

UNIVERSIDAD DE GRANADA

FACULTAD DE FARMACIA

*Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica*

*Área de Farmacia y Tecnología Farmacéutica*

TESIS DOCTORAL



---

*Sistemas dispersos tópicos  
de lidocaína base en  
solución*

---

*Eva Blanca Eliche  
Granada, 2010*

Editor: Editorial de la Universidad de Granada  
Autor: Eva Blanca Eliche  
D.L.: GR 2918-2010  
ISBN: 978-84-693-2533-9



DRA. D<sup>a</sup> MARIA DOLORES CONTRERAS CLARAMONTE, PROFESORA  
DEL DEPARTAMENTO DE FARMACIA Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA DE  
LA UNIVERSIDAD DE GRANADA:

**CERTIFICA:**

Que el trabajo de investigación que se presenta en la siguiente Memoria, titulado  
**“Sistemas dispersos tópicos de lidocaína base en solución”**, ha sido realizado bajo mi  
dirección por la Lda. Eva Blanca Eliche y constituye su Tesis Doctoral.

Con esta fecha, autorizo su presentación ante la Comisión de Doctorado de la  
Universidad de Granada.

Granada, a quince de Marzo de 2010.

Fdo.: Dra. María Dolores Contreras Claramonte

La Doctoranda

Eva Blanca Eliche



*A mis padres*

*A mi hermana*

*A Juan*



---

<b>I. PARTE TEÓRICA.....</b>	<b>1</b>
I. 1. LA PIEL. VIAS DE PENETRACIÓN.....	3
I. 2. FACTORES QUE INTERVIENEN EN LA ABSORCIÓN CUTÁNEA.....	8
I.2.1. Factores fisiológicos.....	8
I.2.2. Factores Físico-Químicos.....	11
I. 3. LIBERACIÓN DEL FÁRMACO DE LA FORMA DE DOSIFICACIÓN.....	14
I.3.1. Modelización de la liberación. Cinética de cesión de Higuchi. ....	14
I.3.2. Modelización de permeación/absorción percutánea .....	18
I.3.3. Relación excipiente / absorción percutánea .....	20
I.4. SOLUBILIDAD .....	22
I.4.1. Parámetro de solubilidad.....	27
I.4.2. Otros parámetros de cohesión .....	30
I.4.3. Situación actual de la Teoría de las Soluciones Regulares, parámetro de solubilidad y parámetros de Hansen.....	32
I.4.4. Métodos para la determinación del parámetro de solubilidad.....	37
I.5. EMULSIONES FARMACÉUTICAS.....	38
I.6. REOLOGÍA .....	43
I.6.1. Viscosimetría.....	45
I.6.1.1. Viscosidad .....	45
I.6.1.2. Clasificación de fluidos. Curva de flujo o Reograma .....	46
I.6.1.3. Curvas de viscosidad.....	51
I.6.1.4. Descripciones matemáticas o modelado de las curvas de flujo .....	53
I.6.2. Viscoelasticidad .....	57
I.6.2.1. Método dinámico.....	59
I.6.2.2. Método estático .....	64
I.6.3. Aplicaciones del estudio reológico .....	65
I.7. LIDOCAÍNA.....	67
I.7. 1. Tipos.....	67
I.7. 2. Acciones farmacológicas.....	68
I.7. 3. Metabolización y farmacocinética. ....	68
I.7. 4. Toxicidad.....	69
I.7. 5. Indicaciones terapéuticas. ....	69
I.8. PEMULEN® .....	71

<b>II. OBJETO Y PLAN DE TRABAJO .....</b>	<b>77</b>
<b>III. MATERIALES Y MÉTODOS.....</b>	<b>81</b>
III.1. MATERIALES .....	83
III.2. METODOLOGÍA EXPERIMENTAL.....	91
III.2.1. CARACTERIZACIÓN DEL FÁRMACO.....	91
III.2.1.1. Differential Scanning Calorimeter (D.S.C.).....	91
III.2.1.2. Análisis espectrofotométrico .....	91
III.2.2. DETERMINACIÓN DE LA SOLUBILIDAD .....	91
III.2.3. ELABORACIÓN DE LAS FORMULACIONES.....	93
III.2.4. CARACTERIZACIÓN DE LAS FORMULACIONES .....	94
III.2.4.1. pH .....	94
III.2.4.2. Conductividad.....	95
III.2.4.3. Centrifugación .....	95
III.2.4.4. Desestabilización por adición de sales .....	96
III.2.4.5. Determinación del tamaño de gota .....	96
III.2.4.6. Ensayo extensibilidad.....	97
III.2.4.7. Estudio reológico.....	98
III.2.5. ENSAYO DE LIBERACIÓN DE FÁRMACO .....	100
<b>IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....</b>	<b>105</b>
IV.1. CARACTERIZACIÓN DEL FÁRMACO.....	107
IV.1.1. Differential Scanning Calorimeter (D.S.C.).....	107
IV.1.2. Análisis Espectrofotométrico .....	108
IV.2. DETERMINACIÓN DE LA SOLUBILIDAD .....	109
IV.2.1. Selección de los disolventes.....	109
IV.2.1.1. Parámetros de solubilidad total y de Hansen de los disolventes individuales.....	110
IV.2.1.2. Parámetros de solubilidad total y de Hansen de mezclas de disolventes .....	118
IV.2.2. Análisis cualitativo de los disolventes. ....	121
IV.2.2.1. Triangulo de solubilidad de Teas. ....	121
IV.2.2.2. Esfera de solubilidad de la lidocaína. ....	124
IV.2.2.3. Parámetro RED.....	125
IV.2.3. Estimación teórica de la solubilidad de la lidocaína en los disolventes	127
IV.2.4. Solubilidad experimental de la lidocaína. ....	130

---

IV.3. ELABORACIÓN DE LAS FORMULACIONES .....	141
IV.3.1. Observaciones previas.....	143
IV.3.2. Formulaciones definitivas.....	143
IV.4. CARACTERIZACIÓN DE LAS FORMULACIONES .....	149
IV.4.1. Caracterización macroscópica.....	149
IV.4.2. pH.....	150
IV.4.3. Conductividad .....	151
IV.4.4. Centrifugación.....	153
IV.4.5. Desestabilización por adición de sales .....	154
IV.4.6. Tamaño de gota y distribución.....	155
IV.4.7. Extensibilidad.....	168
IV.4.8. Estudio reológico.....	174
IV.4.8.1. Viscosimetría.....	174
IV.4.8.2. Ensayos oscilométricos dinámicos.....	225
IV.5. ESTUDIO DE LIBERACIÓN EN CÉLULAS DE FRANZ .....	245
<b>V. CONCLUSIONES .....</b>	<b>259</b>
<b>VI. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>265</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>293</b>
A. DETERMINACIÓN DE LA SOLUBILIDAD DE LA LIDOCAÍNA BASE EN DISOLVENTES DE INTERÉS DERMATOLÓGICO .....	295
A.I. Valores de $R_a$ para disolventes y mezclas.....	295
A.II. Valor de la solubilidad experimental y desviación estandar para cada disolvente y mezcla ensayada.....	296
B. TAMAÑO DE GOTA Y DISTRIBUCIÓN .....	297
B.I. Contrastes múltiples y detección de grupos homogéneos en el análisis de la variabilidad según el modelo lineal general.....	297
C. REOLOGÍA. ENSAYOS OSCILOMÉTRICOS DINÁMICOS.....	298
C.I. Ajuste de $G'$ en el barrido de frecuencias.....	298
D. ESTUDIO DE LIBERACIÓN EN CÉLULAS DE FRANZ.....	299
D.I. Valor medio de liberación respecto al tiempo y su desviación estándar..	299



# **I. PARTE TEÓRICA**



## **I. 1. LA PIEL. VÍAS DE PENETRACIÓN**

La piel es un órgano que recubre prácticamente todo el organismo humano, y debe considerarse como la frontera que separa nuestro medio interno del mundo exterior, ejerciendo de esta manera una función protectora frente a: microorganismos y sustancias químicas; determinadas formas de energía (luminosa, calorífica, entre otras), gracias a los receptores nerviosos que permiten recibir información del medio externo (Torralba, 1978, Walters, 2002); entre otras.

Estructuralmente, la piel consta de tres capas bien diferenciadas, la epidermis, la dermis y la hipodermis:

**1. Epidermis:** Es la capa mas externa. Por término medio tiene un espesor de 0.2 mm (Pons-Gimier y Parra-Juez, 1995), aunque depende de la parte del organismo que se considere, ya que es más delgada en los párpados y más gruesa en las plantas de los pies y manos. Está formada por varias capas de células (queratinocito) que están dispuestas unas encima de otras como ladrillos en una pared constituyendo una barrera impermeable para casi todas las sustancias. Se regenera cada dos meses y su función es mantener la piel hidratada, así como de protegernos de la radiación solar. Se halla constituida a su vez por diferentes estratos, que desde un nivel más superficial a más profundo son:

- *Estrato córneo:* formado por células muertas denominadas corneocitos. Se encuentra en constante descamación, aunque normalmente es un fenómeno no perceptible. Está presente en toda la extensión de la piel excepto en las mucosas.
- *Estrato o Capa granulosa:* constituida por elementos celulares aplanados que contienen gránulos de queratohialina. Estas células no poseen capacidad de dividirse, su única función es la síntesis o formación de queratina.

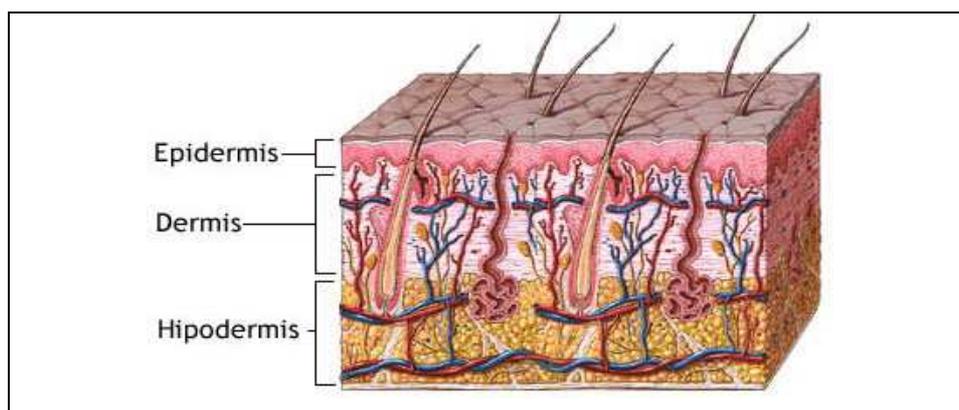
- *Estrato espinoso*: sus hileras de células se unen entre sí y con las de la capa basal constituyendo un sólido armazón.
- *Estrato basal*, donde se encuentran las células vivas que continuamente regeneran la epidermis, tienen una gran actividad. Está formada por una sola capa de células. Aquí se encuentran los melanocitos y células del sistema inmunológico (células de Langerhans). Aunque el grueso de las terminaciones nerviosas se encuentran en la dermis, hasta esta capa llegan algunas de ellas de carácter sensitivo

**2. Dermis:** Es la capa más gruesa, unos 4 mm. Se divide en tres zonas, aunque no se trata de capas de células superpuestas, sino de un complicado sistema de fibras entrelazadas, embebidas de una sustancia denominada “*sustancia fundamental*” (proteínas, electrolitos, glucosa y agua), en la que se sitúan una extensa variedad de tipos de células. Las zonas reciben los siguientes nombres: *dermis papilar*, *dermis reticular* y *dermis profunda*. A esta capa llegan los anejos cutáneos: *córneos* (pelos y uñas) y *glandulares* (glándulas sebáceas y glándulas sudoríparas). También se localizan aquí los vasos sanguíneos que irrigan la piel y las terminaciones nerviosas.

El armazón de la dermis está constituido por *fibras de colágeno*, *fibras de elastina* y *fibras de reticulina*, que dan lugar a la tersura, elasticidad y flexibilidad de la piel.

Existen además distintas células del sistema inmunológico como linfocitos, macrófagos, eosinófilos y mastocitos.

**3. Hipodermis:** Es la capa más profunda de la piel, constituida por gran número de adipocitos dispuestos en lóbulos y separados entre sí por trabéculas (haces de fibras de colágeno y elastina). Esta capa proporciona amortiguación y aislamiento térmico debido a la alta actividad metabólica de la grasa.



**Figura 1:** Corte transversal de la piel.

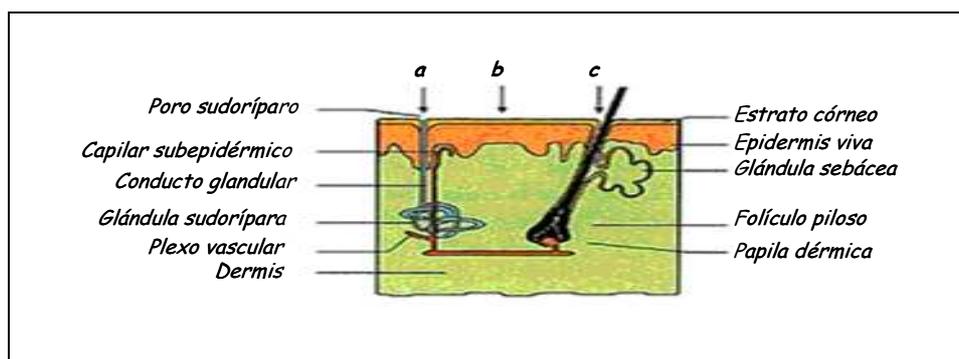
### **Vías de penetración de fármacos a través de la piel.**

La piel constituye una barrera muy selectiva al paso de sustancias externas. El principal responsable de este control es la epidermis, y dentro de esta, el estrato córneo (Barry, 1983; Walters, 2002). El paso de las moléculas a través de la piel depende de la naturaleza de la sustancia, del coeficiente de reparto vehículo-piel y del coeficiente de difusión de las sustancias que penetrarán (Morimoto y cols., 1994; Handraft, 2004).

El principal obstáculo que se encuentra el fármaco para penetrar a través de la piel son las características de barrera del estrato córneo, que están originadas por la geometría de la estructura interna de los corneocitos y por la resistencia a la difusión de la estructura lipídica extracelular (Lee y cols., 1997; Handraft, 2001).

En la administración tópica de una sustancia, esta puede alcanzar los capilares sanguíneos de la dermis a través de dos rutas fundamentales:

- *Transepidérmica*, es decir a través del estrato córneo. Bien de manera intercelular o bien intracelular.
- *Transpendicular* que engloba a su vez dos vías: transfolicular y transudodípara.



**Figura 2:** Vías de penetración de los fármacos a través de la piel: (a)transudorípara; (b)transepidérmica; (c)transfolicular.

### ▪ **Vía transepidérmica.**

Es la vía mayoritaria de paso para fármacos. Las moléculas polares y no polares pasan a través del estrato córneo por difusión pasiva utilizando dos microvías: intracelular e intercelular.

- *Intracelular:* Las sustancias, en función de su polaridad, difunden a través del estrato córneo por mecanismos moleculares diferentes. Este estrato se hidrata, acumula el agua cerca de la superficie de los filamentos de las proteínas y es a través de dicho agua inmovilizada por donde las moléculas polares pueden pasar a través de la piel. En el caso de las no polares, se disuelven y difunden a través de la matriz lipídica intracelular que existe entre los filamentos de las proteínas, fundamentalmente, a través de los triglicéridos (Scheuplein, 1967). La energía de activación de las moléculas no polares es algo más baja que la difusión de las moléculas polares (Idson, 1975).
- *Intercelular:* Es una vía bastante tortuosa. Según los estudios realizados, se cree, que a pesar de que esta es la mayor barrera que se encuentran los fármacos en su paso a través de la piel. Es la vía de penetración que siguen la mayoría de los fármacos de carácter lipófilo para acceder a capas más profundas de la epidermis (Stoughton, 1989; Hadgraft, 1996). La difusión del principio activo se realiza por los canales lipídicos que hay entre las células del estrato córneo.

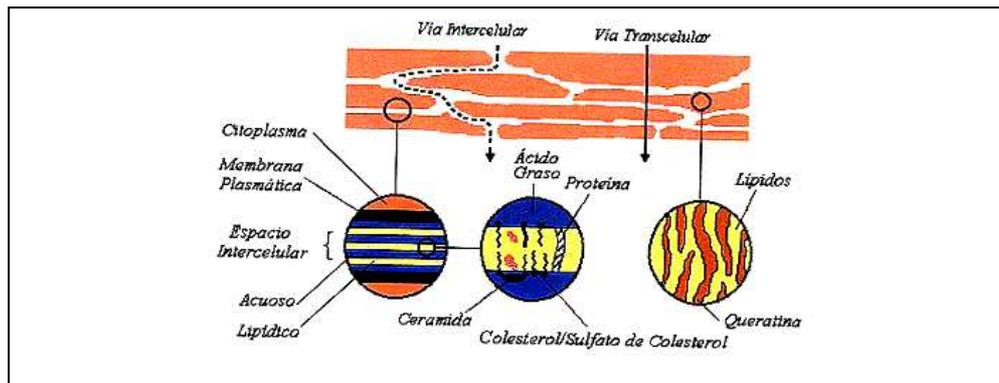


Figura 3: Vías de penetración a través de la epidermis.

### ▪ Vía transpendicular.

En determinados momentos de la historia la absorción por vía transpendicular (transfoliolar y transudodípica) ha contado con gran número de defensores, posteriormente se ha puesto en entre dicho; actualmente se defienden ambas teorías.

Tanto las glándulas sudoríparas como los folículos pilosos tienen una escasa contribución en el paso de fármacos a través de la piel, a pesar de que en el caso de los folículos pilosos se les atribuye un importante papel en la entrada de estos. Una de las razones por las que se llegó a la conclusión de su escasa participación fue debido a que el porcentaje de superficie que ocupan las vías transfoliolar y transebácea no supera el 1% de la superficie total de la piel.

- *Vía transfoliolar*: Junto con la vía transepidérmica, esta es la principal vía de penetración de fármaco, aunque por lo dicho anteriormente tiene predominio la primera. Esta vía tiene un importante papel al principio de la aplicación de la preparación tópica, hasta que se establece el gradiente de concentración constante, momento en que toma prevalencia la vía transepidérmica (Idson, 1975; Hadgraft, 1996).

Este sistema está formado por el pelo y la glándula sebácea. Ciertos fármacos bastante lipófilos, al disolverse en el sebo, son capaces de superar esa barrera, viendo favorecida su absorción percutánea a través de la glándula. Por esta vía se absorben sustancias que tienen un alto coeficiente de reparto, son solubles en el sebo. En ciertas circunstancias también es

posible que difundan moléculas que se pueden acumular en los folículos pilosos (Hadgraft, 1996)

- *Vía transudorípara*: Es la menos importante de las vías. Según ciertos estudios, se cree que la difusión por esta vía sigue el modelo de “difusión por poros” (Idson, 1975).

A través de ese conducto pueden acceder a la dermis sustancias de carácter polar, hidrófilas de bajo peso molecular y que sean solubles en el sudor; así pueden llegar a la base de la glándula sudorípara, que al no estar queratinizada, no ofrece ninguna resistencia y se producirá la absorción del compuesto. También, como en el caso anterior, al existir poca cantidad de glándulas sudoríparas, en comparación con la superficie que ocupan los corneocitos, esta ruta de acceso de las sustancias a la piel tampoco es significativa.

Tanto la ruta transfolicular como la transudorípara pueden ser las más importantes para la absorción de iones y para las moléculas muy polares, que normalmente tienen permeabilidad baja a través del estrato córneo (Williams y Barry, 1992).

## ***I. 2. FACTORES QUE INTERVIENEN EN LA ABSORCIÓN CUTÁNEA***

La introducción en terapéutica de los sistemas transdérmicos, destinados a obtener efectos sistémicos desde administraciones sobre la piel, ha aumentado el conocimiento de los factores que intervienen en la absorción percutánea. Para facilitar su estudio se agrupan en factores fisiológicos y factores físico-químicos.

### **I.2.1. Factores fisiológicos.**

- *Lugar de aplicación*: Según la zona del cuerpo considerada, la capa de queratina es más o menos gruesa y los folículos pilosos más o menos numerosos (Rougier y cols, 1986; Walters, 2002), por lo que hay que indicar en qué

condiciones se realizan los estudios de penetración cutánea (Gibaldi, 1991; Weigmann y cols. 1999). Según Barry (1988), la difusión decrece en el siguiente orden: plantas de los pies, palmas y dorsos de las manos, escroto y postauricular, axilas y cuero cabelludo, brazo, pierna y tronco. Harms y Saurat (1992) modifican el orden anterior en el siguiente sentido: bóveda plantar, tobillo, palma, antebrazo (cara anterior), dorso de la mano, cuero cabelludo, hueco axilar, frente, ángulo mandibular y escroto.

- *Estado de la piel, integridad del estrato córneo:* Cuando la piel está dañada en mayor o menor medida, no realiza su función de barrera protectora (Osborne y Amann, 1990). En estos casos la absorción percutánea se incrementa (Bronough, y Steward, 1985; Filon y cols, 2009). Tanojo y Maibach (2001) proponen dividir los estudios de permeación/absorción en función del estado de la piel en tres grupos: sobre piel sana, piel enferma y piel comprometida. Meingassner y cols. (2005) recurren a estudios de la permeación del pimecrolimus en diferentes estados de la piel para comprobar su eficacia.

- *Edad:* En recién nacidos de menos de 35 semanas de gestación, el estrato corneo está poco desarrollado, la epidermis es muy delgada y el tejido subcutáneo no está completamente desarrollado; la permeabilidad de la piel es muy elevada, originando problemas relacionados con la pérdida de fluidos, electrolitos, termorregulación e infecciones (Chiou y Blume-Peytavi, 2004). Debe evitarse fármacos tópicos muy absorbibles que puedan ocasionar efectos indeseables (Spray y Siegfried, 2000). A las dos o tres semanas de edad, la piel del recién nacido está desarrollada y es muy delgada. El riesgo de toxicidad permanece por modificaciones farmacocinéticas del fármaco.

En geriatría, la absorción percutánea respecto al adulto joven es impredecible debido a las modificaciones que la edad originan sobre la piel (Wiechers, 1989). Por una parte es previsible el aumento en la permeabilidad de la piel por la disminución del grosor epidérmico y simultáneamente la disminución del flujo sanguíneo y linfático a través del tejido conectivo disminuyendo la velocidad de absorción. Kaestli y cols (2008), han demostrado que no existen diferencias significativas en los niveles plasmáticos originados

por algunos sistemas transdérmicos en pacientes geriátricos respecto a las del adulto y concluyen que la necesidad de ajustar la dosis en pacientes geriátricos es debido al compromiso de otras funciones orgánicas que modifican las características farmacocinética o farmacodinámica.

- *Hidratación del estrato córneo y modo de aplicación:* Es uno de los factores más influyentes, una piel hidratada tiene aumentada, en gran medida, su tasa de penetración.

Sustancia o cubiertas oclusiva, hidratan el estrato corneo de 5-15% puede llegar hasta 50% de hidratación incrementándose la permeabilidad cuatro o cinco veces. El mecanismo de la hidratación consiste en aumentar el tamaño del poro, lo que provoca una alteración física del tejido, y un cambio en los coeficientes de difusión y de actividad del penetrante (Idson, 1975; Hua y cols., 2002). Podemos modificar la hidratación del estrato córneo mediante los excipientes, ya que los de carácter hidrófobo pueden ser oclusivos, lo que va a mantener muy húmeda la piel (Zhai y Maibach, 2001; Ting y cols. 2004; Pellanda y cols. 2007); mientras que los de carácter higroscópico pueden presentar el inconveniente de resecar en exceso la piel.

El modo de aplicación también puede incrementar la penetración del fármaco, existen diferentes formas de aplicar la preparación: simple extensión, con fricción, masaje, en capas de distinto grosor, diferentes psologías, aplicación seguida de la colocación de una venda o apósito (Walters, 2002; Ting y cols. 2004)

En la última década se incrementa la absorción de fármacos empleando técnicas de *iontophoresis, electroporation and microneedles* (Bounoure y cols., 2008; Dixit y cols., 2007; Escobar-Chavez y cols., 2009; Prausnitz, 2004; Ito y cols., 2006)

- *Efecto de la circulación sanguínea:* En teoría, cambios en la circulación periférica puede afectar a la absorción percutánea debido a que se produce un cambio en el gradiente de la concentración de la sustancia (Roberts y cols.,

2004). La vasoconstricción retarda la penetración de los esteroides (Idson, 1975), en cambio, la vasodilatación reduce su tiempo de penetración (Barry, 1988).

- *Relación dosis-respuesta*: En diversos estudios se ha demostrado que aplicaciones múltiples de hidrocortisona incrementan su absorción y biodisponibilidad (Melendres y col., 1990; Wester y Maibach, 1992).

- *Raza*: También se ha demostrado que existe influencia de la raza, siendo mayor la absorción en personas de raza blanca, que en personas de raza negra. Estas diferencias, son atribuidos a factores como diferencias en la cohesión en los corneocitos o velocidad en la descamación (incrementada en la raza blanca) (Andersen y Maibach, 1979); Berardesca y cols. (1998) la atribuyen a las pequeñas diferencias en el pH de la piel y Mangelsdorf y cols (2006) a diferencias en la densidad de los folículos pilosos.

- *Metabolismo de la piel*: Algunas sustancias se metabolizan en la piel, como es el caso de la progesterona (Mauvais-Jarvis, 1969) y del Acetato de 21-pregnisolona. (Kao y Carver, 1990).

### **I.2.2. Factores Físico-Químicos.**

- *Fármaco*: Berner y Cooper (1987) recomiendan que al menos para obtener sistemas transdérmicos adecuados los fármacos deben cumplir las siguientes condiciones con respecto a sus características físico-químicas:

- a. Peso Molecular menor de 500 Dalton, el incremento en el Peso molecular disminuye la velocidad de absorción, así un incremento de 100 Dalton disminuye la absorción por un factor de 5.

- b. La temperatura de fusión menor de 200 °C; incrementos de 100 °C en este parámetro, disminuye la absorción por un factor de 10.

c. Grupos formadores de puentes de hidrógeno menor de 2.

d. Lipofilia media-alta.

Flynn (1985) demostró que la absorción epidérmica está relacionada con la lipofilia del fármaco, determinada esta por el coeficiente de partición octanol/agua ( $\log P$ ). Para fármacos con  $\log P < 2$ , se observan relaciones directas entre la absorción y el  $\log P$ . Para fármacos con  $\log P > 3$ , la penetración puede disminuir al incrementarse la lipofilia del fármaco ( $\log P$ ). Czerwinski y cols. (2006) lo atribuyen a la restricción parcial de la transferencia del fármaco desde el estrato corneo a la epidermis viva (Hadgraft y Valenta, 2000). Billich y cols. (2004) han puesto de manifiesto en estudios comparativos de penetración/permeación/ absorción percutánea entre pimecrolimus (muy lipofílico,  $\log P$  elevado), tacrolimus y 3 corticoides (menos lipofílicos que el primero,  $\log P$  menor) que la penetración/permeación y absorción del pimecrolimus es menor que los menos lipofílicos.

Con el objetivo de determinar la toxicidad de disolventes en el hombre, Ursin y cols. (1995) estudian la relación permeabilidad de la piel/ solubilidad del disolvente expresada esta última como parámetro de solubilidad, llegando a la conclusión que disolventes con parámetros de solubilidad de Hansen de  $\delta d = 17,6 \text{ MPa}^{1/2}$ ,  $\delta p = 12,5 \text{ MPa}^{1/2}$ ,  $\delta h = 11,0 \text{ MPa}^{1/2}$ , producen permeabilidades rápidas de la piel.

También influye el  $pK_a$  de la molécula por la incidencia sobre el grado de ionización del fármaco sobre la penetración/absorción; para fármacos ionizados a pH de la piel, Dimas y cols. (2004) proponen incrementar la absorción formando *pares iónicos*.

Además el fármaco debe ser potente, no producir irritación directa sobre la piel y no estimular reacciones inmunológicas (Berner y Cooper, 1987).

- *Concentración de fármaco:* En general, según la ley de Fick, la cantidad de sustancia que es capaz de absorberse a través de la piel, en unidad de tiempo y superficie, son proporcionales a la concentración del mismo en el vehículo (Woolfson y col, 1988). Sin embargo la ley de Fick no se cumple siempre, porque cuando la concentración del penetrante es muy elevada produce modificaciones en la membrana, o modifica el coeficiente de reparto entre el vehículo y la barrera cutánea. Como se ha demostrado al estudiar la absorción percutánea de soluciones acuosas diluidas de butanol. Se ha visto que el flujo va incrementándose a medida que aumenta la concentración de butanol, hasta que se llega a un límite, a partir del cual, las cantidades absorbidas, son mayores que lo que predice la ley de difusión. Ello se debería a la adsorción de la sustancia penetrante en el estrato córneo, cuando esta se aplica en concentraciones elevadas, lo que provoca una expansión de los corneocitos que favorece la difusión.

Para una concentración de fármaco, la máxima absorción se obtiene cuando el fármaco presenta la máxima actividad termodinámica en el vehículo que lo contiene (Watkinson y cols 2009).

- *Vehículo:* Como mínimo se debe de buscar un vehículo que sea compatible con la piel; que deposite el fármaco en el lugar donde debe absorberse (estrato córneo), en las condiciones óptimas para que la absorción tenga lugar, de forma que esta dependa únicamente de las características físico-químicas del propio fármaco. Si vamos mas allá, con el vehículo se puede modificar el grado de penetración del fármaco (Hadgraft y cols, 2003), en función de que este se encuentre o no a saturación, factor que va a incidir sobre el gradiente que se establezca entre las primeras y últimas capas del estrato córneo (Moser y cols., 2001).

También, el vehículo puede interaccionar con los componentes de la membrana (Hadgraft, 2001; Otto y cols. 2008) modificando su viscosidad y la ordenación de sus constituyentes por incluir entre sus componentes “sustancias incrementadoras de la penetración” (Wiechers, 1989; Sinha y Kaur, 2000) o modificando la solubilidad del penetrante en la piel (Hadgraft, 1999); o bien

puede ejercer su influencia, indirectamente, desarrollando un efecto oclusivo que incrementará el grado de hidratación del estrato córneo, como ya se ha comentado, o un incremento de la temperatura en el tejido cutáneo (Cross y cols., 2001).

A las técnicas para incrementar la absorción a través de la piel se ha unido la nanotecnología, mediante la disminución del tamaño de gota de la fase oleosa en las emulsiones (microemulsiones) o incorporando el fármaco en un sistema vehicular como liposomas, niosomas, nano y microcápsulas.

### ***1.3. LIBERACIÓN DEL FÁRMACO DE LA FORMA DE DOSIFICACIÓN***

El fármaco se libera de la forma de dosificación que lo contiene por difusión pasiva. Para su estudio se aplican conceptos teóricos derivados de las leyes de la cinética de difusión de Fick, aplicadas las condiciones límites impuestas por el sistema

#### **I.3.1. Modelización de la liberación. Cinética de cesión de Higuchi.**

En los estudios de cinética de cesión se aplican los modelos de Fick, Higuchi y Peppas. El más utilizado es el de Higuchi, estrechamente relacionado con el de Fick como se demuestra a continuación (Barry, 1987).

**a. Suspensiones.** La liberación de fármaco desde una formulación suspensión es un proceso complejo (Addicks y cols. 1990) en la que está involucrado la disolución de las partículas sólidas de fármaco en la fase líquida del vehículo, caracterizado por el coeficiente de disolución y la difusión del fármaco disuelto en el vehículo, generalmente heterogéneo. Es descrito por el coeficiente de difusión.

De todos los modelos matemáticos propuestos para describir la liberación de fármacos en estos sistemas, el más utilizado es el modelo propuesto por Higuchi en 1961 (Higuchi, 1961). En este modelo se considera que una fracción de fármaco se encuentra disuelto ( $C_s$ ), homogéneamente distribuido en la matriz y difunde a través de ella, y otra fracción de fármaco se encuentra en estado sólido y homogéneamente

distribuido en la matriz y se solubiliza en ella en función de la liberación del fármaco. Para el desarrollo de este modelo, Higuchi toma como base la primera ley de Fick, expresada de la siguiente forma:

$$\frac{dM}{Sdt} = \frac{dQ}{dt} = \frac{DxC_s}{h} \quad (\text{Ec. 1})$$

donde:

$dQ/dt$ : velocidad de liberación del fármaco por unidad de área expuesta de la matriz

Higuchi, considerando que la distribución del fármaco en la capa de difusión disminuye de forma lineal entre  $C_s$  y 0 (condiciones “sink”), calcula la cantidad infinitesimal liberada ( $dQ$ ) cuando la capa límite de separación se traslada una distancia ( $dh$ ) mediante la siguiente expresión:

$$dQ = A \cdot dh - \frac{1}{2}(C_s dh) \quad (\text{Ec. 2})$$

donde:

$C_s$ : solubilidad o la concentración a saturación del principio activo

$A$ : concentración total (cantidad por unidad de volumen), disuelta y sin disolver, del principio activo.

Sustituyendo el valor de  $dQ$  en la ecuación (Ec. 1), obtenemos:

$$\left( A - \frac{1}{2}C_s \right) dh = \frac{DC_s}{h} dt \quad (\text{Ec. 3})$$

y por integración:

$$t = \frac{2A - C_s}{4DC_s} h^2 + C \quad (\text{Ec. 4})$$

Expresión que relaciona el espesor de la capa de difusión (h) con el tiempo durante el cual se está produciendo la cesión del fármaco. El valor de la constante (C) se puede calcular a tiempo cero en el que h es también cero. Finalmente despejando h resulta la siguiente expresión:

$$h = \sqrt{\frac{4DC_s t}{2A - C_s}} \quad (\text{Ec. 5})$$

El cálculo de la cantidad de fármaco liberado (Q) hasta tiempo t, se obtiene por integración de la ecuación (Ec. 2):

$$Q = hA - \frac{1}{2}(hC_s) \quad (\text{Ec. 6})$$

Sustituyendo la ecuación (Ec. 5) en la (Ec. 6) obtenemos la clásica ecuación de Higuchi aplicable al estudio de liberación de fármacos en sistemas suspensión:

$$Q = \sqrt{D(2A - C_s)C_s t} \quad (\text{Ec. 7})$$

Como normalmente  $A \gg C_s$  la ecuación (Ec. 6) se reduce a la siguiente expresión:

$$Q = \sqrt{2ADC_s t} \quad (\text{Ec. 8})$$

Esta aproximación permite establecer que la cesión va a depender, directamente de la solubilidad del soluto en el vehículo ( $C_s$ ), así como de la concentración del mismo en el sistema (A).

Esta ecuación ha sido empleada por Bunge (1998), Hanh y cols. (2000), entre otros para estudiar la liberación de fármacos desde formas semisólidas

**b. Soluciones.** En los sistemas en los que el fármaco se encuentra en solución, la liberación más sencilla que en los sistemas suspensión. Higuchi (Higuchi, 1960) deduce la siguiente ecuación:

$$Q = hC_0 \left( 1 - \frac{8}{\pi^2} \sum_{m=0}^{\infty} \left( \frac{1}{(2m+1)^2} e^{-\left( \frac{D_v(2m+1)^2 \pi^2 t}{4h^2} \right)} \right) \right) \quad (\text{Ec. 9})$$

donde:

Q: Cantidad de fármaco liberado por unidad de área en la que se ha aplicado la preparación h: grosor de la capa.

$C_0$ : Concentración inicial de fármaco en el sistema.

$D_v$ : Coeficiente de difusión del fármaco en el sistema.

t: tiempo transcurrido desde la aplicación.

m: integrador, varía de 0 a infinito ( $\infty$ ).

La ecuación (Ec. 9) es derivada de la ley de Fick, en la que se asumen ciertas condiciones:

- 1) solo difunde un tipo de moléculas.
- 2)  $D_v$ , es constante con respecto al tiempo y posición del fármaco en la capa de pomada.

3) El fármaco cuando alcanza el receptor es rápidamente eliminado por la solución receptora, que se mantiene en concentración cero, durante todo el ensayo.

Cuando el porcentaje de fármaco liberado desde el vehículo, es menor del 30 %, la ecuación (Ec. 9) se simplifica en:

$$Q = 2C_0 \left( \frac{D_v t}{\pi} \right)^{1/2} \quad (\text{Ec. 10})$$

donde:

Q= cantidad de fármaco liberada por unidad de superficie (mg/cm<sup>2</sup>).

C<sub>0</sub>=concentración del fármaco (mg/cm<sup>3</sup>).

D<sub>v</sub>=coeficiente de difusión del fármaco (cm<sup>2</sup>/s).

t= tiempo (s).

De acuerdo con dicha ecuación (Ec. 10), los factores físico-químicos fundamentales que rigen la velocidad de liberación del preparado son el coeficiente de difusión del fármaco en el excipiente (D<sub>v</sub>) y la concentración de fármaco disuelto en el vehículo (C<sub>0</sub>).

### **I.3.2. Modelización de permeación/absorción percutánea**

Aunque en esta memoria no se incluyen ensayos en piel, incluimos brevemente algunas notas sobre dicho proceso.

El transporte de moléculas a través del estrato córneo puede ser expresado por la primera ley de Fick:

$$J = \frac{D \cdot K \cdot \Delta C}{L} \quad (\text{Ec. 11})$$

donde:

$J$  = flujo del fármaco ( $\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{s}$ )

$K$  = coeficiente de partición ó coeficiente de reparto entre el estrato córneo y el vehículo del fármaco

$D$  = coeficiente de difusión del fármaco en el estrato córneo o membrana ( $\text{cm}^2/\text{s}$ )

$\Delta C$  = diferencia de concentración a través de la membrana ( $\text{g}/\text{cm}^3$ )

$L$  = grosor del estrato córneo o de la membrana (cm)

El flujo del fármaco ( $J$ ) se expresa por unidad de área de la piel, lo que significa que la cantidad de fármaco que difunde a través de la piel por unidad de tiempo depende del área en la que se aplica la preparación tópica (Brown y Langer, 1988; Morimoto y cols., 1994; Hadgraft, 1996).

Además, según la ecuación (Ec. 11), las características del soluto que principalmente influyen sobre la velocidad de permeación son su reparto ( $K$ ) y su difusión ( $D$ ) a través de la membrana o estrato córneo. El producto de los dos coeficientes que cuantifican estas propiedades por unidad de espacio recorrido ( $L$ ) se define como *coeficiente de permeabilidad* ( $K_p$ )

$$K_p = \frac{DK}{L} \quad (\text{Ec. 12})$$

$K_p$  generalmente se obtiene en estudios in-vitro en membranas de estrato corneo aislado. En estos casos  $K_p$ , constituye un valor aparente, ya que no representa la verdadera velocidad de las moléculas de fármaco a través de una membrana heterogénea como son los diferentes estratos de piel (Doménech y cols., 1998).

Sobre  $K_p$  influye especialmente el tamaño y la polaridad del fármaco. Guy (1995) corroboró dicha afirmación midiendo los coeficientes de permeabilidad de una serie de compuestos y comprobó la correlación con propiedades fisicoquímicas tales como el coeficiente de reparto (octanol/agua) y el tamaño molecular. Las correlaciones

que se obtienen se emplearon posteriormente para predecir  $K_p$  de otros compuestos de la misma familia, con estructuras semejantes, obteniendo resultados concordantes.

El flujo ( $J$ ) de sustancias a través del estrato córneo está relacionado, con el gradiente de concentración y se atribuye a su difusión pasiva. Compuestos altamente lipofílicos y con bajo peso molecular, tienen mayor flujo a través del estrato córneo. La alta lipofilia del fármaco hace que éste difunda rápidamente a través de los lípidos “cemento”. Los compuestos hidrofílicos polares tienen menor flujo, ya que en su caso, la principal barrera son las capas lipídicas externas del estrato córneo. (Berti y Lipsky, 1995).

Según la ley de Fick existe relación directa entre gradiente de concentración y flujo. Esta relación solo se observa en sistemas ideales y solo excepcionalmente en los reales (en la práctica clínica) debido a la dependencia que existe entre  $K$  (coeficiente de partición) y la concentración, por ello dicha ecuación (*Ec. 11*) se expresan más correctamente en términos de potencial químico de difusión, en lugar de concentración lo que permitió que Higuchi (1960), reformulase la ecuación *Ec. 11* en los siguientes términos:

$$J = \frac{a_v}{\gamma_p} \frac{D_p}{h} \quad (\text{Ec. 13})$$

donde:

$a_v$ , representa la actividad termodinámica del fármaco en el excipiente

$\gamma_p$ , el coeficiente de actividad termodinámica del fármaco en la membrana epidérmica.

### **I.3.3. Relación excipiente / absorción percutánea**

Tal como se ha expuesto anteriormente, las características físico-químicas del fármaco, tales como lipofilia, Peso molecular, grado de ionización y otras, son determinantes para que un fármaco se absorba a través de la piel, y la velocidad de

absorción (J) (*Ec. 13*) depende del D (coeficiente de difusión del fármaco en la piel y  $a_v$  (coeficiente de difusión del fármaco en el vehículo). Ambos factores pueden ser modificados por el vehículo ya que son frecuentes las interacciones que pueden establecerse entre el fármaco y el vehículo, fármaco y la piel, vehículo y piel.

Hoy es admitida la ausencia de vehículos universales. El vehículo puede establecer interacciones con el fármaco y con la piel y cada fármaco y concentración puede necesitar el diseño cuidadoso del vehículo, que a su vez, suele ser complejo. Llegados a este extremo, y para incrementar la penetración epidérmica, algunos conceptos generales son admitidos:

- máxima actividad termodinámica del fármaco en el vehículo
- sobresaturación
- incorporar incrementadores de la permeación

Así, Hadgraft, (1996) demostró que más que la concentración de fármaco en el preparado, debería tenerse en cuenta la actividad termodinámica del fármaco en el excipiente, y esta es máxima cuando la concentración se incrementa al límite de su solubilidad (saturación) y aún más si el fármaco se encuentra a sobresaturación. Pellett y col. (1994) demostraron que la absorción percutánea de algunos fármacos se incrementaba en proporción directa con el grado de sobresaturación de los sistemas. Estos sistemas tienen el inconveniente de ser muy inestables por cristalización del fármaco, solo impedida en algunos casos (Handgraft, 1996) por adición de un polímero (Coldman y cols., 1969).

La actividad termodinámica de un fármaco depende de su solubilidad en el excipiente, siendo interesante conocer en estudios de formulación este parámetro.

El método de sobresaturación de los sistemas (Pellet y cols., 2003) es una de las líneas actuales empleadas para incrementar la absorción percutánea de un fármaco (Kondo, y cols., 1987; Marks y cols., 1992; Davis y Hadgraft, 1993; Finnin y Morgan,

1999; Iervolino y cols., 2000; Raghaven y cols., 2000; Kalia y cols., 2001; Raghaven y cols., 2001; Reid y cols., 2009).

#### **I.4. SOLUBILIDAD**

Termodinámicamente, el proceso de disolución se caracteriza porque la variación de energía libre del proceso ( $\Delta_m G$ ) es negativa.  $\Delta_m G$  es definida por:

$$\Delta_m G = \Delta_m H - T\Delta_m S \quad (\text{Ec. 14})$$

donde:

$\Delta_m H$ : variación de la entalpía

$T\Delta_m S$ : componente entrópico

Se define como **solución ideal**, aquella que cumple la Ley de Raoult en todo el intervalo de concentraciones. Para ello es necesario que las interacciones soluto-soluto y disolvente-disolvente sean equivalentes a las interacciones soluto-disolvente. Se caracteriza porque la contribución entálpica al proceso es cero, no existe variación de volumen en la mezcla con respecto a la suma de los volúmenes de los componentes individuales y el proceso se realiza a expensas de la contribución entrópica.

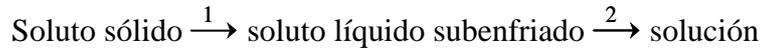
La actividad termodinámica del soluto ( $a_2$ ) en todo el intervalo de concentraciones, es igual a su solubilidad, expresada ésta en fracción molar ( $X_2$ )

$$a_2 = X_2 \quad (\text{Ec. 15})$$

Si el soluto es un líquido, en todos aquellos sistemas con los que forme una solución ideal, será miscible y la solubilidad del mismo expresada en fracción molar ( $X_2$ ) será igual a la unidad, es decir:

$$-\log(X_2)^{ideal} = 0 \quad (\text{Ec. 16})$$

Si el soluto es sólido, a la temperatura de estudio, el proceso de disolución puede considerarse como la suma de dos etapas:



La segunda etapa se considera un proceso ideal donde:

$$\Delta_m G_2 = R.T.\ln X_2 \quad (\text{Ec. 17})$$

En la primera etapa, el cambio de energía libre puede calcularse integrando  $(\Delta \partial G / \partial T)_P$  desde la temperatura de fusión del soluto,  $T_F$ , a la temperatura de estudio,  $T$ . Si asumimos que los cambios de entalpía y entropía son constantes en dicho intervalo de temperatura, el cambio de energía libre en dicha etapa, puede expresarse:

$$\Delta_m G_1 = \Delta H_F \left( \frac{T_F - T}{T_F} \right) \quad (\text{Ec. 18})$$

y el cambio de energía libre total en el sistema, es:

$$\Delta G_m = \Delta H_F \left( \frac{T_F - T}{T_F} \right) + R.T.\ln X_2 \quad (\text{Ec. 19})$$

En soluciones ideales, el sólido en equilibrio con su solución ideal, el termino  $\Delta_m G = 0$ . La solubilidad ideal, tomando como referencia el soluto líquido subenfriado, puede expresarse:

$$\log X_2^{ideal} = \frac{-\Delta H_F}{2,303.R.T} \left( \frac{T_F - T}{T_F} \right) \quad (\text{Ec. 20})$$

donde:

$X_2^{ideal}$  = solubilidad ideal del soluto, expresada en fracción molar

$\Delta H_F$  = Calor molar de fusión del soluto

La solubilidad ideal depende exclusivamente de las propiedades del soluto sin influir las propiedades del solvente. En principio este valor es constante y solo depende de la temperatura.

Las soluciones ideales son inexistentes y solo sirven para explicar el comportamiento de las soluciones reales, en términos de las desviaciones presentadas por estas respecto al comportamiento ideal. Estas desviaciones son debidas principalmente a interacciones intermoleculares soluto-solvente o solvente-solvente y a efectos volumétricos (Martinez, 2005).

Prácticamente todos los solutos que se emplean en farmacia, presentan solubilidades diferentes a las ideales y constituyen las **soluciones reales**. Caracterizadas por que el valor de actividad termodinámica del soluto ( $a_2$ ) es diferente a su solubilidad ( $X_2$ ). Ambos valores se relacionan mediante el coeficiente de actividad termodinámica ( $\gamma_2$ ):

$$a_2 = X_2 \cdot \gamma_2 \quad (Ec. 21)$$

Donde:

$$\gamma_2 = W_{22} + W_{11} + 2W_{12} \quad (Ec. 22)$$

El coeficiente de actividad termodinámica ( $\gamma_2$ ), refleja la suma del trabajo necesaria para separar una molécula del soluto desde el resto de las moléculas de soluto que la rodean ( $W_{22}$ ); el que se precisa para crear una cavidad entre las moléculas del disolvente ( $W_{11}$ ) y el consumido en la inserción de las moléculas del soluto en la cavidad del disolvente, más otro adicional debido al acoplamiento de ellas ( $2W_{12}$ ). Este último, refleja el grado de interacción de las moléculas del soluto y disolvente, valor impredecible “a priori” en las soluciones reales.

Un tipo de soluciones reales son las **soluciones regulares** definidas por Hildebrand en 1950.

Según Hildebrand (Barton, 1973): “Una solución regular es aquella en la que no se producen cambios de entropía ni de volumen, cuando una pequeña cantidad de uno de sus componentes, es transferido a ella desde una solución ideal de igual composición”.

Una solución regular, es aquella que a pesar de tener **entalpía real** de formación presenta **entropía ideal** de formación. Solo puede existir si persiste la distribución al azar de moléculas, aún en presencia de interacciones específicas soluto-disolvente.

En dichas soluciones, los términos  $W_{11}$  y  $W_{22}$  integrados en el coeficiente de actividad termodinámica (Ec. 22), representan las presiones internas del disolvente y del soluto respectivamente ( $c_1, c_2$ ) y  $W_{12}$  la presión interna de la interacción soluto-disolvente ( $c_{12}$ ).

Scatchard y por otra parte Hildebrand y Wood (Martin y cols., 1993), han demostrado que el término coeficiente de actividad es proporcional al volumen del soluto ( $V_2$ ), considerado como líquido subenfriado y a la fracción del volumen total ocupado por el disolvente ( $\phi_1$ ), de donde:

$$-\log(\gamma_2) = (c_{22} + c_{11} - 2c_{12}) \frac{V_2 \cdot \phi_1^2}{2,303 \cdot R \cdot T} \quad (\text{Ec. 23})$$

El primer término de la parte derecha de esta ecuación se considera la densidad de energía de cambio o presión cohesiva de intercambio en el proceso de mezcla del soluto y disolvente; se representa por  $A_{12}$ , es decir que:

$$A_{12} = (c_{22} + c_{11} - 2c_{12}) \quad (\text{Ec. 24})$$

Scatchard y Hildebrand estiman  $c_{12}$  como la media geométrica de  $c_{11}$  y  $c_{22}$  y por tanto:

$$c_{12} = \sqrt{c_{11} \cdot c_{22}} \quad (\text{Ec. 25})$$

Y la ecuación Ec. 23, se transforma en:

$$-\log(\gamma_2) = (c_{22} + c_{11} - 2c_{11} \cdot c_{22}^{1/2}) \frac{V_2 \cdot \phi_1^2}{2,303 \cdot R \cdot T} \quad (\text{Ec. 26})$$

El término incluido en el paréntesis, matemáticamente, representa el cuadrado de la diferencia de dos números:

$$\log(\gamma_2) = -(c_{11}^{1/2} - c_{22}^{1/2})^2 \cdot \frac{V_2 \cdot \phi_1^2}{2,303 \cdot R \cdot T} \quad (\text{Ec. 27})$$

En esta, el cuadrado de los términos  $c_{11}^{1/2}$  y  $c_{22}^{1/2}$ , representa los parámetros de solubilidad del disolvente ( $\delta_1$ ) y soluto ( $\delta_2$ ) respectivamente, transformándose la ecuación anterior:

$$\log(\gamma_2) = -(\delta_1 - \delta_2)^2 \cdot \frac{V_2 \cdot \phi_1^2}{2,303 \cdot R \cdot T} \quad (\text{Ec. 28})$$

La solubilidad de un soluto en un líquido, con el que constituye una solución regular, y considerando como estado estándar el soluto líquido subenfriado, fue definida por Scatchard y Hildebrand (Hildebrand y cols. 1970) y expresada como:

$$-\log X_2 = -\log X_2^{ideal} + \frac{V_2 \cdot \phi_1^2}{2,303 \cdot R \cdot T} (\delta_2 - \delta_1)^2 \quad (Ec. 29)$$

o su equivalente:

$$-\log X_2 = \frac{\Delta H_F}{2,303 \cdot R \cdot T} \left( \frac{T_F - T}{T_F} \right) + \frac{V_2 \cdot \phi_1^2}{2,303 \cdot R \cdot T} (\delta_2 - \delta_1)^2 \quad (Ec. 30)$$

También puede expresarse en términos:

$$-\ln X_2 = \frac{\Delta H_F}{R \cdot T} \left( \frac{T_F - T}{T_F} \right) + \frac{V_2 \cdot \phi_1^2}{R \cdot T} (\delta_2 - \delta_1)^2 \quad (Ec. 31)$$

#### I.4.1. Parámetro de solubilidad

El parámetro de solubilidad ( $\delta$ ) fue definido por Hildebrand y Scott como la energía cohesiva molecular (-U) por unidad de volumen:

$$\delta = \left( \frac{-U}{V} \right)^{1/2} \quad (Ec. 32)$$

donde V es el volumen molar.

En términos prácticos, la energía cohesiva molar (-U), puede ser considerada como la resultante de los siguientes factores:

$$-U = \Delta_l^g H + \Delta_g^{\alpha} H - RT + P_s V^l \quad (Ec. 33)$$

donde:

$\Delta_1^g H$ : entalpía molar de vaporización.

$\Delta_g^\infty H$ : entalpía de expansión isotérmica del vapor saturado a temperatura T.

$P_s$ : Presión de saturación a temperatura T.

$V_1$ : Volumen molar del líquido.

Admitiendo que a presiones inferiores a la presión atmosférica, y a temperaturas inferiores a la temperatura de ebullición normal,  $\Delta_g^\infty H$  y  $P_s V_1$ , generalmente son despreciables frente a  $\Delta_1^g H$  y  $RT$ ; puede considerarse que:

$$-U = \Delta_1^g H - RT \quad (Ec. 34)$$

Y admitiendo esto, podemos deducir desde las ecuaciones *Ec. 32* y *Ec. 33*, que el parámetro de solubilidad es igual a:

$$\delta = c^{1/2} = (-U/V)^{1/2} \approx (\Delta_1^g U/V)^{1/2} \quad (Ec. 35)$$

Este parámetro ( $\delta$  o  $\delta_t$ ) se conoce como parámetro de cohesión monocomponente, simple, total, parámetro de Hildebrand o parámetro de solubilidad y refleja el valor total de todas las interacciones moleculares.

Las unidades originales del  $\delta_t$  fueron  $(\text{cal cm}^{-3})^{1/2}$ , también denominada “Hildebrand”. Hoy se considerada desfasada, aunque muchos valores de  $\delta_t$  están expresadas en esta unidad.

En el Sistema Internacional, la unidad de  $\delta_t$  es el Pascal ( $\text{Pa}^{1/2}$ ) =  $\text{J}^{1/2} \text{m}^{-3/2}$ , aunque es usual expresarlo como la raíz cuadrada del megaPascal en la forma  $(\text{MPa})^{1/2}$ .

La equivalencia entre ellas es:

$$1 \text{ (MPa)}^{1/2} = 1 \text{ (J cm}^{-3}\text{)}^{1/2} \cdot 2,0455 \text{ (cal cm}^{-3}\text{)}^{1/2}$$

Recientemente la IUPAC (Gamsjäger y cols., 2008) recomienda expresar los parámetros de solubilidad ( $\delta_i$ ) como la raíz cuadrada del microPascal expresado este mediante el siguiente símbolo:  $(\mu\text{Pa})^{1/2} = (\text{J cm}^{-3})^{1/2}$ , donde:

$$1 \text{ (}\mu\text{Pa)}^{1/2} = 1 \text{ (J cm}^{-3}\text{)}^{1/2} \approx 2.045 \text{ 1 (cal cm}^{-3}\text{)}^{1/2}$$

Hildebrand y cols. (1970), resaltaron que el parámetro de solubilidad es fundamentalmente una propiedad del estado líquido, aunque puede extenderse a otros estados físicos de la materia, como los gases, considerados como hipotéticos solutos líquidos a presión atmosférica, y las sustancias sólidas a temperatura ambiente, siempre que se estimen como líquidos subenfriados.

La Teoría de las soluciones regulares, desde 1950, se ha aplicado con fines prácticos fundamentalmente debido a su sencilla utilización. Los conceptos fundamentales de su aplicación básica son los siguientes:

- Para que una disolución sea posible es necesario que la energía de Gibbs ( $\Delta_m G$ ) sea negativa

$$\Delta_m G = \Delta_m H - T\Delta_m S \quad (\text{Ec. 36})$$

El término  $\Delta_m H$ , en las Soluciones Regulares semejante al término  $\Delta_m U_v$ , tiene que ser negativo, si es positivo debe ser menor que  $T\Delta_m S$ . Es equivalente, según análisis de la ecuación 31, a reducir la diferencia entre los valores de los parámetros del soluto y disolvente  $(\delta_1 - \delta_2)^2$ . Inicialmente solo es aplicable a líquidos no polares. Para líquidos polares y sólidos, se admite el mismo principio, es decir: la similitud en los valores de los parámetros de solubilidad produce energía de Gibbs negativa.

- El parámetro de solubilidad es una propiedad aditiva sobre la base de la fracción de volumen de los disolventes. El parámetro de la mezcla de dos disolventes ( $\delta_m$ ) es:

$$\delta_m = \frac{\sum_i \phi_i \delta_i}{\sum_i \phi_i} \quad (\text{Ec. 37})$$

- La mezcla de tres líquidos diferentes, de parámetros  $\delta_1$ ,  $\delta_2$  y  $\delta_3$  respectivamente, pueden coexistir si se cumple la siguiente relación:

$$[\delta_2 - \delta_1] / \text{cal}^{1/2} \text{cm}^{-3/2} \leq 2,5 \leq [\delta_3 - \delta_2] / \text{cal}^{1/2} \text{cm}^{-3/2} \quad (\text{Ec. 38})$$

Como quiera que los disolventes utilizados en la práctica farmacéutica son generalmente mezclas, resulta práctico conocer el parámetro de solubilidad de cada componente a fin de predecir y seleccionar la mezcla más adecuada de ellos.

- En el caso de un sólido de parámetro  $\delta_k$ , de acuerdo con lo anteriormente expuesto, será soluble en la mezcla de dos disolventes si se ajustan adecuadamente las proporciones de ambos de forma que  $\delta = \delta_k$ .

#### I.4.2. Otros parámetros de cohesión

El parámetro de solubilidad, como ha sido definido, representa la energía cohesiva molar total (-U), asociada a la resultante de todas las interacciones que existen entre moléculas de fases condensadas, sólidos, líquidos puros o soluciones. Cada una de estas interacciones se caracteriza por un valor específico de energía cohesiva, y al ser ésta una propiedad aditiva, contribuirán en mayor o menor grado al valor de la energía total del sistema.

Las interacciones pueden ser simétricas o asimétricas, según que energéticamente contribuyan por igual o de forma diferente las moléculas involucradas.

Se distinguen los siguientes tipos de interacciones:

- Fuerzas de dispersión o London ( $\delta_d$ ) son interacciones simétricas.
- Efectos orientativos o dipolo-dipolo ( $\delta_o$ ): interacciones simétricas, siguen la media geométrica.
- Efectos de inducción ( $\delta_i$ ) son asimétricas y suceden entre moléculas con interacciones dipolo- dipolo inducido.
- Interacciones específicas o puentes de hidrógeno: al ser interacciones asimétricas, es necesario definir dos parámetros uno donador ( $\delta_b$ ) y otro aceptor ( $\delta_a$ ).

Se han definido diferentes tipos de parámetros, que recogen las contribuciones individuales de las interacciones moleculares que aportan valor al parámetro de solubilidad total y que Barton (1983) denominó al conjunto de ellas “Parámetros de cohesión”. Entre ellas destaca: el parámetro de interacción de Flory y Huggins y el parámetro de interacción polímero-disolvente (Moctezuma, 2008), los parámetros parciales, y especialmente los parámetros de cohesión multicomponentes o Parámetros de Hansen.

Los parámetros de solubilidad de Hansen se fundamentan en que durante el proceso de evaporación de una sustancia todos los enlaces entre las moléculas se rompen, incluyendo los comúnmente denominados enlaces no polares, polares y puentes de hidrógeno. Por lo que Hansen divide el parámetro de solubilidad total ( $\delta_t$ ) de Hildebrand en tres parámetros  $\delta_d$ ,  $\delta_p$  y  $\delta_h$  para describir cuantitativamente las interacciones no polares (atómicas), interacciones polares (molecular) e interacciones por puentes de hidrógeno (moleculares).

$$\left(\frac{U}{V}\right) = \left(\frac{\Delta U_d}{V}\right) + \left(\frac{\Delta U_p}{V}\right) + \left(\frac{\Delta U_h}{V}\right) \quad (\text{Ec. 39})$$

De donde se deduce:

$$\delta_i^2 = \delta_d^2 + \delta_p^2 + \delta_h^2 \quad (\text{Ec. 40})$$

Los parámetros de Hansen ( $\delta_d$ ,  $\delta_p$  y  $\delta_h$ ) se caracterizan por dar una medida cuantitativa aproximada de la magnitud de las interacciones individuales para todos los sistemas.

Debido a que la mayoría de las sustancias empleadas en Farmacia, son semipolares o polares, el empleo de los parámetros de Hansen, permiten, cuando menos justificar de forma razonada, las desviaciones que se produzcan en su solubilidad teórica, deducida desde la Teoría de las Soluciones Regulares.

Según Nelson y cols. (1970), las fuerzas de dispersión existen en cualquier tipo de líquido; las polares, sólo en líquidos de igual polaridad, independientemente de poseer o carecer de capacidad de aceptar, donar o aceptar y donar protones simultáneamente. Los puentes de hidrógeno, pueden producirse o no, dependiendo del tipo de moléculas en la mezcla. Un puente de hidrógeno necesita el concurso de dos moléculas, una capaz de donar un protón y otra de aceptarlo; al formarse el puente de hidrógeno se libera energía y favorece la mutua solubilidad de ambos.

#### **I.4.3. Situación actual de la Teoría de las Soluciones Regulares, parámetro de solubilidad y parámetros de Hansen.**

La Teoría de las soluciones Regulares y la ecuación de solubilidad de ella derivada (Ec. 31) es estrictamente aplicable a sistemas no polares (Restaino y Martin 1964) y explica la solubilidad de solutos semipolares en disolventes no polares, especialmente cuando los volúmenes molares de soluto y disolvente son próximos (Bowen y James, 1970) y sólo parcialmente la solubilidad de hidrocortisona en disolventes no polares (Hagen y Flynn, 1983), Griseofulvina en glicéridos (Grand y Abougela, 1984) y esteroides en n-alcanos y n-alcoholes (Gharavi y cols, 1983).

A pesar de ello, el interés por las Soluciones Regulares, se ha incrementado con el tiempo, debido a la sencillez de su utilización así como el de sus conceptos básicos. A los principios básicos se han sumado la utilización de otros parámetros de solubilidad.

Actualmente se considera que el concepto del parámetro de solubilidad está válidamente fundamentado sobre principios correctos y bien definidos. Hildebrand utiliza el denominado concepto de media geométrica de las interacciones en dos líquidos puros para estimar la interacción entre moléculas diferentes en sus mezclas. El empleo de la media geométrica ha sido demostrado experimentalmente que representa los valores de interacciones entre moléculas en forma correcta, no solo para interacciones no polares, sino también para interacciones dipolo permanente-dipolo permanente y puentes de hidrógeno (Hansen, 2007). La extensión de este parámetro a los de Hansen ha permitido ampliar sus aplicaciones prácticas a campos muy diversos.

Así y para ampliar la aplicación de la Teoría de las Soluciones Regulares a otras situaciones como predecir la solubilidad de solutos semipolares y polares en disolventes de polaridad variable, se han derivado otras relaciones entre las que destaca el denominado Método Extendido de Solubilidad de Hildebrand iniciado por Martin y cols. 1980 y aplicada para resolver problemas muy diferentes: por Aragon y cols. 2008 para predecir la solubilidad del Naproxeno e Ibuprofeno en mezclas polares de interés en farmacia, Acetaminofen (Martinez, 2005).

En farmacia, el parámetro de solubilidad, los de Hansen y la ecuación de solubilidad se han aplicado en los siguientes campos:

- Determinación de parámetros de solubilidad de fármacos sólidos tales como Trimetropina (Subrahmanyam y cols., 1996), Salmeterol Xinafoate (Jouyban-Gharamaleki y cols., 2001) Naproxeno (Contreras y cols., 1992), Ácido Nalidixico y Salicílico (Gadalla y cols., 1987) Amoxicilina trihidrato (Karanth y Josyula, 2005) Celecoxib (Thimmasett y cols., 2009) excipientes: pHEMA (Poly(2-hydroxyethyl methacrylate)) (Caykara y cols., 2002), tensioactivos catiónicos (Bardavid y cols., 2003).

- Caracterización de excipientes farmacéuticos (Archer, 1992; Adamska y cols., 2008).
  
- Predicción el coeficiente de partición octanol/ agua relación con la absorción de numerosos fármacos (Sepassi y Yalkowsky, 2006).
  
- Estabilización de fármacos amorfos por polímeros (Marsac y cols., 2006).
  
- Dispersiones sólidas (Greenhalgh y cols., 1999).
  
- Compatibilidad entre fármacos y envase (Hon y cols., 2009).
  
- Predicción del flujo de fármacos a través de la piel (Groning y Braun, 1996; Sloam y cols., 1986; Sherertz y cols., 1987; Siddiqui, 1989; Hashiguchi y cols., 1997, Dias y cols., 2007, Benson, 2005, Afouna y cols., 2003).
  
- Predicción de la absorción oral (Martini y cols., 1999; Breitreutz, 1998).
  
- Citotoxicidad de fármacos (Hansen, 2008).
  
- Predicción de solubilidad de fármacos (Reillo y cols., 1995, Jouyban-Gharamaleki y cols., 2001, Thimmasetty y cols., 2008).
  
- Diseño de medicamentos (Kuksal y Pathak, 2008); diseño de medicamentos absorción percutánea (Minghettia y cols., 2003).
  
- Sustitución de disolventes en procesos farmacéuticos (Bordesa y cols., 2010).
  
- Comportamiento de K-carragenina en disolventes de interés farmacéutico (Ramakrishnan y Prud'homme, 2000).
  
- Obtención de nuevos polimorfos e hidratos (Gu y cols., 2004).

También se ha incrementado el interés por la cuantificación de parámetros de Hansen (Tantishaiyakul y cols., 2006; Stefanis y Panayiotou, 2008).

En la última década, se han desarrollado técnicas sencillas para predecir la solubilidad de solutos complejos, tales como polímeros y líquidos. Estas técnicas recurren a la modelización de la solubilidad de solutos en un plano o en el espacio (representaciones bidimensionales o tridimensionales). Permiten delimitar zonas de miscibilidad de líquidos, y polímeros principalmente. Se basan en los parámetros de Hansen y diversas relaciones derivadas de estos parámetros. Entre ellas destacan los parámetros fraccionales, el radio de interacción ( $R_0$ ) y otras relaciones.

- Los parámetros fraccionales ( $f_d$ ,  $f_p$  y  $f_h$ ) inicialmente desarrollado por Teas (1968) responden a las relaciones:

$$f_d = \left( \frac{\delta_d}{\delta_d + \delta_p + \delta_h} \right) \quad (\text{Ec. 41}) \quad f_p = \left( \frac{\delta_p}{\delta_d + \delta_p + \delta_h} \right) \quad (\text{Ec. 42})$$

$$f_h = \left( \frac{\delta_h}{\delta_d + \delta_p + \delta_h} \right) \quad (\text{Ec. 43})$$

donde:

$f_d$  es el parámetro fraccional de dispersión.

$f_p$  es el parámetro fraccional de polaridad.

$f_h$  es el parámetro fraccional de hidrógeno.

Su principal aplicación es delimitar las zonas de solubilidad de sólidos complejos y polímeros en el plano (Hansen, 2004, Villamizar y Martínez, 2008).

- Radio de interacción y distancia del parámetro de solubilidad.

Otra técnica de modelización tridimensional de la solubilidad de un soluto es mediante una esfera. El centro de la esfera tiene los valores de  $\delta_d$ ,  $\delta_p$  y  $\delta_h$  del soluto y el radio de la esfera (radio de interacción o radio de la esfera de solubilidad de Hansen),  $R_0$ , es determinado desde los valores de  $\delta_d$ ,  $\delta_p$  y  $\delta_h$  del disolvente

mediante:

$$R_0 = \sqrt{4(\delta_{d1} - \delta_{d2})^2 + (\delta_{p1} - \delta_{p2})^2 + (\delta_{h1} - \delta_{h2})^2} \quad (Ec. 44)$$

Los subíndices 1 y 2 representan soluto y disolvente respectivamente.

Los límites de esta esfera caracterizan los “buenos” disolventes (Miller-Chou y Koenig, 2003; Hansen, 2004).

Una aplicación práctica de esta esfera de solubilidad de Hansen es predecir la solubilidad del soluto en disolventes diferentes (identificados por el subíndice 3).

Para ello se determina la distancia desde el centro de la esfera, denominada “distancia del parámetro de solubilidad” ( $R_a$ ) de los nuevos disolventes. Se consideran buenos disolventes si  $R_a$  es menor que  $R_0$ .

$R_a$  es determinado desde:

$$R_a = \sqrt{4(\delta_{d1} - \delta_{d2})^2 + (\delta_{p1} - \delta_{p2})^2 + (\delta_{h1} - \delta_{h2})^2} \quad (Ec. 45)$$

donde el subíndice 1 y 3 representan el parámetro del soluto y disolvente problema respectivamente.

Miller-Chou y Koenig (2003) y Hansen (2004) recomiendan determinar el número RED, también conocido como “densidad de energía relativa”, obtenido desde la relación:

$$RED = \frac{R_a}{R_0}. \quad (Ec. 46)$$

El número RED menor de 1 es característico de los buenos disolventes, 1 es el límite de solubilidad, y mayor de 1 no garantiza la solubilidad.

Ro, Ra y RED se han utilizado para predecir la solubilidad de mezclas de hidrocarburos (Redelius, 2004).

#### I.4.4. Métodos para la determinación del parámetro de solubilidad

Se dividen en:

- Métodos directos: basados en la determinación experimental de algunas constantes físicas de las sustancias a la temperatura requerida, generalmente, 25 °C. Sólo son aplicables a sustancias líquidas.

- Métodos indirectos: Se fundamentan en el estudio de las propiedades que presenta la sustancia cuando se encuentra en solución. Los más utilizados son los que se basan en medidas de solubilidad y viscosidad. Se aplican en el caso de sólidos, polímeros y líquidos complejos.

- Métodos por contribución de grupos: están basados en el carácter aditivo de las propiedades de átomos y grupos atómicos, sobre algunas constantes físicas de las sustancias. Son los más sencillos y simples que existen, ya que sólo es necesario conocer la estructura química del compuesto (Reillo y cols, 1993). Aunque en ocasiones dan resultados próximos a los valores del parámetro obtenido experimentalmente, en general, éste sólo puede considerarse con carácter orientativo. Son aplicables a sólidos, líquidos y polímeros.

Se obtienen desde las siguientes relaciones:

$$\delta_t = \left( \frac{\sum_i U}{V} \right)^{1/2} \quad (\text{Ec. 47})$$

$$\delta_d = \frac{(\sum_i F_d)}{V} \quad (\text{Ec. 48}) \quad \delta_p = \frac{(\sum_i F_p^2)^{1/2}}{V} \quad (\text{Ec. 49}) \quad \delta_h = \left( \frac{-\sum_i U_h}{V} \right)^{1/2} \quad (\text{Ec. 50})$$

$$\delta = \left( \delta_d^2 + \delta_p^2 + \delta_h^2 \right)^{\frac{1}{2}} \quad (\text{Ec. 51})$$

### **1.5. EMULSIONES FARMACÉUTICAS**

Aunque existen diferentes formas farmacéuticas de aplicación sobre la piel, nos centraremos exclusivamente en las emulsiones farmacéuticas por ser las desarrolladas en este trabajo.

Las emulsiones farmacéuticas son sistemas heterogéneos de dos o más fases líquidas inmiscibles, constituidas por un líquido continuo y, al menos, un segundo líquido disperso en el primero bajo la forma de finísimas gotículas (Sellés, 1995). El tamaño de partícula de la fase interna varía entre 0,5 y 100  $\mu\text{m}$  (Faulí, 1993). Existe una definición más moderna adoptada por la IUPAC en la que se considera que una emulsión contiene gotas líquidas y/o cristales líquidos dispersos en un líquido (Faulí, 1993).

Básicamente las emulsiones están formadas por tres componentes consistentes en dos líquidos inmiscibles y el agente emulsificante que normalmente es un tensioactivo, cuya función es aumentar la estabilidad de la formulación disminuyendo la tensión interfacial. Se utilizan también otros agentes emulsificantes como algunas gomas (goma arábica), derivados de la celulosa (metilcelulosa), proteínas (gelatina), alginatos, dextrinas, saponinas, lecitinas, sólidos finamente divididos, polímeros, entre otros (Le Hir, 1995). Los últimos, en muchos casos, se presentan como alternativa frente al uso de tensioactivos debido a que algunos de estos en determinadas concentraciones presentan cierto carácter irritante.

Según la fase externa (o fase continua) sea acuosa u oleosa se diferencia distintos tipos de emulsiones, de esta manera tenemos:

- *Emulsiones A/O*, en las que la fase externa es oleosa.

- *Emulsiones O/A*, donde la fase externa es acuosa.
- *Emulsiones múltiples (A/O/A)*, más complejas que las dos anteriores y que también son de fase interna acuosa.

La elección de uno u otro tipo de emulsión dependerá del uso al que se vaya a destinar, de tal manera que las emulsiones O/A son fácilmente lavables, mientras que las A/O tienen una acción más emoliente y oclusiva.

Dentro del grupo de las emulsiones farmacéuticas se encuentran las *crema-gel*, emulsiones con alto contenido en fase acuosa y que normalmente al ser formuladas con un polímero y/o un tensioactivo suelen dar lugar a una red interna tridimensional característica de los geles (Ofner y Klech-Gelotte, 2007), red que envuelve a la fase interna y que dota, en la mayoría de los casos, de mayor estabilidad a la preparación (Pons et cols., 1993; Meller y Stavans, 1996). Este tipo especial de emulsiones también pueden ser de fase externa acuosa u oleosa y en su formación son especialmente importantes el ratio aceite/agente emulsificante y la temperatura, que normalmente está relacionada con el balance hidrofílico-lipofílico (HLB) (Pons et cols., 1993)

### **Propiedades de las emulsiones**

- *Propiedades reológicas*, que básicamente vienen referidas a la consistencia de la emulsión. Esta consistencia está normalmente relacionada con la estabilidad de la fórmula, con la naturaleza y proporción de la fase continua y con el tamaño de división de la fase interna o discontinua. Normalmente tienen mayor consistencia las emulsiones A/O, pero la consistencia de las emulsiones O/A se puede aumentar adicionando agentes emulsificantes del tipo de gomas u otras sustancias que interactúan con las moléculas de agua aportando una mayor viscosidad a la preparación.

Las emulsiones-gel formuladas con un polímero muestran comportamiento viscoelástico con esfuerzo umbral bien definido. El empaquetamiento a que se ven sometidas las gotas de fase interna separadas por la estructura tridimensional

que les aporta el polímero, da lugar a una red de tal manera que cuando se le aplican pequeños esfuerzos se deforma de manera elástica (Pons et cols., 1993).

- *Dispersabilidad o dilución*, propiedad que va a tener un gran interés en relación con su posterior utilización, ya que hace que por ejemplo en el caso de las cremas O/A se puedan retirar de la zona donde se han aplicado simplemente lavando con agua (Le Hir, 1995).
- *Tamaño de los glóbulos de la emulsión* que va a tener importancia tanto a nivel de estabilidad como biofarmacéutico. Mientras más pequeños sean los glóbulos, menos probabilidad de que se produzca coalescencia, con lo que la emulsión será más estable.

### **Estabilidad de las emulsiones**

Durante la conservación de las emulsiones se pueden dar diversos procesos como el cremado, floculación y/o coalescencia, que puede conducir a la total separación de fases.

- *Cremado*: Se suele producir en las emulsiones O/A, y es el movimiento hacia la superficie de las partículas de aceite de la fase interna, debido a que su densidad es inferior a la de la fase externa acuosa.  
En el caso de crema-geles, según estudios realizados por Meller y Stavans (1995), la tasa de cremado es más lenta de lo esperado por el aumento de la viscosidad que aporta la incorporación de un polímero a la formulación.
- *Sedimentación*: En este caso el movimiento de las partículas de la fase interna tiene lugar hacia el fondo de la preparación porque su densidad es mayor (Faulí, 1993).

Ambos procesos se pueden caracterizar mediante la cuantificación de la velocidad a la que se producen, para ello se utiliza la ecuación de Stokes:

$$\frac{dx}{dt} = \frac{2r^2(\rho_2 - \rho_1)g}{9\eta} \quad (\text{Ec. 52})$$

donde:

$dx/dt$  es la velocidad de formación de cremas.

$r$  es el radio de los glóbulos.

$\rho_2$  la densidad de la fase dispersa.

$\rho_1$  es la densidad de la fase dispersante.

$\eta$  es la viscosidad del medio de dispersión (Vila Jato, 1997).

- *Floculación y coalescencia*: La floculación es la agregación de varias partículas, mientras que la coalescencia es la formación de una partícula de mayor tamaño por fusión de varias partículas. La primera es reversible, mientras que la segunda es irreversible, esto es debido a que se mantenga o no intacta la película de tensioactivo (Faulí, 1993).

Según los resultados obtenidos por Meller y Stavans (1995), el uso de polímeros como emulsificantes aumenta considerablemente la estabilidad de las emulsiones frente a la coalescencia. De hecho los polímeros comprimidos entre las gotas ejercen una fuerza repulsiva de carácter estérico evitando el acercamiento de las superficies de las gotas entre sí y por lo tanto la inestabilidad interfacial.

En el estudio estructural de las cremas-gel realizado por Pons y cols. (1993), observaron que uno de los factores que inducen incremento en la estabilidad en este tipo de formulaciones es la presencia de sales en la fase acuosa. No con todos los polímeros se observa este efecto.

## Ensayos de las emulsiones

Estos ensayos se van a realizar para la caracterización y control de las emulsiones, y dentro de estos nos vamos a encontrar algunos que son propios:

- *Medida del tamaño de gota*, que se realiza sobre el producto acabado y tras su almacenamiento. La evolución del tamaño de glóbulo es un parámetro relacionado con la estabilidad del producto.
- *Determinación del signo de la emulsión* para determinar si la emulsión que tenemos es O/A o A/O, y uno de los métodos para hacerlo es la medida de la conductividad de la preparación. En las acuosas la conductividad es mayor que en las oleosas.
- *Determinación de la temperatura de inversión de fase*
- *Determinación de la velocidad de formación de cremas o de sedimentación por centrifugación*, que también está íntimamente relacionado con la determinación de la estabilidad de la emulsión pero en la preformulación sobretodo.

Otros que son comunes a formas farmacéuticas semisólidas:

- *Determinación del pH.*
- *Caracterización de las propiedades reológicas.*
- *Test de extrusión.*
- *Determinación del punto de gota.*

Y por último nos encontramos con ensayos que pretenden establecer la estabilidad de la emulsión formulada comprobando si se produce separación de fases, modificación del tamaño de gota, de la viscosidad, etc. Y con *ensayos microbiológicos, organolépticos, de contenido de principio activo*, etc. (Vila Jato, 1997).

## Aplicaciones farmacéuticas

Debido a sus características y las ventajas que presentan, las emulsiones tienen una amplia aplicación:

- Administración oral de nutrientes
- Administración oral de fármacos
- Aplicación tópica de fármacos.
- Administración parenteral, aunque por la mayoría de las vías parenterales solo emulsiones de tipo O/A y las A/O se reservan tan solo para administración subcutánea e intramuscular.
- Como agentes de diagnóstico
- Juegan un papel muy importante en cosmética.

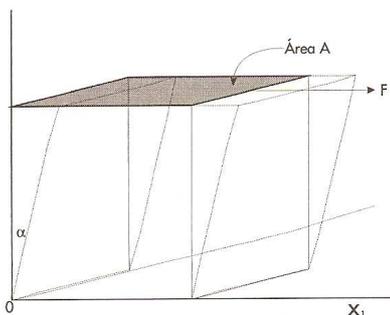
### ***I.6. REOLOGÍA***

El término “Reología” proviene del griego *rheo* que significa flujo y *logos*, que significa ciencia (Fisher, 1948). Podemos definirla como lo hicieron Bingham y Crawford en el año 1929: *Ciencia que estudia cómo se deforma y fluye la materia* (Martín y cols., 1967; Deem, 1989; Barnes y cols., 1998).

La deformación o flujo que se produzcan van a depender de las propiedades del material (Tschoegl.1989) y de la fuerza y duración de la aplicación de la misma sobre la materia. La fuerza puede ser de tensión, de compresión o de cizalla.

Los sistemas dispersos y coloidales se comportan de forma similar a los líquidos cuando son sometidos a una tensión o a una compresión y diferente cuando se les aplica fuerzas de cizalla, su comportamiento es muy diferente (*Delgado y cols., 1997*).

Una representación clásica de dicho fenómeno se encuentra esquematizada en la figura 4, donde la porción inferior del material permanece estacionaria mientras que la superior es empujada por una fuerza  $F$  en la dirección del eje de las  $X$  en el área  $A$ . Esta fuerza aplicada por unidad de área es lo que se denomina fuerza de cizalla  $S$  ( $F/A$ ) y causará una deformación  $\gamma$  en el material.



**Figura 4:** Aplicación de una fuerza de cizalla  $S$

Cuando la fuerza de cizalla aplicada cesa, pueden darse varias situaciones:

- El material retorna a su forma original, típico comportamiento de los **sólidos**.
- El material permanece en su nueva situación, con lo que habrá ocurrido un flujo. En este caso el comportamiento corresponde a los **líquidos**.
- El material recobra parcialmente su posición inicial, comportamiento típico de los **plásticos**.

A pesar de esta clasificación tan sencilla, la mayor parte de los materiales pueden comportarse de una u otra forma dependiendo de la escala de tiempo empleada en la aplicación de la fuerza y en la medida de la deformación. De tal manera que cuanto más corto sea dicho tiempo, más tenderá el material a tener un comportamiento

propio de los sólidos, y si el tiempo de medida es lo suficientemente largo tenderá a comportarse como un líquido y fluirá.

