

79.
2ef



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

"SISTEMAS TERAPEUTICOS TRANSDERMICOS:
CONSIDERACIONES GENERALES PARA SU
PREPARACION Y SU CONTROL DE CALIDAD"

TRABAJO MONOGRAFICO DE
ACTUALIZACION
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
PRESENTA:
TERESA MATIAS RAMIREZ



MEXICO, D. F.



267586

1998.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

EXAMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUIMICA



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO

Presidente QFB. JOSE LUIS IBARMEA AVILA
Vocal QFB. ISaura LUISA CARRERA GARCIA
Secretario QFB. ROSA LORENIA MORA - TOVAR Y CHAVEZ
1er. Suplente QFB. PEDRO ALFREDO GORGONIO HERNANDEZ
2do. Suplente QFB. JOSE BENJAMIN ROBLES GARCIA

Sitio donde se desarrollo el tema : Bibliotema y hemeroteca de la Facultad
de Química, UNAM.

Asesor del tema



QFB. ISaura LUISA CARRERA GARCIA

Sustentante



TERESA MATIAS RAMIREZ

DIOS:

**Tu me has dado la sabiduría y
la fuerza necesaria para llegar
hasta aquí. ¡Gracias señor por
estar conmigo en todo momento!**

**A mis padres: Agustín e Ignacia
Porque todo lo que soy y lo que
tengo es el fruto de su esfuerzo
y del amor que siempre me han
dado.**

**A mis hermanas: Lucía y Rocío
Por confiar en mí y por estar
conmigo siempre.**

**A mi hermano: Angel
Para que en un futuro no muy
lejano tengamos un QFB más
en la familia.**

**A Eugenio Ramírez:
Porque gracias a tus exigencias
he logrado mejorar y superar muchos
aspectos en mí vida.
¡Gracias por el gran cariño que
me tienes!**

AGRADECIMIENTOS.

A la UNAM con cariño y respeto y porque me siento muy orgullosa de ser parte de ella.

A la Prof. Isaura Carrera García, con todo el respeto y admiración que usted se merece le agradezco la oportunidad que me brindó, por sus enormes experiencias, por su gran profesionalismo, pero sobretodo por este gran momento que nunca olvidaré.

A la Prof. Lorenia Mora-Tovar, como agradecer a una persona tan bella y tan atenta como usted, gracias por sus observaciones y sus pertinentes comentarios a mi trabajo.

Al Prof. José Luis Ibarnea por la apreciación que tuvo de mi trabajo y por sus consejos.

De manera muy especial a la Prof. Ma. Luisa García Padilla por abrirme las puertas de su departamento y permitirme colaborar con su equipo de trabajo, la Universidad me formó pero ustedes me han formado el espíritu profesional que tengo ahora. Gracias a todas y cada una de ustedes por lo que han compartido conmigo y que Dios les de salud y vida para que las nuevas generaciones disfruten de sus experiencias.

Al I.Q. Felipe Lobera y familia por todo lo que me permitieron compartir, por sus atenciones, por su comprensión, por todo el cariño y apoyo que siempre me han dado.

A QFI Norma Hernández R. porque mis aptitudes y habilidades instrumentales son sólo el reflejo de la gran capacidad que tienes para enseñar. Muchas gracias Normis.

A QFB Marcia Estrada por su compañerismo y la motivación que me brindó en todo lo que emprendimos juntas, por reconocer mis aciertos y demostrarme mis errores.

A mis queridas amigas:

Verenice Rivas y Claudia Enriquez, con toda admiración y respeto porque ustedes son el mejor de los ejemplos que he tenido, ya que a pesar de la adversidad han logrado superarse y son motivo de orgullo para todos.

A M. Josefina Velázquez G., gracias Joesita por aguantarme todos estos años y porque incondicionalmente cuento contigo en todo momento, te quiero mucho.

A Jaqueline y Mario por compartir conmigo grandes momentos profesionales y personales.

A mis amigos:

Adrián Maximiliano, Alejandro Frías y Fco. Javier Sánchez por ser los mejores compañeros que pude tener y por ser verdaderos amigos.

INDICE

	Pág.
INTRODUCCION.....	1
1. SISTEMAS TERAPEUTICOS	
1.1 Antecedentes históricos.....	3
1.2 Definición de Sistemas Terapéuticos.....	5
1.3 Definición de Sistemas Terapéuticos Transdérmicos.....	9
1.4 Ventajas y desventajas.....	11
1.5 Ejemplos STT ...	12
1.6 Clasificación de Sistemas Terapéuticos Transdérmicos.....	14
1.7 Características particulares de STT.....	15
2. PIEL Y ABSORCION PERCUTANEA	
2.1 Monografía de la piel.....	16
2.2 Funciones de la piel.....	25
2.3 Absorción percutánea.....	26
2.4 Factores que afectan la absorción percutánea.....	28
3. CONSIDERACIONES GENERALES PARA SU PREPARACION	
3.1 Selección de fármacos candidatos para la preparación de STT.....	30
3.2 Otras consideraciones.....	33
3.3 Tecnología de los STT.....	34
3.4 Materiales usados en la elaboración de STT.....	40
3.4.1. Membranas.....	41
3.4.2. Adhesivos.....	43
3.4.3. Aceleradores de la permeación.....	45
3.4.4. Matrices poliméricas.....	49
3.5 Iontoforesis, una opción para la liberación transdérmica de fármacos.....	50

4. CRITERIOS BASICOS PARA EL CONTROL DE CALIDAD DE LOS STT	
4.1 Calidad farmacéutica.....	53
4.2 Evaluación de STT.....	53
4.2.1. Pruebas físicas.....	53
4.2.2. Pruebas químicas.....	55
4.2.3. Pruebas biológicas.....	56
4.3 Control y evaluación de la permeación de fármacos en STT.....	56
4.3.1. Pruebas "in vitro".....	57
4.3.2. Pruebas "in vivo".....	66
4.4. El futuro de los STT.....	66
5. CONCLUSIONES.....	68
6. BIBLIOGRAFIA.....	70

INTRODUCCION.

Los preparados que se aplican por fricción o masaje sobre la piel, se dividen en dermatológicos y tópicos percutáneos.

Los productos dermatológicos sirven para el tratamiento de la piel enferma o lesionada, en tanto que los tópicos percutáneos se aplican sobre la piel sana e intacta, desarrollando su acción en el tejido subyacente al lugar de aplicación o sistémicamente después de pasar a la circulación sanguínea¹. Los tópicos percutáneos constituyen la transición a los Sistemas Terapéuticos Transdérmicos que son el objetivo primordial de esta tesis.

La piel sirve en primer lugar para proteger al organismo y no posee más que una penetrabilidad mínima, con considerables diferencias regionales. La barrera principal a la absorción percutánea está localizada en la capa córnea².

Para los productos dermatológicos cuyos principios activos deben desarrollar su acción en la epidermis y el corión, sólo reviste importancia la liberación, sin que la penetración sea uno de los objetivos deseados.

En los productos percutáneos, por el contrario, los principios activos también deben atravesar la epidermis y el corión en una gran proporción, para acceder al tejido subyacente o pasar por los capilares para llegar a la circulación sistémica.

Estos pasos dependen de las propiedades fisicoquímicas de los principios activos, y la formulación puede influir en cierta medida sobre ellos.

Los productos dermatológicos que sirven para el tratamiento de las enfermedades cutáneas constituyen una unidad a base del principio activo y del excipiente adaptado al estado de la piel. El excipiente, por lo tanto, asume funciones que apoyan el efecto curativo y local del principio activo, y garantizan de esta manera la eficacia y tolerancia óptimas de los productos dermatológicos.

En general en los productos percutáneos utilizados, el excipiente reviste una importancia menor que en los productos dermatológicos, siendo esenciales la buena liberación del principio activo y la posibilidad de hacerlos penetrar la piel para alcanzar la circulación sistémica.

En los últimos años han aparecido cambios sustanciales en los métodos de administrar medicamentos y/o de liberar los fármacos. Las tradicionales formas farmacéuticas (cápsulas, tabletas, ungüentos, etc.) en muchos casos, han sido reemplazadas por novedosos diseños, tales como, microgránulos con resinas de intercambio iónico, tabletas con bombas osmóticas o parches transdérmicos. Sin duda el concepto se ha revolucionado y plantea un interesante potencial científico y comercial, principalmente con el advenimiento de interesantes polímeros y con el desarrollo de nuevos métodos de investigación clínica.

El éxito de esta área de innovación no sólo llega al nivel puramente científico, sino que alcanza importantes retos comerciales ante un mercado que espera métodos sencillos y cómodos de prevenir o curar los padecimientos. Es tal el impacto de este campo de innovación, que se estima que dentro de los próximos 20 años, 40% de todos los productos comercializados en los Estados Unidos estarán disponibles en formas farmacéuticas novedosas³.

En particular, el desarrollo potencial de los Sistemas Terapéuticos Transdérmicos, así como la posibilidad para aplicarlos en formulaciones con principios activos que se emplean en otras vías de administración, justifican una revisión bibliográfica que permita conocer el perfil actual de dicha forma farmacéutica.

Por lo que el presente trabajo tiene como objetivos:

- Revisar conceptos básicos para conocer las aplicaciones clínicas de los Sistemas Terapéuticos Transdérmicos.
- Reconocer los aspectos teóricos que deben considerarse para la preparación de los mismos.
- Conocer las pruebas y ensayos que se realizan para evaluar la calidad de los Sistemas Terapéuticos Transdérmicos.

CAPITULO 1

SISTEMAS TERAPEUTICOS

1.1 Antecedentes históricos

1.2 Definición de Sistemas Terapéuticos

1.3 Definición de Sistemas Terapéuticos Transdérmicos

1.4 Ventajas y Desventajas de STT

1.5 Ejemplos STT

1.6 Clasificación de Sistemas Terapéuticos Transdérmicos

1.7 Características Particulares de STT

1.1 ANTECEDENTES HISTORICOS

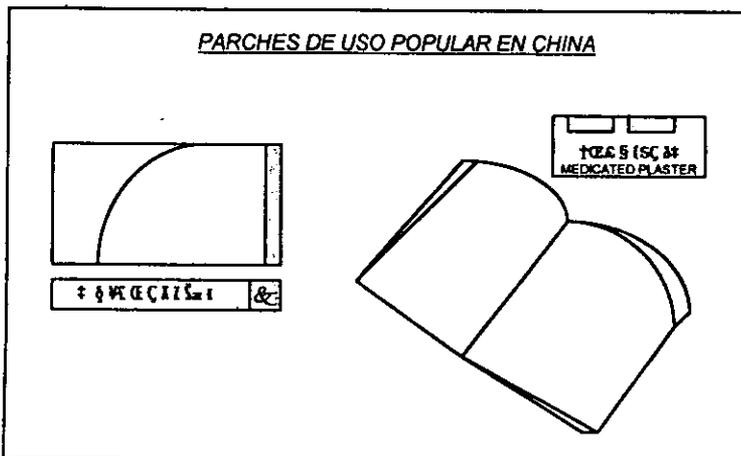
Origen conceptual de liberación de los fármacos transdérmicos.

En un principio, cuando se diseña un régimen de dosificación, el objetivo es alcanzar en un tiempo específico, el nivel terapéuticamente efectivo del medicamento, el cual se trata de mantener administrando el fármaco a los intervalos que sean necesarios, hasta la recuperación del paciente⁴. En los Sistemas Terapéuticos Transdérmicos la velocidad de liberación está programada y determinada por el mismo sistema para obtener la respuesta terapéutica requerida, de esta manera, la liberación controlada del fármaco no sólo incluye la posibilidad de descargar el fármaco en un período de tiempo definido, sino también denota la posibilidad de predicción y reproducibilidad de la cinética de su liberación en dicho período, de tal manera que se obtengan niveles más uniformes de fármaco en la sangre, con la clara ventaja de poder reducir o eliminar completamente sus efectos secundarios.

Históricamente, el parche hidrófilo puede ser visualizado como el primer intento de liberación de fármacos transdérmicos. Este fue diseñado para brindar medicación en contacto cerrado con la piel, así, de esta manera, los fármacos pueden ser transdérmicamente liberados⁵.

Su principal uso es en piel intacta, el sitio de administración del fármaco fue reconocido desde hace varias décadas, como evidencia para el desarrollo de parches hidrófilos. Se ha descrito como un sistema de liberación de fármacos diseñado para aplicación externa.

El dato del descubrimiento de parches hidrófilos no ha sido bien documentado. Sin embargo, el uso de parches hidrófilos puede ser rastreado por varios cientos de años en la antigua China. Dos parches representativos chinos se muestran en la siguiente figura, los cuales se utilizan como analgésicos en la práctica medicinal.



En la siguiente tabla se muestra que esta primera generación de parches tiende a contener ingredientes múltiples de drogas vegetales y actúan sobre los tejidos que se encuentran directamente debajo del sitio de su aplicación.

Parche de uso popular en China	
INGREDIENTES	Cantidad en %
<i>Fossilia oassis mastodi</i>	10.42
<i>Eupolyphagasinensis Walker</i>	10.42
<i>Sangis draconis</i>	4.17
<i>Catechu</i>	6.25
<i>Myrrha</i>	6.25
<i>Rhizoma drynariae</i>	4.17
<i>Radix dipsaci</i>	4.17
<i>Flos carthami</i>	9.17
<i>Rhizoma rhei</i>	8.33
<i>Herba taraxaci</i>	8.33
<i>Mentholum</i>	20.00
<i>Methylis salicylas</i>	8.32
Descripción y acción: Este parche es preparado en base a la terapéutica dialéctica de la medicina tradicional china. Los elementos de varias hierbas y drogas, que aplicadas a la piel, penetran el tejido subcutáneo para estimular la circulación y producir un efecto analgésico local. Este parche ayuda a curar la inflamación en los músculos y promueve la cicatrización de fracturas de hueso.	
Indicaciones: En contusiones, fracturas, torceduras, inflamación y dolores, mala circulación, lesiones y heridas, artritis reumática, neuralgia, y otros.	
Instrucciones: Cortar una pieza del tamaño deseado del rollo, remover el celofán, y aplicar encima del lugar afectado. Efecto terapéutico durante 24 horas.	

Los parches son también muy populares en Japón y tienen mayor demanda que otras formas de dosificación farmacéutica. Comúnmente se llaman "Cataplasmas"; un ejemplo típico es el Salonpas, que es un tranquilizante que contiene múltiples ingredientes, incluyendo 6 principios terapéuticamente activos⁵.

1.2 DEFINICION DE SISTEMA TERAPEUTICO

Sistema Terapéutico. Se puede definir como una preparación o forma dosificada que libera uno o más fármacos continuamente en un sitio anatómico predeterminado por un período de tiempo fijo, sistémicamente o a un órgano blanco específico².

Características.

- El valor principal del Sistema Terapéutico radica en el control que ejerce el sistema sobre el fármaco por un período de tiempo definido.
- Los Sistemas Terapéuticos pueden liberar el fármaco a una velocidad constante (por lo tanto lo hacen con una cinética química de orden cero) o a una velocidad constante predeciblemente declinante (se refiere entonces a una cinética química de primer orden) por un cierto período de tiempo. En ambos casos, la tecnología puede lograr el equilibrio entre la administración y la eliminación de un fármaco. El resultado es una concentración uniforme del fármaco en plasma y tejidos por un período de tiempo definido.

Componentes de un Sistema Terapéutico

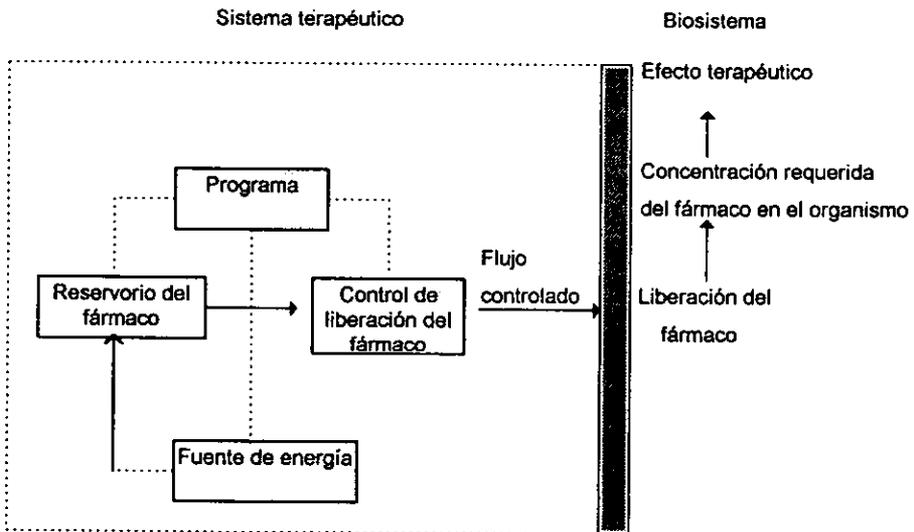
Un Sistema Terapéutico consiste de cuatro componentes²:

- I. El o los fármacos
- II. El módulo de liberación del fármaco
- III. El soporte (plataforma) o elemento de transporte
- IV. El programa Terapéutico

I. FARMACO.

El fármaco usado puede ser elegido de entre varias posibles sustancias activas, de las cuales se haya probado su eficacia clínica, su comportamiento farmacocinético y sus características fisicoquímicas. Lo anterior asegura la adecuada transferencia del fármaco desde el sitio de liberación hacia el órgano blanco. Teóricamente, las sustancias con una vida media biológica corta^{1,2} son los candidatos más usados en un Sistema Terapéutico.

