

## Vehiculización de Antralina en Coageles de n-alkil derivados del Ácido Ascórbico

Santiago PALMA<sup>1</sup>, Ruben MANZO<sup>1</sup>, Pierandrea LO NOSTRO<sup>2</sup>,  
Laura FRATONI<sup>2</sup> y Daniel ALLEMANDI<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Departamento de Farmacia, Fac. de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Ciudad Universitaria - 5000 - Córdoba - Argentina.*

<sup>2</sup> *Dipartimento di Chimica e CSGI, Università di Firenze, via della Lastruccia 3, 50019 Sesto Fiorentino - Italy.*

**RESUMEN.** Los tratamientos antipsoriásicos utilizando antralina presentan varias desventajas debido principalmente a las propiedades físico-químicas de ésta, a sus efectos adversos y a su formulación. La antralina es insoluble en agua, químicamente inestable y produce ardor y tinción en la zona de aplicación y vestimentas. En el presente trabajo se evalúa la potencial vehiculización de antralina en agregados supramoleculares de derivados n-alcúlicos del ácido ascórbico (ASCn) con el objeto de obtener nuevas formas farmacéuticas semisólidas (FFsS). Estos sistemas presentan un gran potencial de solubilización de drogas y la presencia del grupo ascorbilo provee un efecto estabilizante para drogas con problemas de estabilidad en medio acuoso. Se estudiaron propiedades como solubilización de la droga en las dispersiones coloidales, determinación de la capacidad de carga en los coageles, efecto del agregado de co-solventes sobre estas propiedades, estabilidad de antralina en los coageles y sus propiedades reológicas. La solubilidad aparente de antralina fue significativamente incrementada en los agregados supramoleculares de ASCn. El agregado de co-solventes como PEG aumentó varias veces la capacidad de carga de antralina en coageles de ASC16. Asimismo, la estabilidad de la droga fue dramáticamente incrementada en estos sistemas en comparación con soluciones etanólicas de antralina.

**SUMMARY.** "Vehiculation of Anthralin into n-alkyl Ascorbic Acid Derivatives Coagels". Anthralin, vehiculated in semisolids pharmaceutical dosage forms, is used in pharmacological treatment of psoriasis. The physicochemical properties and the drug side effect difficult the design and utilization of suitable formulations. Anthralin has very low aqueous solubility, it is unstable and its efficacy remains hampered by the effects of irritation and staining of the perilesional skin. In this work, the potential vehiculation of anthralin into supramolecular aggregates of n-alkyl ascorbic acid derivatives (ASCn) was evaluated. These compounds can form supramolecular aggregates above critical micellar temperature (TMC) and liquids crystal structures ("coagels") as temperature decrease below TMC. This kind of systems showed high potential for drug solubilization and besides the ascorbyl moiety can contribute to stabilize the drug in the aggregate. Anthralin solubilization in ASCn colloidal dispersions and coagels, the effect of co-solvents on solubilization, drug stability in the coagels and its rheological properties were studied. The anthralin apparent solubility was significantly increased. The incorporation of PEG augmented several times the solubilization capacity of ASC16 coagels. Likewise, Anthralin stability was dramatically raised in these systems comparatively to ethanolic solutions of the drug.

### INTRODUCCIÓN

La antralina (Ditranol, 1,8-dihidroxi-9-antrona, Fig. 1) es una droga que se utiliza para el tratamiento tópico de la psoriasis y por este motivo es vehiculizada en sistemas semisólidos<sup>1,2</sup>. Las formas farmacéuticas ungüento y crema están codificadas en la USP XXIV. La psoriasis es un desorden común crónico que se manifiesta en la piel, que causa alta morbilidad y se estima

que entre 1-3 % de la población está afectada.

Los tratamientos antipsoriásicos utilizando antralina presentan varias desventajas debido principalmente a las propiedades físico-químicas, a sus efectos adversos y a su formulación<sup>2,3</sup>. La antralina es un polvo microcristalino, amarillo e insoluble en agua. En soluciones de solventes orgánicos existe casi totalmente en la forma cetónica (antrona), mientras que en sol-

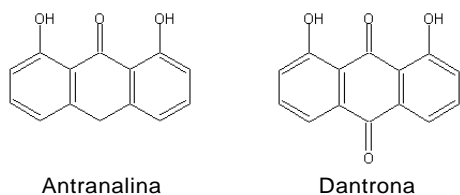
**PALABRAS CLAVE:** Antralina, Coageles, Solubilización, Vitamina C.