El estudio reológico se ha convertido hoy día en una herramienta imprescindible para caracterizar, optimizar y mejorar las formulaciones farmacéuticas y cosméticas. Muchos aspectos como la elección de un nuevo componente para una formulación, el método de preparación de la misma, el material de envasado o las características de almacenamiento están relacionados con el flujo. También las características de su aplicación y la aceptación del producto terminado dependen de dichas propiedades de flujo (Colo et cols., 2004).

### **I.6.1. Viscosimetría**

La *viscosimetría* se encarga del estudio del flujo de los materiales y determina las relaciones ó correlaciones entre el esfuerzo, la velocidad de deformación y el tiempo.

#### **I.6.1.1. Viscosidad**

Se puede definir *viscosidad* (steady shear viscosity,  $\eta$ ) como una medida de la resistencia a la deformación del fluido (Barnes y cols., 1998; Brummer, 2006).

El concepto de viscosidad fue introducido por primera vez por Newton. Postuló que el esfuerzo (shear stress,  $\sigma$ ) está relacionado con la velocidad de deformación (shear rate,  $\dot{\gamma}$ ) por medio de la ecuación:

$$\sigma = \eta \cdot \dot{\gamma} \quad (\text{Ec. 53})$$

con lo que la viscosidad es igual a:

$$\eta = \sigma / \dot{\gamma} \quad (\text{Ec. 54})$$

donde el  $\sigma$  se mide en Pa, la  $\dot{\gamma}$  en  $s^{-1}$  y la  $\eta$  en Pa·s según el SI.

Existen diferentes maneras de expresar la viscosidad, algunas de ellas son:

- Viscosidad dinámica o absoluta ( $\mu$ ). En la curva de fluidez (esfuerzo de cizalla frente a velocidad de deformación) es la pendiente. Solo la poseen los fluidos Newtonianos.
- Viscosidad aparente ( $\eta$ ), término utilizado para hablar de viscosidad para fluidos no Newtonianos. Es la pendiente en cada punto de dicha curva.

$$\eta = \sigma / \dot{\gamma} \quad (\text{Ec. 55})$$

$$\eta^* = G^* / \omega \quad (\text{Ec. 56})$$

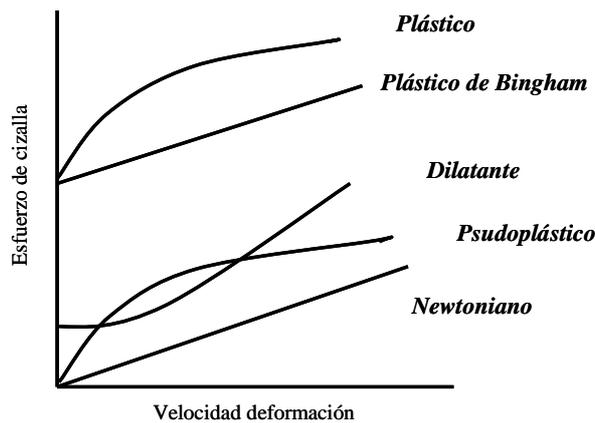
- Viscosidad cinemática, que relaciona la viscosidad dinámica con la densidad del fluido utilizado. También la podremos medir solo en fluidos Newtonianos.

La viscosidad se va a ver afectada, entre otras, por variables como la temperatura (generalmente a mayor temperatura, menor viscosidad), la presión (normalmente a mayor presión, mayor viscosidad) y el gradiente de velocidad de deformación en el caso de la viscosidad aparente (a mayor, menor viscosidad).

### **I.6.1.2. Clasificación de fluidos. Curva de flujo o Reograma**

Un *fluido* se define como una sustancia o material que se deforma continuamente bajo la aplicación de esfuerzos cizalla.

Según se comporten los materiales cuando se le aplica un esfuerzo de cizalla van a existir distintos fluidos cuyo estudio se realiza por representación gráfica del esfuerzo de cizalla vs. velocidad de deformación y que da lugar a lo que denominamos como *Reograma*.



**Figura 5:** Reograma de materiales con distintos comportamientos.

- **Comportamiento Newtoniano**

Un fluido newtoniano se va a caracterizar por cumplir la Ley de Newton, es decir, existe relación lineal entre el esfuerzo de cizalla y la velocidad de deformación. Esto es debido a que la viscosidad de este tipo de fluidos es constante y no depende del esfuerzo de cizalla aplicado.

Debemos tener en cuenta que la viscosidad de un fluido newtoniano no depende del tiempo de aplicación del esfuerzo, aunque sí puede depender de la temperatura y/o de la presión a la que se encuentre.

- **Comportamiento no-Newtoniano independiente del tiempo de aplicación.**

Los fluidos no-Newtonianos son aquellos en los que la relación entre esfuerzo de cizalla y la velocidad de deformación no es lineal.

Se clasifican según tengan o no esfuerzo umbral.

a) Fluidos sin esfuerzo umbral.

- Fluidos pseudoplásticos. Se caracterizan por una disminución de su viscosidad y de su esfuerzo de cizalla, con la velocidad de deformación.

Tecnológicamente son muy interesantes, ya que presenta una elevada viscosidad en reposo (aumenta su estabilidad) que disminuye durante los tratamientos mecánicos (facilita su utilización en industria: envasado y transporte entre otros) (Mathis y Cuiné, 1983).

- Fluidos dilatantes. Se caracterizan porque son sistemas que cuando son sometidos a una fuerza, experimentan un aumento de la resistencia a la cizalla al aumentar la velocidad de deformación, es decir, aumenta la viscosidad. Es atribuido al aumento de su volumen.

Este comportamiento es típico de sistemas que poseen una concentración de partículas en suspensión elevada entre las cuales el líquido actúa como lubricante.

b) Fluidos con esfuerzo umbral.

- Fluidos plásticos (viscoplásticos). Este tipo de fluido se comporta como un sólido (elástico) a fuerzas de cizalla menores a cierto valor denominado esfuerzo umbral. Superado este, el material fluye (Provost y cols., 1988).

Los fluidos plásticos, a su vez, se diferencian en dos tipos, según la existencia o no de proporcionalidad entre el esfuerzo de cizalla y la velocidad de deformación, a partir de su esfuerzo umbral:

- Si existe proporcionalidad, se denominan fluidos *plásticos de Bingham*. Es decir, a partir del esfuerzo umbral siguen el comportamiento de un Newtoniano. Aquí el esfuerzo umbral es denominado *valor de ruptura de Bingham*.
- Si no existe proporcionalidad, se denominan *plásticos*. Es decir, a partir del esfuerzo umbral siguen un comportamiento fluidificante.

Este comportamiento viscoplástico se puede entender considerando que poseen una estructura tridimensional, lo suficientemente consistente, que impide el flujo

hasta que se aplican fuerzas de cizalla superiores a un determinado valor (esfuerzo umbral). A partir de ese valor, la estructura se colapsa.

- Comportamiento no-Newtoniano dependiente del tiempo de aplicación. Tixotropía y reopexia.

Son materiales cuya viscosidad depende no sólo de la velocidad de cizalla, sino también del tiempo que el material haya sido sometido a la fuerza de cizalla. Cuando un sistema en equilibrio se somete a un cambio repentino de las condiciones externas, tarda cierto tiempo en adaptarse a ellas (tiempo de relajación), el sistema es reversible y puede recuperar su estructura inicial una vez que cesa la aplicación, esta recuperación no es instantánea, sino que requiere cierto tiempo. Esta dependencia con respecto al tiempo da lugar a dos fenómenos: tixotropía y reopexia, originando de esta forma flúidos tixotrópicos y flúidos reopéxicos.

- Fluidos tixotrópicos. Se caracterizan por un cambio de su estructura interna al aplicar un esfuerzo constante. Lo produce la ruptura de las largas cadenas que forman sus moléculas, con lo que experimentan una disminución de su viscosidad. Estos fluidos, cuando cesa el esfuerzo, sólo pueden recuperar su viscosidad tras un tiempo de reposo que puede variar de segundos a meses.

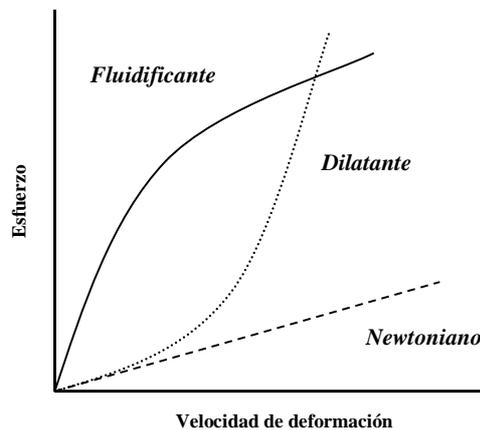
Para detectar si un sistema es tixotrópico, se determina la velocidad de cizalla en ciclos ascendentes y descendentes de fuerza de cizalla. En el caso de que las curvas obtenidas en cada dirección sean diferentes, lo que obtenemos es un ciclo de histéresis. Cuando el reograma descendente se sitúa por debajo del ascendente la estructura interna se recupera lentamente. La facilidad de reestructuración del sistema se evalúa mediante el área englobada en el ciclo de histéresis.

- Fluidos reopéxicos. Se caracterizan por tener un comportamiento contrario a los tixotrópicos, es decir, que su viscosidad aumenta con el tiempo y con la velocidad de deformación aplicada y presentan un ciclo de histéresis inverso a los anteriores. Esto es debido a que si se aplica una fuerza se produce

una formación de enlaces intermoleculares da lugar a un aumento de la viscosidad, mientras que si ésta cesa se produce una destrucción de los enlaces, dando lugar a una disminución de la viscosidad.

Una vez descritos los tipos de fluidos, se observa que la complejidad de los sistemas es tan grande, que el hecho de que sea pseudoplástico o plástico, no excluye que sean tixotrópicos o no.

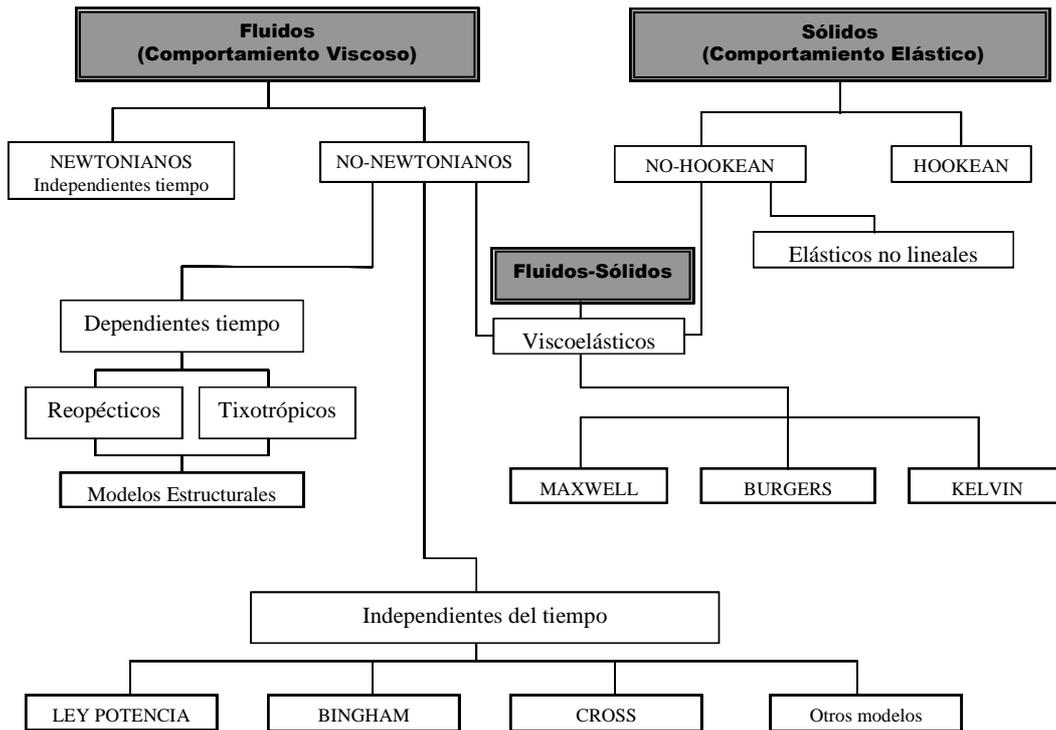
En los últimos años se pasa a clasificar de una manera más sencilla, dependiendo de si al aplicarle un esfuerzo de cizalla su viscosidad disminuye (fluidificantes o Shear thinning), aumenta (espesantes o Shear thickening) o se mantiene constante (Newtonianos).



**Figura 6:** Reogramas o curvas de flujo.

Dentro de los fluidificantes nos encontramos con los pseudoplásticos, plásticos y plásticos de Bingham. Entre los sistemas que siguen un comportamiento fluidificante y con gran interés en formulación están incluidos las soluciones poliméricas, emulsiones y dispersiones, entre otros (Barnes, 2000).

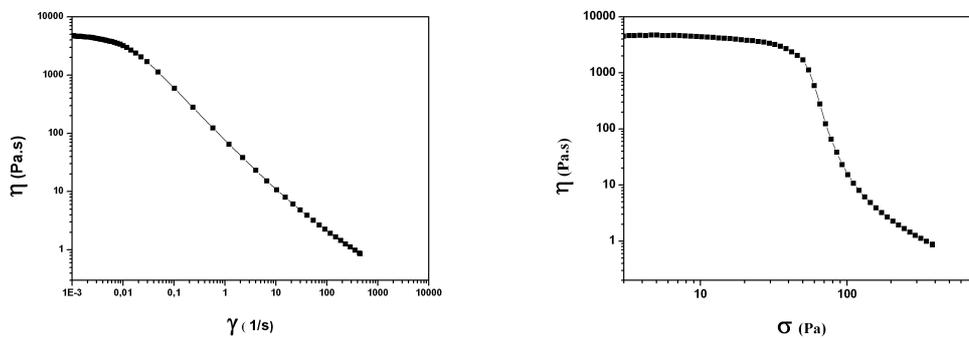
Para tener una visión global de los distintos fluidos y la reología se incluye el siguiente esquema: (Esquema relación fluidos y características reológicas).



**Figura 7:** Esquema de los comportamientos de flujo y modelos aplicables.

### I.6.1.3. Curvas de viscosidad.

Para extraer toda la información que la viscosimetría nos ofrece, además del reograma o curva de flujo se pueden estudiar las curvas de viscosidad, que normalmente son dos: viscosidad – esfuerzo y/o viscosidad – velocidad de deformación.



**Figura 8:** Curvas de viscosidad.

Si se estudia en profundidad la curva en la que se representa la viscosidad frente al esfuerzo de un material fluidificante, se pueden diferenciar varias partes y cada una de ellas arroja una valiosa información sobre el sistema.

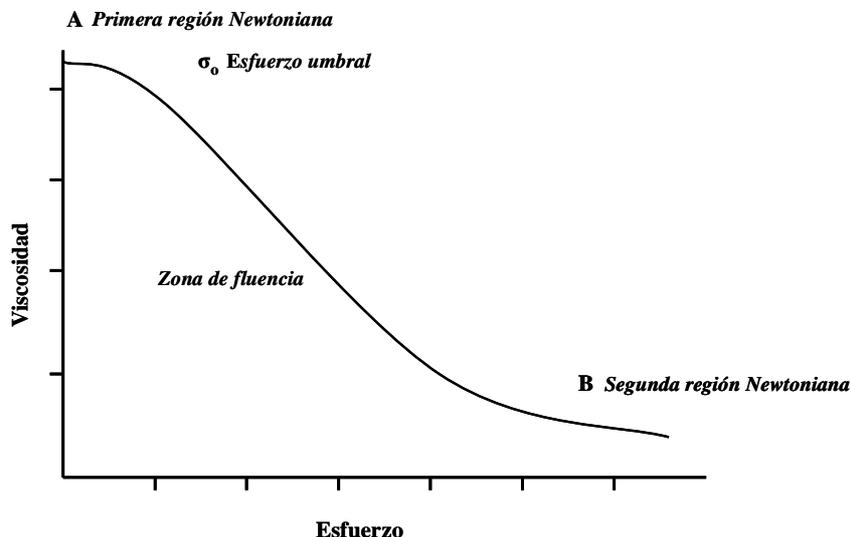


Figura 9: Curva de viscosidad: viscosidad vs. esfuerzo de cizalla y zonas que la componen.

En la figura 9 se diferencian:

- Dos zonas A y B en las que la viscosidad se mantiene constante. Una primera que se da a valores de esfuerzo de cizalla o *velocidad* muy bajos que es la denominada “primera región Newtoniana” o “zero-shear viscosity” ( $\eta_0$ ) y una segunda zona que se observa a valores de esfuerzo o *velocidad* muy altos y que se denomina “segunda región Newtoniana” donde también los valores de viscosidad permanecen constantes ( $\eta_\infty$ ).
- Podemos diferenciar también una zona importante en las curvas de viscosidad que es el rango de estrés crítico (Colo y cols., 2004) dentro del cual se encuentra el denominado esfuerzo crítico o “yield stress” ( $\sigma_0$ ), que es el valor de esfuerzo mínimo necesario para que el material empiece a fluir, y la viscosidad disminuya (Barnes y cols., 1998; Tadros, 2004). También se puede definir como el esfuerzo por debajo del cual el material no posee un comportamiento fluidificante (Colo et cols., 2004).

Este valor es crucial en productos farmacéuticos ya que no solo nos da información de su estabilidad, sino que también se le relaciona con la comodidad de aplicación de producto final y de la facilidad de transferencia de las preparaciones para procesos de envasado y demás (Colo et cols., 2004).

- Y por último una cuarta parte importante que es la porción de la curva donde el material va disminuyendo su viscosidad o zona de fluencia. Se cuantifica mediante la pendiente de dicha curva. Pendientes pronunciadas se asocian a inestabilidad en el sistema, lo que puede resultar un beneficio (facilidad de aplicación) o un perjuicio (inestabilidad durante el almacenamiento) (Colo et cols., 2004).

#### I.6.1.4. Descripciones matemáticas o modelado de las curvas de flujo

Se han propuesto distintos modelos matemáticos para describir el comportamiento de flujo de los sistemas. Son las denominadas ecuaciones constitutivas y se usan para predecir, interpretar y comparar el comportamiento de flujo en sistemas complejos (Colo et cols., 2004). Estos modelos han aparecido a lo largo del tiempo y han ido evolucionando paralelamente a la informática.

Para fluidos no-newtonianos

- **Modelo de Cross.** La ecuación de este modelo (Ec. 57) describe la curva completa para un amplio intervalo de velocidades de cizalla. Fue desarrollada por Malcolm Cross en 1965 (Tadros, 2004) y su expresión es:

$$\eta = \eta_{\infty} + \frac{(\eta_0 - \eta_{\infty})}{\left(1 + \left(\frac{\dot{\gamma}}{\dot{\gamma}_c}\right)^m\right)} \quad (\text{Ec. 57})$$

donde:

$\eta_0$  y  $\eta_\infty$  se refieren a las viscosidades a muy baja o muy alta velocidad de deformación respectivamente

$\dot{\gamma}$  es el gradiente de velocidad de deformación

$\dot{\gamma}_c$  es la velocidad de deformación necesaria para disminuir a la mitad la viscosidad inicial o velocidad crítica (Mourtas y cols., 2009), tiene dimensiones de tiempo y algunos autores la representan por su recíproco que es una constante que puede estar representada por “K” (Brummer, 2006; Tadros, 2004) o por “ $\alpha$ ” (Fischer, 1948); y  $m$  nos da indicación del grado de fluidez del sistema, de tal manera que mientras más cercano a 0 sea su valor, más característico de un líquido Newtoniano es, y mientras más se aproxime a 1, más fluidificante es dicho sistema, si fuera negativo, es decir, menor que cero, sería representativo de un fluido dilatante. Además este valor de  $m$ , determina la pendiente de la curva (Chaplin, 2009 y Tadros, 2004).

- **Modelo de Ellis.** Es igual a la ecuación de Cross (Ec. 57), con la única diferencia de que en este caso la variable independiente es el esfuerzo en lugar de la velocidad de deformación.

$$\eta = \eta_\infty + \frac{(\eta_0 - \eta_\infty)}{\left(1 + \left(\frac{\sigma}{\sigma_c}\right)^m\right)} \quad (\text{Ec. 58})$$

donde

$\sigma_c$  es el estrés crítico, el cual determina la región de esfuerzo de cizalla en la que el material muestra linealidad.

Esta ecuación, para algunos valores específicos del exponente, recibe otro nombre, como de **modelo de Williamson o Dougherty y Krieger** cuando es igual a 1.

- **Modelo de Sisko.** Esta al igual que la de la ley de la potencia, y la de comportamiento Newtoniano, se obtiene haciendo una serie de simplificaciones de la ecuación de Cross. Este modelo fue originalmente propuesto para medidas

de gradiente de velocidad muy altas en grasas lubricantes (Brummer, 2006). Se suele utilizar para fluidos estructurados a altos valores de velocidad de deformación, donde  $\eta_o \gg \eta_\infty$  y  $\dot{\gamma} / \dot{\gamma}_c \gg 1$  (Tadros, 2004). Su expresión es:

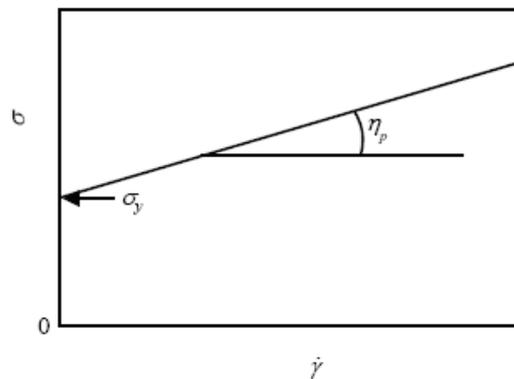
$$\eta = \eta_{\infty} + \frac{\eta_o}{\left(\frac{\dot{\gamma}}{\dot{\gamma}_c}\right)^m} \quad (\text{Ec. 59})$$

- **Modelo de Bingham.** Para los líquidos más fluidificantes,  $m$  es igual a 1, por lo que la ecuación anterior multiplicándola por la velocidad de deformación puede convertirse en este modelo.

$$\sigma = \sigma_o + \eta_p \dot{\gamma} \quad (\text{Ec. 60})$$

Donde, los parámetros de Bingham son el esfuerzo crítico ( $\sigma_o$ ) que viene dado por  $\eta_o \cdot \dot{\gamma}_c$  y la viscosidad plástica ( $\eta_p$ ) que viene dada por  $\eta_\infty$ .

La figura 10 muestra la representación de  $\sigma_o$  y  $\eta_p$  en un reograma característico del modelo de Bingham.



**Figura 10:** Diagrama del modelo de Bingham.

- **Modelo de la Ley de la Potencia.** En muchas situaciones,  $\eta_o \gg \eta_\infty$ ,  $\dot{\gamma} / \dot{\gamma}_c \gg 1$  y  $\eta_\infty$  es muy pequeño, entonces la ecuación de Cross se puede reducir dando lugar a la ecuación de la Ley de la Potencia, también denominado modelo de Ostwald-de Waele:

$$\sigma = k\dot{\gamma}^n \quad \text{ó} \quad \eta = k\dot{\gamma}^{n-1} \quad (\text{Ec. 61})$$

donde,

$k$  es la consistencia cuyas unidades son  $\text{Pa}\cdot\text{s}^n$

$n$  el índice de la Ley de la Potencia que es adimensional [17].

Este modelo tan solo tiene dos variables independientes, a diferencia del de Cross que tiene cuatro. Se utiliza para materiales pseudoplásticos (Tadros, 2004).

Otros modelos son:

- El **modelo de Casson**: que se utiliza para fluidos plásticos

$$\sqrt{\sigma} = \sqrt{\sigma_c} + \sqrt{\eta_c} \cdot \sqrt{\dot{\gamma}} \quad (\text{Ec. 62})$$

donde,  $\sigma_c$  es el esfuerzo de Casson y  $\eta_c$  es la viscosidad de Casson.

- El **modelo de Carreau**:

$$\eta = \eta_\infty + \frac{(\eta_0 - \eta_\infty)}{(1 + (\lambda_c \cdot \dot{\gamma})^2)^N} \quad (\text{Ec. 63})$$

donde

$\lambda_c$  es una constante de tiempo relacionada con el tiempo de relajación de la solución polimérica.

$N$  es un exponente adimensional (Mourtas y cols., 2009).

Para newtonianos

- El **modelo Newtoniano**:

$$\sigma = \eta \cdot \dot{\gamma} \quad (\text{Ec. 64})$$

En estos fluidos de comportamiento Newtoniano el esfuerzo de cizalla y la velocidad de deformación son proporcionales, con lo que el único dato que caracteriza al sistema es la viscosidad (Mourtas y cols., 2009).

Tras haber pasado de forma ligera por algunos de los modelos matemáticos más representativos, es importante aclarar que los valores de viscosidad y velocidad de deformación o esfuerzo de cizalla, van a ser distintos para una misma muestra según se utilice uno y otro modelo, a pesar de representar el mismo concepto. Esto es importante para proceder a compara muestras. Estas deben haberse ajustado al mismo modelo.

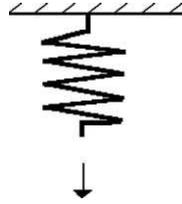
### **I.6.2. Viscoelasticidad**

Con el estudio viscosimétrico tan solo se obtiene una parte de la información reológica de los sistemas. Para completar su caracterización se le realizan ensayos viscoelásticos que proporcionaran información de las propiedades estructurales de los sistemas objeto de estudio, es decir, de las fuerzas íter-moleculares e íter-particulares que se dan en la formulación (Martin, 1993).

La palabra “viscoelástico” deja implícito que en un material, de manera simultánea, coexisten propiedades viscosas y elásticas, el que domine una sobre la otra dependerá del tiempo durante el cual se lleve a cabo el ensayo (Brumer, 2006; Malkin e Isayev, 2006).

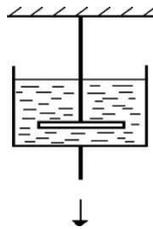
Las propiedades viscosas como las propiedades elásticas se van a poner de manifiesto mediante la aplicación de fuerzas externas, y es bajo estas fuerzas como se estudia en reología el fenómeno de flujo o deformación y relajación de un sistema fluido o sólido respectivamente (Scharamm, 1994). Tanto un sistema como el otro, se deforman cuando una fuerza externa se les aplica, lo que les va a diferenciar es la manera en que esta deformación se produce y como el sistema responde al cese de dichas fuerzas. En el caso de un sólido ideal (modelo de Hookean) toda la energía almacenada durante la aplicación de la fuerza es liberada cuando esta cesa. El sólido

responde de forma elástica: se deforma y retoma su estado liberando energía. Este modelo de Hookean se puede representar por un muelle (Figura 11) (Barnes y cols., 1998).



**Figura 11:** Representación del diagrama de un comportamiento reológico ideal: modelo de Hookean (muelle).

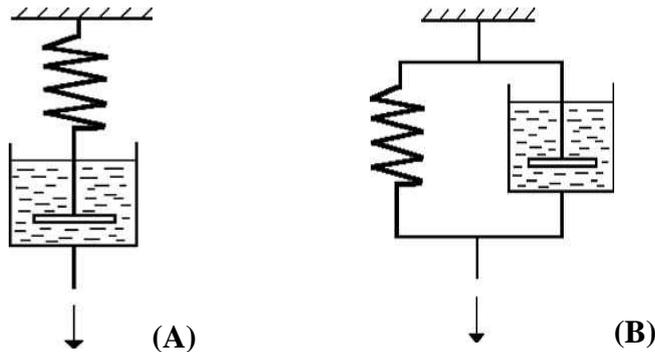
Un fluido ideal, en cambio, empieza a fluir cuando se le aplica la energía de deformación, muestra un comportamiento viscoso. En este caso la deformación es irreversible, ya que la energía es totalmente disipada en forma de calor. El modelo que representa este comportamiento es un émbolo (Barnes y cols., 1998, Malkin e Isayev, 2006) (Figura 12).



**Figura 12:** Representación del diagrama de un comportamiento reológico ideal: modelo Newtoniano (émbolo).

En los sistemas reales, cuando se le aplica una fuerza externa, parte de la energía se acumula y es utilizado para que el cuerpo vuelva a su estado original y parte se disipa en forma de calor, es decir, muestran tanto comportamiento elástico como viscoso, es por lo que a los materiales reales se les conoce como viscoelásticos. Para explicarlo se utilizan dos modelos que combinan el comportamiento elástico y el viscoso (Barnes y cols., 1998):

- Modelo de Maxwell, en el que los componentes se encuentran conectados en serie (Figura 13 (A)) y que es característico de *fluidos viscoelásticos*
- Modelo de Voigt (también llamado de Kelvin), en el que los componentes están conectados en paralelo (Figura 13 (B)). Este es característico de los *sólidos viscoelásticos*.



**Figura 13:** Modelos de Maxwell (A) y Voigt (B)

Pero en la práctica, los cuerpos reales es muy complicado que sigan un determinado modelo, con lo que su comportamiento suele ser resultante de una combinación compleja tanto de modelo de Maxwell como del modelo de Voigt (Malkin e Isayev, 2006).

De esta manera, con este estudio reológico viscoelástico se pueden obtener las propiedades elásticas de los sólidos y las propiedades viscosas de los líquidos y las relaciones que existen entre ambas.

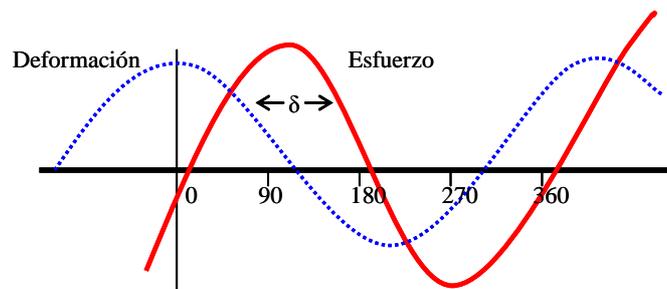
Existen dos métodos distintos para determinar el comportamiento viscoelástico de un material: el método dinámico y el estático.

### **I.6.2.1. Método dinámico**

Es un ensayo oscilométrico que comprende la aplicación de la variación armónica del esfuerzo de cizalla o de la deformación, es decir, las muestras viscoelásticas son sometidas a oscilaciones sinusoidales del esfuerzo de cizalla o de la

deformación durante un periodo fijo o variable, y el esfuerzo de cizalla o la deformación resultante es medida.

Para un material viscoelástico lineal, la amplitud del esfuerzo es proporcional a la amplitud de la deformación, y el esfuerzo alterna sinusoidalmente a la misma frecuencia que la deformación, pero desfasado con esta.



**Figura 14:** Oscilaciones sinusoidales del esfuerzo de cizalla y de la deformación.

Cuando la muestra no presenta desfase, es decir, el ángulo de fase ( $\delta$ ) es igual a  $0^\circ$ , nos encontramos con que tenemos un material elástico ideal, y cuando el desfase es igual a  $90^\circ$ , el material es viscoso ideal, de esta manera podemos deducir que con materiales viscoelásticos el ángulo de fase resultante entre el esfuerzo de cizalla y la deformación aplicados y el esfuerzo de cizalla o la deformación resultantes, va a variar entre  $0^\circ$  y  $90^\circ$  (Scharram, 1994). El ángulo de fase es un buen indicador de la naturaleza viscoelástica del material (Tamburic y cols., 1996).

Cuando se mide la razón entre la amplitud y el ángulo de fase, se pueden calcular los parámetros representativos del comportamiento viscoelástico. El módulo complejo (complex modulus),  $G^*$ , representa la resistencia total que el material presenta cuando se le aplica un esfuerzo de cizalla (Barnes y cols., 1998). Este módulo complejo es la suma de los componentes en fase, es decir el módulo de almacenamiento o elástico (storage modulus),  $G'$ , y desfase, que viene representado por el módulo de pérdidas o viscoso (loss modulus),  $G''$

$$G^* = G' + iG'' \quad (\text{Ec. 65})$$

El módulo de almacenamiento, que determina la energía almacenada por unidad de volumen y que es proporcional a las dimensiones del componente elástico del sistema (contribuyen los entrecruzamientos, enlaces, y/o agregaciones) es igual a:

$$G' = (\sigma / \gamma) \cos \delta \quad (\text{Ec. } 66)$$

donde

$\sigma$  es el esfuerzo de cizalla

$\gamma$  es la deformación

$\delta$  el ángulo de fase

A mayor valor de  $G'$ , mas elástico será el material. Sus unidades son Pa.

El módulo de pérdidas que representa la energía disipada por unidad de deformación y por unidad de volumen, es proporcional a la extensión del componente viscoso del sistema (relativo a la parte líquida) es igual a:

$$G'' = (\sigma / \gamma) \sin \delta \quad (\text{Ec. } 67)$$

con lo que mientras mayor sea su valor, más viscoso será el sistema. Comparte las misma unidades que  $G'$ , Pa.

El módulo de almacenamiento representa la deformación característica del modelo de Maxwell, mientras que el módulo de pérdidas representa la característica del modelo de Voigt. Se puede obtener la tangente de pérdidas (damping factor) dividiendo la ecuación 67, entre la 66.

$$\tan \delta = G'' / G'. \quad (\text{Ec. } 68)$$

esta tangente de pérdidas nos da idea de la fuerza de la interacción de la estructura interna de un sistema, de tal manera que a menor sea el valor de dicha tangente, mayor será la interacción dentro del sistema (Davis, 1971; Niraula y cols., 2004; Tadros, 2004; Ngee y cols., 2009).

Podemos reseñar, que no siempre se cuantifica el módulo complejo, en otros casos, como alternativa, se suele utilizar la viscosidad dinámica compleja ( $\eta^*$ ) (Barnes, 2004; Brummer, 2006).

$$\eta^* = \sigma / \dot{\gamma} = \eta' - \eta'' \quad (\text{Ec. 69})$$

que es la relación entre el esfuerzo ( $\sigma$ ) y la velocidad de deformación ( $\dot{\gamma}$ ). Sus componentes  $\eta'$  y  $\eta''$  son la parte real e imaginaria de la viscosidad dinámica compleja respectivamente (Barnes, 2004).  $\eta'$  usualmente es conocida como la viscosidad dinámica, y  $\eta''$  normalmente no tiene un nombre especial, pero está relacionada con la “rigidez dinámica” (Brummer, 2006). Ambas viscosidades se relacionan con los diferentes módulos mediante las expresiones:

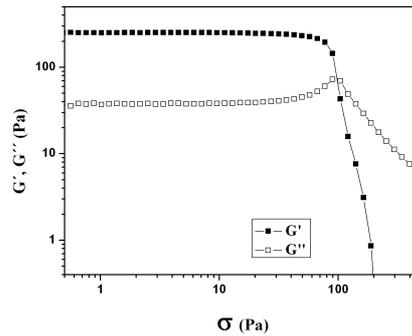
$$\eta' = G''/\omega \quad (\text{Ec. 70})$$

$$\eta'' = G'/\omega \quad (\text{Ec. 71})$$

donde  $\omega$  es la frecuencia de oscilación en rad/s.

En las medidas oscilométricas dinámicas se llevan a cabo dos tipos de ensayos.

En un primer lugar se suele realizar un **barrido de esfuerzos** (Figura 15) para determinar la zona viscoelástica lineal, es decir el rango de esfuerzos en las que las propiedades reológicas son independientes *del esfuerzo aplicado o deformación a la que es sometida la muestra*. Esta zona viscoelástica lineal nos servirá para establecer parámetros adecuados para el posterior barrido de frecuencias.

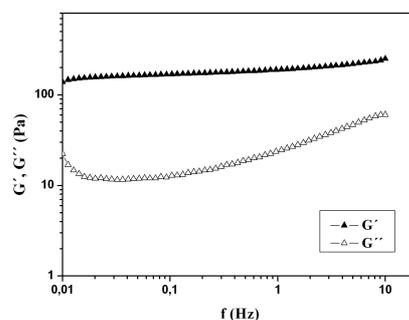


**Figura 15:** Ejemplo de representación gráfica de un barrido de esfuerzos.

El esfuerzo máximo al cual  $G'$  permanece constante es denominado esfuerzo crítico dinámico ( $\lambda_0$ ), es decir, la energía mínima necesaria para modificar ó romper la estructura y que comience a fluir y define el límite de la zona viscoelástica lineal (ZVL). Depende del grado de dispersión de la preparación, de tal manera que mientras mayor sea este esfuerzo crítico, el sistema será más homogéneo (Ngee y cols., 2009). Este mismo estudio se puede hacer representando en lugar del esfuerzo, la velocidad de deformación frente al  $G'$ .

En segundo lugar se realiza un **barrido de frecuencias** (Figura 16). Se fija el esfuerzo perteneciente a la zona viscoelástica lineal. Normalmente, el material va a responder a este tipo de deformación mediante dos mecanismos: almacenamiento de energía elástica y disipación de energía viscosa. Estos dos mecanismos se cuantifican con:  $G'$  y  $G''$  respectivamente.

Si representamos  $G'$  frente al rango de frecuencias fijado obtendremos una representación tal que así:



**Figura 16:** Ejemplo de representación gráfica de un barrido de frecuencias.

La dependencia que el módulo elástico tenga de la frecuencia va a estar relacionada con factores como el tamaño de gota o de partícula, distribución de estas y concentración dentro de la formulación (Colo y cols., 2004).

#### I.6.2.2. Método estático

Este ensayo engloba tanto ensayos *creep* a esfuerzo de cizalla constante como ensayos de relajación a deformación constante (Barnes y cols., 1998). En los primeros se aplica un esfuerzo constante y se determina la deformación que produce sobre un material en función del tiempo (Davis, 1969). En los segundos la muestra es sometida a una determinada deformación y se mide es el esfuerzo requerido para mantener dicha deformación en función del tiempo.

En los ensayos *creep* la deformación que se mide en función del esfuerzo aplicado se expresa en término de *compliance* (sumisión) J. Y su expresión es:

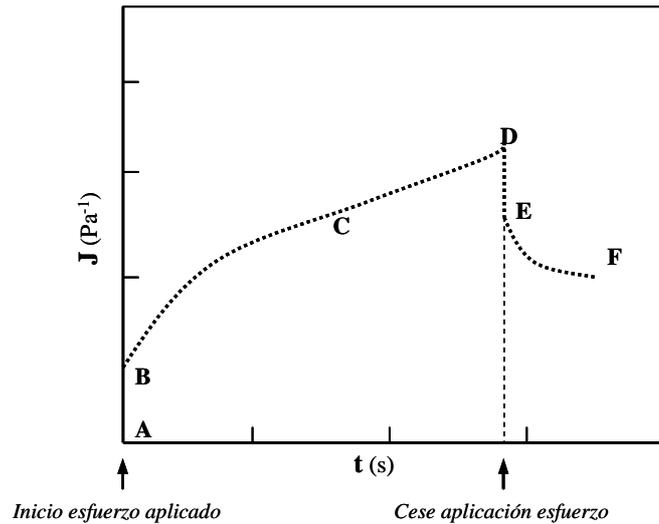
$$J = \gamma / \sigma \quad (\text{Ec. 72})$$

donde

$\gamma$  es la deformación medida

$\sigma$  el esfuerzo aplicado.

En la curva de *creep* de preparados farmacéuticos semisólidos (Figura 17) se pueden diferenciar tres regiones:



**Figura 17:** Curva *creep-recovery* en función del tiempo.

- a) **Región elástica instantánea.** Representa la elongación elástica de los enlaces estructurales primarios (Barry y Warburton, 1968; Davis, 1969). Esta se recupera totalmente (Barry y Eccleston, 1973), y atendiendo a la figura 17 corresponde con la zona **D-E**, que es equivalente a la zona **A-B** (comportamiento elástico, modelo del muelle de Maxwell) (Schramm, 1994).
- b) **Región viscoelástica.** Representa la orientación de las gotas debida a la ruptura y reorganización de los enlaces secundarios (Barry y Warburton, 1968; Davis, 1969). Se recupera parcialmente (Barry y Eccleston, 1973) y corresponde a la zona **E-F**, equivalente a la **B-C** (comportamiento viscoelástico, modelo de Voigt).
- c) **Región de flujo viscoso.** Representa la ruptura irreversible de los enlaces internos de la materia (Barry y Warburton, 1968; Davis, 1969). Que es irrecuperable (Davis, 1969) y es equivalente a la zona **C-D** (fluido Newtoniano ideal, modelo del émbolo de Maxwell).

### I.6.3. Aplicaciones del estudio reológico

El estudio reológico tiene un amplio campo de aplicación:

- Control de calidad en la producción de productos cosméticos y de higiene corporal. Además también se emplea en ensayos específicos para obtener la mayor eficacia del producto como: duración de una laca sobre el pelo, la distribución de la pasta de dientes por toda la boca, la forma de cómo se extiende una crema, entre otros.
- Producción de medicamentos: relacionado con su estabilidad química, su fecha de caducidad y su facilidad de extrusión, entre otras.
- Control de sustancias cuando son transportadas a lo largo de un recipiente cilíndrico (para evitar la reopexia).
- Caracterización de elastómeros.
- Estabilidad de emulsiones y suspensiones.
- Control de calidad de los alimentos: este control se realiza en la propia línea de producción. Es determinante para la aceptación de productos como patatas fritas, cereales, quesos, aperitivos, yogures, dulces, chocolates, cremas, etc.
- Estudio de la textura y consistencia de productos alimenticios: dichas propiedades son muy importantes a la hora de que un producto sea del agrado del consumidor.
- Caracterización de metales (en situaciones de elevada temperatura), y de cristales líquidos.
- Caracterización de gasolinas y otros tipos de hidrocarburos.
- Producción de pinturas: una pintura debe ser esparcida de forma fácil pero sin que escurra.
- Producción de pegamentos: el estudio de su plasticidad, de la forma de fluir dentro del recipiente que lo contiene, etc.

- Caracterización de polímeros tipo PVC

### 1.7. LIDOCAÍNA

La Lidocaína (Xilocaína<sup>®</sup>) o la 2-dietilamino-2,6-dimetilacetanilida, es un anestésico local del tipo de las amidas. Fue sintetizada por Nils Löfgren en 1943 (Gröningsson y cols., 1985).

La lidocaína fue el primer derivado monoamino introducido en la práctica clínica. Este compuesto es el anestésico más versátil y comúnmente empleado a causa de su potencia, el rápido inicio de acción, la moderada duración de la analgesia y la actividad anestésica tópica (Pérez y Lizarraga, 1999; Fukayama y cols. ,2002).

Su estructura química es:

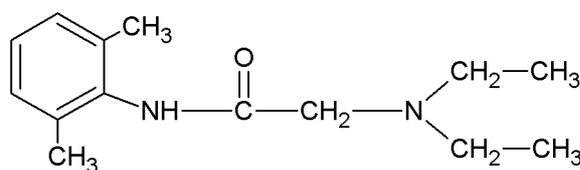


Figura 18: Estructura química de la Lidocaína base.

#### 1.7.1. Tipos

Se presenta bajo dos formas distintas en forma de sal y de base:

Tabla 1: Formas químicas de la Lidocaína, fórmula química y peso molecular.

	Fórmula química	PM (g/mol)
Lidocaína base	$C_{14}H_{22}N_2O$	234,33
Lidocaína HCl	$C_{14}H_{22}N_2O \cdot HCl \cdot H_2O$	288,82

Tanto la lidocaína base como el clorhidrato de lidocaína son de color blanco y casi inodoras. Sin embargo existen diferencias de carácter fisicoquímico entre ellas. Con respecto al punto de fusión, en el caso de la lidocaína base es de 68-69 °C, mientras que en el caso del clorhidrato es de 76-79 °C (Gröningsson y cols., 1985).

La solubilidad de ambas también es distinta siendo mínima en agua en el caso de la base (0,004 g/ml a 25 °C) y bastante mayor en el caso de la sal (0,68 g/ml a 25 °C). (Gröningsson y cols., 1985).

Según estudios realizados, la lidocaína sufre una lenta descomposición cuando se calienta a 80 °C (Gröningsson y cols., 1985; Powell, 1987).

También son diferentes sus espectros IR y el ultravioleta.

### **I.7. 2. Acciones farmacológicas**

La lidocaína produce una anestesia más rápida, intensa, duradera y amplia que una concentración igual de procaína. A diferencia de ésta última, es una amino etilamina. Es el agente de elección, por todo ello, en los individuos sensibles a los anestésicos locales del tipo éster (Kundu y Achar, 2002; Goodman y Gilman, 2003).

### **I.7. 3. Metabolización y farmacocinética.**

La lidocaína es metabolizada en el hígado por hidroxilación del núcleo aromático por las oxidasas microsomales de función mixta, y posteriormente por desalquilación se transforma en monoetilglicina y xilidida. Este último compuesto conserva significativa actividad anestésica local y tóxica. En el hombre, alrededor del 75% de la xilidida se excreta por la orina como el metabolito 4-hidoxi-2-6-dimetilanilina. Cobra efecto con más rapidez que la cocaína (anestésico local derivado de los ésteres) y dura por más tiempo (Goodman y Gilman, 2003).

La semivida de la lidocaína administrada intravenosamente es de aproximadamente 109 minutos (Bauler, 2001).

Es un fármaco cuyo metabolismo depende del flujo sanguíneo hepático, de la capacidad metabólica y de la unión a proteínas, de esta manera la fracción de extracción hepática es de 0,70, lo que nos informa de que es un fármaco dependiente del flujo sanguíneo hepático, y la unión a proteínas del plasma oscila entre un 45 a un 80% (Flórez, 2001).

Recientemente se ha estudiado la metabolización que sufre la lidocaína cuando esta es aplicada de manera tópica. Las enzimas implicadas en su metabolización sistémica, también se encuentran en la piel. Tras la realización del ensayo clínico, tan solo se detectó un metabolito y en concentraciones muy bajas (Rolsted y cols., 2009).

#### **I.7. 4. Toxicidad.**

En los animales de experimentación la sobredosis de lidocaína produce la muerte por fibrilación ventricular y paro cardiaco; la procaína, en cambio, tiende a deprimir la respiración más que la circulación. Un notable efecto secundario de la lidocaína es la somnolencia (Bauler, 2001).

La lidocaína aplicada tópicamente no presenta toxicidad relevante, exceptuando la producida en personas alérgicas a este fármaco.

#### **I.7. 5. Indicaciones terapéuticas.**

Desde inicios de la década de los noventa se ha popularizado la utilización de la mezcla eutéctica de lidocaína y prilocaína al 2% respectivamente (EMLA), para obtener anestesia local en piel intacta (Taddio y cols., 1998). Según la bibliografía revisada los profesionales sanitarios se dividen entre los que prefieren esta mezcla y otros que se decantan por el uso de la lidocaína base.

Son numerosas las indicaciones terapéuticas de la lidocaína. Es un fármaco que se puede administrar intravenosamente o bien tópicamente. Nos centraremos en esta última vía.

También son distintas las concentraciones a la que esta es utilizada: 2-4% en solución para aplicarla sobre la vía orofaríngea, traqueobronquial y la nariz; 2% en jalea para aplicación sobre la uretra; 2,5-5% en pomada para aplicación sobre piel, mucosas y recto; e incluso de un 10% en supositorios o como aerosol para la mucosa gingival (Pérez y Lizarraga, 1999).

Ha sido utilizada como anestésico tópico en cirugía de cataratas, presentando ciertos beneficios con respecto a la anestesia tradicional administrada mediante una inyección periocular, ya que esta última comporta numerosos e importantes riesgos que la tópica elimina; además de no producir la perforación del globo, la hemorragia retro bulbar, la disfunción de la musculatura extraocular y el daño a nervio óptico (Casas y cols., 1999).

Según un estudio realizado en la Universidad de Bristol se ha demostrado que la aplicación tópica de lidocaína es eficaz en la disminución del riesgo de traumatismo genital durante el parto natural, sin anestesia epidural, aunque no ha conseguido demostrar que disminuya el dolor percibido por la gestante durante el alumbramiento (Sanders y cols., 2006).

Es común la utilización de fármaco en sistemas de liberación transdérmicos utilizando microemulsiones de lecitina (Yuan y Acosta, 2009). Neurólogos de la Universidad de Rochester (EEUU) han comprobado que los parches de lidocaína alivian el dolor del diabético (polineuropatía diabética, trastorno debido a que los altos niveles de azúcar en la sangre ocasionan daños en los tejidos nerviosos) y, además, mejoran la calidad de vida del afectado (Hermann y cols., 2005).

Recientemente se han realizado estudios sobre la utilización de lidocaína en concentración de 1,5% conjuntamente con nifedipino para postoperatorio en cirugía anal (Perrotti y cols., 2009).

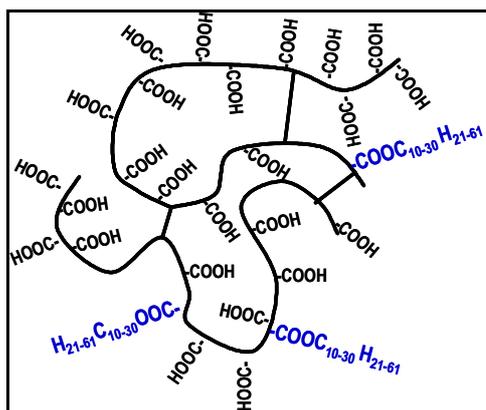
La mayoría de las referencias dadas no especifican si se trata del fármaco salino o de la base, pero tras una exhaustiva revisión bibliográfica hemos deducido que la mayoría trabaja con la lidocaína hidroclorehidrato (Matsui y cols., 2005).

### **1.8. PEMULEN®**

El Pemulén® (designación de la CTFA/INCI: Acrylate/C10-C30 Alkyl-acrylate Crosspolymer) son polímeros emulgentes de alto peso molecular. Son copolímeros formados por ácido acrílico o metacrílico y alquil acrilatos de cadena larga unidos mediante enlaces transversales con alil éter de pentaeritritol o de sucrosa. Lo característico de los Pemulen® frente a otros polímeros homólogos (Carbopol® ETD 2020, ETD 2001 y ETD 2050 entre otros) radica en que han sido modificados hidrofóbicamente (adicionándole cadenas hidrofóbicas) y transformándolos en emulgentes primarios sin propiedades tensioactivas (Pons y Parra, 1995). Son utilizados para la formación de las emulsiones tipo O/A y para asegurar la estabilidad de las formulaciones durante el almacenamiento (Szücs y cols, 2008).

Los polímeros tipo Pemulen® se presentan inicialmente como partículas primarias que se encuentran por término medio entorno a las 0,2 micras de diámetro. Mediante un proceso de floculación, los anteriores se unirán formando flóculos que rondan entorno a 2-7 micrómetros y que son los que llegan al tecnólogo. Una vez sintetizados, no pueden romperse para obtener las partículas primarias.

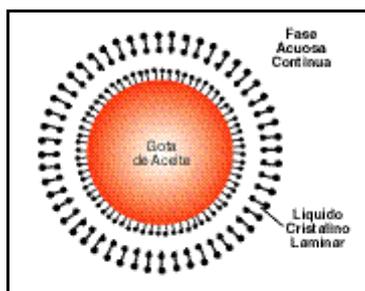
Este tipo de polímeros entrecruzados, a diferencia de los lineales, no son muy solubles en agua y cuando se ponen en contacto con esta, en un medio con un pH comprendido entre 4-6, se hinchan aumentando hasta 1000 veces su volumen original para formar un gel. Debido a que su pKa es de  $6\pm 0,5$ , los grupos carboxilatos de la cadena del polímero se ionizan, lo que da como resultado la repulsión entre las partículas negativas, favoreciendo el hinchamiento del polímero (TDS-222, 2008).



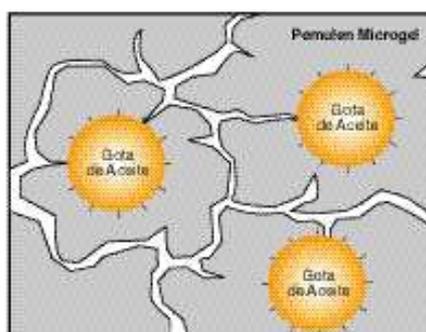
**Figura 19:** Estructura aproximada de un polímero entrecruzado.

Con respecto al peso molecular de los polímeros entrecruzados, debido a que no son solubles en agua no puede ser calculado con los métodos apropiados, normalmente utilizados en el caso de los polímeros lineales (TDS-222, 2008). Aunque por determinadas técnicas se puede obtener información sobre los grupos funcionales que posee el polímero, al igual que se realiza con las proteínas que poseen una estructura similar a la de las moléculas que nos ocupan, en el caso de los polímeros tipo Pemulen<sup>®</sup>, la técnica no es capaz de proporcionarnos su estructura tridimensional (TDS-222, 2008). La complejidad de los polímeros que estamos estudiando radica en que la estructura de los entrecruzamientos en las moléculas es aleatoria, con lo que se suma esto a que ya de por sí es complicado obtener el peso molecular de estructuras entrecruzadas. Hasta la fecha, por tanto, no podemos asignarle un valor de dicho peso a los polímeros de tipo Carbopol<sup>®</sup> entre los que se encuentran los polímeros Pemulen<sup>®</sup> (TDS-222, 2008).

Los polímeros Pemulen<sup>®</sup>, a diferencia de los tensioactivos tradicionales, iónicos y no iónicos (figura 20) (TDS-114, 2002), promueven la formación de las emulsiones O/A debido a que su corta parte lipofílica se integra o introduce dentro de las gotas oleosas mientras que las largas cadenas pertenecientes a la parte hidrofílica del polímero, cuando es neutralizada, forman mediante enlaces una estructura de micro-gel alrededor de dichas gotas (Szücs y cols, 2008) esta película de gel se adsorbe en cada gota de aceite, así cuando las gotas de fase oleosa se acercan entre sí, una fuerza repulsiva se genera por la presencia de las películas del gel adsorbidas (TDS-114, 2002), lo que le aporta una gran estabilidad a la formulación (figura 21). Las cantidades de Pemulen<sup>®</sup> necesarias son muy pequeñas (TDS-114, 2002).



**Figura 20:** Emulsión tradicional estabilizada con tensioactivo (jabón).



**Figura 21:** Emulsión estabilizada con Pemulen®.

A la hora de trabajar con ellos, estos emulgentes poliméricos Pemulen® son compatibles con un amplio rango de materiales no iónicos o ligeramente iónicos, solubles en agua. Altas concentraciones de electrolitos evitarán el hinchamiento normal de la porción hidrófila de las moléculas y puede que la emulsión obtenida presente cierto cremado. En el caso de las sustancias catiónicas, estas pueden formar complejos con el polímero, aunque a bajas concentraciones de dichas sustancias son compatibles y efectivos como dispersantes y agentes humectantes (TDS-114, 2002).

Se han realizado ensayos de toxicidad sobre la piel en animales y posteriormente en humanos y se ha comprobado que el Pemulen® tiene baja irritabilidad. También se han realizado ensayos de toxicidad administrándolo en formulaciones oculares. Estos ensayos se han llevado a cabo en conejos y tras el análisis de los resultados se ha clasificado el Pemulén® como “borderline irritant” en aplicación sobre el tejido ocular del conejo según los criterios de evaluación de la FHSA (TOX-005, 2003)

Existen comercializados dos tipos:

- *Pemulen*<sup>®</sup> TR-1, que forma emulsiones de viscosidad media-alta.
- *Pemulen*<sup>®</sup> TR-2, en este caso las emulsiones a las que da lugar es de baja viscosidad, y son muy útiles por ejemplo para emulsiones utilizadas con aplicación mediante aerosoles.

Las características más relevantes que presenta el *Pemulen*<sup>®</sup> son (TDS-114, 2002):

- Debido a que mantienen sus propiedades independientemente del tipo de fase oleosa y del HLB de dicha fase o de la temperatura de emulsificación, se consideran emulsificantes universales.
- Dota a los preparados que lo contienen en su formulación de una excelente estabilidad con respecto al tiempo y temperatura.
- Presenta una baja irritabilidad que se debe a su naturaleza de hidrogel y a sus propiedades altamente eficientes a bajas concentraciones.
- Libera rápidamente la fase oleosa, esto se produce porque la porción acrílica hidrofílica del polímero se deshincha debido a las sales de la piel.
- La fase oleosa de las emulsiones formuladas con *Pemulén*, no se re-emulsifica.
- Se simplifican los procedimientos de formación de emulsiones ya que el sistema se puede formar a temperatura ambiente.
- Producen emulsiones O/A estables a bajas concentraciones de fase oleosa.
- Reducción en la frecuencia de aplicación. La fase oleosa no se re-emulsifica, con lo que el activo de la fase oleosa permanece en el lugar por más tiempo, haciendo posible disminuir la necesidad de una reaplicación.

- Son compatibles con el uso de tensioactivos no iónicos en las formulaciones (3M Cosmetic Fluids, 2003 a; 3M Cosmetic Fluids, 2003 b).

Existen numerosas patentes de preparados de carácter cosmético y terapéutico que poseen en su composición Pemulén<sup>®</sup> bien TR-1, TR-2 o ambos: cremas emolientes para cabello (F0010, 2003), bálsamos para después del afeitado (SIL-0008EU), preparados anti-acné (SIL-0022EU, 2003), entre otras.



## **II. OBJETIVO Y PLAN DE TRABAJO**



Durante los últimos años se han ampliado las indicaciones clínicas de la lidocaína como anestésico local sobre piel y mucosas en concentraciones variables (2 – 10 % m/m), aunque su eficacia no siempre es la esperada. Dos son los motivos: utilización del fármaco en forma de sal, y excipiente inadecuado. Cualquiera de estos factores produce velocidad de permeación lenta e inapropiada para el efecto clínico que se pretende, en el que la concentración de fármaco debe ser elevada en el entorno de las terminaciones nerviosas de interés.

El objetivo de este trabajo es incrementar la velocidad de permeación percutánea de la lidocaína, mediante el empleo de esta en forma de base, vehiculizada en sistemas que originen soluciones saturadas al aplicarlas sobre la piel e incrementen su estabilidad durante la reposición.

Este objetivo está fundamentado en los siguientes axiomas que rigen actualmente el desarrollo de formulaciones de aplicación sobre la piel:

- La absorción y/o permeación de un fármaco a través de la piel, se realiza por difusión pasiva, a la que se puede aplicar los principios generales de la Ley de Fick.
- La permeación y/o absorción del fármaco a través de la piel es función de la actividad termodinámica de este en el excipiente. La mayor permeación y/o absorción, se obtiene cuando el fármaco se encuentra en solución y a saturación.
- La selección de los componentes de los excipientes es función de las características fisicoquímicas del fármaco y de su concentración, así como de las características galénicas y estabilidad de la formulación final.

Para conseguir el objetivo planteado, se realizan estudios de preformulación de preparaciones tópicas de lidocaína base en concentración de 5 % y 7 % (m/m) en las que se cumplan las siguientes premisas:

- el fármaco se encuentre en solución saturada o próxima a ella.

- la formulación sea estable durante la reposición
- la formulación origine solución saturada de lidocaína después de la aplicación.

Estas premisas pueden cumplirse si las formulaciones son sistemas dispersos e incluyen polímeros poliacrílicos.

El plan de trabajo propuesto fue:

- Selección de disolventes orgánicos compatibles con la piel y determinación de la solubilidad de la lidocaína en ellos. Aplicaremos los conceptos generales de la Teoría de las Soluciones Regulares y parámetros de Hansen.
- Selección cuantitativa de los componentes de la formulación (concentración del polímero, neutralizante etc.) que originen sistemas estables durante la reposición e inestables después de la aplicación.
- Caracterización de las formulaciones y estudio de la influencia del fármaco: Para ello se realizarán estudios fisicoquímicos característicos de los sistemas y comparación con formulaciones de igual composición sin fármaco.
- Estudios de liberación in vitro, con membranas artificiales.

### **III. MATERIALES Y MÉTODOS**



### III.1. MATERIALES

- **Lidocaína base (2-dietilamino-2,6-dimetilacetanilida)**

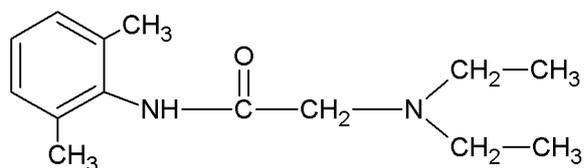


Figura 22: Estructura química de la Lidocaína base.

Suministrado por GUINAMA, Alboralla (Valencia) España.

Su peso molecular es 234,33 g/mol.

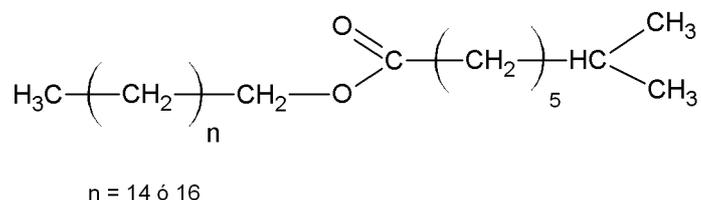
- **Aceite de oliva cosmético**

El aceite de oliva es una mezcla de ácidos grasos en distintas proporciones:

- Acido oleico (75,1 %)
- Acido linoleico (10,9 %)
- Acido palmítico (9,8 %)
- Acido esteárico (1,9 %)
- Acido palmitoleico (1,3 %)

La longitud de estos ácidos grasos oscila entre 12 y 24 átomos de carbono y algunos de ellos presentan insaturaciones siendo el mínimo número de estas de tres en el aceite de oliva.

- **Isononanoato de cetilo/esteárico (*Cetiol SN*<sup>®</sup>)**



**Figura 23:** Estructura química del Isononanoato de cetilo/esteárico.

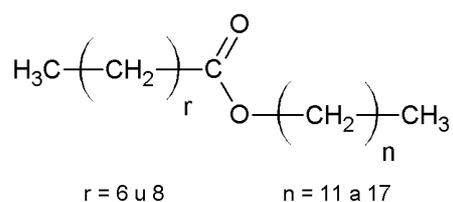
Suministrado por GUINAMA, Alboralla (Valencia) España.

Su peso molecular es 410,73 g/mol.

Es un éster de un ácido graso ramificado (isononanoico) y alcoholes grasos saturados de longitud de cadena de 16 a 18 átomos de C.

Es líquido a temperatura ambiente prácticamente incoloro. Presenta un fuerte poder disolvente para principios activos liposolubles.

- **Coco Caprilato/Caprato (*Cetiol LC*<sup>®</sup>)**



**Figura 24:** Estructura química del Coco Caprilato/Caprato.

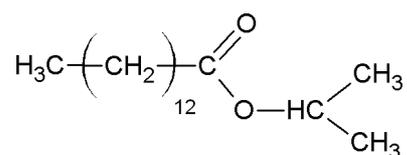
Suministrado por GUINAMA, Alboralla (Valencia) España.

Su peso molecular es 438,78 g/mol.

Ester de ácidos caprílico y caprínico y alcoholes grasos de longitud de cadena de 12 a 18 átomos de C.

Es un líquido oleoso amarillento, transparente y prácticamente inodoro. Es un buen vehículo para principios activos liposolubles, tiene buena emulsionabilidad y es miscible en cualquier proporción con prácticamente todos los aceites.

- **Miristato de Isopropilo**



**Figura 25:** Estructura química del Miristato de isopropilo.

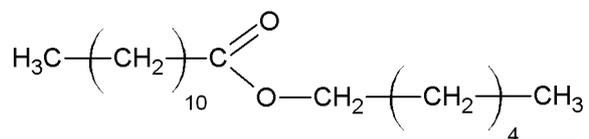
Suministrado por GUINAMA, Alboralla (Valencia) España.

Su peso molecular es 286,46 g/mol.

Es el éster isopropílico del ácido mirístico (éster 1-metiletilico del ácido tetradecanoico).

Es un líquido muy fluido, transparente, incoloro e inodoro.

- **Laurato de hexilo (Cetiol A<sup>®</sup>)**



**Figura 26:** Estructura química del Laurato de hexilo.

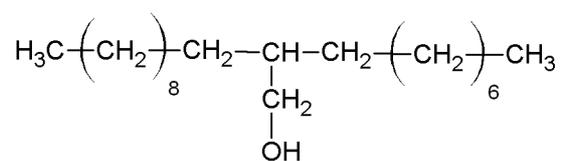
Suministrado por GUINAMA, Alboralla (Valencia) España.

Su peso molecular es 284,49 g/mol.

El laurato de hexilo es un líquido claro e inodoro que debido a su constitución química, donde no existen insaturaciones, no se enrancia. Es afín a las grasas de la piel y por ello compatible con esta. Posee un gran poder de penetración y extensibilidad.

Este compuesto presenta un carácter graso subjetivamente débil, esto le hace ocupar un puesto intermedio entre los cuerpos grasos y los disolventes.

- **2-Octildodecanol (*Eutanol G*<sup>®</sup>)**



**Figura 27:** Estructura química del 2-Octildodecanol.

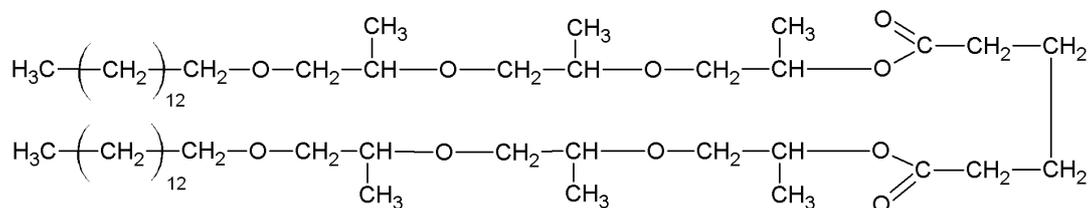
Suministrado por GUINAMA, Alboralla (Valencia) España.

Su peso molecular es 298,56 g/mol.

Es un disolvente oleoso claro, ligeramente amarillento, inodoro y de baja polaridad. Posee un gran poder de extensibilidad por lo que puede ser utilizado en la mayoría de de preparados cosméticos y relativos al cuidado de la piel.

Debido a su estructura química, el Eutanol G no se hidroliza y se puede usar tanto en formulaciones con un pH básico o ácido sin ningún problema.

- **Adipato de di (3- Miristileterpropilenglicol) (Cromollient DP3-A<sup>®</sup>)**



**Figura 28:** Estructura química del Adipato de di (3- Miristileterpropilenglicol).

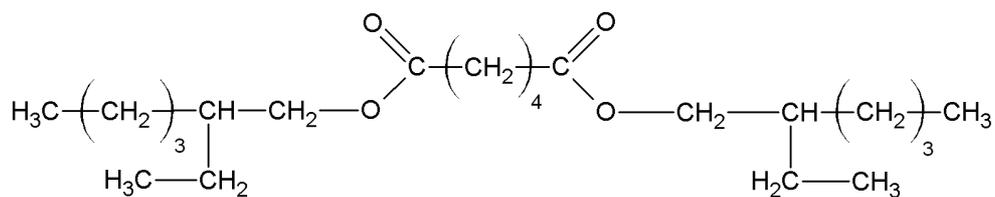
Suministrado por CRODA (Croda Chemicals Europe Ltd). East Yorkshire, England.

Su peso molecular es 887,39 g/mol.

Es un di éster del alcohol miristílico propoxilado y el ácido adípico.

Es un disolvente oleoso que forma una capa que se adhiere a la piel, reteniendo el principio activo sobre ella.

- **Adipato de di (2-etilhexilo) (Crodamol DOA<sup>®</sup>)**



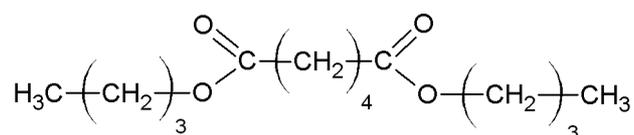
**Figura 29:** Estructura química del Adipato de di (2-etilhexilo).

Suministrado por CRODA (Croda Chemicals Europe Ltd). East Yorkshire, England.

Su peso molecular es 370,58 g/mol.

Este adipato es un líquido incoloro que posee un olor característico. Es insoluble en agua y sí que es soluble en alcohol.

- **Adipato de dibutilo (*Cetiol B*<sup>®</sup>)**



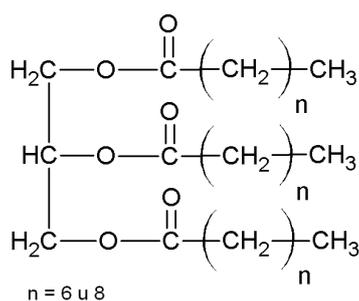
**Figura 30:** Estructura química del Adipato de dibutilo.

Suministrado por HENKEL KGa1-D-4000 Dusseldorf.

Su peso molecular es 258,36 g/mol.

Es un líquido aceitoso, incoloro y transparente. Con buen poder de penetración y carácter poco graso. Es un óptimo disolvente de principios activos liposolubles. Es idóneo para emulsiones con alto contenido en agua.

- **Triglicéridos caprílicos/cápricos (*Crodamol GTCC*<sup>®</sup>)**



**Figura 31:** Estructura química de Triglicéridos caprílicos/cápricos.

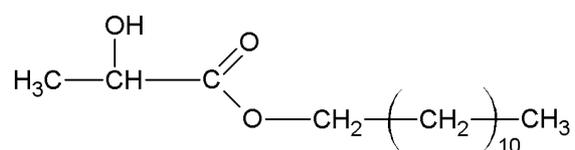
Suministrado por CRODA (Croda Chemicals Europe Ltd). East Yorkshire, England.

Su peso molecular es 554,86 g/mol.

Es un aceite claro, neutro, inodoro, casi incoloro, de baja viscosidad. Químicamente es similar a los aceites vegetales, pero frente a éstos tiene la ventaja de que no posee parte alguna insaturada, por lo que se usa como sustituto de los aceites vegetales en muchas fórmulas. No posee triglicéridos de ácidos grasos de cadena larga, que en temperaturas bajas dificultan a menudo la elaboración e influyen negativamente el almacenamiento.

Posee buenas propiedades como disolvente para muchas sustancias liposolubles.

- **Lactato de laurilo (Crodamol LL<sup>®</sup>)**



**Figura 32:** Estructura química del Lactato de laurilo.

Suministrado por CRODA (Croda Chemicals Europe Ltd). East Yorkshire, England.

Su peso molecular es 258,40 g/mol.

Es un líquido emoliente de color amarillo pálido con olor característico.

- **Etanol 96% v/v PA**

Suministrado por PANREAC QUIMICA SA. Castellar del Vallés (Barcelona) España.

Su peso molecular es 46,07 g/mol.

- **Pemulen<sup>®</sup> TR-1**

Suministrado por Noveon. Barcelona España.

- **Parafina**

Suministrado por GUINAMA, Alboralla (Valencia) España.

- **Octanol**

Suministrado por PANREAC QUIMICA SA. Castellar del Vallés (Barcelona) España.

- **Trietanolamina 80% (TEA)**

Suministrada por ROIG FARMA, S.A. Terrasa.

- **Monooleato de polioxietileno (20 moles OE) de sorbitan (Polisorbato 80 o Tween 80<sup>®</sup>)**

Suministrado por ROIG FARMA, S.A. Terrasa.

## **III.2. METODOLOGÍA EXPERIMENTAL**

### **III.2.1. CARACTERIZACIÓN DEL FÁRMACO**

#### **III.2.1.1. Differential Scanning Calorimeter (D.S.C.)**

Se realizó en un calorímetro *Mettler FP 80 (Alemania)*, previamente calibrado con respecto a la temperatura de fusión del Indio y la entalpía del mismo metal. Las cápsulas de aluminio utilizadas fueron de 40  $\mu$ l de capacidad y 60 mm de diámetro. Las condiciones experimentales fueron: cantidad de muestra no superior a 5 mg; velocidad de calentamiento de 1  $^{\circ}$ C/min; intervalo de temperatura entre 30  $^{\circ}$ C y 100  $^{\circ}$ C.

La temperatura y el calor molar de fusión fueron determinados por integración de la curva de calor de flujo en función de la temperatura, con el *Mettler System Software FP89*.

#### **III.2.1.2. Análisis espectrofotométrico**

Se utilizó un espectrofotómetro *Perkin-Elmer UV/Vis Lambda 40 (Alemania)*.

Sometimos una solución acuosa de lidocaína base a un barrido a longitudes de onda ( $\lambda$ ) (7,5 nm/min) entre 200-400 nm en cubetas de cuarzo.

### **III.2.2. DETERMINACIÓN DE LA SOLUBILIDAD**

La determinación de la solubilidad de la lidocaína base en distintos disolventes y mezclas de estos, se realizará en dos pasos:

- a. Obtención de soluciones saturadas.** En 15 ml de disolvente, en frascos de cierre hermético, se adicionó lidocaína homogeneizando la mezcla con agitación manual. Inicialmente se introducen en un baño de agua a 30 $^{\circ}$  C $\pm$  1 para forzar la disolución de la mayor cantidad posible de lidocaína y conseguir la saturación

en el menor tiempo posible. En caso necesario, se adicionó más lidocaína, hasta aparición de precipitado en el fondo (exceso de fármaco).

Posteriormente, las preparaciones se introducen en baño termostático (*Julabo SW-20C*), a  $25^{\circ} \pm 1$  C y agitación constante (100 r.p.m.) durante varios días, controlando la permanencia de soluto sólido en el fondo.

De cada disolución se preparan tres ensayos diferentes.

- b. Valoración espectrofotométrica.** De las muestras saturadas se extrae el sobrenadante (alícuotas de 3 o 4 ml), con una jeringa a la que se incorpora posteriormente un portafiltros con filtro de celulosa regenerada (*Sartorius S.M*) compatible con la disolución a ensayar. Con la ayuda de matraces aforados de 1 ml, previamente pesado, se obtienen disoluciones filtradas de 1 ml. Se vuelve a pesar el matraz con 1 ml de solución y por diferencia se transforman las unidades de volumen en peso.

Toda esta parte del proceso se hará lo más rápido posible con el fin de que la lidocaína no precipite por el cambio de temperatura.

Se diluyen las muestras en etanol u octanol, según compatibilidad de los disolventes con uno u otro. Se procede a la valoración espectrofotométrica a la longitud de onda seleccionada para la detección de la lidocaína. Previamente se ha comprobado para cada disolvente la ausencia de absorbancia de este al valor del  $\lambda$  seleccionado ( $\lambda = 262$  nm).

Soluciones de lidocaína base en etanol y en octanol se utilizaron para realizar recta de calibración a la  $\lambda$  seleccionada en el margen de absorbancia considerado.

Las soluciones se consideran saturadas, cuando los resultados obtenidos con diferencia de 4 días, fueron similares.

### III.2.3. ELABORACIÓN DE LAS FORMULACIONES

Para la formulación de las distintas preparaciones se parte de la premisa de que la lidocaína base debe encontrarse a saturación en la fase oleosa en la que irá disuelta. Para ello se toman como base los datos obtenidos en el ensayo de solubilidad del fármaco en los distintos aceites seleccionados a priori. En base a todo lo anterior se preparan formulaciones al 5% (M/M) y al 7% (M/M) de lidocaína base y formulaciones sin lidocaína.

Relativo a la cantidad de fase oleosa que va a contener cada formulación va a ser propia de cada una dependiendo de la que sea estrictamente necesaria para solubilizar la cantidad de fármaco propuesta.

Como agente emulsificante se utiliza la misma cantidad de Pemulen<sup>®</sup> TR-1 para todas ellas. En algunos casos es necesaria la utilización de una pequeña cantidad de tensioactivo: Tween<sup>®</sup> 80.

Como agente alcalinizante se utiliza trietanolamina (TEA), en los casos que sea necesario, para obtener el pH deseado para las formulaciones (pH=7) y que será igual en todas ellas.

El resto de la formulación se completará con “Aqua conservans”.

La **técnica de elaboración** que hemos seguido es:

1) Preparación del “Aqua conservans” cuya composición es:

- Metil parabén (Nipagin<sup>®</sup>).....0,25 g
- Propil parabén (Nipasol<sup>®</sup>).....0,11g
- Agua destilada c.s.p.....500 ml

Para disolver los conservantes llevaremos el agua destilada a unos 60-80 °C. Una vez estén completamente disueltos, lo envasamos en frascos de vidrio

opacos para preservar la preparación de la luz (Suñé, 1967; Reiger, 1994; Atienza, 2002).

La solución se emplea a temperatura ambiente.

- 2) Calentar el disolvente oleoso al baño maría hasta una temperatura de 40 °C como máximo y adicionar la lidocaína. Una vez completamente disuelta, enfriar la disolución.
- 3) Adicionar a la disolución oleosa el Pemulén<sup>®</sup> TR-1 y agitar manualmente para evitar la formación de grumos del mismo. Se mantiene en reposo 15 minutos, para que el polímero, en suspensión, se humecte.
- 4) Se adicionó la fase acuosa a la oleosa (a 25 °C $\pm$  1), agitación manual hasta homogeneización grosera (1 min) y posteriormente con agitador mecánico con varilla con rotor de ancla (*Eurostar power-visc IKA<sup>®</sup> - WERKE. STAUFEN. Alemania. "50 a 2000 r.p.m"*) a 1200 r.p.m. durante 60 minutos. Este tiempo total se divide en ciclos de 15 minutos. En cada ciclo se interrumpe la agitación. Se controla el pH de la formulación. Se alcalinizó con TEA, las formulaciones que fue necesario para conseguir un pH lo más próximo posible a 7.
- 5) En las formulaciones que necesitan adición de Tween 80<sup>®</sup>, este se incorporo en el 2º ciclo de agitación.

Una vez preparadas, las formulaciones se almacenaron en envases con cierre hermético, opacos a 25 °C $\pm$  1 (P Selecta, Barcelona), al menos tres días antes de someterlos a los diferentes ensayos, excepto la medida de control de pH.

### **III.2.4. CARACTERIZACIÓN DE LAS FORMULACIONES**

#### **III.2.4.1. pH**

Se ha cuantificado el pH (*pH METER BASIC 20. CRISON .Barcelona. España*) de las mismas durante su preparación para conseguir el pH deseado.

Posteriormente se controló el pH tomando medidas periódicas, ya que en emulsiones este es un factor muy importante que determina la estabilidad de las mismas.

#### **III.2.4.2. Conductividad**

Esta prueba de caracterización, en emulsiones, nos permitirá saber el signo de las formulaciones (Kato y cols., 1985; Aveyard y cols., 2003). También proporciona información sobre la posibilidad de inestabilidades en el sistema (Kato y cols, 1985; Masmoudi y cols. 2005); el aumento de la conductividad puede estar relacionado con la coalescencia, y la disminución con la agregación.

Las emulsiones de fase externa acuosa presentan mayor conductividad que las de fase oleosa.

De cada una de las formulaciones se obtuvieron 5 medidas en distintos puntos de las mismas utilizando para ello una célula especial para formulaciones semisólidas (*Crison Micro CM 2202. España*).

#### **III.2.4.3. Centrifugación**

El ensayo de centrifugación produce estrés en la muestra simulando un aumento en la fuerza de gravedad, aumentando la movilidad de las partículas y anticipando posibles inestabilidades (Guía de Estabilidad de Productos Cosméticos, 2005). Estas podrán ser observadas en forma de precipitación, separación de fases, formación de escamas (caking), coalescencia entre otras.

La resistencia de una emulsión a la centrifugación depende de la diferencia de densidad entre ambas fases y también de la resistencia de la capa interfacial (Roland y cols., 2003).

El ensayo se ha llevado a cabo con una centrífuga *Eppendorf Centrifuge* (Alemania). La muestra es centrifugada a una temperatura de  $25^{\circ} \text{C} \pm 1$ , durante tres periodos de 10 minutos y a una velocidad de 11000 r.p.m.

#### **III.2.4.4. Desestabilización por adición de sales**

Para el ensayo de desestabilización o ruptura por adición de sales nos hemos basado en la inestabilidad de la estructura tridimensional formada por el polímero en presencia de sales (TDS-114, 2002). Estas producen deshidratación de las cadenas poliméricas y colapsan la estructura de gel. El resultado, visible macroscópicamente, es el cambio de consistencia de gel a fluido.

Para llevar a cabo el ensayo hemos seleccionado ClNa por ser la sal mayoritaria que se encuentra sobre la piel procedente del sudor.

La metodología seguida fue: en un pesa sustancias de color negro, se introduce 1 g de formulación a la que se adicionó fracciones sucesivas de 1 mg de ClNa. La cantidad máxima adicionada fue de 10 mg de ClNa. Las fracciones de ClNa se adicionaron en intervalos de 1 minuto. Después de cada adición se observó visualmente el estado de la formulación.

El ensayo se realizó por triplicado. Se da por finalizado cuando se observa macroscópicamente, el cambio de consistencia.

#### **III.2.4.5. Determinación del tamaño de gota**

Existen numerosas técnicas para analizar el tamaño de gota. En este trabajo se ha seleccionado la microscopía óptica, condicionada por la especial composición de las muestras: emulsiones sin tensioactivo. Esta técnica aunque clásica y con algunos inconvenientes que resuelven otras, es calificada de excelente por Rawle, al permitir la observación directa de la muestra, sin dilución adicional que podría modificar las características iniciales. Esta modificación ha sido observada por Pons y cols. (1993).

En este ensayo se ha utilizado un microscopio óptico (*Carlzeiss JENA Laboral 4*). Solo en uno de los casos se ha utilizado el microscopio óptico (OLYMPUS BX51) con sistema fotográfico PM10SP1 y cámara digital DP50, que nos ha proporcionado fotografías de campos, ya que debido a la densidad de gotas por unidad de campo era de gran dificultad medir el diámetro de gota sobre el microscopio *JENA*.