SISTEMA TERAPEUTICO



II. MODULO DE LIBERACION DEL FARMACO.

Este módulo está contenido en el soporte o elemento de transporte. Es responsable de la liberación del fármaco de acuerdo al programa terapéutico predeterminado. Dicho módulo consiste de cuatro elementos:

- a. El reservorio del fármaco
- b. El factor de control de la liberación
- c. La fuente de energía
- d. La apertura (o compuerta) de salida hacia la superficie.

a. El *reservorio del fármaco* es único o multicompartimental, en él se almacena el fármaco en forma estable. La cantidad de compuesto almacenada corresponde a la cantidad total que será liberada por un periodo de tiempo predeterminado. Teóricamente, las dimensiones del reservorio pueden ser de cualquier tamaño, excepto cuando la capacidad de un órgano blanco (como por ejemplo el saco conjuntival) impone límites en el tamaño.

b. El *factor de control de la liberación* es responsable del modelo (o forma) de liberación programado.

c. La *fente de energía* suministra el impulso necesario para el transporte de moléculas del fármaco desde el reservorio hacia el medio biológico que primero recibe el fármaco.

Entre las posibles fuentes de energía que pueden usarse, se pueden mencionar²:

- Energía Fisicoquímica. Se refiere a la difusión a través de membranas, el proceso de Osmosis, una reacción química o una disolución (por ejemplo, un principio activo puede ser liberado por disolución de un polímero sintético o por una reacción química).

- Energía mecánica. Este tipo de energía se caracteriza por el tipo de trabajo mecánico que se realice, ya sea fuerza centrífuga o desplazamiento volumétrico. Por lo tanto, se utilizan elementos que producen energía mecánica, por ejemplo, los "Elastómeros" que son polímeros naturales o sintéticos, los cuales producen la presión necesaria para liberar el fármaco en forma continua. Otro ejemplo, lo constituyen las bombas que pueden ser usadas para transportar fluidos.

- Energía eléctrica y nuclear. En principio, las fuentes de energía eléctrica y nuclear se pueden emplear para generar la liberación del fármaco desde el Sistema Terapéutico. Ambas formas de energía se emplean en marcapasos cardíacos, los cuales pueden ser considerados Sistemas Terapéuticos en el amplio sentido de la palabra.

d. La *apertura de salida*, el fármaco debe abandonar el sistema por medio de la *compuerta de salida hacia la superficie*, antes puede llegar al órgano blanco preseleccionado en el biosistema. El tamaño y forma de dicha compuerta puede diferir de un sistema a otro. Cada compuerta debe corresponder a los requerimientos de un sistema particular, por ejemplo, el Sistema Terapéutico

Gastrointestinal tiene sólo una compuerta a través de la cual el fármaco puede liberarse, en tanto que, en el Sistema Terapéutico Ocular, la superficie total del Sistema libera el fármaco.

III. EL SOPORTE O ELEMENTO DE TRANSPORTE

Todos los elementos del Sistema Terapéutico se integran dentro de esta plataforma (o elemento de transporte) para formar la unidad funcional que tendrá contacto con el biosistema. El tamaño, forma, y características mecánicas de cualquier plataforma están en función del Sistema Terapéutico para el cual fueron diseñadas, ya que el sitio de colocación de ésta varía de uno a otro, por ejemplo, la plataforma puede adherirse al sitio de administración del fármaco, como en el Sistema Terapéutico Transdérmico, o puede moverse libremente dentro de una zona no definida, como en el caso del Sistema Terapéutico Gastrointestinal y el Sistema Terapéutico Ocular^{2,3}.

IV. PROGRAMA TERAPEUTICO.

El programa terapéutico es uno de los componentes de los Sistemas Terapéuticos. Las formas dosificadas convencionales no tienen un programa de este tipo, y ésto da como resultado una acción terapéutica que es sólo parcialmente controlable. En contraste, el Sistema Terapéutico cumple con una ruta preprogramada de la terapia. Las formas farmacéuticas convencionales se caracterizan por su contenido de principio activo; su marbete define sólo la cantidad en miligramos del principio activo que puede estar en una cápsula o en una tableta, o el porcentaje de concentración de una solución. En comparación, el tratamiento programado en un Sistema Terapéutico está completamente definido y se expresa como la velocidad de liberación de uno o varios principios activos por unidad de tiempo y durante el período total en el cual el fármaco es liberado. Por ejemplo, el Sistema Terapéutico Ocular de Pilocarpina tiene una vida funcional de 7 días y contiene un total de 5.0 mg de pilocarpina, 20 µg se liberan en una hora; en 7 días se liberan un total de 3.4 mg del fármaco. El Sistema Terapéutico Uterino de Progesterona tiene una vida funcional por espacio de 12 meses y contiene 38 mg de progesterona, de la cual se liberan 65 µg diarios, para un total de 24 mg por año^{1,2,3}.

El programa contenido en el Sistema Terapéutico se diseña para cubrir una necesidad terapéutica específica, manteniendo niveles óptimos del fármaco durante un período de tiempo definido. En este caso, el seguimiento médico se facilita, ya que el riesgo de efectos secundarios se reduce, por lo tanto la terapia facilita la evaluación de la actividad del fármaco. El Sistema Terapéutico reduce la responsabilidad del paciente de obedecer instrucciones terapéuticas, ya que el sistema tiene una estructura que controla la dosificación adecuadamente. Consecuentemente, el

tratamiento es mucho más efectivo y seguro; la posibilidad de error por parte del doctor o el paciente se reduce sustancialmente.

1.3 DEFINICION SISTEMAS TERAPEUTICOS TRANSDERMICOS. (STT)

Son formas farmacéuticas de aplicación sobre la piel. Sirven para el aporte percutáneo controlado de principios activos para tratamientos sistémicos y contienen para ello un reservorio de principio activo, del cual se libera el producto que se absorbe por la piel de un modo continuo y durante un tiempo prolongado³.

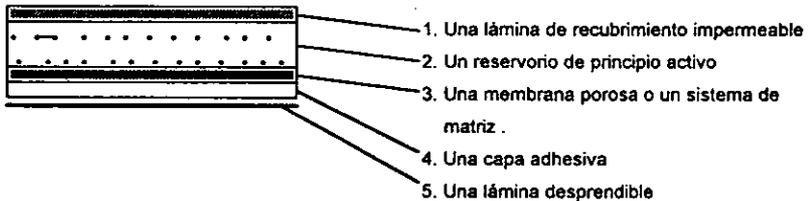
Características

- Los Sistemas Terapéuticos Transdérmicos se aplican sobre la piel sana e intacta, liberan constantemente una cantidad controlada de fármaco y regulan de manera sencilla el tratamiento (o programa terapéutico) por mera adherencia y retirada.
- Los sistemas se parecen exteriormente a un emplastro redondo adhesivo de un tamaño aproximado de 2-25 cm². La liberación del principio activo se realiza durante un período de 24 horas a una semana, diferenciándose al respecto de los tópicos percutáneos.
- Los Sistemas Terapéuticos Transdérmicos establecen un flujo continuo del principio activo con una cantidad constante por unidad de tiempo; por lo tanto, la condición indispensable para ello es la liberación del principio activo del sistema a una velocidad constante (cinética química de orden cero).

Componentes de un Sistema Terapéutico Transdérmico

De dentro hacia afuera constan de^{1,2,3,6}:

SISTEMA TERAPEUTICO TRANSDERMICO



La *lámina de recubrimiento impermeable*, se denomina de esta manera debido a que, sirve de protección (impermeabilizante) del sistema, ya que puede controlar totalmente la difusión en ambos lados de la membrana, del exterior, no permite el paso de sustancias ajenas al Sistema Terapéutico Transdérmico y por otro lado tampoco permite la difusión del fármaco del interior hacia el exterior del sistema.

El *reservorio de principio activo* en los Sistemas Terapéuticos Transdérmicos es muy semejante a la definición que se mencionó para los Sistemas Terapéuticos, en la cual se establece que dicho reservorio puede ser único o multicompartimental, en el que se almacena una cantidad conocida de principio activo, manteniéndolo estable y proporcionando al Sistema una cantidad constante de éste.

La *membrana porosa o el sistema de matriz*, determinan la velocidad de difusión, entre el reservorio de principio activo y la piel. Dependiendo del tipo de matriz o membrana que se utilice, el control de la liberación del fármaco difiere, ya que, las condiciones fisicoquímicas de cada uno de los sistemas (membranas porosas o sistemas de matrices) son distintas.

La *capa adhesiva*, puede recubrir la parte inferior de todo el Sistema y producir la adherencia total del Sistema a la piel, o bien la matriz que contiene al principio activo puede fijarse a la piel mediante una lámina de recubrimiento sobresaliente con una capa circular de adhesivo.

La *lámina desprendible*, tiene la función de proteger al Sistema hasta su aplicación, ya que ésta debe retirarse antes de su aplicación. Algunos autores la consideran no sólo un elemento de protección, sino como una garantía de calidad que asegura que el Sistema no ha sido violado o dañado.

1.4 VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE STT^{1,3,6}

Entre las **ventajas** de los Sistemas Terapéuticos Transdérmicos de liberación de fármacos están las siguientes:

- 1.- Evita los problemas de absorción gastrointestinales del fármaco, causados por el pH gastrointestinal, la actividad enzimática, y por las interacciones del fármaco con la comida, bebidas y otros fármacos administrados oralmente.
- 2.- Sustituye la administración oral de medicamentos cuando esta ruta es inconveniente, como en instantes de vómito y/o diarrea.
- 3.- Evita la desactivación del fármaco por enzimas digestivas, que generalmente influyen en el proceso de absorción, por lo tanto, si el fármaco se absorbe adecuadamente por ejemplo, en el estrato cómeo éste pasa hacia la circulación portal sin ser afectado por procesos enzimáticos y el efecto de primer paso, que es, el paso inmediato después de la absorción del fármaco se lleva a cabo tardíamente por lo que el fármaco no es afectado inmediatamente por el hígado.
- 4.- Evita el riesgo e inconvenientes de la terapia parenteral y la absorción variable.
- 5.- Suministra una terapia multidiaria con una aplicación sencilla.
- 6.- Controla la administración de fármacos con índices terapéuticos estrechos.

- 7.- Mantiene una concentración sanguínea constante, cuya cinética se aproxima al orden cero.
- 8.- Permite la acción relativamente prolongada de fármacos con vidas medias biológicas cortas.
- 9.- Minimiza la exposición de tejidos que no requieren de medicación.
- 10.- Evita problemas de sobredosificación.

Algunas de las **desventajas** de los Sistemas Transdérmicos de liberación de fármacos son las siguientes:

- 1.- La vía de administración es inconveniente para fármacos que irritan o sensibilizan la piel.
- 2.- El número de fármacos adecuados para la liberación transdérmica es limitado, debido a las características fisicoquímicas que éste debe tener. No pueden usarse fármacos que requieren niveles sanguíneos rápidos o elevados para ejercer su efecto.
- 3.- Los productos que pueden desarrollarse tienen un costo elevado y son todavía poco aceptados por los pacientes en comparación con los dosificados por la vía oral.
- 4.- Se pueden presentar dificultades técnicas asociadas con: la adhesión del sistema a diferentes tipos de piel y sobre varias condiciones ambientales.

1.5 EJEMPLOS STT

El primer Sistema Terapéutico Transdérmico para la liberación controlada de fármacos sobre la piel fue desarrollado en 1980 por Alza Corporation¹. El sistema se diseñó para liberar el fármaco, escopolamina, sobre la piel detrás de la oreja por absorción sistémica, para el control de vómito y náusea asociados a desórdenes nerviosos. El Sistema Terapéutico Transdérmico fue desarrollado para suministrar el fármaco por un período de 72 horas (3 días). El sistema tiene la ventaja de

evitar la ruta oral que no predice una absorción favorable del fármaco y también utiliza dosis bajas, lo que minimiza la incidencia de efectos secundarios.

Posteriormente CIBA elaboró un sistema llamado *Transderm-Scop*, que es un parche adhesivo circular diseñado para la liberación continua de escopolamina a través de una membrana microporosa que controla la velocidad de liberación. El parche tiene un área de 2.5 cm² y contiene 1.5 mg de escopolamina. El sistema es diseñado para liberar 0.5 mg/día de escopolamina, a una velocidad constante a la circulación sistémica. Debido al tamaño pequeño del parche, el sistema es cómodo por lo que es bien aceptado por el paciente.

Otro de los fármacos usados en Sistemas Terapéuticos Transdérmicos es la nitroglicerina. Se han desarrollado un número considerable de sistemas conteniendo nitroglicerina¹:

- Deponit (Wyeth-Ayerst)
- Minitran (3M Riker)
- Transderm-Nitro (CIBA)
- Nitro-Dur (Key)
- Nitrocina (Schwarz Pharma)
- Nitrodisc (Searle)

Los productos contiene suficiente nitroglicerina para liberar el fármaco durante 24 horas.

La Nitroglicerina es un fármaco utilizado extensamente en el tratamiento profiláctico de angina de pecho. El fármaco se administra a una dosis relativamente baja, tiene un tiempo de vida media plasmática corto, pero alcanza niveles de concentración plasmática elevados, por lo que administrando dicho fármaco por vía sublingual produce efectos secundarios indeseables. La nitroglicerina es rápidamente metabolizada por el hígado cuando se toma oralmente, lo cual contribuye a su baja biodisponibilidad por esa ruta. Por estas razones, la nitroglicerina es un fármaco que puede ser ventajosamente administrado por la vía transdérmica.

En 1985, se diseñó el primer Sistema Terapéutico Transdérmico para el control de la hipertensión, *Catapres TTS (Boehringer Ingelheim)*. El fármaco utilizado, clonidina posee las características adecuadas para este tipo de sistemas, ya que es soluble en lípidos, tiene un volumen de distribución alto y es terapéuticamente efectivo a bajas concentraciones plasmáticas. El producto, desarrollado conjuntamente con Alza Corporation y Boehringer-Ingelheim^{1,5,7} suministra 7 días de terapia antihipertensiva continua. El sistema tiene un grosor de 0.2 mm con áreas superficiales de 3.5, 7.0, ó 10.5 cm², de allí que, la cantidad de fármaco liberado sea proporcional al área del sistema usado. Para asegurar la liberación constante del fármaco por 7

días, el contenido total del fármaco en el sistema es mayor que la cantidad total del fármaco liberado.

Otro ejemplo de fármacos que son utilizados en los Sistemas Terapéuticos Transdérmicos lo constituye el estradiol¹. El *Estraderm (CIBA)* fue diseñado para liberar el 17 β -estradiol a través de una membrana. Existen dos presentaciones de este sistema : de 10 ó 20 cm², que liberan 0.05 ó 0.1 mg de estradiol por día respectivamente.

El estradiol es indicado para el tratamiento de síntomas vasomotores (de moderados a severos) asociados con la menopausia; hipogonadismo femenino, falta de ovulación primaria y condiciones atróficas causadas por deficiencia en la producción de estrógenos endógenos, tales como vaginitis atrófica.

El Sistema Terapéutico Transdérmico de estradiol se aplica generalmente en la piel abdominal. Su aplicación la puede llevar a cabo un médico (ginecólogo) o la misma paciente, ya que basta con desprender la tira adhesiva y presionar el parche con la palma de la mano por espacio de 10 segundos y asegurarse que hubo buen contacto, revisando las orillas del parche.

1.6 CLASIFICACION DE STT

Los Sistemas de liberación de fármacos transdérmicos son diseñados para soportar el paso de fármacos desde la superficie de la piel, a través de varias capas, y dentro de la circulación sistémica. Físicamente, estos sistemas son parches sofisticados.