**KEY WORDS:** Anthralin, Coagels, Solubilisation, Vitamin C.

\* Autor a quien dirigir la correspondencia. *E-mail:* dalemand@dqo.fcq.unc.edu.ar

ventes orgánicos alcalinos (ej: aminas y piridina) cambia a la forma tautomérica enólica (antranol) <sup>4</sup>.

La antralina es una droga inestable y sufre oxidación espontánea dando lugar a la formación de monómeros y dímeros de quinona. Su oxidación es favorecida por la luz visible y ultravioleta, presencia de oxígeno, incremento de temperatura, cationes metálicos, soluciones alcalinas y el contacto con lípidos, proteínas y enzimas. El principal producto de degradación, dantrona (1,8 dihidroxiantraquinona, Figura 1) es relativamente inestable y sufre también oxidación. Eventualmente, dependiendo de las condiciones, se puede producir polimerización.

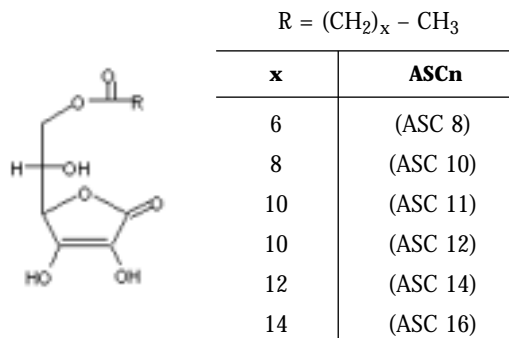


**Figura 1.** Estructuras químicas de antralina y Dantrona.

Aunque los tratamientos antipsoriásicos utilizando antralina se han mostrado seguros y efectivos, ocurren una serie de efectos adversos que conspiran contra la efectividad del tratamiento <sup>3</sup>. Su aplicación es problemática ya que produce efectos irritantes, ardor, tinción y necrosis de la piel normal y enferma. Las formas farmacéuticas disponibles son poco efectivas en moderar estos efectos adversos y generalmente no mejoran su estabilidad química. Los vehículos convencionales como parafina poseen una capacidad limitada de solubilización de antralina, por lo que se hace necesario incorporar cantidades en exceso de droga en estado sólido (suspensión) para mantener la concentración requerida en el sitio de acción. Debido a esto, el exceso de droga sólida en la superficie de la lesión y su distribución indiscriminada en la región perilesional causa normalmente irritación y tinción de la piel sana.

De esta forma, en el diseño de una forma farmacéutica semisólida para la vehiculización de antralina se pueden establecer como objetivos: i) la solubilización del principio activo en el sistema ii) aumento de la estabilidad de la droga en el vehículo, iii) contribuir a paliar los efectos irritativos sobre la piel no lesionada, iv) disminuir los efectos de tinción sobre la piel y vestimenta y v) posibilitar el retiro de la formulación a través del lavado de la zona de aplicación a los fines de facilitar la aplicación de tratamientos de contacto de tiempos cortos <sup>5</sup>.

En nuestro laboratorio se realizan estudios tendientes a evaluar la potencial utilización en tecnología farmacéutica de derivados n-alquílicos del ácido ascórbico (ASC<sub>n</sub>, Figura 2) como agentes tensioactivos biocompatibles <sup>6</sup>.



**Figura 2.** Composición química de ASC<sub>n</sub>.

Entre otras propiedades, estos derivados forman agregados supramoleculares por encima de una temperatura crítica (TMC: temperatura micelar crítica), donde la solubilidad del compuesto alcanza la concentración micelar crítica (CMC). La TMC depende del largo de cadena alquílica del derivado. Cuando la temperatura del sistema desciende por debajo de la TMC, estos derivados no precipitan sino que forman cristales líquidos con características semisólidas, conocidos como *coageles*. Estas estructuras presentan propiedades fisico-químicas y reológicas que dependen del largo de la cadena alquílica, de su concentración y de la temperatura. Estos sistemas presentan una importante capacidad de solubilización de drogas por encima de la TMC que se mantiene al descender la temperatura por debajo de este punto. Por este motivo constituyen portadores de drogas en sistemas semisólidos. Sumado a esto, la presencia del grupo ascorbilo provee un efecto estabilizante para drogas inestables en medio acuoso.

En el presente trabajo se evalúa la vehiculización de antralina en agregados supramoleculares de derivados n-alquílicos del ácido ascórbico. Se estudian propiedades como solubilización de la droga en las dispersiones coloidales, determinación de la capacidad de carga en los coageles, efecto del agregado de co-solventes sobre estas propiedades, estabilidad de antralina en los coageles y sus propiedades reológicas.

