



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS

FACULTAD DE FARMACIA

**“DESARROLLO Y CARACTERIZACIÓN DE
MICROEMULSIONES CARGADAS CON NALTREXONA
BASE; ESTUDIO DEL EFECTO SOLUBILIZANTE”**

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE
LICENCIADO EN FARMACIA

PRESENTA
GUSTAVO ARIEL VILLANUEVA PÉREZ

DIRECTOR DE TESIS
DR. SERGIO ALCALÁ ALCALÁ

CUERNAVACA, MORELOS

2021



VOTOS APROBATORIOS



FACULTAD DE FARMACIA
SECRETARIA DE DOCENCIA
JEFATURA DE LA LICENCIATURA

Fecha: 09 de noviembre de 2021
Asunto: VOTOS APROBATORIOS
Medio de Notificación: Electrónica
Folio: FF/D/SD/JLF/0148/2021

DRA. DULCE MARIA ARIAS ATAIDE
DIRECTORA DE SERVICIOS ESCOLARES
U.A.E.M
PRESENTE

Los suscritos catedráticos de la Facultad de Farmacia, dependiente de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos, se dirigen a Usted con el fin de comunicarle que, después de haber revisado el trabajo de tesis “**DESARROLLO Y CARACTERIZACIÓN DE MICROEMULSIONES CARGADAS CON NALTREXONA BASE; ESTUDIO DEL EFECTO SOLUBILIZANTE**” presentada por el pasante de la carrera de Licenciado en Farmacia **C. Gustavo Ariel Villanueva Pérez, (20161011782)**, consideramos que reúne todos los requisitos que exige un trabajo de esta especie, por lo que hacemos saber nuestro **VOTO APROBATORIO**.

Jurado

Firma

M en F. Edgar Barrera Bautista

Dr. Sergio Alberto Bernal Chávez

Dr. Jesús Rivera Islas

Dra. Norma Angélica Villanueva Martínez

Dra. Adriana Valladares Méndez



ATENTAMENTE
“POR UNA HUMANIDAD CULTA”

M.P.D. Reyna América Serrano López
Secretaria de Docencia

Cp. Archivo
Cp. Bdm

Av. Universidad 1001 Chamilpa, Cuernavaca, Morelos, México.
C.P. 62210 Tel. 777 329 7000 Ext. 3365



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

REYNA AMERICA SERRANO LOPEZ | Fecha:2021-11-09 13:31:11 | Firmante

RyOcUONdvi88FSGkjNuXkCrTk84hsHVvc/SoFRByCig0pFVx7GBpnM4AYSL64x8AxvgLwJjuuxh09trJbf1lirRuU7/6KsKJBVHbaelNthwKfVslkYIZVfiucPLumnuGUOD1ukH9H3
0nrjBvaK/NjwBrxp0qEbITTCkflFLInPGsJBwPIX1rmyiHrIHfRZiZZ2EWQHnQXjd2kDSBA80oH71ix1luzE00MYUt2pA/UZad8jgoolwixrZxiOZ9uBDSzLpUEg5R/AXoMH0dt-jdS8kyii
TixKPCGIKnlPXhRhe0FLQELmKDigt9QFm+YSFhVssCw2unRzY+RH3YhpNw==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o
escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



[fyuSjx1dT](#)

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/RzF4YccyoPGLuG038qLvxMYtOIHMH05t>

**UA
EM**

Una universidad de excelencia

RECTORÍA
2017-2023



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

JESUS RIVERA ISLAS | Fecha:2021-11-12 18:03:47 | Firmante

1aTvinduU9P0Bb9XJnAMpFVzvwztoOuvkJDroLMWdz1xkmyjc8ihdyJgzz5+fpAVGw7v4PtNntCoGT959Xy3d7wY1tE2ymtBfoTAJnD+ME7KtNwgrgZClewDgZocY9rk3D9mf3X0rDjF5rjuQzaWMAU9G9pLcFnSJAmuKE+VbnlwysRSM3nBBJ6VJ00YS8Jt/qaJP/23TTUZZ2t2gT+wjQyDotmrByW5hVWEIw15+Zd9KZIFGRi7cgUld+nnzrNxpWB7yNaEWVocZNIu7XJygfllwWkIo+hRaO57GdQoPE4F6dPg4jklf5mGcVkgYcgqOrQqbjP6ccP3pL8DTYg==

SERGIO ALBERTO BERNAL CHAVEZ | Fecha:2021-11-12 19:04:12 | Firmante

WpP4EvTuE/ADdESEQMGRh6EvLXGtlSdRjYZOmXhZbFAIF7ISXm/ImeV2p43SedltR7bpggOC8eNmIX/EiOsuUpUZnEX/j4CSUWQ8L92uCGk0ns7Qy/lcdcz4PGj6lbuE4ca8yvAkcUjW6obfS6GwN9yCWAR4WOR3T+nerXpWF/Pd1J/fptrDyP9ahKyky0u4yfkL8ZSuiOTf9utJwqvocbNzUNFJNPL3eRSExloBBccGLijl6czh1AChBooC/8dfxGU3W9bjfSBgK/85lhbQUva94ZhtOmxXCYuxXeNAXi9GH/3mw2GOp6XW05F4owqQekd+B3w6QsyQ==

ADRIANA VALLADARES MENDEZ | Fecha:2021-11-12 21:20:15 | Firmante

Nb0rvAH6WOKxue5tWt9I07HGfoT1O1ZENHoJmQ2i5PsbhaghLNIkbfGzeRQBfUvpsTvacUPYN0F0+8PxMoqGzGTOkqgdyJ65YLNf6wGJnuafMahYpYaPM37EIRbDAVvB+1S0sCR2KlnJGO01BPFgfA4YRcOWbpqW8BP10U2fLJDP+4YfX3NSap6G1qbsLmIVbMoT+XR2Sdg39nEy8YdMXHWEATfsCMLHqB3lleYt8LQ66f+WP8Wd+2wCR0jauxaD+bHuztmzk72ovVUK5jyVY/rxbi7Ru/UEqk95FYc3LJBJh/imW6IAMym3JjynMEMPrdOcQ7PcSMmijN1A==

EDGAR BARRERA BAUTISTA | Fecha:2021-11-13 09:32:46 | Firmante

CFCUJ+ALJrPJY5gJDF4MPlbsGpQSPEmmJPj+uOclNHroO59eTgx6ID8sln0x8Uzf+8K7qLypCXQXE8dZSJXp1zVTCb3SwevaswSo5kg+BHVh7+bETegPffmJLXY+U3vluKY2xTTMd13wWugzBPW6DKiw7a1K+JpnbOVjm8lwX0ni9f6+sVknVbI0thinhnB7RfAFpLpgFHczlsuXHTHv5ShOpblucg7LeOUJWZitZH11wInejMEEnNfBta31oZtoEQ1cDVvqdDQooEDFP6XyKoSyE+D57SHPgdeOTGqKVZLDt6kwDg9yOd3QaYUFEQebH3vJryVK60hNQ==

NORMA ANGÉLICA VILLANUEVA MARTÍNEZ | Fecha:2021-11-13 18:31:17 | Firmante

OAhFzGOhMBIqoehBGQ6oscjGdrz7paEa0ZHkwwWFlenwWZA0ta/DjCMYHQ7rsiES/zphM4uVMSM7sELXffY89ofG9kHYIN+anLiHnhDT/DBJKm+GIEtCJlCeSznJaPXNrsVClNi9GvnHlVrhNE17hDcwM/jxR4LITP4d4cgSqFnWGF4H22bwclAMQvTYkNow5Ow8eop7vrc7VUYklZEdiA7RoA0y3k7YqsbRkqk8G7OwEy6CfAgd1ge5WxzLkfa2QdLhPIWCrdKvj5rRvbW+d/GTK9d/JvIBVIUrTeg2FpnnEK7bhtwdf6d4MsdSq1XVigpmpLgySyZIsA==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



wGuPBC1nX

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/AtIEGwifjKaxud0rGaVbcZGixHpkIqbay>



Una universidad de excelencia

RECTORÍA 2017-2023



DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS.

Dedicatoria: Con dedicatoria a mi madre Rosa Eva, quien se ha tomado el arduo trabajo de transmitirme sus diversos conocimientos, sabiduría y valores para formar a la persona que soy hoy en día. Pero, además de eso ha sido quien ha sabido guiarme por el camino correcto, quien me ha ofrecido sus consejos para lograr mis metas y cumplir lo que me proponga.

Agradecimientos: Agradezco en primer lugar a mis padres Raúl y Rosa Eva por su apoyo incondicional durante todo el proceso de mi formación como profesional, a mis hermanos Mayolo, Dante y Xavier por ser parte de este gran logro y a mi tía Gabriela porque sin su ayuda nada de esto sería posible.

Así mismo, quiero expresar mi reconocimiento y gratitud al “Laboratorio 1 de Tecnología Farmacéutica”, de la Facultad de Farmacia y al Dr. Sergio Alcalá Alcalá por todas las atenciones recibidas e información brindada a lo largo de esta investigación.

A mis compañeros y futuros colegas Edgar, Sebastián y Uriel, a todos mis amigos, vecinos, familiares que de una manera desinteresada me brindaron su ayuda, infinitamente gracias por toda la buena voluntad. Al Dr. Jesús Rivera por la atención y orientación durante este proyecto.

A la Universidad Autónoma del Estado de Morelos por la sede de todo el conocimiento adquirido y por todas las buenas vivencias en estos años.



ÍNDICE GENERAL	
ÍNDICE DE FIGURAS.....	7
ÍNDICE DE TABLAS.....	8
ABREVIATURAS.....	9
RESUMEN.....	10
1.0 INTRODUCCIÓN.....	12
2.0 ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO.....	16
2.1 Solubilidad – Solubilización.....	16
2.1.2 Estrategias para mejorar la solubilidad.....	17
2.2 Microemulsiones.....	18
2.2.1 Clasificación.....	18
2.2.2 Ventajas de las microemulsiones.....	19
2.2.3 Propiedades y su caracterización.....	22
2.2.4 Aplicaciones en la industria.....	24
2.2.5 Manufactura.....	25
2.3 Naltrexona.....	26
2.3.1 Propiedades fisicoquímicas.....	26
2.3.2 Uso clínico.....	27
2.3.3 Farmacocinética y farmacodinamia.....	28
2.3.4 Formas farmacéuticas disponibles.....	28
3.0 JUSTIFICACIÓN.....	30
4.0 HIPÓTESIS.....	31
5.0 OBJETIVOS.....	32
5.1 Objetivo General.....	32
5.2Objetivos Particulares.....	32
6.0 MATERIALES Y EQUIPO.....	33
6.1 Materiales.....	33
6.2 Equipos.....	33
6.3 Fármaco, excipientes y reactivos.....	33



7.0	METODOLOGÍA EXPERIMENTAL.....	35
7.1	Selección de materiales por solubilidad aparente.....	36
7.2	Obtención de diagramas pseudoternarios e identificación de las zonas de microemulsión.....	36
7.3	Preparación de microemulsiones para el estudio.....	37
7.4	Caracterización de las microemulsiones.....	37
7.4.1	Viscosidad	37
7.4.2	Determinación del tipo de microemulsiones.....	37
7.4.2.1	Por dilución.....	37
7.4.2.2	Por Conductividad.....	37
7.4.3	Potencial Z.....	38
7.4.4	Tamaño promedio de glóbulo.....	38
7.4.5	Estabilidad aparente (centrifugación).....	38
7.5	Estudio del efecto solubilizante.....	38
8.0	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	39
8.1	Pruebas de solubilidad.....	39
8.2	Obtención de diagramas pseudoternarios y zona de ME.....	40
8.3	Obtención y caracterización de las ME de prueba.....	44
8.4	Estudio del efecto solubilizante/Carga de fármaco de las ME.....	46
9.0	CONCLUSIONES.....	49
10.0	PERSPECTIVAS.....	50
11.0	GLOSARIO.....	51
12.0	BIBLIOGRAFÍA.....	55
13.0	ANEXOS.....	63



ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Sistema de clasificación biofarmacéutica.....	13
Figura 2. Disoluciones.....	16
Figura 3. Microemulsión.....	18
Figura 4. Clasificación Winsor de microemulsiones.....	19
Figura 5. Dominios hidrófilos y lipófilos.....	20
Figura 6. Microemulsiones de tipo directo, indirecto y bicontinuo.....	22
Figura 7. Estructura química de la naltrexona (17-(ciclopropilmetil)-4,5 α -epoxi-3,14-dihidroximorfinan-6-ona).....	26
Figura 8. Pruebas de solubilidad aparente para naltrexona base.....	39
Figura 9. Diagrama pseudoternario para Tween®20-Isopropanol.....	41
Figura 10. Diagrama pseudoternario para Tween®20-Transcutol®.....	42
Figura 11. Diagrama pseudoternario para Tween®20-Etanol.....	43
Figura 12. Comparación de la solubilización de naltrexona por ME.....	48



ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Técnicas empleadas para modificar la solubilidad de fármacos...	13
Tabla 2. Materiales empleados para formulación de microemulsiones.....	40
Tabla 3. Obtención de microemulsiones con <i>Isopropanol</i> como cotensoactivo.....	41
Tabla 4. Obtención de microemulsiones con <i>Transcutol®</i> como cotensoactivo.....	42
Tabla 5. Obtención de microemulsiones con <i>Etanol</i> como cotensoactivo.....	43
Tabla 6. Preparación y caracterización física de las microemulsiones de prueba.....	44
Tabla 7. Conductividad de las microemulsiones.....	46
Tabla 8. Capacidad de Carga/Efecto Solubilizante de las ME sobre la naltrexona base.....	47
Tabla 9. Pruebas de solubilidad aparente para naltrexona base.....	63



ABREVIATURAS

μL: Microlitro.

cp: Centipoise.

Cs: Cotensoactivo.

F.A.: Fase Acuosa.

F.O.: Fase Oleosa.

FDA: Administración de Medicamentos y Alimentos (Food and Drug Administration).

ME: Microemulsión.

MEE: Microemulsión Etanol.

MEI: Microemulsion Isopropanol.

MET: Microemulsión Transcutol®.

mg: Miligramo.

mL: Mililitro.

mV: Milivoltios.

nm: Nanómetros.

O/W: Aceite en agua (*Oil in wáter*).

PDI: Índice de polidispersión (*Polydispersity Index*).

pH: Potencial de Hidrógeno.

SBC: Sistema de Clasificación Biofarmacéutica.

TGI: Tracto gastrointestinal.

Ts: Tensoactivo.

VEM: Videomicroscopía.

W/O: Agua en aceite (*Water in oil*).



RESUMEN

La naltrexona es un fármaco antagonista opiode sintético utilizado como parte de un programa para el tratamiento, prevención y recaída de la adicción a los opiáceos y el alcoholismo, enfermedades que deterioran la salud física y mental y representan un problema de salud a nivel mundial. Existen dos formas farmacéuticas en el mercado que contienen este fármaco, una presentación oral en tabletas (Ejemp. Arrop®) y una forma farmacéutica inyectable intramuscular de liberación prolongada (Vivitrol®); la primera disponible en México. Debido a la baja solubilidad y biodisponibilidad oral de este fármaco y a las dosis continuas que deben administrarse, estos sistemas han causado varios efectos secundarios graves, que incluyen riesgo por sobredosis, reacciones severas en el sitio de inyección, abstinencia repentina, neumonía por reacción alérgica, daño hepático y estado de ánimo deprimido. Por otro lado, estas formas farmacéuticas han llevado a un alto nivel de desapego al tratamiento por parte del paciente. En los últimos años, se han propuesto diferentes estrategias para resolver problemas de baja solubilidad en los fármacos, entre ellos las microemulsiones (ME), las cuales son sistemas coloidales bifásicos, termodinámicamente estables, transparentes, con alta capacidad de solubilización y con posibilidad de ser administradas por diferentes vías debido al efecto acarreador y promotor de absorción de fármacos de sus nanogotas, siendo la vía transdérmica una de las más estudiadas para estos sistemas. Su proceso de obtención es fácil, no requiere aplicación de energía, presentan estabilidad a largo plazo, son capaces de cargar moléculas tanto hidrofílicas como lipofílicas, solubilizan fármacos de baja solubilidad como la clase II y IV y se componen de materiales biocompatibles. Por lo anterior en el presente trabajo se llevó a cabo el desarrollo, caracterización y evaluación del efecto solubilizante de microemulsiones sobre naltrexona base, como estudios de preformulación de un sistema que podría ser administrado a través de la piel, y con ello proponer una alternativa para resolver los problemas presentados en las formas farmacéuticas ya disponibles.