El ensayo se ha realizado mediante frotis sobre portas. Con cubres se evita la evaporación de la fase acuosa durante la realización del ensayo. Se cuantificó el diámetro de 100 ó 500 gotas utilizando una escala de 100 divisiones y el objetivos es de 40 o 100 aumentos. Este método está recogido en la R. F. E. (3ª edición).

En segundo lugar se sometieron las formulaciones a la técnica de microscopía de barrido [SEM-FF] (*Microscopio Electrónico de Barrido Hitachi, S-510*). Para ello las muestras fueron sometidas a un tratamiento previo de desecación (*Unidad de evaporación con carbón Polaron CC7650*) y recubrimiento con oro (*Unidad de metalización con oro Nanotech SempreP2*).

#### **III.2.4.6. Ensayo extensibilidad**

Este es uno de los ensayos de control básico que se hacen a las preparaciones semisólidas. Viene recogido en el Formulario Nacional., aunque con distinta metodología.

El método utilizado está basado en el estandarizado por Pozo y cols. (1955) y tiene la ventaja con respecto al utilizado por otros autores, entre ellos Lardy y cols. (2000) de iniciar los ensayos con igual superficie y peso en todas las muestras. Ha sido empleado previamente por Contreras y Sánchez (2002) en la determinación de la extensibilidad de geles.

Para la realización del ensayo, se colocó  $0,34\text{g} \pm 0,02\text{ g}$  de cada una de las cremas-geles en un extensómetro, el cual permitió obtener inicialmente muestras con forma (cilíndrica) y superficies ( $0,78\text{ cm}^2$ ) iguales. Estas muestras son presionadas entre la superficie del extensómetro y la de un vidrio graduado (6 x 6 cm, 25 g), sobre el cual y en intervalos de 1 minuto se colocan sucesivamente pesas de 50, 100, 200 y 500 g. Se

determinan los dos diámetros perpendiculares en cada uno de los intervalos de tiempo, y los resultados son expresados como área de las superficies observadas.

Cada valor es la media de tres determinaciones diferentes a  $25\text{ °C} \pm 1$ . El peso inicial de la muestra se ha fijado en orden a realizar el ensayo completo con todas las formulaciones, sin sobrepasar los límites impuestos por el vidrio y evitando, en la medida de lo posible, el deslizamiento del vidrio y a su vez permitiendo diferenciar el comportamiento de cada una de ellas.

Se determinó la extensibilidad de formulaciones con y sin lidocaína.



**Figura 33:** Extensómetro, vidrio graduado y juego de pesas.

#### **III.2.4.7. Estudio reológico**

El estudio se realizó con un reómetro de esfuerzo controlado *Bohlin CS-10* (Alemania) y geometría cono-placa CP 4/40 (figura 9).

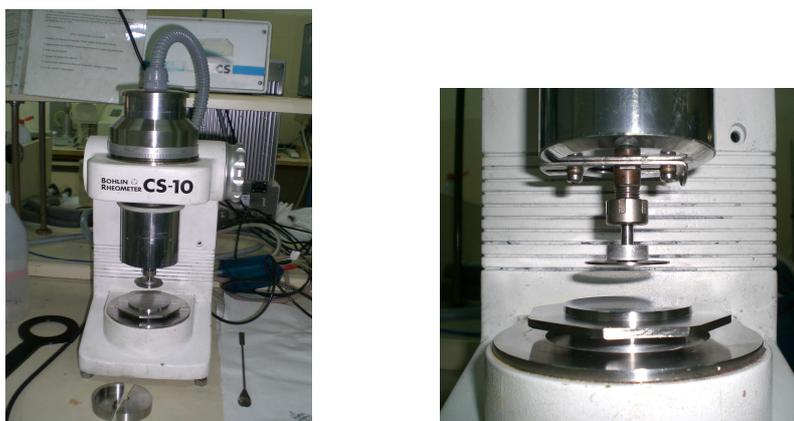
La temperatura se mantuvo constante a  $25\text{ °C}$  durante el ensayo mediante la utilización de un baño circular termostatzado asociado a un sistema de control de temperatura con un margen de error de  $\pm 1\text{ °C}$ .

La presión aplicada fue de 3 atmósferas.

Durante todo el ensayo, las muestras han estado aisladas del exterior mediante una carcasa protectora, y además en el interior, un dispositivo mantenía la humedad ambiental, evitando que el agua de la muestra se evaporara.

Los datos obtenidos del estudio reológico se analizaron utilizando el software OriginPro 8.

No se vio necesaria la realización de ensayo de “pre-condition”.



**Figura 34:** Reómetro CS-10 y cono-plato.

Se le han llevado a cabo dos tipos de ensayos a las muestras:

- **Ensayo viscosimétrico.** Se realizaron medidas de flujo continuo, lo cual permite estudiar el comportamiento estructural de las emulsiones cuando estas se han sometido a esfuerzos de cizalla y fluyen. Para ello las muestras se sometieron a esfuerzos entre 2 Pa y 400 Pa en rampas ascendentes y descendentes. El tiempo del ensayo fue de 180 segundos durante el cual se tomaron 120 datos.

Los datos obtenidos nos proporcionaron los parámetros característicos (esfuerzo umbral estático y viscosidad relativa entre otros). Además nos aportan información del tipo de flujo que siguen las formulaciones y si presentan fenómenos de tixotropía o reopexia, aunque este no puede cuantificarse debido a las características del propio ensayo.

- **Ensayo viscoelástico.** Engloba el barrido de esfuerzo donde se determina la zona viscoelástica lineal (ZVL) y el barrido de frecuencias, donde se obtienen los espectros mecánicos.
  - *Barrido de esfuerzos.* Se sometieron las muestras a un rango de esfuerzos sinusoidales a frecuencia constante (1 Hz), a temperatura constante a  $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1$ . El rango de esfuerzos utilizados en todos los casos fue de 0,06 Pa a 400 Pa, dentro del cual obtuvimos la zona en la que las propiedades viscoelásticas son independientes de la deformación. Esta colección de datos que cumplen dicha premisa dan lugar a la zona viscoelástica lineal. Los datos obtenidos en cada ensayo fueron de 60.
  - *Barrido de frecuencias.* Se llevó a cabo a un esfuerzo, contenido dentro de la zona viscoelástica lineal, de 5 Pa y a temperatura constante de  $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1$ . El rango de frecuencias utilizado osciló entre 0,01 Hz y 10 Hz, tres décadas. Se obtuvieron 60 datos de cada muestra.

### III.2.5. ENSAYO DE LIBERACIÓN DE FÁRMACO

Para llevar a cabo este ensayo se utilizaron células tipo Franz (Franz, 1975), *FDC-400 de 2 cm de diámetro suministradas por la firma Vidra-Fox (Barcelona, España)*.

La célula de liberación es una célula de difusión estática que consta de dos compartimentos: uno dador (en la parte superior) y otro receptor (en la parte inferior), ambos separados por una membrana sintética. Dentro del compartimento receptor se introduce un agitador magnético. Cada célula está conectada a un baño termostatzado (*Techne TE-10A*) que mantiene el líquido receptor a  $32\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1$ .



Figura 35: Células de Franz.

Previamente a la realización del estudio de cesión de fármaco se han tenido en cuenta:

- *Elección de membrana.* Para ello la membrana se debe de ajustar a una serie de premisas:
  - Debe ser compatible tanto con los disolventes utilizados en la formulación a estudiar, como con la solución receptora.
  - Debe minimizar al máximo la resistencia al paso del fármaco, de esta manera podremos determinar con fiabilidad la influencia de los componentes de la formulación en la cesión del mismo.
  - No debe contener ningún elemento que pueda causar interferencias en el ensayo o con el fármaco (Thakker y cols, 2003).

En nuestro caso hemos utilizado membranas de nitrocelulosa (*Millipore MF<sup>TM</sup>, Ireland*). Previamente a su utilización y con el fin de saturar la membrana con el fluido receptor, se sumergieron en este durante 12 horas. El exceso de dicho líquido se ha eliminado presionando manualmente la membrana entre dos papeles de filtro.

- *Solución receptora.* Se ha utilizado tampón fosfato a pH 5,91. La elección de dicho solución y valor de pH se ha llevado a cabo basándonos en la solubilidad de la lidocaína en dicho medio. Dado el carácter básico de la lidocaína, es más soluble en tampón ácido. Comprobamos que el tampón a dicho pH cumple con las condiciones *sink* (Doménech y cols., 1998), necesarias en este tipo de ensayo y que consiste en que la solubilidad de la lidocaína en el volumen de la solución receptora, se mantiene al menos 10 veces inferior a la de saturación del fármaco en dicho tampón. Esta comprobación se ha realizado mediante la determinación experimental de la solubilidad de la lidocaína en dicho tampón.
- *Peso de la muestra.* El peso de la muestra a utilizar, en nuestro caso, estaba condicionada:

- Por el volumen de la fase receptora, ya que durante todo el ensayo deben mantenerse las condiciones *sink*.
- Cantidad suficiente de muestra que permita cubrir toda el área del receptáculo donador.
- Integridad de la membrana hasta el final del ensayo.

En relación a estos dos últimos requisitos, realizamos un ensayo previo. Montamos seis células, de tal manera que las tres primeras contenían 0,5, 1 y 2 g respectivamente de una determinada formulación y en las tres restantes se puso un gramo de formulaciones distintas en cada una de ellas. Tras la valoración espectrofotométrica comprobamos que la cantidad de muestra más adecuada era de 0,5 g, ya que la liberación era óptima y la membrana no sufría deformación al final del ensayo.

El **protocolo** llevado a cabo para la realización del ensayo ha sido:

- Llenar el compartimento receptor con tampón fosfato a 32 °C.
- Colocar la membrana con la precaución de evitar burbujas entre la solución receptora y la membrana.
- Colocar el compartimento dador y sujetar al receptor.
- Colocar en el compartimento dador un gramo de la preparación, extendiéndola de tal manera que quede uniforme sobre la membrana. Tapar dicho compartimento para evitar la evaporación de la muestra.
- Tomar alícuotas del compartimento receptor (600  $\mu$ l) a diferentes tiempos durante un periodo establecido. El volumen extraído se repone con igual volumen de solución receptora fresca a 32 °C.

En nuestro caso, inicialmente el ensayo se mantuvo hasta 24 horas. El análisis de los resultados experimentales obtenidos permitió comprobar que la liberación a partir de la hora 5, eran poco significativos. Por lo que la duración total del ensayo se fijó en 6 horas en total.

- Cuantificar el fármaco mediante un método analítico adecuado, en nuestro caso, el método espectrofotométrico.

De cada formulación se han realizado 6 ensayos, siendo uno de ellos el del excipiente, que se ha tomado como blanco.

Los datos obtenidos se someten a tratamiento matemático adecuado para obtener: la velocidad de liberación y el coeficiente de difusión del fármaco en la formulación

#### **Determinación de la densidad aparente de las formulaciones.**

Para obtener el valor del coeficiente de difusión ( $D$ ) del fármaco en cada uno de las formulaciones, es necesario calcular la densidad aparente ( $\rho$ ) de cada una de ellas.

Debido a la composición de nuestras formulaciones, soluble en medios apolares y polares, la densidad de las formulaciones se han obtenido mediante un portamuestra previamente tarado con agua a  $25\text{ }^{\circ}\text{C}\pm 1$ . La relación entre este valor y la masa de la formulación que ocupa el mismo volumen nos permitió obtener la densidad aparente de cada una de ellas.

Cada dato es la media de 10 medidas diferentes.



## **IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

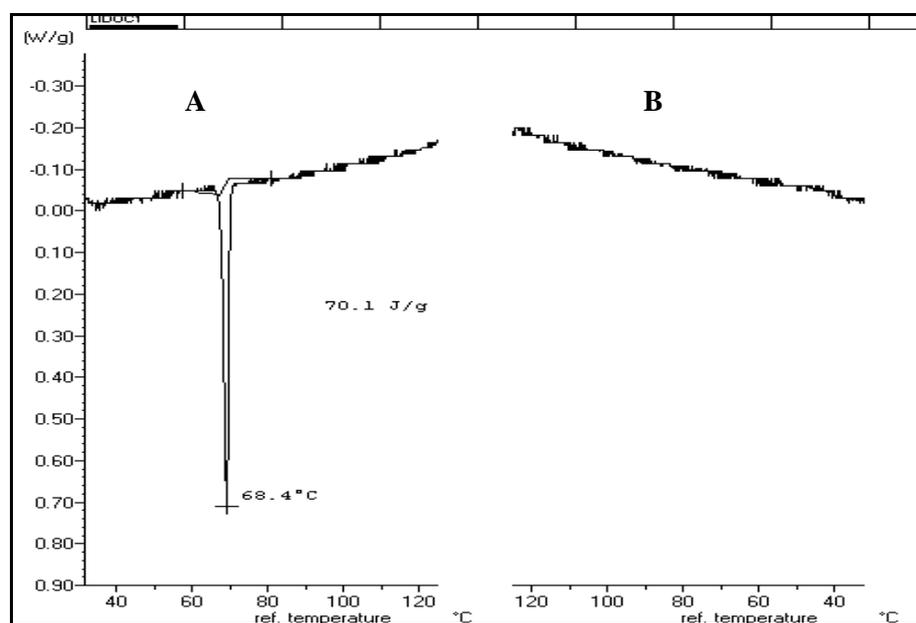


## IV.1. CARACTERIZACIÓN DEL FÁRMACO

### IV.1.1. Differential Scanning Calorimeter (D.S.C.)

La muestra de lidocaína recibida se identificó mediante un ensayo de DSC, la figura 12- A recoge el termograma en el que se aprecia la temperatura de fusión (68,4 °C) y calor molar de fusión (70,1 J/g), ambos datos coinciden con los reseñados en la bibliografía (Gröningsson y cols., 1985; Lin y Nash, 1993).

Una vez fundida la muestra, sometimos a la misma a un proceso de enfriamiento a 1 °C/min y en el termograma se observa la ausencia de exotérmico característico de la solidificación de la lidocaína en un sistema cristalino, con lo que deducimos que ha cristalizado en un sistema amorfo. Este extremo será confirmado con estudios posteriores.

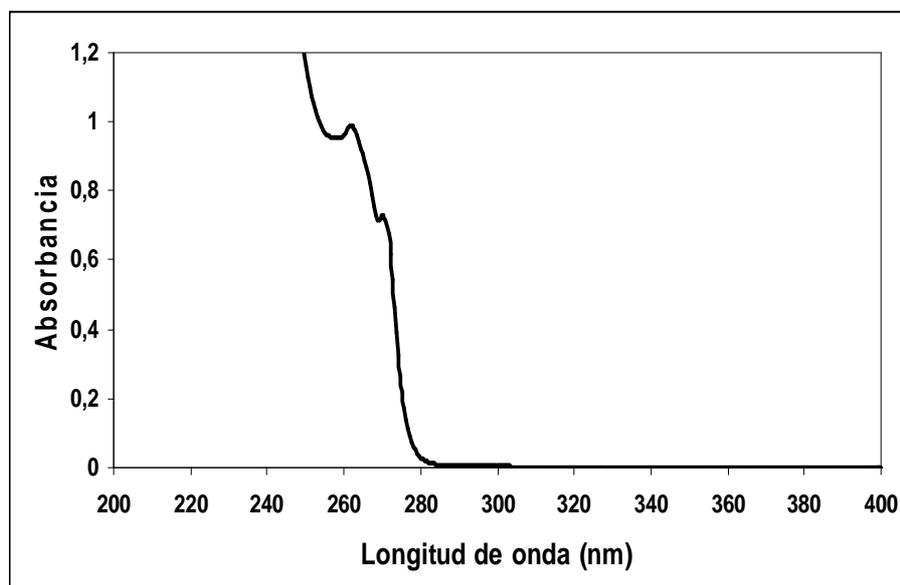


**Figura 36:** Termograma de la Lidocaína base (peso muestra 5 mg a 1 °C/min)

La misma muestra se conservó durante 30 días a temperatura ambiente y transcurrido ese periodo de tiempo se le repitió el DSC, observando que la muestra había cristalizado de nuevo.

#### IV.1.2. Análisis Espectrofotométrico

Se sometió a una solución acuosa de lidocaína a un barrido espectrofotométrico registrando el siguiente espectro:



**Figura 37:** Espectro de lidocaína base en solución acuosa

En la Figura 37 se observa que los máximos de absorción coinciden con los incluidos en la bibliografía para la lidocaína base en agua: 262 y 270 nm (Gröningsson y cols., 1985).

## **IV.2. DETERMINACIÓN DE LA SOLUBILIDAD**

La lidocaína es una sustancia de carácter básico débil poco soluble en agua (0,004 g/ml) (Gröningsson y cols., 1985) a pH compatible con la piel (pH=5-7). En bibliografía se encuentran su parámetro de solubilidad (Lin y Nash 1993) y solubilidad en algunos disolventes (Larsen y cols., 2001), no todos adecuados para preparaciones dermatológicas.

El primer objetivo de esta memoria es seleccionar excipientes aptos para elaborar preparaciones tópicas de lidocaína.

### **IV.2.1. Selección de los disolventes.**

Para seleccionar los excipientes se adaptaron los siguientes criterios:

- Aptos para preparaciones dermatológicas o cosméticas.
- Lipofílicos.
- No irritantes.
- Líquidos a temperatura ambiente.
- Elevada solubilidad de la lidocaína.

Existen numerosas sustancias que individualmente o en mezclas, responden a los cuatro primeros criterios. La solubilidad de la lidocaína en ellas será el determinante en la selección.

De los diferentes métodos que predicen la solubilidad de un sólido se selecciona la *Teoría de las Soluciones Regulares* y los *parámetros de solubilidad de Hansen*, por los motivos anteriormente expuestos, y se aplican los conceptos generales de ambas.

En una **primera etapa** los conceptos aplicados son:

- Un sólido es soluble en un disolvente cuando la diferencia de los parámetros de solubilidad de ambos, no superen  $5,11 \text{ MPa}^{1/2}$  ( $2,5 \text{ cal}^{1/2} \text{cm}^{-3/2}$ ).

- Un buen disolvente de la lidocaína debe encontrarse en su esfera de solubilidad.
- El disolvente deberá tener un número RED menor de 1.

En una **segunda etapa**:

- Estimación de la solubilidad teórica de la lidocaína en los excipientes considerando que forma soluciones regulares.

Los tres criterios de la primera etapa solo permiten conocer la bondad de los disolventes. Son criterios prácticos. Están basados en los parámetros de solubilidad total ( $\delta_t$ ) y parámetros de cohesión ( $\delta_d$ ,  $\delta_p$  y  $\delta_h$ ) de la lidocaína y de los disolventes. De todos ellos solo son conocidos: el parámetro de solubilidad total de la lidocaína (Lin y Nash 1993), los parámetros de solubilidad parciales del aceite de oliva (Hansen y Just, 2001; Hansen, 2007) y total y parciales del etanol (Barton, 1975). El resto de los parámetros, para la lidocaína y los disolventes, son determinados por métodos de contribución de grupos.

Los disolventes pueden ser individuales o mezclas con parafina, estas últimas se formulan en previsión de la forma farmacéutica a seleccionar. Los parámetros de las mezclas también han sido determinados por métodos de contribución de grupos.

#### **IV.2.1.1. Parámetros de solubilidad total y de Hansen de los disolventes individuales**

Se determina el parámetro de solubilidad total ( $\delta_t$ ) y el Volumen molar (V) utilizando el método de contribución de grupos de Fedors (1974), en el que:

$$\delta_t = \left( \frac{\sum_i U}{V} \right)^{1/2} \quad (Ec. 73)$$

donde U es la energía molar de cohesión y V el volumen molar del líquido.

Los parámetros de solubilidad de Hansen ( $\delta_d$ ,  $\delta_p$  y  $\delta_h$ ) se determinan según los métodos de contribución de grupos de Van Krevelen y Hoftyzer (Hansen, 2007) y Hansen and Beerbower (Hansen, 2007) respectivamente y que responden a las siguientes relaciones:

$$\delta_d = \frac{\sum_i F_d}{V} \quad (\text{Ec. 74}) \quad \delta_p = \frac{(\sum_i F_p^2)^{1/2}}{V} \quad (\text{Ec. 75}) \quad \delta_h = \left( \frac{-\sum_i U_h}{V} \right)^{1/2} \quad (\text{Ec. 76})$$

Según Hansen (2007), el valor de  $\delta_h$ , por el método anterior puede ser incierto; como alternativa es propuesta la siguiente relación:

$$\delta_h = (\delta_t^2 - \delta_d^2 - \delta_p^2)^{1/2} \quad (\text{Ec. 77})$$

En las tablas X-X están recogidos los disolventes inicialmente seleccionados, su estructura química, los valores de su  $\delta_t$  (determinado por el método de contribución de grupos de Fedors), los valores de sus  $\delta_d$  y  $\delta_p$  (determinados por el método de Hansen), el valor de  $\delta_h$  (calculando mediante la ecuación Ec. 77) y el valor de su  $V_m$  (determinado por el método de Fedors).

Los parámetros de estos disolventes varían de 17,44 a 20,2 MPa. Todos cumplen la primera premisa respecto a la diferencia en el parámetro de solubilidad total lidocaína- disolvente menor de 5,11 MPa.

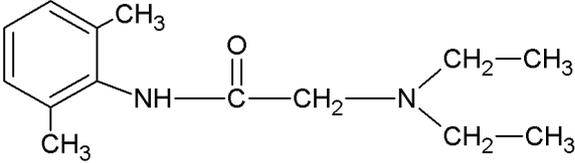
Entre ellos se incluye uno de origen natural, el aceite de oliva (Tabla 3) cuyos parámetros parciales vienen recogidos en bibliografía (Hansen y Just 2001, Hansen, 2007). Aplicando la ecuación (Ec. 77) hemos calculado el valor del  $\delta_t$ . El  $V_m$  y el PM se han calculado por aproximación en función de los componentes principales debido a que es una mezcla de ácidos grasos.

También hemos incluido el etanol (Tabla 14), donde la solubilidad de la lidocaína es conocida (Gröningsson y cols., 1985) y se utilizará como control de la

metodología experimental utilizada. Sus parámetros de solubilidad se encuentran en bibliografía (Barton, 1975).

En la selección de los disolventes ha influido la inclusión de diferentes grupos funcionales (éster, éter y alcoholes) y estructuras químicas (triglicéridos, adipatos y alcoholes grasos) en previsión de la influencia que cualquiera de ellos pueda tener en la solubilidad de la lidocaína.

**Tabla 2:** Estructura química, parámetro de solubilidad total, volumen molar y determinación de los parámetros de solubilidad parciales (Hansen) de la 2-dietilamino-2,6-dimetilacetanilida.

<b>2-dietilamino-2,6-dimetilacetanilida (Lidocaína)</b>				
				
<b>Grupo</b>	<b>Nº</b>	<b>F<sub>d</sub></b> (J <sup>1/2</sup> cm <sup>3/2</sup> mol <sup>-1</sup> )	<b>F<sub>p</sub><sup>2</sup></b> (J <sup>1/2</sup> cm <sup>3/2</sup> mol <sup>-1</sup> ) <sup>2</sup>	<b>U<sub>h</sub></b> (J <sup>1/2</sup> cm <sup>3/2</sup> mol <sup>-1</sup> )
-CH3	4	1644	0	0
-CH2-	3	852	0	0
 (a)	1	1270	12100	0
-N	1	20	640000	5000
-NH	1	160	42025	3300
-CO-	1	290	260100	5200
		<b>Σ= 4236</b>	<b>Σ= 954225</b>	<b>Σ= 13500</b>
<b>δ<sub>t</sub>= 11,20 (cal/cm<sup>3</sup>)<sup>1/2</sup> = 22,90 MPa<sup>1/2</sup> (1)</b>		<b>V<sub>m</sub>=208,5 cm<sup>3</sup>/mol (1)</b>		
<b>δ<sub>d</sub>=20,32 MPa<sup>1/2</sup></b>	<b>δ<sub>p</sub>=4,69 MPa<sup>1/2</sup></b>	<b>δ<sub>h</sub>=9,48 MPa<sup>1/2</sup></b>		

(a) Al no contemplarse el benceno trisustituído en la tabla utilizada (Fedors) se optó por hacer una aproximación.

(1) Lin y Nash 1993.

**Tabla 3:** Valores de los parámetros de solubilidad total y parciales y volumen molar del aceite de oliva.

<b>D-1 Aceite de oliva</b>		
$\delta_t = 17,857 \text{ MPa}^{1/2}$ <sup>(a)</sup>	$V_m = 900,0 \text{ cm}^3/\text{mol}$ <sup>(b)</sup>	
$\delta_d = 15,9 \text{ MPa}^{1/2}$ <sup>(1)</sup>	$\delta_p = 1,20 \text{ MPa}^{1/2}$ <sup>(1)</sup>	$\delta_h = 5,4 \text{ MPa}^{1/2}$ <sup>(1)</sup>

<sup>(a)</sup> Obtenido utilizando la ecuación ( ).

<sup>(b)</sup> Obtenido por aproximación ya que es una mezcla de ácidos grasos.

<sup>(1)</sup> Hansen y Just 2001; Hansen, 2007.

**Tabla 4:** Determinación parámetro de solubilidad total (Fedors), volumen molar (Fedors) y parámetros de solubilidad parciales (Hansen) del Isononanoato de cetilo esteárico.

<b>D-2 Isononanoate de cetilo esteárico (Cetiol SN<sup>®</sup>)</b>						
<p style="text-align: center;"><math>n = 14 \text{ ó } 16</math></p>						
Grupo	N <sup>o</sup>	$\Delta e$ (cal/mol)	$F_d$ ( $\text{J}^{1/2} \text{ cm}^{3/2}$ $\text{mol}^{-1}$ )	$F_p^2$ ( $\text{J}^{1/2} \text{ cm}^{3/2}$ $\text{mol}^{-1}$ ) <sup>2</sup>	$U_h$ ( $\text{J}^{1/2} \text{ cm}^{3/2}$ $\text{mol}^{-1}$ )	$\Delta V$ ( $\text{cm}^3/\text{mol}$ )
-CH <sub>3</sub>	3	3375	1233	0	0	100,5
-CH <sub>2</sub> -	22	25960	6248	0	0	354,1
-CH<	1	820	104	0	0	-1
-COO	1	6600	395	260100	5200	28,5
		$\Sigma = 36755$	$\Sigma = 7980$	$\Sigma = 260100$	$\Sigma = 5200$	$\Sigma = 482,1$
$\delta_t = 8,732 \text{ (cal/cm}^3)^{1/2} = 17,86 \text{ MPa}^{1/2}$				$V_m = 482,1 \text{ cm}^3/\text{mol}$		
$\delta_d = 16,55 \text{ MPa}^{1/2}$		$\delta_p = 1,06 \text{ MPa}^{1/2}$		$\delta_h = 6,62 \text{ MPa}^{1/2}$		

**Tabla 5:** Determinación parámetro de solubilidad total (Fedors), volumen molar (Fedors) y parámetros de solubilidad parciales (Hansen) del Coco caprilato/caprato.

<b>D-3 Coco caprilato/caprato (Cetiol LC®)</b>						
<p style="text-align: center;"><math>r = 6 \text{ u } 8</math>      <math>n = 11 \text{ a } 17</math></p>						
Grupo	N°	$\Delta e$ (cal/mol)	$F_d$ ( $J^{1/2} \text{ cm}^{3/2}$ $\text{mol}^{-1}$ )	$F_p^2$ ( $J^{1/2} \text{ cm}^{3/2}$ $\text{mol}^{-1}$ ) <sup>2</sup>	$U_h$ ( $J^{1/2} \text{ cm}^{3/2}$ $\text{mol}^{-1}$ )	$\Delta V$ ( $\text{cm}^3/\text{mol}$ )
-CH <sub>3</sub>	2	2250	822	0	0	67
-CH <sub>2</sub> -	23	27140	6532	0	0	370,3
-COO	1	6600	395	260100	5200	28,5
		$\Sigma = 35990$	$\Sigma = 7749$	$\Sigma = 260100$	$\Sigma = 5200$	$\Sigma = 465,8$
$\delta_t = 8,790 \text{ (cal/cm}^3)^{1/2} = 17,98 \text{ MPa}^{1/2}$				$V_m = 465,8 \text{ cm}^3/\text{mol}$		
$\delta_d = 16,64 \text{ MPa}^{1/2}$		$\delta_p = 1,09 \text{ MPa}^{1/2}$		$\delta_h = 6,72 \text{ MPa}^{1/2}$		

**Tabla 6:** Determinación parámetro de solubilidad total (Fedors), volumen molar (Fedors) y parámetros de solubilidad parciales (Hansen) del Miristato de Isopropilo.

<b>D-4 Miristato de Isopropilo (Miristato de Isopropilo®)</b>						
Grupo	N°	$\Delta e$ (cal/mol)	$F_d$ ( $J^{1/2} \text{ cm}^{3/2}$ $\text{mol}^{-1}$ )	$F_p^2$ ( $J^{1/2} \text{ cm}^{3/2}$ $\text{mol}^{-1}$ ) <sup>2</sup>	$U_h$ ( $J^{1/2} \text{ cm}^{3/2}$ $\text{mol}^{-1}$ )	$\Delta V$ ( $\text{cm}^3/\text{mol}$ )
-CH <sub>3</sub>	3	3375	1233	0	0	100,5
-CH <sub>2</sub> -	12	14160	3408	0	0	193,2
-CH<	1	820	104	0	0	-1
-COO	1	6600	395	260100	5200	28,5
		$\Sigma = 24955$	$\Sigma = 5140$	$\Sigma = 260100$	$\Sigma = 5200$	$\Sigma = 321,2$
$\delta_t = 8,814 \text{ (cal/cm}^3)^{1/2} = 18,02 \text{ MPa}^{1/2}$				$V_m = 321,2 \text{ cm}^3/\text{mol}$		
$\delta_d = 16,01 \text{ MPa}^{1/2}$		$\delta_p = 1,59 \text{ MPa}^{1/2}$		$\delta_h = 8,12 \text{ MPa}^{1/2}$		

**Tabla 7:** Determinación parámetro de solubilidad total (Fedors), volumen molar (Fedors) y parámetros de solubilidad parciales (Hansen) del Laurato de hexilo.

<b>D-5 Laurato de hexilo (Cetiol A<sup>®</sup>)</b>						
$\text{H}_3\text{C}-\left(\text{CH}_2\right)_{10}-\text{C}\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O}-\text{CH}_2-\left(\text{CH}_2\right)_4-\text{CH}_3 \end{matrix}$						
Grupo	Nº	$\Delta e$ (cal/mol)	$F_d$ ( $\text{J}^{1/2} \text{cm}^{3/2}$ $\text{mol}^{-1}$ )	$F_p^2$ ( $\text{J}^{1/2} \text{cm}^{3/2}$ $\text{mol}^{-1}$ ) <sup>2</sup>	$U_h$ ( $\text{J}^{1/2} \text{cm}^{3/2}$ $\text{mol}^{-1}$ )	$\Delta V$ ( $\text{cm}^3/\text{mol}$ )
-CH <sub>3</sub>	2	2250	822	0	0	67
-CH <sub>2</sub> -	15	17700	4260	0	0	241,5
-COO	1	6600	395	260100	5200	28,5
		$\Sigma= 26550$	$\Sigma= 5477$	$\Sigma= 260100$	$\Sigma= 5200$	$\Sigma= 337$
$\delta_t = 8,876 (\text{cal}/\text{cm}^3)^{1/2} = \mathbf{18,15} \text{ MPa}^{1/2}$				$V_m=337 \text{ cm}^3/\text{mol}$		
$\delta_d=16,25 \text{ MPa}^{1/2}$		$\delta_p=1,51 \text{ MPa}^{1/2}$		$\delta_h= 7,94 \text{ MPa}^{1/2}$		

**Tabla 8:** Determinación parámetro de solubilidad total (Fedors), volumen molar (Fedors) y parámetros de solubilidad parciales (Hansen) del 2-Octil dodecanol.

<b>D-6 2-Octil dodecanol (Eutanol G<sup>®</sup>)</b>						
$\text{H}_3\text{C}-\left(\text{CH}_2\right)_8-\text{CH}_2-\underset{\begin{matrix}   \\ \text{CH}_2 \\   \\ \text{OH} \end{matrix}}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\left(\text{CH}_2\right)_6-\text{CH}_3$						
Grupo	Nº	$\Delta e$ (cal/mol)	$F_d$ ( $\text{J}^{1/2} \text{cm}^{3/2}$ $\text{mol}^{-1}$ )	$F_p^2$ ( $\text{J}^{1/2} \text{cm}^{3/2}$ $\text{mol}^{-1}$ ) <sup>2</sup>	$U_h$ ( $\text{J}^{1/2} \text{cm}^{3/2}$ $\text{mol}^{-1}$ )	$\Delta V$ ( $\text{cm}^3/\text{mol}$ )
-CH <sub>3</sub>	2	2250	822	0	0	67
-CH <sub>2</sub> -	17	20060	4828	0	0	273,7
-CH<	1	820	104	0	0	-1
-OH	1	5220	210	260100	19500	13
		$\Sigma= 28350$	$\Sigma= 5964$	$\Sigma= 260100$	$\Sigma= 19500$	$\Sigma=352,7$
$\delta_t = 8,965 (\text{cal}/\text{cm}^3)^{1/2} = \mathbf{18,33} \text{ MPa}^{1/2}$				$V_m= 352,7 \text{ cm}^3/\text{mol}$		
$\delta_d=16,91 \text{ MPa}^{1/2}$		$\delta_p= 1,45 \text{ MPa}^{1/2}$		$\delta_h=6,93 \text{ MPa}^{1/2}$		

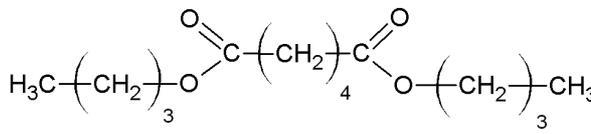
**Tabla 9:** Determinación parámetro de solubilidad total (Fedors), volumen molar (Fedors) y parámetros de solubilidad parciales (Hansen) del Adipato de di (tri polietilenglicol éter mirístico).

<b>D-7 Adipato de di (tri polietilenglicol éter mirístico) (Cromollient DP3 A®)</b>						
Grupo	Nº	$\Delta e$ (cal/mol)	$F_d$ (J <sup>1/2</sup> cm <sup>3/2</sup> mol <sup>-1</sup> )	$F_p^2$ (J <sup>1/2</sup> cm <sup>3/2</sup> mol <sup>-1</sup> ) <sup>2</sup>	$U_h$ (J <sup>1/2</sup> cm <sup>3/2</sup> mol <sup>-1</sup> )	$\Delta V$ (cm <sup>3</sup> /mol)
-CH <sub>3</sub>	8	9000	3288	0	0	268
-CH <sub>2</sub> -	36	42480	10224	0	0	579,6
-CH<	6	4920	624	0	0	-6
-O-	6	4800	600	6051600	28800	22,8
-COO	2	13200	790	1040400	10400	57
		$\Sigma= 74400$	$\Sigma= 15526$	$\Sigma=7092000$	$\Sigma= 39200$	$\Sigma=921,4$
$\delta_t = 8,986 \text{ (cal/cm}^3\text{)}^{1/2} = 18,38 \text{ MPa}^{1/2}$				$V_m=921,4 \text{ cm}^3\text{/mol}$		
$\delta_d=16,85 \text{ MPa}^{1/2}$		$\delta_p=2,89 \text{ MPa}^{1/2}$		$\delta_h=6,74 \text{ MPa}^{1/2}$		

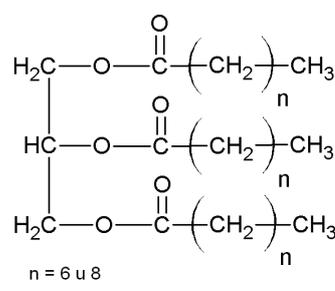
**Tabla 10:** Determinación parámetro de solubilidad total (Fedors), volumen molar (Fedors) y parámetros de solubilidad parciales (Hansen) del Adipato de di(2-etil hexilo).

<b>D-8 Adipato de di(2-etil hexilo) (Crodamol DOA®)</b>						
Grupo	Nº	$\Delta e$ (cal/mol)	$F_d$ (J <sup>1/2</sup> cm <sup>3/2</sup> mol <sup>-1</sup> )	$F_p^2$ (J <sup>1/2</sup> cm <sup>3/2</sup> mol <sup>-1</sup> ) <sup>2</sup>	$U_h$ (J <sup>1/2</sup> cm <sup>3/2</sup> mol <sup>-1</sup> )	$\Delta V$ (cm <sup>3</sup> /mol)
-CH <sub>3</sub>	4	4500	1644	0	0	134
-CH <sub>2</sub> -	14	16520	3976	0	0	225,4
-CH<	2	1640	208	0	0	-2
-COO	2	13200	790	1040400	10400	57
		$\Sigma= 35860$	$\Sigma= 6618$	$\Sigma=1040400$	$\Sigma= 10400$	$\Sigma=414,4$
$\delta_t = 9,302 \text{ (cal/cm}^3\text{)}^{1/2} = 19,02 \text{ MPa}^{1/2}$				$V_m=414,4 \text{ cm}^3\text{/mol}$		
$\delta_d=15,97 \text{ MPa}^{1/2}$		$\delta_p=2,46 \text{ MPa}^{1/2}$		$\delta_h=10,04 \text{ MPa}^{1/2}$		

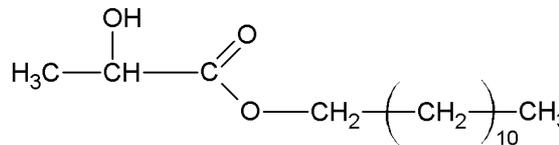
**Tabla 11:** Determinación parámetro de solubilidad total (Fedors), volumen molar (Fedors) y parámetros de solubilidad parciales (Hansen) del Adipato de dibutilo.

<b>D-9 Adipato de dibutilo (Cetiol B®)</b>						
						
Grupo	Nº	$\Delta e$ (cal/mol)	$F_d$ ( $J^{1/2} \text{ cm}^{3/2}$ $\text{mol}^{-1}$ )	$F_p^2$ ( $J^{1/2} \text{ cm}^{3/2}$ $\text{mol}^{-1/2}$ ) <sup>2</sup>	$U_h$ ( $J^{1/2} \text{ cm}^{3/2}$ $\text{mol}^{-1}$ )	$\Delta V$ ( $\text{cm}^3/\text{mol}$ )
-CH <sub>3</sub>	2	2250	822	0	0	67
-CH <sub>2</sub> -	10	11800	2840	0	0	161
-COO	2	13200	790	1040400	10400	57
		$\Sigma= 27250$	$\Sigma= 4452$	$\Sigma=1040400$	$\Sigma= 10400$	$\Sigma=285$
$\delta_t = 9,778 \text{ (cal/cm}^3)^{1/2} = \mathbf{19,996 \text{ MPa}^{1/2}}$				$V_m=285 \text{ cm}^3/\text{mol}$		
$\delta_d=15,62 \text{ MPa}^{1/2}$		$\delta_p=3,58 \text{ MPa}^{1/2}$		$\delta_h=11,96 \text{ MPa}^{1/2}$		

**Tabla 12:** Determinación parámetro de solubilidad total (Fedors), volumen molar (Fedors) y parámetros de solubilidad parciales (Hansen) de Triglicéridos caprílicos/cápricos.

<b>D-10 Triglicéridos caprílicos/cápricos (Crodamol GTCC®)</b>						
						
Grupo	Nº	$\Delta e$ (cal/mol)	$F_d$ ( $J^{1/2} \text{ cm}^{3/2}$ $\text{mol}^{-1}$ )	$F_p^2$ ( $J^{1/2} \text{ cm}^{3/2}$ $\text{mol}^{-1/2}$ ) <sup>2</sup>	$U_h$ ( $J^{1/2} \text{ cm}^{3/2}$ $\text{mol}^{-1}$ )	$\Delta V$ ( $\text{cm}^3/\text{mol}$ )
-CH <sub>3</sub>	3	3375	1233	0	0	100,5
-CH <sub>2</sub> -	26	30680	7384	0	0	418,6
-CH<	1	4300	104	0	0	-1
-COO	3	19800	1185	2340900	15600	85,5
		$\Sigma= 58155$	$\Sigma= 9906$	$\Sigma=2340900$	$\Sigma= 15600$	$\Sigma=603,6$
$\delta_t = 9,816 \text{ (cal/cm}^3)^{1/2} = \mathbf{20,07 \text{ MPa}^{1/2}}$				$V_m=603,6 \text{ cm}^3/\text{mol}$		
$\delta_d=16,41 \text{ MPa}^{1/2}$		$\delta_p=2,53 \text{ MPa}^{1/2}$		$\delta_h=11,27 \text{ MPa}^{1/2}$		

**Tabla 13:** Determinación parámetro de solubilidad total (Fedors), volumen molar (Fedors) y parámetros de solubilidad parciales (Hansen) del Lactato de Laurilo.

<b>D-11 Lactato de Laurilo (Crodamol LL®)</b>						
						
Grupo	Nº	$\Delta e$ (cal/mol)	$F_d$ ( $J^{1/2} \text{ cm}^{3/2}$ $\text{mol}^{-1}$ )	$F_p^2$ ( $J^{1/2} \text{ cm}^{3/2}$ $\text{mol}^{-1}$ ) <sup>2</sup>	$U_h$ ( $J^{1/2} \text{ cm}^{3/2}$ $\text{mol}^{-1}$ )	$\Delta V$ ( $\text{cm}^3/\text{mol}$ )
-CH <sub>3</sub>	2	2250	822	0	0	33,5
-CH <sub>2</sub> -	11	12980	3124	0	0	16,1
-CH<	1	820	104	0	0	-1
-COO	1	6600	210	260100	19500	28,5
-OH	1	5220	395	260100	5200	13
		$\Sigma= 27870$	$\Sigma= 4655$	$\Sigma= 520200$	$\Sigma= 24700$	$\Sigma=284,6$
$\delta_t = 9,896 \text{ (cal/cm}^3)^{1/2} = 20,24 \text{ MPa}^{1/2}$				$V_m=284,6 \text{ cm}^3/\text{mol}$		
$\delta_d=16,36 \text{ MPa}^{1/2}$		$\delta_p=2,53 \text{ MPa}^{1/2}$		$\delta_h=11,64 \text{ MPa}^{1/2}$		

**Tabla 14:** Valores de los parámetros de solubilidad total y parciales y volumen molar del etanol.

<b>D-12 Etanol</b>		
$\delta_t = 26,42 \text{ MPa}^{1/2} \text{ (1)}$		$V_m=58,5 \text{ cm}^3/\text{mol} \text{ (1)}$
$\delta_d=12,60 \text{ MPa}^{1/2} \text{ (1)}$	$\delta_p=11,20 \text{ MPa}^{1/2} \text{ (1)}$	$\delta_h=20,00 \text{ MPa}^{1/2} \text{ (1)}$

(1) Barton, 1975.

#### IV.2.1.2. Parámetros de solubilidad total y de Hansen de mezclas de disolventes

Las mezclas disolventes están constituidas por miristato de isopropilo (D-4), 2-octildodecanol (D-6) y adipato de di(2-etil hexilo) (D-8) con diferentes proporciones de parafina. La selección de los disolventes responde al parámetro de solubilidad que individualmente los diferencia (Tablas 6, 8 y 10).

Los parámetros de cada mezcla de solubilidad total ( $\delta_{mt}$ ) y de Hansen ( $\delta_{md}$  y  $\delta_{mp}$  y  $\delta_{mh}$ ) son obtenidos aplicando los conceptos generales de la Teoría de las Soluciones Regulares, mediante las siguientes expresiones (Barton, 1983):

$$\delta_{mezcla} = \frac{\sum_i \phi_i \delta_i}{\sum_i \phi_i} \quad (Ec. 78)$$

donde:

$\delta_i$ , es el parámetro total ( $\delta_{mt}$ ) ó parcial ( $\delta_{md}$  ó  $\delta_{mp}$  ó  $\delta_{mh}$ ) de cada uno de los disolventes.

$\Phi$ , es la fracción de Volumen de cada disolvente en la mezcla (Barton, 1983):

$$\phi_i = \frac{V_1(1 - X_2)}{V_1(1 - X_2) + (V_2 X_2)} \quad (Ec. 79)$$

donde:

V, es el volumen molar

X, la fracción molar

Subíndices 1 y 2, disolventes 1 y 2

En la Tabla 15, se incluyen los resultados obtenidos para aquellas mezclas que fueron viables. De todas ellas se prepararon los tres ratios (9/1, 8/2 y 7/3), pero algunas sufrieron separación de fases.

**Tabla 15:** Valores de los parámetros de solubilidad total y parciales según la Teoría de las Soluciones regulares para las mezclas

Disolvente (n°)	Composición	Ratio	$\delta_{mr}$ (MPa <sup>1/2</sup> )	$\delta_{md}$ (MPa <sup>1/2</sup> )	$\delta_{mp}$ (MPa <sup>1/2</sup> )	$\delta_{mh}$ (MPa <sup>1/2</sup> )	V <sub>m</sub> (cm <sup>3</sup> /mol)
D-13	Miristato de isopropilo / Parafina	9/1	17,69	15,88	1,43	7,65	342,85
D-14		8/2	17,35	15,75	1,26	7,17	364,36
D-15		7/3	17,01	15,62	1,10	6,66	385,74
D-16	2-Octil dodecanol / Parafina	9/1	17,98	16,70	1,31	6,54	370,16
D-17		7/3	17,27	16,27	1,02	5,70	405,37
D-18	Adipato de di(2-etil hexilo) / Parafina	9/1	18,58	15,84	2,20	9,46	426,88

Para facilitar la discusión de los resultados obtenido en el ensayo de solubilidad, en la tabla X tenemos el identificador de cada uno de los disolventes y mezclas estudiados.

**Tabla 16:** Identificador para los disolventes y mezclas.

<b>Identificador</b>	<b>Disolvente</b>	
<b>D-1</b>	Aceite de oliva	
<b>D-2</b>	Isononanoate de cetilo esteárico	
<b>D-3</b>	Coco caprilato/caprato	
<b>D-4</b>	Miristato de Isopropilo	
<b>D-5</b>	Laurato de hexilo	
<b>D-6</b>	2-Octil dodecanol	
<b>D-7</b>	Adipato de di (tri polietilenglicol éter mirístico)	
<b>D-8</b>	Adipato de di(2-etil hexilo)	
<b>D-9</b>	Adipato de dibutilo	
<b>D-10</b>	Triglicéridos caprílicos/cápricos	
<b>D-11</b>	Lactato de Laurilo	
<b>D-12</b>	Etanol	
<b>Identificador</b>	<b>Mezcla de disolventes</b>	<b>Ratio</b>
<b>D-13</b>		9/1
<b>D-14</b>	Miristato de isopropilo / Parafina	8/2
<b>D-15</b>		7/3
<b>D-16</b>		9/1
<b>D-17</b>	2-Octil dodecanol / Parafina	7/3
<b>D-18</b>	Adipato de di(2-etil hexilo) / Parafina	9/1

## IV.2.2. Análisis cualitativo de los disolventes.

Para predecir la solubilidad de la lidocaína en cada uno de los disolventes individuales y mezclas seleccionadas se ha seguido la metodología propuesta por Teas sobre triángulos de solubilidad, y la metodología de esfera de solubilidad (Miller-Chou y Koenig, 2003; Hansen, 2004).

### IV.2.2.1. Triángulo de solubilidad de Teas.

Una primera estimación de la solubilidad de la lidocaína en cada uno de los disolventes y mezclas seleccionados se obtiene desde el triángulo de Teas (Teas, 1968). Se representan los parámetros de cohesión normalizados (parámetros fraccionales) del fármaco objeto de estudio del etanol (que es el tomado como referencia) y de cada disolvente y mezcla en un diagrama triangular. Los parámetros fraccionales responden a las siguientes relaciones:

$$f_d = \left( \frac{\delta_d}{\delta_d + \delta_p + \delta_h} \right) \quad (\text{Ec. 80}) \quad f_p = \left( \frac{\delta_p}{\delta_d + \delta_p + \delta_h} \right) \quad (\text{Ec. 81})$$

$$f_h = \left( \frac{\delta_h}{\delta_d + \delta_p + \delta_h} \right) \quad (\text{Ec. 82})$$

donde:

$\delta_d$ , es el parámetro de dispersión.

$\delta_p$ , es el parámetro de polaridad.

$\delta_h$ , es el parámetro de puentes de hidrógeno.

Los valores de todos ellos se encuentran en las Tablas 2-14.

En las Tablas 17 y 18 están incluidos los valores de los parámetros calculados para cada disolvente y mezcla respectivamente y para la lidocaína.

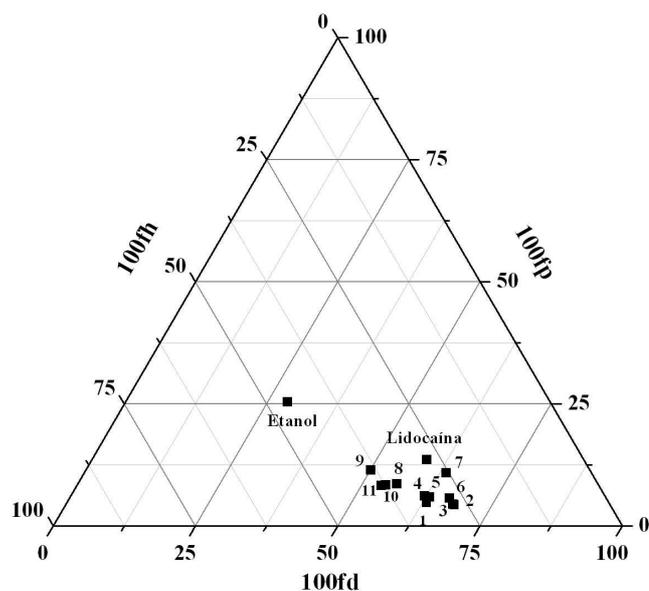
**Tabla 17:** Parámetros fraccionales para los disolventes y la lidocaína.

<b>Disolvente (n°)</b>	<b>100f<sub>d</sub></b>	<b>100f<sub>p</sub></b>	<b>100f<sub>h</sub></b>
<b>D-1</b>	63,25	4,77	31,98
<b>D-2</b>	68,33	4,36	27,31
<b>D-3</b>	68,04	4,48	27,49
<b>D-4</b>	62,25	6,18	31,57
<b>D-5</b>	63,22	5,89	30,89
<b>D-6</b>	66,86	5,72	27,42
<b>D-7</b>	63,87	10,33	25,80
<b>D-8</b>	56,10	8,65	35,26
<b>D-9</b>	50,13	11,49	38,38
<b>D-10</b>	54,30	8,39	37,31
<b>D-11</b>	53,57	8,30	38,14
<b>D-12</b>	28,54	25,37	46,09
<b>Lidocaína</b>	58,92	13,59	27,49

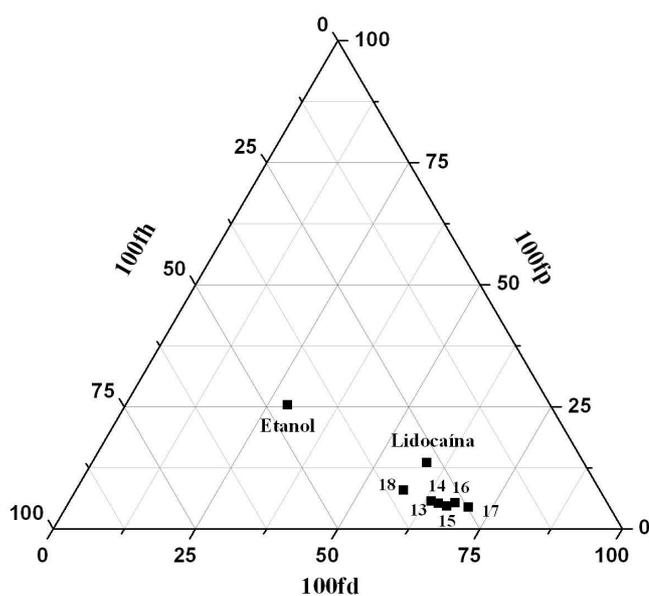
**Tabla 18:** Parámetros fraccionales para las mezclas y la lidocaína.

<b>Disolvente (n°)</b>	<b>100f<sub>d</sub></b>	<b>100f<sub>p</sub></b>	<b>100f<sub>h</sub></b>
<b>D-13</b>	63,62	5,72	30,66
<b>D-14</b>	65,13	5,23	29,64
<b>D-15</b>	66,81	4,72	28,48
<b>D-16</b>	68,02	5,33	26,65
<b>D-17</b>	70,75	4,45	24,79
<b>D-18</b>	57,59	7,99	34,41
<b>Lidocaína</b>	58,92	13,59	27,49

En el triángulo de Teas la lidocaína y los disolventes (Figura 38) y la lidocaína y las mezclas (Figura 39) están representado por un punto. La distancia entre la lidocaína y el etanol, donde experimentalmente es soluble el fármaco, se toma como referencia, observando que la distancia entre los distintos disolventes y la lidocaína es menor que las del fármaco y el etanol. Esto nos hace suponer que la lidocaína se solubilizará en los disolventes y las mezclas seleccionadas.



**Figura 38:** Triángulo de Teas para los disolventes y la lidocaína.



**Figura 39:** Triángulo de Teas para las mezclas y la lidocaína.

#### IV.2.2.2. Esfera de solubilidad de la lidocaína.

Otra técnica de modelización tridimensional de la solubilidad de un soluto es mediante una esfera. El centro de la esfera tiene los valores de  $\delta_d$ ,  $\delta_p$  y  $\delta_h$  de la lidocaína (Tabla 2) y el radio de la esfera (radio de interacción,  $R_0$ ) es determinado desde los valores de  $\delta_d$ ,  $\delta_p$  y  $\delta_h$  del etanol (Tabla 14), dado que la solubilidad de la lidocaína en éste disolvente está reflejado en la bibliografía (Gröningsson y cols., 1985).

$R_0$  es determinado mediante la expresión:

$$R_0 = \sqrt{4(\delta_{d1} - \delta_{d2})^2 + (\delta_{p1} - \delta_{p2})^2 + (\delta_{h1} - \delta_{h2})^2} \quad (Ec. 83)$$

donde los subíndices 1 y 2 representan lidocaína y etanol respectivamente.

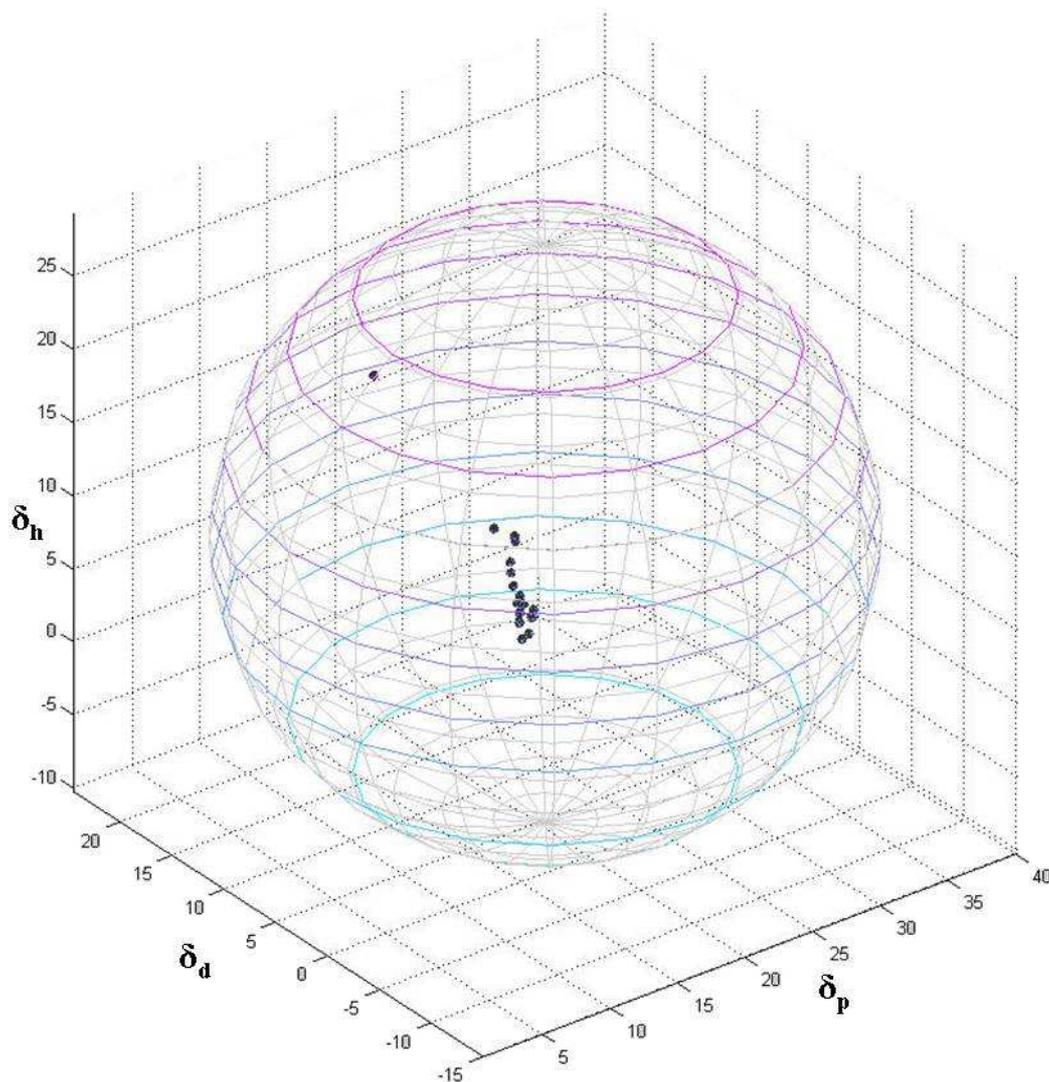
Los límites de esta esfera caracterizan los “buenos” disolventes (Miller-Chou y Koenig, 2003; Hansen, 2004). Estos deben tener una distancia desde el centro de la esfera, denominada “distancia del parámetro de solubilidad” ( $R_a$ ) menor que  $R_0$ .

$R_a$  es determinado desde:

$$R_a = \sqrt{4(\delta_{d1} - \delta_{d3})^2 + (\delta_{p1} - \delta_{p3})^2 + (\delta_{h1} - \delta_{h3})^2} \quad (Ec. 84)$$

donde los subíndices 1 y 3 representan los parámetros de la lidocaína y los disolventes respectivamente.

El análisis de los resultados pone en evidencia que  $R_a$  es menor que  $R_0$ , es posible que los disolventes puedan calificarse de “buenos disolventes” para la lidocaína. Los valores obtenidos para  $R_0$  del etanol (radio de la esfera) y  $R_a$  de cada uno de los disolventes se pueden consultar en el *Anexo A.I.*



**Figura 40:** Esfera de solubilidad de la lidocaína base y los disolventes.

En la figura 40 se observa que todos los disolventes quedan incluidos en el interior de la esfera de solubilidad de la lidocaína, siendo previsible que se disuelva en ellos.

#### IV.2.2.3. Parámetro RED

Estrechamente relacionado con la esfera de solubilidad, un parámetro simple de determinar, es describir la calidad del disolvente en función del parámetro RED

(diferencia de energía relativa) y que responde a la relación entre  $R_a$  (distancia del parámetro de solubilidad) y  $R_0$  (radio de la esfera) (*Anexo A.I.*).

$$RED = \frac{R_a}{R_0} \quad (Ec. 85)$$

**Tabla 19:** Parámetro RED para los disolventes.

<b>Disolvente (n°)</b>	<b>RED</b>
<b>D-1</b>	0,523
<b>D-2</b>	0,447
<b>D-3</b>	0,437
<b>D-4</b>	0,468
<b>D-5</b>	0,455
<b>D-6</b>	0,403
<b>D-7</b>	0,389
<b>D-8</b>	0,455
<b>D-9</b>	0,494
<b>D-10</b>	0,420
<b>D-11</b>	0,429
<b>D-12</b>	-

**Tabla 20:** Parámetro RED para los disolventes

<b>Disolvente (n°)</b>	<b>RED</b>
<b>D-13</b>	0,487
<b>D-14</b>	0,507
<b>D-15</b>	0,528
<b>D-16</b>	0,430
<b>D-17</b>	0,488
<b>D-18</b>	0,470
<b>D-12</b>	-

En cada caso, el número RED es menor de 1 que según Miller-Chou y Koenig (2003), Hansen (2004) es indicativo de la buena solubilidad de las sustancia en los disolventes. Dentro de ellos, es previsible que la lidocaína sea más soluble en el Adipato de di (tri polietilenglicol éter mirístico) (D-7) cuyo RED = 0,389 y menos soluble en el aceite de oliva (D-1) cuyo RED = 0,523.

#### IV.2.3. Estimación teórica de la solubilidad de la lidocaína en los disolventes

La solubilidad de la lidocaína en los disolventes y mezclas, se determina según la Teoría de las Soluciones Regulares. Permite una estimación cuantitativa de la solubilidad. Para ello se aplica la ecuación deducida por Hildebrand y Scott (Barton, 1983):

$$-\ln X_2 = \ln X_2^{ideal} + \frac{V_2 \cdot \phi_1^2}{R \cdot T} (\delta_2 - \delta_1)^2 \quad (Ec. 86)$$

El primer término después de la igualdad corresponde a la solubilidad ideal del soluto, y ha sido deducida según la propuesta de Hollenbeck (1980),

$$-\log X_2^{ideal} = \frac{\Delta S_F}{R} \left( \log \frac{T_F}{T} \right) \quad (Ec. 87)$$

$$\Delta S_F = \frac{\Delta H_F}{T_F} \quad (Ec. 88)$$

donde:

$\Delta H_F$ , es el calor molar de fusión de la lidocaína (3954,0 cal·mol<sup>-1</sup> ó 70,1 J/g)

$T_F$ , es la temperatura de fusión de la lidocaína (341,250 K).

$T$ , es la temperatura de la experiencia (298,15 K).

El segundo término de la ecuación Ec. 86 es el valor del coeficiente de actividad de la lidocaína en el disolvente, donde:

$V_2$ , es el volumen molar parcial del soluto en la disolución (208,50 cm<sup>3</sup>·mol<sup>-1</sup>) (se supone que coincide con el de la lidocaína pura) (Lin y Nash, 1993) (Tabla 2)

$\phi_1$ , fracción de volumen del disolvente.

$\delta$ , parámetro de solubilidad del soluto (11,20 cal<sup>1/2</sup>·cm<sup>-(3/2)</sup> o 22,90 MPa) (subíndice 2) y del disolvente (subíndice 1).

R, constante de los gases (1,987 cal·K<sup>-1</sup>·mol<sup>-1</sup>)

T, temperatura de la experiencia (298,15 K).

El valor de  $\phi_1$  responde a:

$$\phi_1 = \frac{V_1(1 - X_2)}{V_1(1 - X_2) + (V_2 X_2)} \quad (\text{Ec. 89})$$

donde:

V, es el volumen molar de la disolución y de la lidocaína, 1 y 2 respectivamente.

$X_2$ , es la fracción molar de la lidocaína.

En la determinación de la solubilidad de la lidocaína según la Teoría de las Soluciones Regulares, en una primera estimación, se considera que la cantidad de lidocaína es despreciable frente a la de disolvente y el valor de  $\Phi_1$ , es 1. Por métodos iterativos, se ajusta el valor de  $\Phi_1$ , hasta que este no se modifique.

En las Tablas 21 y 22 se incluye el valor de la solubilidad teórica de la lidocaína, expresada en fracción molar ( $X_2$ ) y en % (m/m), tanto para los disolventes individuales como para las mezclas.

**Tabla 21:** Parámetro de solubilidad total y volumen molar de los disolventes y solubilidad ideal en fracción molar y solubilidad teórica en fracción molar y % m/m para la lidocaína en ellos.

Disolvente (n°)	$\delta_t$ (MPa <sup>1/2</sup> )	$V_m$ (cm <sup>3</sup> /mol)	$X_2$ Ideal	Solubilidad teórica	
				$X_2$ Regular	% (m/m)
D-1	17,86	900,0	0,455	0,011	0,31
D-2	17,86	482,1	0,455	0,060	3,50
D-3	17,98	465,8	0,455	0,067	3,68
D-4	18,02	321,2	0,455	0,074	6,18
D-5	18,15	337,0	0,455	0,083	6,91
D-6	18,33	352,7	0,455	0,096	7,69
D-7	18,38	921,4	0,455	0,087	2,46
D-8	19,02	414,4	0,455	0,158	10,59
D-9	20,00	285,0	0,455	0,302	28,15
D-10	20,07	603,6	0,455	0,267	13,35
D-11	20,24	284,6	0,455	0,329	30,79
D-12	26,42	58,5	0,455	0,419	78,63

**Tabla 22:** Parámetro de solubilidad total y volumen molar de las mezclas y solubilidad ideal en fracción molar y solubilidad teórica en fracción molar y % m/m para la lidocaína en ellas.

Disolvente (n°)	$\delta_t$ (MPa <sup>1/2</sup> )	$V_m$ (cm <sup>3</sup> /mol)	$X_2$ Ideal	Solubilidad teórica	
				$X_2$ Regular	% (m/m)
D-13	17,685	342,845	0,455	0,053	4,240
D-14	17,348	364,357	0,455	0,038	2,893
D-15	17,013	385,737	0,455	0,027	1,950
D-16	17,979	370,160	0,455	0,069	5,539
D-17	17,267	405,374	0,455	0,035	2,520
D-18	18,580	426,884	0,455	0,113	9,114

La solubilidad ideal de la lidocaína es 0,455 expresada en fracción molar a 298,15 K. Estas soluciones se caracterizan por una entalpía y entropía molar de solución de cero; en las soluciones ideales no existe modificación del volumen molar de las especies en solución, ni interacciones entre los componentes; y las moléculas son distribuidas arbitrariamente.

Cuando la lidocaína forma soluciones regulares, estas se caracterizan por una entalpía molar de solución igual a la ideal ( $\Delta H = 0$ ), pero la entropía de solución es diferente de cero como consecuencia de las interacciones causadas por las fuerzas de dispersión entre las moléculas del soluto-soluto, disolvente-disolvente y soluto-disolvente (Hildebrand y cols., 1970).

Cuantitativamente la solubilidad de la lidocaína en estas soluciones depende del parámetro del disolvente (Tabla 21), incrementándose cuando este se aproxima al parámetro de solubilidad de la lidocaína; como es el caso del etanol. La pequeña diferencia observada en la secuencia de los valores de solubilidad, son atribuidos al elevado valor del volumen molar del disolvente como es el caso de las soluciones originadas con adipato de di (tri polietilenglicol éter mirístico) (D-7) y Triglicéridos caprílicos/caprichos (D-10) con volúmenes molares de 921,40 y 603,6 cm<sup>3</sup>/mol respectivamente.

Según el valor teórico de solubilidad, expresada en % (m/m) la solubilidad de la lidocaína varía de 0,3 a 30 % (m/m) (excluyendo el etanol). Estos valores son más altos de los que habitualmente presentan otros solutos cristalinos como el naproxeno (Contreras y cols., 1993). Quizá contribuya a esto la baja temperatura de fusión del soluto.

#### **IV.2.4. Solubilidad experimental de la lidocaína.**

Se determina la solubilidad experimental de la lidocaína base en los disolventes y mezclas seleccionadas, siguiendo el método descrito en el capítulo “Materiales y Métodos” de esta memoria, a temperatura de 25 °C ± 1.

Los valores experimentales obtenidos (Tablas 23 y 24) son la media de los obtenidos en dos muestras diferentes y están expresados en % m/m. La desviación en los resultados (*Anexo A.II.*) es atribuida a la viscosidad de las soluciones saturadas, que dificulta su manejo en el laboratorio.

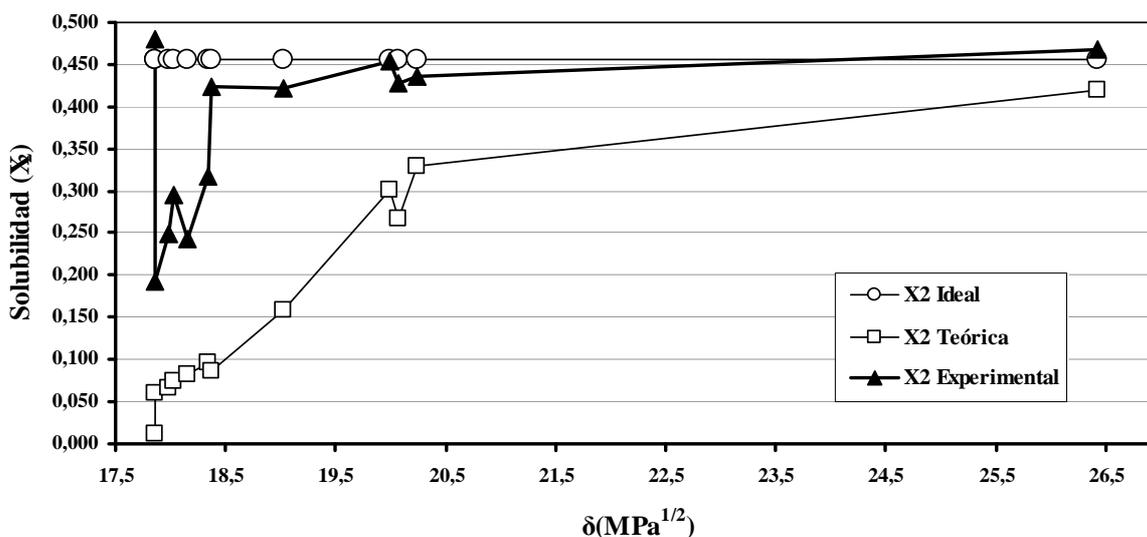
Todas las soluciones saturadas eran translucidas excepto la disolución de la lidocaína en lactato de laurilo que presentó color marrón intenso estable en el tiempo. En todos los casos los valores de solubilidad se atribuyen a la lidocaína base en su forma cristalina inicial, sin modificación polimórfica, extremo no confirmado experimentalmente (determinación del punto de fusión del sólido en equilibrio con la solución saturada), por la dificultad de eliminar la disolución que impregna el soluto. La bibliografía consultada no incluye transformaciones polimórficas de esta sustancia.

La solubilidad de la lidocaína ha sido determinada por otros investigadores en dos disolventes incluidos en nuestro estudio: etanol y triglicéridos caprílicos/cápricos, respectivamente. De la comparación de los resultados observamos que el valor experimental de la solubilidad de la lidocaína en etanol coincide con el reflejado en la bibliografía (Göningson y cols., 1985) poniendo en evidencia la idoneidad del método experimental seguido y es diferente cuando el disolvente son triglicéridos caprílicos/cápricos (Crodamol GTCC®). El valor experimental, a 25 °C (13 % m/m) es inferior al observado por Sadurni y cols (2005), 30,5 % (m/m), en un disolvente análogo (Miglyol 812®). Esta diferencia es atribuida a la composición de los disolventes. En ambos caso, son productos destinados a cosmética y mezcla de varias sustancias. No son productos puros. Es probable que la diferente procedencia de los mismos, influya en la composición real y en la diferencia en el valor de la solubilidad experimental de la lidocaína. .

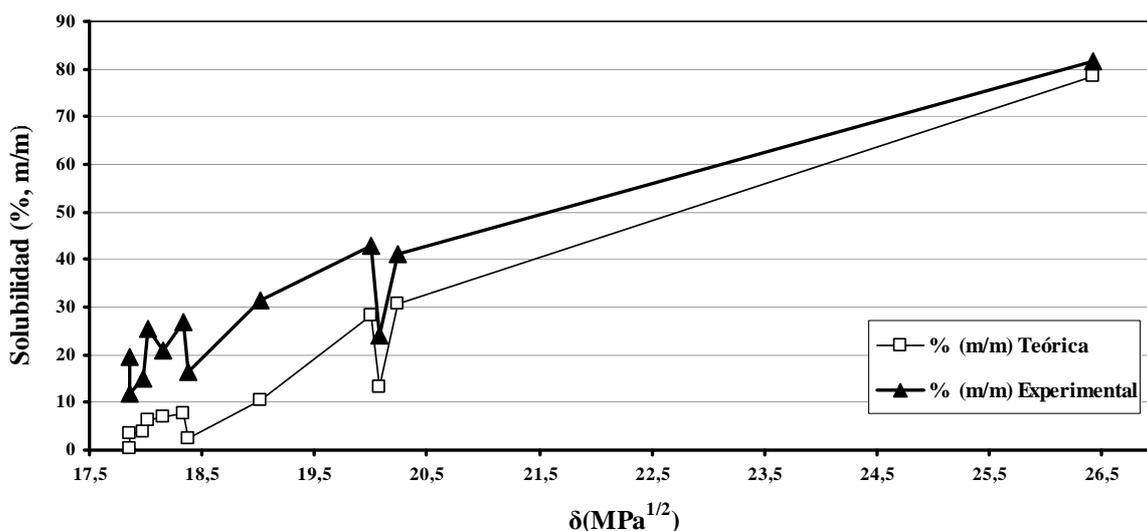
Los resultados experimentales se representan en la Figuras 41 y 42. En la primera se incluye la solubilidad de la lidocaína, ideal, teórica y experimental expresada en fracción molar ( $X_2$ ). De su análisis observamos que la solubilidad de la lidocaína es muy irregular, varía de 0,230 a 0,480. En todos los casos es superior a la teórica, y en algunos llega a superar el valor de la solubilidad ideal. Sorprende que estos valores se observen en los disolventes de parámetros extremos.

En la Figura 42 se comparan los valores de solubilidad de la lidocaína en % (m/m) experimental y teórica, en función de los parámetros de solubilidad total de los disolventes, observando que los valores experimentales son superiores al teórico y dependen del parámetro de solubilidad del disolvente. Se incrementa cuando el parámetro del disolvente se aproxima al del soluto. Varía de 12 a 41 expresado en % m/m. Es muy elevada. Incluso sorprende la solubilidad de la lidocaína en aceite de oliva.

Conclusiones análogas se observan en el análisis de la solubilidad experimental de la lidocaína en las mezclas disolventes (Figuras 43 y 44). En todos los casos la solubilidad experimental es superior a la teórica y depende del parámetro de solubilidad del disolvente.



**Figura 41:** Solubilidad ideal, teórica y experimental expresada en fracción molar de la lidocaína base en los disolventes respecto al parámetro de solubilidad total de estos.



**Figura 42:** Solubilidad teórica y experimental expresada en % m/m de la lidocaína base en los disolventes respecto al parámetro de solubilidad total de estos.

En todos los casos los valores de solubilidad experimental son superiores a las estimadas por la Teoría de las Soluciones Regulares, siendo esta diferencia más elevada en los disolventes de parámetros de solubilidad más bajos (aceite de oliva al Adipato de di (tri polietilenglicol éter mirístico) y en las mezclas de disolventes) donde la diferencia es hasta de 20 veces superior. En estos disolventes, inicialmente, era previsible que en función de sus parámetros, la lidocaína formara soluciones regulares y ambos valores, teórico y experimental, se aproximarán.

**Tabla 23:** Parámetros de solubilidad total y parciales, volumen molar y características químicas de los disolventes y solubilidad teórica y experimental en % m/m para la lidocaína en ellos.

Disolvente (n°)	$\delta_t$ (MPa <sup>1/2</sup> )	$\delta_d$ (MPa <sup>1/2</sup> )	$\delta_p$ (MPa <sup>1/2</sup> )	$\delta_h$ (MPa <sup>1/2</sup> )	$V_m$ (cm <sup>3</sup> /mol)	Solubilidad (%, m/m)		Grupos funcionales	Naturaleza química
						Teórica	Experimental		
D-1	17,86	15,90	1,20	5,40	900,0	0,31	19,65	3 éster	aceptor H
D-2	17,86	16,55	1,06	6,62	482,1	3,50	12,03	1 éster	aceptor H
D-3	17,98	16,64	1,10	6,72	465,8	3,68	15,04	1 éster	aceptor H
D-4	18,02	16,01	1,59	8,12	321,2	6,18	25,47	1 éster	aceptor H
D-5	18,15	16,25	1,51	7,94	337,0	6,91	20,83	1 éster	aceptor H
D-6	18,33	16,91	1,45	6,93	352,7	7,69	26,80	1 alcohol	donador/aceptor
D-7	18,38	16,85	2,89	6,73	921,4	2,46	16,29	2 éter 2 éster	aceptor H
D-8	19,02	15,97	2,46	10,04	414,4	10,59	31,49	2 éster	aceptor H
D-9	20,00	15,62	3,57	11,96	285,0	28,15	42,89	2 éster	aceptor H
D-10	20,07	16,41	2,53	11,27	603,6	13,35	24,00	3 éster	aceptor H
D-11	20,24	16,36	2,53	11,64	284,6	30,79	41,23	1 alcohol 1 éster	donador/aceptor
D-12	26,42	12,60	11,20	20,00	58,5	78,63	81,75	1 alcohol	aceptor H
Lidocaína	22,90	20,32	4,69	9,48	208,5	-	-		

La justificación de la solubilidad experimental de la lidocaína, no puede realizarse exclusivamente desde su parámetro de solubilidad total ( $\delta_t$ ) y el de los disolventes, incluidos en las ecuaciones derivadas de la teoría de las soluciones regulares. En las soluciones regulares solo se tienen en cuenta las interacciones causadas por las fuerzas de dispersión entre las moléculas del soluto-soluto, disolvente-disolvente y soluto-disolvente (Hildebrand et al., 1970). En las reales, pueden existir otras interacciones diferentes a las de dispersión, como interacciones polares o de puentes de hidrógeno, y que pueden ser explicadas si recurrimos a un análisis más profundo de la estructura química de la lidocaína y de los disolventes, así como de los parámetros de Hansen y el Volumen molar de ambos tipos de sustancias.

La **lidocaína** (Tabla 2) presenta en su molécula un grupo funcional amino terciario, aceptor de protones que forma puentes de hidrógeno con moléculas donadoras de protones, y un grupo funcional amido y otro carboxilo, ambos aceptor/donador de protones, formadores de puentes de hidrógeno tanto con moléculas donadoras comoceptoras de protones.

Además, el grupo amido, carboxilo y anillo bencénico son grupos de carácter polar capaces de interactuar con moléculas también polares. Ambas interacciones, polares y puentes de hidrógeno, incrementarían la solubilidad de la lidocaína con respecto a la teórica. Todo ello, queda reflejado en los parámetros de Hansen. (Tabla 23). Comparando los valores de  $\delta_d$ ,  $\delta_p$  y  $\delta_h$  del fármaco respecto al de los disolventes,  $\delta_p$  es más elevado en el primero que en los disolventes y  $\delta_h$  tiene valor intermedio.

En la solubilidad también influye la temperatura de fusión de la molécula, 68 °C, muy baja con respecto a otros sólidos cristalinos. En el caso de la lidocaína se necesita aportar poca energía para separar las moléculas de su red cristalina. Y su volumen molar es medio. Es una molécula con capacidad de disolverse en disolventes muy variados y en ellos obtener solubilidades elevadas.

En un intento de justificar las solubilidades experimentales, se analizan las estructuras de los **disolventes** en orden creciente de su parámetro de solubilidad.

Con respecto a los disolventes, algunos, presentan grupos funcionales éster, aceptores de protones y con posibilidad de formar puentes de hidrógeno con la lidocaína, incrementan ésta solubilidad con respecto a la estimada. La polaridad es inferior a la de la lidocaína (Tabla 23).

Disolventes con función éster son:

- El *aceite de oliva* (D-1), (grado cosmético) su composición es una mezcla de triglicéridos del ácido oleico (75,1 %) ácido palmítico y linolónico (9,8 y 10,9 %) entre otros. Todos ellos con grupos función éster, aceptor de protones. Este disolvente se caracteriza por un volumen molar muy elevado. Probablemente la alta solubilidad observada, sea debida a la capacidad de formación de puentes de hidrógeno de ambas moléculas.

- El *Isononanoato de cetilo/esteárico* (D-2), la solubilidad de la lidocaína es la menor de los analizados, a pesar de tener volumen molar menor que el anterior.

- *Coco caprilato/caprato (Ester del ácido caprílico/capricho)* (D-3), con alcoholes saturados, solubilidad ligeramente superior al anterior.

- *Miristato de isopropilo* (D-4), cuyo volumen molar es próximo al de la lidocaína. La solubilidad de la lidocaína es más elevada que en disolventes de parámetro de solubilidad más próximo a la lidocaína.

- *Laurato de hexilo* (D-5), posee características semejantes al miristato de isopropilo, y aunque tiene mayor capacidad de formación de puentes de hidrogeno, la solubilidad de la lidocaína es menor que en el miristato de isopropilo.

- *Adipato de di (tri polietilenglicol éter mirístico)* (D-7), 4 grupos función éter y 2 éster, aceptora de protones. Probablemente la diferencia de volumen molar (921 cm<sup>3</sup>mol<sup>-1</sup>) respecto a la lidocaína (208,5 cm<sup>3</sup>mol<sup>-1</sup>), sea la responsable de la disminución de solubilidad, respecto a otros disolventes con parámetros de solubilidad semejantes.