## MATERIALES Y METODOS

### Materiales

Los n-alquil derivados del ácido ascórbico, Asc<sub>n</sub> (n = 8, 10, 11, 12, 14 y 16) fueron sintetiza-

dos en nuestros laboratorios. El procedimiento de síntesis <sup>7</sup> utiliza la condensación entre el ácido carboxílico correspondiente ( $H_3C(CH_2)_{n-2}COOH$ ) y el grupo C6-OH primario del ácido ascórbico, en ácido sulfúrico a 40 °C. Los reactivos marca Fluka (Italia) utilizados para la síntesis de los derivados fueron usados sin purificación previa. Se utilizó antralina marca Parafarm (Argentina, origen Suiza) y dantrona marca Sigma (USA). Se utilizó agua bidestilada y purificada (MilliQ).

**Métodos**

En todos los casos los coageles de Asc<sub>n</sub> fueron obtenidos suspendiendo una cantidad exactamente pesada de cada derivado en agua (o bien agua-cosolvente) para luego elevar la temperatura por encima de la TMC correspondiente. Luego de la obtención de la fase micelar o la fase gel, se agregó un exceso de antralina. Cada muestra (a temperaturas superiores a la TMC) fue mantenida en esa condición por un lapso de 2 h. Pasado este tiempo se filtró a la misma temperatura y se dejó enfriar. Posteriormente un cantidad exactamente pesada de cada coagel "cargado" se diluyó apropiadamente con etanol y se procedió a la medición espectrofotométrica a 356 nm, utilizando un equipo Shimadzu UV-160.

Para las determinaciones reológicas se realizó el mismo procedimiento, a excepción de que se dejó enfriar el coagel (cargado o no) en la copa portamuestra del viscosímetro. Se mantuvo el sistema a 8 °C durante 3 h para luego proceder a la determinación reológica en un equipo marca Haake modelo VT500 dotado de un software VT500/VT 3.01 y un sensor NV. La temperatura a la cual se realizaron los reogramas fue de 20 °C.

Los ensayos de estabilidad se realizaron utilizando una técnica espectrofotométrica para multicomponentes teniendo en cuenta el  $\lambda_{max}$  de antralina y su producto de degradación dantrona ( $\lambda_{max}= 427$  nm). De esta manera a distintos intervalos de tiempo se siguió la concentración de antralina sin interferencia analítica de dantrona en coageles de Asc<sub>16</sub>. Todas las determinaciones fueron realizadas por triplicado.

**RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

La Figura 2 presenta las estructuras químicas de los 6-alkil derivados del ácido ascórbico (ASC<sub>n</sub>) que se han utilizado en el estudio. La variación en el largo de cadena afecta el comportamiento de los derivados como agentes ten-

sioactivos. La TMC se incrementa con el largo de la cadena alquílica. Cuando se alcanzan temperaturas superiores a la TMC, se obtienen distintos agregados supramoleculares. Si la temperatura del sistema desciende por debajo de este valor, se obtiene un semisólido con características de cristal líquido. Estas estructuras son conocidas como mesofases semicristalinas o cristales escasamente hidratados <sup>8,9</sup> y están conformadas por estructuras lamelares que presentan alto ordenamiento en al menos una dirección (Figura 3). Los detalles estructurales y el análisis de las interacciones involucradas en la conformación de coageles de ASC<sub>n</sub> fueron recientemente publicados <sup>10,11</sup>. Asimismo, los valores de TMC para los derivados fueron determinados por dos métodos independientes y los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 1. El tipo de agregado supramolecular que estos compuestos forman por encima de la TMC depende del largo de la cadena alquílica. Para derivados con  $n \leq 10$  se obtienen dispersiones micelares, mientras que para  $n \geq 12$  se observa la formación de geles <sup>11</sup> (Figura 3). Estos sistemas han mostrado capacidad de solubilizar y estabilizar drogas poco solubles como fenacetina, griseofulvina, ácido retinoico, dantrona y aceites esenciales <sup>12</sup>.

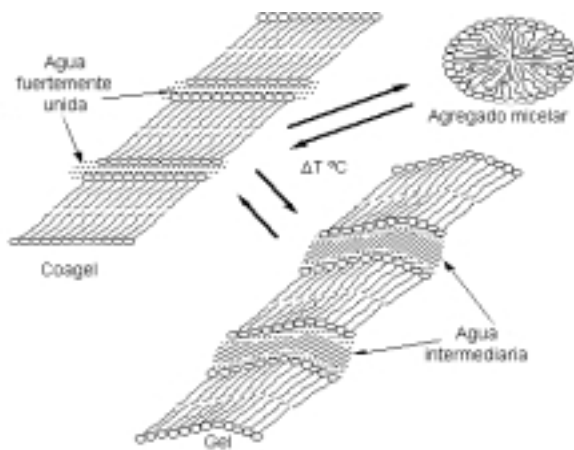


Figura 3. Agregados supramoleculares de ASC<sub>n</sub>.