Para este propósito, se llevaron a cabo estudios iniciales de solubilidad aparente de naltrexona en diferentes materiales, entre ellos una fase acuosa, diferentes



fases oleosas, tensoactivos y cotensoactivos. A partir de los resultados obtenidos se decidió trabajar con tres diferentes cotensoactivos (isopropanol, etanol y Transcutol®), Tween®20 como tensoactivo, ácido oleico como fase oleosa y agua destilada como fase acuosa. Así, empleando el método de titulación acuosa se identificaron las zonas de microemulsión para cada tipo de cotensoactivo al obtener diagramas pseudoternarios con el programa “Prosim ternary diagram”. En las zonas de ME se seleccionaron tres puntos que definen las concentraciones a emplear de cada componente para generar tres diferentes formulaciones para cada cotensoactivo. Los parámetros de las ME que se caracterizaron fueron el tamaño promedio de gota o glóbulo, la conductividad para definir el tipo de emulsión, el potencial z, viscosidad, estabilidad por método de centrifugación y evaluación del efecto solubilizante agregando naltrexona base en diferentes momentos en la formación de las ME.

Se obtuvieron 3 diagramas pseudoternarios a partir de los cuales se generaron nueve formulaciones. La obtención de ME se definió por la obtención de sistemas de apariencia traslúcida. El tamaño de glóbulo para todos los sistemas o formulaciones se encontró alrededor de 200 nm, en su mayoría fueron ME del tipo O/W, con potencial Z cercanos a la neutralidad y viscosidades que describen sistemas newtonianos, es decir, de alta fluidez, además de que todas ellas presentaron estabilidad física. En la prueba de carga de fármaco o solubilización se obtuvo que la formulación MEE1 presentó el mejor promedio para la solubilización con un promedio de 833,3 mg/ mL, es decir, la naltrexona base aumentó su solubilidad en agua 271.45 veces y de igual manera incrementó 8.33 veces más que el clorhidrato de naltrexona en solución acuosa.

A partir de las metodologías propuestas se obtuvieron y caracterizaron microemulsiones, las cuales presentaron propiedades fisicoquímicas y físicas propias de este tipo de sistemas, con un efecto potenciador solubilizante sobre la naltrexona base, lo que representa una alternativa para la formulación, desarrollo de nuevas formas farmacéuticas y de administración para este fármaco, con visión de una administración transdérmica para el tratamiento del alcoholismo.



1.0 INTRODUCCIÓN

Los fármacos son moléculas bioactivas que en función a su estructura y conformación química pueden actuar sobre receptores protéicos en la membrana, citoplasma o núcleo de una célula, esperándose un efecto o acción con resultados que pueden contribuir al bienestar y la calidad de vida del paciente. ¹ Las propiedades fisicoquímicas de estos van a condicionar muchos de estos procesos, por lo que son de gran importancia para la biodisponibilidad del fármaco y el desarrollo del efecto terapéutico.

De tal modo que, propiedades como la permeabilidad, que es la capacidad que tiene una sustancia de permitirle a un fluido y/o membrana biológica que lo atraviese sin alterar su composición, y la solubilidad, que se define como la capacidad que posee una sustancia de disolverse en otra y formar un sistema monofásico, son cualidades de alto impacto en la administración de fármacos. Existen diferentes características fisicoquímicas o factores que afectan la capacidad de un fármaco para disolverse, como lo es el tamaño de partícula, el coeficiente de solubilidad, velocidad de disolución, la cristalinidad, el pH y la temperatura del sistema donde es dispuesto.² Así mismo, la permeabilidad es afectada por el tamaño y peso molecular, el tipo de membrana fisiológica, la presencia de receptores y los mecanismos de transporte celular propios de un tejido. Siendo estos dos parámetros de relevancia para el estudio y formulación de los fármacos para generar medicamentos, es que se ha creado el sistema de clasificación biofarmacéutica (SCB) para facilitar la toma de decisiones en cuanto los problemas a resolver que puedan tenerse debido a estos.

El SCB es un marco científico diseñado para clasificar un fármaco considerando su solubilidad acuosa y su permeabilidad, determinadas a partir del volumen requerido para disolver la dosis requerida del fármaco y la cantidad permeada en un modelo intestinal. Esta clasificación puede observarse en la Figura 1. ^{3,4}

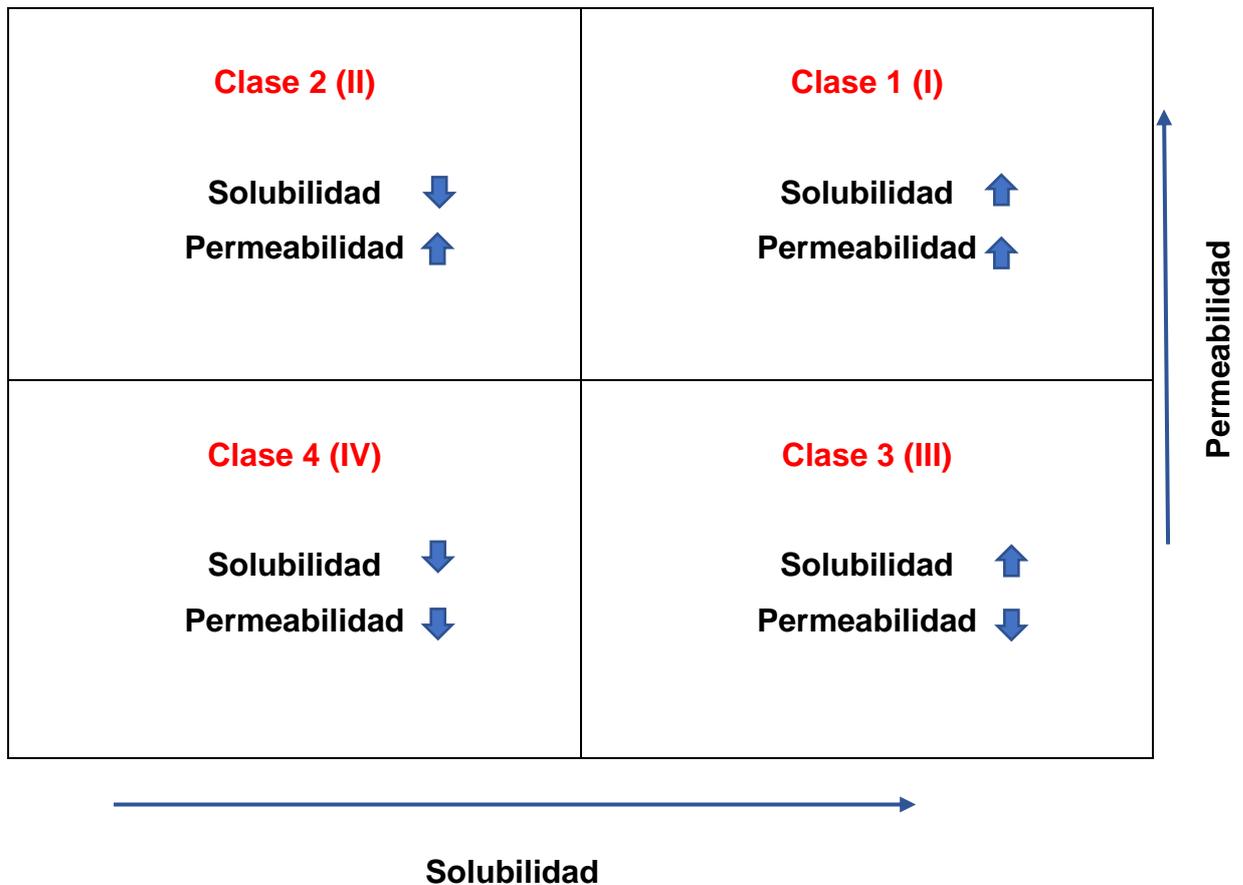


Figura 1. Sistema de clasificación biofarmacéutica. ^{3,4}

En la actualidad se cuenta con diferentes métodos para mejorar estas características de permeabilidad y solubilidad cuando sea requerido. En la Tabla 1 se muestran ejemplos de diferentes técnicas o metodologías empleadas para contribuir con una mejora en la solubilidad de un fármaco.

Tabla 1. Técnicas empleadas para modificar la solubilidad de fármacos. ²

Modificaciones físicas	Modificaciones químicas
Reducción del tamaño de partícula	Formación de sales
Micronización	Unión a agentes solubilizantes
Nanosuspensión	Hidrotrópico
Nanotecnología (nanocristales)	



Tabla 1. Técnicas empleadas para modificar la solubilidad de fármacos
(Continuación). ²

Modificaciones físicas
Modificaciones del hábito cristalino y del estado sólido
Polimorfos Pseudopolimorfos Co-cristalización
Complejación
Uso de agentes complejantes
Solubilización
Co-solvencia Surfactantes Microemulsiones Sistema-autoemulsificantes
Dispersión del fármaco en un portador
Dispersiones sólidas Soluciones sólidas Mezclas eutécticas

De las técnicas anteriores, las de solubilización se emplean como una de las primeras opciones, debido a la accesibilidad, bajo costo y alta reproducibilidad; dentro de las cuales se encuentran las ME. Las microemulsiones resultan una alternativa nueva que ha mostrado resultados favorables, la dispersión de un fármaco como una solución del orden de nanómetros incrementa la velocidad de disolución, lo que se resume en una mejor biodisponibilidad del fármaco *in vivo*. El uso de las microemulsiones, ya sea del tipo W/O o O/W, en el diseño y fabricación de medicamentos se determina de acuerdo con la vía de administración,⁵ además de que se ha observado que en presencia de surfactantes y cotensoactivos la solubilidad y permeabilidad se ve mejorada.⁶ La mejora de las propiedades fisicoquímicas como lo es la solubilidad y permeabilidad, son uno de los principales objetivos para el uso de microemulsiones en fármacos, como lo es la naltrexona.



La naltrexona es un agonista narcótico, propuesto para el tratamiento de la adicción de la heroína principalmente, sin embargo, desde hace varios años la FDA la ha aprobado para su uso en el tratamiento de la dependencia de alcohol y otros opioides, así como en padecimientos nociceptivos.⁷ Algunas desventajas del uso de la naltrexona se asocian con las vías de administración actuales, por lo que es deseable considerar nuevas alternativas para pacientes adictos a drogas y al alcohol, con la finalidad de ayudar a un mayor apego al tratamiento y reducir efectos asociados a la terapia oral y muscular (inyección). La naltrexona es un fármaco indicado como parte del tratamiento complementario para mantener la abstinencia, pues acompaña la orientación psicológica de pacientes desintoxicados que han sido dependientes de opiáceos o dependientes del alcohol. En México, es un fármaco principalmente administrado por la vía oral, en tabletas, es de clase II (solubilidad de 3.07 mg/ mL)⁷ y cuenta con apenas una biodisponibilidad oral que varía del 5 al 40 %.⁸ La escasa solubilidad y baja velocidad de disolución de la naltrexona base en agua y fluidos gástricos limitan la vía oral, es por ello por lo que el uso de microemulsiones resulta una opción viable para el desarrollo de una nueva formulación para contribuir con beneficios en el tratamiento, como la comodidad en la administración y la mejora del cumplimiento posológico, reducción del efecto del primer paso hepático si se considera una vía parenteral como la transdérmica, reducción de la frecuencia y magnitud de la dosis y de los efectos secundarios.^{11, 12, 13, 14, 15}

Para este caso particular, la vía oral presenta una serie de desventajas que interfieren con el objetivo del tratamiento del alcoholismo, ya que no es recomendable en pacientes con náuseas y vómitos, con movilidad intestinal disminuida, y que debido a la posible ingesta de etanol podría llevar a niveles tóxicos, o la falta de adherencia del paciente al tratamiento por periodos largos.⁹ Factores como la falta de información, cultura de auto cuidado, efectos adversos, tiempo y olvidar tomar el medicamento son algunos ejemplos de problemas relacionados al apego de un tratamiento completo y eficaz, incluso de forma recurrente para este tipo de pacientes¹⁰.



2.0 ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO

2.1 Solubilidad – Solubilización

La solubilidad es la propiedad de una sustancia química en su estado sólido, líquido o gaseoso, que es llamada soluto, para disolverse en un disolvente sólido, líquido o gaseoso para formar una solución como un sistema homogéneo y monofásico. La solubilidad de una sustancia depende del disolvente utilizado y se produce en equilibrio dinámico, por lo que representa la cantidad máxima de soluto que puede incorporarse en el seno de un disolvente bajo determinadas condiciones experimentales, lo que significa que la solubilidad resulta de los procesos simultáneos y opuestos de disolución y unión de fases.^{16, 17}

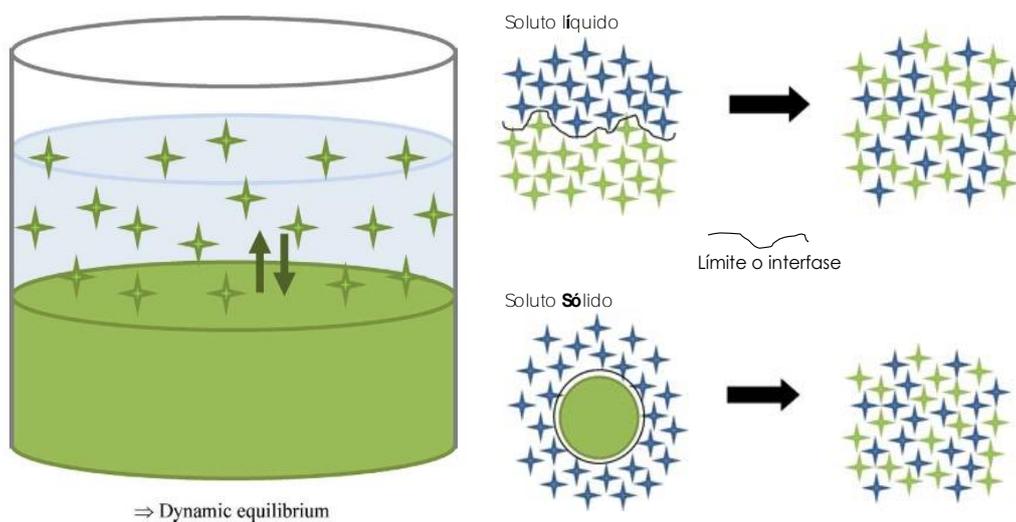


Figura 2. Disoluciones.¹⁸

La solubilidad es una capacidad que tiene una sustancia de disolverse en otra llamada disolvente, no debe confundirse con la solubilización, ya que el proceso de solubilidad puede ocurrir por una reacción química. La solubilidad no depende del tamaño de partícula u otro factor cinético; con el tiempo es suficiente, incluso las partículas grandes eventualmente se disolverán.¹⁹ Así, la solubilización es el proceso por el cual se incrementa la solubilidad de una o más sustancias a través de factores fisicoquímicos como pueden ser la temperatura, presión y agitación. Para el área farmacéutica se utilizan, además, técnicas de mejora para incrementar la solubilidad a través de modificaciones físicas o métodos varios.



2.1.2 Estrategias para mejorar la solubilidad

Las técnicas de mejora de la solubilidad se pueden clasificar de la manera que a continuación se indica, aun cuando esta clasificación no es restrictiva o pueda tener algunas variantes. Para fines prácticos se tienen:

a) Modificaciones físicas:

- Reducción del tamaño de partículas. Como micronización y nanosuspensión.
- Modificación del hábito cristalino. Como polimorfos, forma amorfa y cocrystalización.
- Dispersión de fármacos en vehículos como mezclas eutécticas, dispersiones sólidas, soluciones sólidas y técnicas criogénicas.
- Cambio de pH, uso de sistemas amortiguadores.
- Derivatización.
- Complejación.
- Formación de sales.

b) Métodos varios.