Existen 2 tipos básicos de sistemas transdérmicos^{1,3}:

- 1) Los que controlan la rapidez de liberación del fármaco hacia la piel.
- 2) Los que dejan (o permiten) a la piel el control de la rapidez de absorción del fármaco.

Este tipo de sistema es usado para fármacos que tienen un amplio rango de concentración en plasma, en el que el fármaco es efectivo, pero no tóxico.

Los Sistemas Terapéuticos Transdérmicos no sólo se clasifican en base al tipo de liberación, sino también pueden clasificarse de acuerdo al tipo de reservorio que contienen, ya que, existen :

- Reservorios con sistemas de matriz o monolíticos
- Reservorios que contiene una membrana semipermeable o microporosa

1.7 CARACTERISTICAS PARTICULARES^{1,2}

Entre las características y objetivos de los sistemas de liberación de fármacos transdérmicos están los siguientes:

- 1.- El sistema debe liberar el fármaco a una rapidez controlada, en la piel intacta de los pacientes, por absorción hacia la circulación sistémica.
- 2.- Debe poseer características fisicoquímicas adecuadas que permitan la rápida liberación del fármaco y facilitar su partición desde el sistema de liberación hasta el órgano blanco.
- 3.- El sistema debe permanecer en la piel para asegurar la primera vía de flujo del fármaco.
- 4.- Debe tener una ventaja terapéutica sobre otras formas dosificadas y sistemas de liberación del fármaco.
- 5.- El adhesivo, vehículo y principio activo del sistema no deben ser irritantes y no deben sensibilizar la piel del paciente.
- 6.- El parche debe adherirse satisfactoriamente a la piel del paciente y el tamaño físico y la apariencia, así como su colocación sobre el cuerpo no deben ser un obstáculo para su uso.
- 7.- El sistema no debe permitir la proliferación de microorganismos entre la piel y la oclusión.

CAPITULO 2

PIEL Y ABSORCION PERCUTANEA

2.1 Monografía de la piel

2.2 Funciones de la piel

2.3 Absorción percutánea

2.4 Factores que afectan la absorción percutánea

2.1 Monografía de la Piel

La piel, también denominada tegumento externo, recubre toda la superficie del cuerpo humano en forma regular, excepto los orificios naturales, como la boca, los ojos, el ano y los genitales, en los cuales se continúa directamente con las mucosas correspondientes.

Las características principales de la piel son la superficie, el espesor, el color, la extensibilidad, la flexibilidad y su resistencia a la acción de agentes externos potencialmente dañinos.

La superficie total de la piel es mayor que la del cuerpo que cubre, ya que posee pliegues en diversos sectores; según la contextura física de cada individuo, varía entre 1.5 y 2.5 m². La extensión puede variar con los años en un mismo individuo, en especial si se producen variaciones de la masa corporal. De acuerdo con su grado de elasticidad el tegumento puede retornar a su tamaño y forma original luego de haber sido extendido.

El color es determinado por distintos factores, entre los que se encuentran la edad, la circulación sanguínea, distintos sitios anatómicos, la exposición al sol y la herencia⁷.

La piel es un órgano autosuficiente, una barrera semipermeable, que depende del riego sanguíneo y linfático, pero que desempeña sus propias actividades peculiares, estas actividades incluyen producción de queratina, sebo, sudor y melanina (que comparte con otras estructuras), además de recambio de calor y protección al medio ambiente. Al igual que otros órganos, efectúa funciones especializadas que participan en la percepción de sensaciones, reparación de heridas, defensa inmunológica e inflamación, actividad enzimática, circulación de sangre y linfa, y participa también en el metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas^{5,8}.

Anatomía de la piel.

La piel está constituida por tres capas o túnicas íntimamente relacionadas^{7,8,9}:

- *Epidermis*, es la más superficial y se encuentra en contacto directo con el exterior.
- *Dermis*, es la túnica intermedia y en su interior se hallan la mayor parte de las glándulas, terminaciones nerviosas y redes de vasos sanguíneos que irrigan toda la piel.
- *Hipodermis* o tejido subcutáneo es la capa más profunda, también aloja glándulas y vasos sanguíneos, y entra en contacto, hacia el interior del cuerpo, con otras estructuras anatómicas.

EPIDERMIS

Es la capa protectora por excelencia, ya que se halla en permanente contacto con el exterior. Está constituida por un entramado ordenado de células denominadas queratinocitos, cuya función básica es sintetizar queratina, una proteína filamentososa que cumple una función protectora.

La epidermis varía entre 0.5 mm y 1.5 mm de grueso; en estado normal es más gruesa en las plantas de los pies y palmas de las manos, y muestra áreas locales de engrosamiento como respuesta a la fricción o la presión. Consta de varias capas, cada una de las cuales tiene estructura característica. Las células epidérmicas se acomodan desde la parte inferior y ascienden a la superficie cutánea, donde constantemente se desprenden al exterior en forma de escamas cornificadas. De esta manera, la epidermis constantemente se renueva.

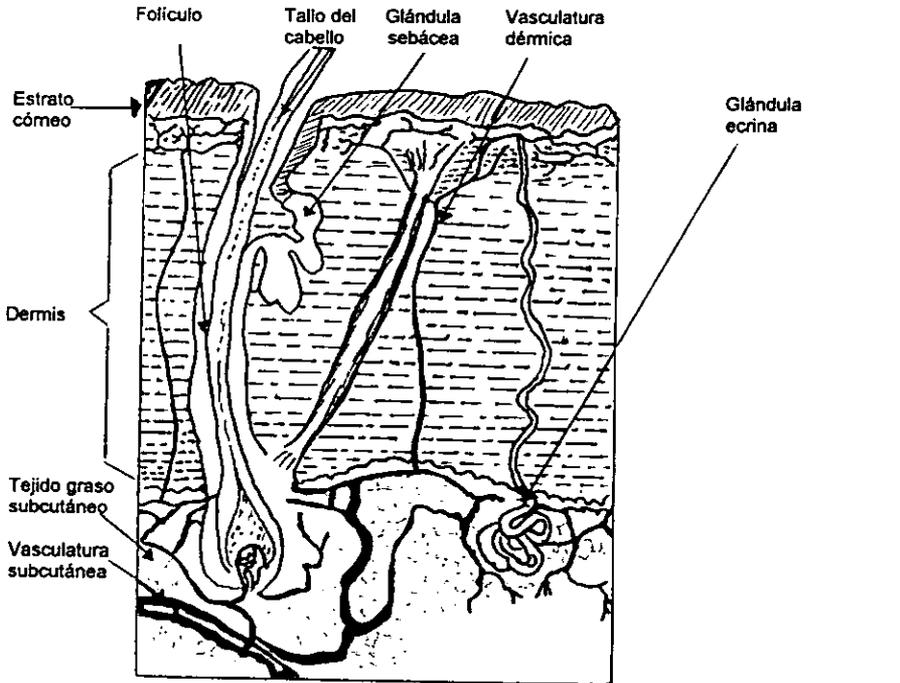
La superficie inferior de la epidermis tiene una disposición variable de surcos e invaginaciones que se adaptan íntimamente a hundimientos y protuberancias correspondientes de la dermis. El tamaño y el número de estas irregularidades varían según el grosor de la epidermis y el sitio anatómico. La epidermis no posee vasos sanguíneos ni linfáticos propios, y para su mantenimiento depende del aporte vascular y de líquido tisular de la dermis.

Histológicamente, la epidermis se diferencia en cinco zonas^{7,8,9}:

- a) Estrato basal
- b) Células de Langerhans
- c) Estrato espinoso
- d) Estrato granuloso
- e) Estrato córneo

La siguiente figura muestra la disposición de estos estratos celulares en la epidermis.

ESQUEMA DE LA PIEL



Estrato basal.

La más profunda de las capas de la epidermis, adyacente a la dermis, es el estrato basal o germinativo, donde las células son cilíndricas, rectas, regulares, alineadas siguiendo el borde dermoepidérmico. En esta capa las células se reproducen continuamente a medida que maduran avanzan hacia las siguientes capas de la epidermis. Las principales células del estrato basal son los queratinocitos, que se encargan de la producción de queratina. Esta es una proteína de extrema dureza y su concentración determina la consistencia y aspereza de la piel, también de los anexos como uñas y pelos. Mezclados con los queratinocitos se encuentran los melanocitos, células especializadas en la producción de melanina, sustancia de color negro que según su concentración brinda el tono más claro u oscuro a la piel.

A medida que los queratinocitos maduran, se desprenden de la capa basal y avanzan hacia los estratos siguientes, conocidos como espinos y granuloso, por el aspecto que tienen sus células al observarlas al microscopio⁷.

Células de Langerhans

Estas células son metabólicamente activas, poseen enzimas hidrolíticas y se presentan en menor número que los melanocitos, se encuentran en la porción superior del estrato basal y la porción inferior del estrato espinoso⁸. Ultraestructuralmente se caracterizan por poseer un núcleo con invaginaciones y organelos intracitoplásmicos bien definidos denominados gránulos de Langerhans. Estos organelos, en su forma completamente desarrollada, tienen forma de bastón con una vacuola en un extremo y se asemejan a una raqueta de tenis⁹.

Aunque antiguamente se pensaba que eran melanocitos alterados o "gastados", se ha demostrado que las células de Langerhans no tienen el mismo origen que los melanocitos y recientemente se han proporcionado pruebas convincentes de que la célula de Langerhans puede desempeñar un papel de primer orden en las reacciones inmunológicas del tipo de hipersensibilidad retardada, concretamente en las dermatitis alérgicas por contacto^{9,10}.

Estrato espinoso

Ocupa la mayor parte de la epidermis y consiste en células poligonales que pudieran compararse a "suelo empedrado", que se tornan más planas al emigrar hacia la superficie. Estas células están unidas entre sí por muchas prolongaciones de cada una, que se presentan en forma de puentes intercelulares o "espinas". El examen microscópico de estas células ha demostrado condensaciones delicadas llamadas placas de inserción, dos de las cuales están en la porción media de cada puente que, a su vez, está formado de tonofibrillas. Las tonofibrillas se extienden del citoplasma de una célula y llegan a la placa de inserción, la combinación de placas de inserción en la parte media de los puentes forma un desmosoma⁸.

Estrato granuloso

Se caracteriza por la presencia de células poligonales con núcleo central, nítidamente aplanadas y en cuyo citoplasma se observan gránulos gruesos de queratohialina, dichos gránulos están compuestos por partículas de material amorfo con un elevado contenido de proteínas ricas en azufre. Existen organelas laminadas, denominadas queratinosomas, que se localizan intracelularmente en los queratinocitos de las capas superiores y extracelularmente en la unión de las capas granulosa y córnea. Su localización extracelular coincide con la fase degradativa de la queratinización de las organelas celulares y la consolidación de todo el contenido formando una mezcla de filamentos agregados de proteínas (filagrina) y materiales amorfos de α y β queratina envueltos por una membrana celular engrosada (célula queratinizada del estrato córneo)^{9,10}.

Estrato córneo^{7,8,9,10}

El estrato córneo o capa cornificada es el resultado final de la queratinización de la célula epidérmica. El queratinocito, o célula escamosa, es la célula principal de la epidermis; es una célula que tiene la función especializada de producir queratina, que a su vez es una proteína filamentosamente compleja que no solamente forma la capa superficial del estrato córneo que se encuentra en la epidermis, sino que también es la proteína estructural del pelo y de las uñas. El estrato córneo se define como una capa fibrosa y resistente que conserva poca estructura, pues

las células epidérmicas aplanadas adherentes y semejantes a escamas están formadas por queratina y no detienen detalles celulares. El estrato córneo exhibe diferente grosor en diversas regiones del cuerpo, en las palmas de las manos y plantas de los pies tiene varios cientos de micrómetros de grosor. Sin embargo, en la mayoría del cuerpo el grosor de estrato córneo es aproximadamente de 10 μm ; es un tejido denso, cerca de 1.4 g/cm^3 en estado seco. En consecuencia el estrato córneo constituye una barrera eficaz contra las ondas luminosas y térmicas, microorganismos y muchas sustancias químicas; también es responsable de la relativa impermeabilidad de la piel y debido a su estructura dificulta la evaporación del agua por su superficie.

DERMIS.^{6,9,10}

Está compuesta por tejido conectivo, que contiene colágeno y fibras elásticas. Sirve de base a la epidermis y relaciona a ésta con el tejido subcutáneo (o hipodermis). Su grosor varía de 1mm (1000 μm) a 5 mm; incluye numerosos vasos sanguíneos, nervios, glándulas y folículos pilosos. La región superior de la dermis, que corresponde a la quinta parte del grosor total de dicha capa, se denomina región o capa papilar, y su área superficial es aumentada en gran medida por pequeñas prolongaciones denominadas papilas dérmicas. Estas últimas se prolongan hasta la epidermis, y contienen asas de capilares. Algunas de ellas incluyen corpúsculos de Meissner, que son terminaciones nerviosas sensibles al tacto. La dermis posee así mismo otras terminaciones nerviosas denominadas corpúsculos laminares de Pacini, que son sensibles a la presión profunda.

La porción restante de la dermis se denomina región o capa reticular, es un tejido conectivo de colágeno, irregular y denso. La disposición irregular y densa de sus fibras permite flexibilidad y resistencia en todas direcciones. Esta capa de la dermis contiene muchos vasos sanguíneos, y fibras colágenas elásticas.

Los espacios existentes entre las fibras entretejidas son ocupados por tejido adiposo, folículos pilosos, nervios, vasos sanguíneos y glándulas sudoríparas. La región reticular está unida a los órganos situados por debajo de ella, como hueso y músculo, por medio de la capa subcutánea.

Se encuentran en la dermis numerosos fibroblastos, células que sintetizan fibras de reticulina, fibras elásticas y colágeno, así como también se encuentran dispersas células arboladas que contienen histamina, dicha sustancia se libera cuando se producen reacciones inmunológicas en la piel.

El colágeno, el componente principal de la dermis, es una proteína fibrosa. Además de en la dermis se encuentra en tendones, ligamentos y en revestimiento de los huesos.

El fibroblasto también sintetiza fibras elásticas y de reticulina. Las fibras de reticulina son similares a las de colágeno en su periodicidad, aunque en menor diámetro, se encuentran en gran número en la porción superior de la dermis papilar, donde actúan como fibrillas de fijación para la lámina basal. Las fibras elásticas son diferentes de las de colágeno, tanto desde el punto de vista estructural como químicamente, consisten en agregados de dos componentes: filamentos proteicos y elastina, que es una proteína amorfa.

HIPODERMIS (TEJIDO SUBCUTÁNEO)^{7,9}

La hipodermis almacena tejido graso y por su interior transcurren vasos y nervios que nutren a la piel. También pueden hallarse algunas glándulas sudoríparas, pequeñas fibras musculares y folículos pilosos. Está formada por tejido conjuntivo laxo que une de manera poco consistente la dermis a los órganos adyacentes. Es la capa responsable del deslizamiento de la piel sobre las estructuras que le sirven de apoyo. Se compone de lóbulos de células grasas o adipositas, separados por tabiques fibrosos compuestos por colágeno y vasos sanguíneos. El colágeno de los tabiques se continúa con el colágeno de la dermis. De la misma forma que la epidermis y la dermis varían en su espesor según la zona de la piel, igual sucede con el tejido subcutáneo.

FANERAS O DERIVADOS EPIDÉRMICOS^{7,8,9}

Los derivados epidérmicos comprenden estructuras como el pelo, glándulas y uñas, que efectúan funciones necesarias y en ocasiones vitales.

Pelo

Son estructuras queratinosas flexibles de forma cilíndrica, con un diámetro que varía de 0.05 mm a 0.3 mm y una longitud que oscila normalmente entre pocos milímetros y un metro. Se desarrollan en toda la superficie de la piel excepto en palmas y plantas, aunque en algunos sectores son más notables debido a su mayor tamaño, espesor y a su cantidad, como ocurre con el cabello, la barba o los pelos de las axilas y el pubis. El pelo tiene un ritmo de crecimiento determinado genéticamente y cada uno es generado por un folículo piloso, órgano productor que se halla en la profundidad de la dermis. El folículo comienza a elaborar el pelo mediante proliferación celular a una velocidad constante, después cesa la producción y entra en una etapa de reposo durante la cual el pelo no crece más y al cabo de un tiempo se cae. Luego de un lapso de descanso, el folículo piloso reinicia el ciclo y comienza a elaborar un nuevo pelo.