**Vehiculización de antralina en coageles de ASC<sub>n</sub>**

Para la obtención de estos sistemas puede proponerse una secuencia de procesos aplicable a distintos principios activos, los cuales son esquematizados en la Figura 4. Para cada ASC<sub>n</sub> se evaluó su capacidad de solubilización de antralina a una temperatura de unos pocos grados por encima de su TMC. Los resultados obtenidos son mostrados en la Figura 5. Como era de es-

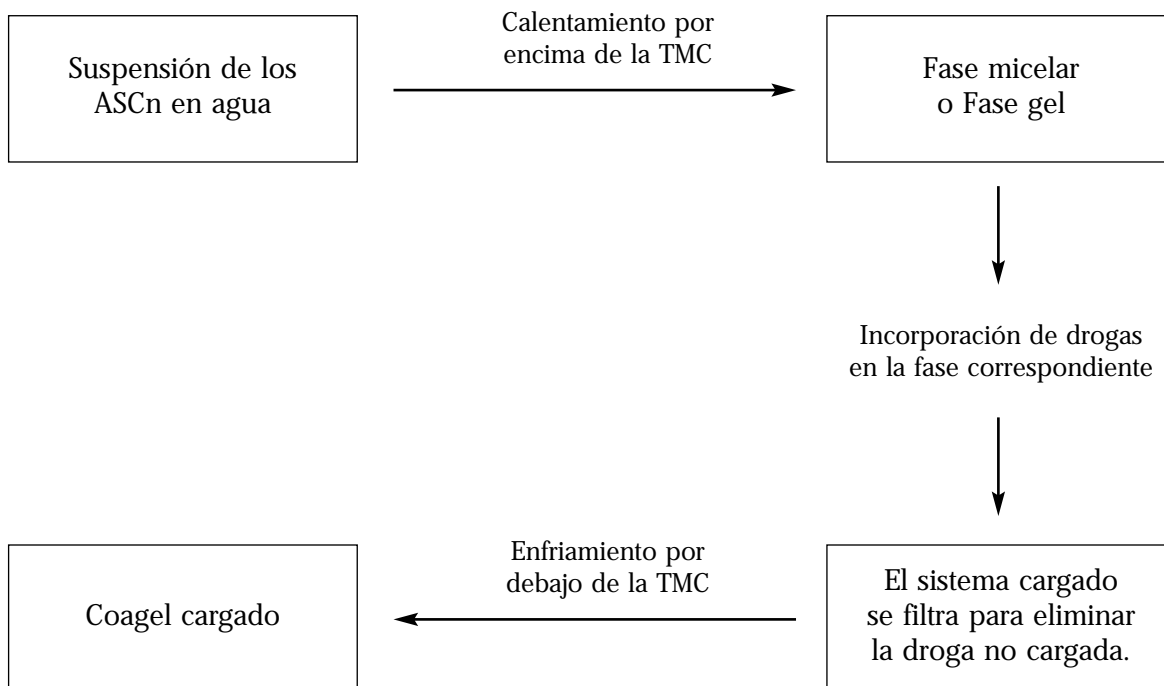


Figura 4. Esquema de obtención de coagelos de ASCn cargados con drogas.