- Proceso con fluido supercrítico.
- Uso de adyuvantes. Como tensioactivos, solubilizantes.
- Cosolvencia.
- Microemulsiones.
- Nuevos excipientes.²⁰

Los métodos anteriores presentan diferentes ventajas y desventajas que tienen que ser evaluadas para determinar la técnica a emplear, considerando las propiedades del fármaco, los costos, factibilidad y alcance. Sin embargo, las ME han llamado la atención por su bajo costo, rápida formulación y favorecimiento de la solubilidad, esto a su vez tiene enormes ventajas comparándolas con otras técnicas con respecto a la liberación y el incremento de la biodisponibilidad de fármacos.²¹



2.2 Microemulsiones

Las microemulsiones son un sistema coloidal bifásico, termodinámicamente estable, transparente, ampliamente utilizado para la entrega efectiva de fármacos como una nueva alternativa para la administración en nuevas vías. Es una mezcla isotrópica espontánea compuesta de una fase acuosa y una fase oleosa, estabilizadas por un tensioactivo y un cotensoactivo. Ver ejemplo en Figura 3.^{22, 23}



Figura 3. Microemulsión.^{22, 23}

2.2.1 Clasificación

La clasificación de las microemulsiones es similar a la utilizada para las emulsiones convencionales, definiéndose por la división de las fases dispersadas y dispersantes, ya sean del tipo O/W (aceite en agua) o bien W/O (agua en aceite), como las más comunes, sin embargo, se pueden presentar otros tipos como las múltiples (W/O/W) y las bicontinuas. Particularmente en las microemulsiones O/W la fracción del volumen de aceite es baja, de manera contraria las microemulsiones W/O se presentan cuando el volumen acuoso es bajo.²²

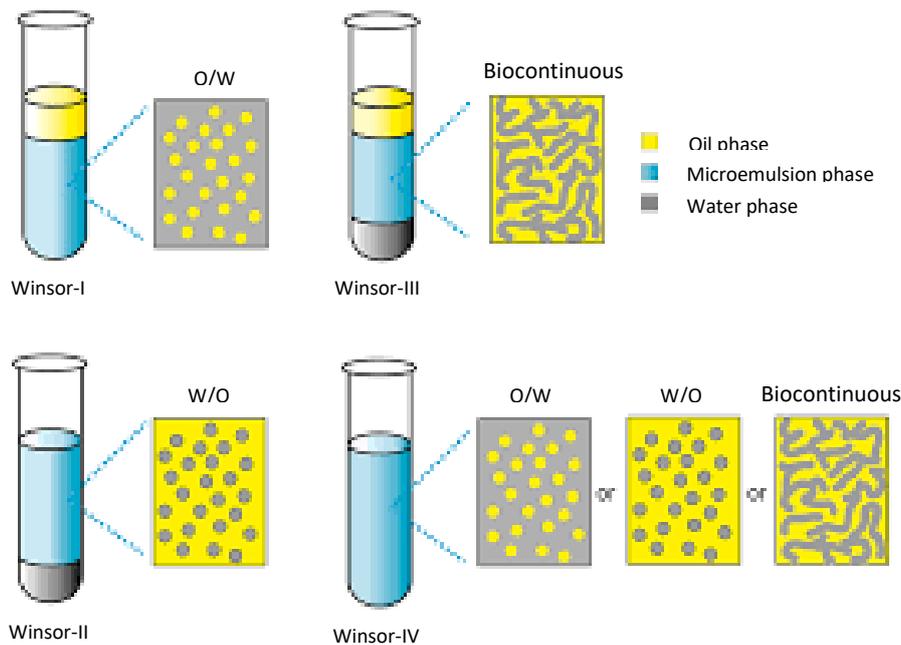


Figura 4. Clasificación Winsor de microemulsiones.²⁴

Existe una clasificación propuesta en 1948 por Winsor (Ver figura 4), quien encontró cuatro tipos de sistemas de equilibrio de fase a partir de mezclas de agua, aceite y un compuesto anfifílico, más tarde llamados sistemas I, II, III y IV. El sistema Winsor I es una dispersión inferior en equilibrio con una fase superior de aceite en exceso, mientras que el sistema Winsor II es una dispersión superior en equilibrio con una fase inferior de agua en exceso. El sistema Winsor III tiene una estructura trifásica, con una dispersión media en equilibrio, con el exceso de aceite superior y el exceso de agua inferior. El último sistema, Winsor IV, es una dispersión monofásica a macroscópica.²⁴

2.2.2 Ventajas de las microemulsiones

Su proceso de obtención es fácil, no requiere aplicación de energía, presentan estabilidad a largo plazo, son capaces de cargar moléculas tanto hidrofílicas como lipofílicas, solubilizan fármacos de baja solubilidad como los de la clase II y IV, se componen de materiales biocompatibles, los cuales, en adición al tamaño nanométrico de las gotas, actúan como promotores de permeación de fármacos a través de la piel.¹¹ Las formulaciones basadas en sistemas coloidales tales como las microemulsiones, nano-emulsiones y emulsiones altamente



concentradas poseen dominios hidrófilos y lipófilos bien definidos, que son de máximo interés para mejorar la solubilidad de los fármacos.²⁵

En la figura 5 se muestra la escala de HLB donde se muestra la diferencia que existe entre las preparaciones de emulsiones. Cuando se trata de una emulsión O/W los dominios son hidrófilos, mientras que al ser emulsiones W/O los dominios son lipófilos. Esto a su vez, resulta de gran ayuda para poder determinar el tipo de microemulsión a elegir de acuerdo con la clasificación biofarmacéutica del fármaco y la vía por la que será administrado.^{25, 26}

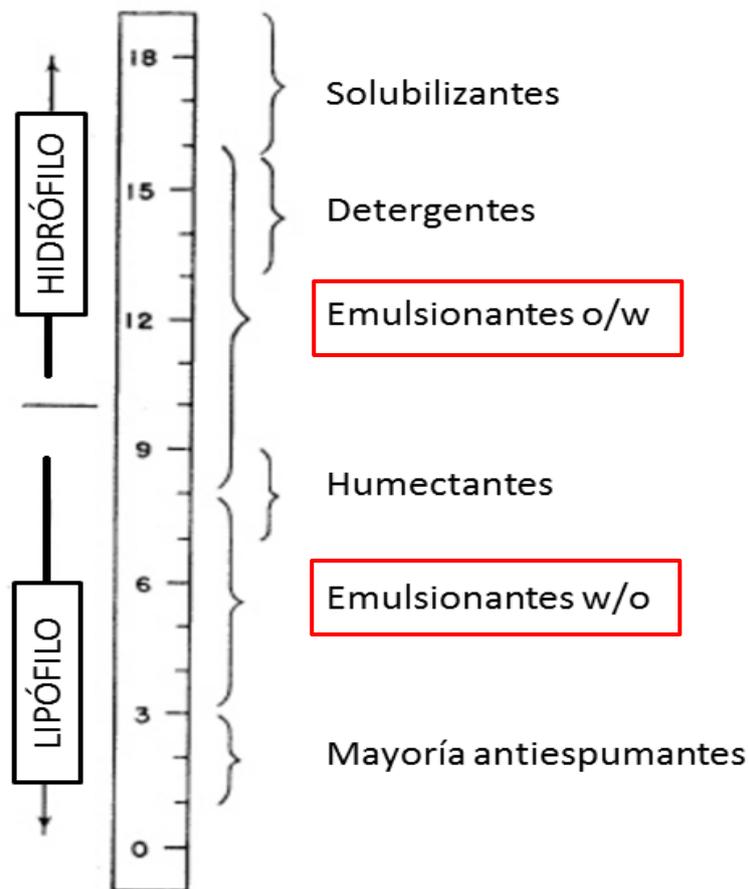


Figura 5. Dominios hidrófilos y lipófilos.²⁶

El uso de microemulsiones como sistemas liberadores de fármacos tiene ventajas importantes para el proceso de dispersión del medicamento formando pequeñas gotas, aumentando la velocidad en la que se disuelve dentro del organismo, que de igual manera *in vivo* aumenta la biodisponibilidad del fármaco cuando se presenta en una fase acuosa u oleosa. Además, son sistemas que permiten ser aplicados por distintas vías mejorando sus propiedades



fisicoquímicas debido a la estructura de la gota a menudo retenida en una dilución, ya sea en su fase acuosa o aceite.²⁶

La eficacia de una microemulsión dependerá también del diseño de la forma farmacéutica y de la vía en donde se empleará. Se han observado cambios significativos cuando se utilizan algunos surfactantes o cotensoactivos que en muchos casos resultan satisfactorios para aumentar la permeabilidad en membrana aumentando el ingreso del fármaco.⁵

Se ha reportado el aumento de la biodisponibilidad de muchos fármacos, en los que se incluyen fármacos de baja solubilidad cuando se incluyen dentro de sistemas micro emulsionados. Ejemplos de ellos han sido la ciclosporina que es un grupo de oligopéptidos cíclicos apolares, que tienen un amplio espectro de actividades farmacológicas útiles, particularmente actividad inmunosupresora y actividad antiinflamatoria. El principal metabolito de la ciclosporina es la ciclosporina A que es un endecapéptido cíclico, lipófilo y neutro con una baja solubilidad en agua y un peso molecular de 1200 daltons, la composición farmacéutica administrada por vía oral comprende una emulsión espontánea de ciclosporina, etanol, trioleato de polioxietilenglicerol y un componente oleoso.²⁷ También el Cilostazol en forma de microemulsión, preparación en el cual se ha mejorado la absorbibilidad del cilostazol, que está comercialmente disponible como fármaco trombolítico y como fármaco que mejora la circulación cerebral, o similar, y más en particular a una preparación que comprende un polvo fino de cilostazol como ingrediente activo, en el cual se ha mejorado la bioabsorbibilidad, en particular la absorbibilidad en la porción inferior del tubo digestivo. Una preparación de cilostazol que tiene la capacidad de disolver cilostazol incluso en la porción inferior del tubo digestivo, que comprende incorporar un polvo fino de cilostazol que tiene un diámetro medio de partícula de 10 μm o inferior, como ingrediente activo, en un agente dispersante y / o solubilizante seleccionado del grupo consistente en un polímero soluble en agua, un tensioactivo, y una mezcla de estos.²⁸



2.2.3 Propiedades y su caracterización

El tamaño de gota de la fase dispersa confiere parte de la estabilidad física, ya que además el contenido de tensoactivos y cotensoactivos es tal que la tensión superficial es disminuida a tal nivel que la energía libre de Gibbs es negativa y la ME se forma de manera espontánea.²⁹

La estructura de una microemulsión no se ajusta únicamente a un solo modelo, las estructuras mayormente estudiadas son basadas en las microgotas esféricas de un tamaño constante y uniforme dentro del seno de otra fase, presentándose en forma O/W o W/O. Cuando hay presencia de microemulsiones de tipo directo (O/W), las moléculas del tensoactivo se dirigen junto con la cadena hidrofóbica en el interior, lo que resulta como un medio interno apolar que permite solubilización de compuestos lipófilos, como se aprecia en la Figura 6 las microemulsiones de tipo inverso (W/O) se comportan de manera contraria, las cabezas polares se dirigen hacia el interior de la estructura para formar un medio polar, con ello la solubilización se favorece en agua o compuestos hidrófilos. En el tipo bicontinuo, por efecto de la concentración acuosa o bien de un aumento en la temperatura, se produce un cambio de la microemulsión inversa (W/O) a microemulsión directa (O/W), pasando por una estructura que puede presentar birrefringencia.^{22, 29}

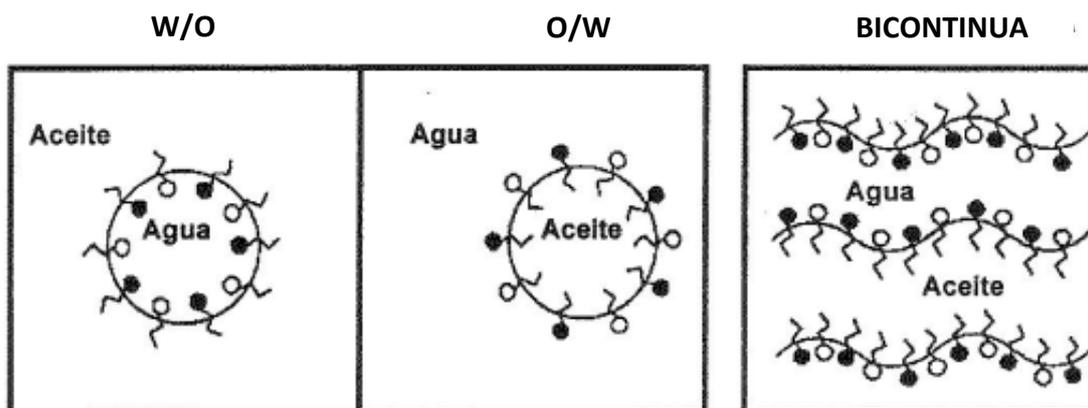


Figura 6. Microemulsiones de tipo directo, indirecto y bicontinuo.²²

Desde el punto de vista farmacotécnico, la preparación de una microemulsión cuando se tiene conocimiento de la preparación de las fases y concentraciones empleadas resulta relativamente sencillo. Sin embargo, caracterizar su



microestructura no es un asunto simple, pues se requiere realizar metodologías complementarias para caracterizar los sistemas microemulsionados de manera completa. A nivel macroscópico se emplean técnicas como la viscosidad, conductividad y métodos dieléctricos, los cuales nos proporcionan información útil para su interpretación.²⁹

La viscosidad por ejemplo nos indica la presencia de micelas inversas tipo lombriz o tipo barra, las mediciones de la conductividad nos permiten saber si existe conductividad o no dentro del sistema, es decir, podrá ayudarnos a determinar el signo en la microemulsión, con lo que determinaremos el tipo de microemulsión que tenemos. Además, la medida reológica permite identificar la forma de los agregados, pues cuando se encuentran en forma esférica muestran mayor resistencia al fluir. Cuando hay presencia de conductividad pensaremos que hay mayor proporción acuosa dentro del sistema, mientras que caso contrario en cuanto mayor sea la proporción oleosa el resultado de la conductividad se verá disminuido. No obstante, al diluir las microemulsiones W/O pueden mostrar un aumento pronunciado de conductividad, indicativo del intercambio de iones entre las gotículas.^{22, 29}

La naturaleza isotrópica de las microemulsiones y su claridad óptica hacen sencillo su estudio por técnicas espectroscópicas, particularmente en comparación con las emulsiones convencionales. Los métodos de dispersión de luz también han sido usados en la elucidación de la estructura de la microemulsión.²²

La caracterización de la estructura de las microemulsiones se realiza mediante diversas técnicas experimentales. En las microemulsiones que presentan estructuras tipo W/O y O/W, se caracteriza el tamaño y forma de las gotas, así como sus interacciones. En las bicontinuas, existen diversos parámetros para su caracterización como, por ejemplo, la distancia promedio máxima entre dos dominios acuosos o lipófilos. Por ello, es necesaria la comprobación o el apoyo de varias técnicas, siendo las más destacables las siguientes:

- a) **Diagramas pseudoternarios:** nos permite obtener mediante observación directa los límites de las zonas de una fase en mezclas de composición



definida. La información obtenida puede complementarse con la observación microscópica con luz polarizada, que permite diferenciar las fases anisótropas de las isotropas.

- b) **Técnicas de difusión:** que incluyen la difusión estática y dinámica de la luz, difusión de rayos X en ángulo pequeño y difusión de neutrones. Estas técnicas nos proporcionan información estructural de la microemulsión y permiten determinar las interacciones entre las gotículas de la fase interna, que pueden influir en la estructura y propiedades de las microemulsiones. Asimismo, son las más empleadas para determinar el tamaño promedio de las nanogotas y el potencial Z.
- c) **Viscosidad:** Las medidas reológicas permiten modificar las formas de los agregados, pues si son esféricos muestran mayor resistencia a fluir.
- d) **Conductividad eléctrica:** Las microemulsiones del tipo O/W les corresponde una elevada conductividad, mientras que la de las microemulsiones W/O es baja. No obstante, al diluir las microemulsiones W/O pueden mostrar un aumento pronunciado de conductividad, indicativo del intercambio de iones entre las gotículas.