El pelo tiene una raíz que se halla enclavada en el folículo piloso, en la profundidad de la dermis, y una parte libre, visible, llamada tronco. Una parte engrosada de la raíz del pelo se denomina bulbo piloso y es donde ocurre la proliferación celular activa que hace crecer el pelo.

La función más importante del pelo es la protección. Aunque ésta es limitada, el pelo resguarda al cuero cabelludo contra lesiones y rayos solares, y cejas y pestañas protegen a los ojos contra partículas extrañas. Los pelos de las cavidades o fosas nasales protegen a dichas estructuras contra insectos y polvo.

Glándulas

Las glándulas son tejidos especializados para la secreción de alguna sustancia útil para el organismo. En la dermis se encuentran dos tipos principales de glándulas:

1. *Sebáceas.* Salvo raras excepciones, las glándulas sebáceas están conectadas con folículos pilosos por medio de un conducto corto, y son glándulas alveolares ramificadas. Estas glándulas secretan una sustancia aceitosa, espesa, denominada sebo, que es una mezcla de grasas, colesterol, proteínas y sales inorgánicas. Estas glándulas evitan que el cabello se seque y se vuelva quebradizo, y también forman una película protectora para prevenir la evaporación excesiva de agua en la piel; además el sebo conserva suave y flexible a la piel.

2. *Sudoríparas*. Son glándulas que se extienden por toda la piel, exceptuando ciertas regiones, como el glande y los labios; están formadas por un tubo largo arrollado sobre sí mismo. Su conducto excretor es más estrecho que su porción secretora y no está ramificado.

La mayor parte de la porción secretora se encuentra en la dermis y mide aproximadamente 0.4 mm de diámetro.

Las glándulas sudoríparas secretan el sudor, un líquido acuoso, transparente y cristalino, que contiene escasa cantidad de proteínas además de iones de sodio, potasio, cloruros, urea, amoníaco y ácido úrico. Las glándulas sudoríparas se encuentran asociadas a folículos pilosos y se sitúan en la hipodermis. Su función principal es regular la temperatura corporal gracias a la evaporación del sudor y también colaboran con la eliminación de residuos tóxicos mediante su secreción.

Uñas

Las uñas son un crecimiento queratínico, con forma de cuadrilátero, que se sitúa en la cara dorsal de la última falange de cada dedo. Es una lámina de queratina de gran dureza, que en estado natural desempeña funciones para la defensa y el ataque. Son de color blanquecino, semitransparente y cada una de ellas es generada por un órgano productor llamado matriz ungueal. Este es un sector altamente especializado de la dermis que se halla por debajo del borde proximal de la uña; secreta queratina en forma constante y la adosa a la uña para hacerla crecer. La uña tiene un cuerpo, que se encuentra unido al pulpejo del dedo y dos extremidades. Debajo del cuerpo de la uña se encuentra el lecho ungueal, un epitelio estratificado como el resto de la piel sobre el que se desliza la uña a medida que crece. La extremidad próxima de la uña, la raíz, esta recubierta con piel, por lo que no es visible; por allí la uña crece a razón de 4 a 6 mm por mes. La extremidad distal, ligeramente elástica, es la porción libre de la uña. Las uñas, al igual que los pelos, son las partes del organismo de crecimiento más activo, por lo que su desarrollo se modifica rápidamente por carencias nutritivas o enfermedades que afectan al organismo.

2.2 FUNCIONES DE LA PIEL^{7,8}.

La piel cumple con varias funciones fisiológicas como se indica en el siguiente cuadro:

FUNCIONES DE LA PIEL
<ul style="list-style-type: none"> - Sostiene los fluidos y tejidos del cuerpo. - Protección contra estímulos externos dañinos (función de barrera): traumatismos, radiaciones, penetración de sustancias extrañas, daño por microorganismos. - Recepción de estímulos externos (sensibilidad al tacto, al dolor y a la temperatura). - Regulación de la temperatura del cuerpo. - Participación en la síntesis y metabolismo de macromoléculas. - Disposición de desechos bioquímicos (a través de secreciones). - Participación en reacciones inmunológicas.

La piel ejerce una protección contra las modificaciones del medio, permitiendo que los seres humanos sobrevivan a condiciones ambientales adversas. La piel protege de la agresión de agentes físicos del exterior, como sucede en caídas, quemaduras, golpes y desgarres, ya que las lesiones serían mucha más severas si la piel careciera de la resistencia que la caracteriza. La resistencia a la tracción y a los desgarres, a los rayos solares y al exceso o falta de humedad son propiedades fundamentales de la piel que colaboran para la protección del organismo.

La piel también es una barrera contra el ataque continuo de bacterias, hongos y parásitos que intentan penetrar al organismo. Su resistencia contra agentes vivos se debe no sólo a la dureza de sus membranas, sino también a la secreción de sustancias como el sebo, que crea una capa aislante que rechaza a los microbios.

El sentido del tacto es ejercido por las terminaciones nerviosas que se encuentran en la piel. Los receptores de las sensaciones táctiles recogen la información sensorial y la envían luego por vías nerviosas hasta el sistema nervioso central. En la piel existen distintas clases de receptores que se especializan en recoger sensaciones diferentes, como pueden ser la temperatura, el dolor, el movimiento, la presión o la vibración.

La regulación de la temperatura es una de las principales funciones de la piel, ya que el organismo no puede sobrevivir si no mantiene su temperatura constante. En la dermis existen sectores especializados que constantemente registran la temperatura de la piel y transmiten la información al sistema nervioso central. En el cerebro existe un centro nervioso regulador de la temperatura que al recibir la información de los receptores periféricos determina en forma automática distintas actividades de la piel, como sudoración, erección de los pelos, vasoconstricción y vasodilatación, que sirven para regular la temperatura.

La piel, junto con el sistema reticuloendotelial, dirige un mecanismo inmunológico para identificar proteínas extrañas y establecer reacciones inmunológicas (hipersensibilidad).

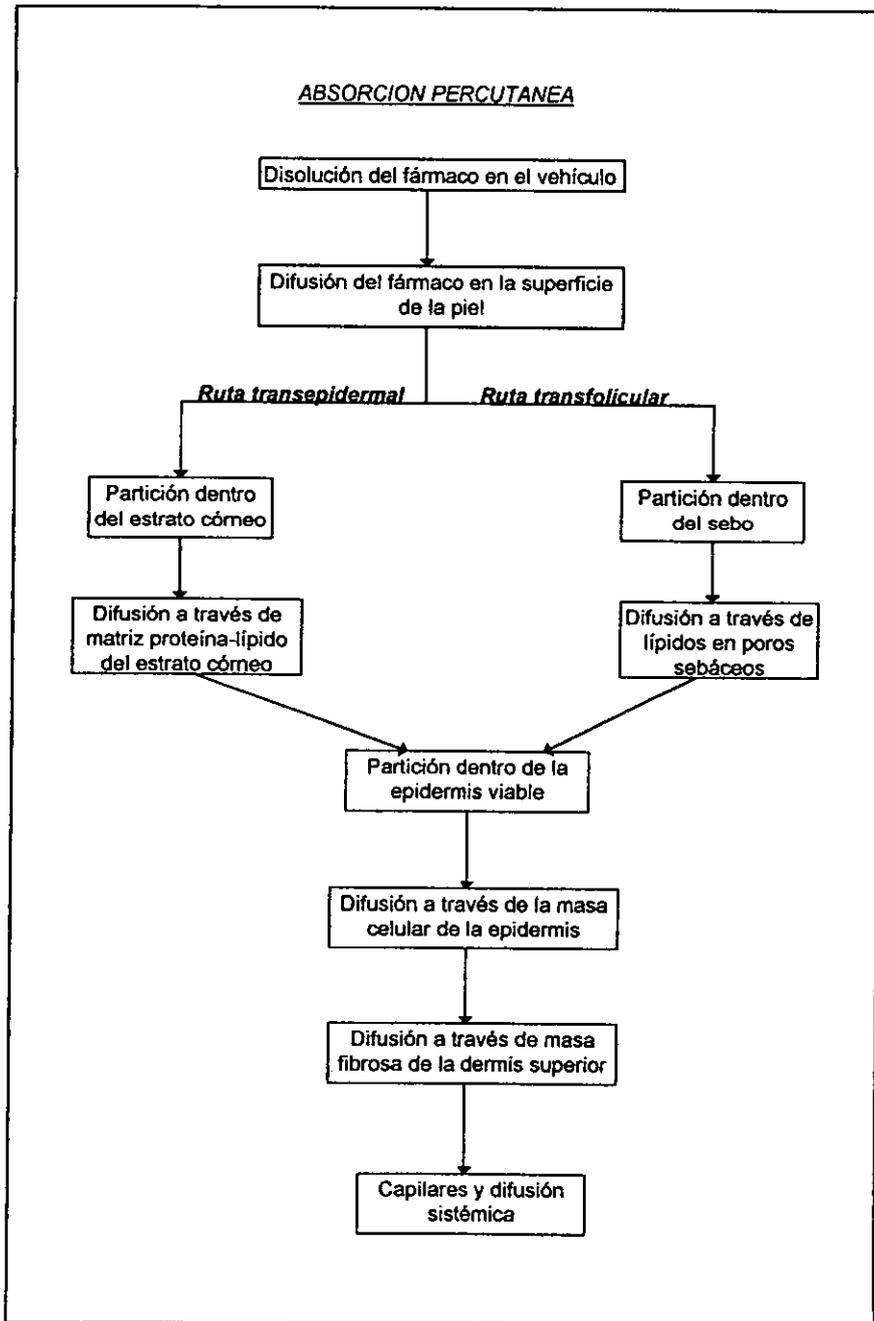
2.3 ABSORCIÓN PERCUTÁNEA^{10,11,12,13.}

La absorción de un principio activo presente en preparaciones farmacéuticas desde el exterior de la piel a posiciones debajo de ésta, incluyendo la entrada al torrente sanguíneo, es conocida como absorción percutánea.

El término "percutánea" indica que el paso se realiza a través de toda la epidermis y que la absorción puede tener lugar en los distintos niveles de la dermis.

El proceso de absorción percutánea se realiza cuando un fármaco se aplica tópicamente, las moléculas de fármaco se difunden pasivamente. Dependiendo del tipo de moléculas se presentan dos opciones: las moléculas de fármaco parten hacia el estrato córneo o a los ductos de las glándulas pilosebáceas. El movimiento de difusión interna continúa desde estos lugares hacia la epidermis viable y a los sitios de entrada de la dermis. En ese camino un gradiente de concentración se establece a través de la piel hasta que alcanza la microcirculación, donde el fármaco es arrastrado por el flujo capilar y rápidamente distribuido por todo el cuerpo.

Los eventos predominantes en la absorción percutánea después de la aplicación del fármaco sobre la piel se ilustran en el siguiente esquema:



2.4 FACTORES QUE AFECTAN LA ABSORCIÓN PERCUTÁNEA.

Existen muchos factores que afectan en alguna medida la absorción percutánea, entre los cuales se pueden citar^{1,3,10,11,14}

- 1.- El **vehículo**, el uso de un vehículo adecuado permitirá que el fármaco alcance la superficie de la piel en un tiempo adecuado y en concentración suficiente. La absorción del fármaco parece mejorar con vehículos que cubren fácilmente la piel, ya que se mezclan rápidamente con el sebo secretado por las glándulas sebáceas, y ponen al fármaco en contacto con las células del tejido blanco en el cual ocurrirá la absorción.
- 2.- La **concentración del fármaco**. Generalmente, la cantidad de fármaco absorbido percutáneamente por unidad de área en un intervalo de tiempo definido se incrementa cuando la concentración del fármaco en el vehículo también se incrementa.
- 3.- El **área superficial**. Se absorbe mayor cantidad de fármaco cuando éste es aplicado sobre un área superficial grande.
- 4.- La **solubilidad del fármaco**. En general, la solubilidad de un fármaco en aceite, mejora la absorción percutánea. Sin embargo, a veces el grado de solubilidad de un fármaco en aceite y agua se considera esencial para tener una absorción percutánea efectiva. En esencia, la solubilidad acuosa del fármaco determina la concentración presente en el sitio de absorción y el coeficiente de partición influye fuertemente en el tiempo de transporte del fármaco hacia el sitio de absorción.
- 5.- La **hidratación de la piel** es uno de los factores más importantes en la absorción percutánea. La hidratación del estrato córneo parece incrementarse al paso de todas las sustancias que penetran la piel. La absorción incrementada es probablemente debida al reblandecimiento del tejido y al consecuente incremento en el tamaño de los poros, permitiendo un flujo mayor de sustancias, pequeñas y grandes, a través de éstos.
- 6.- La **edad**, la permeabilidad intrínseca de la piel muestra ligeras variaciones desde las pocas horas después de nacer hasta la vejez. La ultraestructura del estrato córneo no está bien definida

en los recién nacidos, por lo que la función de barrera es menos efectiva en comparación con un adulto, en consecuencia, si se aplicara un fármaco sobre su piel, se alcanzarían elevados niveles de fármaco en sangre.

7.- **Sexo y raza**, algunos estudios sugieren que la permeabilidad de la piel es diferente en hombres y mujeres, en estas últimas la velocidad de absorción de algunos fármacos es más rápida. Por otra parte, existen datos que indican que la piel de color negro es ligeramente menos permeable que la piel blanca.

8.- **Región corporal**, las propiedades del estrato córneo varían en diferentes partes del cuerpo; las variaciones incluyen diferencias en grosor, número de capas celulares, bloques de células, tamaño de células, y la cantidad de lípidos superficiales. Por ejemplo, la piel en el área postauricular es más permeable a los fármacos que en la espalda, pecho, antebrazos y muslos.

CAPITULO 3

CONSIDERACIONES GENERALES PARA SU PREPARACION

3.1 Selección de fármacos candidatos para la preparación de STT

3.2 Otras consideraciones

3.3 Tecnología de los STT

3.4 Materiales usados en la elaboración de STT

3.4.1 Membranas

3.4.2 Adhesivos

3.4.3 Aceleradores de la permeación

3.4.4 Matrices poliméricas

3.5 Iontoforesis una opción para la liberación transdérmica de fármacos

3.1 SELECCION DE FARMACOS CANDIDATOS PARA LA PREPARACION DE STT

Deben establecerse las consideraciones necesarias para escoger un fármaco ideal para el diseño de Sistemas Terapéuticos Transdérmicos.

1. PROPIEDADES BIOLÓGICAS ¹⁵

a. El fármaco debe tener una *vida media biológica corta*.

De esta manera se controlan mejor los niveles en plasma alcanzados por el fármaco en un período de tiempo definido, ya que dichos niveles permanecen prácticamente constantes en la vía de administración transdérmica y por el contrario, fármacos con vidas medias biológicas largas alcanzan niveles plasmáticos elevados y la estabilidad terapéutica se logra en un tiempo mayor, lo que ocasiona un desequilibrio en el organismo.

La *vida media biológica* de un fármaco indica el tiempo requerido para que la concentración en el plasma o en el cuerpo disminuya a la mitad en relación a la concentración inicialmente evaluada; por lo tanto, la concentración del fármaco también juega un papel importante, ya que la dosis diaria que se requiera de éste en un Sistema Terapéutico Transdérmico deberá ser preferiblemente pequeña (del orden de algunos miligramos)^{15,16}.

b. El fármaco *no debe ser tóxico* para la piel.¹⁵

Las reacciones de sensibilización y/o irritación, no sólo limitan la acción del fármaco sino que la dificultan en gran medida. Aunque también hay que considerar que no sólo el fármaco puede provocar dichas reacciones, sino que también algunos de los componentes del Sistema Terapéutico Transdérmico, tales como los plastificantes o los aditivos que promueven o mejoran la permeación, pueden provocar este tipo de reacción.

2. PROPIEDADES FISICOQUIMICAS

Las características fisicoquímicas para que un fármaco pueda formularse en un STT son:

a. *Liposolubilidad* ^{16,17}

Esta propiedad es importante para que un principio activo pueda formularse en un STT; ya que el fármaco debe entrar en contacto con sistemas membranales que se localizan en la piel, dichos sistemas poseen estructuras lipídicas, por lo que es importante que el fármaco posea las mismas características.

La liposolubilidad expresa el grado de solubilidad de una sustancia en lípidos y generalmente se representa por el coeficiente de partición:

$$K = \frac{\text{Concentración en fase orgánica}}{\text{Concentración en fase acuosa}}$$

Este se define como la relación de la concentración de una sustancia en una fase orgánica, y una fase acuosa, a un determinado valor de pH y temperatura.