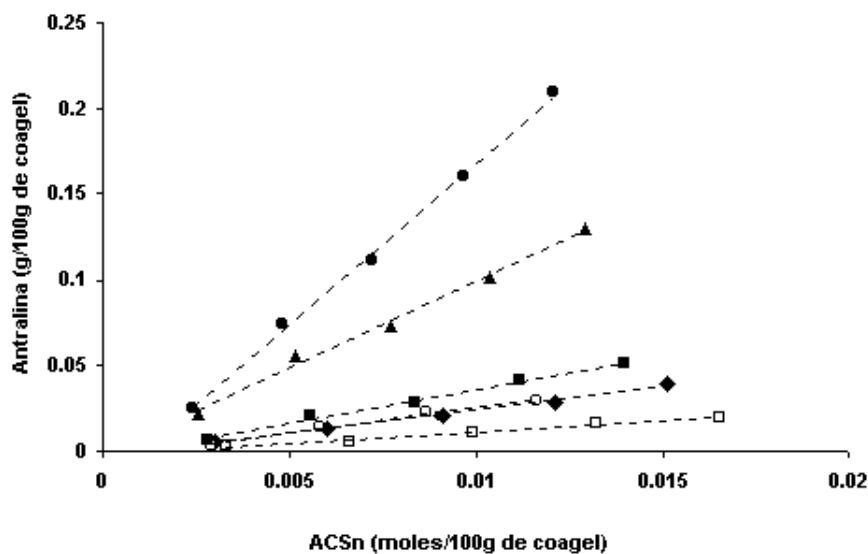


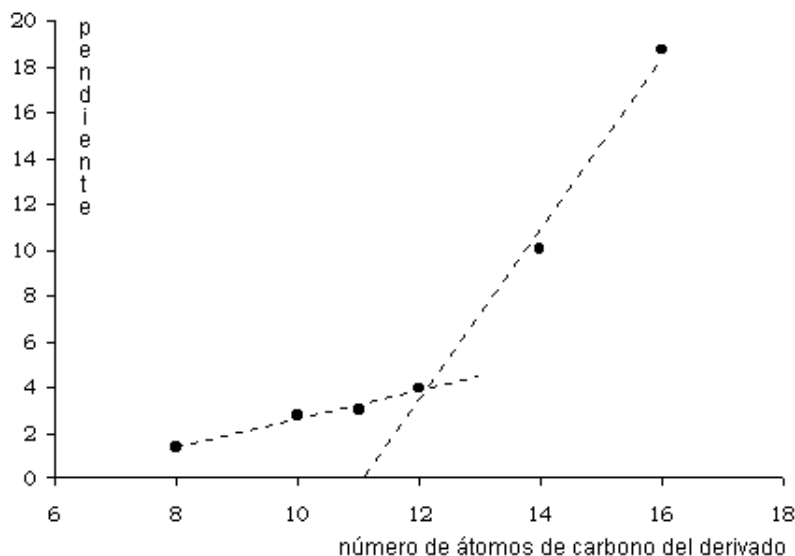
Figura 5. Solubilización de antralina en agregados supramoleculares de ASCn.

- ASC<sub>8</sub>
- ◆ ASC<sub>10</sub>
- ASC<sub>11</sub>
- ASC<sub>12</sub>
- ▲ ASC<sub>14</sub>
- ASC<sub>16</sub>

n	TMC (°C)	
	CDB <sup>a</sup>	Conductividad
8	18.5	19.3
10	34.5	36.8
11	40.0	38.5
12	47.3	44.5
14	56.0	54.2
16	63.8	61.3

Tabla 1. Valores de TMC para ASCn. <sup>a</sup> Calorimetría Diferencial de Barrido.

perar, para todos los derivados se observa un aumento de la concentración de antralina solubilizada a medida que la concentración de ASCn aumenta. En la Figura 5 puede observarse que la pendiente de la recta, indicativa de la capacidad de solubilización de cada derivado, aumenta a medida que aumenta el largo de la cadena alquílica. Esto es concordante con el aumento del entorno lipofílico dentro de los agregados supramoleculares, con el consecuente aumento de la eficiencia de solubilización. No obstante,



**Figura 6.** Capacidad de carga de antralina en coageles de ASCn.

si se correlaciona la pendiente de estas rectas con el número de átomos de carbono de los ASCn, puede observarse claramente un significativo aumento de la capacidad de carga para derivados de  $n > 12$  (Figura 6). Esto está directamente relacionado con las estructuras supramoleculares que los ASCn forman por encima de la TMC. Las conformaciones tipo gel (Figura 3) correspondientes a ASC<sub>12</sub>, ASC<sub>14</sub> y ASC<sub>16</sub> permitirían solubilizar mayor cantidad de droga debido probablemente a un medio lipofílico con mayor capacidad de solubilización (lamelas de geometría planar) comparativamente a las dispersiones micelares (esféricas) formadas por los derivados de menor peso molecular. Este fenómeno puede también ser observado si se analiza la eficiencia de solubilización evaluando la relación molar de ASCn/antralina (Tabla 2). La cantidad de moléculas de surfactante necesarias para solubilizar una molécula de droga disminuye significativamente a medida que aumenta el largo de cadena alquímica (n) de los ASCn.

Las concentraciones de antralina usualmente utilizadas para el tratamiento de la psoriasis van del 0,5 al 3% <sup>2</sup>. En consecuencia, se investigó si la solubilización de antralina en coageles de ASCn puede ser incrementada por el agregado de co-solventes en el sistema. Estudios preliminares realizados en nuestro laboratorio (datos no presentados) indican que solventes hidrofílicos como polietilenglicoles (PEG) aumentan varias veces la capacidad de carga de antralina en coageles de ASC<sub>16</sub>. Asimismo, se observó que PEG 400 produce una disminución de la TMC de ASCn, dando lugar a la obtención de coageles de similares características físicas y reológicas a los sistemas sin co-solventes.