- *Triglicéridos caprílicos/caprichos* (D-10): 3 grupos funcionales éster, aceptor de protones y elevado volumen molar ( $603,4 \text{ cm}^3\text{mol}^{-1}$ ) con lo que se justifica la menor solubilidad del fármaco frente a otros disolventes con parámetros análogos.

- *Adipato de 2-etil hexilo* (D-8) y *adipato de dibutilo* (D-9), con 2 grupos aceptores de protones, y pequeño volumen molar, la solubilidad de la lidocaína es de las más elevada (31,49 y 42,89 % (m/m) respectivamente) entre las observadas. Ambos comparten bajo parámetro de dispersión, y los parámetros polar y de puentes de hidrógeno son semejantes a los de la lidocaína. De ambos disolventes, el adipato de dibutilo es el que presenta mayor solubilidad, quizá contribuya a esto que su volumen molar es semejante al del fármaco.

Disolventes con función *alcohol*. Dos disolventes comparten grupo funcional *alcohol*, aceptor/donador de protones:

- *2-octil dodecanol* (D-6), la solubilidad de la lidocaína es superior a la de otros disolventes de parámetros de solubilidad semejantes (Laurato de hexilo y Adipato de di (tri polietilenglicol éter mirístico)).

- *Lactato de laurilo* (D-11): es un éster alcohólico, con 1 grupo funcional aceptor COO y 1 grupo alcohol aceptor/donador de puentes de hidrógeno. La solubilidad de la lidocaína está entre las más elevadas, puede disolver hasta un 41,2 % de lidocaína. se aproxima al etanol.

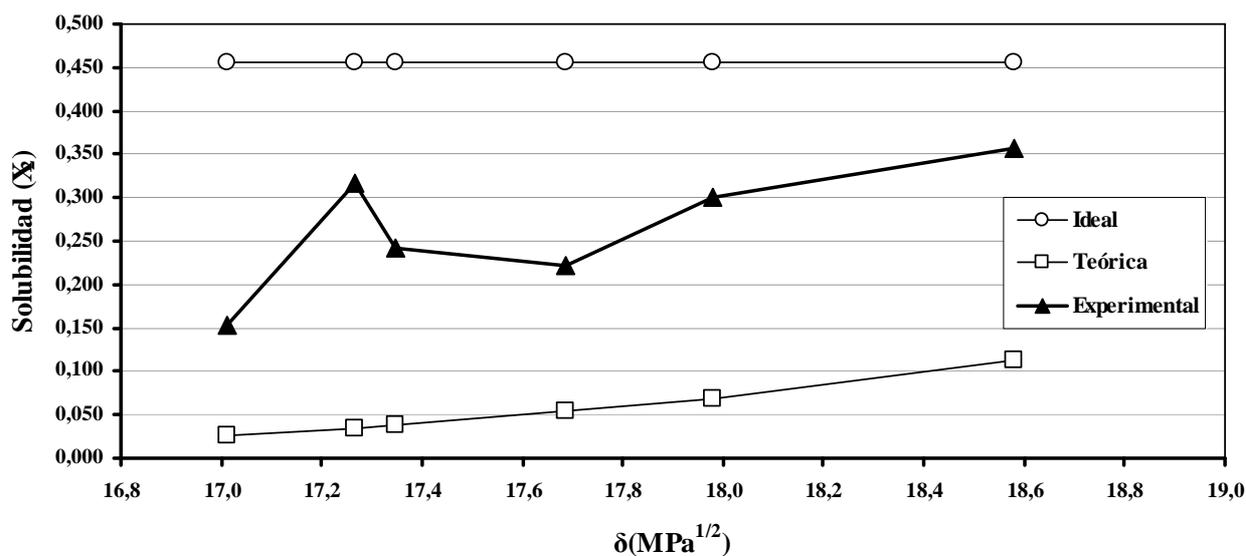
Con respecto a la solubilidad de la lidocaína en las **mezclas**, en todos los casos se observa mayor solubilidad experimental que la estimada en las soluciones regulares (Tabla 24 y Figuras 43 y 44), e inferior a la del fármaco en los disolventes individuales.

**Tabla 24:** Parámetros de solubilidad total y parciales y volumen molar de las mezclas y solubilidad teórica y experimental en % m/m para la lidocaína en ellas.

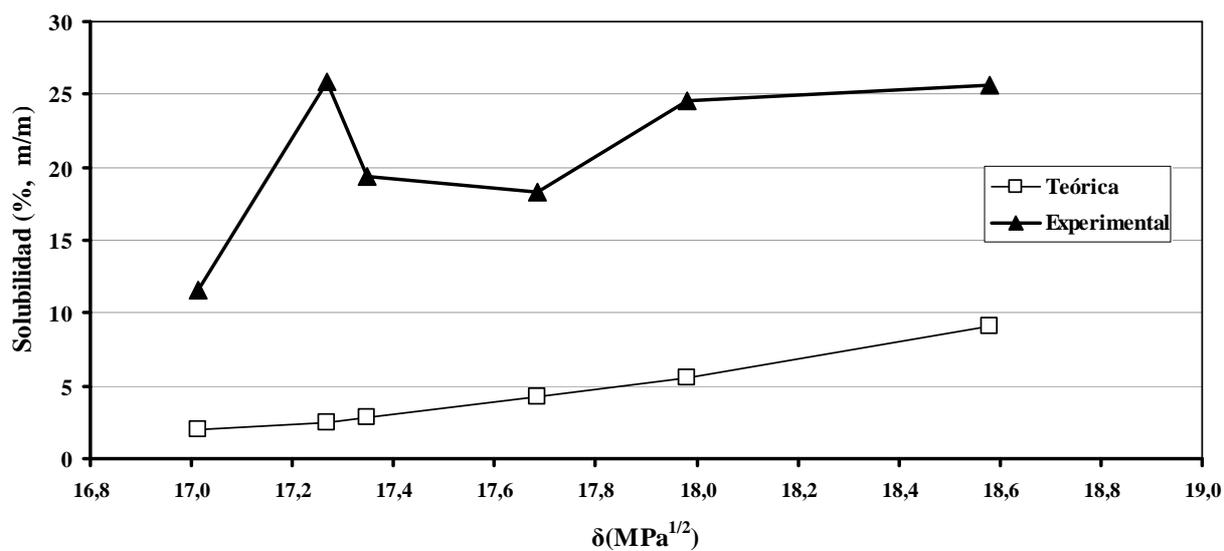
Disolvente (n°)	$\delta_t$ (MPa <sup>1/2</sup> )	$\delta_d$ (MPa <sup>1/2</sup> )	$\delta_p$ (MPa <sup>1/2</sup> )	$\delta_h$ (MPa <sup>1/2</sup> )	$V_m$ (cm <sup>3</sup> /mol)	Solubilidad (%, m/m)	
						Teórica	Experimental
<b>D-13</b>	17,69	15,88	1,43	7,65	342,85	4,24	18,25
<b>D-14</b>	17,35	15,75	1,26	7,17	364,36	2,89	19,40
<b>D-15</b>	17,01	15,62	1,10	6,66	385,74	1,95	11,56
<b>D-16</b>	17,98	16,70	1,31	6,54	426,88	5,54	24,54
<b>D-17</b>	17,27	16,27	1,02	5,70	370,16	2,52	25,82
<b>D-18</b>	18,58	15,84	2,20	9,46	405,37	9,11	25,63
<b>Lidocaína</b>	22,90	20,32	4,69	9,48	208,5	-	-

Especialmente significativo, es la disminución en la solubilidad en la mezcla de Adipato de di (2-etil hexilo) (D-18), la adición de un 10% de parafina disminuye la solubilidad de un 30 % a 25 % (m/m) lo que hace prever disminución en las interacciones entre ambos componentes o una alta influencia del volumen molar, más elevado en las mezclas con parafina que en el disolvente individual. A pesar de ello, en todos los casos, la solubilidad de la lidocaína es muy elevada, varía de 11 a 25,12 % (m/m).

La mezcla de cada uno de ellos con parafina, incrementa el volumen molar de la mezcla y disminuye la polaridad y la capacidad de formar puentes de hidrógeno, respecto a los mismos de forma individual. En todos los casos, la solubilidad de la lidocaína es menor en ellos. Poniendo en evidencia, que la disminución en ambos parámetros incide negativamente sobre la solubilidad.



**Figura 43:** Solubilidad ideal, teórica y experimental expresada en fracción molar de la lidocaína base en los disolventes respecto al parámetro de solubilidad total de estos.



**Figura 44:** Solubilidad teórica y experimental expresada en % m/m de la lidocaína base en las mezclas respecto al parámetro de solubilidad total de estas.

En algunas de las discrepancias observadas en el análisis de la solubilidad de la lidocaína en los disolventes anteriores, además de las diferentes interacciones, quizá también puede contribuir la conformación espacial del grupo amido de este fármaco en

solución. Puede adoptar configuración cis, trans o simultáneamente cis/trans en equilibrio (McMaster y cols, 1991).

Lumley-Jones (1974) puso en evidencia la formación de puentes de hidrógeno intramoleculares en la lidocaína cuando esta se encuentra en solución en disolventes poco polares, originando estructuras cis estables, más lipofílicas que cuando la lidocaína se encuentra en disolventes de mayor polaridad, donde predomina la configuración trans (Chupp, 1970) y asociaciones intermoleculares (McMaster y cols, 1991).

Todos los disolventes estudiados son poco polares, su  $\delta_p$  varía entre 1,2 y 2,53 MPa<sup>1/2</sup>. Es probable que al menos en los primeros de la serie, la lidocaína se encuentre en forma cis y contribuya a explicar, al menos en parte, las discrepancias observadas.

### **IV.3. ELABORACIÓN DE LAS FORMULACIONES**

Se elaboraron emulsiones con 5 y 7 % (m/m) de lidocaína base con un disolvente oleoso único según la metodología explicada en el capítulo de “Materiales y Métodos”.

De las distintas formas farmacéuticas tópicas existentes, la seleccionada fue una emulsión de tipo O/A.

Como fracción oleosa intervinieron los disolventes anteriormente estudiados. De ellos se prescindió inicialmente del aceite de oliva, por su facilidad de oxidación, y de las mezclas de los disolventes con parafina. La cantidad de disolvente fue la necesaria para disolver un 5 o un 7 % de lidocaína, la cual fue determinada en función de los resultados previamente obtenidos en el ensayo de solubilidad.

La fase acuosa fue el “Aqua Conservans”, cuya composición se encuentra descrita en el capítulo de “Materiales y Métodos”.

Seleccionamos como emulgente un polímero sin propiedades tensioactivas (prevé la coalescencia de la fase dispersa (Martin y cols., 1993)), el Acrilato alquílico (C<sub>10</sub>-C<sub>30</sub>) entrecruzado (Pemulén<sup>®</sup> TR1). Esta elección se hizo en base a que:

- el emulgente no aumentara la solubilidad del fármaco en la fase acuosa.
- formara emulsiones a temperatura ambiente, favoreciendo la estabilidad a largo plazo.
- por las propias propiedades del polímero, destacando que éste, en contacto con los electrolitos que existen en la piel procedentes del sudor, favorece la ruptura de la emulsión y la evaporación de la fase acuosa, originando soluciones oleosa saturadas en contacto directo con la piel, que facilita la transferencia del fármaco hacia la piel (TDS-239, 1996; TDS-114,2002). Siendo predecible una acción farmacológica rápida y más intensa que en otras situaciones.

La cantidad de Pemulén<sup>®</sup> TR1 a utilizar se determinó en ensayos previos, teniendo en cuenta que la concentración necesaria para la formación de emulsiones con este polímero, es generalmente muy baja (TDS-239, 1996; TDS-114, 2002). En nuestro caso, la cantidad más adecuada fue de 0,6 % (m/m).

Para obtener emulsiones algunas formulaciones requirieron la incorporación de una pequeña cantidad de tensioactivo. El seleccionado fue uno no iónico, monooleato de polioxietileno (20 moles OE) de sorbitan (polisorbato 80 o Tween<sup>®</sup> 80) compatible con el polímero (polielectrolítico) (3M Cosmetic Fluids, 2003a; 3M Cosmetic Fluids, 2003b). La cantidad adicionada fue la mínima necesaria para originar emulsiones estables. Este criterio fue adoptado para evitar el incremento de solubilidad de la lidocaína en la fase acuosa. En cada caso fue determinada mediante ensayos previos. En ninguna formulación supera el 1,7 % (m/m). Cantidad muy inferior a la necesaria para obtener emulsiones en el caso de no incluir en la formulación el polímero.

El pH de las formulaciones debe cumplir distintos aspectos:

- encontrarse en el rango de pH necesario para la gelificación del polímero: 4-8 (TDS-222, 2008).
- al ser una formulación para uso tópico, el pH no debe ser agresivo para la piel, con lo que se nos permite un margen de variación más limitado, aproximadamente de 5 a 7.
- y por último, atendiendo a la naturaleza básica del fármaco, el pH de la formulación no debe favorecer la solubilidad de la lidocaína en la fase acuosa; es decir, debe ser lo más básico posible.

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, el pH seleccionado para las emulsiones fue de 7. Este valor se obtuvo directamente en la mayoría de las emulsiones formuladas con lidocaína (el fármaco neutraliza el polímero), excepcionalmente fue necesaria la adición de trietanolamina (TEA). Las formulaciones sin fármaco (excipientes) se neutralizaron con TEA.

#### **IV.3.1. Observaciones previas**

De todos los disolventes estudiados en la ensayo de solubilidad se ha prescindido además del aceite de oliva, del isononato de cetilo/ esteárico (Cetiol SN<sup>®</sup>) y del coco caprilato/caprato (Cetiol LC<sup>®</sup>) por la imposibilidad de obtener emulsiones estables con la concentración de polímero prefijada, incluso adicionando cantidades importantes de Tween<sup>®</sup> 80. Posiblemente se deba a que el parámetro de solubilidad total de estos dos disolventes son los más lejanos al de la lidocaína. En estos la lidocaína es menos soluble, aumentando la ratio aceite/agua provocando fuerte repulsión estérica de las cadenas del polímero e imposibilitando la formación de emulsiones estables.

El Laurato de hexilo (Cetiol A<sup>®</sup>) y Adipato de di (tri polietilenglicol éter mirístico) (Cromollient DP3A<sup>®</sup>) originaron emulsiones estables con 5 % de lidocaína, e inestables con 7 % de lidocaína. Estas últimas se excluyeron del estudio.

Las formulaciones con Lactato de laurilo (Cromadol LL<sup>®</sup>) tanto al 5% como al 7% de lidocaína, inicialmente presentaban un aspecto homogéneo y color ligeramente amarillo, sin embargo dieron signos de inestabilidad a los 2 meses de obtenerlas. Fueron excluidas del estudio.

#### **IV.3.2. Formulaciones definitivas.**

Se formularon preparaciones con lidocaína al 5 y 7 % (m/m) (medicamentos) y sin lidocaína (excipientes).

Los excipientes han sido utilizados como formulaciones de referencia con el fin de determinar la influencia de la lidocaína en los distintos parámetros. En su composición se mantienen las mismas relaciones entre los componentes que en los medicamentos.

En total se ensayan 24 formulaciones diferentes: 12 con lidocaína, identificadas con numeración impar y 12 sin lidocaína (numeración par). Dos números correlativos, impar y par, tienen en común la composición de la formulación. Además:

- Dentro de las impares, del 1 al 13, incluyen lidocaína al 5 % (m/m); del 101 a 109, incorporan lidocaína en concentración al 7 % (m/m).
- Se facilita la identificación la fase oleosa común entre las formulaciones del 5 y 7 % (m/m) de lidocaína, coincidiendo el valor en las unidades; así, las formulaciones 1 y 101, tienen la misma fase oleosa.

En la Tabla 25 podemos observar de manera esquematizada la *clave* para la identificación de los distintos “conjuntos” de formulaciones preparadas.

**Tabla 25:** Clave para identificación de las formulaciones.

	<b>5%</b>	<b>7%</b>
<b>Con lidocaína</b>	X <sup>(*)</sup>	10X
<b>Sin lidocaína</b>	X+1	10X+1

<sup>(\*)</sup> Siendo “X” un número *impar* correspondiente a un *determinado disolvente oleoso*.

La composición de cada formulación se especifica en las Tablas 26 y 27.

Tabla 26: Composición de las formulaciones con lidocaína base (medicamentos).

Nº	Disolvente oleoso	Lidocaína base (g)	Disolvente oleoso (g)	Pemulén® TR 1 (g)	TEA (80%)	Tween® 80 (g)	“Agua conservans”
F-1	Adipato di(2 etil-hexilo)	5	10,90	0,6	c.s. pH 7	-	c.s.p.100g
F-3	2-octil dodecanol	5	13,70	0,6	-	-	c.s.p.100g
F-5	Adipato de dibutilo	5	6,70	0,6	-	-	c.s.p.100g
F-7	Miristato de isopropilo	5	14,60	0,6	c.s. pH 7	1,06	c.s.p.100g
F-9	Triglicéridos caprílicos/cápricos	5	15,83	0,6	-	-	c.s.p.100g
F-11	Laurato de hexilo	5	19,00	0,6	c.s. pH 7	0,29	c.s.p.100g
F-13	Adipato de di(tri polietilenglicol éter mirístico)	5	25,7	0,6	c.s. pH 7	0,21	c.s.p.100g
F-101	Adipato di(2 etil-hexilo)	7	15,26	0,6	-	0,40	c.s.p.100g
F-103	2-octil dodecanol	7	19,18	0,6	-	0,73	c.s.p.100g
F-105	Adipato de dibutilo	7	9,38	0,6	-	-	c.s.p.100g
F-107	Miristato de isopropilo	7	20,44	0,6	-	1,71	c.s.p.100g
F-109	Triglicéridos caprílicos/cápricos	7	22,16	0,6	-	0,40	c.s.p.100g

**Tabla 27:** Composición de las formulaciones sin lidocaína base (excipientes).

Nº	Disolvente oleoso	Lidocaína base (g)	Disolvente oleoso (g)	Pemulén® TR 1 (g)	TEA (80%)	Tween® 80 (g)	“Agua conservans”
<b>F-2</b>	Adipato di(2 etil-hexilo)	-	10,90	0,6	c.s. pH 7	-	c.s.p. 95g
<b>F-4</b>	2-octil dodecanol	-	13,70	0,6	c.s. pH 7	-	c.s.p. 95g
<b>F-6</b>	Adipato de dibutilo	-	6,70	0,6	c.s. pH 7	-	c.s.p. 95g
<b>F-8</b>	Miristato de isopropilo	-	14,60	0,6	c.s. pH 7	1,06	c.s.p. 95g
<b>F-10</b>	Triglicéridos caprílicos/cápricos	-	15,83	0,6	c.s. pH 7	-	c.s.p. 95g
<b>F-12</b>	Laurato de hexilo	-	19,00	0,6	c.s. pH 7	0,29	c.s.p. 95g
<b>F-14</b>	Adipato de di(tri polietilenglicol éter mirístico)	-	25,7	0,6	c.s. pH 7	0,21	c.s.p. 95g
<b>F-102</b>	Adipato di(2 etil-hexilo)	-	15,26	0,6	c.s. pH 7	0,40	c.s.p. 93g
<b>F-104</b>	2-octil dodecanol	-	19,18	0,6	c.s. pH 7	0,73	c.s.p. 93g
<b>F-106</b>	Adipato de dibutilo	-	9,38	0,6	c.s. pH 7	-	c.s.p. 93g
<b>F-108</b>	Miristato de isopropilo	-	20,44	0,6	c.s. pH 7	1,71	c.s.p. 93g
<b>F-110</b>	Triglicéridos caprílicos/cápricos	-	22,16	0,6	c.s. pH 7	0,40	c.s.p. 93g

Las formulaciones fueron elaboradas según la metodología descrita en el apartado de “Materiales y Métodos”.

En las Tablas 26 y 27 se observa que todas ellas contienen la misma cantidad de polímero (Pemulen<sup>®</sup> TR-1).

Para obtener el valor de pH=7, en todas las formulaciones la cantidad de neutralizante debe de ser la misma. En todos los excipientes dicho valor se ha conseguido con cantidades similares de TEA (datos no reflejados).

En los medicamentos actúa como neutralizante la lidocaína, excepto en algunas de las formulaciones al 5% (F-1, F-7, F-11 y F-13) en las que fue necesario adicionar una pequeña cantidad de TEA. En las formulaciones se establece un reparto de la lidocaína entre la fase oleosa y la fase acuosa que depende del tipo de aceite (estructura química), de la relación aceite/agua y de la concentración de lidocaína. En las formulaciones reseñadas fue necesaria la adición de TEA; la cantidad de fármaco (número de equivalentes) en la fase acuosa no era suficiente para neutralizar al polímero. La cantidad de TEA (dato no reflejado) en los medicamentos y la cantidad de Tween<sup>®</sup> 80 se encuentra en relación directa con la diferencia entre el parámetro de solubilidad total de la fase oleosa y el del agua ( $47,97 \text{ MPa}^{1/2}$ ) (Tabla 28). En las formulaciones al 7 %, todas contienen Tween<sup>®</sup> 80, excepto la F-105. La proporción de tensioactivo sigue la misma relación que la observada anteriormente.

Todas las emulsiones son estables durante el tiempo que ha durado el desarrollo de esta memoria.

Se ensayaron también formulaciones que contenían lidocaína a saturación en ambas fases, oleosa y acuosa. Se les realizaron todos los ensayos. Las diferencias no eran apreciables con respecto a las que solo contenían lidocaína en la fase oleosa. Datos no incluidos en la memoria.

Con el fin de facilitar la comprensión de alguna de las discusiones de los ensayos realizados a las formulaciones, en las Tabla 28 se especifican la relación

aceite/agua (O/A) y la concentración de Tween® 80 expresada en tanto por ciento respecto a la cantidad total de fase acuosa en cada formulación.

**Tabla 28:** Parámetro de solubilidad total de la fase oleosa, relación aceite/agua y concentración de Tween® 80 (en el volumen de fase acuosa) en los medicamentos y excipientes.

Form.	$\delta_t$ (MPa <sup>1/2</sup> )	Lidocaína (g)	Tea	Relación O/A	Tween® 80 (%, m/m)
F-1	19,02	5	c.s. pH 7	0,13060	0
F-2		0	c.s. pH 7		
F-3	18,33	5	-	0,16976	0
F-4		0	c.s. pH 7		
F-5	20,00	5	-	0,07640	0
F-6		0	c.s. pH 7		
F-7	18,02	5	c.s. pH 7	0,18620	0,01352
F-8		0	c.s. pH 7		
F-9	20,07	5	-	0,20148	0
F-10		0	c.s. pH 7		
F-11	18,15	5	c.s. pH 7	0,25327	0,00387
F-12		0	c.s. pH 7		
F-13	18,38	5	c.s. pH 7	0,37562	0,00307
F-14		0	c.s. pH 7		
F-101	19,02	7	-	0,19564	0,00521
F-102		0	c.s. pH 7		
F-103	18,33	7	-	0,26639	0,01007
F-104		0	c.s. pH 7		
F-105	20,00	7	-	0,11439	0
F-106		0	c.s. pH 7		
F-107	18,02	7	-	0,29096	0,02434
F-108		0	c.s. pH 7		
F-109	20,07	7	-	0,31657	0,00573
F-110		0	c.s. pH 7		

#### **IV.4. CARACTERIZACIÓN DE LAS FORMULACIONES**

##### **IV.4.1. Caracterización macroscópica.**

Por examen visual las formulaciones se caracterizan por:

- Aspecto blanco.
- Alta consistencia, aparentemente, siendo mayor en aquellas con lidocaína que en los excipientes.
- Opacas.
- Brillantes.
- Textura no untuosa y suave.
- Al ser aplicadas en la piel producen sensación refrescante.
- No se observa separación de fases, ni exudado, ni pérdida de homogeneidad.
- No se ha observado crecimiento microbiano.
- No se aprecia crecimiento cristalino de la lidocaína.



**Figura 45:** Muestra de una de las formulaciones estudiadas

#### IV.4.2. pH

El pH se controló durante la formulación de las emulsiones, obteniendo en todos los casos valores de  $7 \pm 0,2$ .

Durante el periodo de estabilización de las formulaciones, periódicamente se determinó dicho parámetro, observando variaciones no significativas de pH. Dicho valor se mantiene sin modificación durante la realización experimental de esta memoria.

**Tabla 29:** Valores de pH de las formulaciones una vez estabilizadas.

<b>Formulación</b>	<b>pH</b>	<b>Formulación</b>	<b>pH</b>
<b>F-1</b>	7,15	<b>F-101</b>	7,00
<b>F-2</b>	7,06	<b>F-102</b>	6,98
<b>F-3</b>	7,18	<b>F-103</b>	7,01
<b>F-4</b>	7,11	<b>F-104</b>	7,06
<b>F-5</b>	7,20	<b>F-105</b>	7,09
<b>F-6</b>	7,10	<b>F-106</b>	7,01
<b>F-7</b>	7,18	<b>F-107</b>	7,06
<b>F-8</b>	7,16	<b>F-108</b>	7,09
<b>F-9</b>	7,16	<b>F-109</b>	7,1
<b>F-10</b>	6,99	<b>F-110</b>	7,01
<b>F-11</b>	7,14		
<b>F-12</b>	7,02		
<b>F-13</b>	7,10		
<b>F-14</b>	6,98		

#### **IV.4.3. Conductividad**

Según Tamburic y cols. (1996), el valor de conductividad de una emulsión está afectada por:

- La naturaleza de la emulsión. La conductividad se debe a la fase continua o externa por ser esta fase la que va a transportar las cargas y tiene continuidad entre los electrodos. Emulsiones de fase externa acuosa tendrán altas conductividades, al contrario de las de fase externa oleosa.
- La cantidad de iones libres.
- La fracción de volumen, Existe una relación directa entre esta y la conductividad.
- El grado de estructuración de la fase externa: mayor estructuración, menor conductividad (Goggin y cols., 1994; Tamburic y cols., 1996).
- El tamaño de gota.
- El grado de distribución de las gotas.

Como elemento de referencia podemos basarnos en la conductividad de diferentes preparados: una solución de ClNa al 1% posee una conductividad de 10000  $\mu\text{S/cm}$ ; una sustancia oleosa  $\approx 10 \mu\text{S/cm}$ ; una crema iónica 171,0  $\mu\text{S/cm}$ ; no iónica 9,3  $\mu\text{S/cm}$  (Roland y cols, 2003).

En cada una de las emulsiones se determinó la conductividad ( $\kappa$ ) según el método descrito en “Materiales y Métodos”.

De cada una de las formulaciones se toman 5 medidas de conductividad cuyo valor medio y desviación estándar se observan en la Figura 46.

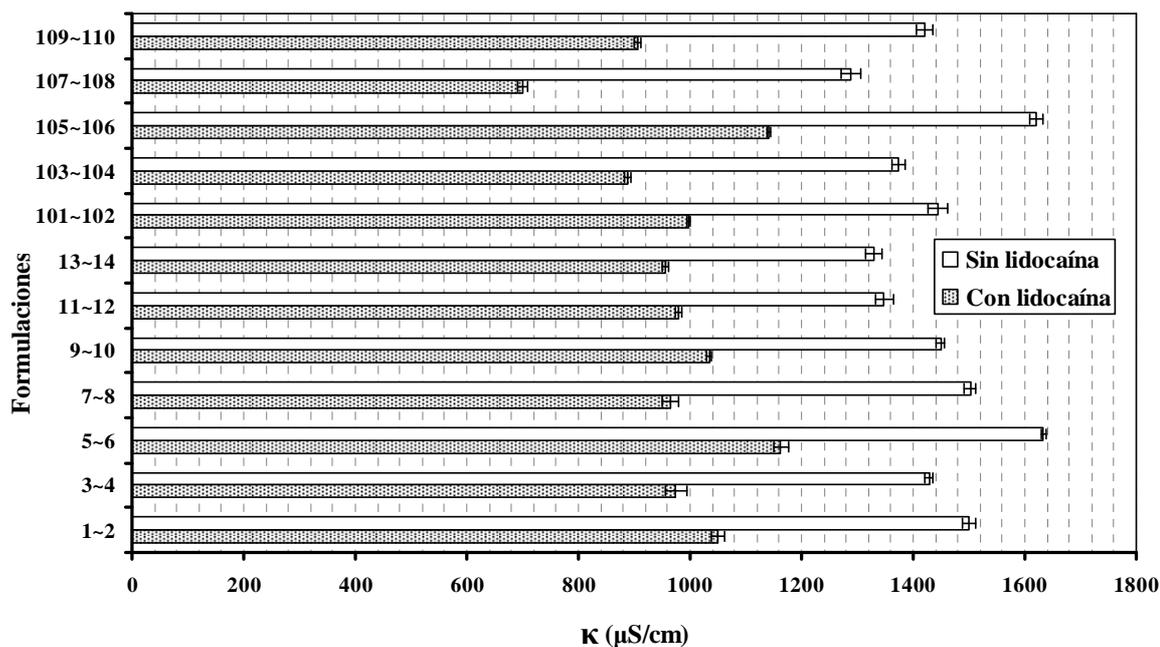


Figura 46: Conductividades de las formulaciones

Analizando la Figura 46, confirmamos que, en todos los casos, nuestras emulsiones son de fase externa acuosa: O/A. Presentando alta conductividad.

Se observa que la presencia de lidocaína en las formulaciones disminuye la conductividad, a pesar de que medicamento y excipiente tienen la misma proporción de agua (fase continua).

En los excipientes los iones presentes en la fase acuosa proceden del metilparaben y el propilparaben y la TEA. En los medicamentos se encuentran las mismas sustancias más la posible lidocaína, que habiendo sido transferida a la fase acuosa se encuentre ionizada, y sin embargo conduce menos. Este contrasentido podría deberse a que la presencia de lidocaína incrementa el grado de estructuración de la emulsión o modifica el tamaño de partícula entre medicamento y excipiente.

Algunas formulaciones incluyen Tween<sup>®</sup> 80, aunque tiene carácter no iónico, su inclusión parece disminuir la conductividad, y esta disminución parece depender de su concentración.

Si comparamos las formulaciones al 5% con las del 7%, que tienen en común la fase oleosa, la conductividad es menor en los segundos. Esto puede deberse a la diferencia en la ratio aceite/agua, al grado de estructuración o al tamaño de partícula entre otros.

Según Tamburic y cols. (1966), aunque las medidas puntuales de conductividad son muy empleadas para caracterizar sistemas semisólidos, la interpretación de los valores no es sencilla. Probablemente las diferencias observadas sean debidas a la influencia de diferentes factores, tales como el grado de estructuración, tamaño de gota e interacciones entre los componentes de la fase continúa.

#### **IV.4.4. Centrifugación**

El interés del ensayo de estabilidad bajo centrifugación radica en que de una manera simple permite predecir la estabilidad del preparado. Este ensayo está recogido en numerosos artículos (Tadros, 2004) y algunos manuales, entre otros, de BF Goodrich/Noveon, los cuales recomiendan centrifugar los preparados a 500 r.p.m durante 5 minutos ya que esto asegura la estabilidad del preparado por al menos dos años en un envase cerrado y en reposo (3M Cosmetic Fluids Formulation Notes, 2003 a).

Las muestras fueron centrifugadas a una temperatura de 25° C, durante tres periodos de 10 minutos cada uno y a una velocidad de hasta 11000 r.p.m. En nuestro caso, nuestras fases oleosas tienen diferentes densidades, puede ocurrir que a pesar de parecer estables, no lo sean.

Tras el ensayo ninguna sufrió separación de fases ni alteración visible alguna. Lo que inicialmente nos indicó que nuestras muestras eran estables, seguramente en esto tiene gran importancia la red tridimensional a la que da lugar el Pemulen<sup>®</sup> TR-1.

#### IV.4.5. Desestabilización por adición de sales

Este ensayo se basa en la inestabilidad de la estructura tridimensional formada por el polímero en presencia de sales. Estas dan lugar a la ruptura de los enlaces que forman la estructura tridimensional característica de gel, por deshidratación de las cadenas poliméricas (TDS-114, 2002).

A 1 gramo de la formulación se le adicionó 1-10 mg de ClNa. El contacto de esta con la superficie de la emulsión produce interacción y deshidratación del polímero. Si agitamos muy levemente la muestra pierde totalmente la consistencia inicial transformándose en un fluido. Este hecho fue observado en todas las muestras y en fracciones de segundo. Demostrando la sensibilidad de las formulaciones a la presencia de sales.

En la Figura 47 se muestra la secuencia de desestabilización de las muestras tras la adición de sales.



Figura 47: Secuencia de desestabilización de las formulaciones por adición de ClNa.

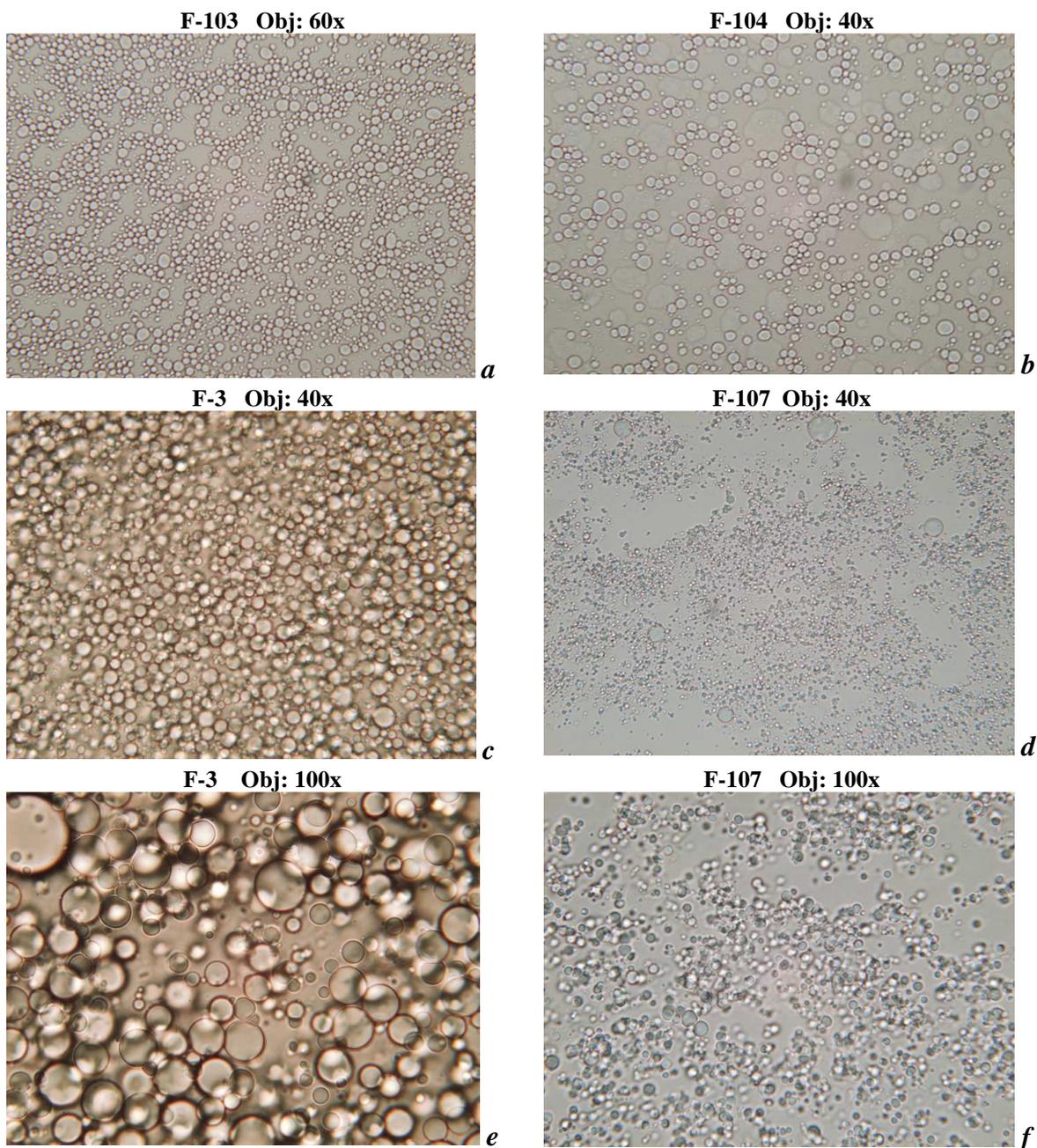
#### IV.4.6. Tamaño de gota y distribución

Una emulsión es una dispersión relativamente estable de gotas de un líquido (fase interna) en otro líquido (fase continua) con la que es inmisible. En su composición interviene, generalmente, un tensioactivo. El interés de la determinación del valor del tamaño de gota y el grado de dispersión es debido al efecto significativo que tiene sobre propiedades tales como estabilidad, viscosidad y comportamiento reológico, color y apariencia, textura y absorción entre otras (Peña y cols. 2003). Existen numerosas técnicas para analizar el tamaño de una gota. En este trabajo se ha seleccionado la microscopía óptica, condicionada por la especial composición de las muestras, emulsiones sin tensioactivo.

La metodología ha sido descrita previamente en el capítulo de “Materiales y Métodos”. Las imágenes de la Figura 48, fueron tomadas directamente desde varias de las preparaciones. En ellas se observan que las gotas tienen forma esférica, están distribuidas homogéneamente en la masa y no presentan aglomeraciones anómalas que permitan predecir una rápida ruptura. Se observa como el polímero rodea la gota de aceite, hecho que es apreciable de manera fehaciente sobre todo en la imagen *e* (Figura 48)

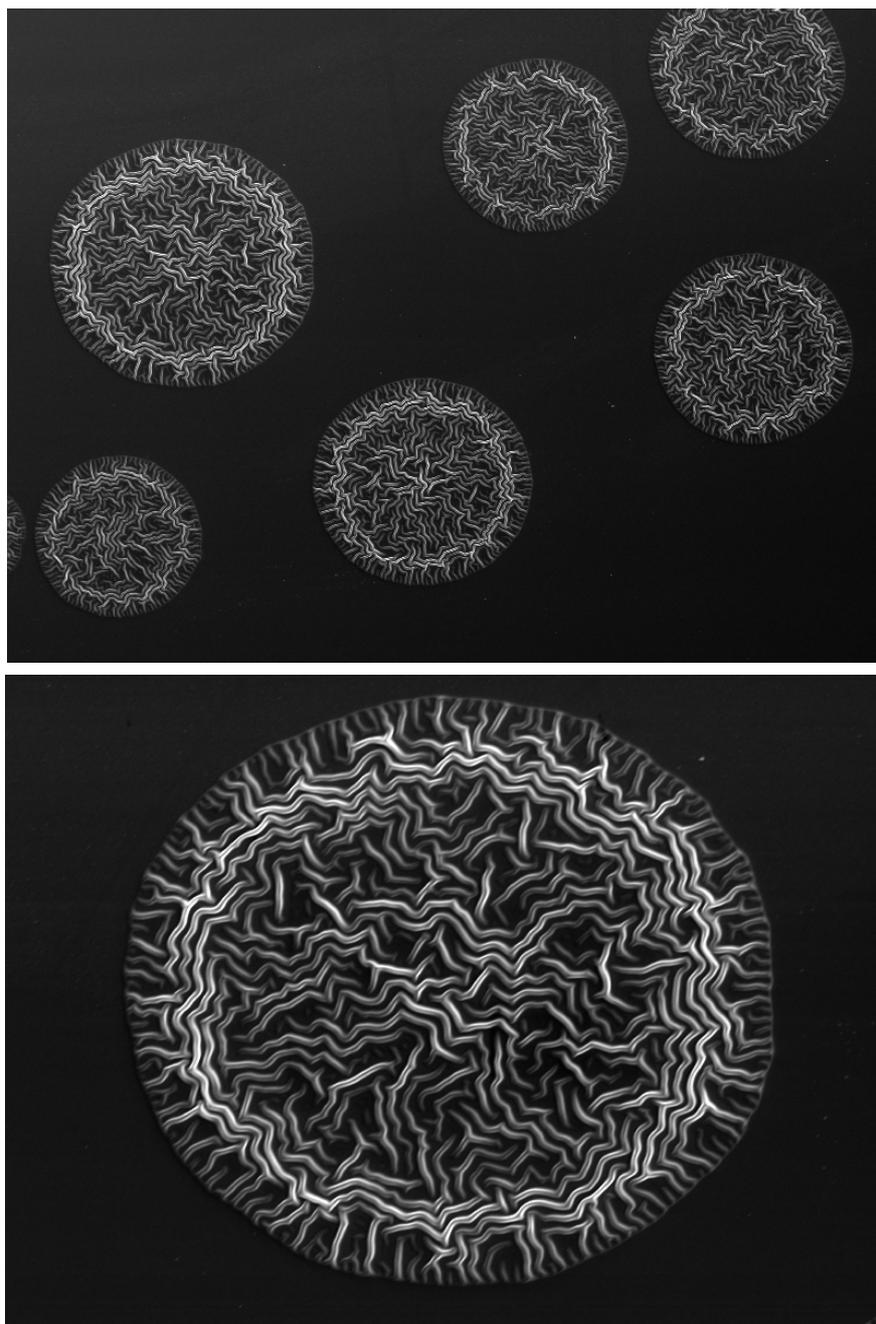
En la figura 48 se puede observar el tamaño de gota y la dispersión en la misma de uno de los medicamentos: F-103 a 60x aumentos (Figura 48 *a*), y su excipiente: F-104 a 40x aumentos (Figura 48 *b*), el tamaño de gota es menor en el medicamento así como su homogeneidad, la diferencia en la composición es el neutralizante: lidocaína base en el medicamento y TEA en el excipiente.

También se observan las imágenes de dos medicamentos, uno con lidocaína base al 5% y sin Tween<sup>®</sup> 80 en su formulación: F-3 (Figura 48 *c* y *e*), y otra formulación que presenta fármaco al 7% de concentración y Tween<sup>®</sup> 80 (en cantidad superior a la concentración micelar crítica (cmc)): F-107 (Figura 48 *d* y *f*). La diferencia de tamaño entre ambas es evidente, siendo menor en la F-107.



**Figura 48:** Imágenes obtenidas por microscopía óptica de diferentes formulaciones a distintos aumentos (40x, 60x y 100x)

En un intento por observar la fase interna de nuestras emulsiones con mayor detalle, sometimos las formulaciones a la técnica de microscopía de barrido [SEM-FF]. El problema se presentó con el tratamiento previo al que se someten a las muestras: desecación y recubrimiento con oro. Tras ambos pasos y análisis de las muestras, todas quedaron totalmente destruidas, a excepción de parte de la F-3 donde se capturaron algunas gotas de la emulsión (Figura 49) y se observa claramente el polímero desecado y entrelazado que existe sobre la gota de aceite.



**Figura 49:** Imágenes del polímero que recubre las gotas de aceite en la emulsión F-3 obtenida por Microscopía de Barrido.

Para el desarrollo del análisis, en cada muestra se determinó el diámetro de 100 (muestras 1 a 8) o 500 gotas. Las gráficas de la Figura 50 corresponden a las curvas de frecuencia de las distribuciones muestrales de los diámetros de gota observados. Cada gráfica incluye la curva de frecuencia de un medicamento (línea continua) y su excipiente (línea discontinua). Los descriptores de cada línea en cada una de las gráficas informan sobre la formulación que se representa, con y sin lidocaína.

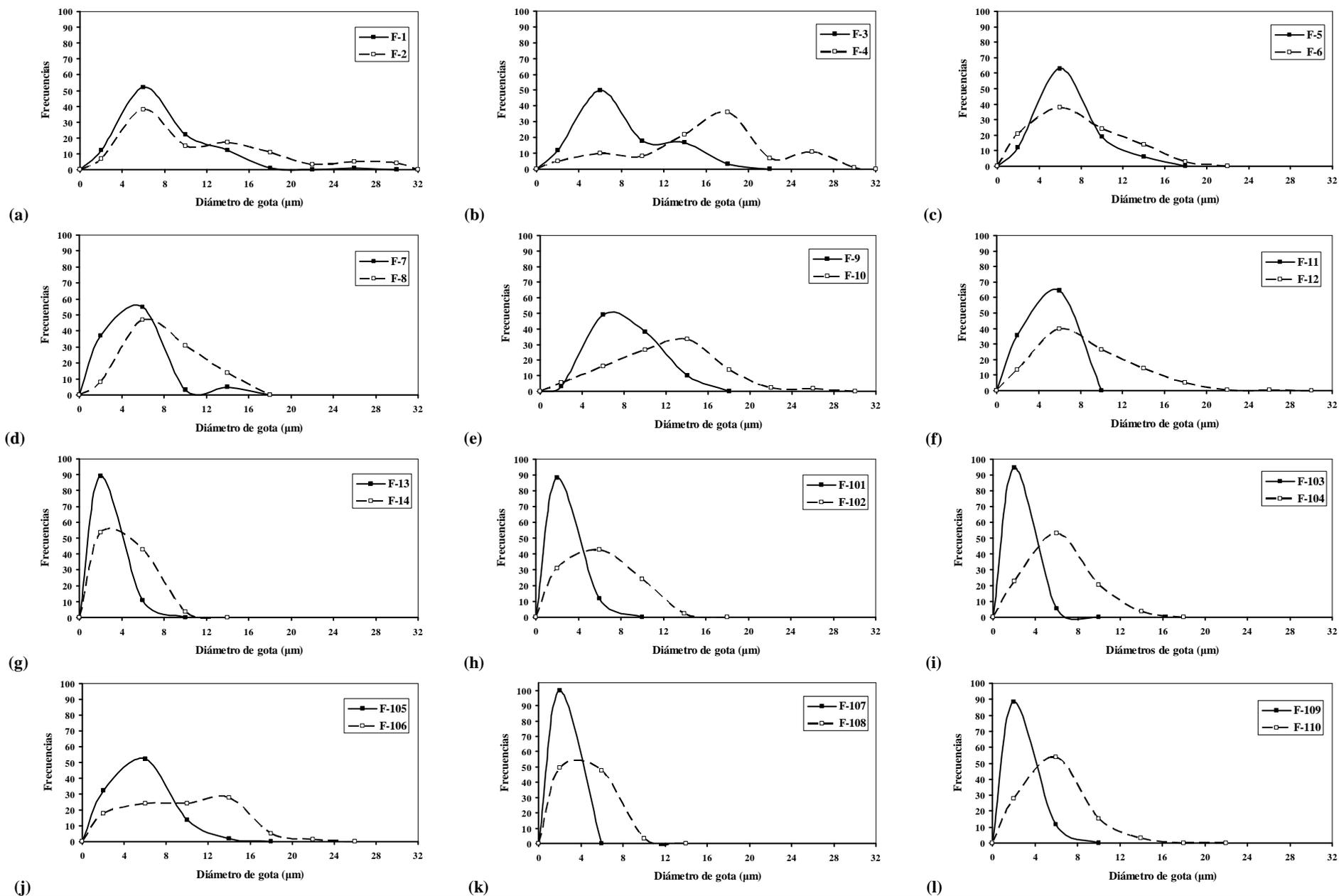


Figura 50: Gráficas del perfil del diámetro de gota de las formulaciones observadas (con y sin lidocaína).

En el panel de gráficas de la Figura 50, se puede observar las diferencias notables en los tamaños de gota tanto en media como en dispersión de las formulaciones con medicamento y sus excipientes (dentro de cada gráfica), y las que existen entre los perfiles de los tamaños de gota entre diferentes formulaciones con medicamento (líneas continuas de cada una de las figuras), así como la de los excipientes (líneas discontinuas de cada una de ellas).

En todos los casos, la adición de lidocaína produce una disminución del tamaño de gota e incluso disminuye la polidispersión con respecto a sus excipientes. Esto es especialmente visible en la formulación F-3 con respecto a su excipiente F-4. La que menos cambio parece sufrir es la F-1 con respecto a F-2.

Si comparamos los medicamentos con 5% de lidocaína con respecto a los que contienen un 7%, el aumento de la concentración de lidocaína da lugar a perfiles de curvas más apuntadas y estrechas. Esto es menos pronunciado en la formulación F-105, que es la única que no incluye Tween<sup>®</sup> 80 en su formulación.

Los resultados numéricos aparecen en la Tabla 30, donde se presentan las principales características de resumen: mínimo, máximo, rango, media, mediana y moda, desviación típica y coeficiente de variación, primer cuartil (Q1) y tercer cuartil (Q3). En ella se pueden observar con más detalle las diferencias cuantitativas de los estadísticos, en función de la composición de la formulación.

**Tabla 30:** Estadísticos de las formulaciones ensayadas.

<b>Form.</b>	<b>n</b>	<b>Mín.</b>	<b>Máx.</b>	<b>Rango</b>	<b>Media</b>	<b>Mediana</b>	<b>Moda</b>	<b>D.E.</b>	<b>C.V.</b>	<b>Q1</b>	<b>Q3</b>
<b>F-1</b>	100	2,5	17,5	15,0	7,6	7,5	7,5	3,4	0,447	5,0	10,0
<b>F-2</b>	100	2,5	30,0	27,5	10,6	10,0	5,0	6,5	0,613	5,0	12,5
<b>F-3</b>	100	2,5	17,5	15,0	8,0	7,5	5,0	3,8	0,475	5,0	10,0
<b>F-4</b>	100	2,5	30,0	27,5	15,9	17,5	17,5	6,5	0,409	12,5	20,0
<b>F-5</b>	100	2,5	15,0	12,5	6,8	7,5	5,0	2,8	0,412	5,0	8,1
<b>F-6</b>	100	2,5	20,0	17,5	7,6	7,5	5,0	4,0	0,526	5,0	10,0
<b>F-7</b>	100	2,5	7,5	5,0	4,2	5,0	5,0	1,5	0,357	2,5	5,0
<b>F-8</b>	100	2,5	15,0	12,5	8,1	7,5	10,0	3,0	0,370	5,0	10,0
<b>F-9</b>	500	2,5	15,0	12,5	8,3	7,5	7,5	2,5	0,301	7,5	10,0
<b>F-10</b>	500	2,5	25,0	22,5	12,0	12,5	10,0	5,0	0,417	10,0	15,0
<b>F-11</b>	500	2,5	7,5	5,0	4,7	5,0	5,0	1,5	0,319	3,8	5,0
<b>F-12</b>	500	2,5	25,0	22,5	8,6	7,5	7,5	4,3	0,500	5,0	10,0
<b>F-13</b>	500	1,0	6,0	5,0	2,8	3,0	3,0	1,2	0,429	2,0	4,0
<b>F-14</b>	500	1,3	10,0	8,8	4,0	3,8	5,0	2,2	0,550	2,5	5,0
<b>F-101</b>	500	1,3	5,0	3,8	2,8	2,5	2,5	1,2	0,429	2,5	3,8
<b>F-102</b>	500	1,3	12,5	11,3	6,1	6,3	2,5	3,0	0,492	3,8	8,8
<b>F-103</b>	500	1,3	6,3	5,0	2,6	2,5	2,5	1,1	0,423	2,5	3,8
<b>F-104</b>	500	1,3	15,0	13,8	6,5	6,3	7,5	2,8	0,431	5,0	7,5
<b>F-105</b>	500	1,3	12,5	11,3	5,7	5,0	5,0	2,5	0,439	3,8	7,5
<b>F-106</b>	500	1,3	22,5	21,3	9,5	10,0	12,5	4,7	0,495	5,0	12,5
<b>F-107</b>	500	1,0	4,0	3,0	2,3	2,0	2,0	0,7	0,304	2,0	2,5
<b>F-108</b>	500	1,3	10,0	8,8	4,5	5,0	3,8	1,8	0,400	2,5	6,3
<b>F-109</b>	500	1,3	5,0	3,8	2,9	2,5	2,5	1,2	0,414	2,5	3,8
<b>F-110</b>	500	1,3	20,0	18,8	5,9	5,0	5,0	2,9	0,492	3,8	7,5

El tamaño de la gota ( $D(1,0)$ ) medio varía de 2,3  $\mu\text{m}$  (F-107) a 8,3  $\mu\text{m}$  (F-9) en los medicamentos y de 4  $\mu\text{m}$  (F-14) a 15,9  $\mu\text{m}$  (F-4) en el caso de los excipientes. Las desviaciones estándar y los coeficientes de variación, son elevados. Ambos estadísticos son indicativos de la polidispersión de las muestras.

Los rangos en los que se distribuyen los tamaños de gotas (Figura 50 y Tabla 30) varían de una formulación a otra y son:

- *estrechos* (los diámetros de las gotas se concentran entre 3 y 5  $\mu\text{m}$ ) en las formulaciones F-7, F-11, F-13, F-15, F-17, F-19 y F-23. Se caracterizan por incluir lidocaína y tensioactivo.
- *medios* (rangos de 11,3 a 15  $\mu\text{m}$ ) en las formulaciones que incluyen lidocaína, pero se diferencian de las anteriores por la ausencia de Tween<sup>®</sup> 80.
- *amplios* (hasta 27,5  $\mu\text{m}$ ) en los preparados sin lidocaína (excipientes). A su vez los excipientes se diferencian en dos grupos: uno grupo de excipientes con tensioactivo (rangos más estrechos) y otro de excipientes que carecen de él (rangos amplios).

Se han encontrado diferencias significativas entre los diámetros medios de las formulaciones sin lidocaína y con lidocaína, siendo éstas últimas las que presentan diámetros más pequeños.

Un estudio de la variabilidad conjunta de los tamaños de gota nos ha permitido identificar grupos homogéneos en comportamiento respecto del diámetro medio y mediano, así como formulaciones de comportamiento aislado respecto de los mismos parámetros.

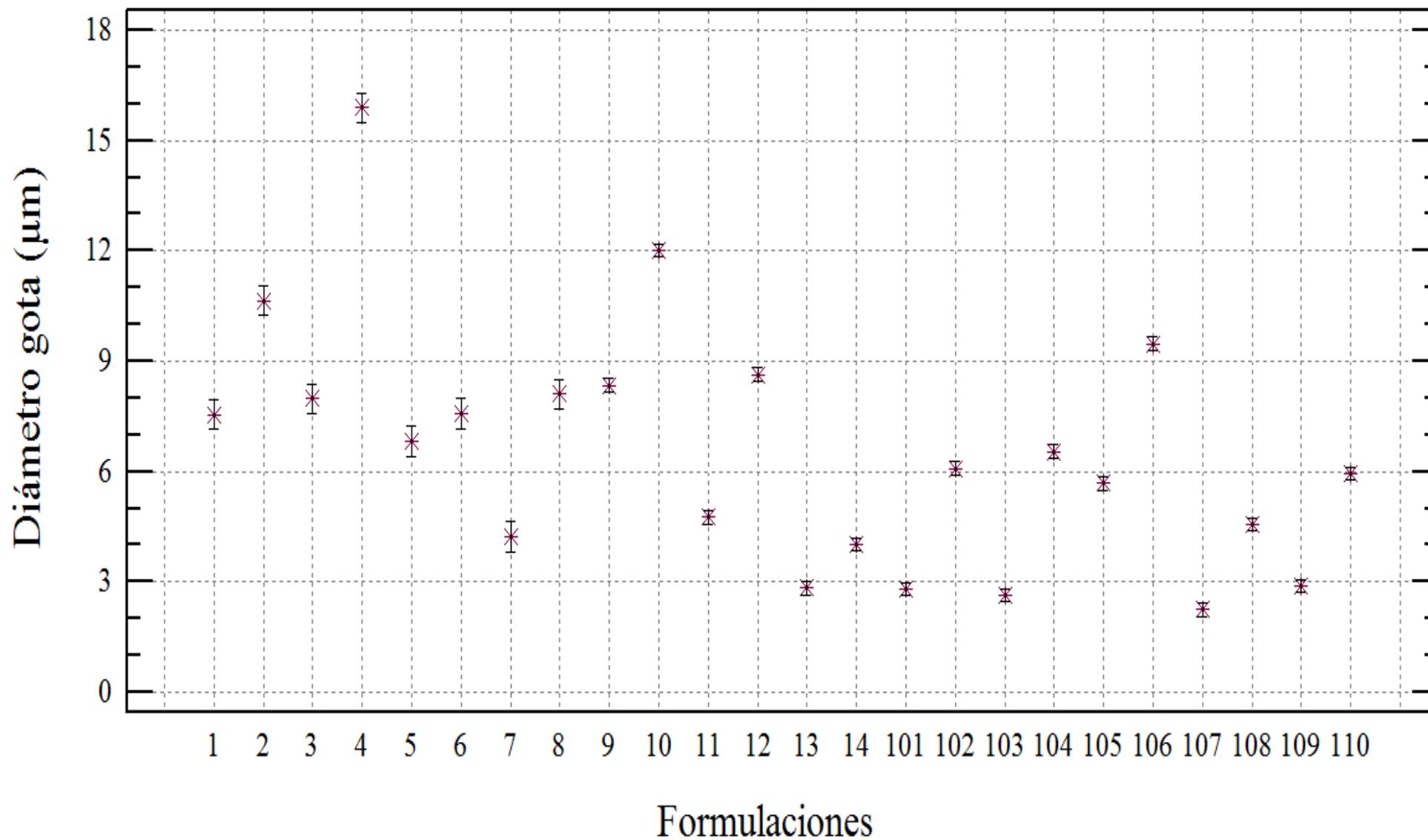


Figura 51: Intervalo de confianza de las medias de los diámetros de gota para las formulaciones ensayadas (Intervalo de confianza: 95%).

Mediante observación de la Figura 51 y el estudio de contrastes múltiples y detección de grupos homogéneos (*Anexo B.I.*), se aprecian:

1. Formulaciones de comportamiento aislado (F-2, F-4, F-10, F-106), con los diámetros medios más elevados de todas ellas. Tienen en común, no incluir lidocaína, ni Tween<sup>®</sup> 80.
2. Solo un caso se observa que un medicamento y su excipiente pertenecen al mismo grupo homogéneo (F-5 y F-6). Son formulaciones de adipato de dibutilo con/sin lidocaína al 5 %, sin/con TEA, sin Tween<sup>®</sup> 80. Entre ellas no existen diferencias significativas respecto al valor del diámetro medio. El resto de las formulaciones, los medicamentos y sus excipientes pertenecen a grupos diferentes, poniendo en evidencia la diferencia significativa entre ellos.
3. Un grupo homogéneo está constituido por las formulaciones F-13, F-101, F-103, F-109, con diámetros medios menores que el resto y sin diferencia significativa entre ellos. Se caracterizan por incluir lidocaína (5 o 7 %), tensioactivo (concentración inferior c.m.c.) y elevada relación aceite/agua (tabla 28). Se intuye una posible interacción entre el polímero – lidocaína – Tween<sup>®</sup> 80 que parece influir sobre el tamaño de gota medio.
4. La formulación F-107 de comportamiento aislado y diferencia significativa respecto al diámetro medio de todos los analizados, y tamaño de gota medio inferior a todos los analizados. Incluye lidocaína, Tween<sup>®</sup> 80 y polímero.

El estudio exploratorio e inferencial sobre los diámetros medios nos ha permitido detectar un comportamiento patrón que parecen seguir las formulaciones analizadas. Nos hemos detenido también en características sobre la distribución de los tamaños de gota igualmente interesantes en Tecnología farmacéutica, por su incidencia en la estabilidad de la formulación, absorción percutánea y otras propiedades; nos referimos, fundamentalmente, a la comparación de las formulaciones respecto al tamaño de gota máximo que presenta el 75% de ellas (tercer cuartil), o la mayor o menor concentración en la zona que contiene al 50% central de las observaciones (intervalo intercuartílico), o medidas robustas que ponen de manifiesto el grado de influencia de determinadas observaciones sobre el comportamiento de algunos parámetros. La

observación de los diagramas de caja (Figuras 52, 53, 54 y 55), además de las comparaciones a las que aludíamos con anterioridad, pone de manifiesto las semejanzas/diferencias entre las características de posición a las que nos referimos, completando nuestro estudio. Así:

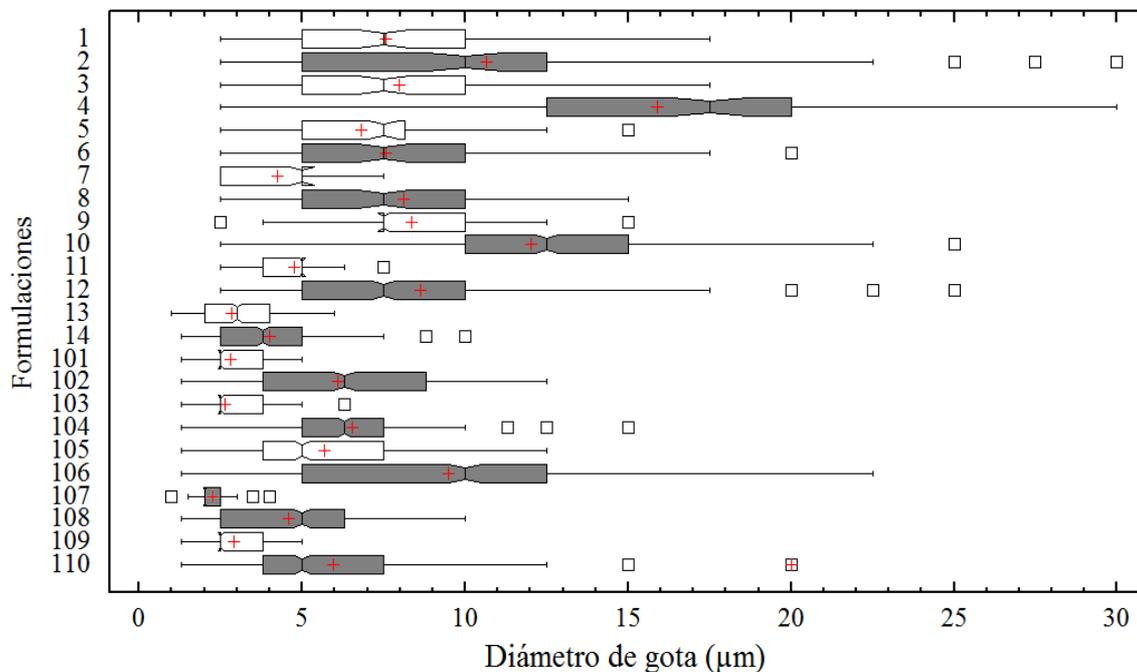


Figura 52: Diagrama de caja de todas las formulaciones.

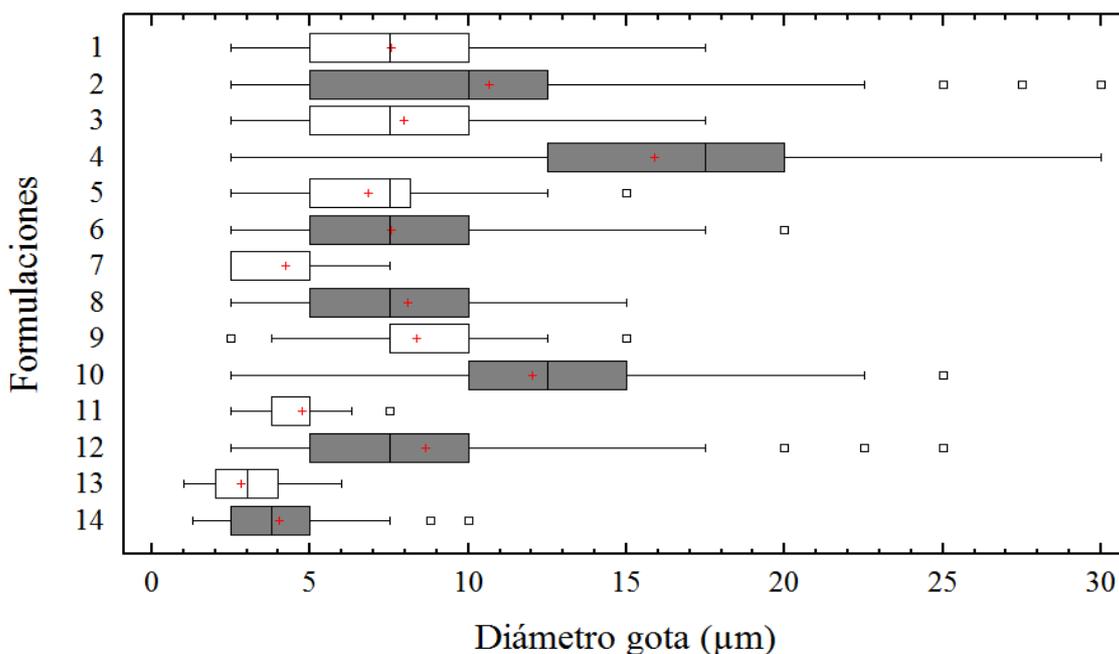
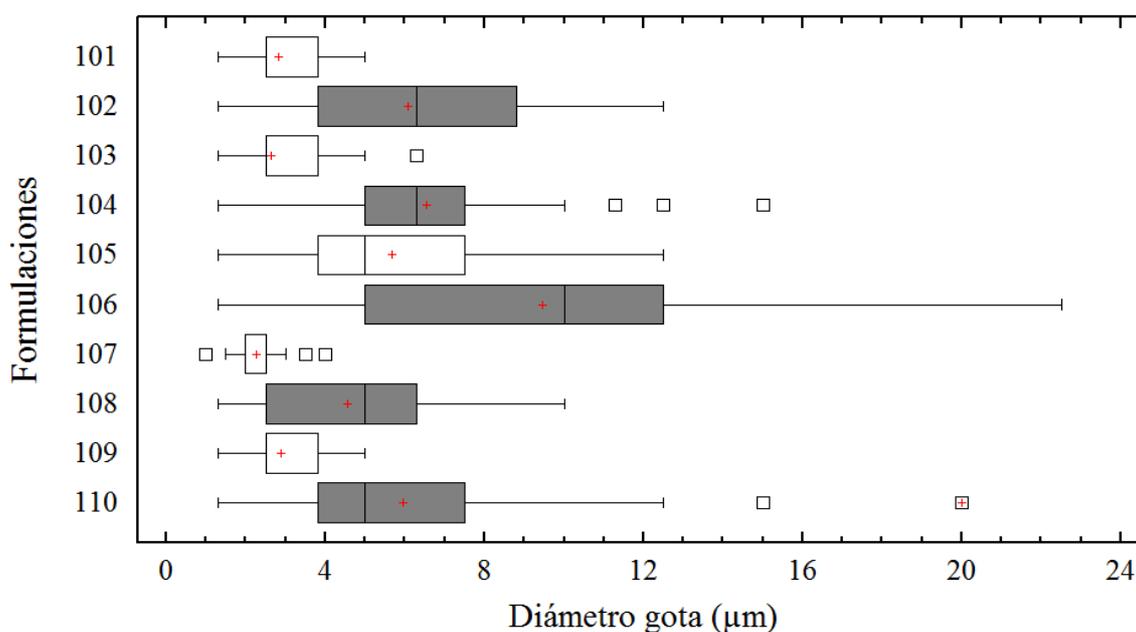


Figura 53: Diagrama de caja de las formulaciones al 5% de lidocaína base y sus excipientes.



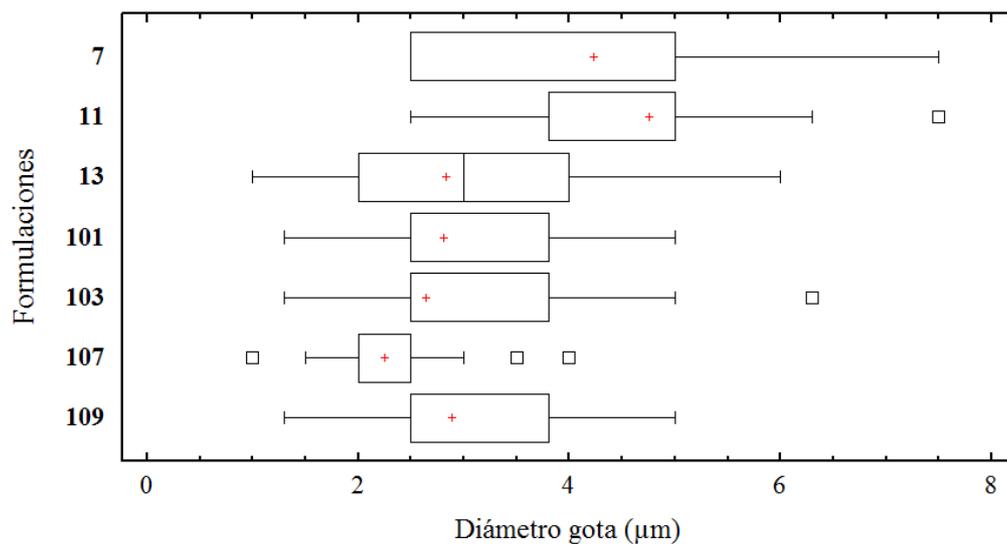
**Figura 54:** Diagrama de caja de las formulaciones al 7% de lidocaína base y sus excipientes.

- los excipientes (nº de identificación par), presentan las dispersiones más amplias en los tamaños de gota, aunque en todos los casos, el 75 % (Q3) de las gotas no supera las 12,5 µm de diámetro (excepto la formulación F-4 y la F-10). Entre ellas se observan diferencias. Así los excipientes que no incluyen tensioactivo (F-2, F-4, F-6, F-10 y F-106) se caracterizan por dispersiones del tamaño de gota amplias y valores de mediana superiores a los excipientes que incluyen pequeñas cantidades de tensioactivo (formulaciones F-8, F-14, F-102, F-104, F-108 y F-110) donde las medianas no superan los 7,5 micras. La adición de una pequeña cantidad de tensioactivo disminuye el tamaño de gota e incrementa la homogenización de la muestra en el sentido de reducir la dispersión de los tamaños de gota. Este efecto se encuentra descrito en TDS-114.
- La comparación de los diagramas de los medicamentos (nº de identificación impar) con los excipientes permite observar que el tamaño de gota se reduce y las dispersiones son más homogéneas. La incorporación de lidocaína a la formulación reduce el tamaño de gota. Este efecto es observado en todos los

casos y es independiente del tipo de aceite que constituye la fase interna; se observa tanto en las formulaciones con aceites de menor polaridad (miristato de isopropilo, F-7) como en los de mayor polaridad (adipato de di(2-etil hexilo), F-1). Este efecto no está descrito en la bibliografía.

En la elaboración de todas las formulaciones se mantienen constantes los factores tecnológicos, y este efecto es atribuido a la posible interacción de la lidocaína con el polímero.

- A su vez, entre los medicamentos se observan diferencias: tamaños de gotas menores, distribuciones más homogéneas, el diámetro mayor del 75 % (Q3) de las gotas no supera las 5 micras (F-7, F-11, F-13, F-101, F-103, F-107, F-109) son formulaciones que incluyen lidocaína y un tensioactivo; y tamaños de gota mayores, distribuciones menos homogéneas, el mayor del 75 % (Q3) de los diámetros son 10 micras (F-1, F-3, F-5, F-9, F-105). Son formulaciones que incluyendo lidocaína no incorporan tensioactivo. Este hecho es atribuido al efecto sinérgico de la lidocaína y el Tween<sup>®</sup> 80. La presencia de ambas sustancias disminuye el tamaño de gota y aumenta la homogeneidad de la dispersión.
- sobre la intensidad de este efecto sinérgico, parece influir la concentración de ambos componentes (lidocaína y Tween<sup>®</sup> 80). En la figura 55 se representa en un diagrama de caja la dispersión de gotas en muestras que incluyen lidocaína y tensioactivo en concentraciones diferentes. Se observa dos conjuntos de muestras; el constituido por las muestras F-7, F-11 y F-13, tienen en común menor concentración de lidocaína (5 % m/m) y tensioactivo (0,2 a 1 % m/m en el total de la formulación) y otro constituido por F-101, F-103, F-107 y F-109 con mayor concentración de lidocaína (7 % m/m) y tensioactivo (0,4 a 1,7 % m/m en el total de la formulación). En el primer conjunto, el mayor diámetro del 75 % de gotas es superior (de 4 a 5  $\mu\text{m}$ ) a las del segundo, (2,5 a 3,8  $\mu\text{m}$ ). Especialmente significativa es la comparación de las formulaciones F-7 y F-107. Si bien ambas incluyen el mismo aceite (miristato de isopropilo), el incremento en lidocaína y tensioactivo (F-107) reduce considerablemente el diámetro de gota y aumenta la homogeneidad de la dispersión.



**Figura 55:** Diagrama de caja de medicamentos que incluyen Tween<sup>®</sup> 80 en su composición a diferentes concentraciones.

De todo lo anterior, podemos deducir que la interacción del Pemulen<sup>®</sup> TR-1, la lidocaína y el Tween<sup>®</sup> 80 y el incremento en la concentración de lidocaína y tensioactivo en la formulación, reduce el tamaño de gota y aumenta la homogeneidad de la emulsión.

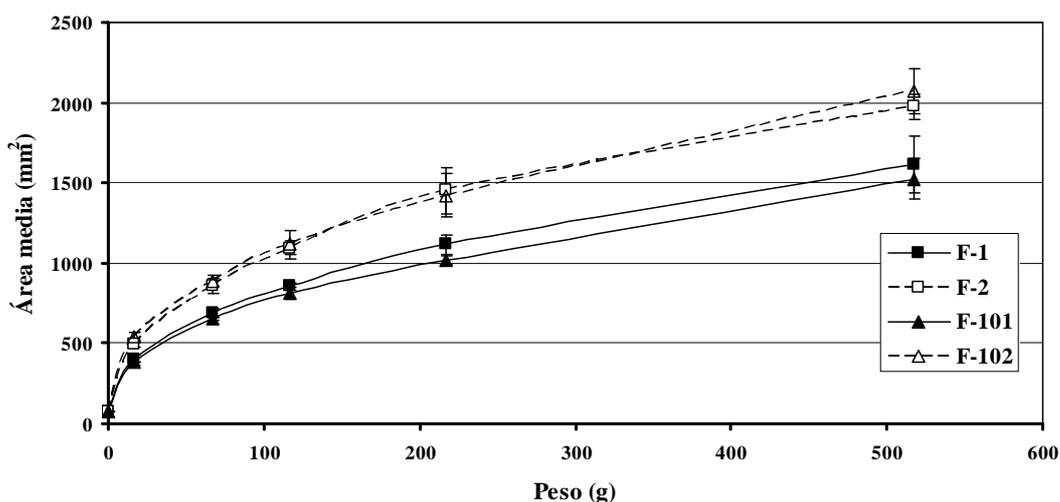
#### IV.4.7. Extensibilidad

Con este ensayo hemos sometido a todas las muestras al método descrito en “Materiales y Métodos”.

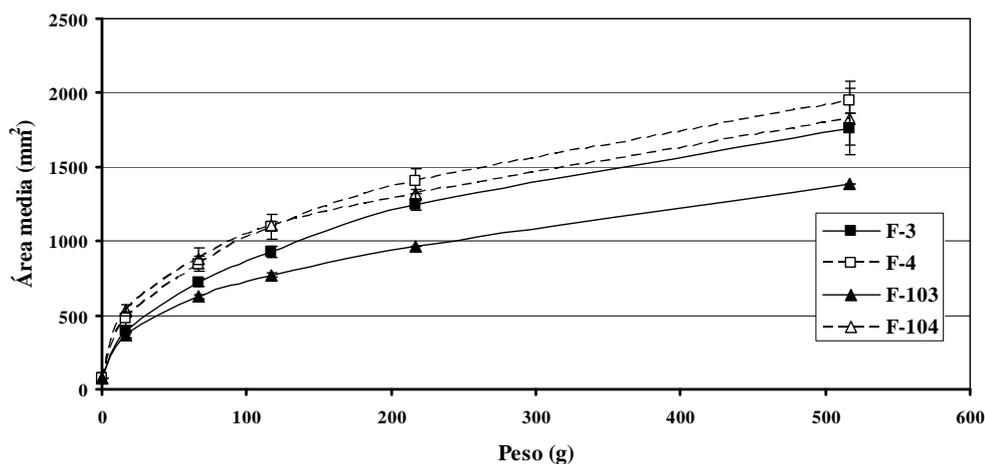
La cantidad de muestra en todos los casos ha sido de  $0,34g \pm 0,02$ . Al final de cada ensayo las extensiones son homogéneas sin fragmentación visible. La figura geométrica observada durante las diferentes etapas del ensayo ha sido un círculo del cual se determina su área.

Cada ensayo se realiza por triplicado y se representa los valores medios de las áreas respecto a cada uno de los pesos. Los resultados se expresan en las Figuras 56-62 y en cada una de ellas se incluyen medicamentos al 5% y 7% y sus excipientes que tienen en común la fase oleosa.

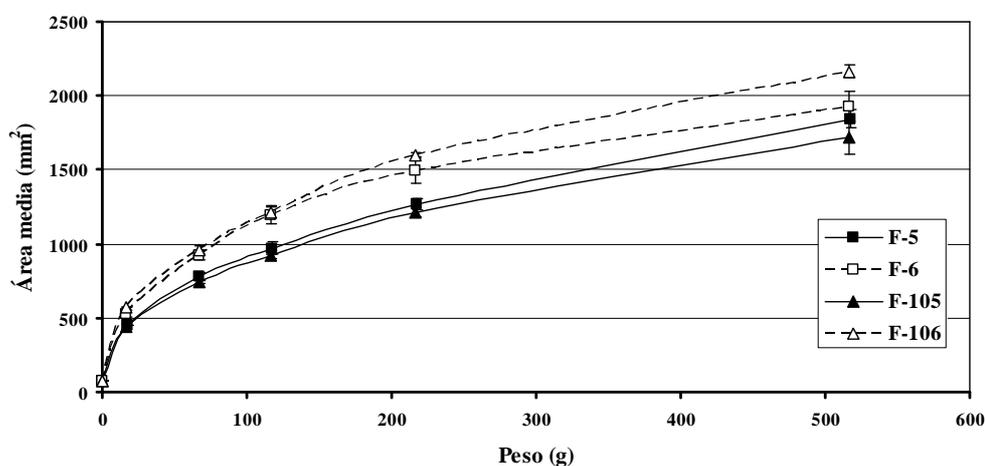
El estudio comparativo de las formulaciones se realiza sobre los valores del área bajo cada una de las curvas (AUC) de cada una de ellas (Tabla 31).



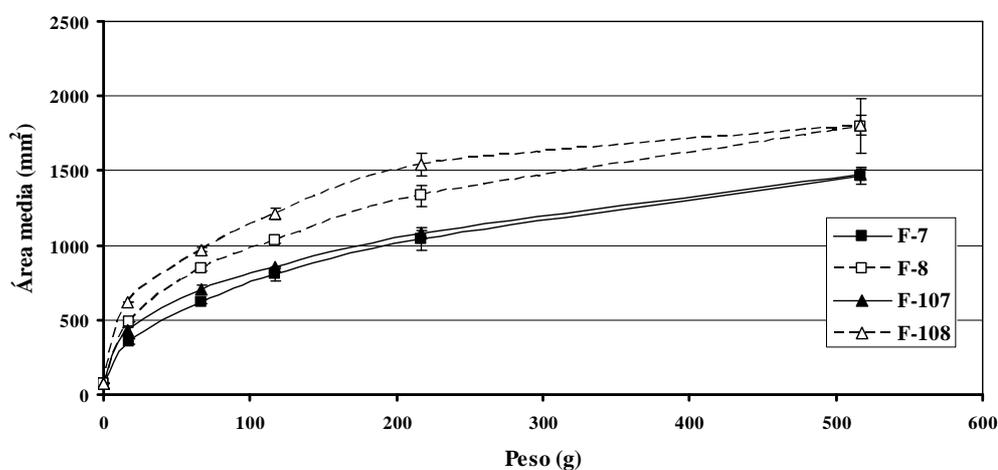
**Figura 56:** Perfil de extensibilidad de las formulaciones con Adipato di(2 etil-hexilo) y sus excipientes al 5% (F-1 y F-2) y 7% (F-101 y F-102) de lidocaína base.



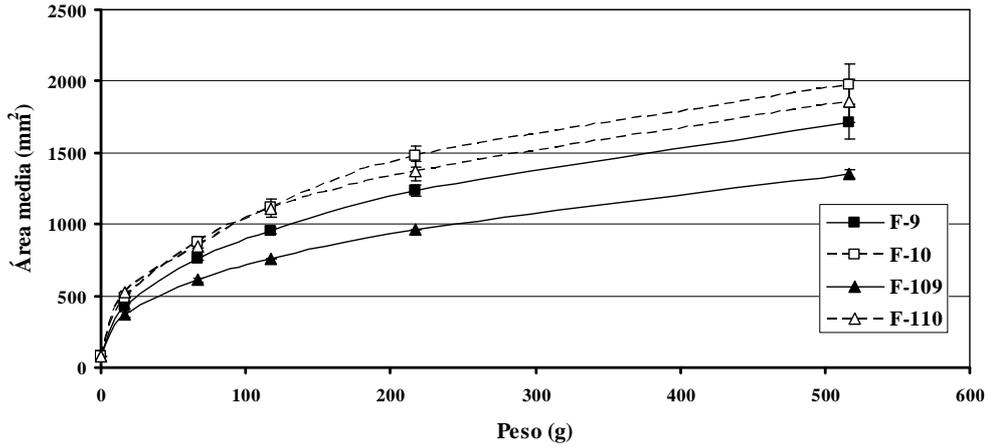
**Figura 57:** Perfil de extensibilidad de las formulaciones con 2-octil dodecanol y sus excipientes al 5% (F-3 y F-4) y 7% (F-103 y F-104) de lidocaína base.