Además de estas técnicas, también son de interés para conocer la estructura de las microemulsiones, las siguientes: sedimentación y ultracentrifugación, microscopía electrónica, métodos de fluorescencia estática y dinámica, birrefringencia eléctrica, videomicroscopía (VEM), etc. ³⁰

2.2.4 Aplicaciones en la industria.

Las aplicaciones industriales de las microemulsiones, son muy variadas y están siendo utilizadas por un gran número de industrias tales como la química, de detergentes, de sangre artificial, alimentarias, y farmacéuticas, entre otras. Algunas de las aplicaciones más importantes son como medio de reacción, como catalizadores no específicos, en la recuperación terciaria del petróleo, en procesos de extracción, como formulaciones farmacéuticas, cosméticas, y fitosanitarias, por su gran capacidad de solubilización y también porque mejoran la velocidad de reacciones químicas en medios heterogéneos y aumentan los rendimientos. ³¹



El uso de microemulsiones tiene ventajas amplias cuando es aplicado a productos farmacéuticos, las microemulsiones poseen una amplia estabilidad termodinámica, claridad óptica y alta facilidad de preparación. La coexistencia de dominios de pequeño tamaño dentro de una microemulsión le confiere diferentes polaridades a la solución misma que posibilita la solubilización de materiales de carácter tanto hidrofílicos como lipofílicos, con la opción de incluir ambos en la misma formulación si se desea.

Se cuenta con características destacables como la partición de la gota de la microemulsión con la fase continua. El soluto puede localizarse en sitios específicos, los compuestos lipofílicos que son regularmente fármacos insolubles en agua en una microemulsión o/w tienen gran afinidad y preferencia con la fase dispersa y/o la región de la cola hidrofóbica de la molécula del surfactante.³¹

Un material que presenta solubilidad en agua, por ejemplo, será más fácil de incorporar en la fase dispersa acuosa. Una de las grandes ventajas de los sistemas microemulsionados o/w reside en la incorporación de fármacos hidrofóbicos en la fase apolar de un complejo oleoso, por lo cual incrementará la solubilidad aparente. La literatura nos dice como regla general de formulación que un principio activo tiende a solubilizarse en la fase dispersa.²²

2.2.5 Manufactura

La manufactura de las microemulsiones a niveles industriales resulta de gran interés debido al bajo costo, la generación espontánea y la estabilidad termodinámica que presentan. Debido a que las características de la formulación no dependen del orden de incorporación de los componentes, de la temperatura de elaboración, de la velocidad de agitación, ni de la cinética de enfriamiento, como ocurre con las emulsiones y sus propiedades se mantienen a lo largo del tiempo sin observarse coalescencia, sedimentación o separación de fases, siempre que se conserve la misma composición y el intervalo de temperaturas de estabilidad.^{29,39}

La formación espontánea constituye un factor económico importante, ya que solamente se precisa un mínimo de energía mecánica para facilitar el mezclado



y la homogeneización de todos los componentes y un mínimo de energía calorífica cuando sea necesario fundir alguno de ellos. La posibilidad de preparar microemulsiones en frío facilita la incorporación de principios activos termosensibles, aceites esenciales, etc. Por su baja viscosidad, las microemulsiones se adaptan con facilidad a las cadenas de envasado y permiten una correcta dosificación. Las microemulsiones son en la actualidad unos vehículos de alta innovación tecnológica y ocupan un lugar importante entre los nuevos sistemas terapéuticos para la administración de fármacos.³¹

2.3 Naltrexona

La naltrexona es un antagonista opioide sintético utilizado como parte de un programa para el tratamiento, prevención y recaída de la adicción a los opiáceos y el alcoholismo.³² Su estructura química se muestra en la Figura 7.

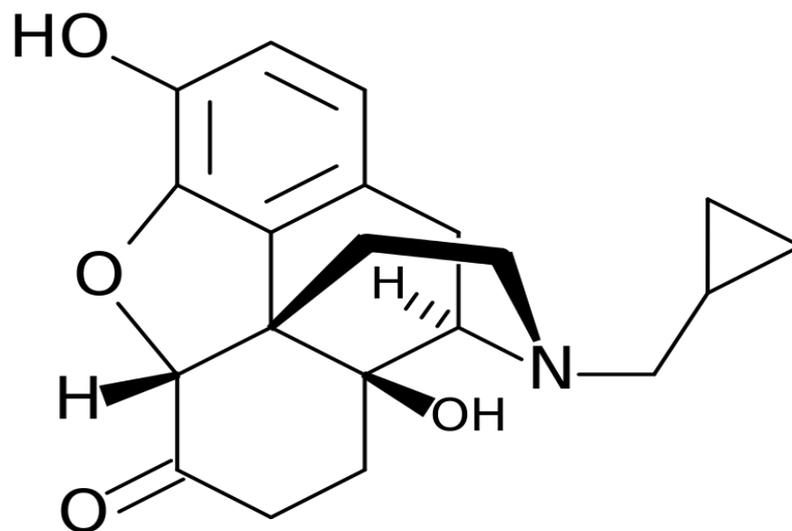


Figura 7. Estructura química de la naltrexona (17-(ciclopropilmetil)-4,5 α -epoxi-3,14-dihidroxi-morfinan-6-ona).³³

2.3.1 Propiedades fisicoquímicas

Sus propiedades son:

Peso molecular de 341.402 g/mol³², punto de fusión de 168-170 °C³³, solubilidad en agua: 3.07 mg/mL³³, soluble en etanol²³, con un logP de 1.92^{32, 33} y un pKa de 7.39³³.



2.3.2 Uso clínico

Forma parte de la terapia utilizada para el tratamiento del trastorno por el consumo de alcohol, alcoholismo, el uso varía de acuerdo con las necesidades. Se incluyen asesoramientos individuales y en grupo, programas ambulatorios, de residencia o de hospitalización. La meta es trabajar para reducir o detener el consumo de alcohol y elevar la calidad de vida del paciente. ^{34, 37}

El tratamiento del alcoholismo consiste en lo siguiente:

- **Desintoxicación y abstinencia.** Inicia con la desintoxicación y anticraving controlado por grupo médico. En algunos casos puede tomar sedantes para la prevención de síntomas de abstinencia.
- **Aprendizaje de habilidades y establecimiento de un plan de tratamiento.** Incluye participación de un grupo especializado. Se establecen metas, manuales de autoayuda, asesorías y atención en centro de tratamiento.
- **Asesoramiento psicológico.** Al igual que la terapia grupal e individual contribuye a la comprensión del problema del consumo de alcohol y ayuda la recuperación de aspectos psicológicos.
- **Medicamentos orales.** La naltrexona tabletas, medicamento que bloquea las buenas sensaciones que provoca el alcohol, puede prevenir el consumo excesivo y reducir el impulso de beber.
- **Medicamentos inyectables.** El Vivitrol®, naltrexona suspensión, es inyectado una vez al mes por un profesional de la salud. Puede facilitar el uso constante por parte de personas que se están recuperando del trastorno por consumo de alcohol. ^{35, 36}
- **Apoyo continuo.** Existen programas que refuerzan el tratamiento que en conjunto con grupos de apoyo ayudan a las personas que se encuentran en recuperación. Este trabajo comprende en atención psicológica y médica.



- **Tratamiento de problemas psicológicos.** Regularmente el alcoholismo está asociado a otros problemas de salud mental. La depresión, ansiedad u otra enfermedad mental posibilitan una terapia psicológica.
- **Tratamiento médico para trastornos de salud.** Algunas enfermedades posteriores al tratamiento por consumo de alcohol pueden necesitar tratamiento y seguimiento continuo.^{34, 37}

2.3.3 Farmacocinética y farmacodinamia

Su mecanismo de acción en el alcoholismo no se ha dilucidado por completo; no obstante, se sospecha que una interacción con el sistema opioide endógeno podría desempeñar una función importante.³⁸ La absorción por vía oral está sujeta a un metabolismo extenso de primer paso con biodisponibilidad del 5 al 40%, aun cuando se absorbe rápida y casi por completo (aproximadamente el 96%) en el tracto gastrointestinal. Tanto el fármaco original como los metabolitos se excretan principalmente por el riñón (53% a 79% de la dosis y la excreción fecal es una vía de eliminación menor).⁴⁰

2.3.4 Formas farmacéuticas disponibles

Para pacientes con dependencia al consumo crónico de alcohol se han propuesto distintos fármacos para la reducción, control y supresión de los efectos. Este efecto llamado “anti-craving”, es uno de los principales síntomas del Síndrome de Abstinencia, el cual es tratado en la actualidad con fármacos que actúan en áreas específicas; como lo son fármacos gabaérgicos y de acción sobre el glutamato -NMDA, fármacos dopaminérgicos, fármacos serotoninérgicos y antagonistas opiáceos. Estos últimos son los mayormente empleados, ejemplo de ellos son el nalmefeno, naltrexona, naloxona y β -clornaltrexamina.⁴¹

En México se tiene disponible el medicamento llamado “Arrop®”, un comprimido de 50 mg de naltrexona clorhidrato para vía oral, con una dosis recomendada de 1 comprimido al día.^{42,38} Sin embargo, se han reportado casos de hepatitis y disfunción hepática clínicamente significativa debido a la exposición al clorhidrato de naltrexona administrado de forma oral. También se observaron elevaciones transitorias asintomáticas de las transaminasas hepáticas en los



ensayos clínicos y en el período posterior a la comercialización.⁴³ La naltrexona no presenta fenómenos de tolerancia ni dependencia física o psicológica.⁴⁴ Además se cuenta con “Vivitrol®” 380 mg/ 4 ml, naltrexona para suspensión inyectable de liberación prolongada, administrado de manera parenteral para aplicarse una vez al mes.³⁶ Su alto costo puede limitar su utilización para la mayoría de los potenciales usuarios.^{36,10} Por otra parte, puede causar varios efectos secundarios graves, que incluyen riesgo por sobredosis, reacciones severas en el sitio de inyección, abstinencia repentina, neumonía por reacción alérgica, estado de ánimo deprimido y daño hepático o hepatitis.⁴⁵



3.0 JUSTIFICACIÓN

Actualmente, naltrexona es uno de los fármacos de primera elección en el tratamiento para los pacientes que tienen el objetivo de reducir la dosis y los días de consumo excesivo de alcohol.^{45,46,47} El uso de la vía oral y más recientemente la vía parenteral, son alternativas por las que se administra este fármaco, sin embargo, se han reportado reacciones adversas asociadas a su presentación, los comprimidos pueden provocar daños en el tracto gastrointestinal y posibles daños hepáticos, mientras que la suspensión inyectable puede provocar daños en la zona donde se aplica, neumonía, depresión y daño hepático.^{45,46} Al ser un fármaco empleado para el tratamiento de personas que dejaron de usar drogas ilegales y consumir alcohol en grandes cantidades por un tiempo prolongado debe tenerse un cuidado especial, afortunadamente la naltrexona no presenta fenómenos de tolerancia ni dependencia física o psicológica.^{45, 14} Lo anterior hace necesario mejorar sus propiedades de solubilidad para poder administrarlo por otras vías.

Las microemulsiones son especialmente útiles en pacientes que presentan alguna dificultad en la toma de medicamentos por vía oral por problemas de deglución o náuseas, o bien para aquellos que tienen dificultad en seguir/recordar la pauta posológica del medicamento y su tratamiento. La liberación controlada del fármaco a partir de estas, su capacidad de solubilizar eficientemente fármacos de baja solubilidad (clase II y IV) y de promover la absorción de estos debido a las nanogotas y materiales que actúan como promotores de permeación podrían llevar a la obtención de niveles plasmáticos y un efecto terapéutico constante, se podría reducir de mejor manera el síndrome de abstinencia en este tipo de pacientes. Así, en este proyecto se desea hacer uso de las ventajas del uso de microemulsiones para incrementar la solubilidad de la naltrexona en su forma base y con ello proponer una alternativa para su administración y mejora en los tratamientos actuales del alcoholismo.^{11,12,13,47}



4.0 HIPÓTESIS

Las Microemulsiones obtenidas con diferentes componentes y en diferentes proporciones, con el método de titulación acuosa y desarrollo de diagramas pseudoternarios, presentarán características propias de este tipo de sistemas y un efecto positivo sobre la solubilización de naltrexona en comparación la solubilidad acuosa.



5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo General

Obtener y caracterizar microemulsiones cargadas con naltrexona base, así como evaluar su eficacia en cuanto a su efecto solubilizante.

5.2 Objetivos Particulares

- Realizar pruebas de solubilidad aparente de naltrexona en diferentes materiales comúnmente empleados para la obtención de ME con la finalidad de elegir aquellos que serán utilizados en el desarrollo de las formulaciones.
- Determinar la zona de ME para los materiales seleccionados mediante la obtención de diagramas pseudoternarios, empleando el método de titulación acuosa.
- Seleccionar y reproducir las ME desde los diagramas obtenidos para llevar a cabo los estudios de caracterización y efecto solubilizante de naltrexona.
- Llevar a cabo la caracterización física de las ME obtenidas para verificar que el tipo de sistema que se ha generado.
- Evaluar el efecto solubilizante de las ME sobre la naltrexona base mediante el método de volúmenes crecientes para determinar aquellas que presenten las mejores propiedades.



6. MATERIALES Y EQUIPO

6.1 Materiales

- Celda de cuarzo.
- Celda de poliestireno.
- Bureta.
- Matraz 50 mL.

6.2 Equipos

- Balanza analítica (Ohaus® Modelo E12140) – Suiza.
- Viscosímetro (Brookfield® Model DV3TLVTJ0) - Estados Unidos de América.
- Zetasizer (Malvern® Instruments Zen 3600) - Estados Unidos de América.
- Parrilla de agitación (Biomega® Research Products Inc.) - Estados Unidos de América.
- Agitador vórtex (Science Med® MX-S) – Finlandia.
- Espectrofotómetro UV-Vis (Varian Cary® 50) – Estados Unidos de América.
- Potenciómetro (Jenco Vision Plus® pH6175) - Estados Unidos de América.
- Centrífuga.

6.3 Fármaco, excipientes y reactivos

INGREDIENTE ACTIVO FARMACÉUTICO/FÁRMACO

- Naltrexona base (Donado por Laboratorio Químico Médico S.A. de C.V., BIOQUIMED) – México

FASE OLEOSA

- Ácido oleico (Meyer®) - México.
- Miristato de isopropilo - (Merck®) - Alemania.
- Palmitato de isopropilo (Merck®) - Alemania.
- Aceite de ricino (QUIMVITA®) - Barcelona.
- Aceite de jojoba (QUIMVITA®) - Barcelona.



- 1-butanol (QUIMVITA®) - Barcelona.
- Propilenglicol (Merck®) – Chile.

TENSOACTIVOS

- Tween® 20 (Meyer) - México.
- Span® 80 (Sigs-Aldrich) - USA.
- Eumulgin® b2 (BASF) - México.
- Span® 60 (Sigs-Aldrich) - USA.
- Tween® 80 (Meyer) - México.