<i>n</i>	$m_{ASCn}/m_{ant}$ (1)
8	214
10	100
12	67
14	23
16	15

**Tabla 2.** Relación molar entre ASCn y antralina.

(1)  $m_{ASCn}/m_{ant}$  = moles de ASCn necesarios para solubilizar un mol de antralina.

**Estabilidad química de la antralina en coageles de ASCn**

La baja estabilidad de antralina debido a sus propiedades de auto-oxidación es uno de los principales inconvenientes de la formulación de esta droga en FFsS. antralina es usualmente vehiculizada en ungüentos, pastas y cremas. Estos sistemas no garantizan la estabilidad y además son muy difíciles de retirar de la zona de aplicación, ya que se formulan sobre la base de vehículos oleosos con propiedades oclusivas. Este problema se ve especialmente agravado en zonas de aplicación como el cuero cabelludo, donde es necesario retirar el medicamento mediante lavado. Otro aspecto importante es la baja solubilidad de la droga en estos vehículos, lo que hace que antralina deba ser dispersada en la formulación. Como consecuencia de esto, es indispensable un tratamiento previo del principio activo tendiente a minimizar y homogeneizar su tamaño de partícula. Distintas alternativas han sido evaluadas para mejorar la estabilidad de antralina en FFsS. El agregado de antioxidan-

tes como ácido salicílico parece haber mejorado la estabilidad <sup>14</sup>; sin embargo se han informado resultados disímiles dependiendo del tipo de vehículo utilizado. Del mismo modo se reporta la utilización de ácido ascórbico como antioxidante <sup>15</sup>.

De esta forma el diseño de una FFsS convencional conteniendo antralina presenta varios inconvenientes muy difíciles de superar. Los sistemas semisólidos constituidos por cristales líquidos han sido descriptos como una alternativa sumamente útil para el diseño de FFsS debido principalmente a alta eficiencia de solubilización y aumento de la estabilidad por un efecto de encapsulación. Los sistemas semicristalinos lamelares han sido propuestos como vehículos para la administración tópica de distintas drogas <sup>16-18</sup>.

Sobre esta base se evaluó la estabilidad de antralina en coageles de ASC<sub>16</sub>, comparativamente a soluciones alcohólicas de la droga con y sin ASC<sub>16</sub>. Los resultados son resumidos en la Tabla 3 donde puede observarse que el aumento de estabilidad de la antralina en coageles de ASC<sub>16</sub> fue muy significativo. Cabe destacar que la presencia de ASC<sub>16</sub> en la solución etanólica tuvo un mínimo efecto como antioxidante. Esto indicaría que la solubilización de antralina en las lamelas de los coageles produciría un efecto de encapsulación, que sería el principal responsable de la protección de la droga en el medio acuoso. Otro aspecto a destacar es la influencia de la concentración de antralina sobre la velocidad de degradación. Las preparaciones con menor concentración de droga son menos estables que las más concentradas.

**Comportamiento reológico de coageles de ASCn**

La evaluación macroscópica de los coageles de ASCn permite obtener información acerca del comportamiento reológico de estos sistemas. Los coageles obtenidos de ASC<sub>8</sub>, ASC<sub>12</sub>, ASC<sub>14</sub> y ASC<sub>16</sub> permanecen en el fondo del recipiente que los contiene aún cuando éste es invertido y agitado, indicando sistemas de alta estructuración. En reposo, presentan aspecto homogéneo y no se observa separación de fases. Por el contrario, los coageles de ASC<sub>10</sub> y ASC<sub>11</sub> presentan aparente flujo pseudoplástico y pueden ser fácilmente vertidos desde el recipiente luego de una leve agitación. La consistencia de todos los coageles disminuye a medida que son aplicados por inunción sobre la piel, sugiriendo una ruptura irreversible de la estructura del sistema.

antralina en etanol (con ASC <sub>16</sub> )		
Tiempo	% de antralina remanente	
	ASC <sub>16</sub> (1% P/V)	ASC <sub>16</sub> (5% P/V)
24 hs.	99.5	100
72 hs.	96.8	100
3 semanas	16.1	15.9
antralina en etanol (sin ASC <sub>16</sub> )		
24 hs.	86.2	
72 hs.	59.3	
3 semanas	14.2	
antralina en Coagel de ASC <sub>16</sub>		
4 meses <sup>(1)</sup>	94	97

**Tabla 3.** Datos de estabilidad de antralina.  
<sup>(1)</sup> Se obtuvieron datos intermedios que no son informados debido a que las variaciones no fueron significativas.