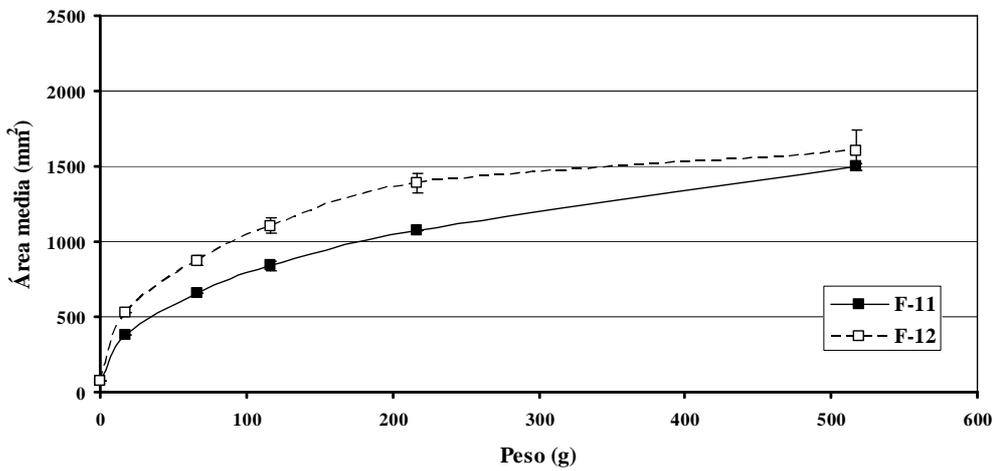
**Figura 58:** Perfil de extensibilidad de las formulaciones con Adipato de dibutilo y sus excipientes al 5% (F-5 y F-6) y 7% (F-105 y F-106) de lidocaína base.



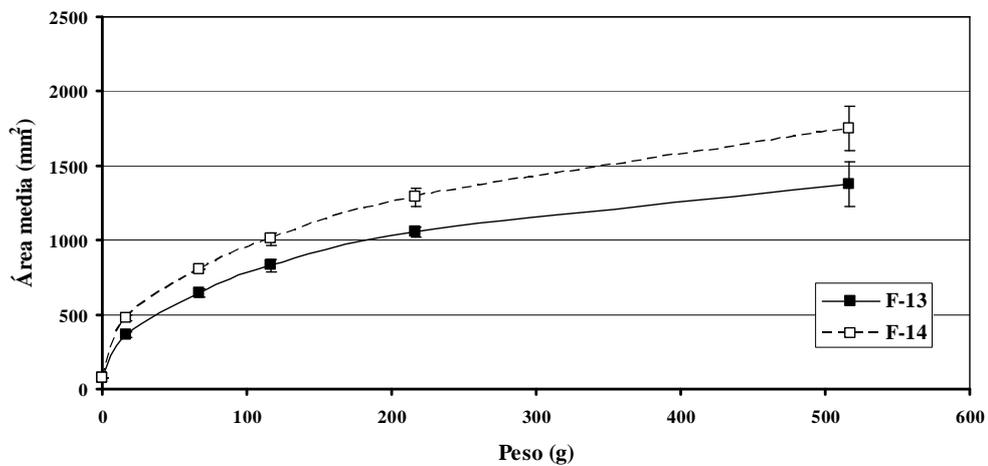
**Figura 59:** Perfil de extensibilidad de las formulaciones con Miristato de isopropilo y sus excipientes al 5% (F-7 y F-8) y 7% (F-107 y F-108) de lidocaína base.



**Figura 60:** Perfil de extensibilidad de las formulaciones con Triglicéridos caprílicos/cápricos y sus excipientes al 5% (F-9 y F-10) y 7% (F-109 y F-110) de lidocaína base.



**Figura 61:** Perfil de extensibilidad de la formulación con Laurato de hexilo y su excipiente al 5% (F-11 y F-12) de lidocaína base.



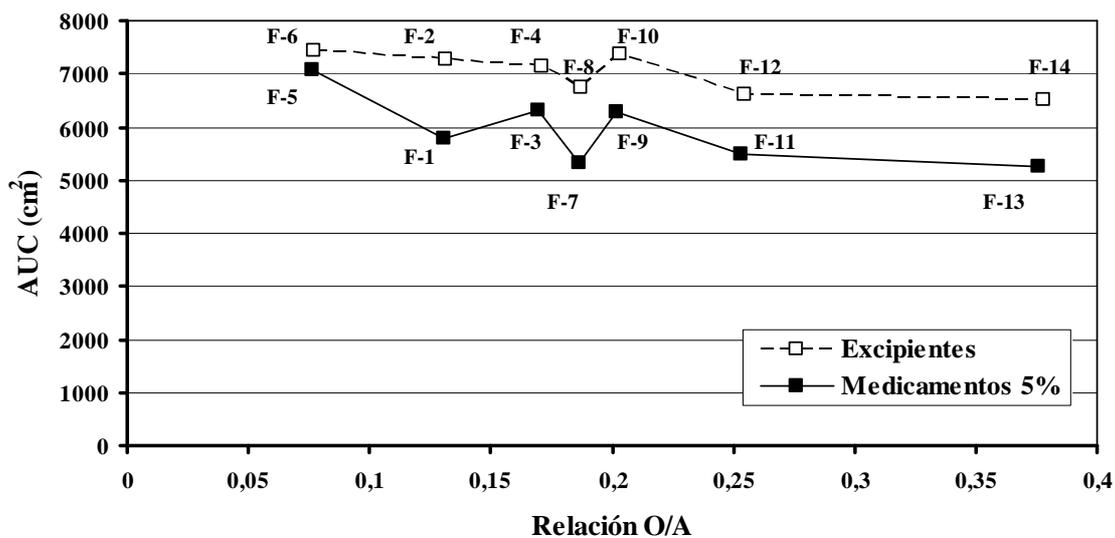
**Figura 62:** Perfil de extensibilidad de la formulación con Adipato de di(tri polietilenglicol éter mirístico) y su excipiente al 5% (F-13 y F-14) de lidocaína base.

**Tabla 31:** Valores del Área Bajo la Curva (AUC) en las formulaciones ensayadas.

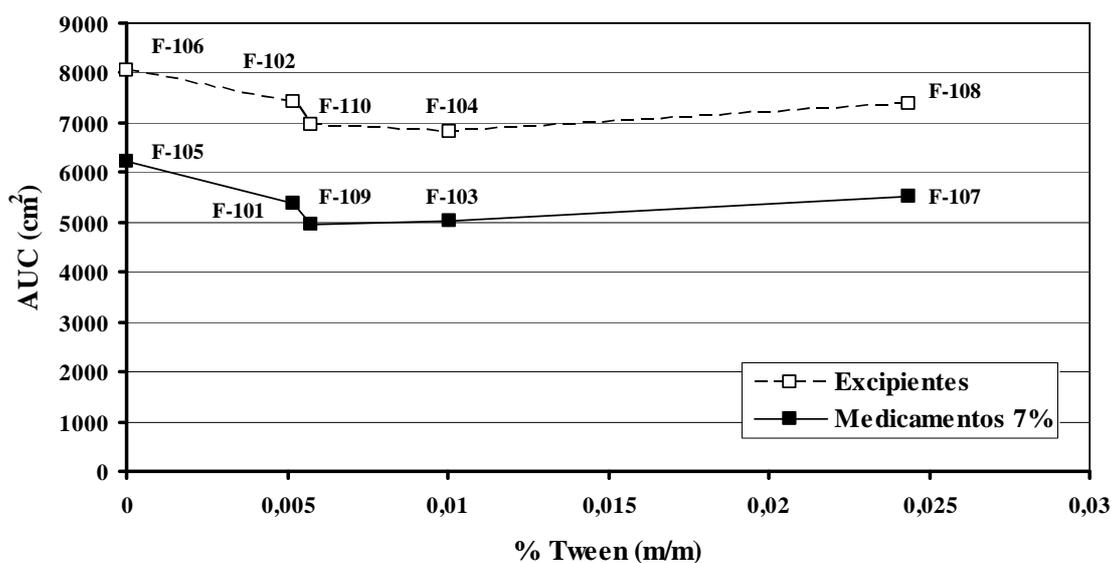
AUC (cm <sup>2</sup> )	Formulación		AUC (cm <sup>2</sup> )	Formulación		AUC (cm <sup>2</sup> )	
5780,6	F-1	F-2	7286,5	5388,4	F-101	F-102	7417,6
6322,0	F-3	F-4	7149,3	5022,2	F-103	F-104	6833,3
6579,8	F-5	F-6	7428,0	6229,6	F-105	F-106	8038,4
5330,8	F-7	F-8	6731,6	5525,7	F-107	F-108	7400,1
6283,4	F-9	F-10	7359,5	4953,6	F-109	F-110	6976,7
5488,6	F-11	F-12	6626,0				
5252,7	F-13	F-14	6525,6				

El método seleccionado para cuantificar la extensibilidad ha sido el de las áreas bajo la curva.

En los preparados sin lidocaína el área bajo la curva es del mismo orden de magnitud. En los excipientes de formulaciones con lidocaína al 5%, se distinguen dos grupos, unos con mayor extensibilidad (F-2, F-4, F-6, F-10) y un segundo con menor extensibilidad (F-8, F-12 y F-14), el cual se diferencia del primero en la presencia de Tween<sup>®</sup> 80 y mayor ratio aceite/agua (Figura 62a). Un fenómeno similar se observa en los excipientes de formulaciones con lidocaína al 7%: la presencia de Tween<sup>®</sup> 80 disminuye la extensibilidad en este caso de 8038 cm<sup>2</sup> a 6833 cm<sup>2</sup> (F-106 a la F-110 sin y con Tween<sup>®</sup> 80 respectivamente). Solo existe una excepción que es la formulación F-108, donde aumenta levemente, quizás debido a que la concentración de Tween<sup>®</sup> 80 adicionado se encuentra por encima de la concentración micelar crítica (cmc= 0,01%) (Figura 62b).



**Figura 62a:** Área bajo la curva (AUC) respecto a la relación aceite/agua en las formulaciones al 5% de lidocaína.



**Figura 62b:** Área bajo la curva (AUC) respecto a la concentración en la fase acuosa de Tween<sup>®</sup> 80 en las formulaciones al 7% de lidocaína.

La incorporación de lidocaína al 5% o al 7%, con respecto a sus excipientes, en todos los casos, independientemente del tipo de aceite y de la presencia de Tween<sup>®</sup> 80, disminuye la extensibilidad. Esta disminución está directamente relacionada con la concentración de lidocaína adicionada (Tabla 31).

Se observa disminución significativa en la extensibilidad cuando se comparan formulaciones que además de diferenciarse en la concentración de lidocaína (5% o 7%), lo hacen en la incorporación de Tween<sup>®</sup> 80 (F-1/F-101; F-3/F-103; F-9/F-109) (Tabla 31).

Al igual que ocurría en el caso de los excipientes, en medicamentos al 5% de lidocaína, se distinguen dos grupos, unos con mayor extensibilidad (F-1, F-3, F-5, F-9) y un segundo con menor extensibilidad (F-7, F-11 y F-13), el cual se diferencia del primero en la presencia de Tween<sup>®</sup> 80 y mayor ratio aceite/agua (Figura 62a). En los medicamentos con lidocaína al 7%: la presencia de Tween<sup>®</sup> 80 disminuye la extensibilidad en este caso de 6229,6 cm<sup>2</sup> a 4953,6 cm<sup>2</sup> (F-105 a la F-109 sin y con Tween<sup>®</sup> 80 respectivamente). También en este grupo la excepción se presenta en la formulada con miristato de isopropilo (F-107) y que posee la mayor cantidad de Tween<sup>®</sup> 80 (por encima de cmc) (Figura 62b).

Podemos concluir con que:

- Emulsiones formuladas con Pemulen<sup>®</sup> TR-1 y Tween<sup>®</sup> 80 disminuyen la extensibilidad con respecto a las que no poseen tensioactivo.
- Emulsiones formuladas con Pemulen<sup>®</sup> TR-1 y lidocaína disminuyen la extensibilidad con respecto a las que son neutralizadas con TEA.
- Emulsiones formuladas con Pemulen<sup>®</sup> TR-1, Tween<sup>®</sup> 80 y lidocaína disminuyen la extensibilidad con respecto a las que no poseen alguno de los dos últimos componentes.

Todo esto nos hace deducir que algún tipo de interacción debe de producirse entre el polímero y dichos componentes.

#### IV.4.8. Estudio reológico

Los estudios reológicos comprenden dos partes:

- Viscosimétricos.
- Viscoelásticos: Oscilométricos Dinámicos.

##### IV.4.8.1. Viscosimetría

Los ensayos se han realizado en las condiciones recogidas en el capítulo “Materiales y Métodos”.

Se someten las muestras a un barrido de esfuerzos a intervalos regulares, en rampas ascendentes y descendentes.

El estudio de los valores obtenidos se realiza para cada fase oleosa y concentración de fármaco en distintas representaciones gráficas (Figuras 63-98):

**A) Reograma o Curva de flujo estacionario ( $\sigma$  vs.  $\dot{\gamma}$ ).** Nos permite determinar el tipo de flujo de la muestra, la dependencia o independencia con respecto al tiempo (sin cuantificar debido a las características del dispositivo utilizado) y la cuantificación del esfuerzo crítico estático.

Los valores de la rampa ascendente se han ajustado al modelo clásico de Casson (modelo de dos variables):

$$\sqrt{\sigma} = \sqrt{\sigma_c} + \sqrt{\eta_c} \cdot \sqrt{\dot{\gamma}} \quad (\text{Ec. 90})$$

Donde obtendremos: esfuerzo de Casson ( $\sigma_c$ ) y viscosidad de Casson ( $\eta_c$ ).

**B) Curva de viscosidad (I):  $\eta$  vs.  $\dot{\gamma}$ .** Esta representación nos revela el comportamiento fluidificante (“shear thinning”) de la muestra (Barnes, 2004).

Para caracterizar el flujo se ajustaron todos los datos de la rampa ascendente, tanto los valores de cizalla bajos como altos, al modelo de Cross (Mourtas y cols., 2009), cuya ecuación (modelo de cuatro parámetros) (Ec. 91) nos va a proporcionar datos importantes para la comparación y discusión de las muestras.

$$\eta = \eta_{\infty} + \frac{(\eta_0 - \eta_{\infty})}{\left(1 + \left(\frac{\dot{\gamma}}{\dot{\gamma}_c}\right)^m\right)} \quad (\text{Ec. 91})$$

donde:

$\eta_0$ : es la viscosidad inicial de la muestra, perteneciente a la 1ª zona Newtoniana de la representación gráfica.

$\eta_{\infty}$ : es la viscosidad infinita, perteneciente a la 2ª zona Newtoniana de la gráfica. En nuestro caso, debido a las características del reómetro utilizado, no se ha podido estimar con fiabilidad.

$m$ : se corresponde con la pendiente de la curva y cuyos valores van a oscilar de 1-0, siendo el valor más alto el correspondiente a un fluido que se comporta como un sólido y el más bajo el de un fluido que tiene un comportamiento más próximo al de un líquido.

$\dot{\gamma}_c$ : cuyo valor se corresponde con la velocidad de deformación a la cual la muestra ha disminuido su viscosidad inicial a la mitad.

Con esta representación gráfica, obtendremos  $\eta_{100s^{-1}}$ , relacionado con la viscosidad durante la extensión de una crema sobre la piel (Balzer y cols., 1995) y el

valor de  $\eta_{500s^{-1}}$  en los casos en los que la muestra durante el ensayo ha alcanzado dicha velocidad, relacionado con el “feeling” final (Brummer y Godersky, 1999).

**C) Curva de viscosidad (II):  $\eta$  vs.  $\sigma$ .** En estas gráfica se diferencian tres zonas:

- Meseta de la curva: nos aporta el valor de viscosidad de la formulación a valores de esfuerzo de cizalla muy bajos y se relaciona con la viscosidad de la muestra en reposo ( $\eta_0$ ). Este valor es el promedio de dicha zona una vez estabilizada.
- Intervalo de stress crítico: corresponde con la zona donde la muestra comienza a fluir. Dentro de este rango de datos se encuentra el esfuerzo umbral que coincide con el obtenido del reograma.
- Zona de flujo: se determina la velocidad a la que la viscosidad va a disminuir una vez superado el esfuerzo crítico. Para cuantificarlo, ajustamos los datos a un modelo multiplicativo

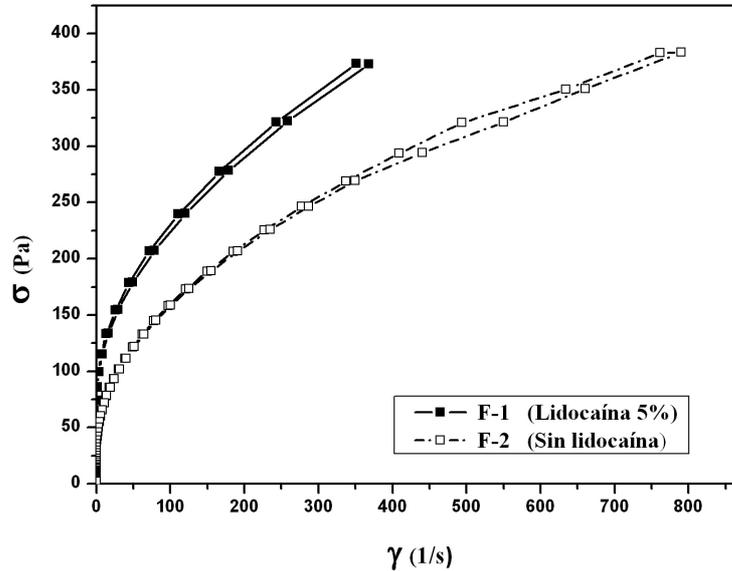
$$\ln \eta = \ln a - b \cdot \ln \sigma \quad (Ec. 92)$$

donde **b** representa la velocidad a la cual la viscosidad disminuye superado el rango de esfuerzo crítico o la pendiente de la curva. Está relacionado con la sensibilidad a la cizalla (Colo y cols., 2004).

Con este tipo de gráfica se puede apreciar la estabilidad de la estructura de la formulación. En el caso de preparados estructurados, las formulaciones absorben el esfuerzo aplicado lo cual se puede traducir en un aumento de la viscosidad inicial o mantenimiento constante de la misma (meseta de la curva) hasta que la estructura se colapsa (rango de estrés crítico) y se produce una rápida disminución de la viscosidad (zona de flujo) (Tabilo-Munizaga y Barbosa-Canovas, 2005; Ngee y cols, 2009).

- **F-1 y F-2 (Adipato di(2 etil-hexilo) + 5% Lidocaína)**

A)



**Figura 63:** Reogramas de las formulaciones con Adipato di (2 etil-hexilo) y lidocaína al 5% y su excipiente.

En la Figura 63 se observan flujos plásticos tixotrópicos. La lidocaína incrementa el esfuerzo crítico estático (Tabla 32), y el esfuerzo de cizalla.

**Tabla 32:** Esfuerzos críticos estáticos.

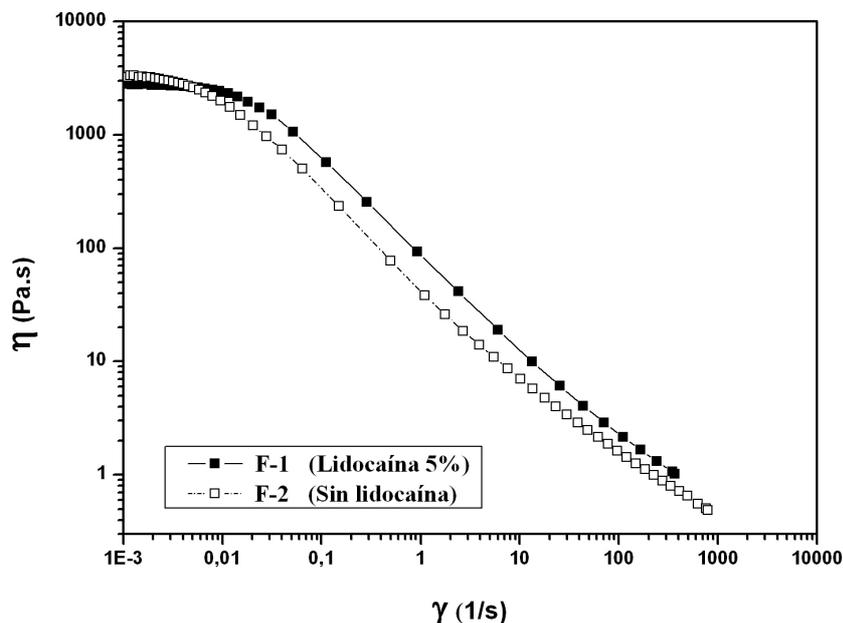
Form.	$\sigma_o$ (Pa)	$\Delta \sigma_o$ (%)
F-1	47,680	38
F-2	29,561	

Para obtener un buen ajuste de Casson (Tabla 33) ha sido necesario desechar parte de los datos de la rampa ascendente. Los parámetros de Casson confirman la influencia de la lidocaína como queda patente en los datos experimentales.

**Tabla 33:** Ajuste al modelo de Casson. Parámetros de Casson.

Form.	Ecuación	$r^2$	E Ee	$\sigma_c$ (Pa)	$\Delta \sigma_c$ (%)	$\eta_c$ (Pa·s)	$\Delta \eta_c$ (%)
F-1	$\sqrt{\sigma} = 9,35763 + 0,555585 * \sqrt{\gamma}$	99,03	0,34	87,57	28,0	0,309	35,6
F-2	$\sqrt{\sigma} = 7,94024 + 0,445739 * \sqrt{\gamma}$	98,83	0,36	63,05		0,199	

B)



**Figura 64:** Curvas de viscosidad frente a velocidad de deformación de las formulaciones con Adipato di (2 etil-hexilo) y lidocaína al 5% y su excipiente.

En la Figura 64 se observa, en ambas muestras, la 1ª zona Newtoniana para velocidades de deformación muy bajas, la velocidad crítica, y la zona fluidificante. No se detecta la 2ª zona Newtoniana, con lo que para el ajuste de los datos al modelo de Cross (Tabla 34), este valor ha sido estimado procurando el mejor ajuste a la curva.

**Tabla 34:** Ajuste al modelo de Cross. Parámetros de Cross.

Form.	Ecuación Cross		$r^2$	
	$\eta = \eta_{\infty} + ((\eta_0 - \eta_{\infty}) / (1 + (\gamma / \gamma_c)^m))$			
F-1	$\eta = 0,8 + ((2912,5 - 0,8) / (1 + (\gamma / 0,03665)^{0,98}))$		0,99736	
F-2	$\eta = 0,4 + ((3799,0 - 0,4) / (1 + (\gamma / 0,01051)^{0,92}))$		0,99776	
Form.	$\eta_0$ ( $\pm$ DE) (Pa·s)	$\eta_{\infty}$ (Pa·s)	$\gamma_c$ ( $\pm$ DE) (s <sup>-1</sup> )	m
F-1	2912,52 $\pm$ 16,72	0,8	0,03665 $\pm$ 0,00150	0,98
F-2	3799,03 $\pm$ 36,82	0,4	0,01051 $\pm$ 0,00041	0,92

Los resultados obtenidos muestran como la lidocaína incrementa todos los parámetros a excepción de la viscosidad inicial

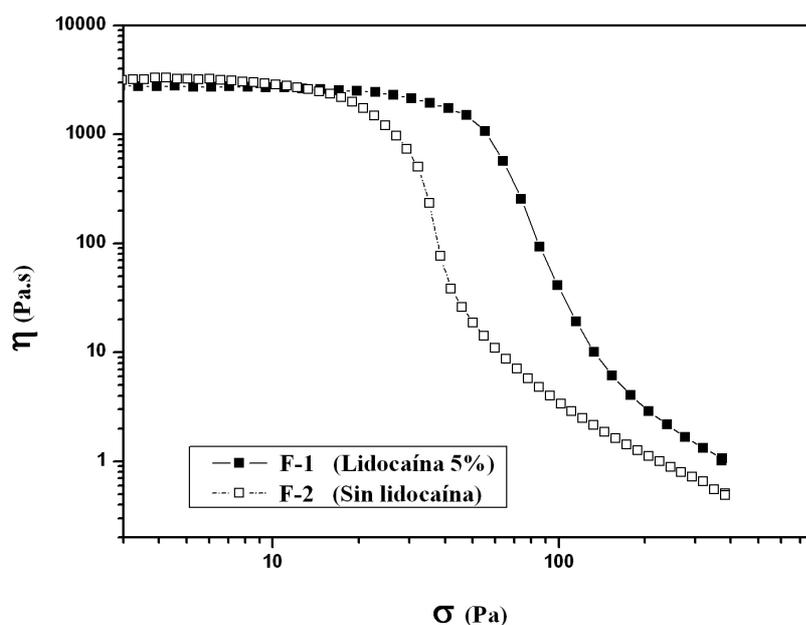
Aunque en este caso la viscosidad inicial de la muestra es mayor en el preparado sin lidocaína, el resto de los parámetros obtenidos con la ecuación de Cross son más altos en el caso de la preparación con lidocaína.

**Tabla 35:** Viscosidades puntuales

Form.	$\eta_{100s^{-1}}$ (Pa·s)	$\eta_{500s^{-1}}$ (Pa·s)
F-1	2,159	-
F-2	1,624	0,649

Según los valores de viscosidad representativos de la extensión (Tabla 35), el preparado sin lidocaína opondría menor resistencia a ser extendido sobre la piel.

C)



**Figura 65:** Curvas de viscosidad frente a esfuerzo de cizalla de las formulaciones con Adipato di (2 etilhexilo) y lidocaína al 5%.

Según la Figura 65, la lidocaína aumenta la viscosidad para esfuerzos de cizalla medios y altos, aumenta también el rango de stress crítico y levemente la velocidad de deformación (pendiente: b) como queda confirmado en la Tabla 36.

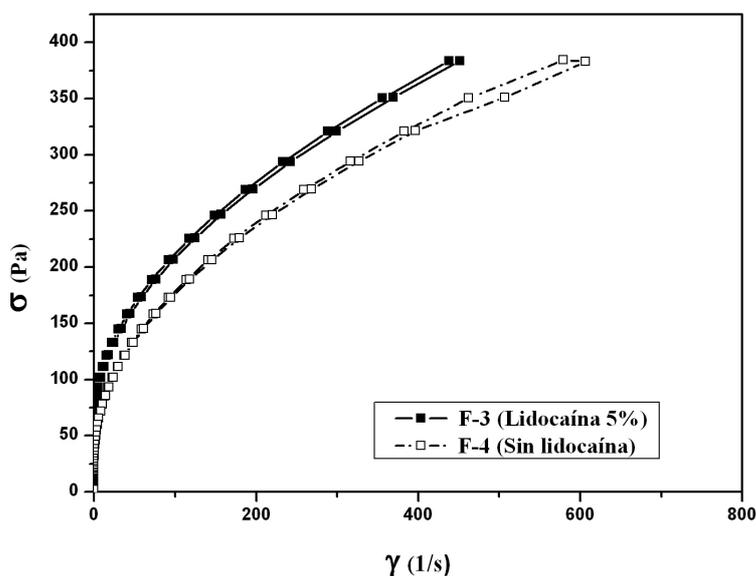
**Tabla 36:** Parámetros característicos de la curva de  $\eta$  vs.  $\sigma$ .

Form.	$\eta^\circ$ (Pa·s)	Rango de stress crítico (Pa)	Ajuste zona fluencia	
			$\ln\eta = \ln a - b \cdot \ln\sigma$	$r^2$
F-1	2484,4	26-47	$\ln\eta = 26,3802 - 4,88292 \cdot \ln\sigma$	98,9419
F-2	3040,6	14-29	$\ln\eta = 20,0470 - 4,21561 \cdot \ln\sigma$	90,5326

Los valores de  $\eta^\circ$  experimentales son del mismo rango que los proporcionados por el ajuste de Cross (Tabla 34).

- **F-3 y F-4 (2-octil dodecanol + 5% Lidocaína)**

A)



**Figura 66:** Reogramas de las formulaciones con 2-octil dodecanol y lidocaína al 5% y su excipiente.

En la Figura 66 se observan flujos plásticos tixotrópicos. La lidocaína incrementa el esfuerzo crítico estático (Tabla 37), y el esfuerzo de cizalla.

**Tabla 37:** Esfuerzos críticos estáticos.

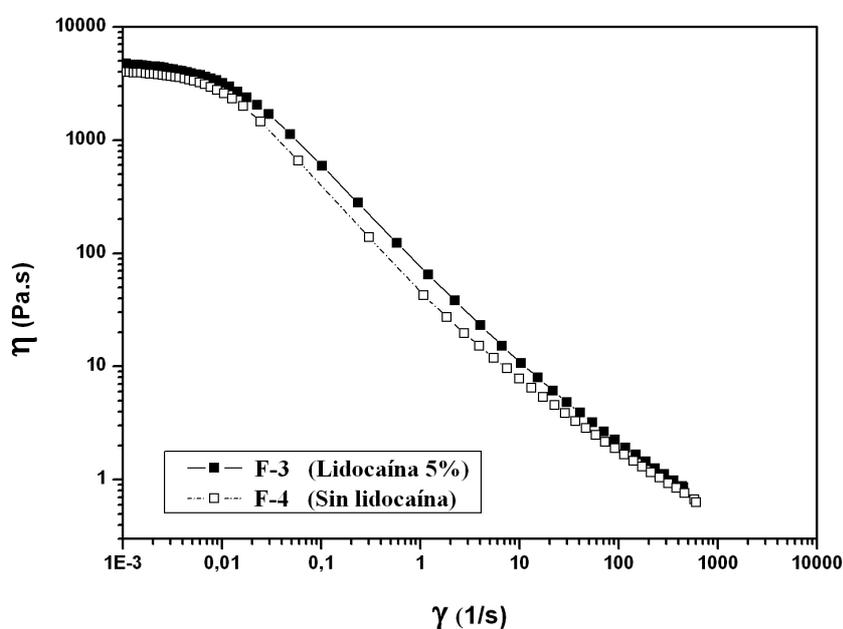
Form.	$\sigma_o$ (Pa)	$\Delta \sigma_o$ (%)
F-3	50,216	35,7
F-4	32,294	

Para obtener un buen ajuste de Casson (Tabla 38) ha sido necesario desechar parte de los datos de la rampa ascendente. Los parámetros de Casson confirman la influencia de la lidocaína como queda patente en los datos experimentales.

**Tabla 38:** Ajuste al modelo de Casson. Parámetros de Casson.

Form.	Ecuación	$r^2$	E Ee	$\sigma_c$ (Pa)	$\Delta \sigma_c$ (%)	$\eta_c$ (Pa·s)	$\Delta \eta_c$ (%)
F-3	$\sqrt{\sigma} = 9,55506 + 0,486366 * \sqrt{\gamma}$	99,58	0,19	91,30	18,75	0,237	8,02
F-4	$\sqrt{\sigma} = 8,61254 + 0,466608 * \sqrt{\gamma}$	99,14	0,28	74,18		0,218	

B)



**Figura 67:** Curvas de viscosidad frente a velocidad de deformación de las formulaciones con 2-octil dodecanol y lidocaína al 5% y su excipiente.

En la gráfica se observa, en ambas muestras, la 1ª zona Newtoniana para velocidades de deformación muy bajas, la velocidad crítica, y la zona fluidificante. No se detecta la 2ª zona Newtoniana, con lo que para el ajuste de los datos al modelo de Cross (Tabla 39), este valor ha sido estimado procurando el mejor ajuste a la curva.

**Tabla 39:** Ajuste al modelo de Cross. Parámetros de Cross.

Form.	Ecuación Cross			r <sup>2</sup>
	$\eta = \eta_{\infty} + ((\eta_0 - \eta_{\infty}) / (1 + (\dot{\gamma} / \dot{\gamma}_c)^m))^m$			
F-3	$\eta = 0,6 + ((4973,3 - 0,6) / (1 + (\dot{\gamma} / 0,01689)^{0,99}))$			0,99921
F-4	$\eta = 0,4 + ((4292,2 - 0,4) / (1 + (\dot{\gamma} / 0,01580)^{0,98}))$			0,99804
Form.	$\eta_0$ ( $\pm$ DE) (Pa·s)	$\eta_{\infty}$ (Pa·s)	$\dot{\gamma}_c$ ( $\pm$ DE) (s <sup>-1</sup> )	m
F-3	4973,27 $\pm$ 20,49	0,6	0,01689 $\pm$ 0,00034	0,99
F-4	4292,15 $\pm$ 29,07	0,4	0,01580 $\pm$ 0,00057	0,98

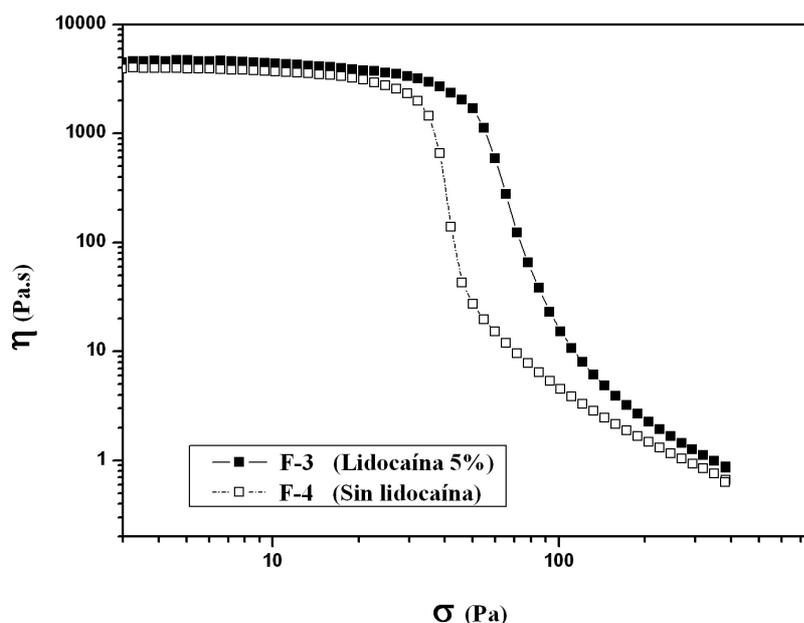
Los resultados obtenidos muestran como la lidocaína incrementa los parámetros obtenidos con la ecuación de Cross, aunque mantiene constante m.

**Tabla 40:** Viscosidades puntuales

Form.	$\eta_{100s^{-1}}$ (Pa·s)	$\eta_{500s^{-1}}$ (Pa·s)
F-3	2,224	0,875
F-4	1,885	0,662

Según los valores de viscosidad representativos de la extensión (Tabla 40), el preparado sin lidocaína opondría menor resistencia a ser extendido sobre la piel.

C)



**Figura 68:** Curvas de viscosidad frente a esfuerzo de cizalla de las formulaciones con 2-octil dodecanol y lidocaína al 5% y su excipiente.

Según la Figura 68, la lidocaína aumenta la viscosidad para esfuerzos de cizalla bajos ( $\eta_0$ ), medios y altos, aumenta también el rango de stress crítico y la velocidad de deformación (pendiente: b) como queda confirmado en la Tabla 41.

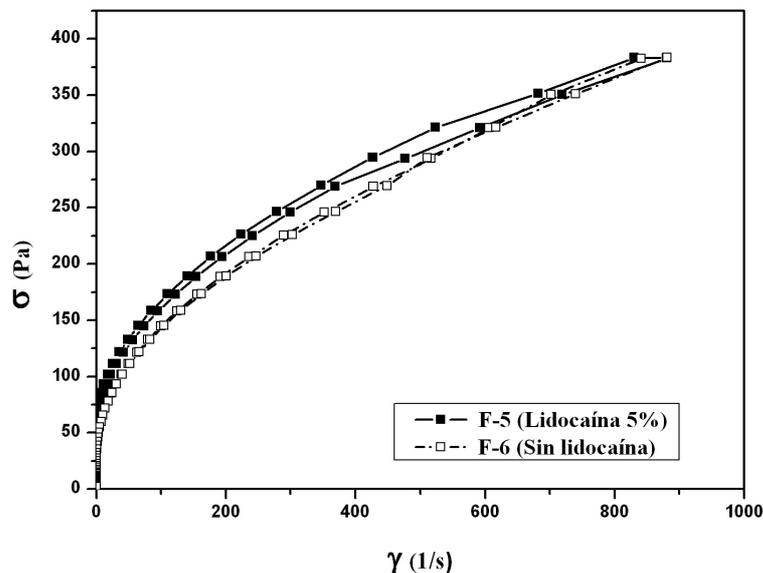
**Tabla 41:** Parámetros característicos de la curva de  $\eta$  vs.  $\sigma$ .

Form.	$\eta_0$ (Pa·s)	Rango de stress crítico (Pa)	Ajuste zona fluencia	
			$\ln\eta = \ln a - b \cdot \ln\sigma$	$r^2$
F-3	4462,2	20-50	$\ln\eta = 27,5225 - 5,25706 \cdot \ln\sigma$	95,6313
F-4	3818,0	14-32	$\ln\eta = 22,5667 - 4,64812 \cdot \ln\sigma$	85,2409

Los valores de  $\eta_0$  experimentales son del mismo rango que los proporcionados por el ajuste de Cross (Tabla 39).

- **F-5 y F-6 (Adipato de dibutilo + 5% Lidocaína)**

A)



**Figura 69:** Reogramas de las formulaciones con Adipato de dibutilo y lidocaína al 5% y su excipiente.

En la Figura 69 se observan flujos plásticos tixotrópicos. La lidocaína incrementa el esfuerzo crítico estático (Tabla 42), y el esfuerzo de cizalla.

**Tabla 42:** Esfuerzos críticos estáticos.

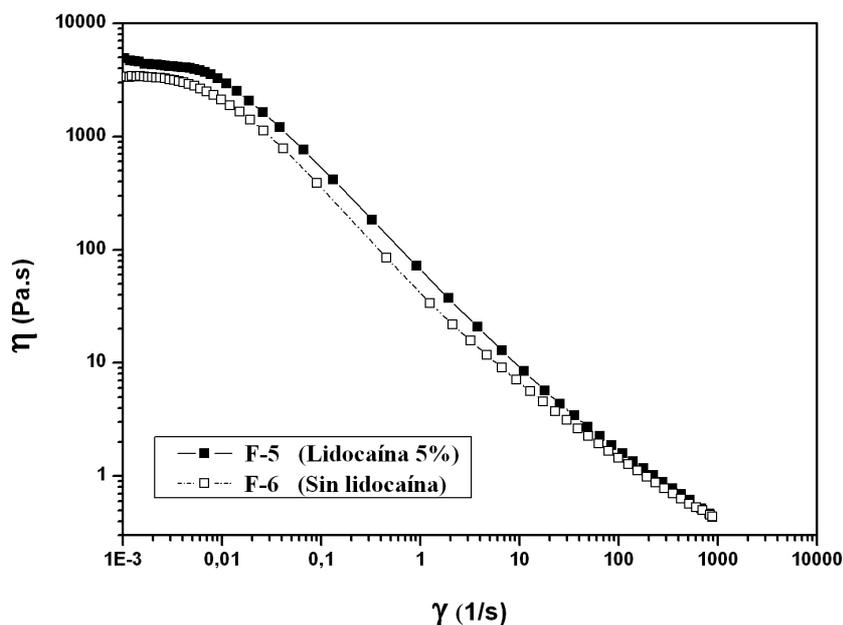
Form.	$\sigma_o$ (Pa)	$\Delta \sigma_o$ (%)
F-5	46,058	35,8
F-6	29,561	

Para obtener un buen ajuste de Casson (Tabla 43) ha sido necesario desechar parte de los datos de la rampa ascendente. Los parámetros de Casson confirman la influencia de la lidocaína como queda patente en los datos experimentales.

**Tabla 43:** Ajuste al modelo de Casson. Parámetros de Casson.

Form.	Ecuación	$r^2$	E Ee	$\sigma_c$ (Pa)	$\Delta \sigma_c$ (%)	$\eta_c$ (Pa·s)	$\Delta \eta_c$ (%)
F-5	$\sqrt{\sigma} = 9,28519 + 0,365755 * \sqrt{\gamma}$	98,93	0,31	86,21	27,02	0,134	35,68
F-6	$\sqrt{\sigma} = 7,93183 + 0,404828 * \sqrt{\gamma}$	99,65	0,19	62,91		0,164	

B)



**Figura 70:** Curvas de viscosidad frente a velocidad de deformación de las formulaciones con Adipato de dibutilo y lidocaína al 5% y su excipiente.

En la gráfica se observa, en ambas muestras, la 1ª zona Newtoniana para velocidades de deformación muy bajas, la velocidad crítica, y la zona fluidificante. No se detecta la 2ª zona Newtoniana, con lo que para el ajuste de los datos al modelo de Cross (Tabla 44), este valor ha sido estimado procurando el mejor ajuste a la curva.

**Tabla 44:** Ajuste al modelo de Cross. Parámetros de Cross.

Form.	Ecuación Cross			$r^2$
	$\eta = \eta_{\infty} + ((\eta_0 - \eta_{\infty}) / (1 + (\dot{\gamma} / \dot{\gamma}_c)^m))^m$			
F-5	$\eta = 0,3 + ((5165,1 - 0,3) / (1 + (\dot{\gamma} / 0,01406)^{0,98}))$			0,99666
F-6	$\eta = 0,3 + ((3780,2 - 0,3) / (1 + (\dot{\gamma} / 0,01312)^{0,95}))$			0,99625
Form.	$\eta_0$ ( $\pm$ DE) (Pa·s)	$\eta_{\infty}$ (Pa·s)	$\dot{\gamma}_c$ ( $\pm$ DE) (s <sup>-1</sup> )	m
F-5	5165,14 $\pm$ 76,10	0,3	0,01406 $\pm$ 0,00075	0,98
F-6	3780,15 $\pm$ 39,57	0,3	0,01312 $\pm$ 0,00065	0,95

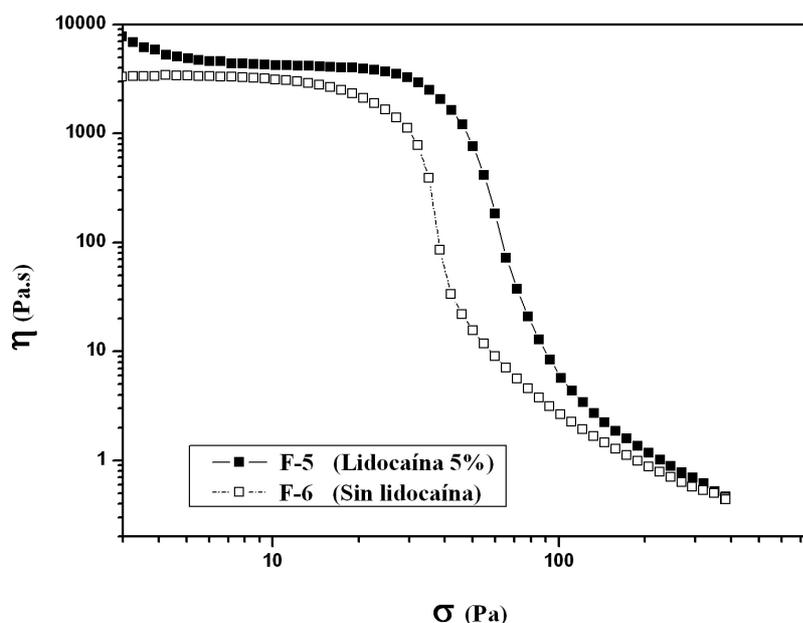
Los resultados obtenidos muestran como la lidocaína incrementa los parámetros obtenidos con la ecuación de Cross, a excepción de la  $\eta_{\infty}$  que se mantiene constante.

**Tabla 45:** Viscosidades puntuales

Form.	$\eta_{100s^{-1}}$ (Pa·s)	$\eta_{500s^{-1}}$ (Pa·s)
F-5	1,576	0,614
F-6	1,447	0,568

Según los valores de viscosidad representativos de la extensión (Tabla 45), el preparado sin lidocaína opondría menor resistencia a ser extendido sobre la piel.

C)

**Figura 71:** Curvas de viscosidad frente a esfuerzo de cizalla de las formulaciones con Adipato de dibutilo y lidocaína al 5% y su excipiente.

Según la Figura 71, la lidocaína aumenta la viscosidad para esfuerzos de cizalla bajos ( $\eta^0$ ), medios y altos, aumenta también el rango de stress crítico y la velocidad de deformación (pendiente: b) como queda confirmado en la Tabla 46.

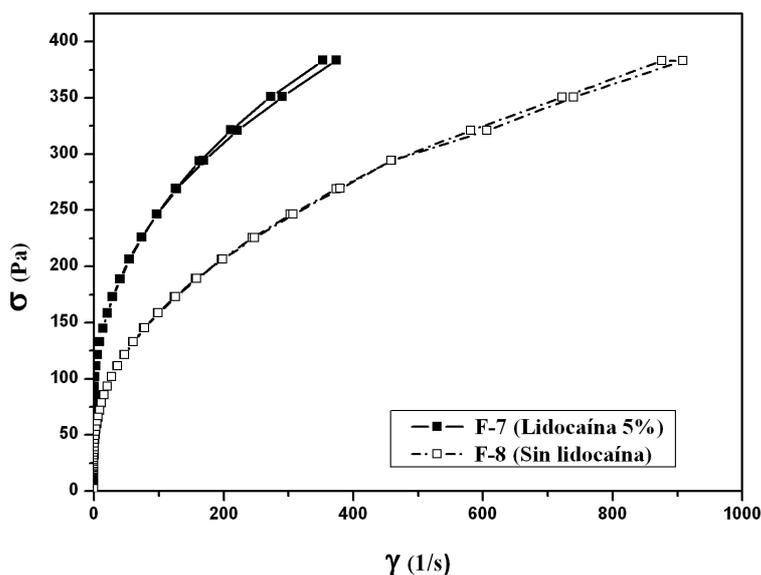
**Tabla 46:** Parámetros característicos de la curva de  $\eta$  vs.  $\sigma$ .

Form.	$\eta^0$ (Pa·s)	Rango de stress crítico (Pa)	Ajuste zona fluencia	
			$\ln\eta = \ln a - b \cdot \ln\sigma$	$r^2$
F-5	4209,2	20-46	$\ln\eta = 31,4631 - 6,42185 \cdot \ln\sigma$	97,234
F-6	3319,8	13-29	$\ln\eta = 23,4729 - 5,10232 \cdot \ln\sigma$	88,981

Los valores de  $\eta^0$  experimentales son del mismo rango que los proporcionados por el ajuste de Cross (Tabla 44).

- **F-7 y F-8 (Miristato de isopropilo + 5% Lidocaína)**

A)



**Figura 72:** Reogramas de las formulaciones con Miristato de isopropilo y lidocaína al 5% y su excipiente.

En la Figura 72 se observan flujos plásticos tixotrópicos. La lidocaína incrementa el esfuerzo crítico estático (Tabla 47), y el esfuerzo de cizalla.

**Tabla 47:** Esfuerzos críticos estáticos.

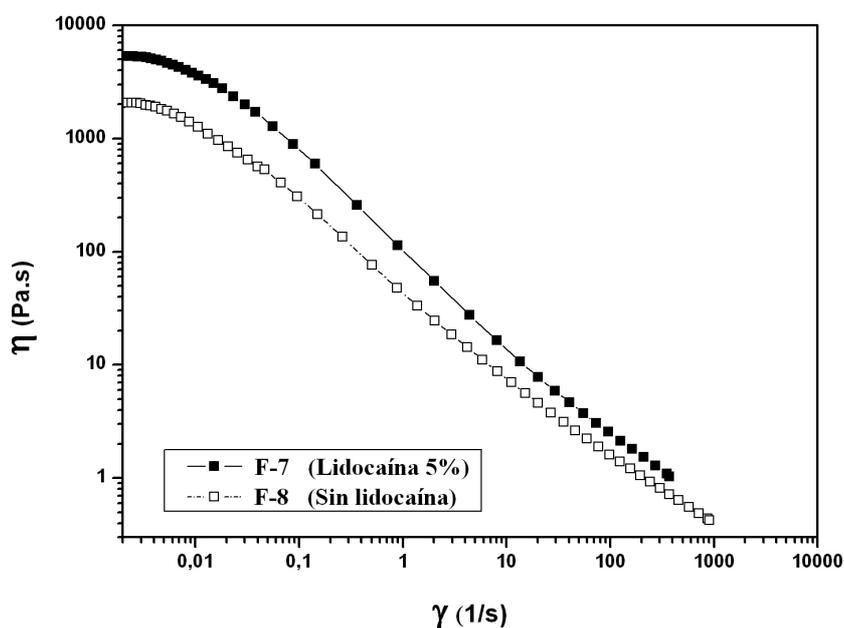
Form.	$\sigma_o$ (Pa)	$\Delta \sigma_o$ (%)
F-7	65,445	58,6
F-8	27,093	

Para obtener un buen ajuste de Casson (Tabla 48) ha sido necesario desechar parte de los datos de la rampa ascendente. Los parámetros de Casson confirman la influencia de la lidocaína como queda patente en los datos experimentales.

**Tabla 48:** Ajuste al modelo de Casson. Parámetros de Casson.

Form.	Ecuación	$r^2$	EEd	$\sigma_c$ (Pa)	$\Delta \sigma_c$ (%)	$\eta_c$ (Pa·s)	$\Delta \eta_c$ (%)
F-7	$\sqrt{\sigma} = 10,3844 + 0,505065 \cdot \sqrt{\gamma}$	98,92	0,31	107,84	38,22	0,255	35,68
F-8	$\sqrt{\sigma} = 8,16232 + 0,404919 \cdot \sqrt{\gamma}$	98,29	0,49	66,62		0,164	

B)

**Figura 73:** Curvas de viscosidad frente a velocidad de deformación de las formulaciones con Miristato de isopropilo y lidocaína al 5% y su excipiente.

En la gráfica se observa, en ambas muestras, la 1ª zona Newtoniana para velocidades de deformación muy bajas, la velocidad crítica, y la zona fluidificante. No se detecta la 2ª zona Newtoniana, con lo que para el ajuste de los datos al modelo de Cross (Tabla 49), este valor ha sido estimado procurando el mejor ajuste a la curva.

**Tabla 49:** Ajuste al modelo de Cross. Parámetros de Cross.

Form.	Ecuación Cross			r <sup>2</sup>
	$\eta = \eta_{\infty} + ((\eta_0 - \eta_{\infty}) / (1 + (\dot{\gamma} / \dot{\gamma}_c)^m))$			
F-7	$\eta = 0,5 + ((5815,4 - 0,5) / (1 + (\dot{\gamma} / 0,01799)^{0,95}))$			0,99271
F-8	$\eta = 0,3 + ((2828,9 - 0,3) / (1 + (\dot{\gamma} / 0,00825)^{0,83}))$			0,99747
Form.	$\eta_0$ ( $\pm$ DE) (Pa·s)	$\eta_{\infty}$ (Pa·s)	$\dot{\gamma}_c$ ( $\pm$ DE) (s <sup>-1</sup> )	m
F-7	5815,43 $\pm$ 73,84	0.5	0,01799 $\pm$ 0,00111	0,95
F-8	2828,88 $\pm$ 43,67	0.3	0,00825 $\pm$ 0,00039	0,83

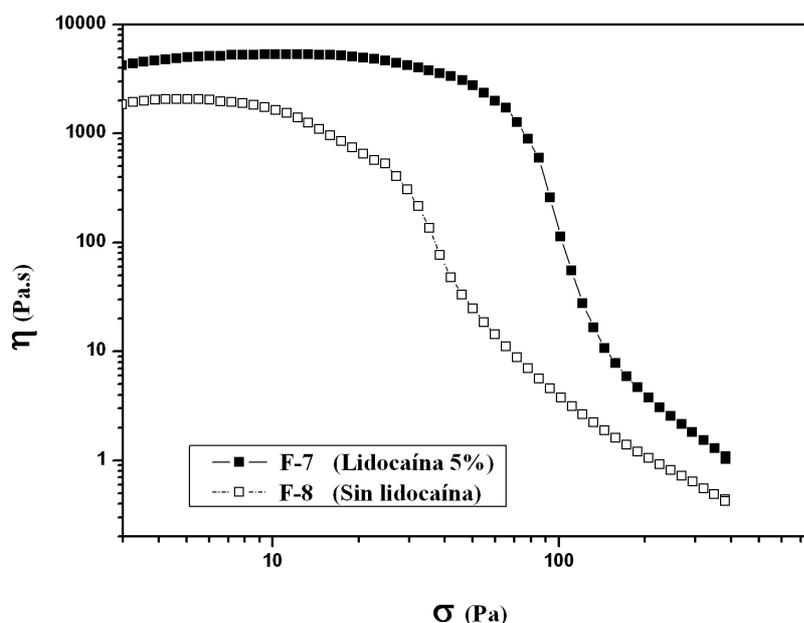
Los resultados obtenidos muestran como la lidocaína incrementa de manera cuantiosa los parámetros obtenidos con la ecuación de Cross.

**Tabla 50:** Viscosidades puntuales

Form.	$\eta_{100s^{-1}}$ (Pa·s)	$\eta_{500s^{-1}}$ (Pa·s)
F-7	1,470	0,625
F-8	2,549	-

Según los valores de viscosidad representativos de la extensión (Tabla 50), el preparado sin lidocaína opondría menor resistencia a ser extendido sobre la piel.

C)



**Figura 74:** Curvas de viscosidad frente a esfuerzo de cizalla de las formulaciones con Miristato de isopropilo y lidocaína al 5% y su excipiente.

Según la Figura 74, la lidocaína aumenta la viscosidad para esfuerzos de cizalla bajos ( $\eta_0$ ), medios y altos, aumenta también el rango de stress crítico y la velocidad de deformación (pendiente: b) como queda confirmado en la Tabla 51.

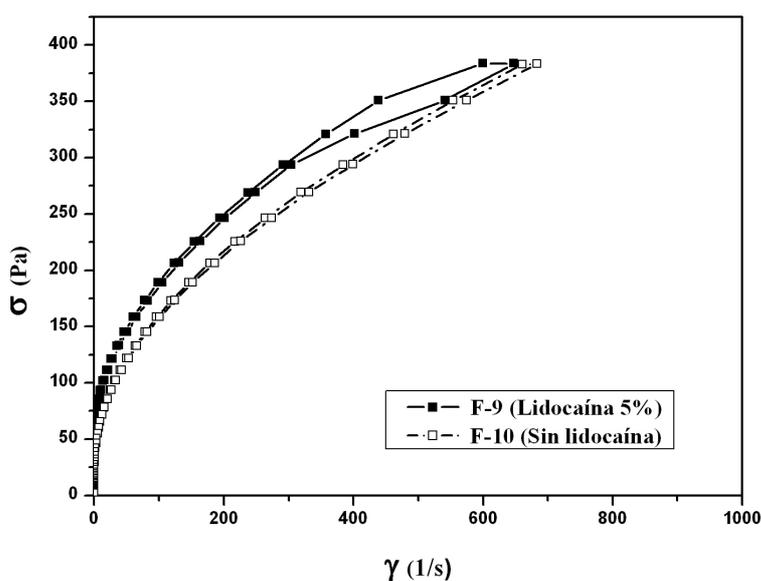
**Tabla 51:** Parámetros característicos de la curva de  $\eta$  vs.  $\sigma$ .

Form.	$\eta_0$ (Pa·s)	Rango de stress crítico (Pa)	Ajuste zona fluencia	
			$\ln\eta = \ln a - b \cdot \ln\sigma$	$r^2$
F-7	5325,5	46-65	$\ln\eta = 31,1232 - 5,6749 \cdot \ln\sigma$	96,5554
F-8	1964,9	13-27	$\ln\eta = 17,2225 - 3,4965 \cdot \ln\sigma$	97,2469

Los valores de  $\eta_0$  experimentales son del mismo rango que los proporcionados por el ajuste de Cross (Tabla 49).

- **F-9 y F-10 (Triglicéridos caprílicos/cápricos + 5% Lidocaína)**

A)



**Figura 75:** Reogramas de las formulaciones con Triglicéridos caprílicos/caprichos y lidocaína al 5% y su excipiente.

En la Figura 75 se observan flujos plásticos tixotrópicos. La lidocaína incrementa el esfuerzo crítico estático (Tabla 52), y el esfuerzo de cizalla.

**Tabla 52:** Esfuerzos críticos estáticos.

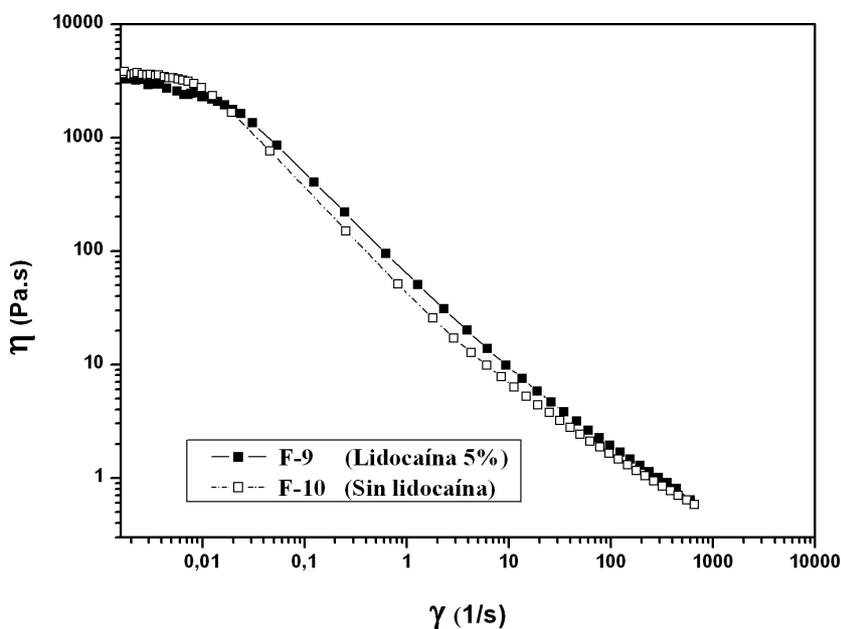
Form.	$\sigma_o$ (Pa)	$\Delta \sigma_o$
<b>F-9</b>	38,525	23,2
<b>F-10</b>	29,574	

Para obtener un buen ajuste de Casson (Tabla 53) ha sido necesario desechar parte de los datos de la rampa ascendente. Los parámetros de Casson confirman la influencia de la lidocaína como queda patente en los datos  $\sigma$  experimentales.

**Tabla 53:** Ajuste al modelo de Casson. Parámetros de Casson.

Form.	Ecuación	$r^2$	E Ee	$\sigma_c$ (Pa)	$\Delta \sigma_c$ (%)	$\eta_c$ (Pa·s)	$\Delta \eta_c$ (%)
<b>F-9</b>	$\sqrt{\sigma} = 8,46419 + 0,49622 * \sqrt{\gamma}$	98,65	0,40	71,64	24,06	0,246	35,68
<b>F-10</b>	$\sqrt{\sigma} = 7,37542 + 0,49676 * \sqrt{\gamma}$	99,12	0,33	54,40		0,247	

B)



**Figura 76:** Curvas de viscosidad frente a velocidad de deformación de las formulaciones con Triglicéridos caprílicos/caprichos y lidocaína al 5% y su excipiente.

En la gráfica se observa, en ambas muestras, la 1ª zona Newtoniana para velocidades de deformación muy bajas, la velocidad crítica, y la zona fluidificante. No se detecta la 2ª zona Newtoniana, con lo que para el ajuste de los datos al modelo de Cross (Tabla 54, este valor ha sido estimado procurando el mejor ajuste a la curva.

**Tabla 54:** Ajuste al modelo de Cross. Parámetros de Cross.

Form.	Ecuación Cross $\eta = \eta_{\infty} + ((\eta_0 - \eta_{\infty}) / (1 + (\gamma / \gamma_c)^m))$			$r^2$
<b>F-9</b>	$\eta = 0,4 + ((3559,1 - 0,4) / (1 + (\gamma / 0,01839)^{0,95}))$			0,9973
<b>F-10</b>	$\eta = 0,2 + ((4319,0 - 0,2) / (1 + (\gamma / 0,01608)^{0,93}))$			0,9955
Form.	$\eta_0$ ( $\pm$ DE) (Pa·s)	$\eta_{\infty}$ (Pa·s)	$\gamma_c$ ( $\pm$ DE) (s <sup>-1</sup> )	m
<b>F-9</b>	3559,11 $\pm$ 27,28	0,4	0,01839 $\pm$ 0,00068	0,95
<b>F-10</b>	4319,03 $\pm$ 70,15	0,2	0,01608 $\pm$ 0,00121	0,93

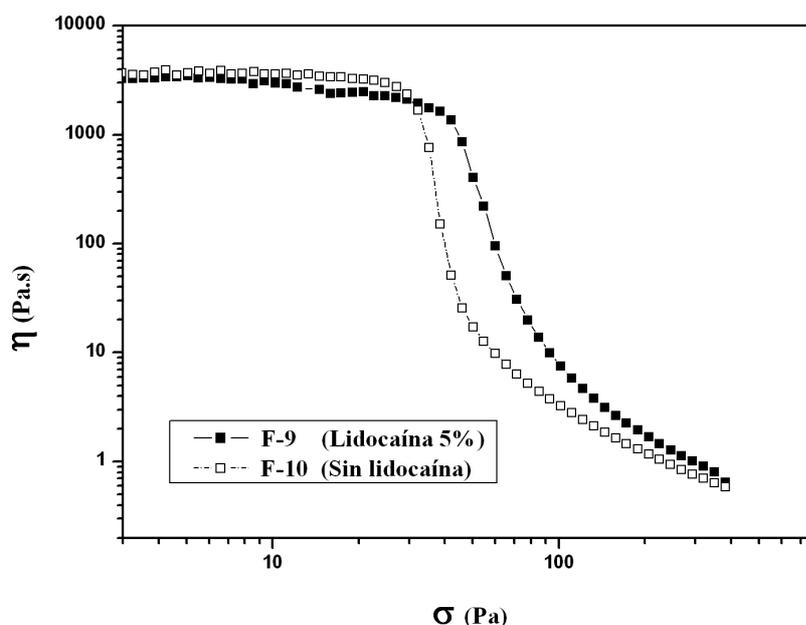
Los resultados obtenidos muestran como la lidocaína incrementa todos los parámetros a excepción de la viscosidad inicial

**Tabla 55:** Viscosidades puntuales

Form.	$\eta_{100s^{-1}}$ (Pa·s)	$\eta_{500s^{-1}}$ (Pa·s)
<b>F-9</b>	1,924	0,800
<b>F-10</b>	1,519	0,694

Según los valores de viscosidad representativos de la extensión (Tabla 55), el preparado sin lidocaína opondría menor resistencia a ser extendido sobre la piel.

C)

**Figura 77:** Curvas de viscosidad frente a esfuerzo de cizalla de las formulaciones con Triglicéridos caprílicos/caprichos y lidocaína al 5% y su excipiente.

Según la Figura 77, la lidocaína aumenta la viscosidad para esfuerzos de cizalla medios y altos, aumenta también el rango de stress crítico y levemente la velocidad de deformación (pendiente: b) como queda confirmado en la Tabla 56.

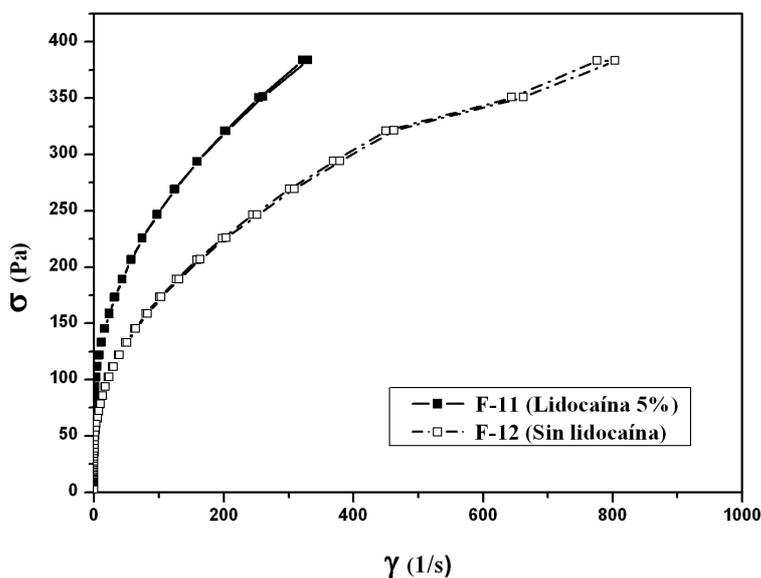
**Tabla 56:** Parámetros característicos de la curva de  $\eta$  vs.  $\sigma$ .

Form.	$\eta^o$ (Pa·s)	Rango de stress crítico (Pa)	Ajuste zona fluencia	
			$\ln\eta = \ln a - b \cdot \ln\sigma$	$r^2$
<b>F-9</b>	3289,2	8-38	$\ln\eta = 25,6843 - 5,08048 \cdot \ln\sigma$	95,9462
<b>F-10</b>	3729,6	17-29	$\ln\eta = 24,6552 - 5,30459 \cdot \ln\sigma$	86,3896

Los valores de  $\eta^o$  experimentales son del mismo rango que los proporcionados por el ajuste de Cross (Tabla 54).

- **F-11 y F-12 (Laurato de hexilo + 5% Lidocaína)**

A)



**Figura 78:** Reogramas de las formulaciones con Laurato de hexilo y lidocaína al 5% y su excipiente.

En la Figura 78 se observan flujos plásticos tixotrópicos. La lidocaína incrementa el esfuerzo crítico estático (Tabla 57), y el esfuerzo de cizalla.

**Tabla 57:** Esfuerzos críticos estáticos.

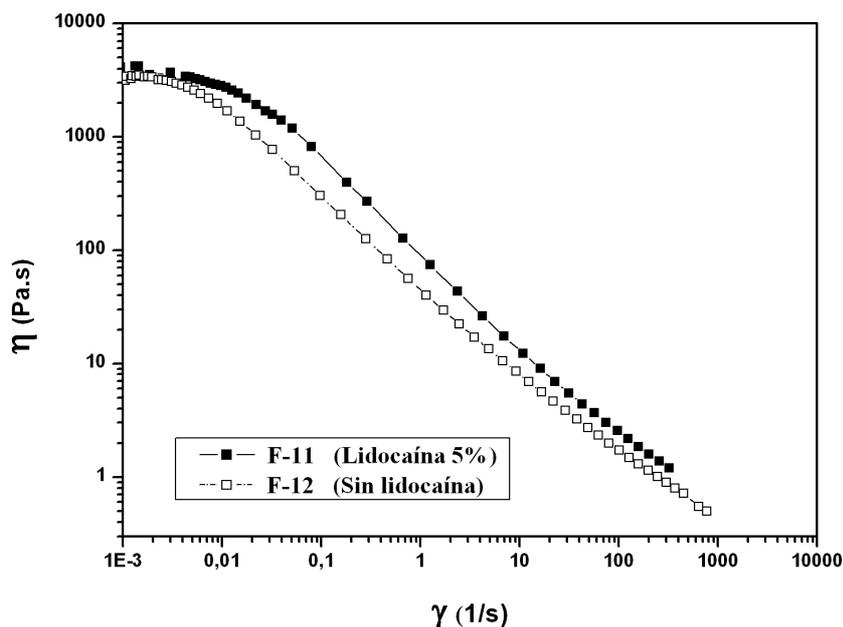
Form.	$\sigma_o$ (Pa)	$\Delta \sigma_o$
F-11	59,917	65,3
F-12	20,787	

Para obtener un buen ajuste de Casson (Tabla 58) ha sido necesario desechar parte de los datos de la rampa ascendente. Los parámetros de Casson confirman la influencia de la lidocaína como queda patente en los datos experimentales.

**Tabla 58:** Ajuste al modelo de Casson. Parámetros de Casson.

Form.	Ecuación	$r^2$	EEd	$\sigma_c$ (Pa)	$\Delta \sigma_c$ (%)	$\eta_c$ (Pa·s)	$\Delta \eta_c$ (%)
F-11	$\sqrt{\sigma} = 9,68098 + 0,58097 * \sqrt{\gamma}$	99,12	0,29	93,72	17,90	0,338	48,82
F-12	$\sqrt{\sigma} = 8,77143 + 0,41535 * \sqrt{\gamma}$	98,00	0,44	76,94		0,173	

B)

**Figura 79:** Curvas de viscosidad frente a velocidad de deformación de las formulaciones con Laurato de hexilo y lidocaína al 5% y su excipiente.

En la Figura 79 se observa, en ambas muestras, la 1ª zona Newtoniana para velocidades de deformación muy bajas, la velocidad crítica, y la zona fluidificante. No se detecta la 2ª zona Newtoniana, con lo que para el ajuste de los datos al modelo de Cross (Tabla 59), este valor ha sido estimado procurando el mejor ajuste a la curva.

**Tabla 59:** Ajuste al modelo de Cross. Parámetros de Cross.

Form.	Ecuación Cross $\eta = \eta_{\infty} + ((\eta_0 - \eta_{\infty}) / (1 + (\gamma / \gamma_c)^m))$	$r^2$		
F-11	$\eta = 1,0 + ((4316,9 - 1,0) / (1 + (\gamma / 0,01780)^{0,95}))$	0,9978		
F-12	$\eta = 0,3 + ((4086,1 - 0,3) / (1 + (\gamma / 0,00838)^{0,89}))$	0,99483		
Form.	$\eta_0$ ( $\pm$ DE) (Pa·s)	$\eta_{\infty}$ (Pa·s)	$\gamma_c$ ( $\pm$ DE) (s <sup>-1</sup> )	m
F-11	4316,91 $\pm$ 38,38	1,0	0,01780 $\pm$ 0.00059	0,95
F-12	4086,10 $\pm$ 67,84	0,3	0,00838 $\pm$ 0.00054	0,89

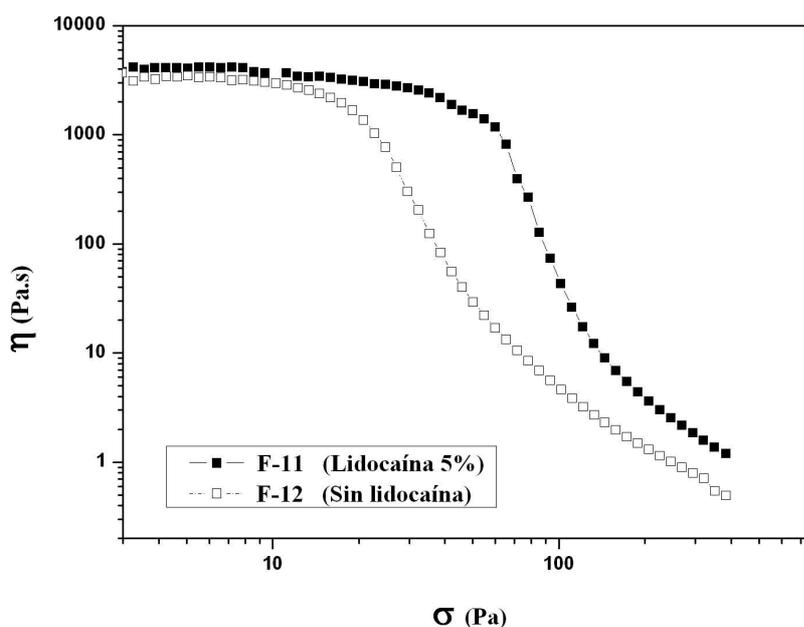
Los resultados obtenidos muestran como la lidocaína incrementa los parámetros obtenidos con la ecuación de Cross.

**Tabla 60:** Viscosidades puntuales

Form.	$\eta_{100s^{-1}}$ (Pa·s)	$\eta_{500s^{-1}}$ (Pa·s)
F-11	2,215	-
F-12	1,710	0,713

Según los valores de viscosidad representativos de la extensión (Tabla 60), el preparado sin lidocaína opondría menor resistencia a ser extendido sobre la piel.

C)



**Figura 80:** Curvas de viscosidad frente a esfuerzo de cizalla de las formulaciones con Laurato de hexilo y lidocaína al 5% y su excipiente.

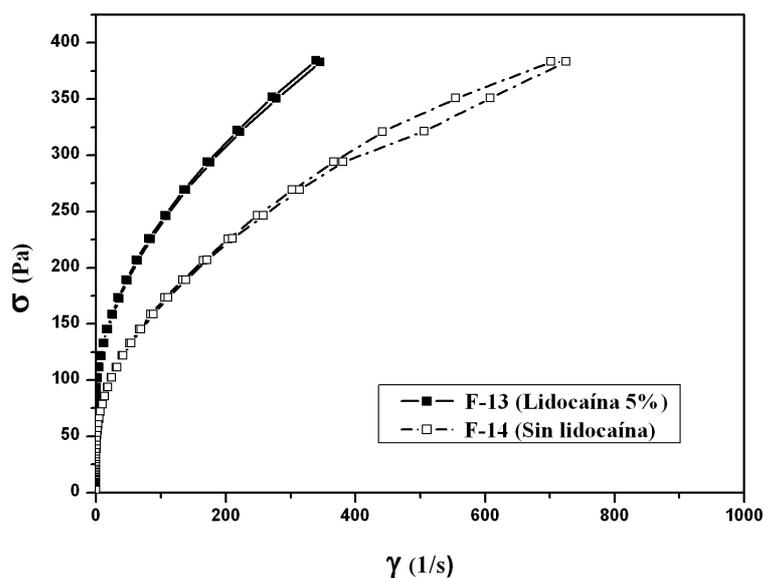
Según la Figura 80, la lidocaína aumenta la viscosidad para esfuerzos de cizalla bajos ( $\eta_0$ ), medios y altos, aumenta también el rango de stress crítico y la velocidad de deformación (pendiente: b) como queda confirmado en la Tabla 61.

**Tabla 61:** Parámetros característicos de la curva de  $\eta$  vs.  $\sigma$ .

Form.	$\eta_0$ (Pa·s)	Rango de stress crítico (Pa)	Ajuste zona fluencia	
			$\ln\eta = \ln a - b \cdot \ln\sigma$	$r^2$
F-11	4168,6	32-60	$\ln\eta = 25,6647 - 4,65325 \cdot \ln\sigma$	96,3513
F-12	3453,6	12-22	$\ln\eta = 17,3510 - 3,47290 \cdot \ln\sigma$	97,3653

Los valores de  $\eta_0$  experimentales son del mismo rango que los proporcionados por el ajuste de Cross (Tabla 59).

- **F-13 y F-14 (Adipato de di(tri polietilenglicol éter mirístico)+ 5% Lidocaína)**



- **Figura 81:** Reogramas de las formulaciones con Adipato de di(tri polietilenglicol éter mirístico) y lidocaína al 5% y su excipiente.

En la Figura 81 se observan flujos plásticos tixotrópicos. La lidocaína incrementa el esfuerzo crítico estático (Tabla 62), y el esfuerzo de cizalla.

**Tabla 62:** Esfuerzos críticos estáticos.

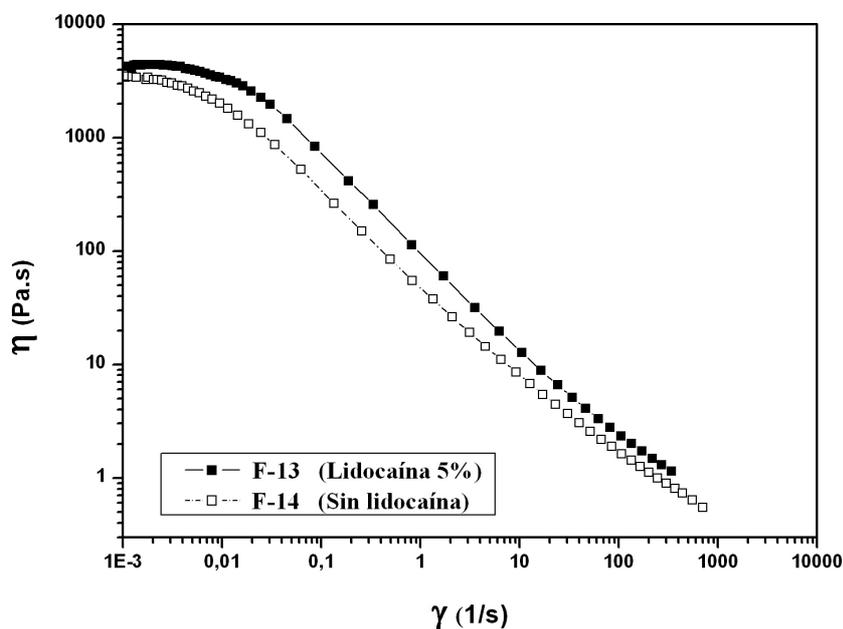
Form.	$\sigma_o$ (Pa)	$\Delta \sigma_o$
F-13	60,026	54,9
F-14	27,092	

Para obtener un buen ajuste de Casson (Tabla 63) ha sido necesario desechar parte de los datos de la rampa ascendente. Los parámetros de Casson confirman la influencia de la lidocaína como queda patente en los datos experimentales.

**Tabla 63:** Ajuste al modelo de Casson. Parámetros de Casson.

Form.	Ecuación	$r^2$	E Ee	$\sigma_c$ (Pa)	$\Delta \sigma_c$ (%)	$\eta_c$ (Pa·s)	$\Delta \eta_c$ (%)
F-13	$\sqrt{\sigma} = 9,76449 + 0,55610 * \sqrt{\gamma}$	99,49	0,22	95,34	26,46	0,309	35,28
F-14	$\sqrt{\sigma} = 8,37335 + 0,447383 * \sqrt{\gamma}$	99,14	0,29	70,11		0,200	

B)



**Figura 82:** Curvas de viscosidad frente a velocidad de deformación de las formulaciones con Adipato de di(tri polietilenglicol éter mirfístico) y lidocaína al 5% y su excipiente.

En la gráfica se observa, en ambas muestras, la 1ª zona Newtoniana para velocidades de deformación muy bajas, la velocidad crítica, y la zona fluidificante. No se detecta la 2ª zona Newtoniana, con lo que para el ajuste de los datos al modelo de Cross (Tabla 64), este valor ha sido estimado procurando el mejor ajuste a la curva.

**Tabla 64:** Ajuste al modelo de Cross. Parámetros de Cross.

Form.	Ecuación Cross $\eta = \eta_{\infty} + ((\eta_0 - \eta_{\infty}) / (1 + (\gamma / \gamma_c)^m))$			$r^2$
F-13	$\eta = 0,6 + ((4569,6 - 0,6) / (1 + (\gamma / 0,02623)^{0,99}))$			0,99371
F-14	$\eta = 0,3 + ((3971,6 - 0,3) / (1 + (\gamma / 0,00973)^{0,90}))$			0,99756
Form.	$\eta_0$ ( $\pm$ DE) (Pa·s)	$\eta_{\infty}$ (Pa·s)	$\gamma_c$ ( $\pm$ DE) (s <sup>-1</sup> )	m
F-13	4569,61 $\pm$ 43,62	0,6	0,02623 $\pm$ 0,00145	0,99
F-14	3971,65 $\pm$ 39,90	0,3	0,00973 $\pm$ 0,00039	0,90

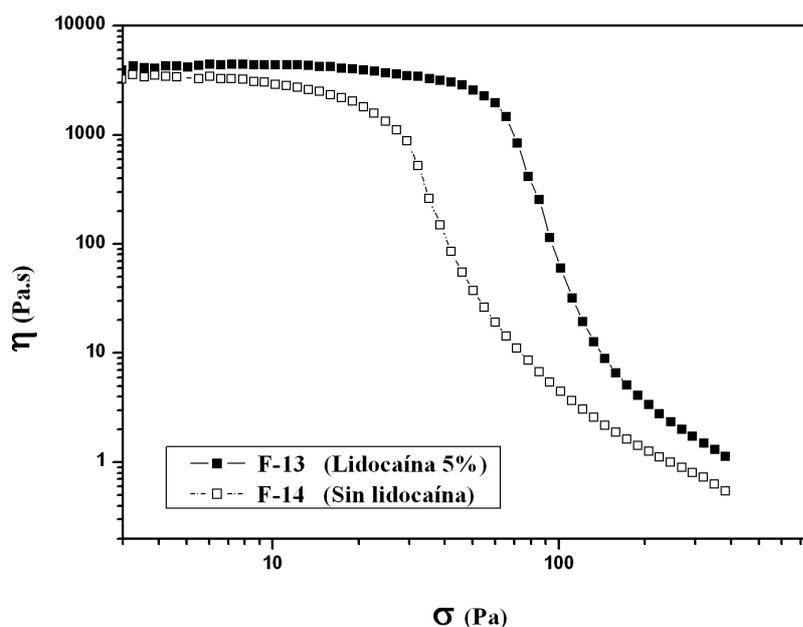
Los resultados obtenidos muestran como la lidocaína incrementa de manera cuantiosa los parámetros obtenidos con la ecuación de Cross.

**Tabla 65:** Viscosidades puntuales

Form.	$\eta_{100s^{-1}}$ (Pa·s)	$\eta_{500s^{-1}}$ (Pa·s)
F-13	2,334	-
F-14	1,620	0,726

Según los valores de viscosidad representativos de la extensión (Tabla 65), el preparado sin lidocaína opondría menor resistencia a ser extendido sobre la piel.

C)

**Figura 83:** Curvas de viscosidad frente a esfuerzo de cizalla de las formulaciones con Adipato de di(tri polietilenglicol éter mirístico) y lidocaína al 5% y su excipiente.

