977).
- (86) GUMMA A.: Pharm. Acta Helv., 46, 730 (1971).
- (87) IDSON B.: J. Pharm. Sci., 64, (6), 901 (1975).
- (88) RITSCHER W.A., SIEGEL E.G., RING P.E.: Sci. Pharm., 43, (1), 11 (1975).
- (89) JIMBOW K., OBATA H., PATHAK M.A., FITZPATRICK T.B.: J. Invest. Dermatol., 62, 436 (1974).
- (90) CHOMAN B.R.: J. Soc. Cosmet. Chem., 11, 138 (1960).
- (91) RIMBAU V., FORM J.: Eur. J. Drug Metabol. Pharmacok., 4, 206 (1976).
- (92) WOODFORD R., BARRY B.W.: Brit. J. Dermatol., 91, 323 (1974).

- (93) MOORE-ROBINSON M., CHRISTIE G.: Brit. J. Dermatol., 82, (Suppl. 6), 86 (1970).
- (94) WHITEFIELD M., Mc KENZIE A.W.: Brit. J. Dermatol., 92, 585 (1975).
- (95) WILSON L.: Brit. J. Dermatol., 94, (Suppl. 12), 33 (1976).
- (96) WOODFORD R., BARRY B.W.: J. Pharm. Sci., 66, (1), 99 (1977).
- (97) FOUSSARD-BLANPIN O., DEVILLE M.: Anesth. Anal. Réan., 24, 131 (1967).
- (98) LAPIERRE CH.: Dermatologica, 109, (6), 345 (1954).
- (99) HANNUKSELA M., KOSA M., PIRILA V.: Cont. Derm., 2, 105 (1976).
- (100) COQUET B.: Bull. Techn. Gattefossé, n° 74, 106 (1973).
- (101) GEMMELL D.H.O., MORRISON J.C.: J. Pharm. Pharmacol., 10, 553 (1958).
- (102) PEDRAZZINI S.: Boll. Chim. Farm., 117, 19 (1978).
- (103) ZANOLO G., GIACCHETTI C., MONDINO A., SILVESTRI S., BIANCHI E., SEGRE G., GOMARASCA P.: Arzneim. Forsch./Drug Res., 31, (II), 1098 (1981).

- (104) FELDMANN R.J., MAIBACH H.I.: J. Invest. Dermatol., 52, 89 (1969).
- (105) DE LAVEAU P., FRIEDRICH-NOUE H.: Thérapie, 32, 563 (1977).
- (106) ZANOLO G., GIACCHETTI C., MONDINO A., SILVESTRI S., DE MARCH G., GOMARASCA P.: Boll. Chim. Farm., 119, 209 (1980).
- (107) LEON M.J.: "Aportación al estudio actualizado de la influencia de los excipientes sobre la biodisponibilidad de los preparados farmacéuticos de uso tópico". Tesis Doctoral, Univ. Sevilla. 1983.
- (108) NOGUEIRA PRISTA L., CORREIA A.: "Técnica Farmacéutica e Farmácia Galénica". Edt. Fundação Calouste Gulbenkian, Lisboa, 1973, Vol. II, págs 1712-1713.
- (109) DEL POZO A., SUÑE J.M.: El Farmacéutico, 25, 63 (1986).
- (110) DEL POZO A., SUÑE J.M.: Galénica Acta, 8, 7 (1955).
- (111) CEREZO A., SUÑE J.M.: Ars. Pharm., 8, 7 (1967).
- (112) MÚNZEL K., BÜCHI J., SCHULTZ O.E.: "Galenisches Praktikum". Edt. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft m.b.h., Stuttgart, Germany, 1959, pág. 531.
- (113) MOLLGAARD B., HOELGAARD A.: Acta Pharm. Suec., 20,



433 (1983).

- (114) LEON M.J., FAULI C.: Boll. Chim. Farm., 123, 512 (1984).
- (115) BRONAUGH R.L., STEWARD R.F.: J. Pharm. Sci., 74, (1), 64 (1985).
- (116) AIACHE J.M., AIACHE S., DARWICHE B.: Parf. Cosmet. Arom., 36, 61 (1980).
- (117) PAIRE M.: "Contribución à l' evaluation biopharmaceutique des preparations à usage dermatologique". Tesis Doctoral, Univ. Clermont-Ferrand, 1977.
- (118) DARWICHE B.: "Estudio de l' influence des caractères des émulsions sur la libération et la diffusion des principes actifs in-vitro". Tesis Doctoral, Univ. Clermont-Ferrand. 1979.
- (119) ESCOBAR M.J.: "Disponibilidad de Ketoprofeno en formas tópicas". Memoria de Licenciatura, Univ. Granada. 1987.