COTENSOACTIVOS

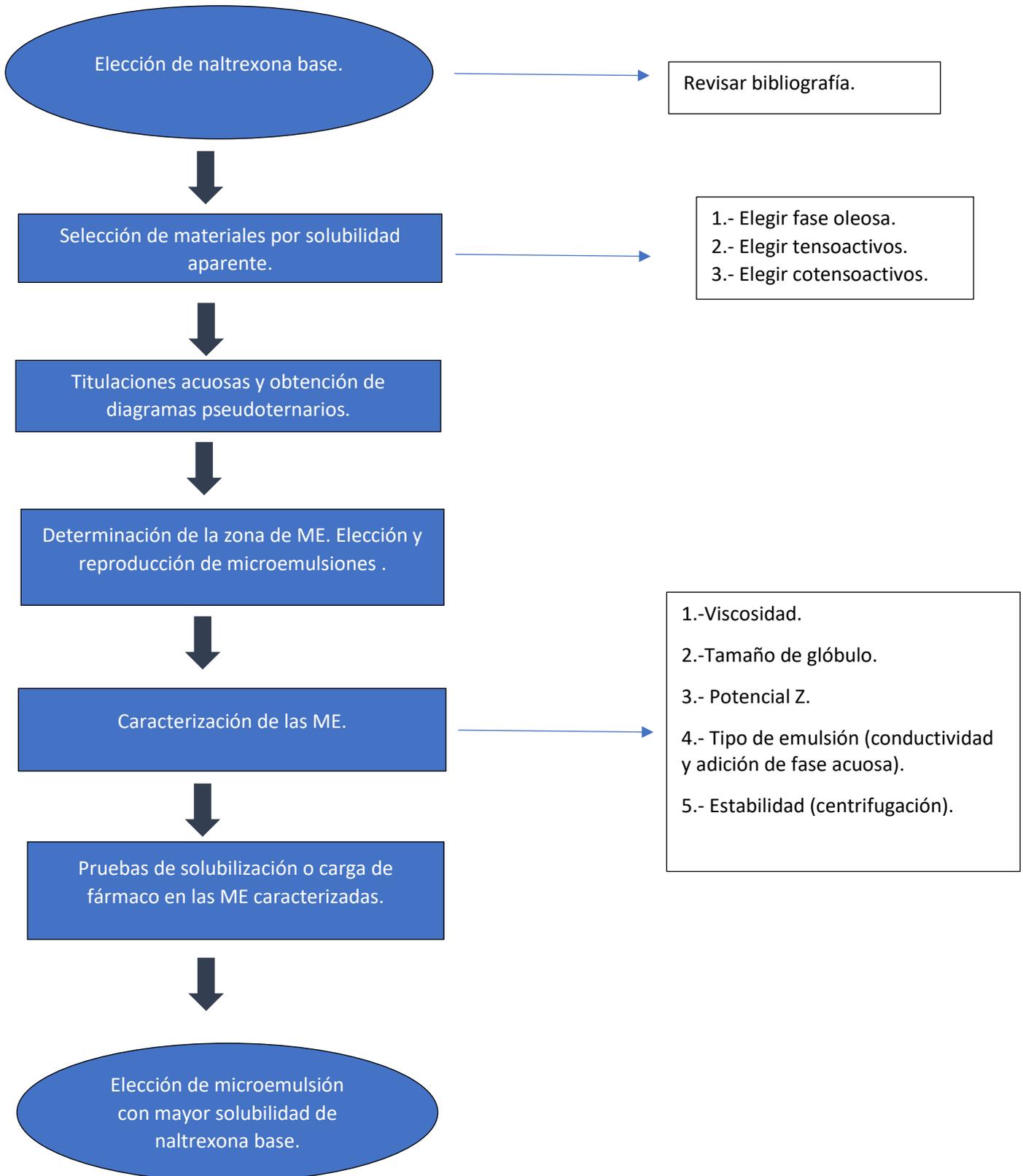
- Transcutol® (Gattefossé®) - Francia .
- Isopropanol (Carl Roth®) - Alemania.
- Etanol (J. T. Baker®) - Suecia.

REACTIVOS

- Metanol (Meyer®) - México.
- Fosfato de potasio monobásico (J. T. Baker®) - Suecia.
- Hidróxido de sodio (J. T. Baker®) – Suecia.



7.0 METODOLOGÍA EXPERIMENTAL





7.1 Selección de materiales por solubilidad aparente.

Se obtuvo la solubilidad aparente por medio del método de adición de volúmenes. Se pesaron 10 mg de naltrexona base en tubos de ensayo previamente etiquetados con el nombre del disolvente a utilizar, los cuales se encuentran descritos en el Anexo 1. Posteriormente se añadió cada componente en cantidades crecientes de 100 µl hasta llegar a la disolución aparente total, con base en los resultados obtenidos se hizo elección de los mejores materiales.

7.2 Obtención de diagramas pseudoternarios e identificación de las zonas de microemulsión.

Para la obtención de las zonas de microemulsión se realizaron titulaciones acuosas con los componentes previamente seleccionados; fase oleosa: Ácido oléico, fase acuosa: *buffer* pH 5.5 y una mezcla 1:1 tensoactivo-cotensoactivo (Ts-Cs).

Primeramente, se realizaron las mezclas del tensoactivo (Tween® 20) con cada uno de los cotensoactivos (Isopropanol, Transcutol® y etanol) en proporciones 1:1, las cuales se colocaron en matraces Erlenmeyer de 100 mL. Posteriormente se agregó en matraces de 50 mL la fase oleosa (ácido oleico) y la mezcla Ts-Cs en proporciones 9:1, 8:2, 7:3, 6:4, 5:5, 4:6, 3:7, 2:8 y 1:9 como se describe en la Tabla 3, 4 y 5, manteniendo agitación constante. Con ayuda de una bureta volumétrica se añadió gota a gota el *buffer* pH 5.5 en cada uno de los matraces, deteniendo la titulación al alcanzar el *punto final*, el cual se visualiza cuando la mezcla se vuelve turbia. Se registró el volumen en volumen de fase acuosa consumida, mL gastados de fase acuosa. A partir del volumen final se obtuvo la proporción utilizada de cada uno de los componentes con la fórmula

$$\text{Proporción} = \frac{aoboc}{\text{Vol.total}} \quad (a= \text{mL fase oleosa}, b= \text{mL gastados fase acuosa}, c=\text{mL Ts-Cs}).$$

La proporción de cada componente fue utilizada como puntos a graficar en un diagrama pseudoternario con ayuda del software Prosim Ternary Diagram®. Para la identificación de la zona de microemulsión se graficaron todos los puntos titulados, delimitando la zona como el área que se encuentra por debajo de la línea de puntos o hacia el vértice de la mezcla Ts-Cs; dentro de esta



zona se seleccionaron tres puntos para la reproducción de microemulsiones, para cada uno de los diagramas ternarios.

7.3 Preparación de microemulsiones para el estudio.

Dentro de la zona de ME de cada diagrama pseudoternario se eligieron tres puntos, considerando proporciones de bajo, mediano y alto contenido de fase acuosa. Se determinaron las proporciones de cada componente para cada uno de los puntos elegidos, se midieron los volúmenes y se mezclaron de forma directa en tubos de ensayo incorporando con agitación suave y con un mezclado final utilizando un vórtex. Se verificó la obtención de ME al conseguir una mezcla traslúcida, límpida y sin separación de fases después de 24 h. Los estudios se realizaron por triplicado.

7.4 Caracterización de las microemulsiones.

7.4.1 Viscosidad

En un viscosímetro rotativo tipo Brookfield® DV3T se añadieron 15 mL de cada microemulsión en el portamuestra, ajustado previamente con la aguja No. 34, en condiciones de temperatura ambiente, a 250 rpm, durante 2 minutos. Los valores obtenidos se registraron en cp. Las mediciones se realizaron por triplicado.

7.4.2 Determinación del tipo de microemulsiones

7.4.2.1 Por dilución

A 2 mL de cada ME dentro de tubos de ensayo etiquetados se agregó *buffer* pH 5.5 gota a gota. Cuando la muestra se tornaba turbia la fase dispersante se reportó como fase oleosa (tipo W/O) y cuando la fase permanecía transparente se registró como fase acuosa (tipo O/W).

7.4.2.2 Por Conductividad

En una celda capilar de poliestireno se agregó 1 mL de cada ME y se trasladó al equipo Zetasizer® Nano Z-S90 la medición se realizó a temperatura ambiente



con dispersante *buffer* pH 5.5, ácido oléico y a un ángulo de 90°. Se registraron las cargas en positiva y negativa.

7.4.3 Potencial Z

Dentro de una celda de poliestireno se introdujo 1mL de cada ME y se colocó dentro del equipo Zetasizer® Nano Z-S90, para su lectura se utilizaron los siguientes parámetros: *buffer* pH 5.5, ácido oléico y un ángulo de 90° a temperatura ambiente, los datos obtenidos se registraron para su evaluación.

7.4.4 Tamaño promedio de glóbulo

Se determinó el tamaño promedio de glóbulo en el equipo Zetasizer Nano-ZS90 Malvern®. Para cada una de las ME's se tomó 1 mL y se introdujo en una celda de poliestireno con tapa. Se midió a condiciones de temperatura ambiente, a un ángulo de 90°, empleando como dispersante *buffer* pH 5.5 y ácido oleico (F.A. y F.O. respectivamente), de acuerdo con los resultados de tipo de microemulsión. Cuando alguna ME presentó un PDI mayor a 0.5 se diluyó con alguno de los componentes de dicha muestra para lograr una lectura correcta de acuerdo con los parámetros del equipo. El tamaño se registró en nm y se determinó por triplicado.

7.4.5 Estabilidad aparente (centrifugación)

Se tomaron tubos cónicos de 15 mL etiquetados con el código de la ME a utilizar y se añadieron 5 mL de dichas muestras. Se centrifugaron a 11000 rpm, a temperatura ambiente durante 30 minutos y al finalizar se observó detenidamente si se presentó separación de las fases.

7.5 Estudio del efecto solubilizante

Para esta prueba se pesaron 10mg de naltrexona base y se colocaron en tubos de ensayo previamente etiquetados con el código de cada ME. Se utilizaron las microemulsiones como disolventes y se añadieron al tubo correspondiente en volúmenes crecientes de 10µL en 10µL, agitándolos con el vortex® science MED MX-S entre cada adición hasta que se disolvieran por completo. Los resultados fueron registrados en unidades de mg/ µL



8.0 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

8.1 Pruebas de solubilidad

Se realizaron pruebas de solubilidad aparente para el fármaco naltrexona base utilizando diferentes materiales propuestos de acuerdo con la bibliografía, en la Figura 8 se pueden ver resultados obtenidos.

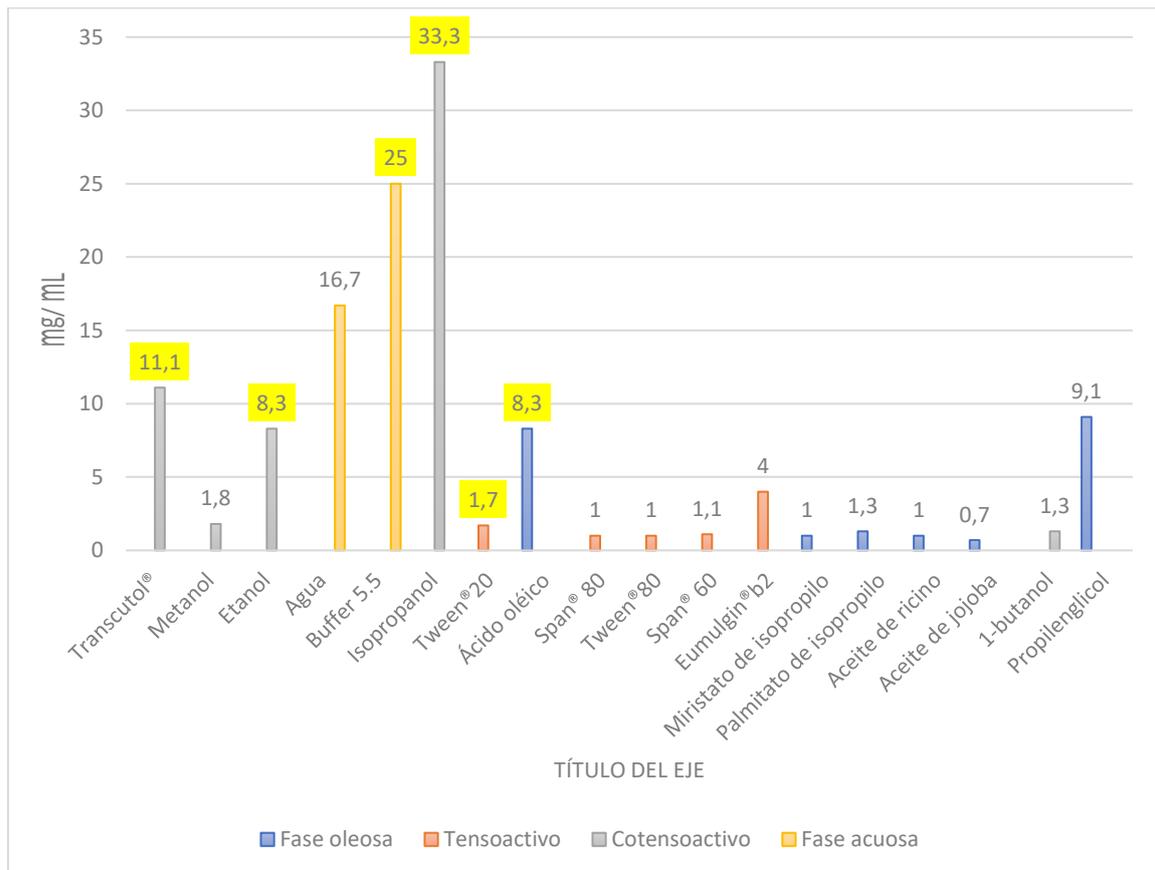


Figura 8. Pruebas de solubilidad aparente para naltrexona base.

En el gráfico anterior se visualiza la solubilidad aparente, determinada por volumen gastado para disolver un total de 10 mg de naltrexona base en cada uno de los materiales empleados. A partir de estos resultados fue posible dar un contraste para la elección de los materiales. Los criterios de aceptación para los materiales a ser utilizados se tomaron a partir de quienes poseen una mayor disolución, es decir, quienes requirieron menor volumen para poder disolver completamente los 10 mg de naltrexona base. Como lo indica nuestro el marco teórico para la formación de microemulsiones es necesario tener diferentes



fases. En la siguiente Tabla 2 se indican los materiales de elección para cada una de las fases.

Tabla 2. Materiales empleados para formulación de microemulsiones.

Fase	Nombre del material
Oleosa	Ácido oleico
Acuosa	Buffer pH 5.5
Tensoactivo	Tween® 20
Cotensoactivos	Isopropanol
	Transcutol®
	Etanol

Debido a la similitud de algunos resultados y a la posibilidad de generar diferentes formulaciones, se seleccionaron los tres diferentes cotensoactivos que se indican.

8.2 Obtención de diagramas pseudoternarios y zona de ME.

Como se observa en la Tabla 2 para la formación de microemulsiones se eligió un solo material para las fases oleosas, acuosas y el tensoactivo, la diferencia radica en el uso del cotensoactivo. Se pusieron a prueba cada uno de los tres cotensoactivos propuestos para poder definir cuál de estos posee mejores propiedades para contribuir con la disolución del fármaco.

Las Tablas 3, 4 y 5 nos muestran de manera detallada las proporciones empleadas entre la fase oleosa y Ts-Cs, para ser tituladas con *buffer* con pH 5.5. En estas tablas se resume el volumen gastado de la fase acuosa y su proporción en la formación de la microemulsión que se obtuvo a partir del *punto final* de la titulación. El *punto final*, es el punto en el que se considera que una microemulsión “se rompe” o se separan las fases, la turbidez en la titulación nos indica de manera visual que existe una separación de fases. A partir de las proporciones obtenidas en cada titulación se obtuvieron los diagramas pseudoternarios de las Figuras 8, 9 y 10, donde la zona sombreada representa



la zona de ME. Se utilizó el programa *ProSim Ternary Diagram*, el uso de esta herramienta nos permitió evaluar el comportamiento de las fases y la influencia de las variables de formulación.

Tabla 3. Obtención de microemulsiones con *Isopropanol* como cotensoactivo.