A mayor liposolubilidad, el valor del coeficiente de partición es más grande y la difusión transmembranal es mayor, aunque no hay que olvidar que el organismo es una sucesión de fases lipídicas y acuosas y que un valor ya sea muy grande o muy pequeño del coeficiente de partición no es concluyente para obtener una buena absorción.

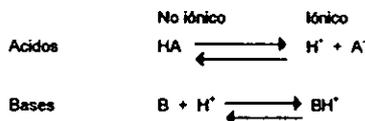
Es necesario, sin embargo, que el fármaco posea una cierta hidrosolubilidad, para poder ser absorbido al otro lado de la membrana y distribuirse en el medio acuoso del organismo.

b. *Tamaño molecular* ^{16,17,18}

El tamaño de las moléculas del fármaco es importante, debido a que si son muy pequeñas pueden atravesar los poros de las membranas biológicas (que tienen un diámetro aproximado de 4-10 Å) y por el contrario, si son de tamaño grande (más de 4×10^{-4} mm) no tendrán la facilidad de atravesar las membranas biológicas debido a la resistencia por fricción o impedimento estérico que presentan las membranas.

c. *Grado de ionización* ^{17,18,19}

Muchas de las sustancias que presentan actividad biológica son ácidos o bases débiles, por lo que el grado de ionización que presenten a diferentes valores de pH va a cambiar de acuerdo a su valor de pKa.



El valor del pKa se refiere al grado o fuerza de disociación de un ácido o base.

De acuerdo a la ecuación de Henderson-Hasselbalch para los ácidos y las bases, es posible expresar la relación entre sus formas no iónica, formas iónicas y su pKa de la siguiente manera:

1. Para los ácidos: $pKa - pH = \log [HA]/ [A^-]$; si el pH del medio es menor que el valor numérico del pKa entonces, el compuesto se encontrará mayoritariamente en forma no iónica.
2. Para las bases: $pKa - pH = \log [HB^+]/[B]$; si el pH del medio es mayor que el pKa entonces, el compuesto se encontrará mayoritariamente en forma no iónica.¹⁷

La relación del pKa y el pH juega un papel importante debido a que al cambiar los valores del segundo se alteran las relaciones del fármaco en forma iónica y no iónica.

De manera general, se acepta que la forma no ionizada (más lipofílica) de un ácido o una base es la que atraviesa la membrana, y no la forma iónica de la misma. Aunque esta última es más hidrosoluble, el incremento en el coeficiente de partición al pasar de la forma iónica a la forma no iónica, generalmente excede en varias ordenes de magnitud a la pérdida de solubilidad²⁰. Por lo anterior, el coeficiente de partición de la forma no iónica de un ácido o una base, se puede relacionar con el pKa del mismo compuesto mediante las siguientes ecuaciones:

Acidos: $\log PC_{pH} = \log PC_{HA} - \log (1 + 10^{pH-pKa})$

Bases: $\log PC_{pH} = \log PC_B - \log (1 + 10^{pKa-pH})$

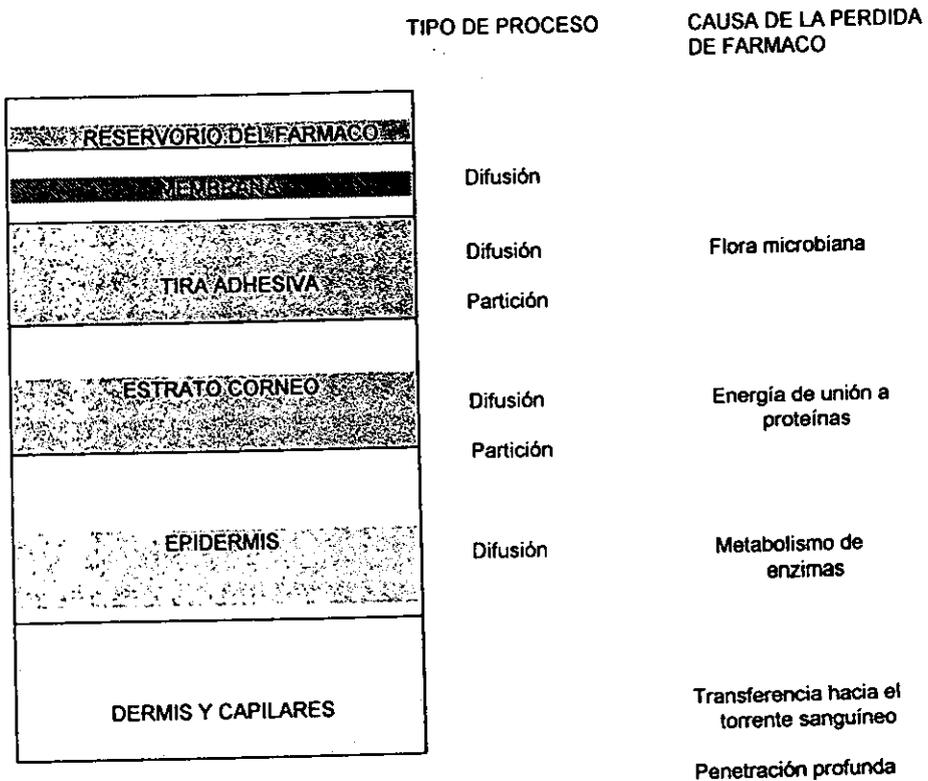
donde: $\log PC_{pH}$ = logaritmo del coeficiente de partición a un pH determinado

$\log PC_{HA}$ = logaritmo del coeficiente de partición del ácido no ionizado

$\log PC_B$ = logaritmo del coeficiente de partición de la base no ionizada

3.2 OTRAS CONSIDERACIONES¹⁵

Existen otros factores que aunque han sido poco considerados en el desarrollo de un Sistema Terapéutico Transdérmico, son importantes, por ejemplo en la siguiente figura, se observa que existe un proceso potencial de pérdida del fármaco a través de la ruta de absorción percutánea, dicho proceso se atribuye a :



1. Se ha establecido que la *flora microbiana* presente en la superficie de la piel es capaz de metabolizar al fármaco. Hay que recordar que un STT se administra por oclusión de la piel por lo que la proliferación de microorganismos puede favorecerse; por esta causa, debe ponerse cuidado

para minimizar la posibilidad de que ésto ocurra, diseñando formulaciones que no fomenten o sostengan el crecimiento microbiano. La cantidad que se pierde de fármaco por esta causa, puede ser considerable, lo que tendría como consecuencia que las concentraciones del fármaco en plasma se vean afectadas.

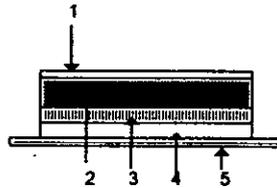
2. Otra barrera que puede enfrentar el fármaco en el proceso de absorción percutánea, es el hecho de ser metabolizado por *enzimas* presentes en la piel^{10,15}. Aunque la localización exacta de estas enzimas no está bien definida, se tienen evidencias de que existen, por lo que es difícil cuantificar su efecto, ya que además no se sabe con precisión su concentración y grado de saturabilidad. Aquí las propiedades del fármaco juegan un papel determinante ya que si éste sufre un cambio fundamental en su estructura, su función en el organismo no será la misma. Aunque parece un efecto grave para el diseño de STT, ésto puede aprovecharse si el fármaco en cuestión puede ser modificado químicamente para formar un *profármaco*, el cual se transportará con mayor facilidad dentro de la piel donde será metabolizado para obtener al fármaco originalmente considerado^{21,22}.

3. Otro factor poco considerado es que la permeabilidad de la piel varía con la *edad*. La resistencia a la difusión aumenta gradualmente con la edad, tanto de gestación como postnatal. En los adultos el efecto de envejecimiento de la piel se hace evidente. Sin embargo, los cambios en la función de barrera que tiene la piel no han sido bien estudiados, la cuestión es importante debido a que la terapia transdérmica es más adecuada para la administración de fármacos en enfermedades crónicas que sufren las personas de edad avanzada^{11,15}.

3.3 TECNOLOGIA DE STT

Actualmente el diseño de Sistemas Terapéuticos Transdérmicos se basa en cuatro modelos o estructuras que manifiestan esencialmente los mismos componentes. La diferencia principal entre los distintos sistemas radica en el tipo de reservorio y el control de liberación del fármaco.

A. Sistema de permeación controlada por membrana^{23,24,26}



1. Lámina impermeable
2. Reservorio del principio activo
3. Membrana de control
4. Capa adhesiva
5. Lámina desprendible

En este sistema, el reservorio del fármaco forma un sandwich entre la lámina impermeable y la membrana de control. Las moléculas de fármaco se liberan sólo a través de la membrana.

En el reservorio, el fármaco sólido se dispersa homogéneamente en una matriz polimérica sólida (por ejemplo, adhesivo de poliisobutileno) o en un medio líquido viscoso (por ejemplo, fluido de silicona) para formar una suspensión o se disuelve libremente en un solvente (por ejemplo, un alcohol alquílico) para formar una solución clara.

La membrana que controla la liberación del fármaco puede ser polimérica no porosa o microporosa. Sobre la superficie externa de la membrana se coloca una capa delgada de fármaco y sobre éste se agrega un polímero adhesivo hipoalergénico que debe ser compatible con el fármaco, los más usados son adhesivo de silicona o de poliacrilato²⁵.

La velocidad de liberación del fármaco de este sistema puede ser modificada por variaciones en la composición del reservorio del fármaco, el coeficiente de permeabilidad y/o el grosor de la membrana.

La velocidad intrínseca de liberación del fármaco se define con la siguiente ecuación²³:

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{K_{mv} K_{em} D_a D_n}{K_{mv} D_m h_a + K_{em} D_a h_m} C_R$$

donde:

C_R = Concentración del fármaco en el reservorio

K_{mv} = Coeficiente de partición del fármaco desde el reservorio hasta la membrana

K_{em} = Coeficiente de partición del fármaco desde la membrana hasta el adhesivo

D_m = Coeficiente de difusión en la membrana

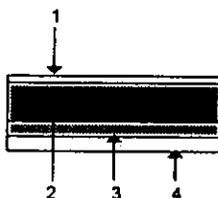
D_a = Coeficiente de difusión en el adhesivo

h_m = Grosor de la membrana

h_a = Grosor de la capa adhesiva

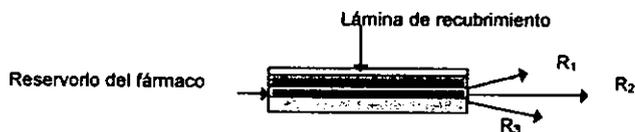
En el caso de membranas microporosas, la porosidad y tortuosidad de la membrana deben considerarse para el calculo de valores de D_m y h_m

B. Sistema de Dispersión adhesiva^{23,24,25}



-
1. Lámina impermeable
 2. Reservorio del principio activo
 3. Capa adhesiva
 4. Lámina desprendible
-

En este sistema el reservorio del fármaco se formula por dispersión del fármaco en un polímero adhesivo, por ejemplo poliisobutileno o poliacrilato, el proceso de difusión del fármaco en el adhesivo puede ser por solubilidad o por fusión. El proceso de difusión del fármaco comprende desde la lámina de recubrimiento hasta el reservorio del fármaco, éste a su vez puede ser una capa sencilla o múltiple.



$$R_1 > R_2 > R_3 \text{ Gradientes de concentración del fármaco}$$

El perfil de liberación del fármaco en este sistema no puede ser constante, sin embargo este inconveniente puede ser modificado cuando se usan reservorios multilaminados que permiten un gradiente de concentración del fármaco y entonces la velocidad de liberación del fármaco a través de este sistema queda expresada de la siguiente manera²³:

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{K_{ar} D_a}{h_a(t)} A(h_a)$$

donde:

K_{ar} = Coeficiente de partición del fármaco desde el reservorio hasta el adhesivo

D_a = Coeficiente de difusión en el adhesivo

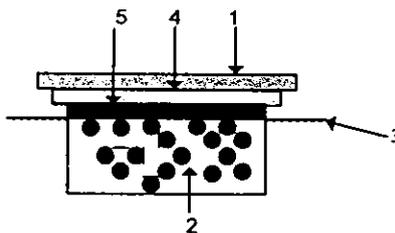
h_a = Grosor de la capa adhesiva

A = Concentración del fármaco

t = Tiempo

Esta ecuación señala que el grosor de la capa adhesiva que contiene una dispersión de moléculas de fármaco se incrementa con el tiempo $[h_a(t)]$. Para compensar ese incremento dependiente del tiempo, la concentración del fármaco en los niveles también se incrementa proporcionalmente $[A(h_a)]$.

C. Sistema de difusión controlada por matriz^{23,24,26}



1. Lámina impermeable
2. Reservorio del fármaco
3. Borde adhesivo
4. Almohadilla absorbente
5. Tapa de aluminio

En esta propuesta, el reservorio del fármaco se forma por dispersión homogénea del fármaco sólido en una matriz polimérica lipofílica ó hidrofílica, de esta dispersión se obtiene un polímero con fármaco que es moldeado hasta formar un disco hidrófilo con un área superficial definida y un grosor controlado, de esta manera se forma el reservorio del fármaco. A este disco se le coloca una lámina de aluminio que sirve de tapa oclusiva del reservorio formado y posteriormente se aplica un polímero adhesivo directamente sobre la superficie del disco formado, así, se difunde el adhesivo a través de la circunferencia del parche para formar una cinta adhesiva en el borde del disco, de esta manera el adhesivo cumple varias funciones ya que de alguna manera permite sellar el reservorio del fármaco pero al mismo tiempo es el camino por el cual el fármaco abandona el sistema debido a que generalmente el adhesivo que se usa es un polímero de acrílico con características microporosas que de alguna manera sirve de membrana al sistema.

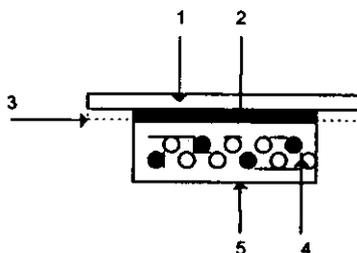
La velocidad de liberación del fármaco en este sistema es definida como²³:

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{(AC_0D_p)^{1/2}}{2t}$$

donde :

- A = Dosis inicial del fármaco dispersado en la matriz polimérica
- C_p = Solubilidad del fármaco en el polímero
- D_p = Difusibilidad del fármaco en el polímero

D. Sistema controlado por microrreservorios^{23,24,28}



-
- 1. Almohadilla adhesiva
 - 2. Tapa de aluminio
 - 3. Banda adhesiva
 - 4. Reservorio microscópico
 - 5. Matriz polimérica
-

Este tipo de sistema puede considerarse un híbrido del sistema de dispersión adhesiva y el sistema controlado por matriz. En este caso el reservorio se forma suspendiendo el fármaco sólido en una solución acuosa de un polímero soluble en agua, por ejemplo polietilenglicol, después la suspensión formada, se dispersa homogéneamente en un polímero lipofílico (elastómero de silicona) mediante la aplicación de una elevada fuerza mecánica, hasta formar miles de esferas microscópicas de fármaco. Esta dispersión es termodinámicamente inestable, sin embargo es fácilmente estabilizada mediante la unión de cadenas poliméricas in situ, las cuales forman un disco polimérico con un área superficial y un grosor constantes. Al disco producido se le coloca primero una tapa de aluminio y sobre ésta una almohadilla adhesiva de poliuretano flexible que se rodea de una tira adhesiva de polímero acrílico.

La velocidad de liberación del fármaco desde el reservorio es definida como²³:

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{D_p D_s \alpha' K_p}{D_p \delta_d + D_s \delta_p \alpha' K_p} [\beta S_p - \frac{D_1 S_1 (1-\beta)}{\delta_1} (1 + \frac{1}{K_1 K_m})]$$

$$\alpha' = \frac{\delta'_1}{\beta'}$$

donde:

δ'_1 = Es el radio de la concentración de fármaco en el volumen de la solución de elución sobre la solubilidad del fármaco en el mismo medio

β' = Es el radio de la concentración de fármaco en el exterior de capa polimérica de la membrana sobre la solubilidad del fármaco en la misma composición polimérica.