Cuando los coageles de ASC<sub>8</sub>, ASC<sub>12</sub>, ASC<sub>14</sub> y ASC<sub>16</sub> son sometidos a agitación (“stress”) se observan cambios estructurales macroscópicos, donde luego de cierto tiempo se produce la liberación de agua y separación de fases.

El comportamiento reológico puede ser evaluado también a través del análisis de los perfiles de desplazamiento (“shear rate”) vs. fuerza (“shear stress”) de los sistemas luego de que son perturbados externamente. En la Fig. 7 se presentan los resultados obtenidos de coageles de ASC<sub>14</sub> con y sin presencia de antralina. Estos coageles mostraron un comportamiento reológico característico de sistemas semisólidos altamente estructurados similares a los descriptos para sistemas que presentan estructuras tipo “castillo de naipes” <sup>13</sup>. El reograma presenta un gráfico donde la curva descendente es desplazada hacia la izquierda de la curva ascendente (Fig. 7a). Este tipo de reogramas presentan un valor crítico de fuerza (“spur value”) en la curva ascendente y puede ser tomado como una medida de la fuerza necesaria para romper en forma irreversible la alta estructuración que los coageles poseen inicialmente luego de su obtención cuando se encuentran en reposo.

La incorporación de antralina en coageles de ASC<sub>14</sub> no parece afectar las características reológicas del sistema (Figura 7b). Se observa también un sistema altamente estructurado, similar al anterior, indicando que la droga estaría realmente solubilizada en el interior hidrofóbico de

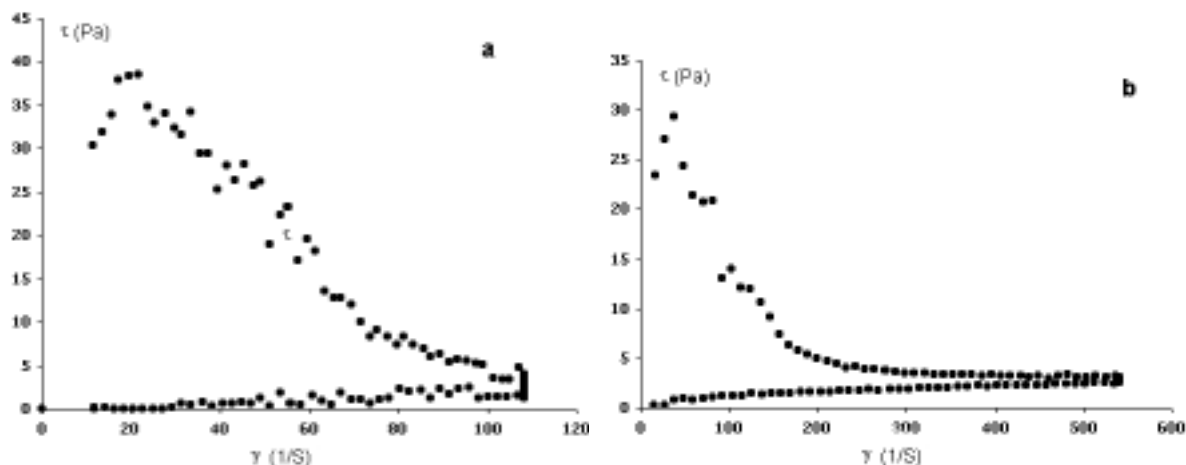


Figura 7. Comportamiento reológico de coageles de ASC16. a) Sin droga. b) Con antralina.

las lamelas, sin afectar la estructuración del coagel provocada por la presencia de agua (Fig. 3).

### CONCLUSIONES

La utilización de FFsS constituidas por coageles de ASC<sub>n</sub>, portadores de antralina, sería ventajosa con respecto a FFsS tradicionales fundamentalmente debido al aumento de la solubilización de la droga, a un entorno que favorece la protección del compuesto frente a la degradación y a que se facilita la eliminación de la formulación del sitio de acción por lavado (ASC<sub>n</sub> actuaría como tensioactivo).

Los ASC<sub>n</sub> presentan la capacidad de formar agregados supramoleculares por encima de la TMC y depende del largo de cadena alquílica del derivado. Por encima de la TMC, se obtiene una dispersión micelar para derivados con  $n \leq 10$ , o bien geles para  $n \geq 11$ . Cuando la temperatura del sistema desciende por debajo de la TMC, estos derivados no precipitan sino que forman cristales líquidos con características semisólidas y son conocidos como coageles.