Ts-Cs	Fase oleosa	Proporción		Volumen final (mL)	Proporción fase		Proporción Ts-Cs
		(Ts-Cs:F.O)	Punto final		acuosa	oleosa	
4,5	0,5	9=1	25	30	0,83	0,02	0,15
4	1	8=2	8,9	13,9	0,64	0,07	0,29
3,5	1,5	7=3	1,6	6,6	0,24	0,23	0,53
3	2	6=4	0,8	5,8	0,14	0,34	0,52
2,5	2,5	5=5	0,8	5,8	0,14	0,43	0,43
2	3	4=6	0,5	5,5	0,09	0,55	0,36
1,5	3,5	3=7	0,2	5,2	0,04	0,67	0,29
1	4	2=8	0,3	5,3	0,06	0,75	0,19
0,5	4,5	1=9	0,2	5,2	0,04	0,87	0,10

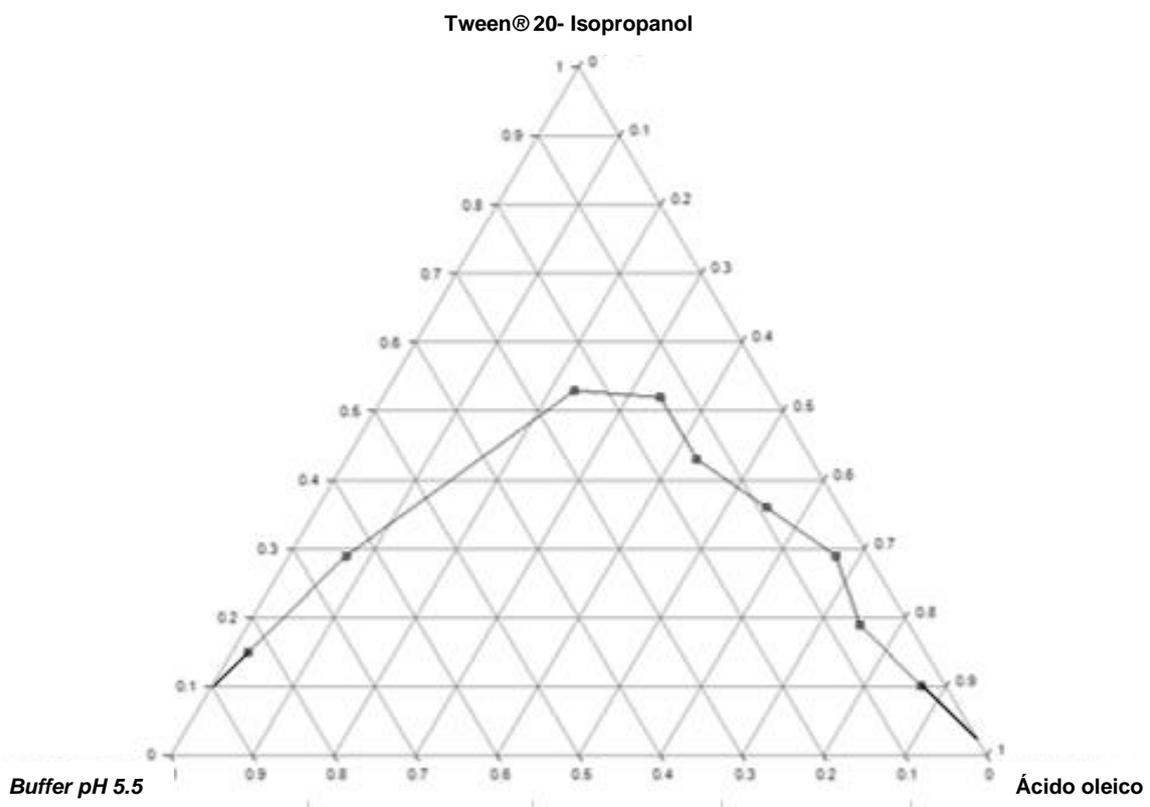


Figura 9. Diagrama pseudoternario para Tween®20-Isopropanol.



Tabla 4. Obtención de microemulsiones con *Transcutol*® como cotensoactivo.

Ts-Cs	Fase oleosa	Proporción (Ts-Cs:F.O)	Punto final	Volumen final (mL)	Proporción fase acuosa	Proporción fase oleosa	Proporción Ts-Cs
4,5	0,5	9=1	25	10	10,00	0,05	0,45
4	1	8=2	8,9	5,1	5,10	0,20	0,78
3,5	1,5	7=3	1,6	2,3	2,30	0,65	1,52
3	2	6=4	0,8	1,9	1,90	1,05	1,58
2,5	2,5	5=5	0,8	0,8	0,80	3,13	3,13
2	3	4=6	0,5	0,6	0,60	5,00	3,33
1,5	3,5	3=7	0,2	0,3	0,30	11,67	5,00
1	4	2=8	0,3	0,3	0,30	13,33	3,33
0,5	4,5	1=9	0,2	0,1	0,10	45,00	5,00

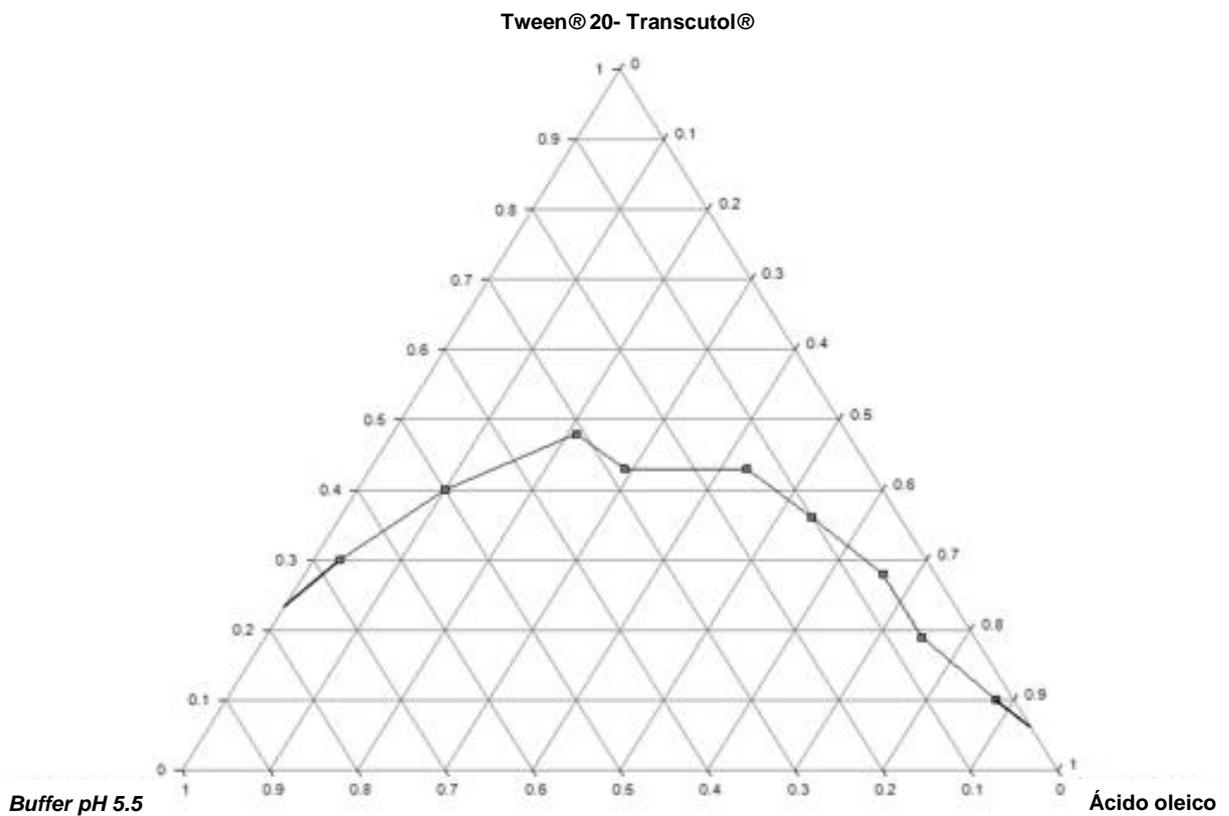


Figura 10. Diagrama pseudoternario para Tween®20-Transcutol®.



Tabla 5. Obtención de microemulsiones con *Etanol* como cotensoactivo.

Ts-Cs	Fase oleosa	Proporción (Ts-Cs:F.O)	Punto final	Volumen final (mL)	Proporción fase acuosa	Proporción fase oleosa	Proporción Ts-Cs
4,5	0,5	9=1	25	13,6	1,84	0,04	0,33
4	1	8=2	8,9	6,1	1,46	0,16	0,66
3,5	1,5	7=3	1,6	2	0,80	0,75	1,75
3	2	6=4	0,8	1,2	0,67	1,67	2,50
2,5	2,5	5=5	0,8	0,8	1,00	3,13	3,13
2	3	4=6	0,5	0,4	1,25	7,50	5,00
1,5	3,5	3=7	0,2	0,3	0,67	11,67	5,00
1	4	2=8	0,3	0,2	1,50	20,00	5,00
0,5	4,5	1=9	0,2	0,1	2,00	45,00	5,00

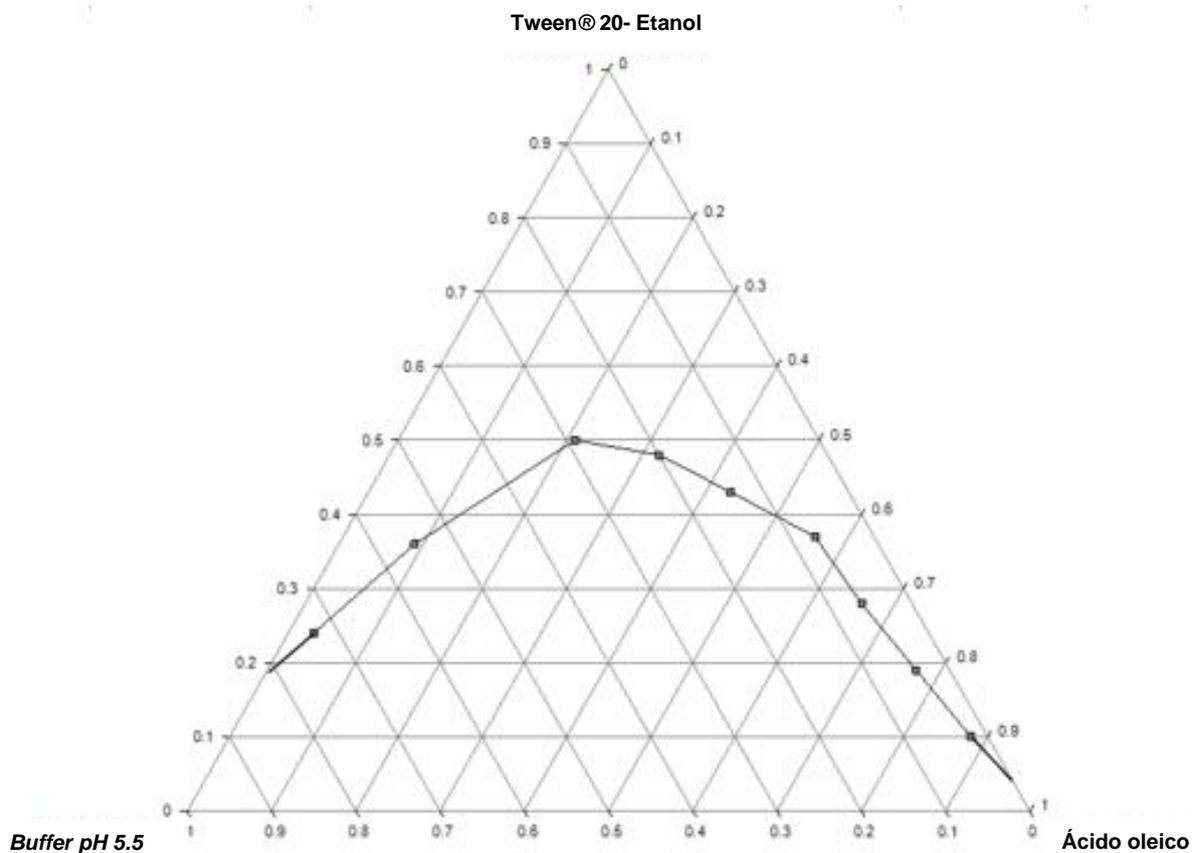


Figura 11. Diagrama pseudoternario para Tween®20-Etanol.



En las Figuras 9, 10 y 11 se puede ver de manera gráfica la proporción de las tres fases empleadas para la formación de las microemulsiones, cada punto en el diagrama es el *punto final* resultante de las titulaciones acuosas con los diferentes cotensoactivos, el área delimitada como zona de ME es la que se incluye hacia el vértice superior del diagrama. En esta área hay mayor probabilidad de que una microemulsión pueda formarse y presente mayor estabilidad, por lo tanto, posteriormente se procedió a elegir tres puntos dentro del área para cada uno de los gráficos y se reprodujeron en cantidades de volumen que permitieran realizar la caracterización de cada una de ellas.

8.3 Obtención y caracterización de las ME de prueba.

En la Tabla 6 se observan los resultados obtenidos de la preparación y caracterización física de las ME seleccionadas y reproducidas.

Tabla 6. Preparación y caracterización física de las microemulsiones de prueba.

Microemulsión	Viscosidad (cp)	Tipo de microemulsión	Potencial z	Tamaño promedio (nm)	Centrifugación Estable Si/No	Carga Positiva/Negativa
MEI1	5.52	W/O	-4.367	90.85	Si	Positiva
MEI2	5.28	W/O	-3.452	117.5	Si	Positiva
MEI3	6.48	W/O	-1.125	24.92	No	Negativa
MEE1	4.32	W/O	-4.795	43.80	Si	Positiva
MEE2	4.32	W/O	-3.783	224.3	Si	Positiva
MEE3	5.28	W/O	-2.947	35.16	Si	Positiva
MET1	9.60	W/O	-3.846	72.89	Si	Positiva
MET2	10.32	W/O	-4.523	119.5	Si	Positiva
MET3	16.56	W/O	-1.976	175.3	No	Negativa



Se identificaron las muestras con la configuración: ME por las siglas de microemulsión, seguido de la inicial del cotensoactivo utilizado (I: Isopropanol, E: Etanol y T: Transcutol®) y con la numeración que indica la ubicación en el diagrama pseudoternario (1 para las formulaciones cercanas a la fase acuosa, 2 para la microemulsiones que se encuentran entre la fase acuosa-oleosa y 3 para los puntos cercanos a la fase oleosa). Las tres microemulsiones que se eligieron a partir de cada diagrama pseudoternario se evaluaron con pruebas específicas para su caracterización.

La viscosidad de las ME se determinaron siguiendo la metodología descrita, cada una de estas se registró en centipoise (cp) que es la unidad de medida para viscosidad fluida que registra el viscosímetro. Se puede ver que el comportamiento de las tres fases utilizadas (Isopropanol, Etanol y Transcutol®) es muy similar. La tercera muestra de cada emulsión es la que presentó mayor resistencia, esto se justifica ya que a mayor concentración del Ts-Cs mayor viscosidad presentará la ME, de igual manera la diferencia entre cada solución dependerá de la fase Ts-Cs. De acuerdo con la densidad teórica existe una mínima variación entre Etanol e Isopropanol, con resultados muy similares en las lecturas de viscosidad, y una densidad variable alta en comparación con el Transcutol®. Por lo tanto, es posible justificar la viscosidad de las microemulsiones con respecto a la densidad teórica mostrada a continuación:

-Etanol: 789 kg/m³.

-Isopropanol: 786 kg/m³.

-Transcutol®: 980 kg/m³.

La viscosidad de las muestras que contienen Transcutol® como Ts-Cs es más alta que las muestras que agregaron isopropanol y Transcutol® en esta fase.

Las microemulsiones de tipo inverso (W/O), con cabezas polares se dirigen hacia el interior de la estructura formándose un medio polar que favorece la solubilización de agua o compuestos hidrófilos en su interior. Al aumentar la concentración de fase acuosa, se produce una transición de la microemulsión inversa (W/O) a microemulsión directa (O/W), pasando por una estructura



bicontinua que pueden presentar birrefringencia. Las microemulsiones que se obtuvieron en todos los casos y de acuerdo con la prueba de adición de *buffer* pH 5.5 en microemulsión, son de tipo inverso.⁴⁸

La potencial zeta permitió determinar las cargas eléctricas presentes sobre la superficie de las nanogotas; cuanto más alto es el valor de las cargas, ya sea positivo o negativo, mayor estabilidad presentarán en suspensión. A pesar de que los valores son menores a ± 30 mV, que es lo que espera para un sistema coloidal estable, las ME son estables por su propia constitución, mientras que la carga negativa puede estar asociada al grupo carboxilo terminal del ácido oleico. En cuanto al tamaño de glóbulo, los sistemas se encontraron alrededor o por debajo de 200 nm, lo cual es una característica de las ME.⁴⁹

Se puso a prueba la estabilidad de las microemulsiones por medio de la centrifugación, únicamente las muestras MEI3 y MET3 no presentaron estabilidad al haber separación de las fases, lo cual puede estar relacionado con la composición seleccionada.