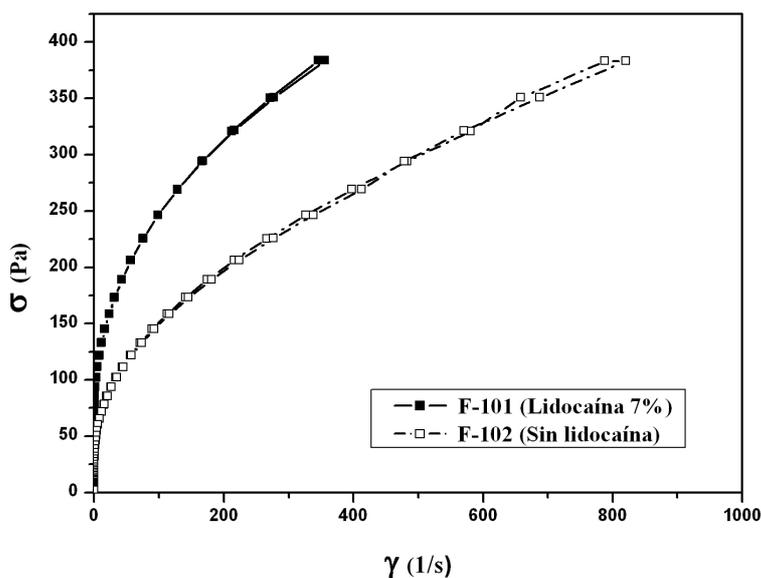
Según la Figura 83, la lidocaína aumenta la viscosidad para esfuerzos de cizalla bajos ( $\eta_0$ ), medios y altos, aumenta también el rango de stress crítico y la velocidad de deformación (pendiente: b) como queda confirmado en la Tabla 66.

**Tabla 66:** Parámetros característicos de la curva de  $\eta$  vs.  $\sigma$ .

Form.	$\eta_0$ (Pa·s)	Rango de stress crítico (Pa)	Ajuste zona fluencia	
			$\ln\eta = \ln a - b \cdot \ln\sigma$	$r^2$
F-13	4372,1	27-60	$\ln\eta = 30,1941 - 5,56881 \cdot \ln\sigma$	97,2753
F-14	3384,2	10-27	$\ln\eta = 19,7227 - 3,99833 \cdot \ln\sigma$	96,2253

Los valores de  $\eta_0$  experimentales son del mismo rango que los proporcionados por el ajuste de Cross (Tabla 64).

- F-101 y F-102 (Adipato di(2 etil-hexilo)+ 7% Lidocaína)  
A)



**Figura 84:** Reogramas de las formulaciones con Adipato di (2 etil-hexilo) y lidocaína al 7% y su excipiente.

En la Figura 84 se observan flujos plásticos tixotrópicos. La lidocaína incrementa el esfuerzo crítico estático (Tabla 84), y el esfuerzo de cizalla.

**Tabla 67:** Esfuerzos críticos estáticos.

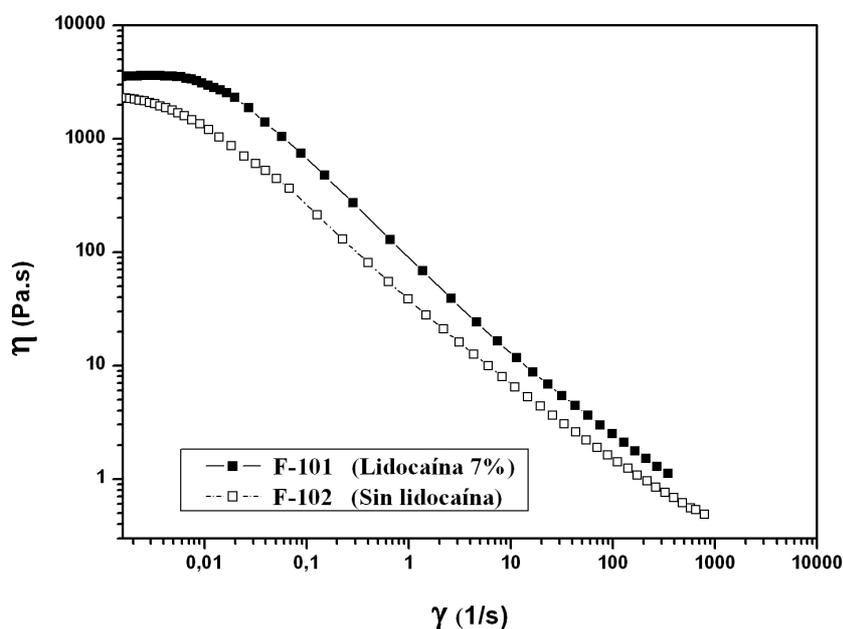
Form.	$\sigma_o$ (Pa)	$\Delta \sigma_o$
F-101	45,970	46,0
F-102	24,803	

Para obtener un buen ajuste de Casson (Tabla 68) ha sido necesario desechar parte de los datos de la rampa ascendente. Los parámetros de Casson confirman la influencia de la lidocaína como queda patente en los datos experimentales.

**Tabla 68:** Ajuste al modelo de Casson. Parámetros de Casson.

Form.	Ecuación	$r^2$	E E e	$\sigma_c$ (Pa)	$\Delta \sigma_c$ (%)	$\eta_c$ (Pa·s)	$\Delta \eta_c$ (%)
F-101	$\sqrt{\sigma} = 9,61901 + 0,572156 * \sqrt{\gamma}$	98,58	0,38	92,52	41,25	0,327	37,61
F-102	$\sqrt{\sigma} = 7,37286 + 0,451831 * \sqrt{\gamma}$	99,02	0,37	54,36		0,204	

B)

**Figura 85:** Curvas de viscosidad frente a velocidad de deformación de las formulaciones con Adipato di(2 etil-hexilo) y lidocaína al 7% y su excipiente.

En la gráfica se observa, en ambas muestras, la 1ª zona Newtoniana para velocidades de deformación muy bajas, la velocidad crítica, y la zona fluidificante. No se detecta la 2ª zona Newtoniana, con lo que para el ajuste de los datos al modelo de Cross (Tabla 69), este valor ha sido estimado procurando el mejor ajuste a la curva.

**Tabla 69:** Ajuste al modelo de Cross. Parámetros de Cross.

Form.	Ecuación Cross $\eta = \eta_{\infty} + ((\eta_0 - \eta_{\infty}) / (1 + (\gamma / \gamma_c)^m))$	$r^2$		
F-101	$\eta = 0,5 + ((3924,7 - 0,5) / (1 + (\gamma / 0,02925)^{0,98}))$	0,99154		
F-102	$\eta = 0,4 + ((2881,9 - 0,4) / (1 + (\gamma / 0,00778)^{0,87}))$	0,99831		
Form.	$\eta_0$ ( $\pm$ DE) (Pa·s)	$\eta_{\infty}$ (Pa·s)	$\gamma_c$ ( $\pm$ DE) (s <sup>-1</sup> )	m
F-101	3924,69 $\pm$ 51,11	0,5	0,02925 $\pm$ 0,00206	0,98
F-102	2881,99 $\pm$ 30,91	0,4	0,00778 $\pm$ 0,00028	0,87

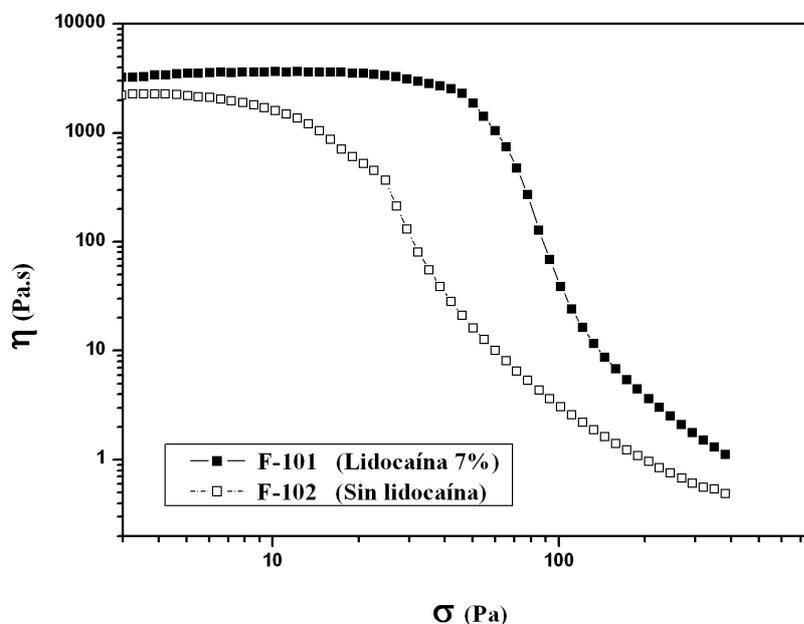
Los resultados obtenidos muestran como la lidocaína incrementa los parámetros obtenidos con la ecuación de Cross.

**Tabla 70:** Viscosidades puntuales

Form.	$\eta_{100s^{-1}}$ (Pa·s)	$\eta_{500s^{-1}}$ (Pa·s)
F-101	2,496	-
F-102	1,408	0,595

Según los valores de viscosidad representativos de la extensión (Tabla 70), el preparado sin lidocaína opondría menor resistencia a ser extendido sobre la piel.

C)



**Figura 86:** Curvas de viscosidad frente a esfuerzo de cizalla de las formulaciones con Adipato di(2 etilhexilo) y lidocaína al 7% y su excipiente.

Según la Figura 86, la lidocaína aumenta la viscosidad para esfuerzos de cizalla bajos ( $\eta^0$ ), medios y altos, aumenta también el rango de stress crítico y la velocidad de deformación (pendiente: b) como queda confirmado en la Tabla 71.

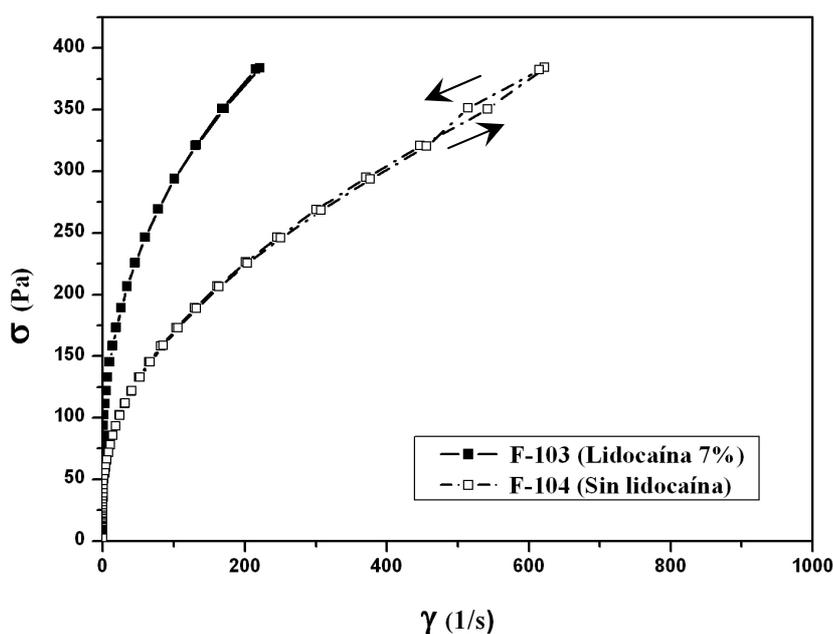
**Tabla 71:** Parámetros característicos de la curva de  $\eta$  vs.  $\sigma$ .

Form.	$\eta^0$ (Pa·s)	Rango de stress crítico (Pa)	Ajuste zona fluencia	
			$\ln\eta = \ln a - b \cdot \ln\sigma$	$r^2$
F-101	3594,0	22-45	$\ln\eta = 26,4175 - 4,82899 \cdot \ln\sigma$	97,8692
F-102	2130,9	7-24	$\ln\eta = 15,7092 - 3,23503 \cdot \ln\sigma$	96,9032

Los valores de  $\eta^0$  experimentales son del mismo rango que los proporcionados por el ajuste de Cross (Tabla 69).

- F-103 y F-104 (2-octil dodecanol + 7% Lidocaína)

A)



**Figura 87:** Reogramas de las formulaciones con 2-octil dodecanol y lidocaína al 7% y su excipiente.

En la Figura 87 se observan flujos plásticos, aunque con diferente dependencia del tiempo: reopéxico en el caso de la preparación sin lidocaína y tixotrópico en la que la contiene fármaco.

La lidocaína incrementa el esfuerzo crítico estático (Tabla 72), y el esfuerzo de cizalla.

**Tabla 72:** Esfuerzos críticos estáticos.

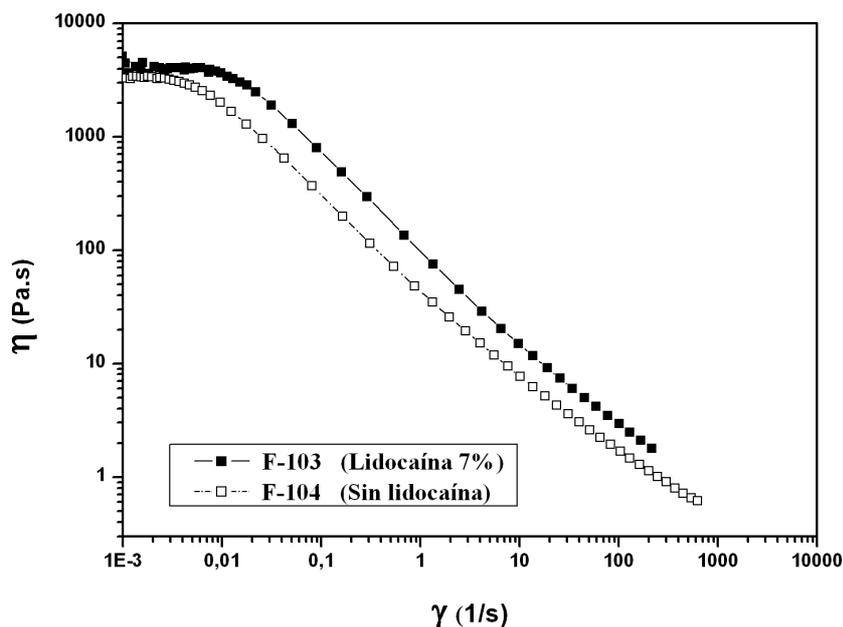
Form.	$\sigma_o$ (Pa)	$\Delta \sigma_o$
<b>F-103</b>	54,878	62,2
<b>F-104</b>	20,767	

Para obtener un buen ajuste de Casson (Tabla 73) ha sido necesario desechar parte de los datos de la rampa ascendente. Los parámetros de Casson confirman la influencia de la lidocaína como queda patente en los datos  $\sigma$  experimentales.

**Tabla 73:** Ajuste al modelo de Casson. Parámetros de Casson.

Form.	Ecuación	$r^2$	E E e	$\sigma_c$ (Pa)	$\Delta \sigma_c$ (%)	$\eta_c$ (Pa·s)	$\Delta \eta_c$ (%)
<b>F-103</b>	$\sqrt{\sigma} = 10,3953 + 0,652138 * \sqrt{\gamma}$	99,03	0,25	108,06	42,33	0,425	45,18
<b>F-104</b>	$\sqrt{\sigma} = 7,8945 + 0,482650 * \sqrt{\gamma}$	99,16	0,32	62,32		0,233	

B)



**Figura 88:** Curvas de viscosidad frente a velocidad de deformación de las formulaciones con 2-octil dodecanol y lidocaína al 7% y su excipiente.

En la gráfica se observa, en ambas muestras, la 1ª zona Newtoniana para velocidades de deformación muy bajas, la velocidad crítica, y la zona fluidificante. No se detecta la 2ª zona Newtoniana, con lo que para el ajuste de los datos al modelo de Cross (Tabla 74), este valor ha sido estimado procurando el mejor ajuste a la curva.

**Tabla 74:** Ajuste al modelo de Cross. Parámetros de Cross.

Form.	Ecuación Cross			$r^2$
	$\eta = \eta_{\infty} + ((\eta_0 - \eta_{\infty}) / (1 + (\gamma / \gamma_c)^m))$			
<b>F-103</b>	$\eta = 0,8 + ((4643,1 - 0,8) / (1 + (\gamma / 0,02680)^{0,99}))$			0,99322
<b>F-104</b>	$\eta = 0,5 + ((3876,7 - 0,5) / (1 + (\gamma / 0,01095)^{0,95}))$			0,99455
Form.	$\eta_0$ ( $\pm$ DE) (Pa·s)	$\eta_{\infty}$ (Pa·s)	$\gamma_c$ ( $\pm$ DE) (s <sup>-1</sup> )	m
<b>F-103</b>	4643,14 $\pm$ 76,16	0,8	0,0268 $\pm$ 0,00196	0,99
<b>F-104</b>	3876,71 $\pm$ 55,56	0,5	0,01095 $\pm$ 0,0007	0,95

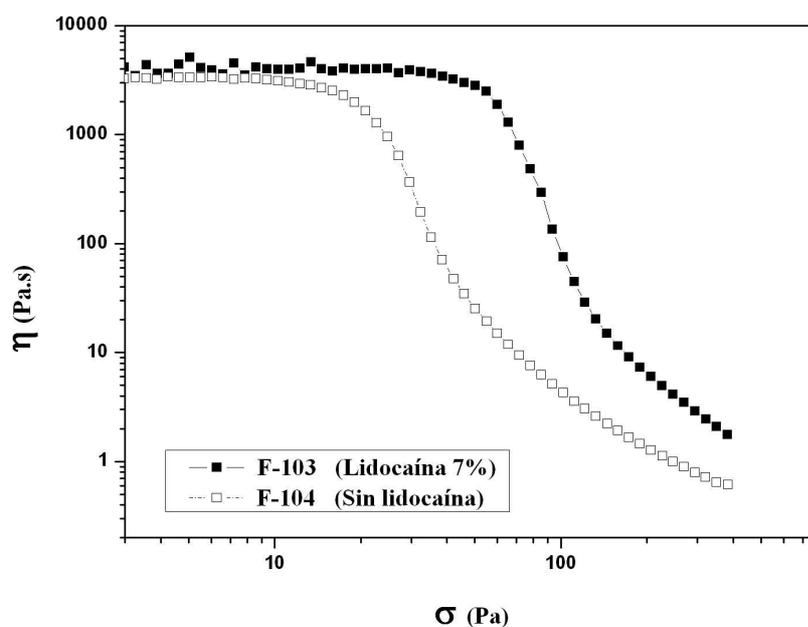
Los resultados obtenidos muestran como la lidocaína incrementa ligeramente los parámetros obtenidos con la ecuación de Cross.

**Tabla 75:** Viscosidades puntuales

Form.	$\eta_{100s^{-1}}$ (Pa·s)	$\eta_{500s^{-1}}$ (Pa·s)
<b>F-103</b>	2,919	-
<b>F-104</b>	1,668	0,661

Según los valores de viscosidad representativos de la extensión (Tabla 75), el preparado sin lidocaína opondría menor resistencia a ser extendido sobre la piel.

C)

**Figura 89:** Curvas de viscosidad frente a esfuerzo de cizalla de las formulaciones con 2-octil dodecanol y lidocaína al 7% y su excipiente.

Según la Figura 89, la lidocaína aumenta ligeramente la viscosidad para esfuerzos de cizalla bajos ( $\eta_0$ ), medios y altos, aumenta también el rango de stress crítico y ligeramente la velocidad de deformación (pendiente: b) como queda confirmado en la Tabla 76.

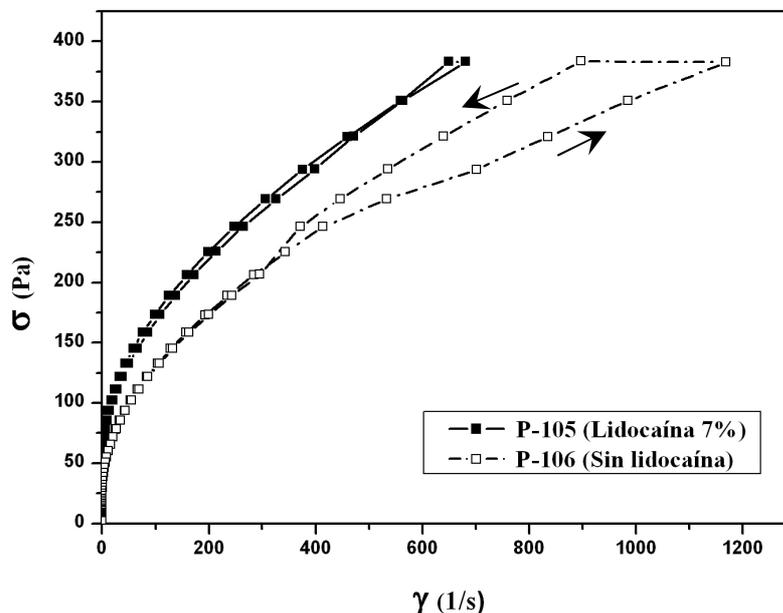
**Tabla 76:** Parámetros característicos de la curva de  $\eta$  vs.  $\sigma$ .

Form.	$\eta_0$ (Pa·s)	Rango de stress crítico (Pa)	Ajuste zona fluencia	
			$\ln\eta = \ln a - b \cdot \ln\sigma$	$r^2$
<b>F-103</b>	3960,6	32-59	$\ln\eta = 22,6077 - 3,85119 \cdot \ln\sigma$	94,423
<b>F-104</b>	3301,2	10-22	$\ln\eta = 15,8108 - 3,03368 \cdot \ln\sigma$	94,5192

Los valores de  $\eta_0$  experimentales son del mismo rango que los proporcionados por el ajuste de Cross (Tabla 74).

- **F-105 y F-106 (Adipato de dibutilo + 7% Lidocaína)**

A)



**Figura 90:** Reogramas de las formulaciones con Adipato de dibutilo y lidocaína al 7% y su excipiente.

En la Figura 90 se observan flujos plásticos, aunque con diferente dependencia del tiempo: reopéxico en el caso de la preparación sin lidocaína y tixotrópico en la que la contiene fármaco.

La lidocaína incrementa el esfuerzo crítico estático (Tabla 77), y el esfuerzo de cizalla.

**Tabla 77:** Esfuerzos críticos estáticos.

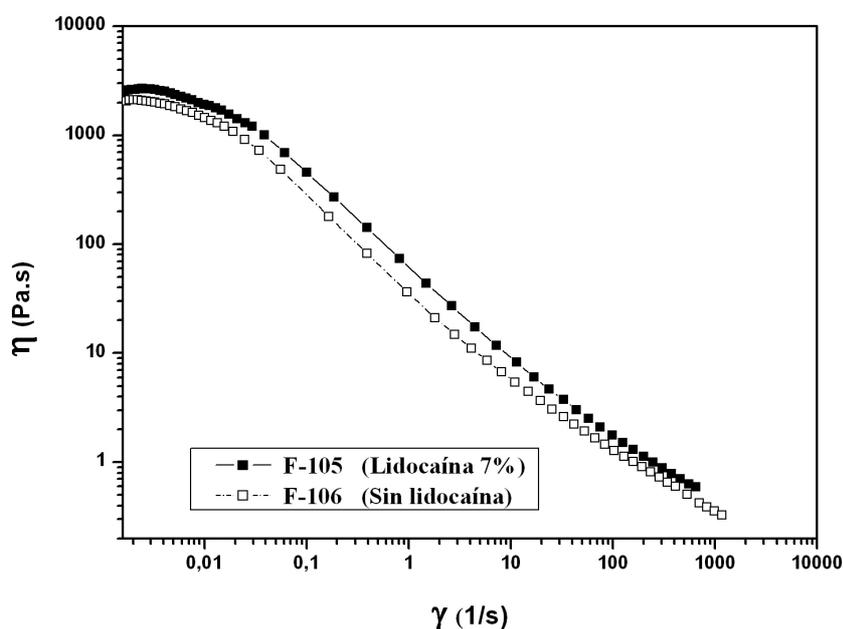
Form.	$\sigma_o$ (Pa)	$\Delta \sigma_o$
<b>F-105</b>	35,306	35,7
<b>F-106</b>	22,694	

Para obtener un buen ajuste de Casson (Tabla 78) ha sido necesario desechar parte de los datos de la rampa ascendente. Los parámetros de Casson confirman la influencia de la lidocaína como queda patente en los datos experimentales.

**Tabla 78:** Ajuste al modelo de Casson. Parámetros de Casson.

Form.	Ecuación	$r^2$	EEe	$\sigma_c$ (Pa)	$\Delta \sigma_c$ (%)	$\eta_c$ (Pa·s)	$\Delta \eta_c$ (%)
<b>F-105</b>	$\sqrt{\sigma} = 8,65554 + 0,436183 * \sqrt{\gamma}$	99,60	0,20	74,92	8,68	0,190	38,95
<b>F-106</b>	$\sqrt{\sigma} = 8,27193 + 0,339880 * \sqrt{\gamma}$	98,80	0,33	68,42		0,116	

B)

**Figura 91:** Curvas de viscosidad frente a velocidad de deformación de las formulaciones con Adipato de dibutilo y lidocaína al 7% y su excipiente.

En la gráfica se observa, en ambas muestras, la 1ª zona Newtoniana para velocidades de deformación muy bajas, la velocidad crítica, y la zona fluidificante. No se detecta la 2ª zona Newtoniana, con lo que para el ajuste de los datos al modelo de Cross (Tabla 79), este valor ha sido estimado procurando el mejor ajuste a la curva.

**Tabla 79:** Ajuste al modelo de Cross. Parámetros de Cross.

Form.	Ecuación Cross $\eta = \eta_{\infty} + ((\eta_0 - \eta_{\infty}) / (1 + (\dot{\gamma} / \dot{\gamma}_c)^m))$	$r^2$		
F-105	$\eta = 0,4 + ((2946,0 - 0,4) / (1 + (\dot{\gamma} / 0,01967)^{0,96}))$	0,99757		
F-106	$\eta = 0,3 + ((2406,1 - 0,3) / (1 + (\dot{\gamma} / 0,01543)^{0,95}))$	0,99897		
Form.	$\eta_0$ ( $\pm$ DE) (Pa·s)	$\eta_{\infty}$ (Pa·s)	$\dot{\gamma}_c$ ( $\pm$ DE) (s <sup>-1</sup> )	m
F-105	2946,03 $\pm$ 25,38	0,5	0,01967 $\pm$ 0,00071	0,96
F-106	2406,14 $\pm$ 16,13	0,3	0,01543 $\pm$ 0,00041	0,95

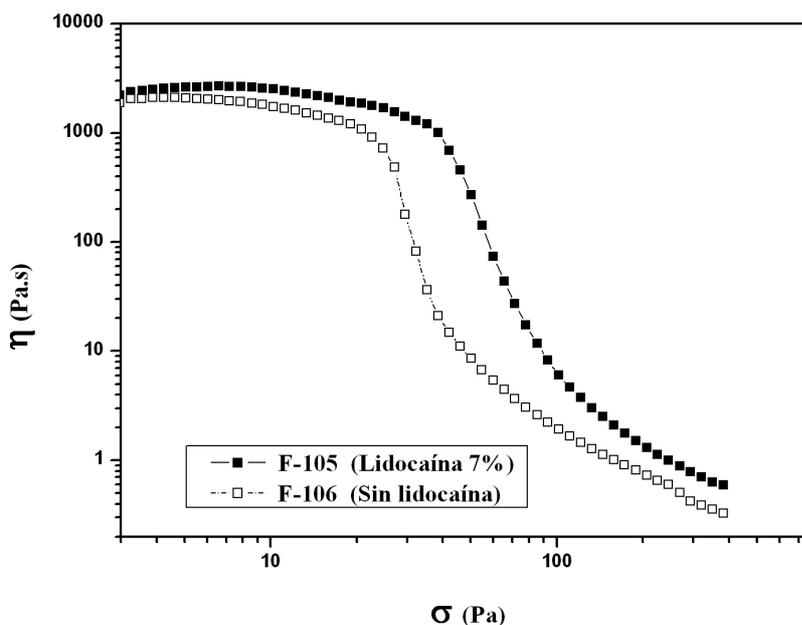
Los resultados obtenidos muestran como la lidocaína incrementa ligeramente los parámetros obtenidos con la ecuación de Cross.

**Tabla 80:** Viscosidades puntuales

Form.	$\eta_{100s^{-1}}$ (Pa·s)	$\eta_{500s^{-1}}$ (Pa·s)
F-105	1,760	0,708
F-106	1,275	0,417

Según los valores de viscosidad representativos de la extensión (Tabla 80), el preparado sin lidocaína opondría menor resistencia a ser extendido sobre la piel.

C)



**Figura 92:** Curvas de viscosidad frente a esfuerzo de cizalla de las formulaciones con Adipato de dibutilo y lidocaína al 7% y su excipiente.

Según la Figura 92, la lidocaína aumenta ligeramente la viscosidad para esfuerzos de cizalla bajos ( $\eta_0$ ), medios y altos, aumenta también el rango de stress crítico y ligeramente la velocidad de deformación (pendiente: b) como queda confirmado en la Tabla 81.

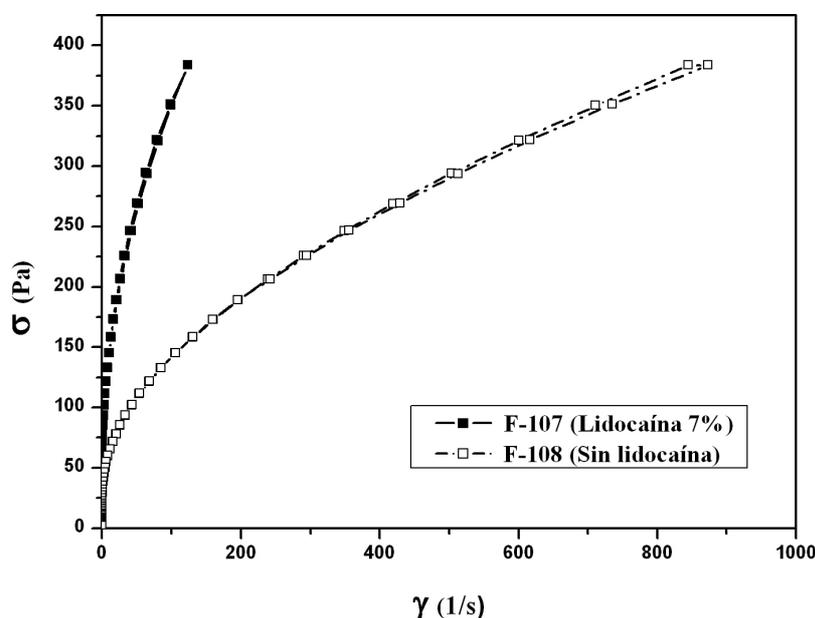
**Tabla 81:** Parámetros característicos de la curva de  $\eta$  vs.  $\sigma$ .

Form.	$\eta_0$ (Pa·s)	Rango de stress crítico (Pa)	Ajuste zona fluencia	
			$\ln\eta = \ln a - b \cdot \ln\sigma$	$r^2$
<b>F-105</b>	2642,8	13-35	$\ln\eta = 23,4521 - 4,61977 \cdot \ln\sigma$	97,3598
<b>F-106</b>	2055,7	10-22	$\ln\eta = 19,8245 - 4,37521 \cdot \ln\sigma$	91,697

Los valores de  $\eta_0$  experimentales son del mismo rango que los proporcionados por el ajuste de Cross (Tabla 79).

- **F-107 y F-108 (Miristato de isopropilo + 7% Lidocaína)**

A)



**Figura 93:** Reogramas de las formulaciones con Miristato de isopropilo y lidocaína al 7% y su excipiente.

En la Figura 93 se observan flujos plásticos tixotrópicos. La lidocaína incrementa el esfuerzo crítico estático (Tabla 82), y el esfuerzo de cizalla.

**Tabla 82:** Esfuerzos críticos estáticos.

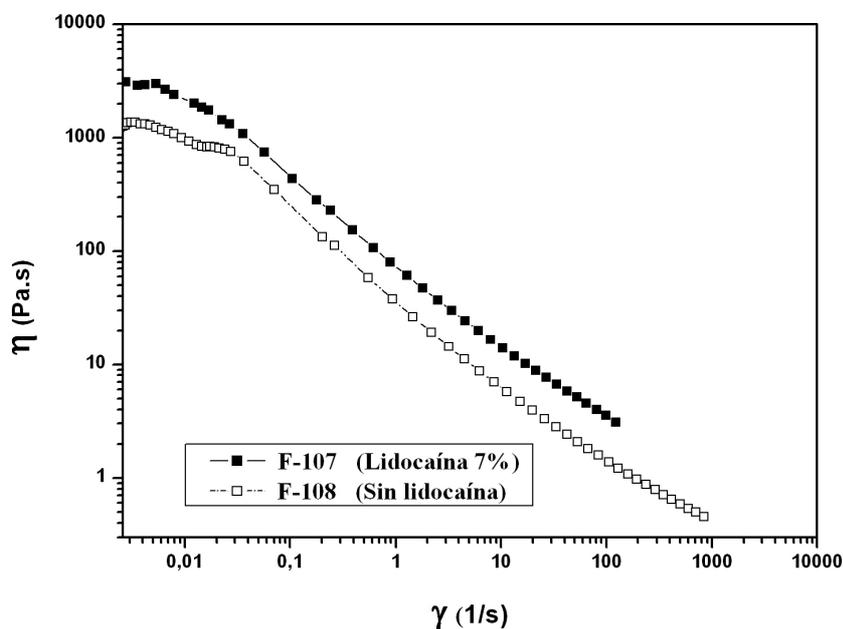
Form.	$\sigma_o$ (Pa)	$\Delta \sigma_o$
<b>F-107</b>	38,532	46,1
<b>F-108</b>	20,767	

Para obtener un buen ajuste de Casson (Tabla 83) ha sido necesario desechar parte de los datos de la rampa ascendente. Los parámetros de Casson confirman la influencia de la lidocaína como queda patente en los datos experimentales.

**Tabla 83:** Ajuste al modelo de Casson. Parámetros de Casson.

Form.	Ecuación	$r^2$	E Ee	$\sigma_c$ (Pa)	$\Delta \sigma_c$ (%)	$\eta_c$ (Pa·s)	$\Delta \eta_c$ (%)
<b>F-107</b>	$\sqrt{\sigma} = 9,09496 + 0,976828 * \sqrt{\gamma}$	99,32	0,23	82,72	41,21	0,954	78,30
<b>F-108</b>	$\sqrt{\sigma} = 6,97351 + 0,455723 * \sqrt{\gamma}$	99,05	0,37	48,63		0,207	

B)



**Figura 94:** Curvas de viscosidad frente a velocidad de deformación de las formulaciones con Miristato de isopropilo y lidocaína al 7% y su excipiente.

En la gráfica se observa, en ambas muestras, la 1ª zona Newtoniana para velocidades de deformación muy bajas, la velocidad crítica, y la zona fluidificante. No se detecta la 2ª zona Newtoniana, con lo que para el ajuste de los datos al modelo de Cross (Tabla 84), este valor ha sido estimado procurando el mejor ajuste a la curva.

**Tabla 84:** Ajuste al modelo de Cross. Parámetros de Cross.

Form.	Ecuación Cross			$r^2$
	$\eta = \eta_{\infty} + ((\eta_0 - \eta_{\infty}) / (1 + (\gamma / \gamma_c)^m))$			
F-107	$\eta = 1,0 + ((4196,7 - 1,0) / (1 + (\gamma / 0,01141)^{0,87}))$			0,99270
F-108	$\eta = 0,3 + ((1592,8 - 0,3) / (1 + (\gamma / 0,01935)^{0,9}))$			0,99669
Form.	$\eta_0$ ( $\pm$ DE) (Pa·s)	$\eta_{\infty}$ (Pa·s)	$\gamma_c$ ( $\pm$ DE) (s <sup>-1</sup> )	m
F-107	4196,76 $\pm$ 78,72	1,0	0,01141 $\pm$ 0,00083	0,87
F-108	1592,83 $\pm$ 22,49	0,3	0,01935 $\pm$ 0,00096	0,9

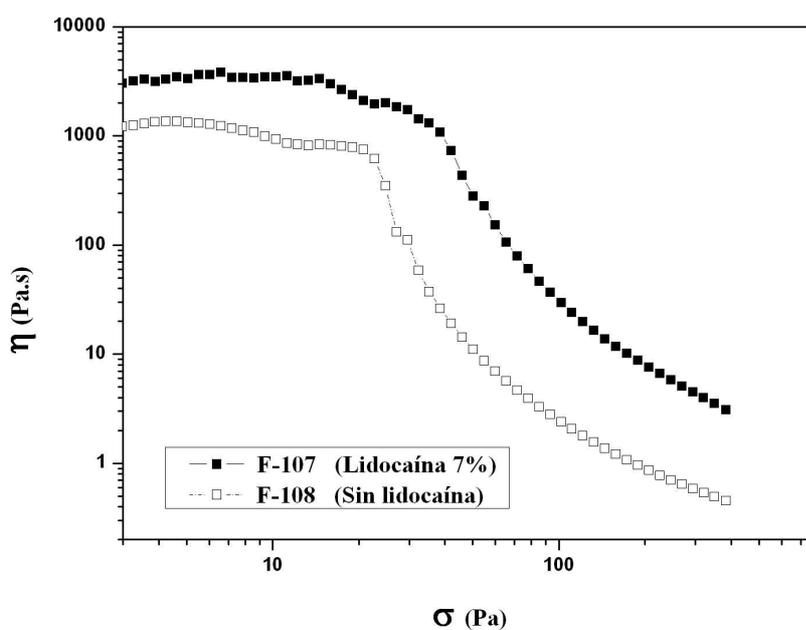
Los resultados obtenidos muestran como la lidocaína incrementa de manera cuantiosa los parámetros obtenidos con la ecuación de Cross.

**Tabla 85:** Viscosidades puntuales

Form.	$\eta_{100s^{-1}}$ (Pa·s)	$\eta_{500s^{-1}}$ (Pa·s)
F-107	3,517	-
F-108	1,375	0,584

Según los valores de viscosidad representativos de la extensión (Tabla 85), el preparado sin lidocaína opondría menor resistencia a ser extendido sobre la piel.

C)

**Figura 95:** Curvas de viscosidad frente a esfuerzo de cizalla de las formulaciones con Miristato de isopropilo y lidocaína al 7% y su excipiente.

Según la Figura 95, la lidocaína aumenta la viscosidad para esfuerzos de cizalla bajos ( $\eta_0$ ), medios y altos, aumenta también el rango de stress crítico y mantiene casi constante la velocidad de deformación (pendiente: b) como queda confirmado en la Tabla 86.

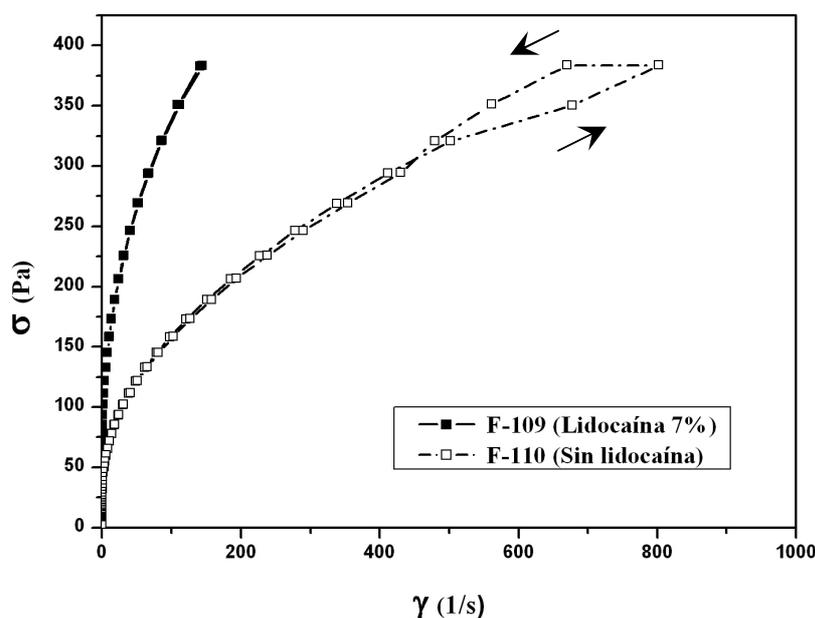
**Tabla 86:** Parámetros característicos de la curva de  $\eta$  vs.  $\sigma$ .

Form.	$\eta_0$ (Pa·s)	Rango de stress crítico (Pa)	Ajuste zona fluencia	
			$\ln\eta = \ln a - b \cdot \ln\sigma$	$r^2$
F-107	3444,4	15-38	$\ln\eta = 14,9023 - 2,40401 \cdot \ln\sigma$	95,6101
F-108	1324,0	7-22	$\ln\eta = 12,1322 - 2,32325 \cdot \ln\sigma$	90,8359

Los valores de  $\eta_0$  experimentales son del mismo rango que los proporcionados por el ajuste de Cross (Tabla 84).

- **F-109 y F-110 (Triglicéridos caprílicos/cápricos + 7% Lidocaína)**

A)



**Figura 96:** Reogramas de las formulaciones con Triglicéridos caprílicos/caprichos y lidocaína al 7% y su excipiente.

En la Figura 96 se observan flujos plásticos, aunque con diferente dependencia del tiempo: reopéxico en el caso de la preparación sin lidocaína y tixotrópico en la que la contiene fármaco.

La lidocaína incrementa el esfuerzo crítico estático (Tabla 87), y el esfuerzo de cizalla.

**Tabla 87:** Esfuerzos críticos estáticos.

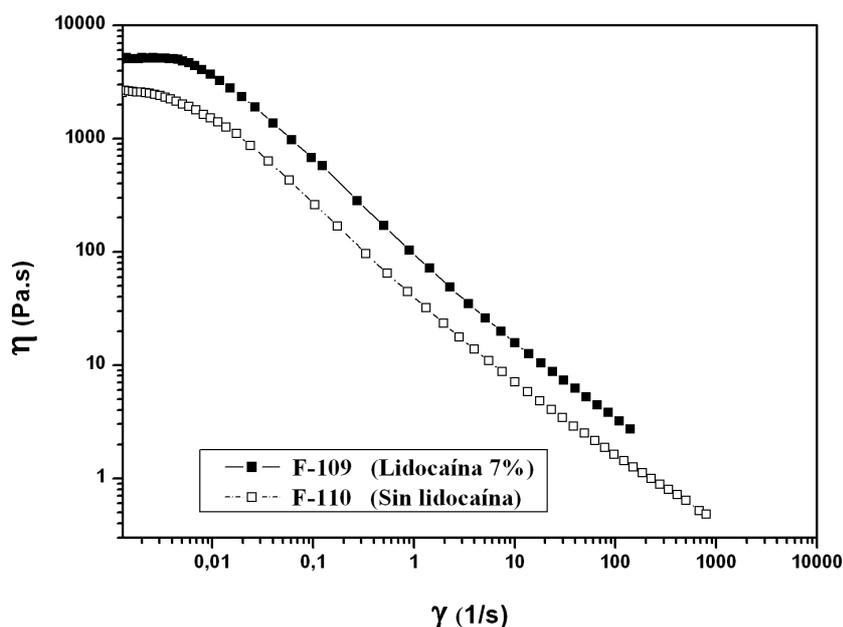
Form.	$\sigma_o$ (Pa)	$\Delta \sigma_o$
F-109	38,546	50,7
F-110	19,011	

Para obtener un buen ajuste de Casson (tabla 88) ha sido necesario desechar parte de los datos de la rampa ascendente. Los parámetros de Casson confirman la influencia de la lidocaína como queda patente en los datos experimentales.

**Tabla 88:** Ajuste al modelo de Casson. Parámetros de Casson.

Form.	Ecuación	$r^2$	E $E_e$	$\sigma_c$ (Pa)	$\Delta \sigma_c$ (%)	$\eta_c$ (Pa·s)	$\Delta \eta_c$ (%)
F-109	$\sqrt{\sigma} = 10,04 + 0,845058 * \sqrt{\gamma}$	98,84	0,29	100,73	37,77	0,714	72,83
F-110	$\sqrt{\sigma} = 7,92 + 0,440873 * \sqrt{\gamma}$	98,32	0,45	62,68		0,194	

B)

**Figura 97:** Curvas de viscosidad frente a velocidad de deformación de las formulaciones con Triglicéridos caprílicos/caprichos y lidocaína al 7% y su excipiente.

En la gráfica se observa, en ambas muestras, la 1ª zona Newtoniana para velocidades de deformación muy bajas, la velocidad crítica, y la zona fluidificante. No se detecta la 2ª zona Newtoniana, con lo que para el ajuste de los datos al modelo de Cross (Tabla 89), este valor ha sido estimado procurando el mejor ajuste a la curva.

**Tabla 89:** Ajuste al modelo de Cross. Parámetros de Cross.

Form.	Ecuación Cross $\eta = \eta_{\infty} + ((\eta_0 - \eta_{\infty}) / (1 + (\gamma / \gamma_c)^m))$			$r^2$
<b>F-109</b>	$\eta = 1,0 + ((5868,1 - 1,0) / (1 + (\gamma / 0,01608)^{0,96}))$			0,99086
<b>F-110</b>	$\eta = 0,3 + ((3074,1 - 0,3) / (1 + (\gamma / 0,00967)^{0,94}))$			0,99778
Form.	$\eta_0$ ( $\pm$ DE) (Pa·s)	$\eta_{\infty}$ (Pa·s)	$\gamma_c$ ( $\pm$ DE) (s <sup>-1</sup> )	m
<b>F-109</b>	5868,06 $\pm$ 97,77	1,0	0,01608 $\pm$ 0,00125	0,96
<b>F-110</b>	3074,11 $\pm$ 31,55	0,3	0,00967 $\pm$ 0,00037	0,94

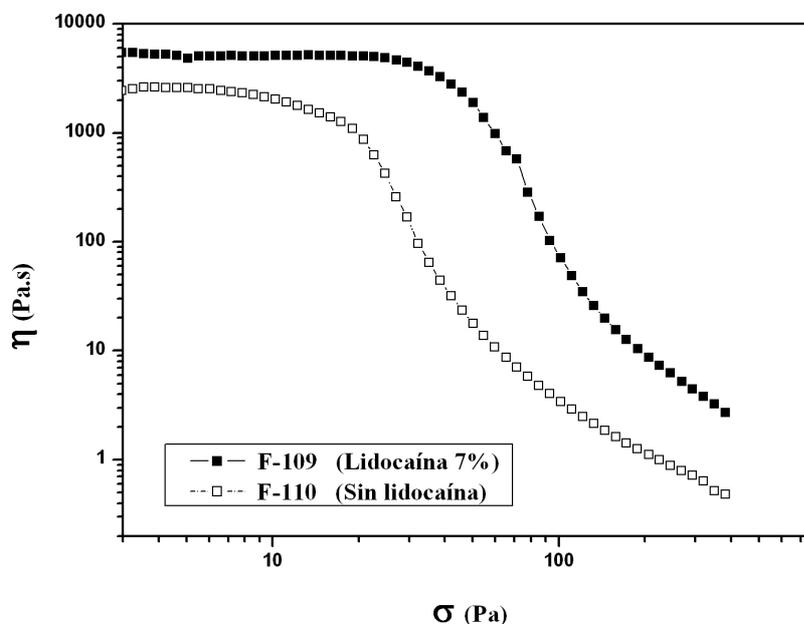
Los resultados obtenidos muestran como la lidocaína incrementa los parámetros obtenidos con la ecuación de Cross.

**Tabla 90:** Viscosidades puntuales

Form.	$\eta_{100s^{-1}}$ (Pa·s)	$\eta_{500s^{-1}}$ (Pa·s)
<b>F-109</b>	3,207	-
<b>F-110</b>	1,616	0,6386

Según los valores de viscosidad representativos de la extensión (Tabla 90), el preparado sin lidocaína opondría menor resistencia a ser extendido sobre la piel.

C)



**Figura 98:** Curvas de viscosidad frente a esfuerzo de cizalla de las formulaciones con Triglicéridos caprílicos/caprichos y lidocaína al 7% y su excipiente.

Según la Figura 98, la lidocaína aumenta ligeramente la viscosidad para esfuerzos de cizalla bajos ( $\eta_0$ ), medios y altos, aumenta también el rango de stress crítico y ligeramente la velocidad de deformación (pendiente:  $b$ ) como queda confirmado en la Tabla 91.

**Tabla 91:** Parámetros característicos de la curva de  $\eta$  vs.  $\sigma$ .

Form.	$\eta_0$ (Pa·s)	Rango de stress crítico (Pa)	Ajuste zona fluencia	
			$\ln\eta = \ln a - b \cdot \ln\sigma$	$r^2$
<b>F-109</b>	5061,3	22-42	$\ln\eta = 20,331 - 3,37262 \cdot \ln\sigma$	97,0215
<b>F-110</b>	2580,9	6-19	$\ln\eta = 16,2755 - 3,30433 \cdot \ln\sigma$	96,4808

Los valores de  $\eta_0$  experimentales son del mismo rango que los proporcionados por el ajuste de Cross (Tabla 89).

## Discusión

Los resultados de cada formulación se han representado en tres gráficas:  $\sigma$  vs.  $\dot{\gamma}$ ,  $\eta$  vs.  $\dot{\gamma}$  y  $\eta$  vs.  $\sigma$ . Para cada formulación, las tres son complementarias entre sí, nos aportan conocimientos diferentes y permiten confirmar los parámetros que en ocasiones son difíciles de concretar por un solo método.

La dependencia del flujo con respecto al tiempo (tixotropía y reopexia) no se ha podido cuantificar debido a las características del dispositivo utilizado (reómetro de esfuerzo controlado).

Los flujos se han ajustado a dos modelos: Cross y Casson. Referente al modelo de Casson, a pesar de prescindir de parte de los datos, los ajustes no son buenos desde un punto de vista estadístico. La modelización por Cross, intervienen todos los valores y el ajuste es óptimo.

Con el fin de comparar la influencia de los componentes de la formulación en su comportamiento reológicos se han seleccionado los siguientes parámetros:

- $\sigma_0$ : esfuerzo crítico estático. De la representación de  $\sigma$  vs.  $\dot{\gamma}$ . Obtenido experimentalmente (Tablas 32, 37, 42, 47, 52, 57, 62, 67, 72, 77, 82 y 87).
- $\eta$ : Obtenida desde las curvas de  $\eta$  vs.  $\sigma$  (Tablas 36, 41, 46, 51, 56, 61, 66, 71, 76, 81, 86 y 91).
- **b** Obtenida desde las curvas de  $\eta$  vs.  $\sigma$ . Por ajuste de la zona de fluencia (Tablas 36, 41, 46, 51, 56, 61, 66, 71, 76, 81, 86 y 91).
- $\gamma_c$  Obtenida desde la curva de  $\eta$  vs.  $\dot{\gamma}$ . Por ajustes a la ecuación de Cross (Tablas 34, 39, 44, 49, 54, 59, 64, 69, 74, 79, 84 y 89).
- **m** Obtenida desde la curva de  $\eta$  vs.  $\dot{\gamma}$ . Por ajustes a la ecuación de Cross (Tablas 34, 39, 44, 49, 54, 59, 64, 69, 74, 79, 84 y 89).

Los valores de los parámetros seleccionados para todas las formulaciones se encuentran en las tablas 92 y 93:

**Tabla 92:** Valores de esfuerzo umbral ( $\sigma_0$ ) y viscosidad inicial ( $\eta_0$ ) para todas las formulaciones.

Form.	$\sigma_0$ (Pa)	$\eta_0$ (Pa·s)	Form.	$\sigma_0$ (Pa)	$\eta_0$ (Pa·s)
<b>F-1</b>	47,68	2484,4	<b>F-101</b>	45,97	3594,0
<b>F-2</b>	29,56	3040,6	<b>F-102</b>	24,80	2130,9
<b>F-3</b>	50,22	4462,2	<b>F-103</b>	54,88	3960,6
<b>F-4</b>	32,29	3818,0	<b>F-104</b>	20,77	3301,2
<b>F-5</b>	46,06	4209,2	<b>F-105</b>	35,31	2642,8
<b>F-6</b>	29,56	3319,8	<b>F-106</b>	22,69	2055,7
<b>F-7</b>	65,45	5325,5	<b>F-107</b>	38,53	3444,4
<b>F-8</b>	27,09	1964,9	<b>F-108</b>	20,77	1324,0
<b>F-9</b>	38,53	3289,2	<b>F-109</b>	38,55	5061,3
<b>F-10</b>	29,57	3729,6	<b>F-110</b>	19,01	2580,9
<b>F-11</b>	59,92	4168,6			
<b>F-12</b>	20,79	3453,6			
<b>F-13</b>	60,03	4372,1			
<b>F-14</b>	27,09	3384,2			

**Tabla 93:** Valores velocidad de deformación crítica ( $\gamma_c$ ), m y b para todas las formulaciones.

Form.	$\gamma_c$ (s <sup>-1</sup> )	m	b	Form.	$\gamma_c$ (s <sup>-1</sup> )	m	b
<b>F-1</b>	0,03665	0,98	4,88292	<b>F-101</b>	0,02925	0,98	4,82899
<b>F-2</b>	0,01051	0,92	4,21561	<b>F-102</b>	0,00778	0,87	3,23503
<b>F-3</b>	0,01689	0,99	5,25706	<b>F-103</b>	0,0268	0,99	3,85119
<b>F-4</b>	0,01580	0,98	4,64812	<b>F-104</b>	0,01095	0,95	3,03368
<b>F-5</b>	0,01406	0,98	6,42185	<b>F-105</b>	0,01967	0,96	4,61977
<b>F-6</b>	0,01312	0,95	5,10232	<b>F-106</b>	0,01543	0,95	4,37521
<b>F-7</b>	0,01799	0,95	5,6749	<b>F-107</b>	0,01141	0,87	2,40401
<b>F-8</b>	0,00825	0,83	3,4965	<b>F-108</b>	0,01935	0,90	2,32325
<b>F-9</b>	0,01839	0,95	5,08048	<b>F-109</b>	0,01608	0,96	3,37262
<b>F-10</b>	0,01608	0,93	5,30459	<b>F-110</b>	0,00967	0,94	3,30433
<b>F-11</b>	0,0178	0,95	4,65325				
<b>F-12</b>	0,00838	0,89	3,47290				
<b>F-13</b>	0,02623	0,99	5,56881				
<b>F-14</b>	0,00973	0,90	3,99833				

### Flujo y dependencia con respecto al tiempo.

En todos los casos, tanto en excipientes como en medicamentos, se observa flujo plástico y dependencia con respecto al tiempo (Figuras 63, 66, 69, 72, 75, 78, 81, 84, 90, 93 y 96).

En el caso de los excipientes para las formulaciones al 5%, el tipo de dependencia es tixotrópica. En los excipientes para las formulaciones al 7%, en las cuales la cantidad de fase oleosa ha sufrido un leve incremento, predomina reopexia (F-104, F-106 y F110).

Cuando se adiciona lidocaína a las formulaciones la dependencia con respecto al tiempo siempre da lugar a fenómenos tixotrópicos.

### Viscosidad inicial ( $\eta_0$ )

Los valores de  $\eta_0$  para las distintas formulaciones estudiadas se analizan con respecto a la variación O/A, observando que no existe un patrón general de comportamiento (Figura 99).

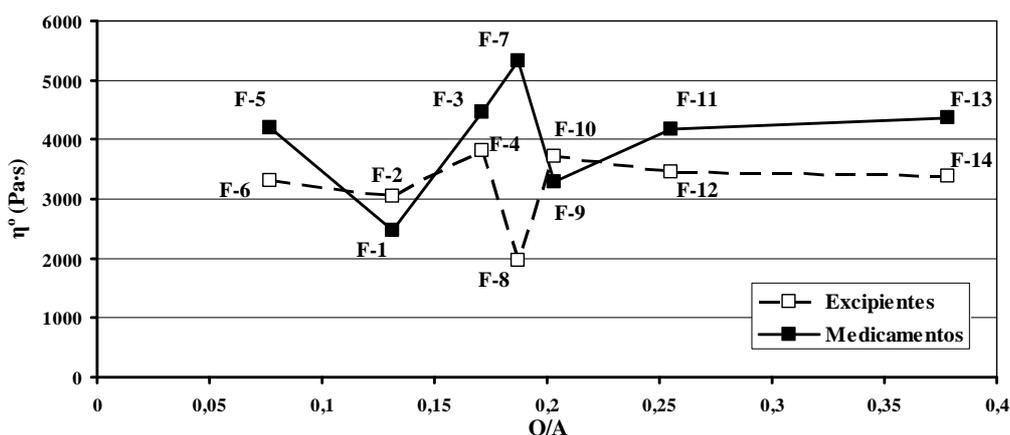


Figura 99: Valores de  $\eta_0$  respecto a la relación O/A de las formulaciones al 5%.

Esto nos hizo profundizar sobre las relaciones que se establecen entre los componentes que puede haber en la fase acuosa y fundamentalmente si el Tween<sup>®</sup> 80 podría tener algún efecto.

Según Barreiro-Iglesias y cols (2001, 2003a), para el Carbopol<sup>®</sup> 934NF observan interacciones entre el Tween<sup>®</sup> 80 y dicho polímero dependiendo del pH y de la concentración de Tween<sup>®</sup> 80. Cuando la concentración de tensioactivo se corresponde con la concentración de agregación crítica (cac: 0,005%) hasta la concentración micelar crítica (cmc: 0,01%) y a concentraciones altas de polímero, el tensioactivo actúa como puente entre las cadenas poliméricas lo que provoca una densificación de la estructura tridimensional y como consecuencia un aumento de la viscosidad de la formulación. Cuando la concentración de Tween<sup>®</sup> 80 excede la cmc, al hecho anterior se le suma la formación de agregados igual que micelas que provocan una disminución de la estructuración y como consecuencia un descenso de la viscosidad.

Estudios del mismo tipo se han llevado a cabo con Pemulen TR-2 en dispersión acuosa y Tween<sup>®</sup> 80 y concluyen que las interacciones entre el Tween<sup>®</sup> 80 y el polímero dependen de la naturaleza hidrofóbica del polímero, de la concentración de tensioactivo y tiene incidencias sobre las características reológicas de la formulación (Simovic y cols., 1999).

No existen estudios en emulsiones que reflejen la posible interacción entre el Pemulen<sup>®</sup> TR-1 y el Tween<sup>®</sup> 80, solo en el año 2008 refleja la bibliografía estudios en emulsiones en la que evidencian la interacción entre Pemulen<sup>®</sup> TR-1 y otro tensioactivo (Synperonic PE/L 101) comprobando que el segundo modifica la estructura de la emulsión e influye sobre el comportamiento reológico del preparado (Szücs y cols., 2008).

Para justificar nuestros resultados, nos basamos en los anteriores.

La discusión se lleva a cabo dividiendo los resultados en tres partes:

1. Formulaciones al 5% sin Tween<sup>®</sup> 80
2. Formulaciones al 5% con Tween<sup>®</sup> 80
3. Formulaciones al 7%:

1. Formulaciones al 5% sin Tween® 80:

En los excipientes (F-2, F-4, F-6 y F-10) apreciamos relación directa entre  $\eta^o$  y relación O/A. Todos ellos han sido neutralizados con TEA.

La incorporación de lidocaína al 5%, donde el neutralizante es el fármaco, hace que la  $\eta^o$  en cada uno de los medicamentos con respecto a su excipiente se comporte de manera distinta (Figura 100):

- aumenta en F-5 y F-3 lo que puede deberse a que la lidocaína neutraliza al Pemulen® y parece originar enlaces con el polímero más fuertes y mayor repulsión entre las cadenas. Como consecuencia aumenta  $\eta^o$
- disminuye en F-1 y F-9, lo que puede deberse a que la repulsión sea demasiado alta y produzca plegamientos en las cadenas de polímero. Como consecuencia disminuye  $\eta^o$ .

Esto va a depender del reparto de la lidocaína entre las dos fases que constituyen la formulación.

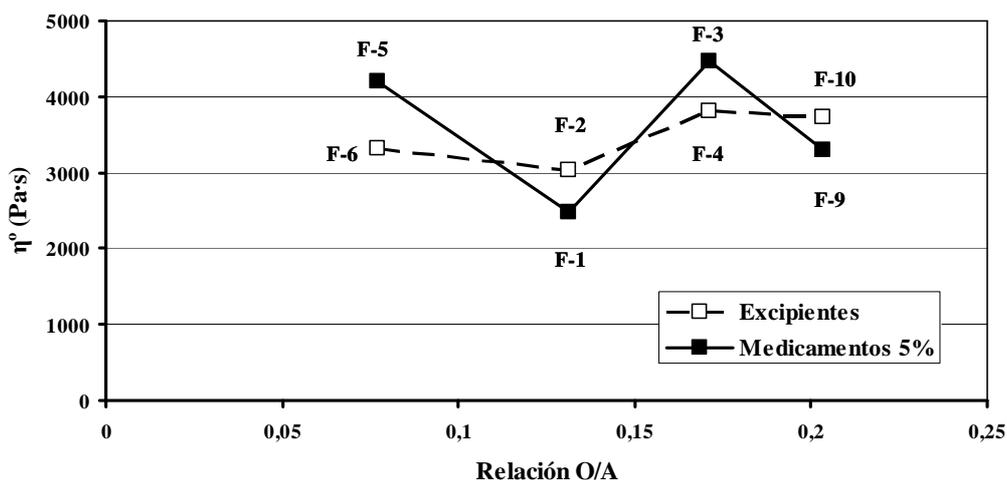
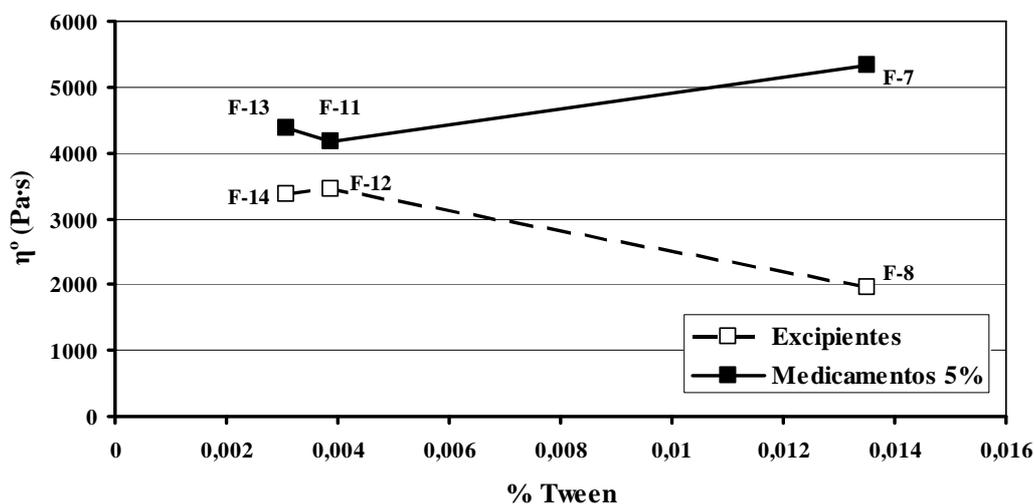


Figura 100: Valores de  $\eta^o$  respecto a la relación O/A de las formulaciones al 5% sin Tween® 80.

## 2. Formulaciones al 5% con Tween<sup>®</sup> 80:

El Tween<sup>®</sup> 80 aparece en concentraciones inferiores a cmc en las formulaciones F-11/F-12 y F-13/F-14 y superiores a cmc en la F-7/F-8.



**Figura 101:** Valores de  $\eta^\circ$  respecto al % Tween<sup>®</sup> 80 de las formulaciones al 5%.

En los preparados sin lidocaína (neutralizante la TEA) (Figura 101), se observa que:

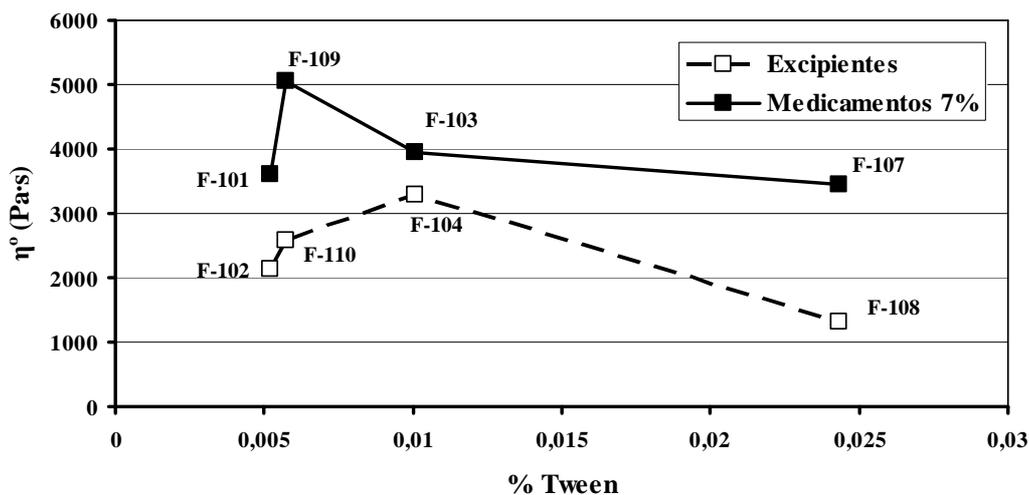
- Por debajo de la cmc, el Tween<sup>®</sup> 80 aumenta la  $\eta^\circ$ .
- Por encima de la cmc disminuye de manera importante el valor de  $\eta^\circ$ . El Tween<sup>®</sup> 80 parece disminuir la viscosidad inicial por unión a las cadenas de polímero y/o por la formación de micelas que puedan solubilizar las regiones entrecruzadas del polímero que puedan originar precipitaciones locales del polímero (Amsden, 1998).

En los preparados con lidocaína donde esta neutraliza parte del polímero siendo necesaria la adición de TEA para conseguir el pH 7 y que además van a contener Tween<sup>®</sup> 80, el valor de  $\eta^\circ$  aumenta con respecto a sus excipientes, este aumento depende de la concentración de Tween<sup>®</sup> 80. Concentraciones de tensioactivo superiores a la cmc

producen un gran aumento de la viscosidad, parece existir una potenciación de efectos entre el polímero, la lidocaína y el Tween® 80.

### 3. Formulaciones al 7%:

Se observa que la  $\eta^\circ$  de los excipientes y los medicamentos está relacionada con la concentración de Tween® 80 (Figura 102).



**Figura 102:** Valores de  $\eta^\circ$  respecto al % Tween® 80 de las formulaciones al 7%.

En el caso de los excipientes, la  $\eta^\circ$  aumenta con el aumento de la concentración de Tween® 80 hasta la cmc. A partir de dicha concentración, disminuye la viscosidad.

En el caso de los medicamentos, en todos los casos,  $\eta^\circ$  aumenta con respecto a sus respectivos excipientes. Cuando la concentración de Tween® 80 varía de 0 a concentraciones por debajo de la cmc  $\eta^\circ$  sufre gran aumento; en la cmc el aumento es menor y cuando esta cmc se supera,  $\eta^\circ$  aumenta aún más con respecto a su excipiente (F-107 frente a F-108).

Esto pone de nuevo en evidencia el efecto sinérgico del Tween® 80 -lidocaína-polímero.

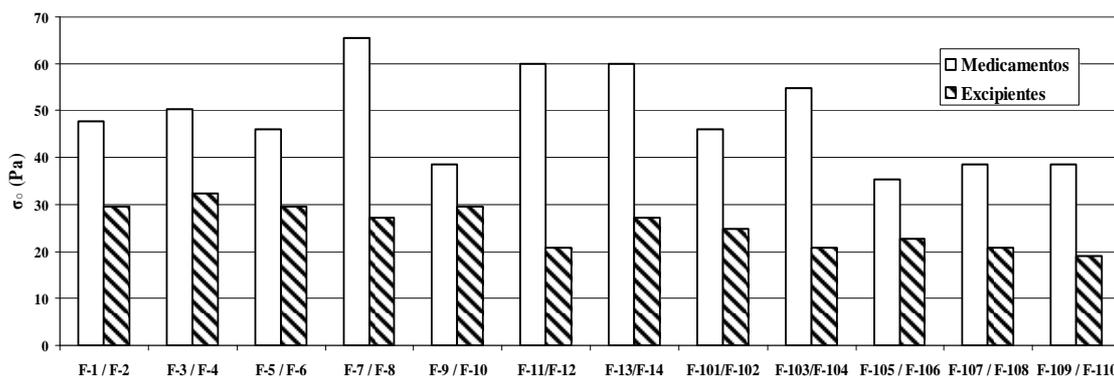
Este valor de  $\eta^\circ$ , se relaciona con las propiedades sensoriales de la crema, de tal manera que mientras mayor sea el valor de la viscosidad a bajos esfuerzos, mayor

*feeling* (Colo y cols., 2004). Según esto, de las formulaciones estudiadas, la que tendría un mejor *feeling* sería la F-7.

### Esfuerzo crítico ( $\sigma_c$ )

En el caso de los excipientes, el valor de  $\sigma_c$  entre las formulaciones correspondiente al 5%, aunque varía dependiendo del tipo de aceite, es similar. En las del 7% ocurre lo mismo. Si comparamos las del 5% con las del 7% en estas últimas el valor de  $\sigma_c$  disminuye ligeramente.

En el caso de los medicamentos (neutralizante lidocaína o lidocaína y TEA), con respecto a sus excipientes (neutralizante TEA)  $\sigma_c$  se incrementa, independientemente del tipo de fase oleosa. Demostrando la interacción entre el polímero y la lidocaína (Figura 103).



**Figura 103:** Valor de los esfuerzos umbrales críticos para todas las formulaciones.

En las preparaciones al 5%, el incremento del esfuerzo crítico ( $\Delta\sigma_c$ ) (Tablas 32, 37, 42, 47, 52, 57 y 62), con respecto a sus excipientes es aproximadamente de un 35%, las que incluyen tensioactivo superan ese incremento, hasta un 65% (F-7, F-11 y F-13). Nos permite deducir un efecto sinérgico en la interacción tensioactivo-lidocaína-polímero frente a la interacción lidocaína-polímero o tensioactivo-polímero (excipientes).

En las formulaciones al 7%, el incremento del esfuerzo crítico ( $\Delta\sigma_c$ ) (Tablas 67, 72, 77, 82 y 87) frente a su excipiente es de aproximadamente un 40%, hay que resaltar

que todas ellas incluyen Tween<sup>®</sup> 80, excepto la formulación F-105 en la que el incremento es de un 8%. Confirmando de nuevo la interacción entre lidocaína- Tween<sup>®</sup> 80 -polímero.

Según algunos autores (Pal, 1997; Ngee y cols., 2009) la magnitud del esfuerzo umbral depende de la robusted de las fuerzas atractivas que mantienen a las gotas unidas, que a su vez se relaciona con el tamaño de gota: a menor tamaño de gota existirán fuerzas más atractivas debido a la proximidad entre ellas. Nuestras formulaciones confirman esta hipótesis.

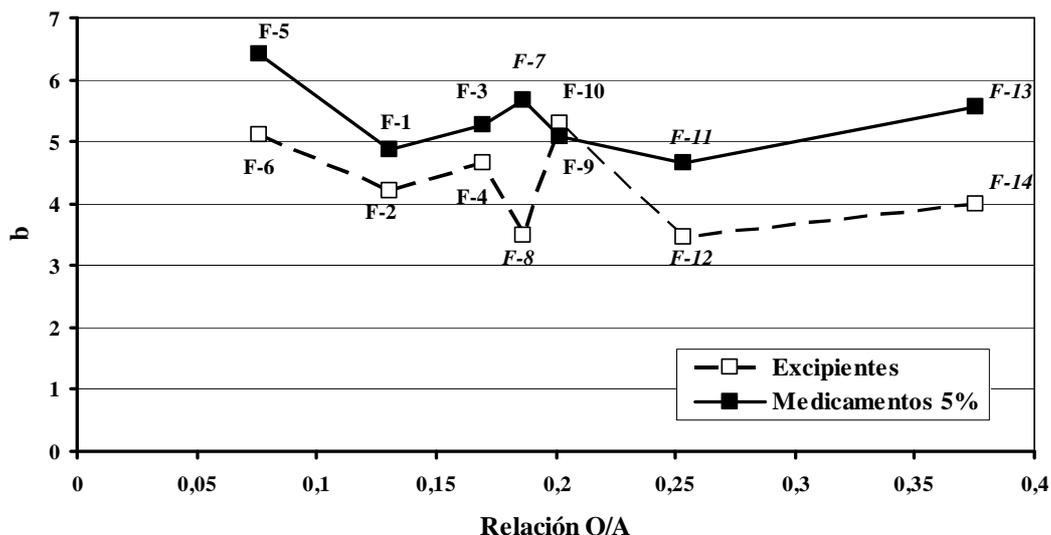
El valor del esfuerzo crítico está directamente relacionado con las propiedades sensoriales de la formulación, de tal manera que mientras más bajo sea su valor, más fácil será la extensión y menor el grosor de la capa que origina sobre la piel (Colo y cols., 2004). Atendiendo a este parámetro, podemos decir que de nuestras preparaciones con lidocaína, la que originaría mayor grosor sería la F-7 y la F-13, y las que menos la F-9 y la F-107.

### **Pendiente (b)**

El valor de la pendiente (b) se obtiene desde la curva de viscosidad-esfuerzo. Procede de la zona de flujo (superado el rango de esfuerzo umbral). Los valores que obtenemos son muy próximos entre sí, observando un ligero incremento en los preparados con lidocaína (Tabla 93).

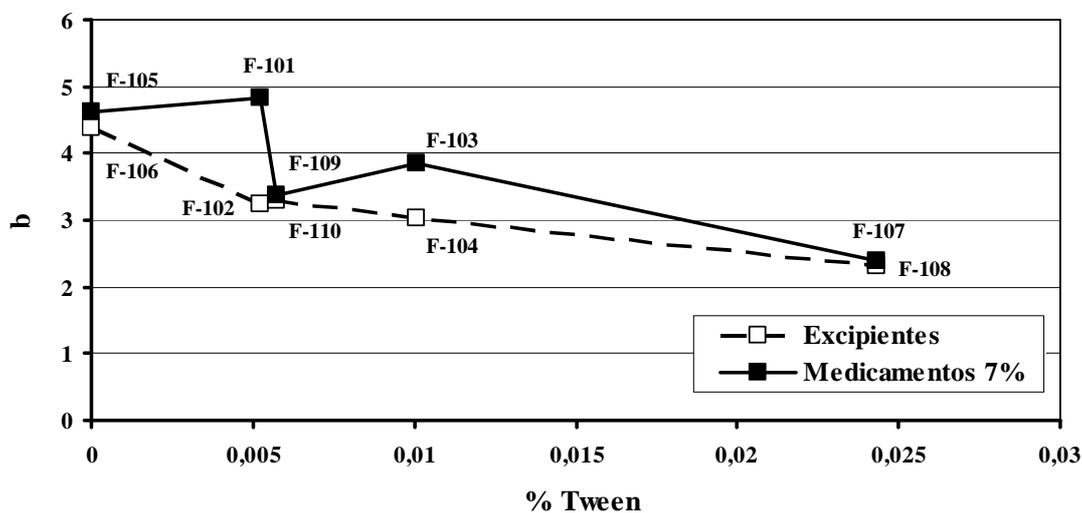
En los excipientes para lidocaína al 5% (neutralizados con TEA) existe una relación directa entre pendiente y relación aceite agua. La adición de Tween<sup>®</sup> 80 y la concentración de este disminuye el valor de b: a mayor concentración de tensioactivo, menor valor de b.

La adición de lidocaína siempre aumenta b, y este incremento es más acusado al aumentar la concentración de Tween<sup>®</sup> 80: F-7 frente a F8.



**Figura 104:** Valores de b respecto a la relación O/A de las formulaciones al 5%. En cursiva formulaciones con Tween® 80.

En las formulaciones al 7% (neutralizante lidocaína) el valor de b en los excipientes está estrechamente relacionado con la presencia de Tween® 80, a mayor concentración, menor valor de b. La lidocaína también aumenta el valor de b, pero menos que en el caso anterior.



**Figura 105:** Valores de b respecto al % Tween® 80 de las formulaciones al 7%.

De nuevo se confirma la interacción entre lidocaína-polímero y Tween® 80: la lidocaína hace que la viscosidad disminuya más rápidamente (valores más altos de b), mientras que el Tween® 80 causa el efecto contrario.

Según algunos autores (Tabilo-Munizaga y Barbosa-Canovas, 2005), la brusca disminución de la viscosidad superado el rango de estrés crítico, indica mayor uniformidad en la microestructura. Desde este punto de vista, la lidocaína aumentaría la uniformidad de la microestructura ya que los medicamentos presentan caídas más abruptas de la viscosidad que los excipientes. La formulación que mas uniformidad en su microestructura tendría es la 5 que es la que tiene menor relación aceite agua y carece de tensioactivo. La que posee una microestructura menos uniforme es la F-107 que posee la mayor cantidad de Tween<sup>®</sup> 80 (la más alejada a la cmc) y su relación aceite agua es de las más altas.

El valor de la pendiente se encuentra relacionado con la facilidad que presenta el preparado a ser extendido sobre la piel (una vez superado el esfuerzo umbral), de tal manera que podríamos decir que la lidocaína facilita la extensibilidad de la formulación sobre la piel. De todas las formulaciones, la más óptima teniendo en cuenta este aspecto, es la F-5.

### $\gamma_c$

Se obtiene de la ecuación de Cross. Su valor es la velocidad de deformación a la cual la muestra disminuye su viscosidad inicial a la mitad o la velocidad crítica (Mourtas y cols., 2009). La comparación entre excipientes (neutralizados con TEA) y medicamentos (neutralizados con el propio fármaco) y medicamentos al 5% y al 7% nos permite deducir que la presencia de Tween<sup>®</sup> 80 y lidocaína duplica (triplica en la F-101) este valor. En las formulaciones F-5 y F-105 que no incluyen Tween<sup>®</sup> 80 no se observa esta variación.

### $m$

Se corresponde con la pendiente de la curva y está relacionado con el comportamiento del fluido. En nuestro caso es ligeramente superior en las

formulaciones con lidocaína frente a las que no la contienen. En todos los caso son muy próximas entre sí y se aproximan a la unidad. Lo que nos indica que todas las formulaciones (independientemente del tipo de aceite, presencia o ausencia de lidocaína y/o Tween<sup>®</sup> 80) son fluidos con un comportamiento más próximo al de un sólido.

#### IV.4.8.2. Ensayos oscilométricos dinámicos

Los ensayos se han realizado en las condiciones recogidas en el capítulo de “Materiales y Métodos”. En esta parte del estudio reológico se han llevado a cabo dos ensayos distintos:

- **Barrido de esfuerzos:** Los valores obtenidos se representan en gráficas:  $G'$  y  $G''$  vs.  $\sigma$  (Figuras 106, 108, 110, 112, 114, 116, 118, 120, 122, 124, 126 y 128). En cada figura se incluye la representación gráfica correspondiente al medicamento y el excipiente de igual composición.

Se obtienen: la longitud de la zona viscoelástica lineal (ZVL) y el valor del módulo elástico medio ( $G'_{\text{medio}}$ ) en el rango en que es independiente del esfuerzo aplicado (Tablas 94, 96, 98, 100, 102, 104, 106, 108, 110, 112, 114 y 116).

- **Barrido de frecuencias:** Se realiza a un esfuerzo constante perteneciente a la ZVL. Los valores obtenidos se encuentran en las gráficas donde se representan  $G'$  y  $G''$  vs.  $f$  (Figuras 107, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127 y 129). En cada figura se incluye la representación gráfica correspondiente al medicamento y el excipiente de igual composición.

Se obtienen los valores del módulo elástico, módulo viscoso y ángulo de fase donde este último es mínimo ( $G'_{\text{min}}$ ,  $G''_{\text{min}}$  y  $\delta_{\text{min}}$ ) (Wu, 1989; Bengoechea y cols., 2008) y a una frecuencia de 4 Hz ( $G'$ ,  $G''$  y  $\delta$ ) y dependencia de  $G'$  con respecto a  $f$  (b) (Tablas 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107, 109, 111, 113, 115 y 117) por ajuste de los valores de  $G'$  (Anexo C.I.).

- F-1 y F-2 (Adipato di(2 etil-hexilo) + 5% Lidocaína)

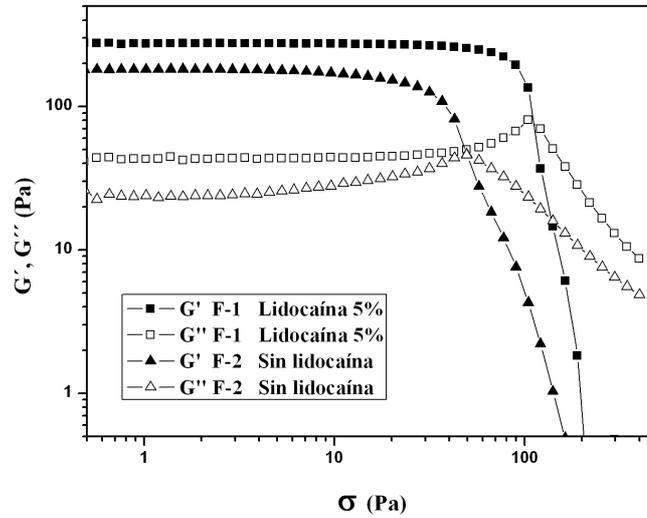


Figura 106: Barrido de esfuerzo a 1 Hz.