K_1 = Coeficiente de partición del fármaco desde el compartimiento líquido hasta la matriz polimérica

K_m = Coeficiente de partición del fármaco desde la matriz polimérica hasta la capa polimérica formada

K_p = Coeficiente de partición del fármaco desde la capa polimérica hasta la piel

D_1 = Difusibilidad en el compartimiento líquido

D_p = Difusibilidad en la capa polimérica formada

D_s = Difusibilidad en la solución de elución

S_1 = Solubilidad del fármaco en el compartimiento líquido

S_p = Solubilidad del fármaco en la matriz polimérica

- δ_l = Grosor de la fase líquida conteniendo las partículas de fármaco
- δ_p = Grosor de la matriz polimérica formada
- δ_d = Grosor de la difusión hidrodinámica del polímero formado
- β = Radio de concentración del fármaco en el límite de la barrera entre las fases sobre la solubilidad del fármaco en la matriz polimérica.

Como puede observarse la diferencia principal entre los distintos sistemas radica en el tipo de reservorio y el control de la liberación.

En los *sistemas de matriz o monolíticos*, el principio activo está distribuido en una capa polimérica, a partir de la cual éste se libera por difusión.

La inclusión del principio activo en los poros microscópicos repletos de líquido de una capa de polímero de silicona se designa « *Sistema microsellado de liberación de fármacos* ». El llenado de líquido y las membranas de silicona presentes entre los poros controlan la velocidad de difusión.

En los *sistemas controlados por membrana*, la membrana controla la velocidad de difusión entre el reservorio del fármaco y la piel.

Cuando la consistencia del reservorio del fármaco es líquida, la membrana de control está sellada al borde del sistema mediante una lámina de recubrimiento.

Existe otra diferencia menor respecto a la colocación de la capa adhesiva que varía de un sistema a otro, ya que puede recubrir toda la parte inferior y producir la adherencia total a la piel; en este tipo de sistemas la capa de adhesivo puede ir provista de una dosis inicial para la insaturación rápida del efecto.

En otros sistemas la matriz que contiene al fármaco puede fijarse a la piel mediante una lámina de recubrimiento sobresaliente con una capa circular de adhesivo^{23,24}.

3.4 MATERIALES USADOS EN LA ELABORACION DE STT

En esta forma farmacéutica la elección de los materiales usados en el diseño debe acordarse bajo condiciones rigurosas, ya que estarán en contacto con la piel por largos intervalos de tiempo. Deben establecerse varios criterios, entre los más importantes están^{15,26}:

- No deben provocar acciones farmacológicas propias.
- Deben ser química y físicamente estables.
- Deben ser compatibles con el fármaco y entre sí.
- No deben ser tóxicos, ni provocar alergias e irritaciones.
- No deben favorecer el crecimiento de microorganismos.
- De preferencia no deben tener propiedades organolépticas perceptibles (incolores, inodoros e insípidos)

Los componentes varían de un sistema a otro, sin embargo existen algunos que se mantienen constantes y que tienen relevancia por el papel que desempeñan dentro de los STT; entre estos se encuentran:

3.4.1. Membranas^{27,28}

Una membrana sintética es una barrera que separa dos fases y restringe el transporte de varias especies químicas de una manera bastante específica.

Una membrana puede ser homogénea o heterogénea, simétrica o asimétrica en estructura, puede ser sólida o líquida, puede ser neutral, puede estar cargada positiva o negativamente, o puede ser bipolar. Su grosor puede variar entre menos de 100 nm hasta 1 cm. Su resistencia eléctrica también puede variar desde algunos megaohms hasta fracciones de ohm.

La permeabilidad de las membranas dependen del proceso de separación que se lleve a cabo en ellas, por ejemplo, en una membrana polimérica homogénea, varias especies químicas son transportadas por difusión pasiva a través de un gradiente de concentración o de presión.

El término "membrana", incluye una gran variedad de materiales y estructuras; sin embargo en los STT las membranas utilizadas son:

- Membranas polimerizadas porosas ("membranas heterogéneas")
- Membranas polimerizadas no porosas ("membranas homogéneas")

a) Membranas polimerizadas porosas^{28,29}

En éstas, las moléculas pasan a través de los poros de la membrana sin ser solubilizadas en sus constituyentes. La velocidad de transporte depende del tamaño de los poros, de la naturaleza de la molécula, de la composición y de la viscosidad de las soluciones que se encuentran a cada lado de la membrana. Se les llama también membranas filtrantes o semipermeables. Están constituidas principalmente por uno o varios polímeros insolubles como por ejemplo:

CONSIDERACIONES GENERALES PARA SU PREPARACION

polivinilbutiral, policlorotrifluoroetileno, gelatina modificada, polihidroxietilmetacrilato, alcohol polivinílico, acetato de celulosa, poliamida, celofán, colodión.

Las membranas más utilizadas en STT se ejemplifican en la siguiente tabla^{26,29}:

TIPO DE MEMBRANA	CARACTERISTICAS
Acetato de celulosa	Muy baja retención de proteínas. No es resistente a la mayoría de los solventes.
Polipropileno	Membranas de tipo hidrofílico. Es altamente resistente a muchos compuestos químicos agresivos. Tiene poca afinidad por las proteínas
Poliamida	Es una membrana hidrofílica. Permite la interacción de fármacos con macromoléculas. No es muy resistente a solventes orgánicos.
Celofán	Es una membrana derivada del polímero de celulosa. Permite la interacción de fármacos con macromoléculas. Es poco resistente a solventes agresivos.
Nylon	Tiene características hidrofílicas inherentes. Es empleada para muestras acuosas y muestras que contienen solventes orgánicos no muy agresivos.
Polisulfona y Difluoruro de polivinilideno	Ambas membranas exhiben muy baja afinidad por las proteínas. Las membranas de PVDF son especialmente usadas por su alta resistencia a la mayoría de los solventes. Las membranas de polisulfona son muy limitadas con respecto a la resistencia de muchos solventes y son generalmente usadas para muestras contenidas en solventes acuosos. Ambas membranas exhiben buenas características de velocidad de flujo.
Politetrafluoroetileno	Es una membrana hidrofóbica inherente. Es ideal para muestras de carácter ácido o básico contenidas en solventes orgánicos.

El espesor de las membranas es importante en los fenómenos de difusión; es necesario acondicionarlas antes de su empleo, hasta que se obtenga un espesor constante.

Es necesario considerar que, debido a los fenómenos de transporte que se llevan a cabo en las membranas, existen situaciones que pueden influir en ellos, como por ejemplo:

- Adsorción a nivel de la membrana o formación de complejos
- Posibilidad de propiedades de reparto de la membrana porosa
- Posibilidad de fricción o de obstrucción a nivel de los poros
- Concentración en el medio receptor

b) Membranas polimerizadas no porosas²⁸

Son membranas sólidas formadas, en general, por un solo polímero. El paso a través de este tipo de membrana se realiza gracias a la solubilidad y a la difusión de las moléculas hacia la superficie próxima de las membranas y a su adsorción.

Un ejemplo lo constituye la membrana de Silastic (Dow Corning Corp., Midland, Michigan), constituida por un polímero de dimetilsiloxano; esta membrana presenta la ventaja de ser impermeable a algunos iones de soluciones reguladoras, lo que permite mantener constante el gradiente de pH durante un tiempo determinado.

Existen otros polímeros que forman membranas no porosas cuyo aspecto es similar a las membranas de celofán. Por ejemplo, Mylar (E.I. Du Pont) que es el producto de condensación del ácido tereftálico y del etilenglicol, presenta las mismas características en estado seco o húmedo, ya que sólo absorbe menos de 0.5% de agua. Otro ejemplo de membranas no porosas lo constituyen las membranas de nylon, las cuales son impermeables a pequeñas moléculas, como el agua y algunos iones, dejando pasar moléculas no iónicas o ciertos compuestos iónicos de masas moleculares elevadas. Las membranas de etilcelulosa y las acrílicas, también son membranas de este tipo.

3.4.2. *Adhesivos*²⁸

La compatibilidad del fármaco y excipientes con el componente adhesivo de un STT es crucial para su diseño. El adhesivo debe ser capaz de mantener sus propiedades funcionales, entre las cuales están: fuerza de fijación, liberación, adhesión y cohesión en presencia del fármaco. El término adhesión se refiere a la fuerza de enlace del adhesivo sobre un sustrato, después de aplicar presión para fijarse durante un tiempo específico.

ADHESIVOS UTILIZADOS ES STT

CATEGORIA DE ADHESIVO	TIPO DE POLIMERO
Basado en goma	- Goma natural (Karaya)
$\left[\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2 - \text{C} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} \right]_x$	- Poliisopreno
	- Polibuteno
	- Poliisobutileno

CATEGORIA DE ADHESIVO	TIPO DE POLIMERO
Basado en poliacrílico $\left[\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{CH}_2 - \text{C} \\ \\ \text{C} = \text{O} \\ \\ \text{O} \\ \\ \text{R} \end{array} \right] \text{X}$	- Acrilato de etilo - Acrilato de 2-etilhexilo - Acrilato de isooctilo
Basado en polisiloxano $\left[\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{O} - \text{Si} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} \right] \text{OH} \text{X}$	- Polidimetilsiloxano - Resina de polisilicato - Mezclas de siloxano

Por la importancia que tiene el componente adhesivo en un STT es necesario señalar ciertas propiedades que debe tener para que pueda ser incluido en este tipo de forma farmacéutica, entre las cuales podemos mencionar:

1. Debe ser biocompatible, aceptado biológicamente por el uso continuo en la piel. Adhesivos muy irritantes producen sensibilización en individuos susceptibles, o producen trauma en la piel cuando son removidos (debido a la adhesión excesiva), ocasionando menor tolerancia por el paciente.
2. Debe tener estabilidad, pues esta propiedad le proporciona al STT seguridad para ser adherido a la piel durante un período de tiempo prolongado y en una gran variedad de condiciones.

Típicamente un adhesivo debe ser capaz de tolerar temperaturas en intervalos entre -10°C hasta $+50^{\circ}\text{C}$, debe tolerar humedad relativa desde 20% hasta 90%, y también debe ser capaz de soportar las actividades del paciente como el ejercicio, la transpiración, el baño, etc. Dependiendo de la frecuencia de dosificación del producto, el componente adhesivo del STT puede ser capaz de adherirse a la piel desde 24 horas hasta 7 días continuos^{26,30}.

3. Debe ser permeable, el adhesivo no debe obstruir el paso del fármaco hacia la piel, debe permitir la difusión de éste.

4. Debe ser compatible, especialmente con el fármaco, ya que algunos poseen en su estructura aminas funcionales que pueden reaccionar con algunos adhesivos (del tipo acrílico, por ejemplo), resultando en consecuencia una menor adhesión y fijación. Los adhesivos de silicona tienen un contenido elevado de grupos silanoles que no tienen compatibilidad deseable con fármacos con aminas funcionales, es por esto que las propiedades adhesivas disminuyen en gran medida.

Estos puntos han sido considerados, de tal manera que algunos adhesivos se les adicionan ingredientes que mejoren su estabilidad, incrementen su fijación y previenen la oxidación. Los adhesivos adicionados de estos componentes reciben el nombre de adhesivos medicamentosos, como por ejemplo:

- * Adhesivo de silicona grado medicinal
- * Adhesivo de silicona grado medicinal, amino-compatible

3.4.3. *Aceleradores de la permeación*^{15,16}

Para aumentar el flujo del fármaco a través de un STT y permitir la absorción percutánea es necesario incorporar una sustancia que mejore la penetración. Pueden establecerse varios criterios para sus características:

1. No debe provocar acciones farmacológicas propias
2. Debe ser específico en su acción
3. Debe actuar inmediatamente con una duración predecible
4. Su acción debe ser reversible
5. Debe ser química y físicamente estable
6. Debe ser compatible con el fármaco y con los otros componentes de la formulación
7. Debe ser incoloro, inodoro e insípido
8. No debe ser tóxico, ni irritante, no debe provocar alergias.

Es difícil que cualquier sustancia que favorezca la penetración posea todas las características anteriores, así que deberán hacerse concesiones. El nivel de compromiso con una característica u otra deberá tener un límite superior más severo que aquel que se propone para una simple

aplicación local, donde la sustancia estará en contacto con una superficie menor de piel y durante un intervalo de tiempo menor.

Los aceleradores de la permeación se clasifican de manera sencilla de acuerdo a su polaridad y al parámetro de solubilidad que presentan, según la tabla I y también pueden clasificarse dentro de una gran variedad de clases químicas como se muestra en la tabla II⁶.

TABLA I

EJEMPLO	PARAMETRO DE SOLUBILIDAD $\text{cal}^{1/2}/\text{cm}^{3/2}$
NO POLARES	
Hexametildisiloxano	5.77
Dimeticona	5.92
Ciclometicona	5.99
Escualeno	6.19
Aceite mineral	7.09
Palmitato de isopropilo	7.78
Acido linoleico	7.86
Acido oleico	7.91
Miristato de isopropilo	8.02
Cetona macrocíclicas/lactonas	8.29
Acido láurico	8.46
Acido cáprico	8.88
Alcohol oleico	8.94
Alcohol laurílico	9.51
POLARES	
Etanol	12.55
DMSO	13.40
Dimetilglicol	13.61
Propilenglicol	13.61
Laurilsulfato de sodio	14.18
Glicerol	16.26
Agua	23.40

TABLA II

CATEGORIA QUIMICA	EJEMPLO
No iónico	Polioxietilén (20) monoleato de sorbitan
Aniónico	Laurilsulfato de sodio
Catiónico	N,N-bis (2-hidroxietyl) oleilamina
Zwitteriónico	Dodecildimetilamonio propanato sulfato
Sulfóxido	Dimetil sulfóxido, dodecilmetyl sulfóxido
Etoxilados	Dodecanol, hexanetoxilado
Alcoholes	Etanol
Acidos grasos de éster	Acido oleico
Polióles	Propilenglicol, polietilenglicol
Amidas	N,N-dimetil-m-toluamida
Ureas	Urea
Terpenos	Eucaiptol, mentol
Quelatos	EDTA
Sales biliares	Glicocolato
Macrocíclicos	Cetonas macrocíclicas/lactonas
Azúcares	Ciclodextrinas
Lactamas	Laurocaprama

Deben considerarse otros aspectos que permitan la mejor elección de un "mejorador" de la permeación, muchos de ellos parecen cumplir su objetivo pero existen ciertos inconvenientes para su uso. Por ejemplo, algunos solventes hidrofílicos como el dimetilsulfóxido (DMSO) son excelentes mejoradores de la permeación, posiblemente porque afectan el continuo camino lipofílico del estrato córneo; sin embargo, debido a su toxicidad potencial, su uso está prohibido. Otro ejemplo son los surfactantes, generalmente incrementan la permeación de fármacos hidrofílicos, pero los surfactantes de tipo iónico son irritantes para la piel, por eso se debe hacer un balance entre las ventajas y las desventajas que posee este tipo de aditivos.

Pueden existir algunas interacciones fisicoquímicas entre un mejorador de la permeación y el sistema, que también deben considerarse³¹:

1. Interacción con el fármaco.

Un mejorador de la permeación coformulado con un fármaco en un elastómero o en una matriz polimérica adhesiva, puede alterar la solubilidad del fármaco, su polimorfismo, la estabilidad, el grado de ionización y puede combinarse con el fármaco para formar un compuesto capaz de sensibilizar la piel.

La liberación de un fármaco desde un dispositivo transdérmico puede ser más efectiva por:

- * Selección de un mejorador de la permeación que aumente la solubilidad del fármaco en el sistema.
- * Incremento de la partición del fármaco del sistema hacia la piel.

En la selección de un mejorador de la permeación no sólo debe optimizarse la liberación del fármaco del sistema, sino también se requiere programar la liberación de éste, después de maximizar la biodisponibilidad tópica del fármaco.

2. Interacciones con la piel.

Asumiendo que los mejoradores de la permeación son liberados sobre la piel, su farmacocinética tiene que ser comprendida para determinar su tiempo de vida media en la piel, su grado de absorción, su mecanismo de eliminación, y su metabolismo. Idealmente, tiene que ser estimada la reversibilidad de la propiedad de barrera de la piel. Esto puede determinar la necesidad de rotación de aplicación del producto transdérmico.

3. Interacciones con el sistema.

En la mayoría de los STT la tira protectora es angosta, flexible y generalmente es una película oclusiva. Los materiales seleccionados para este propósito aseguran la estabilidad del sistema para prevenir la migración de los componentes de la formulación fuera del dispositivo.

Los mejoradores de la permeación, al igual que el fármaco, contienen grupos funcionales reactivos que pueden formar enlaces covalentes, electrostáticos o puentes de hidrógeno con la superficie de la línea de protección. Esa reactividad puede dificultar el desprendimiento de la tira protectora que se encuentra sobre el adhesivo del sistema y puede crear incomodidad al paciente debido a que la fuerza requerida para lograr este objetivo será mayor; en consecuencia, este aspecto es importante en el diseño de STT.