Tabla 7. Conductividad de las microemulsiones.

Tipo de carga	MEI1	MEI2	MEI3	MEE1	MEE2	MEE3	MET1	MET2	MET3
Positiva									
Negativa									

8.4 Estudio del efecto solubilizante/Carga de fármaco de las ME

En esta prueba se evaluó la cantidad máxima de naltrexona base que puede contener una microemulsión antes de perder estabilidad en solución, en presencia de sedimentación o separación de las fases. Se realizó la carga del fármaco por triplicado a cada una de las nueve muestras (Ver en la Tabla 8), posteriormente se obtuvo un análisis de varianza con ayuda del programa Statgraphics, para determinar si existieron diferencias estadísticamente significativas.



Este análisis de varianza nos muestra la similitud en el comportamiento de las microemulsiones, la MEI1, MEE1 y MET1 poseen la mayor capacidad de carga de fármaco, aquellas ME que tenían concentraciones de la fase oleosa en una proporción alta, una baja cantidad de fase acuosa y una fase Ts-Cs alta son las que mayor efecto solubilizante tienen. La muestra MEE1 presentó el mejor promedio para la solubilización con un promedio de 833,3 mg/ mL, es decir, la naltrexona base aumento su solubilidad en agua 271.45 veces y de igual manera incrementó 8.33 veces más que el clorhidrato de naltrexona en solución acuosa.

Tabla 8. Capacidad de Carga/Efecto Solubilizante de las ME sobre la naltrexona base.

Muestra	Isopropanol			Etanol			Transcutol®		
	MEI1 mg/mL	MEI2 mg/mL	MEI3 mg/mL	MEE1 mg/mL	MEE2 mg/mL	MEE3 mg/mL	MET1 mg/mL	MET2 mg/mL	MET3 mg/mL
1	666,7	500,0	166,7	500,0	166,7	250,0	1000,0	333,3	166,7
2	666,7	333,3	222,2	1000,0	200,0	333,3	500,0	333,3	181,8
3	666,7	333,3	200,0	1000,0	166,7	250,0	500,0	250,0	181,8
Promedio	666,7	388,8	177,8	833,3	177,8	277,7	666,6	305,5	179,1
Desvest	0	78.58	22.80	235.70	15.69	39.26	235.70	39.26	7.11

Desvest: Desviación estándar.

En la Figura 12 se pueden ver los rangos de la cantidad de fármaco promedio posible dentro de una ME, las microemulsiones MEE1 y MET1 presentaron mayor capacidad para disolver al fármaco, mientras que las microemulsiones MEE2 y MET3 poseen menos capacidad de disolución de naltrexona base. En esta misma figura se puede observar como los intervalos de confianza que se traslapan hacen referencia a las ME que presentan igualdad en cuanto a su capacidad solubilizante, mientras que intervalos que no se traslapan representan una diferencia estadísticamente significativa. La microemulsión MEE1 presenta una desviación estándar de 0 mg/ mL, mientras que la de la MET1 presentó una



desviación estándar de 235.70 mg/ mL lo cual nos indica que la MEE1 presenta una menor variación de la capacidad carga posible para la metodología realizada.

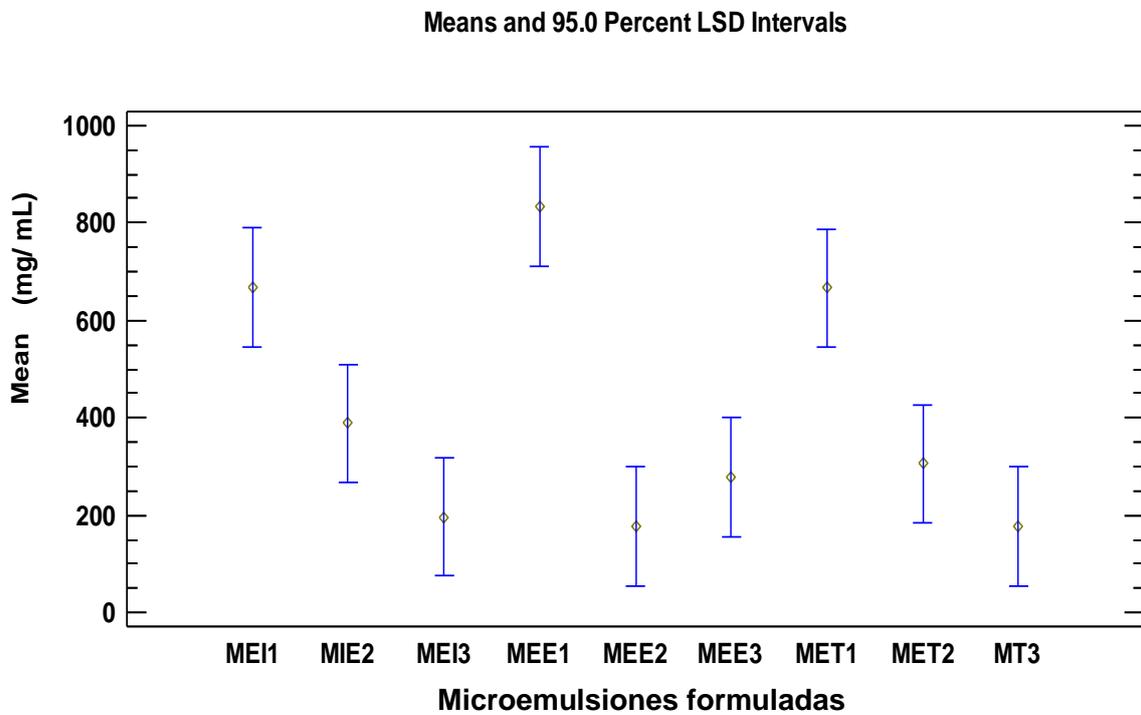


Figura 12. Comparación de la solubilización de naltrexona por ME.



9.0 CONCLUSIONES

La presente tesis nos permitió comprobar la capacidad de mejora de la solubilidad para la naltrexona base con el uso de microemulsiones, con respecto a la solubilidad en agua.

- Con base a las pruebas de solubilidad aparente se eligieron los mejores materiales para el desarrollo de las microemulsiones, fase oleosa: Ácido oléico, fase acuosa: *Buffer* p.H.5.5, Ts-Cs: Etanol, Isopropanol, Transcutol® y Tween®20.
- Se determinaron las zonas de las microemulsiones a través de diagramas pseudoternarios con los materiales de elección por el método de titulación acuosa.
- Se reprodujeron nueve ME a partir de los diagramas pseudoternarios obtenidos, tres ME para el Ts-Cs Etanol-Tween®20, tres ME para el Ts-Cs Transcutol®-Tween®20 y tres más para el Ts-Cs Isopropanol-Tween® 20.
- Se realizó la caracterización física de las microemulsiones y se identificó el tipo de sistema generado.
- Se determinó por medio del método de volúmenes crecientes, que la MEE1 presentó las mejores propiedades, ejerciendo un efecto solubilizante con un promedio de disolución de la naltrexona base de 833,3 mg/ mL, 271.45 veces mayor que la solubilidad en agua.



10.0 PERSPECTIVAS

- Llevar a cabo la formulación de geles con una matriz microemulsionada a partir de los resultados obtenidos en el presente trabajo.
- Desarrollar un parche con recubrimiento de geles microemulsionados para su administración transdérmica.
- Realizar la caracterización tecnológica de las propiedades biofarmacéuticas y fisicoquímicas del parche gelificado.
- Pruebas *in vitro* para la evaluación de la permeabilidad del parche gelificado con matriz microemulsionada para naltrexona base.
- Pruebas *in vivo* para estudiar la seguridad y eficacia del parche para el tratamiento del alcoholismo.



11.0 GLOSARIO

Solubilidad: Es la capacidad de una sustancia de disolverse en otra llamada disolvente.⁵⁰

Solubilizante: Un solubilizante es un compuesto anfifílico que permite preparar disoluciones acuosas, de concentración un tanto elevada, de sustancias inmiscibles o parcialmente miscibles con el agua.⁵¹

Disolución: Una disolución o solución es una mezcla homogénea a nivel molecular o iónico de dos o más sustancias puras que no reaccionan entre sí, cuyos componentes se encuentran en proporciones variables.^{52,53}

Tensoactivo: Los tensoactivos o tensioactivos (también llamados surfactantes) son sustancias que influyen por medio de la tensión superficial en la superficie de contacto entre dos fases (p.ej., dos líquidos insolubles uno en otro).⁵⁴

Surfactante: El término *surfactante* es un anglicismo, tomado de la palabra *surfactant*, que a su vez es un término que proviene de "Surface active agent" (*agente activo de superficie*).⁵⁵

Cotensoactivo: Una sustancia química que se utiliza además de un tensioactivo para mejorar su rendimiento, especialmente como un segundo tensioactivo que se utiliza junto con un tensioactivo primario.⁵⁶

Disolvente: Un disolvente o solvente es una sustancia química en la que se disuelve un soluto (un sólido, líquido o gas químicamente diferente), resultando en una disolución.⁵⁷

Micronización: La micronización representa una de las más importantes operaciones básicas en la tecnología farmacéutica. Esta implica un aumento de la superficie del sólido. El tamaño de partículas o tamaño de grano contribuye a la homogeneidad y al efecto óptimo del fármaco. En primer lugar, los fármacos deben ser micronizados para que durante la extracción pueda asegurarse la obtención cuantitativa máxima posible del principio activo deseado.⁵⁸

Polimorfismo: Es la capacidad de un material sólido de existir en más de una forma o estructura cristalina. El polimorfismo se encuentra posiblemente en



cualquier material cristalino incluyendo polímeros, minerales y metales, y se relaciona con la alotropía, referida a elementos químicos.⁵⁹

Co-cristalización: La cocrystalización es una técnica de encapsulación que utiliza generalmente sacarosa como matriz para la incorporación de un núcleo de cristalización, mejorar diversas propiedades físicas de los compuestos activos, tales como: solubilidad, estabilidad, dispersabilidad, humectabilidad, fluidez y estabilidad.^{60,61}

Co-solvencia : Los cosolventes son solventes orgánicos miscibles con agua, que se utilizan en formulaciones líquidas para incrementar la solubilidad y/o la estabilidad química de los fármacos en solución. La cosolvencia entonces, se refiere a la metodología para utilizar cosolventes.⁶²

Co-surfactante: Compuesto anfifílico con afinidad tanto por el aceite como por la fase acuosa, se particiona en la monocapa que forma junto con el surfactante en la interfase aceite-agua. Sin embargo, no necesita obligatoriamente ser capaz de formar estructuras de asociación por sí mismo. Una amplia variedad de moléculas puede funcionar como cosurfactantes incluyendo surfactantes no iónicos, alcoholes, ácidos alcanoicos, alcanodiolos y aminas alquílicas.⁶³

Mezcla: es un material formado por dos o más componentes unidos, pero no combinados químicamente. Una mezcla no ocurre en una reacción química y cada uno de sus componentes mantiene su identidad y propiedades químicas.⁶⁴

Dispersión: Es un sistema en el que las partículas distribuidas de un material se dispersan en una fase continua de otro material. Las dos fases pueden estar en el mismo estado o en diferentes estados de la materia.⁶⁵

Permeabilidad: es la capacidad que tiene un material de permitirle a un fluido que lo atraviese sin alterar su composición. Se afirma que un material es *permeable* si deja pasar a través de él una cantidad apreciable de fluido en un tiempo dado, e *impermeable* o *no permeable* si la cantidad de fluido es despreciable.⁶⁶



Nociceptivo: es un proceso neuronal mediante el cual se codifican y procesan los estímulos potencialmente dañinos contra los tejidos. ⁶⁷

Excipiente: En general, las sustancias activas por sí mismas no pueden ser absorbidas fácilmente por el cuerpo humano; es necesario administrarlas en la forma apropiada; por lo tanto la sustancia debe ser disuelta o mezclada con una sustancia excipiente, si es sólido o blando; o un vehículo si es líquido. Además pueden usarse para ayudar al proceso de fabricación de un producto. ⁶⁸

Hidrófilo: Es una sustancia que tiene afinidad por el agua. En una disolución o coloide, las moléculas hidrófilas son a su vez lipófilas, es decir, no se pueden mezclar con lípidos o grasas. ⁶⁹

Lipófilo: Es el comportamiento de toda molécula que tiene afinidad por los lípidos. En una disolución o coloide, las partículas lipófilas tienden a acercarse y mantener contacto con los lípidos. ⁷⁰

Por ejemplo, los jabones poseen una parte de la molécula hidrófila (y a su vez lipófila) y otra lipófila (y a su vez hidrófoba).

Birrefringencia: Consiste en desdoblarse un rayo de luz incidente en dos rayos linealmente polarizados de manera perpendicular entre sí como si el material tuviera dos índices de refracción distintos: la primera de las dos direcciones sigue las leyes normales de la refracción y se llama *rayo ordinario*; la otra tiene una velocidad y un índice de refracción variables y se llama *rayo extraordinario*. Ambas ondas están polarizadas perpendicularmente entre sí. Este fenómeno solo puede ocurrir si la estructura del material es anisótropa. Si el material tiene un solo eje de anisotropía, (es decir es *uniaxial*), la birrefringencia puede describirse asignando dos índices de refracción diferentes al material para las distintas polarizaciones. ⁷¹

Isotropía: La isotropía es la característica de algunos fenómenos en el espacio cuyas propiedades no dependen de la dirección en que son examinadas. Es decir, se refiere al hecho de que ciertas magnitudes vectoriales conmensurables dan resultados idénticos o similares independientemente de la dirección escogida para dicha medida. ⁷²



Espectroscopia: método instrumental de la química analítica que permite medir las concentraciones específicas de un material en una mezcla y determinar una gran variedad de elementos. Esta técnica se utiliza para determinar la concentración de un elemento particular (el analito) en una muestra y puede determinar más de 70 elementos diferentes en solución o directamente en muestras sólidas utilizadas en farmacología, biofísica o investigación toxicológica.⁷³

Anisotropía: Es la propiedad general de la materia según la cual cualidades como elasticidad, temperatura, conductividad, velocidad de propagación de la luz, etc., varían según la dirección en que son examinadas. Algo *anisótropo* podrá presentar diferentes características según la dirección. La anisotropía de los materiales es más acusada en los sólidos cristalinos, debido a su estructura atómica y molecular regular.⁷⁴

Isotropía: La isotropía es la característica de algunos fenómenos en el espacio cuyas propiedades no dependen de la dirección en que son examinadas. Es decir, se refiere al hecho de que ciertas magnitudes vectoriales conmensurables dan resultados idénticos o similares independientemente de la dirección escogida para dicha medida.⁷⁵

Craving: deseo por el consumo de drogas, como componente esencial en una dependencia y su papel en el mantenimiento de la abstinencia. Existen básicamente dos modelos para explicar este fenómeno, uno basado en mecanismos de condicionamiento clásico y otro basado en mecanismos cognitivos. Existe un tercer modelo, que sería el modelo neuroadaptativo, el cual formaría parte de los dos anteriores. Se podría afirmar que el craving forma parte de una adicción, que existe una intensificación del deseo ante señales asociadas al consumo, que este anhelo es una sensación principalmente subjetiva para cada individuo.⁷⁶