Tabla 94: Longitud de la zona viscoelástica lineal y valor medio de  $G'$ .

Formulación	ZVL (Pa)	$G'$ medio (Pa)
F-1	57,5	274,2
F-2	23,5	181,0

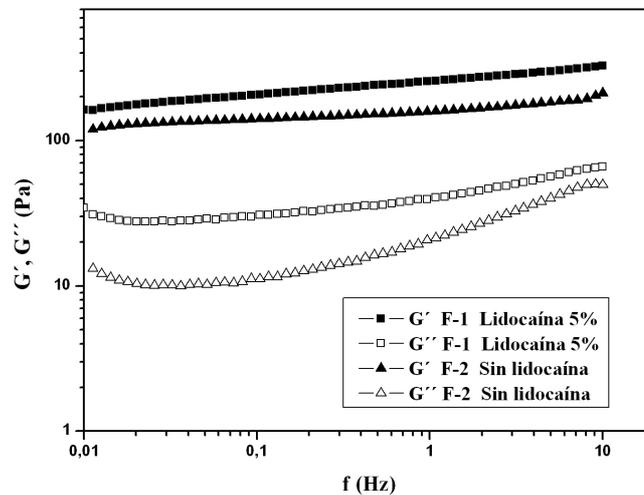


Figura 107: Barrido de frecuencias a 5 Pa.

Tabla 95:  $b$  = valor de la pendiente en  $G'$ , valores puntuales de  $G'$ ,  $G''$  y  $\delta$  a distintas frecuencias.

Form.	b	<sup>(a)</sup> f = 0,02-0,05 Hz			f = 4 Hz		
		$G'_{\min}$ (Pa)	$G''_{\min}$ (Pa)	$\delta_{\min}$ (°)	$G'$ (Pa)	$G''$ (Pa)	$\delta$ (°)
F-1	0,0968	187,9	27,7	8,5	292,1	52,9	10,3
F-2	0,0646	134,4	10,0	4,2	178,5	36,1	11,4

<sup>(a)</sup> f=intervalo de frecuencias donde  $\delta$  alcanza su valor mínimo

- F-3 y F-4 (2-octil dodecanol + 5% Lidocaína)

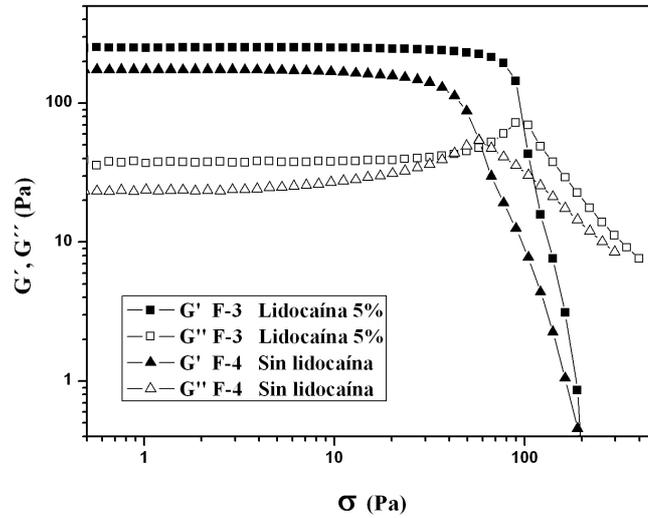


Figura 108: Barrido de esfuerzo a 1 Hz.

Tabla 96: Longitud de la zona viscoelástica lineal y valor medio de  $G'$ .

Formulación	ZVL (Pa)	$G'$ medio (Pa)
F-3	49,5	251,7
F-4	27,3	174,0

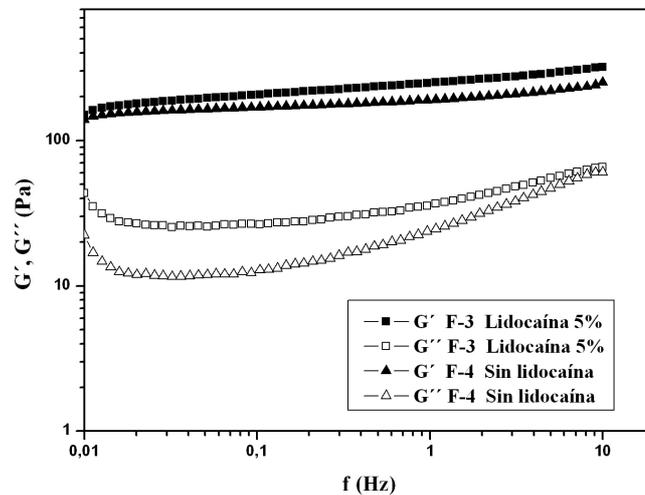


Figura 109: Barrido de frecuencias a 5 Pa.

Tabla 97:  $b$ = valor de la pendiente en  $G'$ , valores puntuales de  $G'$ ,  $G''$  y  $\delta$  a distintas frecuencias.

Form.	b	<sup>(a)</sup> $f = 0,02-0,05$ Hz			$f = 4$ Hz		
		$G'_{\min}$ (Pa)	$G''_{\min}$ (Pa)	$\delta_{\min}$ (°)	$G'$ (Pa)	$G''$ (Pa)	$\delta$ (°)
F-3	0,0906	187,8	25,3	7,7	282,9	51,1	10,2
F-4	0,0636	161,0	11,5	4,1	213,7	42,3	11,2

<sup>(a)</sup>  $f$ =intervalo de frecuencias donde  $\delta$  alcanza su valor mínimo

• F-5 y F-6 (Adipato de dibutilo + 5% Lidocaína)

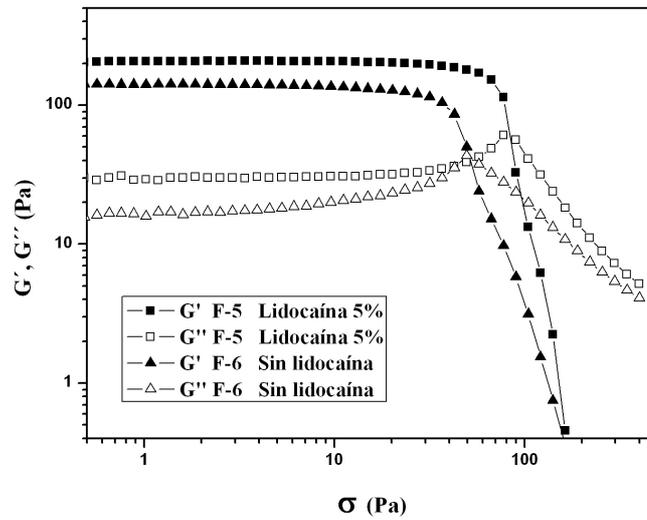


Figura 110: Barrido de esfuerzo a 1 Hz.

Tabla 98: Longitud de la zona viscoelástica lineal y valor medio de G'.

Formulación	ZVL (Pa)	G' medio (Pa)
F-5	42,7	207,3
F-6	27,3	141,2

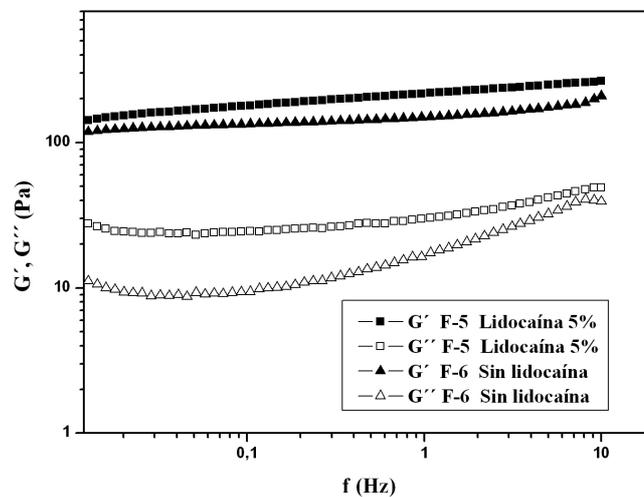


Figura 111: Barrido de frecuencias a 5 Pa.

Tabla 99: b= valor de la pendiente en G', valores puntuales de G', G'' y delta a distintas frecuencias.

Form.	b	<sup>(a)</sup> f = 0,02-0,05 Hz			f = 4 Hz		
		G' min (Pa)	G'' min (Pa)	delta min (°)	G' (Pa)	G'' (Pa)	delta (°)
F-5	0,0896	169,1	23,1	7,8	243,8	38,9	9,1
F-6	0,0644	129,7	8,7	3,8	168,3	29,0	9,8

<sup>(a)</sup> f=intervalo de frecuencias donde delta alcanza su valor mínimo

- F-7 y F-8 (Miristato de isopropilo + 5% Lidocaína)

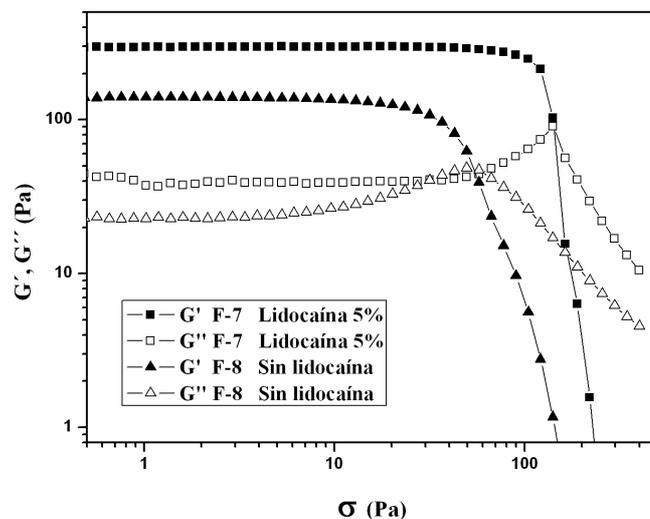


Figura 112: Barrido de esfuerzo a 1 Hz.

Tabla 100: Longitud de la zona viscoelástica lineal y valor medio de  $G'$ .

Formulación	ZVL (Pa)	$G'$ medio (Pa)
F-7	66,7	297,8
F-8	23,5	139,8

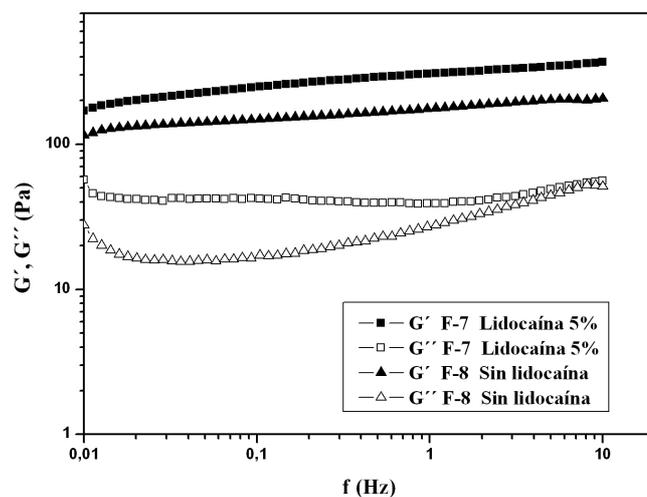


Figura 113: Barrido de frecuencias a 5 Pa.

Tabla 101: b= valor de la pendiente en  $G'$ , valores puntuales de  $G'$ ,  $G''$  y  $\delta$  a distintas frecuencias.

Form.	b	<sup>(a)</sup> f = 0,02-0,05 Hz			f = 4 Hz		
		$G'_{\min}$ (Pa)	$G''_{\min}$ (Pa)	$\delta_{\min}$ (°)	$G'$ (Pa)	$G''$ (Pa)	$\delta$ (°)
F-7	0,0991	312,8 *	39,1 *	7,3 *	337,5	46,0	7,8
F-8	0,0763	138,9	15,5	6,4	198,3	40,9	11,7

<sup>(a)</sup> f=intervalo de frecuencias donde  $\delta$  alcanza su valor mínimo

\* f= 1,2 Hz

- F-9 y F-10 (Triglicéridos caprílicos/cápricos + 5% Lidocaína)

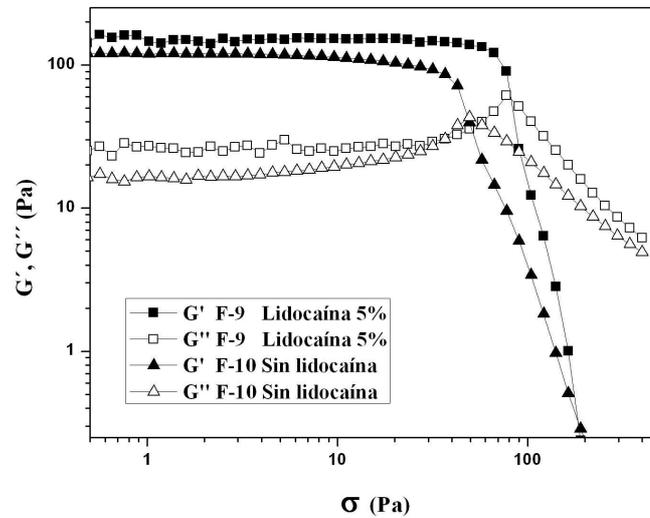


Figura 114: Barrido de esfuerzo a 1 Hz.

Tabla 102: Longitud de la zona viscoelástica lineal y valor medio de G'.

Formulación	ZVL (Pa)	G' medio (Pa)
F-9	36,7	151,8
F-10	27,3	119,6

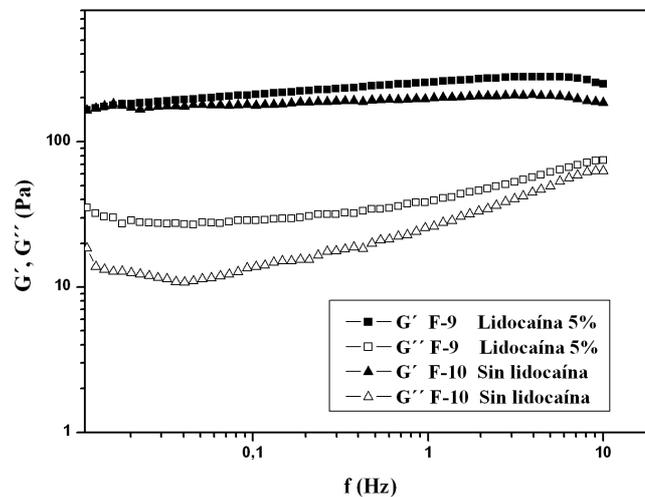


Figura 115: Barrido de frecuencias a 5 Pa.

Tabla 103: b= valor de la pendiente en G', valores puntuales de G', G'' y delta a distintas frecuencias.

Form.	b	<sup>(a)</sup> f = 0,02-0,05 Hz			f = 4 Hz		
		G' min (Pa)	G'' min (Pa)	delta min (°)	G' (Pa)	G'' (Pa)	delta (°)
F-9	0,0763	196,4	26,9	7,8	279,6	56,7	11,5
F-10	0,0311	174,1	10,8	4,1	209,4	44,8	12,1

<sup>(a)</sup> f=intervalo de frecuencias donde delta alcanza su valor mínimo

- F-11 y F-12 (Laurato de hexilo + 5% Lidocaína)

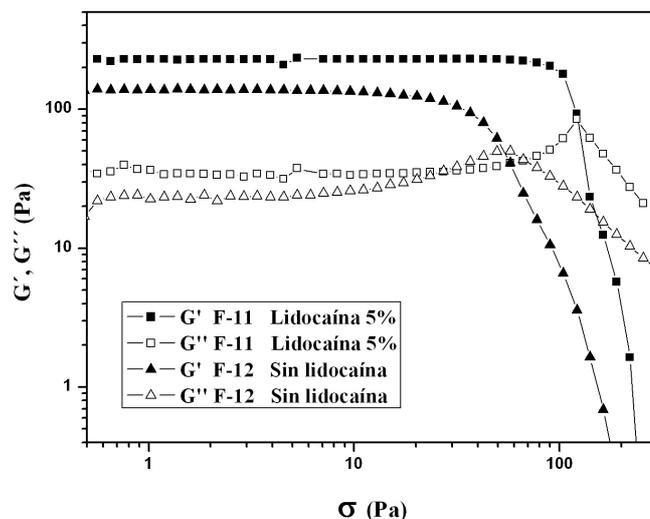


Figura 116: Barrido de esfuerzo a 1 Hz.

Tabla 104: Longitud de la zona viscoelástica lineal y valor medio de  $G'$ .

Formulación	ZVL (Pa)	$G'$ medio (Pa)
F-11	66,7	227,8
F-12	23,5	138,0

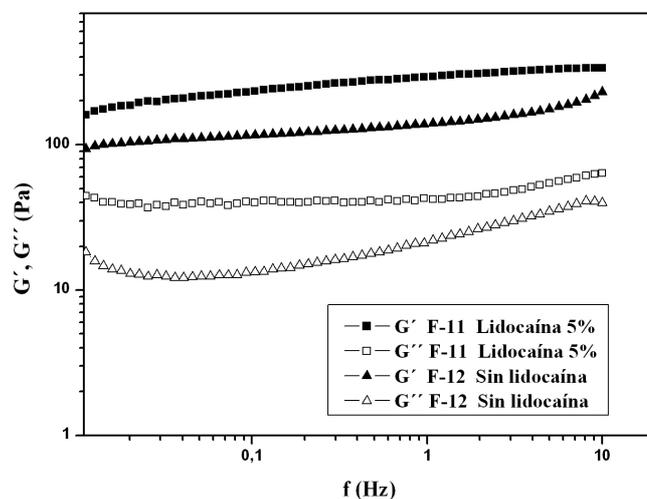


Figura 117: Barrido de frecuencias a 5 Pa.

Tabla 105:  $b$ = valor de la pendiente en  $G'$ , valores puntuales de  $G'$ ,  $G''$  y  $\delta$  a distintas frecuencias.

Form.	$b$	<sup>(a)</sup> $f = 0,02-0,05$ Hz			$f = 4$ Hz		
		$G'_{\min}$ (Pa)	$G''_{\min}$ (Pa)	$\delta_{\min}$ (°)	$G'$ (Pa)	$G''$ (Pa)	$\delta$ (°)
F-11	0,1047	297,3*	42,2*	8,1*	323,8	51,0	9,0
F-12	0,1015	108,9	12,1	6,4	166,5	32,3	11,0

<sup>(a)</sup>  $f$ =intervalo de frecuencias donde  $\delta$  alcanza su valor mínimo

\*  $f= 1,2$  Hz

- F-13 y F-14 (Adipato de di(tri polietilenglicol éter mirístico)+ 5% Lidocaína)

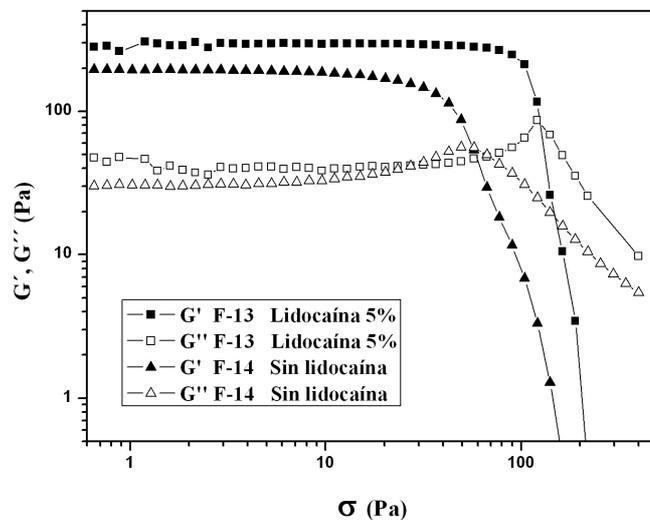


Figura 118: Barrido de esfuerzo a 1 Hz.

Tabla 106: Longitud de la zona viscoelástica lineal y valor medio de G'.

Formulación	ZVL (Pa)	G' medio (Pa)
F-13	57,5	294,5
F-14	20,2	193,5

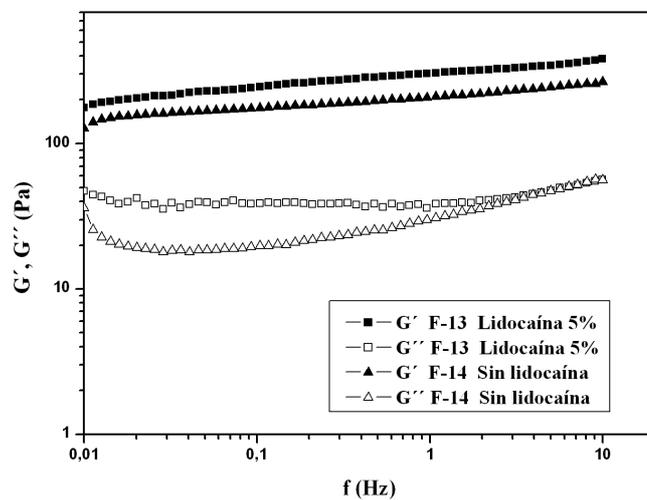


Figura 119: Barrido de frecuencias a 5 Pa.

Tabla 107: b= valor de la pendiente en G', valores puntuales de G', G'' y delta a distintas frecuencias.

Form.	b	<sup>(a)</sup> f = 0,02-0,05 Hz			f = 4 Hz		
		G' min (Pa)	G'' min (Pa)	delta min (°)	G' (Pa)	G'' (Pa)	delta (°)
F-13	0,0977	308,6*	38,7*	7,2*	337,5	45,1	7,6
F-14	0,0833	161,0	18,0	6,4	237,6	44,3	10,6

<sup>(a)</sup> f=intervalo de frecuencias donde delta alcanza su valor mínimo

\* f= 1,2 Hz

- F-101 y F-102 (Adipato di(2 etil-hexilo)+ 7% Lidocaína)

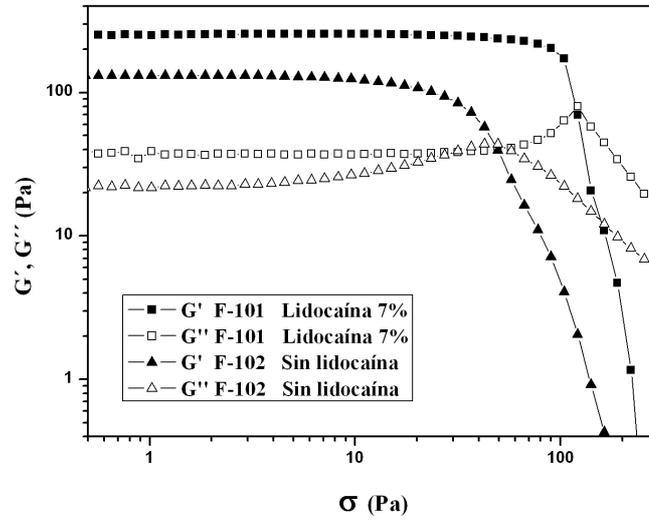


Figura 120: Barrido de esfuerzo a 1 Hz.

Tabla 108: Longitud de la zona viscoelástica lineal y valor medio de  $G'$ .

Formulación	ZVL (Pa)	$G'$ medio (Pa)
F-101	49,5	253,4
F-102	20,2	130,9

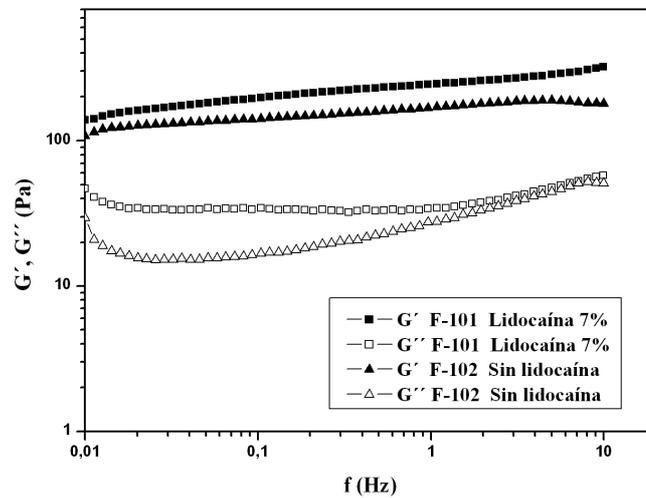


Figura 121: Barrido de frecuencias a 5 Pa.

Tabla 109:  $b$ = valor de la pendiente en  $G'$ , valores puntuales de  $G'$ ,  $G''$  y  $\delta$  a distintas frecuencias.

Form.	$b$	<sup>(a)</sup> $f = 0,02-0,05$ Hz			$f = 4$ Hz		
		$G'_{min}$ (Pa)	$G''_{min}$ (Pa)	$\delta_{min}$ (°)	$G'$ (Pa)	$G''$ (Pa)	$\delta$ (°)
F-101	0,1059	247,0*	34,5*	7,9*	275,7	44,6	9,2
F-102	0,0721	129,2	15,1	6,7	188,2	41,5	12,4

<sup>(a)</sup>  $f$ =intervalo de frecuencias donde  $\delta$  alcanza su valor mínimo

\*  $f = 1,2$  Hz

• F-103 y F-104 (2-octil dodecanol + 7% Lidocaína)

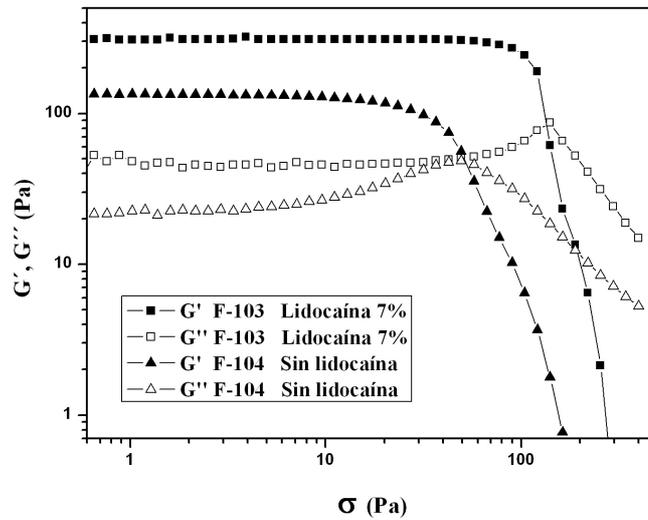


Figura 122: Barrido de esfuerzo a 1 Hz.

Tabla 110: Longitud de la zona viscoelástica lineal y valor medio de  $G'$ .

Formulación	ZVL (Pa)	$G'$ medio (Pa)
F-103	57,5	310,6
F-104	17,4	134,0

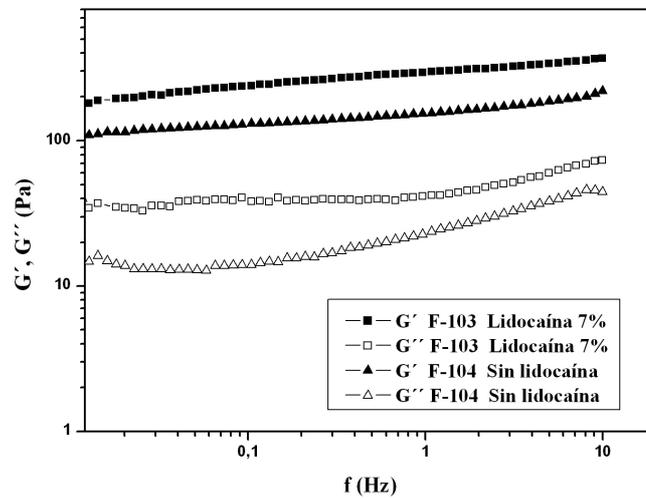


Figura 123: Barrido de frecuencias a 5 Pa.

Tabla 111:  $b$ = valor de la pendiente en  $G'$ , valores puntuales de  $G'$ ,  $G''$  y  $\delta$  a distintas frecuencias.

Form.	b	<sup>(a)</sup> $f = 0,02-0,05$ Hz			$f = 4$ Hz		
		$G'_{min}$ (Pa)	$G''_{min}$ (Pa)	$\delta_{min}$ (°)	$G'$ (Pa)	$G''$ (Pa)	$\delta$ (°)
F-103	0,1036	299,7*	42,2*	8,0*	330,9	55,8	9,6
F-104	0,0897	124,5	12,8	5,9	179,3	35,4	11,2

<sup>(a)</sup>  $f$ =intervalo de frecuencias donde  $\delta$  alcanza su valor mínimo

\*  $f = 1,2$  Hz

• F-105 y F-106 (Adipato de dibutilo + 7% Lidocaína)

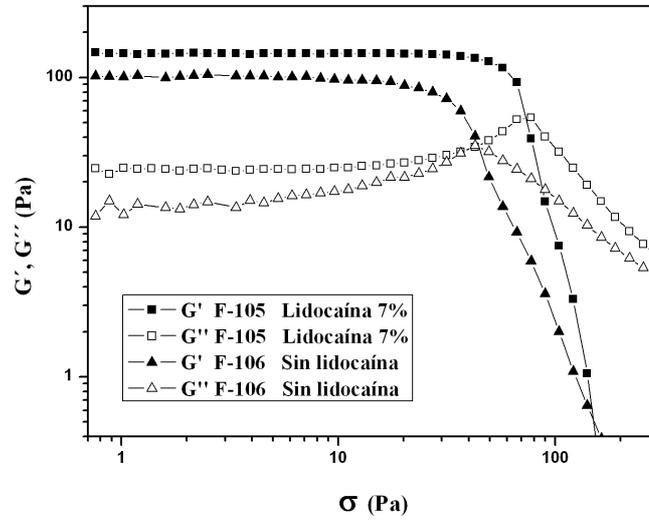


Figura 124: Barrido de esfuerzo a 1 Hz.

Tabla 112: Longitud de la zona viscoelástica lineal y valor medio de  $G'$ .

Formulación	ZVL (Pa)	$G'$ medio (Pa)
F-105	36,7	144,4
F-106	20,2	102,0

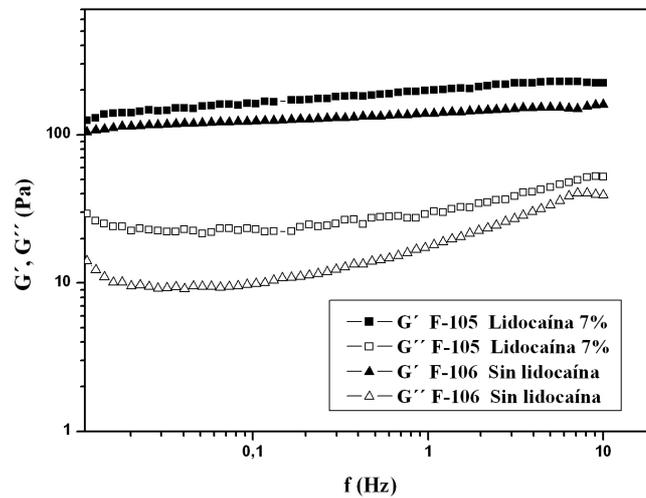


Figura 125: Barrido de frecuencias a 5 Pa.

Tabla 113:  $b$ = valor de la pendiente en  $G'$ , valores puntuales de  $G'$ ,  $G''$  y  $\delta$  a distintas frecuencias.

Form.	b	<sup>(a)</sup> $f = 0,02-0,05$ Hz			$f = 4$ Hz		
		$G'_{\min}$ (Pa)	$G''_{\min}$ (Pa)	$\delta_{\min}$ (°)	$G'$ (Pa)	$G''$ (Pa)	$\delta$ (°)
F-105	0,0862	155,4	21,4	8,9	224,1	41,2	10,4
F-106	0,0564	118,3	9,1	4,4	152,0	30,4	11,3

<sup>(a)</sup>  $f$ =intervalo de frecuencias donde  $\delta$  alcanza su valor mínimo

• F-107 y F-108 (Miristato de isopropilo + 7% Lidocaína)

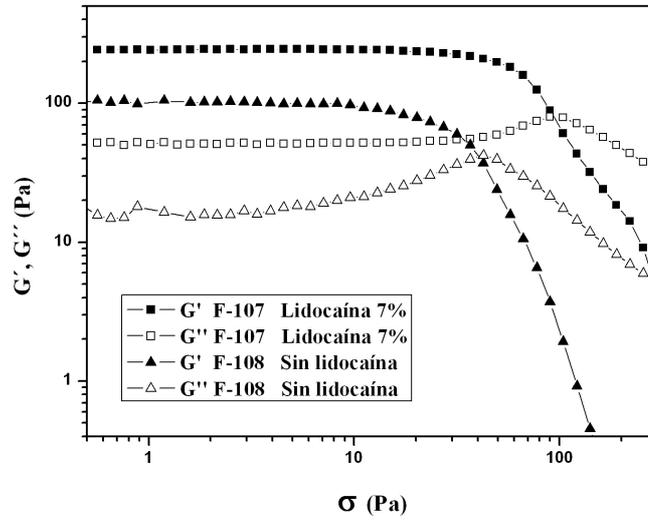


Figura 126: Barrido de esfuerzo a 1 Hz.

Tabla 114: Longitud de la zona viscoelástica lineal y valor medio de G'.

Formulación	ZVL (Pa)	G' medio (Pa)
F-107	31,6	243,1
F-108	17,4	103,2

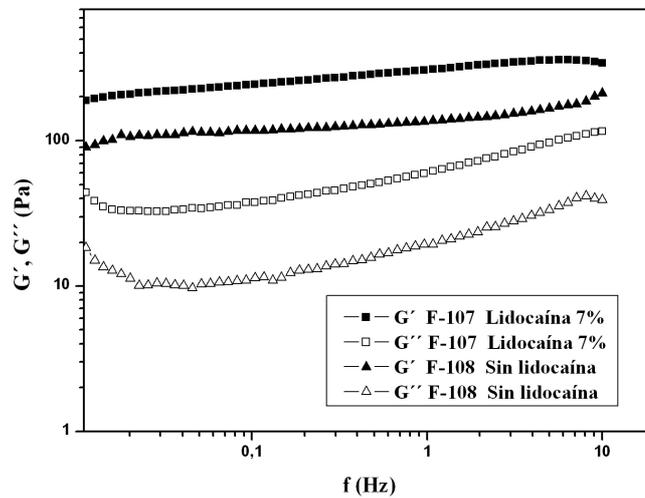


Figura 127: Barrido de frecuencias a 5 Pa.

Tabla 115: b= valor de la pendiente en G', valores puntuales de G', G'' y δ a distintas frecuencias.

Form.	b	<sup>(a)</sup> f = 0,02-0,05 Hz			f = 4 Hz		
		G' min (Pa)	G'' min (Pa)	δ min (°)	G' (Pa)	G'' (Pa)	δ (°)
F-107	0,0976	216,3	32,5	8,5	352,6	90,4	14,4
F-108	0,0889	115,2	9,7	4,7	159,3	30,6	10,9

<sup>(a)</sup> f=intervalo de frecuencias donde δ alcanza su valor mínimo

• F-109 y F-110 (Triglicéridos caprílicos/cápricos + 7% Lidocaína)

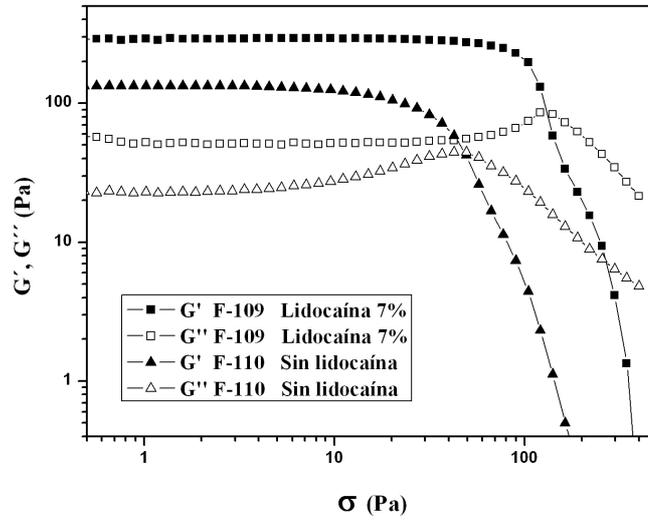


Figura 128: Barrido de esfuerzo a 1 Hz.

Tabla 116: Longitud de la zona viscoelástica lineal y valor medio de  $G'$ .

Formulación	ZVL (Pa)	$G'$ medio (Pa)
F-109	42,7	291,8
F-110	17,4	133,4

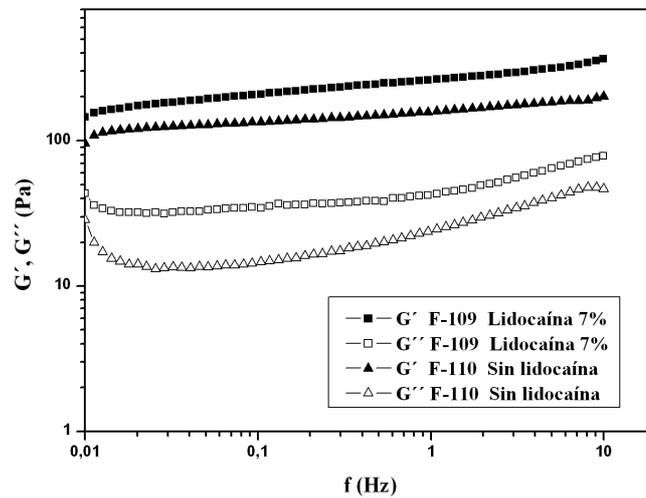


Figura 129: Barrido de frecuencias a 5 Pa.

Tabla 117: b= valor de la pendiente en  $G'$ , valores puntuales de  $G'$ ,  $G''$  y  $\delta$  a distintas frecuencias.

Form.	b	<sup>(a)</sup> f = 0,02-0,05 Hz			f = 4 Hz		
		$G'_{min}$ (Pa)	$G''_{min}$ (Pa)	$\delta_{min}$ (°)	$G'$ (Pa)	$G''$ (Pa)	$\delta$ (°)
F-109	0,1115	266,6*	44,3*	9,4*	303,7	59,8	11,1
F-110	0,0798	123,2	13,1	6,1	180,5	37,4	11,7

<sup>(a)</sup> f=intervalo de frecuencias donde  $\delta$  alcanza su valor mínimo

\* f= 1,2 Hz

## **Discusión.**

Los ensayos viscoelásticos proporcionaran información sobre las propiedades estructurales de los sistemas, es decir, las interacciones íter-moleculares e íter-particulares que se dan en la formulación (Martin, 1993). En nuestro caso son emulsiones-geles (de fase externa acuosa). Según algunos autores en este tipo de preparaciones el comportamiento de la muestra se debe fundamentalmente al grado de estructuración de la fase continua aunque Ngee y cols. (2009) entre otros, los relacionan además con otros parámetros como el grado de dispersión del tamaño de partícula.

En los ensayos anteriores se ha puesto en evidencia la interacción entre polímero-lidocaína, polímero- Tween<sup>®</sup> 80 y polímero-lidocaína- Tween<sup>®</sup> 80, especialmente evidente en el tamaño de gota y en algunos parámetros que caracterizan el flujo.

Con el fin de comparar la influencia de los diferentes componentes en los parámetros reológicos se han seleccionado los siguientes:

- Barrido de esfuerzos: longitud de la zona viscoelástica lineal (ZVL) (Tabla 118).
- Barrido de frecuencias:  $\delta_{\min}$  (Tabla 119) y dependencia de  $G'$  con respecto a la frecuencia o pendiente (b) y  $G'_{\min}$  (Tabla 120).

**Tabla 118:** Longitud de la ZVL y el valor de  $G'$  medio en el barrido de esfuerzos para cada formulación.

<b>Form.</b>	<b>ZVL (Pa)</b>	<b><math>G'</math> medio (Pa)</b>	<b>Form.</b>	<b>ZVL (Pa)</b>	<b><math>G'</math> medio (Pa)</b>
<b>F-1</b>	57,5	274,2	<b>F-101</b>	49,5	253,4
<b>F-2</b>	23,5	181,0	<b>F-102</b>	20,2	130,9
<b>F-3</b>	49,5	251,7	<b>F-103</b>	57,5	310,6
<b>F-4</b>	27,3	174,0	<b>F-104</b>	17,4	134,0
<b>F-5</b>	42,7	207,3	<b>F-105</b>	36,7	144,4
<b>F-6</b>	27,3	141,2	<b>F-106</b>	20,2	102,0
<b>F-7</b>	66,7	297,8	<b>F-107</b>	31,6	243,1
<b>F-8</b>	23,5	139,8	<b>F-108</b>	17,4	103,2
<b>F-9</b>	36,7	151,8	<b>F-109</b>	42,7	291,8
<b>F-10</b>	27,3	119,6	<b>F-110</b>	17,4	133,4
<b>F-11</b>	66,7	227,8			
<b>F-12</b>	23,5	138,0			
<b>F-13</b>	57,5	294,5			
<b>F-14</b>	20,2	193,5			

**Tabla 119:** Ángulo de fase mínimo y a 4 Hz de frecuencia para cada formulación.

<b>Form.</b>	<b><math>\delta_{\min}</math></b>	<b><math>\delta_{4\text{Hz}}</math></b>	<b>Form.</b>	<b><math>\delta_{\min}</math></b>	<b><math>\delta_{4\text{Hz}}</math></b>
<b>F-1</b>	8,5	10,3	<b>F-101</b>	7,9	9,2
<b>F-2</b>	4,2	11,4	<b>F-102</b>	6,7	12,4
<b>F-3</b>	7,7	10,2	<b>F-103</b>	8,0	9,6
<b>F-4</b>	4,1	11,2	<b>F-104</b>	5,9	11,2
<b>F-5</b>	7,8	9,1	<b>F-105</b>	8,9	10,4
<b>F-6</b>	3,8	9,8	<b>F-106</b>	4,4	11,3
<b>F-7</b>	7,3	7,8	<b>F-107</b>	8,5	14,4
<b>F-8</b>	6,4	11,7	<b>F-108</b>	4,7	10,9
<b>F-9</b>	7,8	11,5	<b>F-109</b>	9,4	11,1
<b>F-10</b>	4,1	12,1	<b>F-110</b>	6,1	11,7
<b>F-11</b>	8,1	9,0			
<b>F-12</b>	6,4	11,0			
<b>F-13</b>	7,2	7,6			
<b>F-14</b>	6,4	10,6			

**Tabla 120:** Módulo elástico en el mínimo y pendiente del mismo en el barrido de frecuencias para cada formulación

<b>Form.</b>	<b>G' min (Pa)</b>	<b>b</b>	<b>Form.</b>	<b>G' min (Pa)</b>	<b>b</b>
<b>F-1</b>	187,9	0,0968	<b>F-101</b>	247,0	0,1059
<b>F-2</b>	134,4	0,0646	<b>F-102</b>	129,2	0,0721
<b>F-3</b>	187,8	0,0906	<b>F-103</b>	299,7	0,1036
<b>F-4</b>	161,0	0,0636	<b>F-104</b>	124,5	0,0897
<b>F-5</b>	169,1	0,0896	<b>F-105</b>	155,4	0,0862
<b>F-6</b>	129,7	0,0644	<b>F-106</b>	118,3	0,0564
<b>F-7</b>	312,8	0,0991	<b>F-107</b>	216,3	0,0976
<b>F-8</b>	138,9	0,0763	<b>F-108</b>	115,2	0,0889
<b>F-9</b>	196,4	0,0763	<b>F-109</b>	266,6	0,1115
<b>F-10</b>	174,1	0,0311	<b>F-110</b>	123,2	0,0798
<b>F-11</b>	297,3	0,1047			
<b>F-12</b>	108,9	0,1015			
<b>F-13</b>	308,6	0,0977			
<b>F-14</b>	161,0	0,0833			

### Barrido de esfuerzos

A todas las muestras se les sometió en un principio a un barrido de esfuerzos con el fin de determinar la ZVL.

En todos los casos, tanto en excipientes como en medicamentos, G' es mayor que G''. La salida de la zona viscoelástica lineal se caracteriza por la disminución de G' y un ligero aumento de G'' para terminar disminuyendo bruscamente (Figuras 106, 108, 110, 112, 114, 116, 118, 120, 122, 124, 126 y 128).

El final de la ZVL se corresponde con el esfuerzo umbral dinámico ( $\lambda_o$ ) que es del mismo orden de magnitud que el esfuerzo crítico estático determinado en viscosimetría (Tabla 92).

La longitud de la ZVL en todos los casos es mayor en los medicamentos que en sus excipientes. Según Pal (2006) y Ngee y cols. (2009), la longitud de la ZVL se encuentra relacionada con el grado de dispersión es decir, con la homogeneidad de la emulsión: a mayor longitud, mayor homogeneidad.

Los datos de las muestras relativos a la ZVL se corresponden con los de los rangos determinados en el ensayo de tamaño de gota: en todos los casos los rangos de tamaño eran mayores en los excipientes y se corresponden con longitudes de ZVL más cortas. Esta relación también se cumple en los medicamentos formulados al 5%: F-7, F-11 y F-13 cuyo rango de tamaño de gota era el menor (5) y presentan la ZVL más larga. Todos ellos contienen Tween<sup>®</sup> 80 en su formulación, con lo que se vuelve a demostrar la importancia de la interacción polímero-tensioactivo-lidocaína.

La única formulación que se sale de la norma es la F-107, donde se duplica la concentración micelar crítica (cmc) del tensioactivo, que siendo la que menor tamaño de gota presenta, muestra la longitud de la ZVL mas corta, del mismo orden de magnitud de la F-105, que no posee Tween<sup>®</sup> 80 y presenta un mayor tamaño de gota.

### **Barrido de frecuencias**

Para todas las formulaciones y dentro del intervalo de frecuencias analizado que incluye tres décadas (0,01-10 Hz), se observa que  $G'$  siempre es mayor que  $G''$  (Figuras 107, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127 y 129), espectro característico de la “zona Plateau” de un gel verdadero (Tadros, 1992; Niraula y cols., 2004; Ngee y cols., 2009). Son geles débiles: la red tridimensional se debe a la repulsión entre las cadenas de polímero al ser neutralizadas. En el excipiente el neutralizante es TEA y en los medicamentos lidocaína o lidocaína y TEA. Cuando el módulo elástico ( $G'$ ) es mayor que el módulo viscoso ( $G''$ ), nos indica que en las formulaciones va a prevalecer el comportamiento elástico igual que un sólido sobre el comportamiento viscoso igual que un líquido (Niraula y cols., 2004; Ngee y cols., 2009).

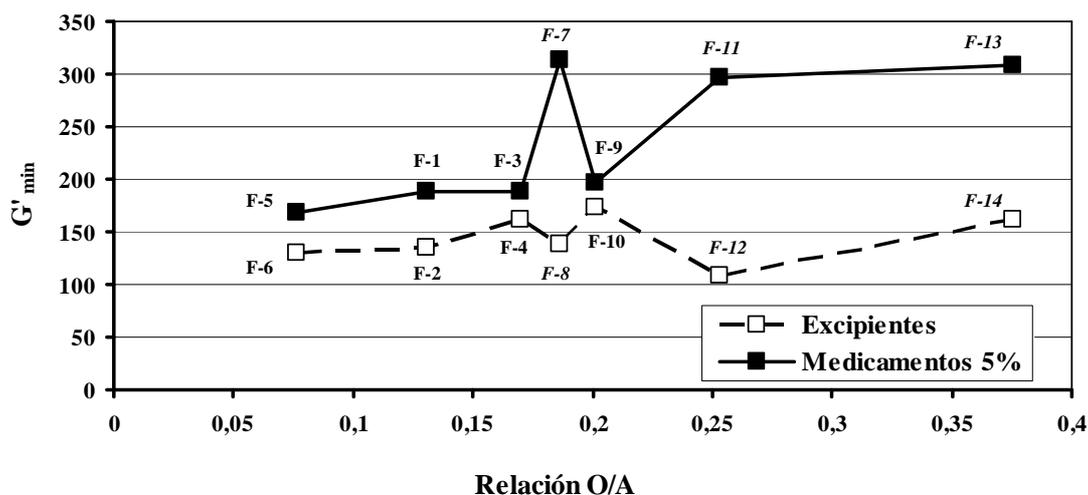
Los ángulos de fase ( $\delta$ ) que obtenemos en todas ellas son muy bajos (Tabla 119). Algunos autores (Ngee y cols., 2009) relacionan este bajo valor de ángulo con un mayor

grado de estructuración de la emulsión, y como consecuencia mayor estabilidad en el tiempo (almacenamiento).

Existe cierta dependencia de  $G'$  con respecto a la frecuencia ( $b$ ) (Tabla 120) Aunque es pequeña, es menor en el caso de los excipientes que en el de los medicamentos. Debido a esta dependencia, es difícil utilizar como referencia los valores de los módulos a 4 Hz, es por lo que como parámetro de estudio para la comparación de las muestras hemos elegido el valor de  $G'$  en el ángulo de fase mínimo:  $G'_{\min}$  siguiendo el criterio de Wu (1989) y Bengoechea y cols. (2008) entre otros.

En todas las formulaciones el valor de  $G'_{\min}$  se ve aumentado cuando a las formulaciones se le adiciona lidocaína (Tabla 120). Este efecto se puede deber al aumento del grado de estructuración ocasionado por la interacción lidocaína-polímero frente TEA-polímero (André y cols., 2003) o según Pal (1997) puede deberse también a la disminución del tamaño de partícula ya que la emulsión se vuelve más elástica:  $G'$  experimenta un aumento sustancial cuando disminuye el tamaño de gota.

Analizando los valores de  $G'_{\min}$  en las formulaciones sin Tween<sup>®</sup> 80 al 5% y en sus correspondientes excipientes, observamos que su valor va a aumentar conforme aumenta la relación aceite/agua (F-9, F-3, F-1 y F-5; F-10, F-4, F-2 y F-6) (Figura 130).



**Figura 130:** Valores del módulo elástico en el valor de ángulo de fase mínimo frente a la relación O/A de las formulaciones al 5%.

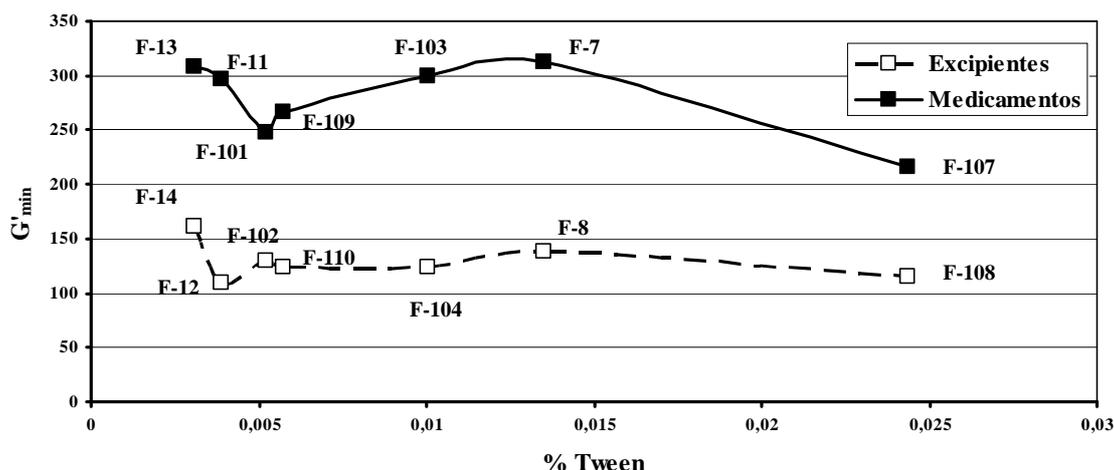
Cuando se le adiciona Tween<sup>®</sup> 80 a la formulación, lo primero que observamos en el espectro mecánico correspondiente es que el de los medicamentos (F-7, F-11, F-13) se diferencia con respecto al de los excipientes (F-8, F-12, F-14), especialmente en la dependencia de  $G''$  con respecto a la frecuencia: en los excipientes hay un mínimo acusado y a baja frecuencia (0,02-0,05 Hz) y en los medicamentos  $G''$  es prácticamente independiente de la frecuencia y solo se observa un pequeño mínimo a frecuencias más altas que los excipientes ( $\approx 1,2$  Hz) (Figuras 113, 117, 119, 121, 123, y 129). Algunos investigadores han demostrado las interacciones que se establecen entre polímeros acrílicos entrecruzados y tensioactivos no iónicos, según estos autores cuando la concentración de Tween<sup>®</sup> 80 alcanza la concentración micelar crítica (cmc: 0,01%) y superior forman micelas, y cuando la concentración es inferior el tensioactivo puede unirse a las cadenas de polímero, ambos efectos pueden modificar su configuración espacial y afectar a la estructura tridimensional del polímero (Barreiro-Iglesias y cols, 2003a; Barreiro-Iglesias y cols, 2003 b).

En las formulaciones F-12 y F-14 la concentración de Tween<sup>®</sup> 80 es menor de 0,005 %. Se observa  $G'_{\min}$  del orden de 108 y 161 Pa. Cuando interviene la lidocaína (F-11 y F-13)  $G'_{\min}$  pasa a 297 y 308 Pa respectivamente. En la F-12, al tener una concentración levemente mayor de Tween<sup>®</sup> 80 que en la F-14, quizá la concentración de Tween<sup>®</sup> 80 unida a las cadenas del polímero afecta a su estructura en el sentido de disminuir la disponibilidad de almacenar energía reversiblemente; disminuye  $G'$ .

En los excipientes, a partir de la cmc al aumentar la concentración de Tween<sup>®</sup> 80, disminuye el valor del módulo elástico (F-8, F-104 y F-108).

En el caso de las formulaciones F-7, F-11 y F-13 que comparten lidocaína en la fase acuosa procedente del reparto, tienen Tween<sup>®</sup> 80 y TEA, se observa en todos un gran aumento de  $G'$ , aproximadamente hasta 300 Pa. Este efecto se puede atribuir a que existan efectos contrapuestos entre la lidocaína, la TEA y el Tween<sup>®</sup> 80, ya que la primera aporta rigidez a la preparación mientras que el último le proporciona mayor fluidez.

En el caso de las formulaciones F-101, F-103 y F-109 que solo contienen lidocaína y Tween<sup>®</sup> 80 también se produce un importante aumento del módulo elástico, aproximadamente de 270 Pa.



**Figura 131:** Valores del módulo elástico en el valor de ángulo de fase mínimo frente al % Tween<sup>®</sup> 80.

De acuerdo con la teoría de Pal (2006), existe una excepción con la formulación F-107 que a pesar de poseer el menor tamaño de gota tiene un valor bajo de  $G'_{min}$ . Sin embargo esta formulación se caracteriza por una mayor dependencia de  $G''$  con respecto a la frecuencia a diferencia de las formulaciones que incluyen Tween<sup>®</sup> 80 y lidocaína entre sus componentes, en los que  $G''$  era prácticamente independiente de la frecuencia. Probablemente la estructura de este sistema sea diferente a las anteriores, ya que los ensayos oscilométricos son muy sensibles a pequeños cambios morfológicos o estructurales de sistemas tan complejos como los analizados (Andre y cols.).

Según Mancini y cols (2002), mayores valores de  $G'$  implica que son necesarios mayores esfuerzos para que la emulsión fluya, lo que se traduce en mayor estabilidad de la emulsión en situaciones de estrés bajo (almacenamiento). Según esto, los medicamentos serían más estables que los excipientes.

#### **IV.5. ESTUDIO DE LIBERACIÓN EN CÉLULAS DE FRANZ**

En los estudios de pre-formulación de un medicamento de aplicación tópica es importante cuantificar la liberación del fármaco y especialmente en las preparaciones en las que el fármaco se libera por difusión a través de la estructura gelificada que rodea la fase oleosa, en las que las cadenas de polímero puede oponerse a la difusión del fármaco o interactuar con él, disminuyendo o ralentizando la liberación (Amsden, 1998). Las técnicas *in-vitro* permiten predecir la cesión *in-vivo*. Para este cometido, hemos aplicado una metodología generalmente empleada que se basa en la utilización de células de difusión tipo Franz (Franz, 1975). Se ha seguido la metodología descrita en el apartado “Materiales y Métodos”.

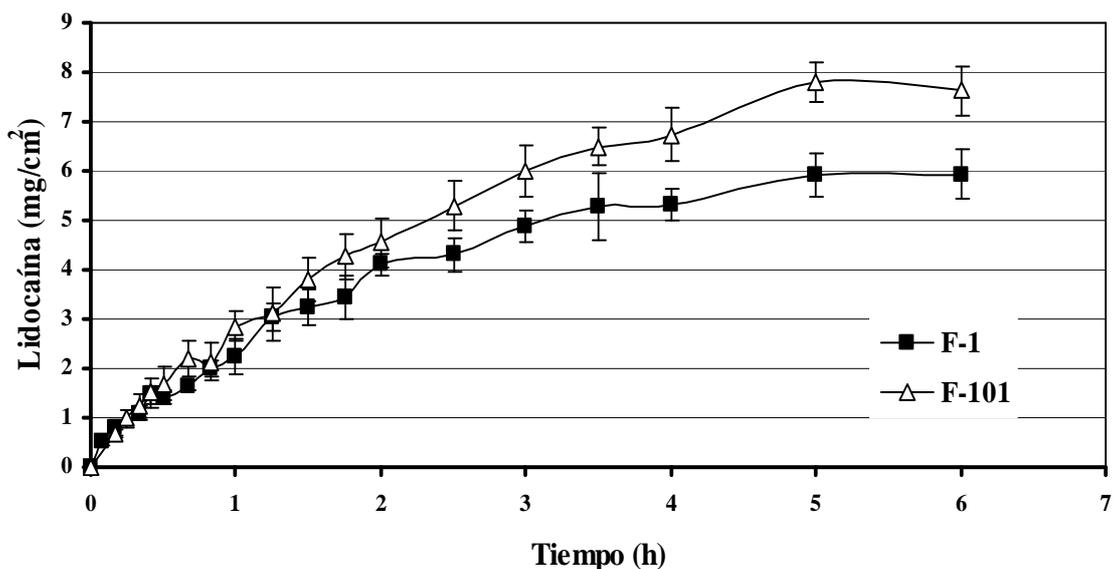
De cada una de las formulaciones se han realizado 5 ensayos diferentes a 32°C ±2. Simultáneamente se efectuó un ensayo en las mismas condiciones con el excipiente que se utilizó como blanco. El compartimento acceptor se ha mantenido siempre en condiciones *sink*. Experimentalmente las primeras extracciones de la fase aceptora se realizan en intervalos de tiempo muy cortos con el fin de detectar un posible tiempo de retardo.

Al final del ensayo las membranas, en todos los casos, se mantenían íntegras (24 horas, dato excluido por no ser representativo) y las muestras aparentemente se mantenían estables. Esto ocurre *in-vitro*, ya que *in vivo* los iones de la superficie cutánea romperían la emulsión y puede preverse mayor cantidad y velocidad en la liberación.

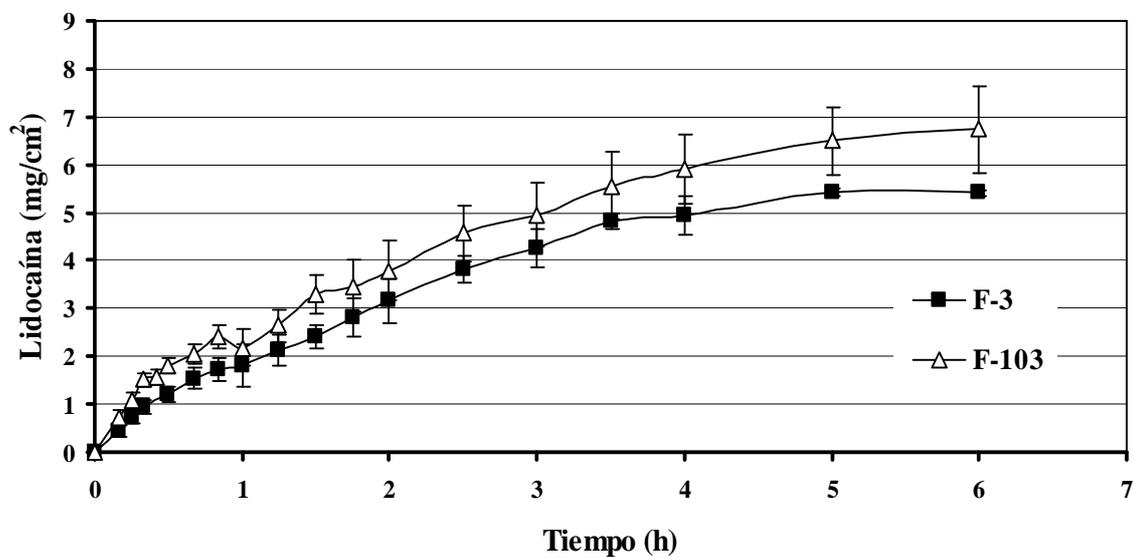
Con los resultados obtenidos para cada formulación hemos determinado el valor medio (5 muestras diferentes) de liberación con respecto al tiempo y su desviación estándar, recogidos en el *Anexo D.I.*

En las Figuras 132-138, se representa la cantidad acumulativa de fármaco liberado por unidad de superficie con respecto al tiempo para cada una de las formulaciones y concentraciones de lidocaína: 5% (de la 1 a la 13) y 7% (de la 101 a la 109). En cada figura se incluye la liberación de dos formulaciones con igual fase oleosa y diferente concentración de lidocaína.

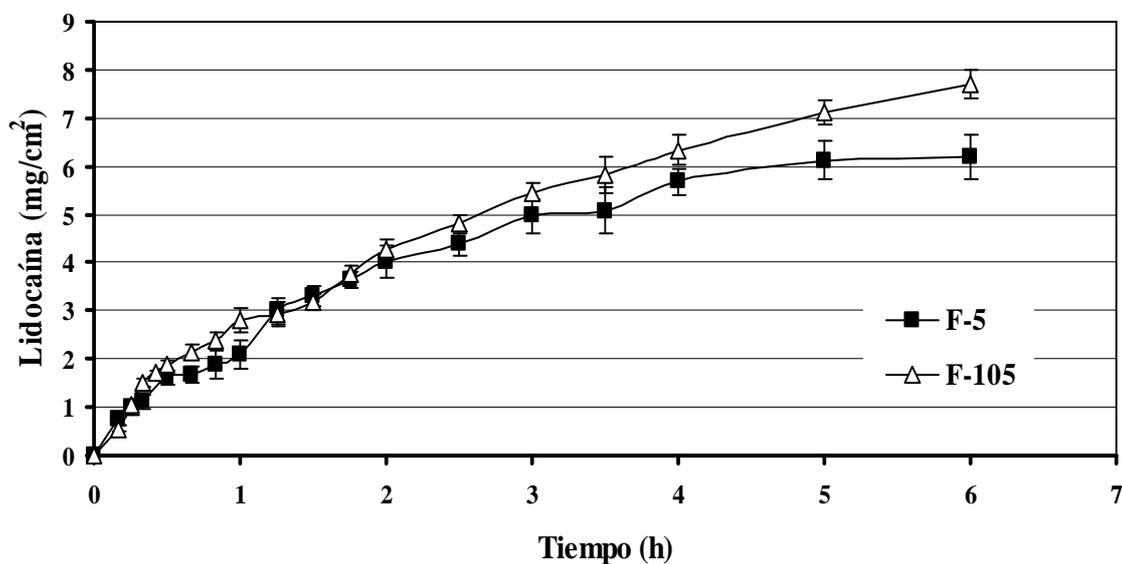
En ninguna de las formulaciones ensayadas se apreció tiempo de retardo. Las formulaciones liberan fármaco inmediatamente, probablemente en este primer momento procede de la fase acuosa (Barreiro-Iglesias y cols, 2003b). Según Welin-Berger y cols. (2001) y Ricci et al. (2005), la formulaciones que contienen polímeros gelificantes retardan o impiden en cierta manera, el libre movimiento de las gotas de la emulsión de acuerdo con la teoría del “recubrimiento polimérico” (Muhr and Blanshard, 1982), con lo que se retardaría la liberación de fármaco, efecto también debido al aumento de la viscosidad al que dan lugar. En las formulaciones ensayadas con la metodología seguida, no se ha observado dicho retardo.



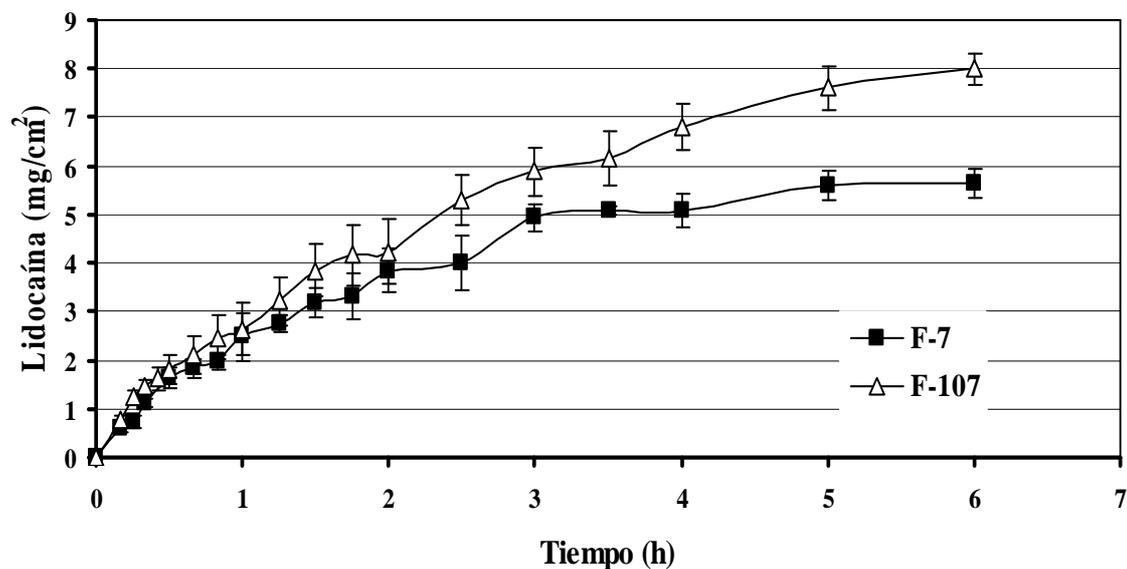
**Figura 132:** Cantidad acumulativa de lidocaína liberada por unidad de superficie en las formulaciones con Adipato di(2 etil-hexilo) y lidocaína al 5% (F-1) y al 7% (F-101).



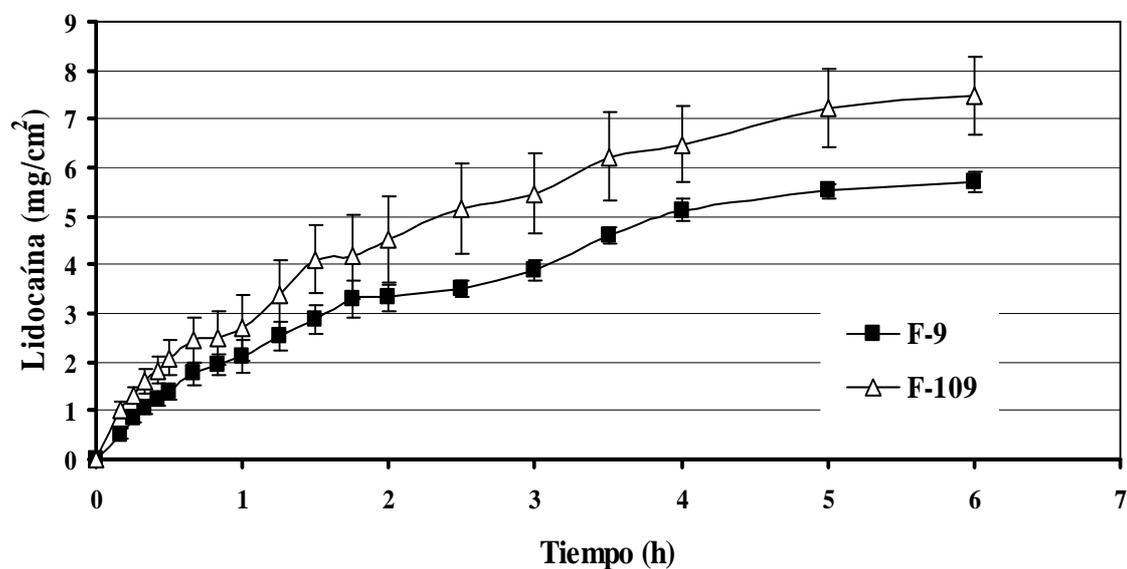
**Figura 133:** Cantidad acumulativa de lidocaína liberada por unidad de superficie en las formulaciones con 2-octil dodecanol y lidocaína al 5% (F-3) y al 7% (F-103).



**Figura 134:** Cantidad acumulativa de lidocaína liberada por unidad de superficie en las formulaciones con Adipato de dibutilo y lidocaína al 5% (F-5) y al 7% (F-105).



**Figura 135:** Cantidad acumulativa de lidocaína liberada por unidad de superficie en las formulaciones con Miristato de isopropilo y lidocaína al 5% (F-7) y al 7% (F-107).



**Figura 136:** Cantidad acumulativa de lidocaína liberada por unidad de superficie en las formulaciones con Triglicéridos caprílicos/cápricos y lidocaína al 5% (F-9) y al 7% (F-109).

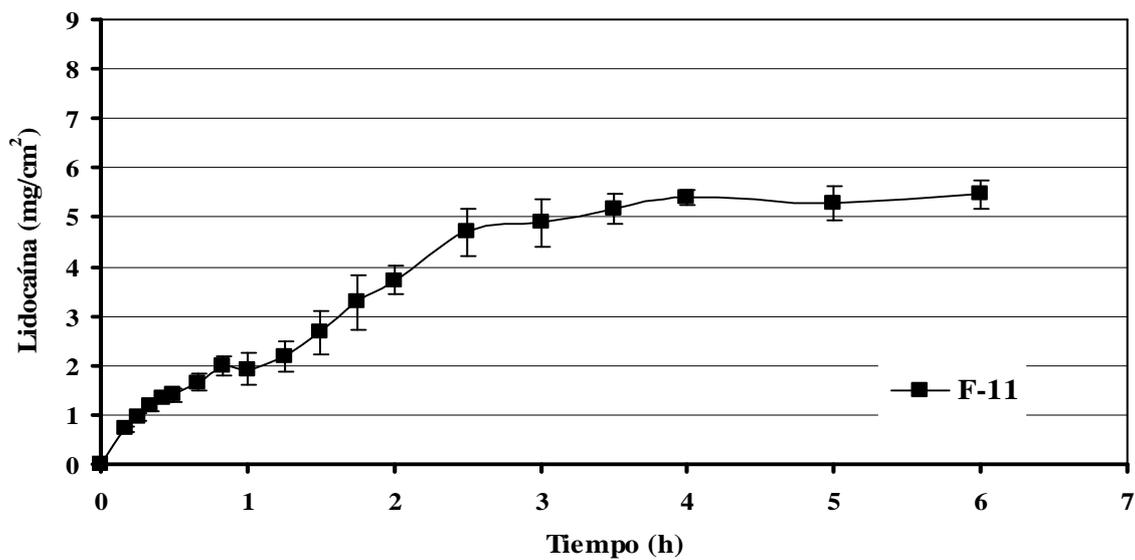


Figura 137: Cantidad acumulativa de lidocaína liberada por unidad de superficie en la formulación con Laurato de hexilo y lidocaína al 5% (F-11).

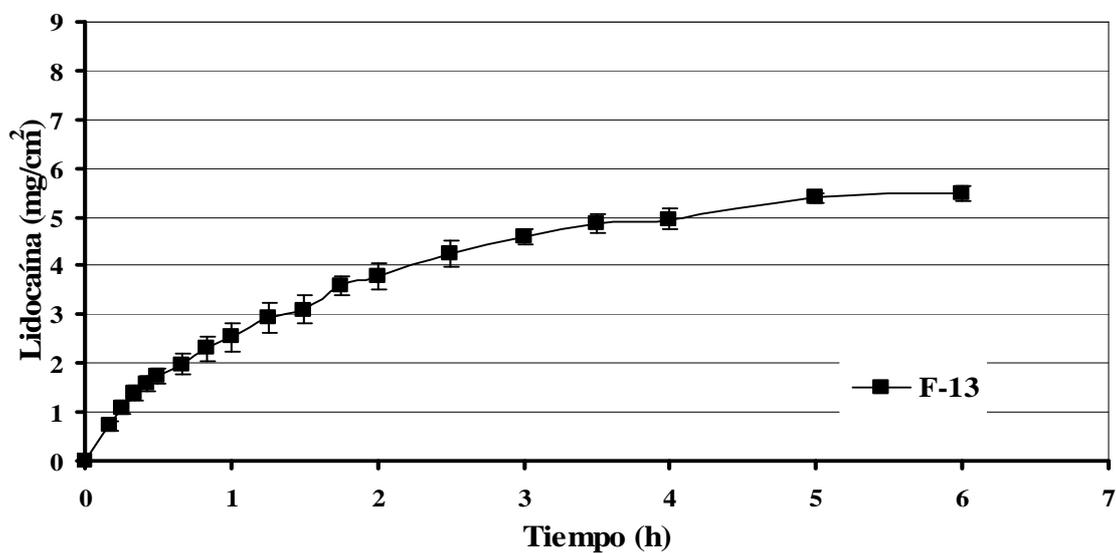


Figura 138: Cantidad acumulativa de lidocaína liberada por unidad de superficie en la formulación con Adipato de di(tri polietilenglicol éter mirístico) y lidocaína al 5% (F-13).

En todos los casos la cesión de lidocaína desde las formulaciones estudiadas es alta, a pesar de las interacciones lidocaína-polímero y/o Tween<sup>®</sup> 80 que han quedado patentes en los ensayos anteriores. Era previsible una baja liberación del fármaco.

Se observa que las formulaciones al 7% liberan más cantidad que las del 5%, y esta diferencia es más evidente a partir de la segunda hora de iniciado el ensayo. Depende de la naturaleza de la fase oleosa. Este incremento se mantiene hasta el final del ensayo.

En las formulaciones que contienen un 5% de lidocaína base (concentración total de lidocaína en la muestra: 25 mg), los valores promedio de lidocaína liberada a las 5 horas del inicio del ensayo (Tabla 121) son muy próximos, oscilan entre 19,23 mg (F-5) y 16,62 mg (F-11). Según estos valores de liberación a las 5 horas, se pueden establecer dos grupos:

- *Formulaciones sin Tween<sup>®</sup> 80*: se observa relación inversa entre la cantidad de lidocaína liberada a las 5 h y la relación aceite / agua.

Las formulaciones son emulsiones O/A. Todas tienen igual concentración de lidocaína. La proporción de fase oleosa, depende de la solubilidad de la lidocaína en el aceite y esta depende de la proximidad de los parámetros de solubilidad lidocaína-aceite. En formulaciones con fase oleosa de parámetro próximo a la lidocaína (F-5) la relación O/A es menor que en las formulaciones con parámetros distanciados (F-3). En la F-5 el coeficiente de partición de la lidocaína entre ambas fases debe ser pequeño. Sin embargo al existir mayor cantidad total de agua en la formulación, cuantitativamente puede existir también mayor cantidad de lidocaína en dicha fase, y la cantidad total de lidocaína liberada ser superior a la prevista por la teoría de las soluciones regulares. Cantidades totales liberadas inferiores en los excipientes con parámetros próximos al soluto.

- *Formulaciones con Tween<sup>®</sup> 80*: La cantidad total liberada a las 5 horas está inversamente relacionada con la relación aceite-agua y directamente con la proporción de Tween<sup>®</sup> 80 en la formulación. La relación entre ambas proporciones fue discutida en el apartado de formulación (Tabla 28). A mayor

diferencia en el parámetro de solubilidad de la fase oleosa y agua, mayor concentración de Tween<sup>®</sup> 80 y menor proporción aceite/agua. Respecto a la liberación probablemente suceda igual que en el apartado anterior, el menor coeficiente de partición es compensado por cantidad total de agua en la formulación.

Este tipo de dependencia se ha observado en ensayos previos correspondientes al tamaño de partícula, viscosidad  $\eta$  y la microestructura de la red polimérica.

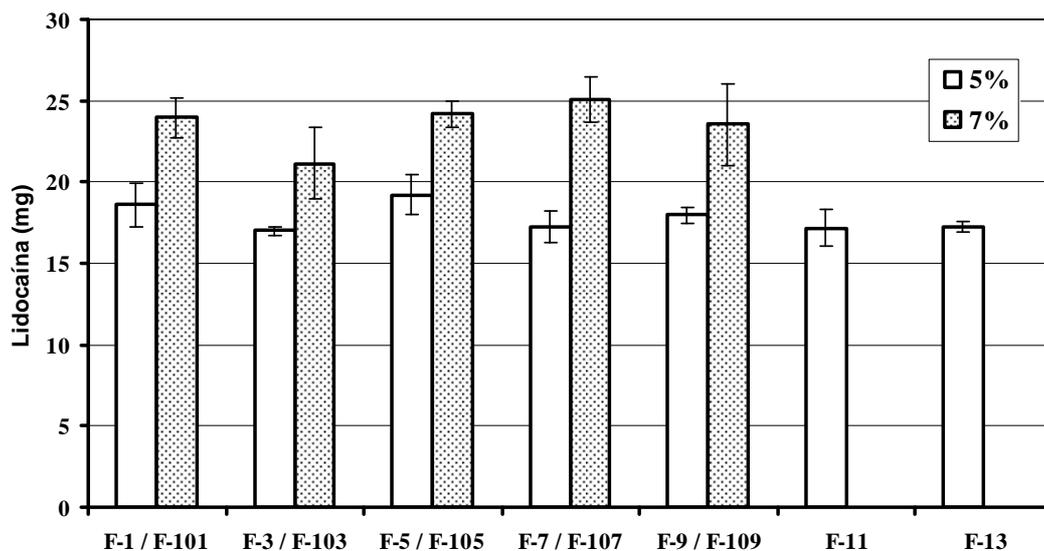
En las formuladas con un 7% de lidocaína base (concentración total de lidocaína en la muestra: 35 mg), los valores oscilan entre 24,54 mg (F-101) y 20,43 mg (F-103) (Tabla 121).

En el caso de las formulaciones al 7% parece tener mayor incidencia la concentración de Tween<sup>®</sup> 80 que la relación aceite/agua. Aunque ambas están inversamente relacionadas (tabla 28). En estos casos las concentraciones de Tween<sup>®</sup> 80 son mayores que en las que contenían tensioactivo al 5% de lidocaína.

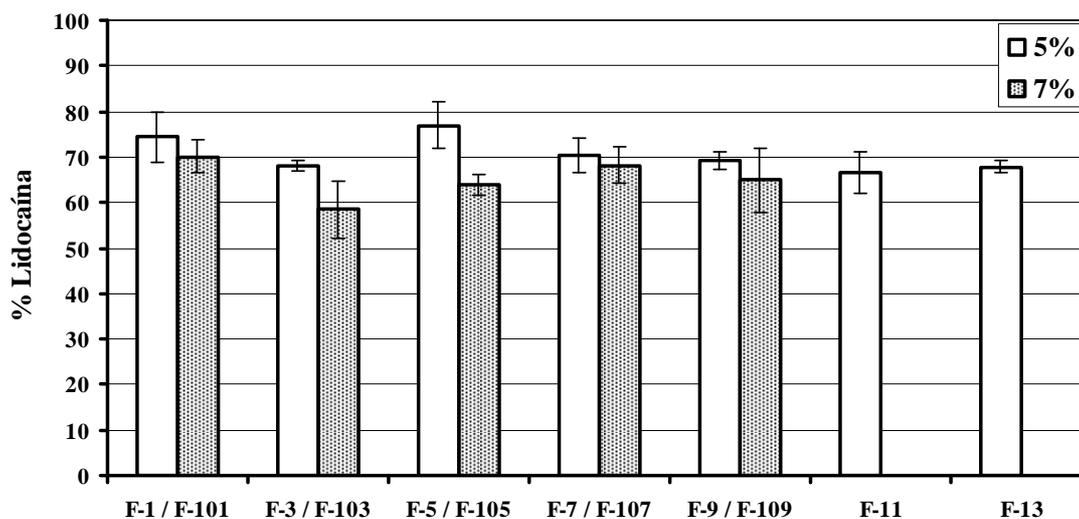
La formulación con liberación más elevada es la F-107, mayor concentración de Tween<sup>®</sup> 80 y menor relación aceite/agua, también es la formulación de menor tamaño de gota. A igualdad de concentración de Tween<sup>®</sup> 80 (F-101 y F-109), la liberación parece estar en relación inversa a la relación O/A.

**Tabla 121:** Cantidad media acumulativa de lidocaína liberada a las 5 horas y desviación estándar.

<b>Formulación</b>	<b>Q<sub>acumulativa</sub></b>	<b>DE</b>	<b>Formulación</b>	<b>Q<sub>acumulativa</sub></b>	<b>DE</b>
<b>F-1</b>	18,600	1,37294319	<b>F-101</b>	24,536	1,234396
<b>F-3</b>	17,013	0,25417	<b>F-103</b>	20,430	2,218617
<b>F-5</b>	19,228	1,259679	<b>F-105</b>	22,375	0,818739
<b>F-7</b>	17,606	0,943679	<b>F-107</b>	23,883	1,392909
<b>F-9</b>	17,336	0,475552	<b>F-109</b>	22,694	2,504857
<b>F-11</b>	16,623	1,109381			
<b>F-13</b>	16,945	0,323899			



**Figura 139:** Cantidad media acumulativa de lidocaína liberada a las cinco horas para las formulaciones al 5% y al 7% de lidocaína.