4. Interacciones con el adhesivo.

Es importante escoger un adhesivo idóneo que sea compatible con el mejorador de la permeación y con el fármaco. Sin embargo, para dicha elección debe considerarse el tipo de dispositivo (STT) que se usará, ya que de acuerdo a la disposición del sistema deberán hacerse ciertas consideraciones, por ejemplo, en los sistemas de difusión controlada por matriz, se tienen algunas ventajas sobre los otros sistemas, porque el uso de almohadillas con borde adhesivo impide que éste entre en contacto con los otros componentes del sistema, incluyendo al mejorador de la permeación, por lo que no son afectadas sus propiedades adhesivas.

Por el contrario, sistemas controlados por membrana o de dispersión adhesiva si exhiben interacciones importantes de sus componentes con el adhesivo, que pueden alterar sus propiedades adhesivas. Entre las propiedades que se pueden alterar se encuentran las propiedades viscoelásticas del adhesivo (la viscosidad dinámica, por ejemplo), también las fuerzas cohesivas, la resistencia al deslizarse sobre la piel.

Las fuerzas cohesivas del adhesivo pueden reducirse por el uso de mejoradores de la permeación y de otros componentes del sistema que tengan parámetros de solubilidad similares a los del adhesivo, por lo que dichos componentes pueden disolverse dentro del adhesivo y actuar como plastificantes, comprometiendo las propiedades fisicoquímicas y funcionales del adhesivo.

Existe la otra posibilidad de que las fuerzas cohesivas del adhesivo se incrementen, prolongando o reforzando su efecto adhesivo, lo que representa un efecto no deseable ya que el paciente tendrá dificultades al remover el STT.

3.4.4. Matrices poliméricas³

Los polímeros son la base de la formación de una matriz. Las matrices pueden ser de tres tipos:

- Hidrofóbicas erosionables, formadas a base de ceras, triglicéridos y grasas de alto peso molecular. Debido a que sus características farmacocinéticas presentan una relación no lineal, la adición de ciertas sustancias como éteres de celulosa y polivinilpirrolidona pueden modificar estas características, presentando cinéticas de orden cero.

El uso de éste tipo de matrices se prefiere para formas farmacéuticas orales.

- Hidrofilicas erosionables, formadas principalmente por éteres de celulosa (metil, hidroetil, hidroximetil, hidroxipropilmetilcelulosa o carboximetilcelulosa sódica), carboxipolimetileno, alcohol polivinílico y copolímeros, vinil-2-pirrolidona, metacrilatos, galactomanosa o alginatos.

La velocidad de liberación del fármaco está determinada por la erosión del polímero.

- Insolubles - inertes, se componen de polímeros como el cloruro de polivinilo, polímeros acrílicos y metacrílicos, polietileno y plásticos muy diversos.

En este tipo de matrices la velocidad de liberación del fármaco está en función de la presencia o ausencia del proceso de erosión.

Sin embargo, las matrices en esencia se forman de diversos polímeros, éstos a su vez son la combinación química de muchas unidades más pequeñas llamada monómeros unidas covalentemente. Los polímeros pueden poseer una sola clase de unidades monoméricas (homopolímeros), o pueden ser una combinación de dos o más monómeros (copolímeros). La naturaleza de las unidades de monómero puede conducir a estructuras poliméricas lineales o ramificadas.

Las características de un material polimérico dependen de la naturaleza de las unidades de monómero de las que se compone el polímero, así como de las interacciones de las cadenas poliméricas individuales. El enlace de hidrógeno intermolecular y las fuerzas dipolares y de Van der Waals contribuyen con las propiedades físicas del polímero³².

Debido a la diversidad de las estructuras poliméricas, su clasificación puede basarse en sus características fisicoquímicas, sus aplicaciones o la naturaleza de su origen, ya que muchos de éstos se encuentran como fibras naturales y la mayoría puede obtenerse por métodos químicos.

Algunos ejemplos de los polímeros involucrados en los STT son:

POLIMEROS USADOS EN STT

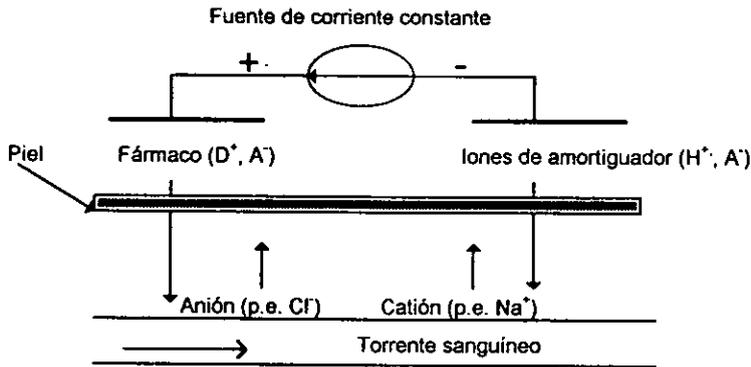
POLIMERO	APLICACION
Poliétileno	Lámina impermeable
Poliisobutileno	Adhesivo
Nylon	Membrana
Silicona	Matriz polimérica
Poliuretano	almohadilla adhesiva

3.5 IONTOFORESIS, UNA OPCION PARA LA LIBERACION TRANSDERMICA DE FARMACOS

Para los fármacos o moléculas en su forma ionizada, la penetración a través de la piel u otras membranas biológicas es muy baja, además; no es favorecida por difusión pasiva. Una técnica prometedora para incrementar la liberación transdérmica de solutos en su forma ionizada es el transporte iontoforético (proceso que aumenta y controla la penetración de fármacos a través de la piel por la aplicación de un gradiente de potencial) que ha sido explorado como una alternativa para la administración de fármacos por vías no convencionales.^{33,34}

Iontoforesis . Se define como el proceso mediante el cual se facilita el transporte de especies iónicas a través de la piel por la aplicación de una corriente eléctrica fisiológicamente aceptable¹⁵. Esta técnica ha sido ampliamente estudiada y recientemente se han realizado estudios del mecanismo de iontoforesis como lo muestra la siguiente figura:

DISPOSITIVO IONTOFORETICO



La figura anterior muestra un diseño típico de un dispositivo iontorético, donde se simula que debajo de los electrodos existe una solución acuosa la cual contiene, en el lado correspondiente al ánodo, un fármaco cargado positivamente (D⁺) y su contraión (A⁻). Debajo del cátodo existe un amortiguador, el cual es apropiado para disociar especies y producir forma iónicas tales como H⁺ y A⁻. Por debajo de la piel existe fluido extracelular que contiene Na⁺ como catión primario y Cl⁻ como anión primario. Si se considera por simplicidad que sólo estos iones participan en el transporte iontoforético a través de la piel como se observa en la figura, una fracción sustancial de carga puede ser transportada por otros iones aparte del fármaco (por ejemplo, Cl⁻ en este caso), ésto disminuye marcadamente la cantidad transportada de fármaco por unidad de tiempo vía iontoforesis¹⁵.

Factores que influyen en el transporte iontoforético^{34,35,36}

Teniendo en cuenta el gran auge que ha cobrado este diseño en los STT, se han desarrollado diferentes investigaciones evaluando diversos parámetros que influyen en el transporte iontoforético, entre los que podemos mencionar:

- El tamaño molecular del fármaco
- El pH y la fuerza iónica del vehículo en el que se encuentra el fármaco
- La concentración del fármaco
- La variación de voltaje

Aplicaciones de la técnica de iontoforesis.^{15,37}

La técnica de iontoforesis puede ser un camino conveniente para la administración transdérmica de fármacos cargados o no cargados de una manera controlada. Uno de los casos más estudiados son los péptidos, dichas macromoléculas son extensamente metabolizados en el tracto gastrointestinal y por ello no pueden ser administrados oralmente. Sin embargo, los péptidos pueden contener una carga (dependiendo del pH del medio en el que se encuentren), y la administración de pequeñas cantidades puede conducir a un efecto terapéutico mediante la liberación iontoforética de este tipo de moléculas. Otra aplicación de la técnica de iontoforesis puede ser la liberación de pequeñas cantidades de fármacos potentes en el tratamiento del dolor crónico asociado con la etapa final del cáncer. Esta técnica representa grandes ventajas ya que la velocidad de liberación del fármaco es controlable y los efectos secundarios se minimizan o no se presentan.

CAPITULO 4

CRITERIOS BASICOS PARA EL CONTROL DE CALIDAD DE LOS STT

4.1 Calidad farmacéutica

4.2 Evaluación de STT

4.2.1 Pruebas físicas

4.2.2 Pruebas químicas

4.2.3 Pruebas biológicas

4.3 Control y evaluación de la permeación de fármacos en STT

4.3.1 Pruebas "in vitro"

4.3.2 Pruebas "in vivo"

4.4 El futuro de los STT

4.1 CALIDAD FARMACEUTICA

Hasta hace no más de tres décadas, la calidad de los medicamentos se calificaba con la simple evaluación de muestras del producto final. Esto originó grandes problemas que lograron concientizar a los organismos gubernamentales y a los fabricantes de medicamentos sobre la necesidad de asegurar la calidad de cada unidad de dosificación y de realizar pruebas en todas las etapas de la producción de los medicamentos.

Los fabricantes han asumido esta responsabilidad moral y legal, por lo que los técnicos y científicos que trabajan en la industria farmacéutica realizan modificaciones constantes en la forma de apreciar, conseguir y mejorar la calidad de sus productos, teniendo siempre en cuenta el punto de vista ético, legal, económico, comercial y social.

En la actualidad las nuevas exigencias del comercio internacional sobre productos y servicios han provocado el desarrollo y evolución de métodos que proporcionan herramientas para evaluar mejor los productos y los factores que afectan su calidad, de manera que, cuando se aplican adecuadamente, conducen al objetivo primordial de todo fabricante de medicamentos: asegurar que cada unidad de dosificación elaborada cumpla con las características de calidad diseñadas³.

4.2 EVALUACION DE STT

La mayoría de las legislaciones internacionales exigen que los productos farmacéuticos cumplan normas estrictas de identidad, pureza y potencia; además algunos compendios oficiales como las Farmacopeas, incluyen pruebas que permiten conocer algún parámetro que tiene relación con el comportamiento clínico de cada medicamento que se fabrica.

Los STT no son la excepción de estos tipos de evaluación. Se han establecidos ciertos parámetros que deben considerarse en su control de calidad.

Los parámetros se clasifican en:

4.2.1. Pruebas físicas

Estas pruebas permiten conocer el estado físico del STT durante la manufactura, almacenamiento, traslado y uso.

Entre las pruebas que se realizan con estos fines están^{38,39}:

1. Aspecto
2. Variación de peso
3. Grosor y Tamaño
4. Trasmisión de vapor húmedo
5. Prueba de hermeticidad

A excepción de la prueba número 3, la mayoría de las pruebas son conocidas, ya sea por documentación oficial o por simple especificación interna.

Aspecto

Se describen las características organolépticas.

Variación de peso.

La prueba se realiza pesando con exactitud 20 unidades, una a una y se determina la variación existente entre los datos.

Grosor y tamaño

Esta prueba debe realizarse con equipo previamente calibrado, generalmente se usan instrumentos medidores debidamente calibrados que están diseñados de tal manera, que la escala numérica que tienen permite conocer con exactitud el tamaño de la forma farmacéutica en cuestión (en este caso grosor y tamaño de los STT).

Trasmisión de vapor húmedo

La prueba de trasmisión de vapor húmedo se define como la cantidad de humedad transmitida a través de una unidad de área por unidad de tiempo. La prueba se lleva a cabo en tubos de vidrio (de 3.5 cm de longitud y 1.25 cm de diámetro) que se llenan con 2g de cloruro de calcio anhidro; se coloca una área específica del STT sobre el borde del tubo, de tal forma que esa parte del STT quede asfixiada dentro del tubo. Este dispositivo se pesa con exactitud y se coloca dentro de una cámara de humedad constante (79.5% de humedad relativa) conteniendo cloruro de amonio y manteniendo una temperatura de $27^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}$. La prueba se realiza por 24 horas y 1 semana.

Al término de la prueba se pesa el dispositivo y se calcula la cantidad de humedad ganada por el STT.

Prueba de hermeticidad

Los SST se envasan en bolsas termoselladas. Cuando contengan principios activos y excipientes a una elevada presión de vapor y, por tanto, volátiles (por ejemplo, nitroglicerina), la parte interna de las bolsas debe constar de una lámina de aluminio y/o las capas correspondientes de plástico para así estancar al gas y al vapor de agua. Cumplen el mismo cometido los elementos preformados con una capa externa de aluminio y una interna de plástico sellable.

En consecuencia a los STT se les realiza la prueba de hermeticidad que es una prueba física para evaluar la resistencia del empaque primario a una presión definida. La prueba consiste en acondicionar una cámara que contenga una solución de azul de metileno que sirve como indicador de la prueba (si los envases no son herméticos dicho colorante se introduce), así mismo debe contar con un dispositivo para vacío de tal manera que se logre una presión dentro de la cámara, las unidades se introducen en la cámara bajo ciertas condiciones de presión y durante un tiempo determinado (por lo general se ejerce una presión de 5 mmHg, durante un minuto), al término del tiempo, se revisan y se dictamina si los envases son herméticos.

4.2.2. Pruebas químicas

Este tipo de pruebas nos permiten conocer la cantidad de fármaco presente en la forma farmacéutica (en el STT) y la uniformidad de contenido del STT.

Las siguientes pruebas de control farmacéutico se han establecido en forma oficial como medida de aseguramiento de calidad^{39,40}:

1. Contenido químico

El contenido químico indica la efectividad de la forma de dosificación ya que es esencial que ésta contenga la cantidad del fármaco activo indicada en el marbete. Esta prueba generalmente se lleva a cabo preparando una muestra representativa con 20 unidades.

2. Uniformidad de dosis

Revela la distribución uniforme del fármaco entre la unidades. Cuando las cantidades del contenido activo son muy pequeñas, menores al 50% del peso total de la unidad de dosificación la prueba se realiza por el método de Uniformidad de Contenido; por el contrario cuando el contenido es mayor al 50% del peso total la determinación se efectúa aplicando el método de variación de peso.

4.2.3. Pruebas biológicas^{38,39,41,42}

De acuerdo a la estructura de los STT y a su aplicación sobre la piel, se ha propuesto la siguiente prueba:

Irritabilidad en la piel

Esta prueba nos permite conocer la respuesta biológica de la piel después de la aplicación de formas farmacéuticas de uso tópico (pomadas, ungüentos, parches, etc.).

Para esta prueba se utilizan conejos o cobayos de una cepa sensible, adultos, sanos, con peso adecuado. Los animales deberán mantenerse un día antes de la prueba bajo condiciones controladas de ruido, ventilación, temperatura, y de preferencia utilizarse una sola vez.

La técnica que se emplea es la de parche, que consiste en aplicar sobre la piel rasurada intacta y escoriada del dorso del animal el medicamento de prueba y cubrir con un parche cuadrado de gasa quirúrgica la superficie de aplicación, asegurando los parches con tela adhesiva inmovilizando en tronco del animal y cubriendo esta zona con material impermeable. En el caso de los STT basta con la sola colocación del parche sobre el dorso del animal. Después de la exposición se quitan los parches y se evalúan las reacciones a las 24, 48 y 72 horas.

Las lesiones que se pueden presentar cuando la prueba resulta positiva van desde un eritema y formación de escaras hasta un edema severo.

4.3 CONTROL Y EVALUACION DE LA PERMEACION DE FARMACOS EN STT^{42,43,44}

Para controlar y evaluar las características de liberación del fármaco en un STT, se han propuesto estudios "in vitro" e "in vivo".

Las pruebas "in vitro", son de gran utilidad ya que se emplean como pruebas de control de calidad, para asegurar la uniformidad de las características del producto en las diferentes etapas de fabricación.

Las pruebas "in vivo", permiten evaluar la liberación del fármaco en el organismo, también sirven para asegurar o medir la inocuidad o efectividad de la forma farmacéutica, y en conjunto con las evaluaciones clínicas, permiten establecer la efectividad terapéutica.

4.3.1. Pruebas "in vitro"

El propósito de establecer pruebas "in vitro" es⁴³:

- * Establecer pruebas *in vitro* para correlacionar la biodisponibilidad del fármaco *in vivo*.
- * Monitorear los procesos de formulación y producción.
- * Establecer consistencia de calidad del producto.

a. **PRUEBA DE DISOLUCION** ^{43,45,46}

La prueba de disolución es una prueba física en la cual se mide la capacidad que tiene el fármaco contenido en una forma farmacéutica sólida, para disolverse en un medio determinado bajo condiciones experimentales controladas.