Para todos los derivados estudiados se observa un aumento de la cantidad de antralina solubilizada a medida que la concentración de ASC<sub>n</sub> aumenta. La capacidad de solubilización de cada derivado aumenta con el largo de la cadena alquílica. Esto es concordante con el aumento del entorno lipofílico dentro de los agregados. Para los derivados de  $n > 12$  puede observarse claramente un significativo aumento relativo de la capacidad de carga. Las conformaciones tipo gel correspondientes a ASC<sub>12</sub>, ASC<sub>14</sub> y ASC<sub>16</sub> permitirían solubilizar mayor cantidad de droga comparativamente a las dispersiones micelares formadas por los derivados de menor peso molecular.

Los coageles de ASC<sub>14</sub> mostraron un comportamiento reológico característico de sistemas semisólidos altamente estructurados similares a los descritos para sistemas que presentan estructuras tipo "castillo de naipes". La incorporación de antralina no parece afectar las características reológicas del sistema. La droga estaría solubilizada en el interior hidrofóbico de las lamelas, sin afectar la estructuración del coagel provocada por la presencia de agua.

El aumento de estabilidad de antralina en coageles de ASC<sub>16</sub> fue significativo. La presencia de ASC<sub>16</sub> en la solución etanólica tuvo un mínimo efecto como antioxidante. La solubilización de antralina en las lamelas de los coageles produciría un efecto de encapsulación, que sería el principal responsable de la protección de la droga en el medio acuoso. Las preparaciones con menor concentración de droga son menos estables que las más concentradas.

**Agradecimientos.** Los autores agradecen al Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), SECyT-UNC, Fundación ANTORCHAS y al Consorzio Interuniversitario per lo Sviluppo dei Sistemi a Grande Interfase (CSGI), Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca (MURST), por el financiamiento del presente trabajo.

### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Federman, D.G., C.W. Froelich & R.S. Kirsner (1999) *Amer. Family Physician* **59**: 957-67.
2. Mahrle, G. (1997) *Clin. Dermatol.* **15**: 723-37.
3. Ashcroft, D.M., I. Wan Po & C.E. Griffiths (2000) *J. Clin. Pharm. Therap.* **25**: 1-10.
4. Baba, H. & T. Takemura (1968) *Tetrahedron* **24**: 4779-91.

5. Prins, M. (2002) *Dithranol in Psoriasis Day-Care. The short contact principle*. Thesis- University Medical Center Nijmegen, Netherlands.
6. Palma, S. (2003) *Estudio de compuestos anfifílicos y su utilización en tecnología farmacéutica*. Tesis (en redacción). Departamento de Farmacia. Facultad de Ciencias Químicas - UNC, Argentina.
7. Capuzzi, G., P. Lo Nostro, K. Kulkarni & J. Fernandez (1996) *Langmuir* **12**: 3957-62.
8. Köhler, U., P.W. Yang, S. Weng & H.H. Mantsch (1988) *Can. J. Spectrosc.* **33**: 122-30.
9. Sapper, H., D.G. Cameron & H.H. Mantsch (1981) *Can. J. Chem.* **59**: 2543-9.
10. Palma, S., R. Manzo, D. Allemandi, L. Fratoni & P. LoNostro (2002) *Langmuir* **18**: 9219-24.
11. Lo Nostro, P., B. Hinham, L. Fratoni, S. Palma, R. Manzo, D. Allemandi & P. Baglioni (2003) *Langmuir* **19**: 9219-24.
12. Palma, S., R. Manzo, D. Allemandi, L. Fratoni & P. LoNostro (2003) *Coll. Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects* **212**: 163-73.
13. Barry, B.W. (1974) *Rheology of Pharmaceuticals and Cosmetic Semisolids*. In. *Advances in Pharmaceutical Sciences* (H.S. Bean, H.A. Beckett & J.E. Carless, eds.) Vol. 4, Academic Press Ed., New York.
14. Kneezke, M., C. Rahm & L. Landersjo (1990) *Acta Pharm. Nord.* **2**: 313-8.
15. Whitefield, M. (1981) *Br. J. Dermatol.* **105**: 28-32.
16. Nesseem, D.I. (2001) *J. Pharm. Biomed. Anal.* **26**: 387-99.
17. Swarbrick, J. & J.R. Siverly (1992) *Pharm. Res.* **9**: 1546-9.
18. Swarbrick, J. & J.R. Siverly (1992) *Pharm. Res.* **12**: 1550-5.