**Figura 140:** % de lidocaína liberada a las cinco horas para las formulaciones al 5% y al 7% de lidocaína.

En general, sobre la liberación total a las 5 horas, no parece influir un solo parámetro, sino la incidencia de todos ellos. La presencia de tensioactivo, modifica el tamaño de gota y los parámetros reológicos de las formulaciones. Probablemente la interacción de todos ellos, es la responsable de la liberación total a un tiempo determinado.

### Modelización de la liberación. Cinética de cesión de Higuchi.

Para determinar si el proceso de liberación del fármaco se encuentra limitado por el vehículo o por la membrana, los resultados se han analizado aplicando la cinética propuesta por Higuchi, que presentará linealidad en el primer caso o ausencia de ella en el segundo (Higuchi, 1962).

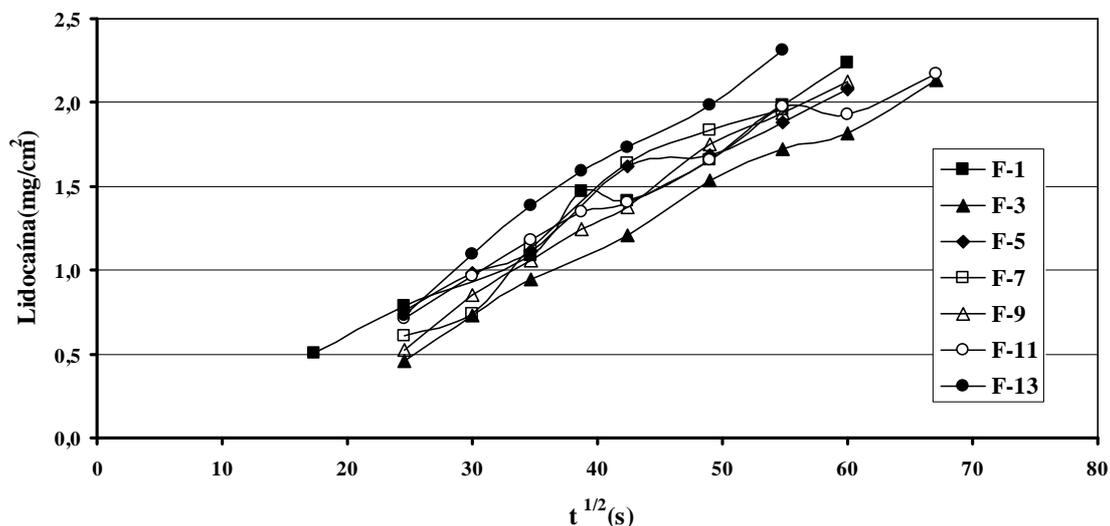
$$Q = 2C_0 \left( \frac{D_v t}{\pi} \right)^{1/2} \quad (\text{Ec. 93})$$

Para aplicar este tipo de cinética adoptamos los criterios de Higuchi: solo uno de los componentes de la preparación difunde y solo se seleccionan los valores de liberación inferiores al 30% del total de lidocaína en la muestra. En nuestro caso ha sido a la hora de inicio del ensayo. La cinética de Higuchi se aplica a la cantidad acumulativa de lidocaína expresada como concentración de fármaco por unidad de superficie con respecto a la raíz cuadrada del tiempo.

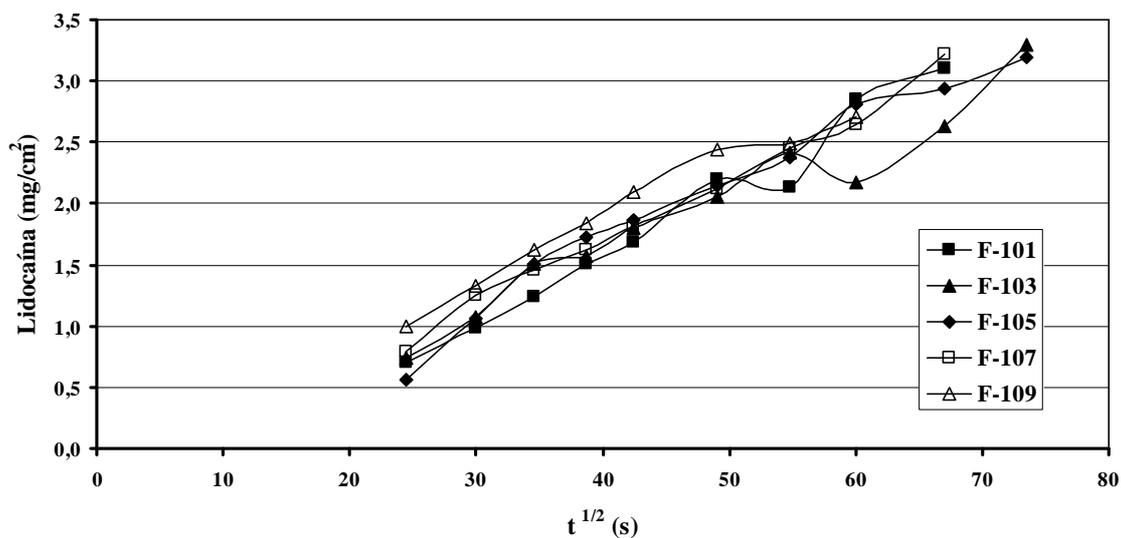
**Tabla 122:** Cinética de liberación.  $Y = a + bx$ ;  $a = mg$ ;  $y = mg \text{ cm}^{-2}$ ;  $x = t = s$ ;  $b = mg \text{ cm}^{-2} \text{ s}^{-1/2}$ .

Formulación	Ecuación	$r^2$	EEE
<b>F-1</b>	$y = 0,0351831 \cdot t^{1/2}$	99,58	0,103
<b>F-3</b>	$y = -0,423 + 0,0385 \cdot t^{1/2}$	99,20	0,056
<b>F-5</b>	$y = 0,0345011 \cdot t^{1/2}$	99,76	0,081
<b>F-7</b>	$y = -0,595158 + 0,0488285 \cdot t^{1/2}$	96,28	0,124
<b>F-9</b>	$y = -0,523477 + 0,0450697 \cdot t^{1/2}$	99,39	0,047
<b>F-11</b>	$y = 0,0333663 \cdot t^{1/2}$	99,78	0,078
<b>F-13</b>	$y = -0,42374 + 0,0503476 \cdot t^{1/2}$	98,87	0,062
<b>F-101</b>	$y = -0,708801 + 0,0568282 \cdot t^{1/2}$	97,91	0,126
<b>F-103</b>	$y = 0,0410503 \cdot t^{1/2}$	99,26	0,186
<b>F-105</b>	$y = -0,409001 + 0,0511161 \cdot t^{1/2}$	96,92	0,157
<b>F-107</b>	$y = -0,419331 + 0,0527445 \cdot t^{1/2}$	99,12	0,076
<b>F-109</b>	$y = 0,0465621 \cdot t^{1/2}$	99,76	0,106

En todos los casos existe una relación estadísticamente significativa entre las dos variables ( $p < 0,05$ ) (Tabla 122). Los residuales siguen una distribución al azar y en todos los casos se obtienen coeficientes de correlación altos.



**Figura 141:** Lidocaína acumulativa liberada por unidad de superficie frente a la raíz cuadrada del tiempo en formulaciones al 5% cuando la liberación de fármaco no supera el 30% de la concentración inicial.



**Figura 142:** Lidocaína acumulativa liberada por unidad de superficie frente a la raíz cuadrada del tiempo en formulaciones al 7% cuando la liberación de fármaco no supera el 30% de la concentración inicial.

La velocidad de liberación (J) (cuando no se ha liberado más de un 30% de fármaco) o pendiente de la ecuación entre las preparaciones formuladas con un 5% de lidocaína es próxima (0,0345011-0,0488285), a excepción de la F-13 donde el valor es superior (0,0503476). En todos los casos, J depende de la concentración de lidocaína, se observa incremento de J al pasar de un 5% de lidocaína a un 7%. Entre estos últimos los valores son muy próximos.

Desde el valor de la pendiente se obtuvo el coeficiente de difusión ( $D_v$ ) de la lidocaína en cada una de las formulaciones, previa transformación de la concentración del fármaco en el preparado de  $m/m$  a  $m/v$ , utilizando para ello la densidad de cada una de ellas (Tabla 123).

**Tabla 123:** Densidad ( $\rho$ ) media aparente y desviación estándar.

<b>Formulación</b>	<b><math>\rho</math> (g/cm<sup>3</sup>)</b>	<b>Desviación Estándar</b>	<b>Formulación</b>	<b><math>\rho</math> (g/cm<sup>3</sup>)</b>	<b>Desviación Estándar</b>
<b>F-1</b>	0,965	0,0023	<b>F-101</b>	0,942	0,0052
<b>F-3</b>	0,951	0,0017	<b>F-103</b>	0,914	0,0052
<b>F-5</b>	0,984	0,0019	<b>F-105</b>	0,958	0,0052
<b>F-7</b>	0,961	0,0078	<b>F-107</b>	0,908	0,0039
<b>F-9</b>	0,947	0,0068	<b>F-109</b>	0,940	0,0068
<b>F-11</b>	0,919	0,0123			
<b>F-13</b>	0,933	0,0090			

Los valores de  $D_v$  para la lidocaína (Tabla 124) están dentro de los habituales referentes a formulaciones para aplicación tópica, del orden de  $10^{-6}$  -  $10^{-7}$  cm<sup>2</sup> · s<sup>-1</sup> (Rapedius y Blanchard, 2001). Reflejan la velocidad de difusión de la lidocaína en la fase acuosa, presuponiendo que entre ambas fases se establece instantáneamente un reparto del fármaco.

**Tabla 124:** Coeficiente de difusión ( $D_v$ ) de la lidocaína en las distintas preparaciones.

Formulación	$D_v$ ( $\text{cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ )	Formulación	$D_v$ ( $\text{cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ )
<b>F-1</b>	$4,176 \cdot 10^{-7}$	<b>F-101</b>	$5,832 \cdot 10^{-7}$
<b>F-3</b>	$5,147 \cdot 10^{-7}$	<b>F-103</b>	$3,235 \cdot 10^{-7}$
<b>F-5</b>	$3,861 \cdot 10^{-7}$	<b>F-105</b>	$4,563 \cdot 10^{-7}$
<b>F-7</b>	$8,104 \cdot 10^{-7}$	<b>F-107</b>	$5,408 \cdot 10^{-7}$
<b>F-9</b>	$7,121 \cdot 10^{-7}$	<b>F-109</b>	$3,934 \cdot 10^{-7}$
<b>F-11</b>	$4,138 \cdot 10^{-7}$		
<b>F-13</b>	$9,148 \cdot 10^{-7}$		

***$D_v$  en formulaciones de lidocaína al 5%.***

Según el valor de  $D_v$  (liberación inferior al 30 % de la cantidad total de lidocaína en la muestra) la liberación y el  $D_v$ , parece estar influido fundamentalmente por la incidencia conjunta del volumen molar y del parámetro de solubilidad del componente de la fase oleosa. Y es independiente de la relación aceite/agua y de la presencia o ausencia de Tween<sup>®</sup> 80 en la formulación.

Los parámetros entre los disolventes son muy próximos entre sí (18-20,23 MPa, Tabla 28) y menores que el de la lidocaína (22,9 MPa). Desde nuestro punto de vista influye no solo el parámetro de solubilidad, sino que tiene una incidencia especial el  $V_m$  del disolvente. Para F-13 (Adipato de di(tri polietilenglicol éter mirístico)), que presenta mayor  $D_v$  es el que presenta un mayor  $V_m$ :  $921,4 \text{ cm}^3 \cdot \text{mol}$  y mayor diferencia con el  $V_m$  de la lidocaína ( $208,5 \text{ cm}^3/\text{mol}$ ), el segundo por orden de parámetro es la F-7 (miristato de isopropilo), tercero nos encontramos la F9 (Triglicéridos caprílicos/cápricos) que a pesar de tener el parámetro más próximo a la lidocaína, su  $V_m$  es muy alto:  $603,6 \text{ cm}^3 \cdot \text{mol}$ , con lo que la tendencia a migrar es mayor. La F-5 (Adipato de dibutilo), de menor  $D_v$ , es la de fase oleosa con parámetros y  $V_m$  más próximos a la lidocaína.

### ***Dv en formulaciones de lidocaína al 7%.***

Al igual que en las formulaciones al cinco por ciento, el coeficiente se encuentra influenciado no solo por el parámetro de solubilidad, sino por el volumen molar de la fase interna. De mayor a menor  $D_v$ : F-101 (Adipato di(2 etil-hexilo)) que presenta un parámetro de solubilidad intermedio pero un alto  $V_m$ ; el segundo sería el F-107 (Miristato de isopropilo) que es el que posee el parámetro más lejano al fármaco; en tercer lugar la F-105 (Adipato de dibutilo) hecho que atribuimos a que su relación aceite agua es la más baja (debe de existir mayor cantidad de fármaco en la fase acuosa) y no posee Tween<sup>®</sup> 80; el penúltimo sería la F-109 (Triglicéridos caprílicos/cápricos) cuyo parámetro de solubilidad es el más próximo; y por último la F-103 (2-octil dodecanol) cuyo parámetro de solubilidad es de los más lejanos.

### ***Discusión final***

En todas las formulaciones, la cantidad de fase oleosa es la necesaria para que el fármaco se encuentre en solución y a saturación. Desde este punto de vista, el fármaco, inicialmente presenta la misma actividad termodinámica ( $a_v$ ).

Al elaborar la formulación definitiva, (una emulsión) se establece un reparto entre la fase oleosa y la acuosa, y ese reparto depende de las características químicas (del parámetro de solubilidad total y del volumen molar) de la fase oleosa y también dependerá de la relación aceite/agua.

En la fase acuosa, las cadenas hidrofílicas del polímero de carácter ácido, son neutralizadas por grupos funcionales de la lidocaína. Y esta a su vez estará en equilibrio con lidocaína libre (ionizado y no ionizado). Como consecuencia de esa interacción, probablemente se modifique el coeficiente de partición que se obtendría entre el aceite y agua si no existiera polímero. Además en la fase acuosa se encuentra un tensioactivo (en muy baja proporción) que también puede modificar la solubilidad de la lidocaína en la fase acuosa (aumentarla) y como se ha puesto en evidencia, interacciona con el polímero y existe la posibilidad que también lo haga con la lidocaína.

La liberación de la lidocaína, se realiza a través del gel que rodea las gotas de fase oleosa. Según Amsden (1998), en general, la capacidad de difusión de los solutos a través de hidrogeles físicamente entrecruzados, disminuye cuando incrementa la densidad de entrecruzamiento del polímero, cuando incrementa el tamaño del soluto y cuando disminuye la fracción de agua en el gel (aumenta la relación aceite-agua). Es por lo que consideramos que en la liberación de la lidocaína, en estas formulaciones, en las que se encuentra a elevada concentración, se pueden distinguir dos etapas:

- Una primera, en la que la liberación no supera el 30 % de la concentración de fármaco inicial, en ella, parece incidir las características de la fase oleosa y su repercusión sobre la actividad termodinámica del soluto en dicha fase.
  
- Una segunda etapa, en la que la liberación parece encontrarse bajo la influencia predominante de las características de la fase acuosa. Características tales como relación O/A, viscosidad, tamaño de gota, estructura interna. Todas ellas dependientes de las relaciones entre las moléculas en dicha fase.

## **V. CONCLUSIONES**



1. La solubilidad (% m/m) de la **lidocaína base** en los disolventes ensayados es:

Aceite de oliva	19,65
Isononanoate de cetilo esteárico	12,03
Coco caprilato/caprato	15,04
Miristato de Isopropilo	25,47
Laurato de hexilo	20,83
2-Octil dodecanol	26,80
Adipato de di (tri polietilenglicol éter mirístico)	16,29
Adipato de di(2-etil hexilo)	31,49
Adipato de dibutilo	42,89
Lactato de Laurilo	41,23

2. La solubilidad (% m/m) de la lidocaína base en las mezclas ensayadas es:

Miristato de isopropilo / Parafina	(9/1)	18,25
Miristato de isopropilo / Parafina	(8/2)	19,40
Miristato de isopropilo / Parafina	(7/3)	11,56
2-Octil dodecanol / Parafina	(9/1)	24,54
2-Octil dodecanol / Parafina	(7/3)	25,82
Adipato de di(2-etil hexilo) / Parafina	(9/1)	25,63

3. Los *Parámetros de Hansen* y la *Teoría de las Soluciones Regulares* son una herramienta útil en las primeras etapas de los estudios de preformulación de preparados semisólidos de aplicación tópica.
4. La adición de lidocaína base en las formulaciones disminuye la conductividad con respecto al preparado sin lidocaína.
5. El Tween<sup>®</sup> 80 interacciona con el Pemulen<sup>®</sup> TR-1 cuando este forma parte de una crema-gel. La interacción se manifiesta modificando los parámetros de flujo (viscosidad) y la estructuración de la red polimérica de la formulación. El grado

- de modificación depende de que la concentración de Tween<sup>®</sup> 80 sea superior o inferior a la concentración micelar crítica.
6. En emulsiones O/A con Pemulen<sup>®</sup> TR-1 y lidocaína base, esta última además de neutralizar al polímero (efecto previsible) disminuye el tamaño de gota y su grado de dispersión.
  7. En cremas-gel O/A formuladas con Pemulen<sup>®</sup> TR-1 y lidocaína base, la interacción entre el fármaco y el polímero, disminuye la extensibilidad y aumenta el esfuerzo umbral, la longitud de la ZVL y los valores de los módulos elástico y viscoso.
  8. En crema-geles O/A con Pemulen<sup>®</sup> TR-1, lidocaína base y Tween<sup>®</sup> 80, interaccionan los tres componentes y se manifiesta en disminución del tamaño de gota. La intensidad de esta interacción depende de la naturaleza de la fase oleosa y de la concentración de Tween<sup>®</sup> 80. El menor tamaño de gota se ha obtenido en la formulación con miristato de isopropilo/ lidocaína/ Pemulen<sup>®</sup> TR-1/ Tween<sup>®</sup> 80/ agua en la relación 20,44/0,6/7/1,71/70,25.
  9. En crema-geles O/A con Pemulen<sup>®</sup> TR-1, la presencia conjunta de lidocaína base y Tween<sup>®</sup> 80, respecto a las formulaciones que contienen uno de ellos, modifican los parámetros viscosimétricos y la estructuración del sistema ( $G'$ ,  $G''$  y ángulos de fase) teniendo una incidencia fundamental la concentración de tensioactivo.
  10. En las formulaciones ensayadas la adición de Tween<sup>®</sup> 80 puede originar reopexia. La incorporación de lidocaína base siempre da lugar a tixotropía.
  11. El Pemulén<sup>®</sup> TR-1 no origina emulsiones estables, cuando la fase oleosa es poco polar o posee parámetro de solubilidad bajo, en concentración inferior al 30 %.
  12. La lidocaína base se libera en cantidades elevadas desde crema-geles formuladas con Pemulen<sup>®</sup> TR-1.

13. La liberación de la lidocaína base en solución y a saturación desde cremas-gel, está regida por la naturaleza de la fase oleosa (volumen molar y parámetro de solubilidad total del disolvente) cuando no se ha liberado más del 30 % del fármaco total. Y por la relación O/A cuando se ha liberado más del 30 % (m/m) de la concentración inicial del fármaco.
14. Las formulaciones propuestas son estables durante la reposición al menos durante tres años y muy inestables en presencia de electrolitos.
15. Los fármacos con elevada absorción/permeación percutánea, suelen ser lipofílicos y difíciles de formular. Para ellos, las cremas-gel con Pemulen<sup>®</sup> TR-1, pueden ser una alternativa, siempre que se realice una cuidadosa selección de la fase oleosa.



## **VI. BIBLIOGRAFÍA**



- **3M Cosmetic Fluids Formulation Notes.** (2003 a). Water Emulsions.
- **3M Cosmetic Fluids Formulation Notes.** (2003 b). Clear Scented Gels.
- **Adamskaa, K., Voelkel, A., Hérberger, K.** (2007). Selection of solubility parameters for characterization of pharmaceutical excipients. *J Chromatogr. A.*, 1171, 90–97.
- **Addicks, W.J., Flynn, G.L., Weiner, N.D., Curl, R.L.** (1990). Drug delivery from topical formulations: theoretical prediction and experimental assessment. En: *Topical drug delivery formulations*. Eds: D.W. Osborne y A.H. Amann. Dekker, New York, p. 221.
- **Afouna, M.I., Fincher, T.K., Khan, M.A., Reddy, I.K.** (2003). Percutaneous permeation of enantiomers and racemates of chiral drugs and prediction of their flux ratios using thermal data: a pharmaceutical perspective. *Chirality*, 15 (5), 456-465.
- **Amsden, B.** (1998). Solute diffusion within hydrogels. Mechanisms and models. *Macromolecules*, 31, 8382-8395.
- **Andersen, K., Maibach, H.** (1979). Black and white human skin differences. *J Am. Acad. Dermatol.*, 1, 276–282.
- **André, V., Willenbacher, N., Debus, H., Börger, L., Fernandez, P., Frechen, T., Rieger, J.** (2003). Prediction of emulsion stability: facts and myth. En: *Cosmetics and toiletries manufacture worldwide*. Aston Publishing Group, Florida, pp: 102-109.
- **Aragon, D.M., Pacheco, D.P., Ruizdiaz, M.A., Sosnik, A.D., Martinez, F.** (2008). Método Extendido de Hildebrand en la predicción de la solubilidad de naproxeno en mezclas cosolventes etanol+agua. *Vitae-Columbia.*, 15 (1), 113-122.

- **Archer, W.L.** (1992). Hansen solubility parameters for selected cellulose ether derivatives and their use in the pharmaceutical industry. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 18 (5), 599-616.
- **Atienza, M., Martínez, J.** (2002). *Formulación en farmacia pediátrica*. 2ª ed., Litografía Sevillana, Sevilla.
- **Aveyard, R., Binks, B.P., Clint, J.H.** (2003). Emulsions stabilised solely by colloidal particles. *Adv. Colloid. Interfac.*, 100–102, 503–546.
- **Balzer, D., Varwig, S., Weihrauch, M.** (1995). Viscoelasticity of personal care products. *Colloids Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects*, 99, 233-246.
- **Bardavid, S.M., Schulz, P.C., Arancibia, E.L.** (2003). Solubility parameter determination of cationic surfactants by Inverse GC. *Chromatographia*, 57, 529-532.
- **Barnes, H. A., Hutton, J. F., Walters, K.** (1998). *An introduction to rheology*. 5ª ed. Elsevier Science B. V., Holanda.
- **Barnes, H. A.** (2000). *A handbook of elementary rheology*. Cambrian Printers, Wales.
- **Barnes, H.A.** (2004). The rheology of emulsions. En: *Emulsions: structure stability an interactions*. Ed: D.N. Petsev. Elsevier Ltd, Holanda, pp: 721-760.
- **Barreiro-Iglesias, R., Alvarez-Lorenzo, C., Concheiro, A.** (2001). Incorporation of small quantities of surfactants as a way to improve the rheological and diffusional behavior of carbopol gels. *J. Control. Release.*, 77, 59–75.

- **Barreiro-Iglesias, R., Alvarez-Lorenzo, C., Concheiro, A.** (2003a). Poly(acrylic acid) microgels (Carbopol<sup>®</sup> 934)/surfactant interactions in aqueous media Part I: Nonionic surfactants. *Int. J. Pharm.*, 258, 165–177.
- **Barreiro-Iglesias, R., Alvarez-Lorenzo, C., Concheiro, A.** (2003b). Controlled release of estradiol solubilized in carbopol/surfactante aggregates. *J. Control Release*, 93, 319-330.
- **Barry, B.W., Warburton, B.** (1968). Some rheological aspects of cosmetics. *J. Soc. Cosmet. Chem.*, 19, 725-744.
- **Barry, B.W., Eccleston, G.M.** (1973). Oscillatory testing of o/w emulsions containing mixed emulsifiers of the surfactant-long chain alcohol type: self-bodying action. *J. Pharm. Pharmacol.*, 25, 244-253.
- **Barry, B.W.** (1983). Properties that influence percutaneous absorption. *Dermatological formulations percutaneous absorption*. Marcel Dekker, New York, pp: 160-172.
- **Barry, B. W.** (1987). Transdermal drug delivery. *Drug delivery systems*. Ellis Horwood Ltd, Chichester, pp: 200-223.
- **Barry, B. W.** (1988). *Topical preparations. Pharmaceutics the science of dosage form design*. Churchill Livingstone, New York, pp: 381-411.
- **Barton, A.F.M.** (1975). Solubility Parameters. *Chem. Rev.*, 75 (6), 731-753.
- **Barton, A.F.M.** (1983). *Handbook of solubility parameters and other cohesion parameters*. CRC Press Boca Raton, Florida.
- **Bengoechea, C., Romero, A., Cordobés, F., Guerrero, A.** (2008). Estudio reológico y microestructural de emulsiones concentradas de aceite de girasol en agua estabilizadas con proteínas agroalimentarias. *Grasas y Aceites*, 59 (1), 62-68.

- **Benson, H.A.E.** (2005). Transdermal drug delivery: penetration enhancement techniques. *Curr. Drug. Deliv.*, 2, 23-33.
- **Berardesca, E., Pirot, F., Singh, M., Maibach, H.** (1998). Differences in stratum corneum pH gradient when comparing white caucasian and black African-American skin. *Brit. J. Dermatol.*, 139, 855–857.
- **Berner, B., Cooper, E.R.** (1987). Models of skin permeability. En: *Transdermal delivery of drugs*, Vol. 2. A.F. Kydonieus y B. Berner. CRC Press Boca Raton, Florida, p 44.
- **Berti, J.J., Lipsky, J.J.** (1995). Transcutaneous drug delivery: a practical review. *Clin. Proc.*, 70 (6), 581-586.
- **Billich, A., Aschauer, H., Aszódi, A., Stuetz, A.** (2004). Percutaneous absorption of drugs used in atopic eczema: pimecrolimus permeates less through skin than corticosteroids and tacrolimus. *Int. J. Pharm.*, 269, 29–35.
- **Bordesa, C., Fréville, V., Ruffinb, E., Marotea, P., Gauvrita, J.Y., Brianc, S., Lantéria, P.** (2010). Determination of poly( $\epsilon$ -caprolactone) solubility parameters: Application to solvent substitution in a microencapsulation process. *Int. J. Pharm.*, 383, 12-15.
- **Bounoure, F., Skiba, M.L., Besnard, M., Aranud, P., Mallet, E., Skiba, M.** (2008). Effect of iontophoresis and penetration enhancers on transdermal absorption of metopimazine. *J. Dermatol. Sci.*, 52 (3), 170-177.
- **Bowen, D.B. and James, K.C.** (1970). The effect of temperature on the solubilities of testosterone propionate in low polarity solvents. *J. Pharm. Pharmacol. (Suppl.)* 22, 104S-108S.
- **Breitkreutz, J.** (1998). Prediction of intestinal drug absorption properties by three-dimensional solubility parameters. *Pharm. Res.*, 15, 1370-1375.

- **Bronough, R., Steward, R.** (1985). Methods for invitro percutaneous absorption studies V: permeation through damaged skin. *J. Pharm. Sci.* 15, 1062–1066.
- **Brown, L., Langer, R.** (1988). Transdermal delivery of drugs. *An. Rev. Med.*, 39, 221-229.
- **Brummer, R., Godersky, S.** (1999). Rheological studies to objectify sensations occurring when cosmetic emulsions are applied to the skin. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 152, 89–94.
- **Brummer, R.** (2006). *Rheology essentials of cosmetic and food emulsions.* Springer-Verlag, Berlin.
- **Bunge, A.L.** (1998). Release rates from topical formulations containing drugs in suspension. *J. Control Release*, 52, 141–148.
- **Casas, E., Lillo, J., Armentia, J., Martínez, O., Martínez, A., Castilla, M.** (1999). Diferencias entre anestesia tópica y anestesia combinada tópica-intracamerular en cirugía de cataratas. *Microcirugía Ocular*.(2)
- **Caykara, T., Özyurek, C., Kantoglu, Ö., Güven, O.** (2002). Influence of gel composition on the solubility parameter of Poly(2-hydroxyethyl methacrylate-itaconic acid) hydrogels. *J. Polym. Sci. Pol. Phys.*, 40, 1995–2003.
- **Chaplin, M.** Water Structure an Science consultado el 14/3/2010 en <http://www.lsbu.ac.uk/water/hyrhe.html>.
- **Chiou, Y.B., Blume-Peytavi, U.** (2004). Stratum corneum maturation. *Skin Pharmacol. Physiol.*, 17, 57-66.
- **Chupp, J.P.** (1970). Lidocaine: evidence for the trans-configuration. *J. Pharm. Sci.*, 59, 1524-1525.

- **Coldman, M.F., Poulsen, B. J., Higuchi, T.** (1969). Enhancement of percutaneous absorption by the use of volatile: non-volatile systems as vehicles. *J. Pharm. Sci.*, 58, 1098-1102.
- **Colo, S.M., Herh, P.K.W., Roye, N., Larsson, M.** (2004). Rheology and the texture of pharmaceutical and cosmetic semisolids. Application Note. *American Laboratory*, 36 (23), 26-30.
- **Contreras, M. D., Parera, A., Gírela, F.** (1993). An application of regular solution theory in the study of the solubility of naproxen in some solvents used in topical preparations. *Int. J. Pharm.*, 94, 23-30.
- **Contreras, M.D., Sánchez, R.** (2002). Application of factorial design to the study of the flow behavior, spreadability and transparency of carbopol ETD 2020, Part II. *Int. J. Pharm.*, 234, 140-157.
- **Cross, S.E., Pugh, W.J., Hadgraft, J., Roberts, M.M.** (2001). Probing the effect of vehicles on topical delivery: Understanding the basic relationship between solvent and solute penetration using silicone membranes. *Pharm. Res.* 18, 999-1006.
- **Czerwinski, S.E., Skvorak, J.P., Maxwell, D.M., Lenz, D.E., and Baskin, S.I.** (2006). Effect of octanol: water partition coefficients of organophosphorus compounds on biodistribution and percutaneous toxicity. *J. Biochem. Mol. Toxic.*, 20 (5), 241-246.
- **Davis, S.S.** (1969). Viscoelastic properties of pharmaceutical semisolids, I: Ointment bases. *J. Pharm. Sci.* 58, 412-417.
- **Davis, S.S.** (1971). Viscoelastic properties of pharmaceutical semisolids III: Nondestructive oscillatory testing. *J. Pharm. Sci.*, 60, 1351-1355.

- **Davis, A. F., Hadgraft, J.** (1993). Supersaturated solutions as topical drug delivery systems. En: *Pharmaceutical Skin Penetration Enhancement*. Eds: K.A. Walters y J. Hadgraft. Marcel Dekker, New York, pp: 243-267.
- **Deem, D. E.** (1989). Rheology of dispersed systems. En: *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems*. Vol. I. Eds: H. A. Lieberman, M. M. Rieger y G. S. Banker. Marcel Dekker, Inc, New York, pp: 367-425.
- **Delgado, B., Otero, F.J., Blanco, J.** (1997). Sistemas dispersos heterogéneos. En: *Tecnología Farmacéutica*. Vol. 1. Eds: J. L. Villa Jato. Editorial Síntesis, Madrid, pp: 249-261.
- **Dias, M., Hadgraft, J., Lane, M.E.** (2007). Influence of membrane–solvent–solute interactions on solute permeation in skin. *Int. J. Pharm.*, 340, 65–70.
- **Dimas, D.A., Dallas, P.P., Rekkas, D.M.** (2004). Ion pair formation as a possible mechanism for the enhancement effect of lauric acid on the transdermal permeation of ondansetron. *Pharm. Dev. Tech.*, 9 (3), 31-320.
- **Dixit, N., Bali, V., Baboota, S., Ahuja, A., Ali, J.** (2007). Iontophoresis - An approach for controlled drug delivery: A review. *Curr. Drug. Deliv.*, 4, 1-101.
- **Doménech, J., Calpena, A., Boix, A.** (1998). Absorción percutánea. Procesos y dispositivos. En: *Biofarmacia y Farmacocinética*. Vol. II: *Biofarmacia*. Eds: J. Domenech, J. Martínez y J.M. Plá. Editorial Síntesis, S.A., Madrid, pp: 407-439.
- **Escobar-Chavez, J., Bonilla-Martinez, D., Vellegas-Gonzalez, M.A., Revilla-Vazquez, A.L.** (2009). Electroporation as an efficient physical enhancer for skin drug delivery. *J. Clin. Pharmacol.*, 49, 1262-1283.
- **F0010.** Emollient Hair Styling Cream. (2003). Noveon.
- **Faulí, C.** (1993). *Tratado de farmacia galénica*. Farmacia 2000, Madrid, pp: 423-446.

- **Fedors, R.F.** (1974). Method for estimating both the solubility parameters and molar volumes of liquids. *Polym. Eng. Sci.*, 14,147–154.
- **Filon, F., D'Agostin, F., Crosera, M., Adarni, G., Renzi, N., Bovenzi, M., Maina, G.** (2009). Human skin penetration of silver nanoparticles through intact and damaged skin. *Toxicology*, 255, 33-37.
- **Finnin, B.C., Morgan, T.M.** (1999). Transdermal penetration enhancers: Applications, limitations and potential. *J. Pharm. Sci.* 88, 955-959.
- **Fischer, E. K.** (1948). Note on the origin of the term “rheology”. *J. Colloid. Sci.* 3, 73-74.
- **Florez, J.** (2001). *Farmacología humana*. Editorial Masson, Barcelona, pp: 295-301.
- **Flynn, G.L.** (1985). Mechanism of percutaneous absorption from physiochemical evidence In: *Percutaneous absorption*, 1<sup>a</sup> ed. Eds: R.L. Bronaugh y H. I. Maibach. Marcel Dekker, New York, pp: 17–42.
- **Franz, T.J.** (1975). Percutaneous absorption on relevance of in vitro data. *Int. J. Dermatol.*, 64,190.
- **Fukayama, H., Suzuki, N., Umino, M.** (2002). Comparison of topical anesthesia of 20 % benzocaine and 60 % lidocaine gel. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, 94, 157-161.
- **Gadalla, M.A.F., Ghaly, G.M., Samaha, M.W.** (1987). The effect of the composition of binary systems on the solubility and solubility parameter estimation of nalidixic and salicylic acids. *Int. J. Pharm.*, 38, 71-78.
- **Gamsjäger, H., Lorimer, J.W., Scharlin, P., Shaw, D.G.** (2008). Glossary of Terms Related to Solubility. *Pure Appl. Chem.* 80 (2), 233-276.

- **Gharavi, M., James, K.C., Sanderds, L.H.** (1983). Solubilities of mestanolone, methandienone, methyltestosterone, nandrolone and testosterone in homologous series of alkanes and alkanols. *Int. J. Pharm.*, 14, 333-341.
- **Gibaldi, M.** (1991). *Biopharmaceutics and clinical pharmacokinetics*. Lea&Febiger, Philadelphia, pp: 105-110.
- **Goggin, P., Craig, D.Q.M., Gregory, D.** (1994). Emulsion production monitoring by dielectric spectroscopy, *Pharm. Res.*, 11, S-244.
- **Goodman, L.S., Gilman, A.** (2003). *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. McGraw-Hill, New York.
- **Grant, D.J.W., Abougela, I.K.A.** (1984). Solubility behaviour of griseofulvin in solvents of relatively low polarity. *Labo-Pharma Probl. Technol.*, 32, 193-196.
- **Greenhalgh, D.J., Williams, A.C., Timmins, P., York, P.** (1999). Solubility parameters as predictors of miscibility in solid dispersions. *J. Pharm. Sci.*, 88 (11), 1182-1190.
- **Groning, R., Braun, F.J.** (1996). Three-dimensional solubility parameters and their use in characterising the permeation of drugs through the skin. *Pharmazie*. 51, (5), 337-341.
- **Gröningsson, K., Lindgren, J. E., Lundberg, E., Sandberg, R., Wahlén, A.** (1985). Lidocaine base and hydrochloride. En: *Analytical profiles of drug substances*. Vol. 14. Ed: K. Florey. Academic Press, California, pp: 207-243.
- **Gu, C., Li, H., Gandi, R.B., Raghavan, K.** (2004). Grouping solvents by statistical analysis of solvent property parameters: implication to polymorph screening. *Int. J. Pharm.*, 283, 117–125.

- Guía de Estabilidad de Productos Cosméticos (2005) Eds. Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria. Brasil.
- **Guy, R. H.** (1995). A sweeter life for diabetics?. *Nature Med.*, 1, 1132-1133.
- **Hadgraft, J.** (1996). Recent developments in topical and transdermal delivery. *Eur. J. Drug Metab. Ph.*, 21 (2), 165-173.
- **Hadgraft, J.** (1999). Passive enhancement strategies in topical and transdermal drug delivery. *Int. J. Pharm.*, 184, 1-6.
- **Hadgraft, J., Valenta, C.** (2000). pH, pKa and dermal delivery. *Int. J. Pharm.*, 200, 243-247.
- **Hadgraft, J.** (2001). Skin, the final frontier. *Int. J. Pharm.*, 224, 1-18.
- **Hadgraft, J., Whitefield, M., Rosher, P.H.** (2003). Skin penetration of topical formulations of ibuprofen 5%: An in vitro comparison. *Skin Pharmacol. Appl. Skin Physiol.*, 16 (3), 137-142.
- **Hadgraft, J.** (2004). Skin deep. *Eur. J. Pharm. Bioph.*, 58, 291-299.
- **Hagen, T.A., Flynn, G.L.** (1983). Solubility of hydrocortisone in organic and aqueous media: Evidence for regular solution behavior in apolar solvents. *J. Pharm. Sci.*, 72, 409-414.
- **Hanh, B.D., Neubert, R. H. H., Wartewig, S.** (2000). Investigation of drug release from suspension using FTIR-ATR technique: part I. Determination of effective diffusion coefficient of drugs. *Int. J. Pharm.*, 204, 145-150.
- **Hansen, C.M., Just, L.** (2001). Prediction of environmental stress cracking in plastics with Hansen Solubility Parameters. *Ind. Eng. Chem. Res.*, 40, 21-25.

- **Hansen, C.M.** (2004). 50 Years with solubility parameters—past and future. *Prog. Org. Coat.*, 51, 77–84.
- **Hansen, C.M.** (2004). Aspects of solubility, surfaces and diffusion in polymers. *Prog. Org. Coat.*, 51, 55–66.
- **Hansen, C.M.** (2007). *Hansen solubility parameters: A user's handbook*. 2<sup>a</sup> ed. CRC Press, Boca Raton, Florida.
- **Hansen, C.M.** (2008). Polymer science applied to biological problems: Prediction of cytotoxic drug interactions with DNA. *Eur. Polym. J.*, 44, 2741–2748.
- **Harms, M., Saurat, J.H.** (1992). Médicaments des affections cutanées. En: *Pharmacologie des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques*. Ed: M. Schorderet. Éditions Slatkine, Ginebra.
- **Hashiguchi, T., Yasutake, T., Manako, T., Otagiri, M.** (1997). In vitro percutaneous absorption of prednisolone derivatives based on solubility parameter. *Int. J. Pharm.*, 158, 11-18.
- **Hermann, D. N., Barbano, R. L., Hart-Gouleau, S., Pennella-Vaughan, J., Dworkin, R.H.** (2005). An Open-Label Study of the Lidocaine Patch 5% in Painful Idiopathic Sensory Polyneuropathy. *Pain. Med.*, 6 (5), 379.
- **Higuchi, T.** (1960). Physical chemical analysis of percutaneous absorption process from creams and ointments. *J. Soc. Cosmet. Chem.*, 11, 85-97.
- **Higuchi, T.** (1961). Rate of release of medicaments from ointment bases containing drugs in suspension. *J. Pharm. Sci.*, 50, 874-875.
- **Hildebrand, J. H., Prausnitz, J. M., Scott, R. L.** (1970). *Regular and related solutions*. Van Nostrand-Reinhold, New York.

- **Hollenbeck, R.G.** (1980). Determination of differential heat of solution in real solutions from variation in solubility with temperature. *J. Pharm. Sci.*, 69, 1241-1242.
- **Hua, T., Blankschtein, D., Langer, R.** (2002). Prediction of steady-state skin permeabilities of polar and nonpolar permeants across excised pig skin based on measurements of transient diffusion: Characterization of hydration effects on the skin porous pathway. *J. Pharm. Sci.*, 91 (8), 1891-1907.
- **Idson, B.** (1975). Percutaneous absorption. *J. Pharm. Sci.*, 64, 901-924.
- **Iervolino, M., Raghavan, S. L., Hadgraft, J.** (2000). Membrane penetration enhancement of ibuprofen using supersaturation. *Int. J. Pharm.* 198, 229-238.
- **Ito, Y., Hagiwara, E., Saeki, A., Sugioka, N., Takada, K.** (2006). Feasibility of microneedles for percutaneous absorption of insulin. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 29 (1), 82-88.
- **Jouyban-Gharamaleki, A., York, P., Hanna, M., Clark, B.J.** (2001). Solubility prediction of salmeterol xinafoate in water-dioxane mixtures. *Int. J. Pharm.*, 216, 33-41.
- **Kaestli, L., Wasilewski-Rasca, A., Bonnabry, P., Vogtferrier, N.** (2008). Use of Transdermal Drug Formulations in the Elderly. *Drug Aging*, 25 (4), 269-280.
- **Kalia, Y.N., Alberti, I., Naik, A., Guy, R.H.** (2001). Assessment of topical bioavailability in vivo: The importance of stratum corneum thickness. *Skin Pharm. Appl. Skin Phys.*, 14, 82-87.
- **Kao, J., Carver, M.P.** (1990). Cutaneous metabolism of xenobiotics. *Drug Metab. Rev.*, 22 (4), 363-410.

- **Karant, H., Josyula, V.R.** (2005). Studies on solubility parameter of amoxicillin trihydrate: influence on in vitro release and antibacterial activity. *Indian J. Pharm. Sci.*, 67 (3), 342-345.
- **Kato, A., Fujishige, T., Matsudomi, N., Kobayashi, J.** (1985). Determination of emulsifying properties of some proteins by conductivity measurements. *J. Food Sci.*, 5, 56-67.
- **Kondo, S., Yamanaka, C., Sugimoto, I.** (1987). Enhancement of transdermal delivery by superfluous thermodynamic potencial. III. Percutaneous absorption of nifedipine en rats. *J. Pharmacobio-dyn.*, 10, 743-749.
- **Kuksal, K., Pathak, K.** (2008). Use of solubility parameter to design dry suspension of cefaclor as a dual pack system. *Indian J. Pharm. Sci.*, 70 (5), 609-613.
- **Kundu, S., Achar, S.** (2002). Principles of office aneesthesia: Part II. Topical aneesthesia. *Am. Family Phys.*, 66, 99-102.
- **Lardy, F., Vennat, B., Pouget, P., Pourrat, A.** (2000). Functionalization of hidrocolloids: principal component analysis applied to the study of correlations between parameters describing the consistency of hidrogels. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 26, 715–721.
- **Larsen, D.B., Fredholt, K., Larsen, C.** (2001). Addition of hydrogen bond donating excipients to oil solution: effect on in vitro drug release rate and viscosity. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 13, 403–410.
- **Le Hir, A.** (1995). *Farmacia galénica*. Masson, Barcelona.
- **Lee, A.J., King, J.R., Barrett, D.A.** (1997). Percutaneous absorption: a multiple pathway model. *J. Control. Release*, 45, 141-151.

- **Lin, H.M., Nash, R.A.** (1993). An experimental method for determining the Hildebrand solubility parameter of organic nonelectrolytes. *J. Pharm. Sci.*, 82 (10), 1018-26.
- **Lumley-Jones, R.** (1974). Lidocaine: A case of intraamide hydrogen bonding. *J. Pharm. Sci.*, 63, 1170-1171.
- **Malkin, A.Y., Isayev, A.L.** (2006). Viscoelasticity. En: *Rheology: concepts, methods and applicatons*. ChemTec Publising, Toronto, pp: 43-122.
- **Mancini, F., Montanari, L., Peressini, D., Fantozzi, P.** (2002). Influence of alginate concentration and molecular weight of functional properties of mayonnaise. *Lebensm-Wiss. U. Technology*, 35, 517-525.
- **Mangelsdorf, S., Otberg, N., Maibach, H.I., Sinkgraven, R., Sterry, W., Lademann, J.** (2006). Ethnic variation in vellus hair follicle size and distribution. *Skin Pharmacol. Physiol.*, 19, 159–167.
- **Marks, R., Dykes, P. J., Gordon, J., Hanlan, G., Davis, A. F.** (1992). Percutaneous penetration from a low dose supersaturated hydrocortisone acetate formulation. *British Society of Investigative Dermatology Annu Meeting*, Sheffield.
- **Marsac, P.J., Shamblin, S.L., Taylor, L.S.** (2006). Theoretical and practical approaches for prediction of drug-polymer miscibility and solubility. *Pharm. Res.*, 23 (10), 2417-2426.
- **Martin, A. N., Banker, G. S., Chun, A. H.** (1967). Rheology. En: *Advances in pharmaceutical sciences*, Vol 1. Eds: Bean and Beckett. Academic Press, New York, pp: 1-85.
- **Martin, A., Newburger, J., Adjei, A.** (1980). Extended Hildebrand solubility approach: Solubility of theophylline in polar binary solvents. *J. Pharm. Sci.*, 69, 487-491.

- **Martin, A., Bustamante, P., Chun, A.H.C.** (1993). Physical pharmacy: physical chemical principles in the pharmaceutical sciences. Vol 4. Lea & Febiger, Philadelphia.
- **Martínez, F.** (2005). Utilidad del Método Extendido de Hildebrand en el estudio de la solubilidad del acetaminofén en mezclas agua-propilenglicol. Rev. Acad. Colomb. Cienc, XXIX (112), 429-438.
- **Martini, L.G., Avontuur, P., George, A., Willson, R.J., Crowley, P.J.** (1999). Solubility parameter and oral absorption. Eur. J. Pharm. Bioph., 48, 259-263.
- **Masmoudia, H., Le Dr'éaua, Y., Piccerelleb, P., Kistera, J.** (2005). The evaluation of cosmetic and pharmaceutical emulsions aging process using classical techniques and a new method: FTIR. Int. J. Pharm., 289, 117–131.
- **Mathis, C., Cuiné, A.** (1983). Formulation, stabilité et dispoibilité in vitro de solutions ou suspensions visqueuses de principes actifs en gélules. Labo-Pharma. Probl. Tech., 31, 935-943.
- **Matsui, R., Hasegawa, M., Ishida, M.** (2005). Skin permeation lidocaine from crystal suspended oily formulations. Drug Dev. Ind. Pharm., 31, 729-738.
- **Mauvais-Jarvis, P., Baudot, N., Bercovici, J.P.** (1969). In vivo studies on progesterone metabolism by human skin. J. Clin. Endocrinol. Metab., 29, 1580-1585.
- **McMaster, P.D., Noris, V.J., Stankard, C.E., Byrnes, E.W., Guzzo, P.R.** (1991). The solution conformations of lidocaine analogues. Pharm. Res., 8, 1013–1020.
- **Meingassner JG, Aschauer H, Stuetz A, Billich A.** (2005). Pimecrolimus permeates less than tacrolimus through normal, inflamed, or corticosteroid-pretreated skin. Exp. Dermatol., 14, 752-757.

- **Melendres, J.L., Bucks, D., Camel, E., Wester, R.C., Maibach, H.I.** (1990). In vivo percutaneous absorption of hydrocortisone multiple application dosing in man. *Pharm. Res.*, 9 (9), 1164-1167.
- **Meller, A., Stavans, J.** (1996). Stability of emulsions with nonadsorbing polymers. *Langmuir*, 12, 301-304.
- **Miller-Chou, B.A., Koenig, J.L.** (2003). A review of polymer dissolution. *Prog. Polym. Sci.*, 28, 1223-1270.
- **Minghettia, P., Casiraghia, A., Cilurzoa, F., Tosia, L., Montanaria, L., Trespib, L.** (2003). Formulation study and anti-inflammatory efficacy of topical semi-solids containing a nitro ester of flurbiprofen. *Skin Pharmacol. Appl. Skin Physiol.*, 16, 91-99.
- **Moctezuma, E.M.** (2008). La Teoría de Flory–Huggins en la ingeniería de soluciones y mezclas de polímeros. *ContactoS*, 68, 54–62.
- **Morimoto, Y., Sugibayashi, K., Natsume, H.** (1994). The transdermal drug delivery systems and transcutaneous absorption. *Acta Derm. Venereol. Suppl. (Stockh)*., 74, 15-17.
- **Moser, K., Kriwet, K., Froehlich, C., Kalia, Y.N., Guy, R.H.** (2001). Supersaturation: Enhancement of skin penetration and permeation of a lipophilic drug. *Pharm. Res.*, 18 (7), 1007 – 1011.
- **Mourtas, S., Aggelopoulos, C.A., Klepetsanis, P., Tsakiroglou, C.D., Antimisariis, S.G.** (2009). Complex hydrogel systems composed of polymers, liposomes, and cyclodextrins: implications of composition on rheological properties and aging. *Langmuir*, 25 (15), 8480–8488.
- **Muhr, A.H., Blanshar, J.M.V.** (1982). Diffusion in gels. *Polymer.*, 23, 1012-1026.

- **Nelson, R.C., Hemwall, R.W. and Edwards, G.D.** (1970). Treatment of hydrogen bonding in predicting miscibility. *J. Paint. Technol.*, 42, 636-643.
- **Ngee, L.H., Kassim, A., Ming, H.N., Yarmo, M.A., Kian, Y.S.** (2009). Study of highly concentrated olive oil-in-water emulsions stabilized by palm-based nonionic surfactant. *Sains Malays.*, 38 (1), 95-102.
- **Niraula, B., Tan, C.K., Tham, K.C., Misran, M.** (2004). Rheology properties of glucopyranoside stabilized oil-water emulsions: effect of alkyl chain length and bulk concentration of the surfactante. *Colloids Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects*, 251, 117-132.
- **Noh, D., Park, K.N., Chun, H.J., Park, C.W., Jang, J.W., Ahn, Y.G.** (2009). Compatibility of diazepam with polypropylene multilayer infusion container. *Macromolecular Research*, 17 (7), 516-521.
- **Ofner, C.M., Klech-Gelotte, C.M.** (2007). Gels and Jellies. En: *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. 3<sup>a</sup> ed. Informa Healthcare USA, Inc, New York, pp: 1875-1890.
- **Osborne, D.W., Amann, A. H.** (1990). Topical drug delivery formulations. Eds: D. W. Osborne y A. H. Amann. Marcel Dekker, Inc, New York.
- **Otto, A., Wiechers, J.W., Kelly, C.L., Hadgraft, J., Plessis, J.** (2008). Effect of penetration modifiers on the dermal and transdermal delivery of drugs and cosmetic active Ingredients. *Skin Pharmacol. Physiol.*, 21, 326–334.
- **Pal, R.** (1997). Viscosity and storage/loss moduli for mixtures of fine and coarse emulsions. *Chem. Eng. J.*, 67, 37-44.
- **Pal, R.** (2006). Rheology of high internal phase ratio emulsions. *Food Hydrocolloids*, 20 (7), 997-1005.

- **Pellanda, C., Strub, C., Figueiredo, V., Rufli, T. Imanidis, G., Surber, C.** (2007). Topical bioavailability of triamcinolone acetonide: effect of occlusion. *Skin Pharmacol. Physiol.*, 20, 50-56.
- **Pellett, M.A., Davis, A.F., Hadgraft, J.** (1994) Effect of supersaturation on membrane transport. *Int. J. Pharm.*, 111, 1-6.
- **Pellet, M, Raghavan, S.L., Hadgraft, J., Davis, A.** (2003). The Application of Supersaturated Systems to Percutaneous Drug Delivery. En: *Transdermal Drug Delivery*. 2ª ed. Eds: R.H. Guy y J. Hadgraft. Marcel Dekker, New York, pp. 305-326.
- **Peña, A.A., Hirasaki, G. J.** (2003). Enhanced characterization of oilfield emulsions via NMR diffusion and transverse relaxation experiments. *Adv. Colloid. Interfac.*, 105, 103–150.
- **Pérez, M., Lizarraga, M.** (1999). Anestesia Tópica. *An. Sist. Sanit. Navar.* 22 suppl. 2, pp: 25-30.
- **Perrotti, P., Dominici, P., Grossi, E., Antropoli, C., Giannotti, G., Cusato, M., Regazzi, M., Cerutti, R.** (2009). Pharmacokinetics of anorectal nifedipine and lidocaine (lignocaine) ointment following haemorrhoidectomy: An open-label, single-dose, phase IV clinical study. *Clin. Drug Invest.*, 29 (4), 243-256.
- **Pons, R., Ravey, J.C., Sauvage, S., Stébé, M.J., Erra, P., Solans, C.** (1993). Structural studies on gel emulsions. *Colloids Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects*, 76, 171-177.
- **Pons-Gimier, L., Parra-Juez, J. L.** (1995). Ciencia cosmética. En: *Bases fisiológicas y criterios prácticos*. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmaceuticos, Heliotípicia Artística, Madrid.

- **Powell, M.F., Rosano, H.L., Lan, T., Weiss, A.** (1987). Stability of lidocaine in aqueous solution: effect of temperature, pH, buffer, and metal ions on amide hydrolysis. *Pharm. Res.*, 4 (1), 42–45.
- **Pozo, A.D., Suñé, J.M.** (1955). Extensibilidad de pomadas: I. Definición y determinación. *Galénica Acta*, 7, 7–26.
- **Prausnitz, M.R.** (2004). Microneedles for transdermal drug delivery. *Adv. Drug Deliver. Rev.*, 56 (5), 581-587.
- **Provost, C. Herbots, H., Kinget, R.** (1988). Transparent oil-water gels: study of some physico-chemical and biopharmaceutical characteristics. Viscosity and conductivity measurements. *Pharma. Ind.*, 50, 1190-1195.
- **Raghavan, S.L., Trividic, A., Davis, A.F., Hadgraft, J.** (2000). Effect of cellulose polymers on supersaturation and in vitro membrane transport of hydrocortisone acetate. *Int. J. Pharm.*, 193, 231-237.
- **Raghaven, S.L., Kieper, B., Davis, A.F., Kazarian, S.G., Hadgraft, J.** (2001). Membrane transport of hydrocortisone acetate from supersaturated solutions; the role of polymers. *Int. J. Pharm.*, 221, 95-105.
- **Ramakrishnan, S., Prud'homme, R.K.** (2000). Behavior of k-carrageenan in glycerol and sorbitol solutions. *Carbohydr. Polym.*, 43, 327–332.
- **Rapedius, M., Blanchard, J.** (2001). Comparison of the Hanson Microtett and the Van Kel Apparatus for in vitro release testing of topical semisolid formulations. *Pharm. Res.*, 18 (10), 1440-1447.
- **Rawle, A.** Principios básicos del análisis del tamaño de partículas. Malvern Instrument. consultado el 18/2/2010 en <http://www.iesmat.com/Lectura%20recomendada/Productos-MAL/DIF-Principios%20basicos%20Analisis%20Tam.%20Particula.pdf>

- **Reid, M.L., Jones, S.A., Brown, M.B.** (2009). Transient drug supersaturation kinetics of beclomethasone dipropionate in rapidly drying films. *Int. J. Pharm.*, 371, (1-2), 114-119.
- **Reiger, M.M.** (1994). Methylparaben. En: *Handbook of pharmaceuticals excipients*. Eds: A. Wade y P.J. Weller. American Pharmaceuticals Association, Washington, pp. 310-313.
- **Reillo, A., Escalera, J.B., Sellés, E.** (1993). Utilidad del método de Fedors en el cálculo del parámetro de solubilidad de la sulfanilamida. *Ciencia Pharmaceutica*, 3, 249-52.
- **Reillo, A., Bustamante, P., Escalera, B., Jiménez, M. M., Sellés, E.** (1995). Solubility parameter-based methods for predicting the solubility of sulfapyridine in solvent mixtures. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 21 (18), 2073-2084.
- **Restaino, F.A., Martin, AN.** (1964). Solubility of benzoic acid and related compounds in a series of n-alkanol. *J. Pharm. Sci.*, 53, 636-639.
- **Ricci, E.J., Lunardi, L.O., Nanclares, D.M.A., Marchetti, J.M.** (2005). Sustained release of lidocaine from Poloxamer 407 gels. *Int. J. Pharm.*, 208, 235-244.
- **Roberts, M.S., Cross, S.E., Anissimov, Y.G.** (2004). Factors affecting the formation of a skin reservoir for topically applied solute. *Skin Pharmacol. Physiol.*, 17 (1), 3-16.
- **Roland, G., Piel, L., Delattre, B., Evrard, C.** (2003). Systematic characterization of oil-in-water emulsions for formulation design. *Int. J. Pharm.*, 263, 85-94.
- **Rolsted, K., Benfeldt, E., Kissmeyer, A.M., Rist, G.M., Hansen, S.H.** (2009). Cutaneous in vivo metabolism of topical lidocaine formulation in human skin. *Skin Pharmacol. Physiol.*, 22 (3), 124-128.

- **Rougier, A., Dupuis, D., Lotte, C., Rouguet, R., Wester, R.C., Maibach, H.I.** (1986). Regional variation in percutaneous absorption in man: measurement by the stripping method. *Arch. Dermatol. Res.*, 278, 465-469.
- **Sadurni, N., Solans, C., Azemar, N., Garcia-Celma, M.J.** (2005). Studies on the formation of O/W nano-emulsions, by low-energy emulsification methods, suitable for pharmaceutical applications. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 26, 438-445.
- **Sanders, J., Peters, T. J., Campbell, R.** (2006). Effectiveness and acceptability of lidocaine spray in reducing perineal pain during spontaneous vaginal delivery: Randomised controlled trial. *Brit. Med. J.*, 333, 117-119.
- **Scheuplein, R. J.** (1967). Mechanism of percutaneous absorption II Transient diffusion and the relative importance of various routes of skin penetration. *J. Invest. Dermatol.*, 48 (1), 79-88.
- **Schramm, G.** (1994). A practical approach to rheology and rheometry. Gebrueder HAAKE, GmbH, Karlsruhe.
- **Sellés, E.** (1995). *Farmacia Galénica General*. Madrid.
- **Sepassil, K., Yalkowsky, S.H.** (2006). Solubility prediction in octanol: A technical note. *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, 7 (1) Article 26 (<http://www.aapspharmstech.org>).
- **Sherertz, E.F., Sloan, K.B., McTiernan, R.G.** (1987). Use of theoretical partition coefficients determined from solubility parameters to predict permeability coefficients for 5-Fluorouracil. *J. Invest. Dermatol.*, 89, 147-151.
- **Siddiqui, O.** (1989). Physicochemical, physiological, and mathematical considerations in optimizing percutaneous absorption of drugs. *Crit. Ver. Ther. Drug Carrier Syst.*, 6 (1), 1-38.

- **SIL-0008EU.** (2002). After Shave Balm for Sensitive Skin. Noveon.
- **SIL-0022EU.** (2003). Anti-Acne Cream Gel for Sensitive Skin. Noveon.
- **Simovic, S., Tamburic, S., Milic-Askrabic, J., Rajic, D.** (1999). An investigation into interactions between polyacrylic polymers and a non-ionic surfactant: an emulsion preformulation study. *Int. J. Pharm.*, 184, 207-217.
- **Sinha, V.R., Kaur, M.P.** (2000). Permeation enhancers for transdermal drug delivery. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 26 (11), 1131–1140.
- **Sloan, K.B., Koch, S.A.M., Siver, K.G., Flowers, P.F.** (1986). Use of solubility parameters of drug and vehicle to predict flux through skin. *J. Invest. Dermatol.*, 87, 244-252.
- **Spray, A., Siegfried, E.** (2000). Dermatologic toxicology in children. *Curr. Probl. Dermatol.*, 118-122.
- **Stefanis, E., Panayiotou, C.** (2008). Prediction of Hansen Solubility Parameters with a new group-contribution method. *Int. J. Thermophys.*, 29, 568–585.
- **Stoughton, R. B.** (1989). Percutaneous absorption of drugs. *An. Rev. Pharm. Toxicol.*, 29, 55-69.
- **Subrahmanyam, C.V.S., Ravi, K., Gundu, P.** (1996). Estimation of the solubility parameter of trimethoprim by current methods. *Pharm. Acta Helv.*, 7 (I), 175-183.
- **Suñé, J.M.** (1967). Apuntes de Galénica. Facultad de Farmacia Universidad de Granada.
- **Szücs, M., Sandri, G., Bonferoni, M.C., Caramella, C.M., Vaghi, P., Szabó-Révész, P., Erös, I.** (2008). Mucoadhesive behaviour of emulsions containing polymeric emulsifier. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 34, 226-235.

- **Szücs, M., Vaghi, P., Sandri, G., Bonferoni, M.C., Caramella, C.M., Szabó-Révész, P., Erős, I.** (2008). Thermoanalytical and microscopical investigation of the microstructure of emulsions containing polymeric emulsifier. *J. Therm. Anal. Calorim.*, 94 (1), 271–274.
- **Tabilo-Munizaga, G., Barbosa-Canovas, G.V.** (2005). Rheology for the food industry. *J. Food Eng.*, 67, 147-156.
- **Taddio, A., Ohlsson, A., Einarson, T.R., Stevens, B., Koren, G.** (1998). A systematic review of Lidocaine-Prilocaine cream (EMLA) in the treatment of acute pain in neonates. *Pediatrics*, 101, 1-9.
- **Tadros, T. F.** (1992). Review: Future developments in cosmetic formulations. *Int. J. Cosmetic. Sci.*, 14, 93-111.
- **Tadros, T. F.** (2004). Application of rheology for assessment and prediction of the long-term physical stability of emulsions. *Adv. Colloid. Interfac.*, 108-109, 227-258.
- **Tamburic, S., Craig, D.Q.M., Vuleta, G., Milic, J.** (1996). A comparison of electrical and rheological techniques for the characterisation of creams. *Int. J. Pharm.*, 137, 243-248.
- **Tamburic, S., Craig, D.Q.M., Vuleta, G., Milic, J.** (1996). An investigation into the use of thermorheology and texture analysis in the evaluation of w/o creams stabilized with a silicone emulsifier. *Pharm. Dev. Tech.*, 1, 299-306.
- **Tanojo, H., Maibach, H.I.** (2001). Percutaneous absorption. *Curr. Probl. Dermatol.*, 137-140.
- **Tantishaiyakul, V., Worakul, N., Wongpoowarak, W.** (2006). Prediction of solubility parameters using partial least square regression. *Int. J. Pharm.*, 325, 8-14.

- **TDS-114.** (2002). Introducing Pemulen<sup>®</sup> Polymeric Emulsifiers. Noveon.
- **TDS-222.** (2008). Molecular Weight of Carbopol<sup>®</sup> and Pemulen<sup>™</sup> Polymers. Noveon.
- **Teas, J. P.** (1968). Graphic analysis of resin solubilities, *J. Paint. Tech.*, 40, 19-25.
- **Thakker, K.D., Chern, W.** (2003). Development and Validation of In vitro Release Tests for Semisolid Dosage Forms- Case Study. *Dissolut. Technol.*, 10-15.
- **Thimmasetty, J., Subrahmanyam, C.V.S., Sathesh, P.R., Maulik, M.A., Viswanath, B.A.** (2008). Solubility behavior of pimozone in polar and nonpolar solvents: partial solubility parameters approach. *J. Solution. Chem.*, 37, 1365–1378.
- **Thimmasetty, J., Subrahmanyam, C.V.S., Vishwanath, B.A., Sathesh Babu, P.R.** (2009). Solubility parameter estimation of celecoxib by current methods. *Asian J. Research. Chem.*, 2, 188-195.
- **Ting, W.W., Vest, C.D., Sontheimer, R.D.** (2004). Review of traditional and novel modalities that enhance the permeability of local therapeutics across the stratum corneum. *Int. J. Dermatol.*, 43, 538-547.
- **Torralba, A.** (1978). *Histología y fisiología de la piel y sus anejos. Aspectos básicos e implicaciones cosméticas. Cosmetología teórico-práctica.* Publicaciones de CGCOF. Madrid.
- **TOX-005.** (2003). Pemulen<sup>®</sup> Polymeric Emulsifiers toxicology studies. Noveon.
- **Tschoegl, N.W.** (1989). *The phenomenological theory of linear viscoelastic behavior.* Springer Verlag, Berlin-London.

- **Ursin C., Hansen C.M., Van Dyk J.W., Jensen PO, Christensen I.J., Ebbelhoej J.** (1995). Permeability of commercial solvents through living human skin. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, 56, 651–660.
- **Vila, J. L.** (1997). *Tecnología farmacéutica. Vol. II.* Editorial Síntesis, Madrid.
- **Villamizar, L.F., Martínez, F.** (2008). Estudio fisicoquímico de la solubilidad del Eudragit S100<sup>®</sup> en algunos medios acuosos y orgánicos. *Rev. Colomb. Quim.*, 37 (2), 174-186.
- **Walters, K. A.** (2002). *Dermatological and transdermal formulations.* Marcel Dekker, Inc, Nueva York.
- **Watkinson, R.M., Guy, R.H., Hadgraft, J., Lane, M.E.** (2009). Optimisation of cosolvent concentration for topical drug delivery - II: influence of propylene glycol on ibuprofen permeation. *Skin Pharmacol. Physiol.*, 22 (4), 225-231.
- **Weigmann, H., Lademann, J., Meffert, H., Schaefer, H., Sterry, W.** (1999). Determination of the horny layer profile by tape stripping in combination with optical spectroscopy in the visible range as a prerequisite to quantify percutaneous absorption. *Skin Pharmacol. Appl. Skin Physiol.*, 12, (1-2), 34-45.
- **Welin-Berger, K., Neelissen, A.M. y Bergenstahl, B.** (2001). The effect of rheological behaviour of a topical anaesthetic formulation on the release and permeation rates of the active compound. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 13, 309-318.
- **Wester, R. C., Maibach, H.I.** (1992). Percutaneous absorption of drugs. *Clin. Pharmacokinet.*, 23 (4), 253-266.
- **Wiechers, J.W.** (1989). The barrier function of the skin in relation to percutaneous absorption of drugs. *Pharm. Weekbl. Sci.*, 11 (6), 185-198.

- **Williams, A.C., Barry, B.W.** (1992). Skin absorption enhancers. *Crit. Rev. Ther. Drug.*, 9 (3, 4), 305-353.
- **Woolfson, A.D., McCafferty, D.F., McClelland, K.H., Boston, V.** (1988). Concentrationresponse analysis of percutaneous local anaesthetic formulations. *Br. J. Anaesth.*, 61, 589-592.
- **Wu, S.** (1989). Chain structure and entanglement. *J. Polym. Sci.*, 27, 723-741.
- **Yuan, J.S., Acosta, E.J.** (2009). Extended release of lidocaine from linker-based lecithin microemulsions. *Int. J. Pharm.*, 368, 63-71.
- **Zhai, H., Maibach, H.I.** (2001). Effects of skin occlusion on percutaneous absorption: an overview. *Skin Pharmacol. Appl. Skin. Physiol.*, 14 (1), 1- 10.

**ANEXOS**



**A. DETERMINACIÓN DE LA SOLUBILIDAD DE LA LIDOCAÍNA BASE EN DISOLVENTES DE INTERÉS DERMATOLÓGICO**

**A.I. Valores de  $R_a$  para disolventes y mezclas.**

Identificador	$R_0$	$R_a$
1	-	10,34
2	-	8,84
3	-	8,64
4	-	9,25
5	-	8,99
6	-	7,97
7	-	7,69
8	-	8,99
9	-	9,78
10	-	8,30
11	-	8,49
12	19,78	-

Identificador	$R_0$	$R_a$
13	-	9,63
14	-	10,03
15	-	10,45
16	-	8,51
17	-	9,66
18	-	9,30
12	19,78	-

**A.II. Valor de la solubilidad experimental y desviación estándar para cada disolvente y mezcla ensayada.**

<b>Identificador</b>	<b>Solubilidad %(m/m)</b>	<b>D. E.</b>
<b>1</b>	19,65	1,541
<b>2</b>	12,03	0,338
<b>3</b>	15,04	1,844
<b>4</b>	25,47	0,607
<b>5</b>	20,83	0,990
<b>6</b>	26,80	0,507
<b>7</b>	16,29	0,397
<b>8</b>	31,49	1,711
<b>9</b>	42,89	1,891
<b>10</b>	24,00	0,478
<b>11</b>	41,23	1,371
<b>12</b>	81,75	1,775

<b>Identificador</b>	<b>Solubilidad %(m/m)</b>	<b>D.E.</b>
<b>13</b>	18,25	1,412
<b>14</b>	19,4	1,926
<b>15</b>	11,56	1,214
<b>16</b>	24,54	2,007
<b>17</b>	25,82	1,128
<b>18</b>	25,63	0,267

## B. TAMAÑO DE GOTA Y DISTRIBUCIÓN

**B.I. Contrastes múltiples y detección de grupos homogéneos en el análisis de la variabilidad según el modelo lineal general.**

Muestra	Casos	Media	Grupos Homogéneos		
F-107	500	2,25	x		
F-103	500	2,64	x		
F-101	500	2,81	x		
F-13	500	2,83	x		
F-109	500	2,89	x		
F-14	500	4,01		x	
F-7	100	4,23	x	x	
F-108	500	4,57		x	
F-11	500	4,76		x	
F-105	500	5,68			x
F-110	500	5,95		x	x
F-102	500	6,08			x
F-104	500	6,54			x
F-5	100	6,83		x	x
F-1	100	7,55			x x
F-6	100	7,58			x x
F-3	100	7,98			x x
F-8	100	8,10			x x x
F-9	500	8,35			x x
F-12	500	8,63			x
F-106	500	9,47			x
F-2	100	10,64			x
F-10	500	12,02			x
F-4	100	15,90			x

### C. REOLOGÍA. ENSAYOS OSCILOMÉTRICOS DINÁMICOS.

#### C.I. Ajuste de G' en el barrido de frecuencias.

Formulación	Ecuación	CC	EEE
F-1	$\text{LnG}' = 5,54881 + 0,0968 * \text{Inf}$	0,9994	0,00668
F-2	$\text{LnG}' = 5,09362 + 0,0646 * \text{Inf}$	0,9795	0,02696
F-3	$\text{LnG}' = 5,52849 + 0,0906 * \text{Inf}$	0,9947	0,01931
F-4	$\text{LnG}' = 5,27633 + 0,0636 * \text{Inf}$	0,9782	0,02788
F-5	$\text{LnG}' = 5,38140 + 0,0896 * \text{Inf}$	0,9960	0,01665
F-6	$\text{LnG}' = 5,04108 + 0,0644 * \text{Inf}$	0,9638	0,03676
F-7	$\text{LnG}' = 5,71000 + 0,0991 * \text{Inf}$	0,9877	0,03238
F-8	$\text{LnG}' = 5,17143 + 0,0763 * \text{Inf}$	0,9954	0,01517
F-9	$\text{LnG}' = 5,51303 + 0,0763 * \text{Inf}$	0,9662	0,04209
F-10	$\text{LnG}' = 5,26985 + 0,0311 * \text{Inf}$	0,8722	0,03606
F-11	$\text{LnG}' = 5,65751 + 0,1047 * \text{Inf}$	0,9757	0,04859
F-12	$\text{LnG}' = 4,98807 + 0,1015 * \text{Inf}$	0,9643	0,05761
F-13	$\text{LnG}' = 5,70931 + 0,0977 * \text{Inf}$	0,9949	0,02052
F-14	$\text{LnG}' = 5,35362 + 0,0833 * \text{Inf}$	0,9912	0,02294
F-101	$\text{LnG}' = 5,49986 + 0,1059 * \text{Inf}$	0,9936	0,02482
F-102	$\text{LnG}' = 5,11594 + 0,0721 * \text{Inf}$	0,9835	0,02739
F-103	$\text{LnG}' = 5,68309 + 0,1036 * \text{Inf}$	0,9791	0,04407
F-104	$\text{LnG}' = 5,06914 + 0,0897 * \text{Inf}$	0,9826	0,03506
F-105	$\text{LnG}' = 5,28075 + 0,0862 * \text{Inf}$	0,9878	0,02823
F-106	$\text{LnG}' = 4,93575 + 0,0564 * \text{Inf}$	0,9797	0,02383
F-107	$\text{LnG}' = 5,71454 + 0,0976 * \text{Inf}$	0,9905	0,02797
F-108	$\text{LnG}' = 4,95927 + 0,0889 * \text{Inf}$	0,9592	0,05411
F-109	$\text{LnG}' = 5,58086 + 0,1115 * \text{Inf}$	0,9958	0,02127
F-110	$\text{LnG}' = 5,07814 + 0,0798 * \text{Inf}$	0,9886	0,02509

**D. ESTUDIO DE LIBERACIÓN EN CÉLULAS DE FRANZ.**

**D.I. Valor medio de liberación respecto al tiempo y su desviación estándar.**

<b>F-1</b>		
<b>Tiempo (h)</b>	<b>Promedio (mg/cm<sup>2</sup>)</b>	<b>D.E.</b>
0	0	0
0,083	0,502	0,077
0,167	0,791	0,174
0,333	1,089	0,133
0,417	1,466	0,182
0,500	1,410	0,141
0,667	1,658	0,113
0,833	1,983	0,158
1,000	2,240	0,365
1,250	3,031	0,291
1,500	3,238	0,355
1,750	3,454	0,434
2,000	4,100	0,217
2,500	4,313	0,337
3,000	4,880	0,337
3,500	5,283	0,680
4,000	5,328	0,321
5,000	5,920	0,437
6,000	5,932	0,492

<b>F-3</b>		
<b>Tiempo (h)</b>	<b>Promedio (mg/cm<sup>2</sup>)</b>	<b>D.E.</b>
0	0	0
0,167	0,457	0,141
0,250	0,734	0,137
0,333	0,948	0,145
0,500	1,203	0,161
0,667	1,540	0,222
0,833	1,726	0,245
1,000	1,816	0,452
1,250	2,133	0,337
1,500	2,406	0,244
1,750	2,815	0,405
2,000	3,155	0,478
2,500	3,819	0,293
3,000	4,258	0,416
3,500	4,807	0,158
4,000	4,928	0,400
5,000	5,415	0,081
6,000	5,413	0,065

<b>F-5</b>		
<b>Tiempo (h)</b>	<b>Promedio (mg/cm<sup>2</sup>)</b>	<b>D.E.</b>
0	0	0
0,167	0,761	0,135
0,250	0,985	0,133
0,333	1,118	0,144
0,500	1,618	0,137
0,667	1,684	0,168
0,833	1,882	0,297
1,000	2,077	0,290
1,250	2,995	0,283
1,500	3,315	0,198
1,750	3,638	0,181
2,000	4,009	0,331
2,500	4,404	0,257
3,000	4,966	0,342
3,500	5,085	0,465
4,000	5,675	0,261
5,000	6,120	0,401
6,000	6,192	0,445

<b>F-7</b>		
<b>Tiempo (h)</b>	<b>Promedio (mg/cm<sup>2</sup>)</b>	<b>D.E.</b>
0	0	0
0,167	0,610	0,081
0,250	0,737	0,141
0,333	1,135	0,081
0,500	1,640	0,201
0,667	1,838	0,184
0,833	1,960	0,149
1,000	2,485	0,494
1,250	2,754	0,191
1,500	3,175	0,301
1,750	3,306	0,466
2,000	3,842	0,459
2,500	4,007	0,561
3,000	4,936	0,276
3,500	5,083	0,071
4,000	5,081	0,362
5,000	5,604	0,300
6,000	5,633	0,294

<b>F-9</b>		
<b>Tiempo (h)</b>	<b>Promedio (mg/cm<sup>2</sup>)</b>	<b>D.E.</b>
0	0	0
0,167	0,521	0,108
0,250	0,850	0,110
0,333	1,057	0,146
0,417	1,242	0,139
0,500	1,380	0,151
0,667	1,754	0,213
0,833	1,942	0,226
1,000	2,123	0,344
1,250	2,532	0,289
1,500	2,866	0,296
1,750	3,299	0,370
2,000	3,327	0,285
2,500	3,496	0,172
3,000	3,887	0,201
3,500	4,604	0,170
4,000	5,133	0,224
5,000	5,518	0,151
6,000	5,714	0,222

<b>F-11</b>		
<b>Tiempo (h)</b>	<b>Promedio (mg/cm<sup>2</sup>)</b>	<b>D.E.</b>
0	0	0
0,167	0,711	0,049
0,250	0,967	0,079
0,333	1,184	0,101
0,417	1,352	0,105
0,500	1,405	0,131
0,667	1,659	0,166
0,833	1,976	0,190
1,000	1,933	0,315
1,250	2,173	0,313
1,500	2,673	0,442
1,750	3,279	0,566
2,000	3,729	0,297
2,500	4,695	0,483
3,000	4,893	0,478
3,500	5,175	0,293
4,000	5,398	0,141
5,000	5,291	0,353
6,000	5,470	0,289

<b>F-13</b>		
<b>Tiempo (h)</b>	<b>Promedio (mg/cm<sup>2</sup>)</b>	<b>D.E.</b>
0	0	0
0,167	0,726	0,102
0,250	1,098	0,127
0,333	1,386	0,147
0,417	1,588	0,165
0,500	1,735	0,167
0,667	1,989	0,199
0,833	2,311	0,247
1,000	2,532	0,294
1,250	2,932	0,296
1,500	3,105	0,280
1,750	3,579	0,189
2,000	3,781	0,265
2,500	4,259	0,265
3,000	4,599	0,152
3,500	4,861	0,198
4,000	4,962	0,196
5,000	5,394	0,103
6,000	5,495	0,151

<b>F-101</b>		
<b>Tiempo (h)</b>	<b>Promedio (mg/cm<sup>2</sup>)</b>	<b>D.E.</b>
0	0	0
0,167	0,700	0,056
0,250	0,989	0,184
0,333	1,242	0,240
0,417	1,509	0,291
0,500	1,689	0,336
0,667	2,200	0,342
0,833	2,135	0,390
1,000	2,854	0,289
1,250	3,100	0,533
1,500	3,801	0,439
1,750	4,275	0,464
2,000	4,546	0,498
2,500	5,294	0,506
3,000	6,001	0,520
3,500	6,500	0,390
4,000	6,732	0,544
5,000	7,810	0,393
6,000	7,622	0,511

<b>F-103</b>		
<b>Tiempo (h)</b>	<b>Promedio (mg/cm<sup>2</sup>)</b>	<b>D.E.</b>
0	0	0
0,167	0,736	0,148
0,250	1,077	0,150
0,333	1,511	0,150
0,417	1,574	0,159
0,500	1,795	0,159
0,667	2,052	0,210
0,833	2,411	0,229
1,000	2,177	0,379
1,250	2,635	0,357
1,500	3,299	0,405
1,750	3,467	0,538
2,000	3,794	0,609
2,500	4,561	0,573
3,000	4,958	0,652
3,500	5,561	0,703
4,000	5,903	0,714
5,000	6,503	0,706
6,000	6,734	0,911

<b>F-105</b>		
<b>Tiempo (h)</b>	<b>Promedio (mg/cm<sup>2</sup>)</b>	<b>D.E.</b>
0	0	0
0,167	0,565	0,074
0,250	1,054	0,075
0,333	1,507	0,068
0,417	1,723	0,036
0,500	1,870	0,115
0,667	2,140	0,145
0,833	2,378	0,159
1,000	2,810	0,264
1,250	2,937	0,262
1,500	3,188	0,181
1,750	3,768	0,176
2,000	4,272	0,205
2,500	4,813	0,189
3,000	5,450	0,180
3,500	5,832	0,382
4,000	6,338	0,309
5,000	7,122	0,261
6,000	7,692	0,291

<b>F-107</b>		
<b>Tiempo (h)</b>	<b>Promedio (mg/cm<sup>2</sup>)</b>	<b>D.E.</b>
0	0	0
0,167	0,796	0,075
0,250	1,256	0,141
0,333	1,460	0,138
0,417	1,616	0,227
0,500	1,818	0,305
0,667	2,126	0,392
0,833	2,457	0,453
1,000	2,639	0,526
1,250	3,217	0,506
1,500	3,851	0,551
1,750	4,159	0,607
2,000	4,231	0,674
2,500	5,290	0,510
3,000	5,898	0,496
3,500	6,141	0,560
4,000	6,795	0,481
5,000	7,602	0,443
6,000	7,991	0,335

<b>F-109</b>		
<b>Tiempo (h)</b>	<b>Promedio (mg/cm2)</b>	<b>D.E.</b>
0	0	0
0,167	0,997	0,168
0,250	1,323	0,152
0,333	1,620	0,257
0,417	1,836	0,289
0,500	2,091	0,347
0,667	2,445	0,464
0,833	2,489	0,539
1,000	2,705	0,671
1,250	3,365	0,747
1,500	4,113	0,685
1,750	4,173	0,867
2,000	4,514	0,879
2,500	5,155	0,911
3,000	5,464	0,828
3,500	6,232	0,925
4,000	6,475	0,789
5,000	7,224	0,797
6,000	7,490	0,801