12. BIBLIOGRAFÍA

1. Delgado Avendaño Jaime. (2019). FARMACOS. En FISICANOVA (Una aproximación a la realidad) (255). Colombia: FISICANOVA.
2. Josué, A., 2021. Obtención, caracterización y evaluación in vitro de nanoplexos de quitosan-atorvastatina, y su impacto en la disolución. [online] Riaa.uaem.mx. Available at: <<http://riaa.uaem.mx/xmlui/bitstream/handle/20.500.12055/386/AUFJLS03T.pdf?sequence=1&isAllowed=y>> [Accessed 1 May 2021].
3. Y. Baena, L.F. Ponce D´León (2008). *Importancia y fundamentación del sistema de clasificación biofarmacéutico, como base de la exención de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia in vivo*. [online] Available at: <<http://www.scielo.org.co/pdf/rccqf/v37n1/v37n1a02.pdf>> [Accessed 3 March 2021].
4. Satish K., Kalpesh S., Venkatesh B., Anup M. & Dheeraj T. (2011). Strategies for solubility enhancement of poorly soluble drugs. International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research, 8, pp. 74-81.
5. UNAM. (2004). *Las Microemulsiones como Vehículos para Administración de Drogas*. [online] Available at: <http://depa.fquim.unam.mx/amyd/archivero/2010-1-Microemulsionescomotransportedefarmacos_9175.pdf> [Accessed 12 February 2021].
6. Sarciaux, J., L. Acar & P. Sado (1995) Int. J. Pharm. 120: 127-36.
7. Go.drugbank.com. 2021. *Naltrexone: Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online*. [online] Available at: <<https://go.drugbank.com/drugs/DB00704>> [Accessed 7 January 2021].
8. Stinchcomb A. Transdermal naltrexone for opiate addiction and alcoholism. SBIR STTR. <https://www.sbir.gov/sbirsearch/detail/391322>. Published 2012.
9. Cima.aemps.es. (2013). *Ficha Técnica*. [online] Available at: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/73938/73938_ft.pdf [Accessed 4 Nov. 2019].
10. Alkermes.com. (2019). *Vivitrol | Products | Alkermes*. [online] Available at: <http://www.alkermes.com/products/vivitrol> [Accessed 2 Dec. 2019]
11. Yellela SRK. (2010) Tecnologías farmacéuticas para mejorar la biodisponibilidad oral de fármacos poco solubles. *Revista de bioequivalencia y biodisponibilidad* . ; 2 (2): 28–36.
12. Sharma D, Soni M, Kumar S, Gupta GD. Mejora de la solubilidad: papel eminente en fármacos poco solubles. *Revista de Investigación de Farmacia y Tecnología* . 2009; 2 (2): 220–224.
13. Kumar A, Sahoo SK, Padhee K, Kochar PS, Sathapathy A, Pathak N. Revisión sobre técnicas de mejora de la solubilidad para fármacos hidrófobos. *Pharmacie Globale* . 2011; 3 (3): 001–007.
14. Pfizer. (2009). La adherencia al tratamiento: cumplimiento y constancia para mejorar la calidad de vida. [online] Available at:



- https://www.pfizer.es/docs/pdf/asociaciones_pacientes/2009/FOROpfizer_2009.pdf [Accessed 1 Dec. 2019].
15. Bonet, R. and Garrote, A. (2015). *Parches Medicamentosos*. 32-39
 16. Lachman L, Lieberman H, Kanig JL. *La teoría y práctica de la farmacia industrial*. 3ª edición. Lea y Febiger; 1986.
 17. Myrdal PB, Yalkowsky SH. Solubilización de fármacos en medios acuosos. En: Swarbrick J, editor. *Enciclopedia de tecnología farmacéutica*. 3ª edición. Nueva York, NY, EUA: Informa Health Care; 2007. págs. 3311.
 18. Siepmann, J. y Siepmann, F. (2013). *Modelización matemática de la disolución de fármacos*. *Revista Internacional de Farmacia*, 453 (1), 12-24. doi: 10.1016 / j.ijpharm.2013.04.044
 19. Martin A. *Fenómenos de solubilidad y distribución*. 6ª edición. Lippincott Williams y Wilkins; (2011). (Farmacia Física y Ciencias Farmacéuticas).
 20. Savjani, K. T., Gajjar, A. K., & Savjani, J. K. (2012). *Drug Solubility: Importance and Enhancement Techniques*. *ISRN Pharmaceutics*, 2012, 1–10. doi:10.5402/2012/195727
 21. J. Rao, and D. McClements, “Food-grade microemulsions and nanoemulsions: Role of oil phase composition on formation and stability” *Food Hydrocolloid.*, vol. 29, no. 2, pp. 326-334, 2012. DOI: 10.1016/j.foodhyd.2012.04.008.
 22. Carlucci, A.; Cicconi M.; Bregni C. (2021). *Las Microemulsiones como Vehículos para Administración de Drogas*. [online] Departamento de Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires,. Available at: <http://www.latamjpharm.org/trabajos/23/4/LAJOP_23_4_7_1_V24S15W_TCP.pdf> [Accessed 2 January 2020].
 23. Santosh K.; Sharada D. (2017). Emulsion Micro Emulsion and Nano Emulsion: A Review. *Sys Rev Pharm*, 8(1), 39-47.
 24. Du, X., Lucia, L. A., & Ghiladi, R. A. (2016). *A Novel Approach for Rapid Preparation of Monophasic Microemulsions That Facilitates Penetration of Woody Biomass*. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, 4(3), 1665–1672. doi:10.1021/acssuschemeng.5b01601



25. Chousa, E.; García M. (2019). Desarrollo de formulaciones innovadoras para la liberación de principios activos en la piel. 15 Ene 2020, de Universitat de Barcelona Sitio web: <http://hdl.handle.net/2445/132273>
26. Griffin, William C. (1949), «Classification of Surface-Active Agents by 'HLB'», *Journal of the Society of Cosmetic Chemists* 1 (5): 311-26, consultado el 17 de noviembre de 2020.
27. Tadashi M;Yuso T;Masafumi T;Keigo Y;Yoshikazu O.. (2000). Preparación de Cilostazol (Patente: ES2238994T3). 15 Jun 21, de Otsuka Pharmaceutical Co Ltd Sitio web: <https://patents.google.com/patent/ES2238994T3/es>
28. Kamel F.; Egbaria,M.; Groves, J.. (2001). Emulsiones espontáneas que contienen ciclosporina (Patente: AU2002356137B2). 15 Jun 21, de Morton Grove Pharmaceuticals Inc Sitio web: <https://patents.google.com/patent/AU2002356137B2/en?q=A61K9%2f1075>
29. Martínez, C. (2016). Desarrollo de micro y nanoemulsiones de liberación sostenida.10 Ene 20, Facultad de Farmacia Universidad Complutense Sitio web: <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/CARLOS%20MARTINEZ%20MARTINEZ.pdf>
30. Castro, D. (2002). Desarrollo Galénico de microemulsiones para la administración transdérmica de nifedipino. Tesis Doctoral. Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Universidad Complutense de Madrid. ISBN: 84-669-2025-0.
31. BEGOÑA, B. (2002). Desarrollo y caracterización farmacotécnica y farmacológica de nuevas formulaciones parenterales de anfotericina B.18 Mar 20, de Universidad Complutense de Madrid Facultad de Farmacia, departamento de farmacia y tecnología farmacéutica. Sitio web: <https://eprints.ucm.es/id/eprint/4406/1/T26280.pdf>
32. PubChem.
33. DrugBank
34. Mayo Clinic Family Health Book (Libro de Salud Familiar de Mayo Clinic) 5.ª edición.



35. ALK-VIV. (2019). VIVITROL® (naltrexone for extended-release injectable suspension). [online] Available at: <https://www.vivitrol.com/> [Accessed 2 Dec. 2019]
36. Stinchcomb A. (2012) Transdermal naltrexone for opiate addiction and alcoholism. SBIR STTR. Available at: <https://www.sbir.gov/sbirsearch/detail/391322>.
37. García, Cecilia (2015) *Abordaje terapéutico del alcoholismo (Trabajo de fin de grado Facultad de Farmacia Universidad Compostense)*. Madrid, España.
38. Cima.aemps.es. (2013). *Ficha Técnica*. [online] Available at: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/73938/73938_ft.pdf [Accessed 4 Nov. 2019].
39. Lachman L, Lieberman H, Kanig JL. *La teoría y práctica de la farmacia industrial*. 3ª edición. Lea y Febiger; 1986.
40. Equipo de redacción de IQB (2013). Centro colaborador de la Administración Nacional de Medicamentos, alimentos y Tecnología Médica -ANMAT – Argentina, [online] Available at: <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/n005.htm> [Accessed 2 Dec. 2019].
41. Monras, M., Ortega, L., Mondon, S., Balcells, M., & Gual, A. (2004). Enfermedades relacionadas con el consumo de alcohol: seguimiento a los dos años de la hospitalización. *Medicina Clínica*, 123(14), 521–526. doi:10.1016/s0025-7753(04)74584-4
42. COFEPRIS. (2019/01). Listado actualizado de medicamentos de referencia. 12 Feb 2019, de Secretaría de Salud Sitio web: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/441323/Listado_de_medicamentos_de_Referencia_.pdf
43. Drugs.com
44. Nava-Mesa, M. O., Téllez-Arévalo, A., Rojas-Kozhakin, D., & Calderón-Ospina, C. A. (2015). Usos terapéuticos potenciales de los antagonistas opioides: Fisiopatología y evidencia preclínica. *Revista Colombiana de Ciencias Químico Farmacéuticas*, 44(3), 322–358.



45. Medlineplus. (2017). Naltrexona. 30 Jun 21, de Biblioteca Nacional de Medicina de los EE. UU. Sitio web: <https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a685041-es.html>
46. Maisel, NC, Blodgett, JC, Wilbourne, PL, Humphreys, K., y Finney, JW (2012). Metaanálisis de naltrexona y acamprosato para el tratamiento de trastornos por consumo de alcohol: ¿cuándo son más útiles estos medicamentos? *Adicción*, 108 (2), 275–293
47. Flores, J. (2018). Evaluación *in vitro* del efecto promotor de microemulsiones de clorhidrato de naltrexona sobre la permeabilidad en piel. Junio 2019, de Facultad de Farmacia, Universidad Autónoma de Morelos. Sitio web: <file:///C:/Users/Familia/OneDrive/Desktop/T%C3%A9sis/Tesis%20Julieta%20microemulsiones%20Naltrexona.pdf>
48. Shinoda, K. y Lindman, B. (1987). Organised surfactant systems: microemulsions. *Langmuir*. 3:135-149.
49. Murru, C.. (2017). Nanopartículas de proteínas de soja: preparación, caracterización y aplicación a la encapsulación de β -caroteno. Jul 21, de Universidad de Oviedo Sitio web: https://digibuo.uniovi.es/dspace/bitstream/handle/10651/43652/TFM_ClarissaMurru.pdf?sequence=6&isAllowed=y
50. Química i. EUNED. ISBN 9789968316262. Consultado el 12 de Septiembre de 2021.
51. Micellar solubilization. In: International Union of Pure and Applied Chemistry, "Compendium of Chemical Terminology" ("the Gold Book"), 2nd edition. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1997. (2006-)
52. Química. Pearson Educación. 2005. ISBN 9789702606949. Consultado el 25 de febrero de 2021.
53. Reboiras, M. D. (2006). Química: la ciencia básica. Editorial Paraninfo. ISBN 9788497323475. Consultado el 25 de febrero de 2021.
54. Rosen MJ and Kunjappu JT (2012). *Surfactants and Interfacial Phenomena* (4th edición). Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons. p. 1. ISBN 1-118-22902-9.



55. Rosen MJ and Kunjappu JT (2012). *Surfactants and Interfacial Phenomena* (4th edición). Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons. p. 1. ISBN 1-118-22902-9.
56. "Cosurfactante". *Diccionario Merriam-Webster.com*, Merriam-Webster, <https://www.merriam-webster.com/dictionary/cosurfactant>. Consultado el 23 de Agosto de 2021.
57. Montiel, Héctor Pérez (31 de agosto de 2015). *Física General*. Grupo Editorial Patria. ISBN 9786077442813. Consultado el 26 de septiembre de 2018.
58. Voight R. *Tratado de tecnología farmacéutica*. Zaragoza: Editorial Acribia, (1979): 35-8,72-3.
59. Thun, Juergen; Seyfarth, Lena; Senker, Juergen; Dinnebier, Robert E; Breu, Josef (2007). «Polymorphism in Benzamide: Solving a 175-year-old riddle» *Angewandte Chemie International Edition* 2007 (46). pag. 6729—6731. doi 10.1002/anie.200701383
60. Shimono, K., K. Kadota, Y. Tozuka, A. Shimosaka, Y. Shirakawa y J. Hidaka. Kinetics of co-crystal formation with caffeine and citric acid via liquid-assisted grinding analyzed using the distinct element method. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 76, 217-224 (2015)
61. López-Córdoba, A., L. Gallo, V. Bucala, M. Martino y A. Navarro. Co-crystallization of zinc sulfate with sucrose: A promissory strategy to render zinc solid dosage forms more palatable. *Journal of Food Engineering* 170, 100-107 (2016)
62. Rubino, J.T., en *Cosolvents and Cosolvency*, «Encyclopedia of Pharmaceutical Technology», Vol 111. Marcel Dekker, Inc. New York. (1988) pp. 375.
63. Lawrence, M.J. & G. Rees (2000) *Adv. Drug Delivery* 45: 89-121.
64. Saldaña, Juan Gabriel Barbosa; Torres, Claudia del Carmen Gutiérrez; Bernal, José Alfredo Jiménez (8 de octubre de 2015). *Termodinámica para Ingenieros*. Grupo Editorial Patria. ISBN 9786077442707. Consultado el 6 de febrero de 2018.



- 65.**Richard G. Jones; Edward S. Wilks; W. Val Metanomski; Jaroslav Kahovec; Michael Hess; Robert Stepto; Tatsuki Kitayama, eds. (2009). *Compendium of Polymer Terminology and Nomenclature (IUPAC Recommendations 2008)* (2nd edición). RSC Publ. pp. 464. ISBN 978-0-85404-491-7.
- 66.**Lambe, T. W. & Whitman, R. V. (1997). *Mecánica de suelos*. México. ISBN 968-18-1894-6
- 67.**Loeser, J. D.; Treede, R. D. (2008). «The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology». *Pain* 137 (3): 473-7. PMID 18583048. doi:10.1016/j.pain.2008.04.025
- 68.**Kotb AF, Campeau L, Corcos J (2009) Urethral bulking agents: techniques and outcomes. *Current urology reports* 10, 396-400
- 69.**Bala Torres, Enrique (2015). «Aspectos de la cromatografía general». *Separación de sustancias de síntesis mediante cromatografía flash en fase normal*. Madrid: Instituto Virgen de la Paloma. Pag. 6.
- 70.**Chevallier, Dr Laurent (2014). *El libro antitóxico*. Penguin Random House Grupo Editorial España. ISBN 9788490198209. Consultado el 16 de octubre de 2019.
- 71.**Born M, and Wolf E, *Principles of Optics*, 7th Ed. 1999 (Cambridge University Press),15.3.3.
- 72.**Kocks, U.F. (2000). *Texture and Anisotropy: Preferred Orientations in Polycrystals and their effect on Materials Properties*. Cambridge. ISBN 9780521794206.
- 73.**Hannaford, Peter. «Alan Walsh 1916–1998». *AAS Biographical Memoirs*. Australian Academy of Science. Archivado desde el original el 24 de febrero de 2007. Consultado el 1 de noviembre de 2010.
- 74.**EQUIPO (2000). *Diccionario de ciencias de la tierra*. Editorial Complutense. ISBN 9788489784772. Consultado el 19 de febrero de 2018.
- 75.**Kocks, U.F. (2000). *Texture and Anisotropy: Preferred Orientations in Polycrystals and their effect on Materials Properties*. Cambridge. ISBN 9780521794206.



76. Sánchez-Hervás, E. (2001). "Craving y adicción a drogas". *Trastornos adictivos*; 3(4):237-243.



11.0 ANEXOS

Anexo 1

Tabla 9. Pruebas de solubilidad aparente para naltrexona base.

Reactivo	ml gastados	mg/ mL
Transcutol®	0,9	11,1
Isopropanol	5,5	1,8
Etanol	0,3	33,3
Agua	0,6	16,7
<i>Buffer 5.5</i>	0,4	25,0
Metanol	1,2	8,3
Tween®20	6	1,7
Ácido oléico	1,2	8,3
Span® 80	10	1,0
Tween®80	10	1,0
Span® 60	8,8	1,1
Eumulgin® b2	2,5	4,0
Miristato de isopropilo	10	1,0
Palmitato de isopropilo	7,5	1,3
Aceite de ricino	10	1,0
Aceite de jojoba	15	0,7
1-butanol	8	1,3
Propilenglicol	1,1	9,1