La disolución se define como el proceso por medio del cual una sustancia sólida se disuelve. Para determinar la velocidad de disolución de los fármacos a partir de formas de dosificación sólidas bajo condiciones estandarizadas, se deben considerar varios procesos fisicoquímicos.

Está establecida como el porcentaje disuelto (Q) a un tiempo determinado y es un buen indicador de la liberación "in vivo" del fármaco a partir de la forma farmacéutica.

Existen varios métodos para determinar la velocidad de disolución, los más utilizados son los establecidos por la FEUM, USP y NF. Las monografías de cada producto farmacéutico describen los parámetros necesarios para esta prueba (medio de disolución, velocidad de agitación, límites de aceptación, etc.); estas condiciones están determinadas en base a las propiedades intrínsecas del fármaco y a su comportamiento de disolución¹⁹.

Los factores que afectan la velocidad de disolución de las formas de dosificación de los fármacos pueden clasificarse bajo tres categorías principales:

1. Factores relacionados con las propiedades fisicoquímicas del fármaco

Entre éstos se encuentran la solubilidad, el tamaño de partícula, el estado cristalino, tal como el polimorfismo y el estado de hidratación, la solvatación, la complejación, al igual que los tensoactivos y otros aditivos reactivos (ácidos, bases, amortiguadores, etc.). Otras propiedades físicas tales como densidad, viscosidad y humidificación, contribuyen a los problemas generales de disolución, floculación, flotación y aglomeración. Las características de adsorción del fármaco también poseen un efecto significativo sobre la disolución de ciertos fármacos.

2. Factores relacionados con la forma de dosificación

Estos incluyen factores de formulación: aditivos y componentes de la forma farmacéutica.

3. Factores relacionados con los parámetros de la prueba, los equipos y procedimientos.

Entre los parámetros de prueba se encuentran: velocidad de agitación, temperatura, medio de disolución (pH, tensión superficial, viscosidad, etc.), geometría del equipo, tipo de vasos de disolución.

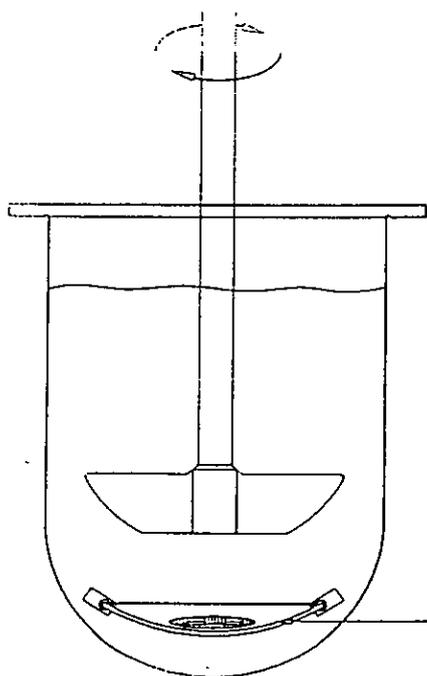
Los factores relacionados con el equipo se encuentran: estado físico del equipo (ejes, canastillas y paletas), vibración, bamboleo, excentricidad.

Otros factores importantes son los atribuidos a procedimientos ya que se debe documentar el procedimiento estándar de operación del equipo (degasificación, limpieza, mantenimiento, etc.).

Aparatos de disolución (aplicables a STT)^{43,45,46,47,48,49}

USP/NF ha propuesto tres modelos de prueba de liberación de fármacos de parches transdérmicos y los ha designado con nombre y número para aplicarlos según las necesidades particulares de cada producto.

APARATO USP 5
Paleta sobre el disco



Características:

- Paleta estándar
- Disco de acero inoxidable
- Temperatura de prueba $32^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$.

Aplicaciones:

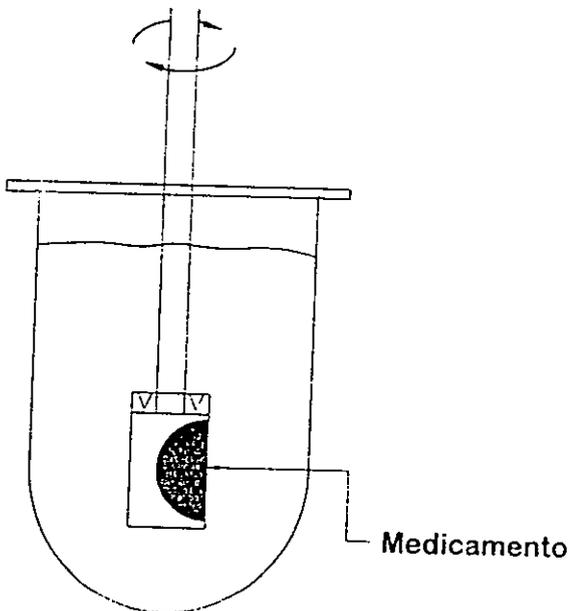
- Parches transdérmicos
- Ungüentos
- Sistemas flotadores
- Emulsiones

**Medicamento cubierto
con la Malla de Teflon**

El STT se coloca en el disco ensamblado, asegurando que la línea de liberación del fármaco quede libre y verificando que el STT se fije sobre el disco. El sistema puede ser pegado al disco aplicando un adhesivo adecuado. Secar por un minuto. Colocar el disco de tal forma que se quede en el centro del vaso con la línea de liberación del fármaco hacia arriba, remover dicha línea. Debe mantenerse una distancia de 25 ± 2 mm entre la superficie del disco y la parte inferior de la paleta.

APARATO USP 6

Cilindro rotativo



Características:

- Cilindro especial de acero inoxidable.
- Uso de un adhesivo para colocar parte de él dentro del cilindro.
- Temperatura de prueba $32^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$.

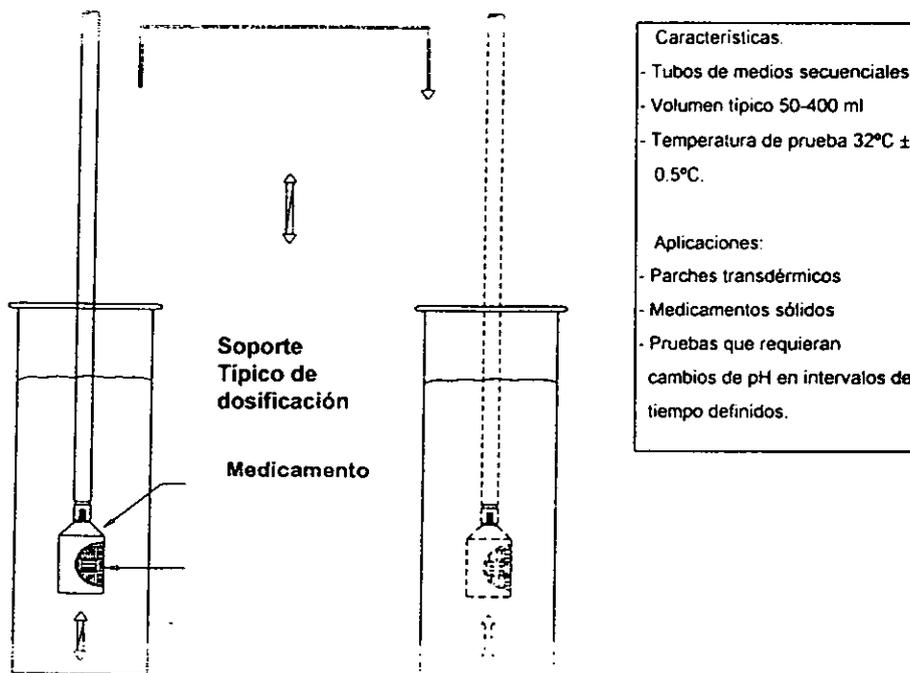
Aplicaciones:

- Parches transdérmicos

Remover la tira protectora del STT, y colocar el lado del adhesivo sobre una pieza de Cuprofán (material inerte, derivado de celulosa, con un grosor definido de $11 \pm 0.5 \mu\text{m}$) que tiene menos de un centímetro de largo sobre toda la superficie del STT. Colocar el sistema, cubierto con Cuprofán hacia abajo, sobre una superficie limpia, y aplicar un adhesivo adecuado en los bordes del Cuprofán. Pegar el dispositivo sobre el cilindro y presionar el Cuprofán. Accionar el equipo de acuerdo a las condiciones de trabajo propuestas.

APARATO USP 7

Disco reciproco



Remover la tira protectora del STT y colocarlo en una pieza de Cuprofán totalmente seca, con el lado adhesivo del STT hacia el Cuprofán, tomar los cuidados necesarios para eliminar las burbujas de aire entre el Cuprofán y la superficie de liberación del fármaco. Colocar la muestra en el centro del soporte y accionar el equipo.

Con este equipo sólo se evalúa una unidad, por lo que se recomienda evaluar otras unidades, de manera que se tengan resultados que reflejen el proceso de liberación del fármaco de un STT. Las características de operación son las siguientes: la velocidad se debe mantener cerca de 30 ciclos por minuto con una amplitud de 1.9 cm por el tiempo especificado en la monografía del producto y con el medio de disolución propuesto en la misma.

b. PRUEBAS DE ABSORCION PERCUTANEA^{45,46,49,50}

Se han propuesto algunos métodos para el estudio de la cinética de transferencia de masa a través de membranas. Estos métodos no sólo muestran algunos parámetros del proceso de absorción percutánea, sino que también permiten evaluar las características de la membrana que se ha diseñado con el fin de controlar el paso de sustancias en un STT. Aunque ningún método es oficial, en el futuro pueden alcanzar un estatus regulatorio de manera que puedan aplicarse al estudio de la absorción de principios activos de formas farmacéuticas de uso tópico (pomadas, ungüentos, cremas, geles, STT, por ejemplo), a la penetración de sustancias químicas contenidas en cosméticos o simplemente evaluar el grado de absorción de sustancias tóxicas por exposición ambiental.

En el caso particular de los STT se han realizado modificaciones a las técnicas propuestas que involucran el uso de la técnica de iontoforesis para influenciar selectivamente la transferencia de compuestos polares a través de las membranas de la piel.

Problemas únicos para pruebas de absorción percutánea con STT^{45,49,51}

1. Los métodos analíticos deben ser sensibles a bajas concentraciones. Los STT involucran una cinética de liberación controlada y generalmente conducen a concentraciones muy bajas.
2. Un estudio de absorción percutánea involucra concentraciones bajas que frecuentemente requiere de un sistema receptor conteniendo volúmenes pequeños, por ejemplo, 5-25 ml en comparación con los volúmenes de 500-1000 ml propuestos por los métodos USP para disolución, lo que resulta una dificultad adicional el volumen de alícuota tomado de la muestra durante la prueba.
3. Los aditivos de la formulación incluyen polímeros complejos que son convenientemente usados como parte del mecanismo de liberación controlada. Sin embargo, pueden formar productos de degradación que complican el análisis.
4. Los STT son formas diseñadas para liberar fármacos por largos períodos de tiempo. Este factor puede propiciar que se presenten productos de degradación, no sólo de los aditivos sino del mismo principio activo.

5. El tiempo requerido para el estudio de absorción percutánea generalmente es largo, se requiere de intervalos de tiempo que pueden extenderse en días, semanas, o meses. En consecuencia estos métodos pueden volverse complicados para realizarse en el laboratorio.

Por estas razones, las técnicas *in vitro* para medir las absorción percutánea de STT invariablemente requieren del uso del HPLC por el tamaño de volúmenes de alícuotas que pueden tomarse de la muestra y por la habilidad que presenta dicho método para separar y caracterizar los productos de degradación. Por otro lado, debido al tiempo que se requiere para la prueba de absorción percutánea, es recomendable la automatización de los equipos que disminuya el trabajo en el laboratorio⁵².

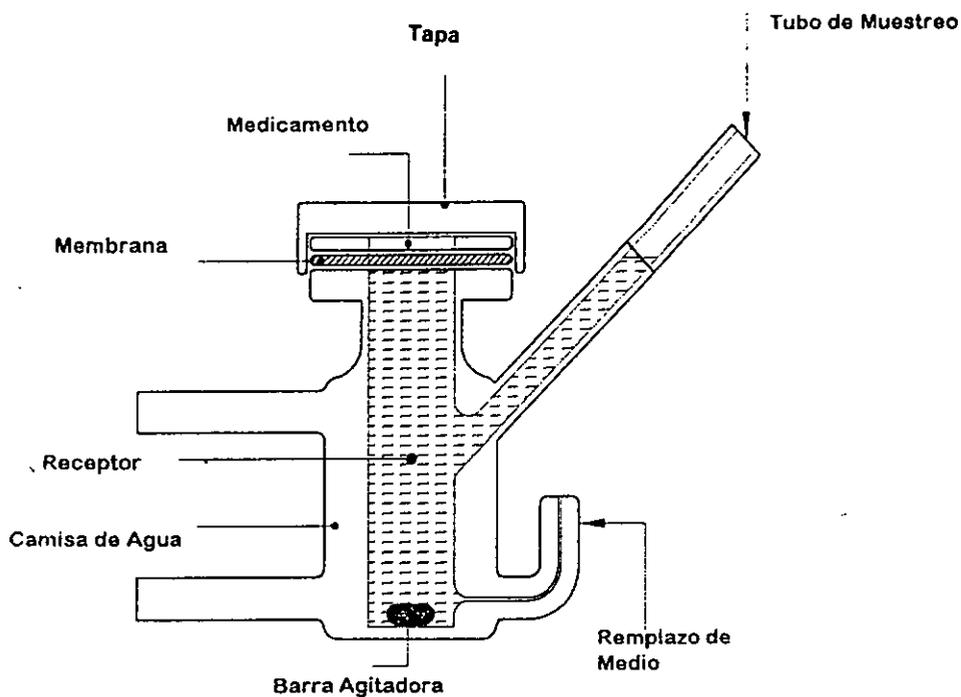
Variables involucradas en la prueba de absorción percutánea^{45,51,53}

Entre las variables involucradas en esta prueba se consideran las siguientes:

- Características de la membrana
- La mezcla homogénea de los fluidos donador y/o receptor
- La difusión del fármaco en el lado receptor de la membrana
- Las modificaciones de hidratación de la membrana
- Efectos de solubilización en la determinación del coeficiente de partición
- La naturaleza química de los componentes del sistema
- La toma de la alícuota de la muestra
- Las diferencias de temperatura en el sistema

ABSORCION INTRADERMICA

Técnica de celda vertical (Franz)

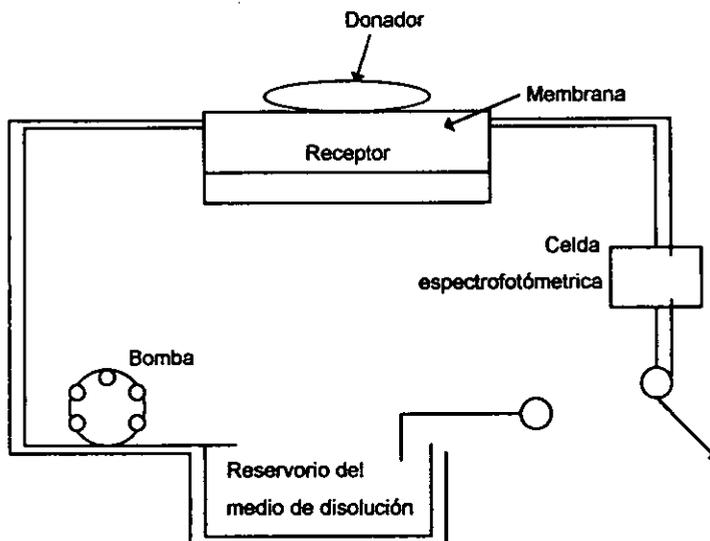


La celda de Franz fue desarrollada para simular, en teoría, la absorción in vivo debido a que la dosis inicial es finita y es comparable a la concentración clínica usada por centímetro cuadrado, la parte donadora de fármaco de la membrana no debe ser hidratada.

Este dispositivo es útil para estudios de parches, fármacos que se absorban a través de la piel y pruebas que pueden prolongarse.

Dependiendo de cada estudio en particular pueden existen variaciones en el volumen, en la zona de la membrana y la composición de los medios^{45,46,52}.

ABSORCION INTRADERMICA
Técnica de celda de flujo continuo



La celda de flujo continuo está diseñada para mantener un flujo constante o intermitente del medio receptor y puede ser dispuesto con la dosis finita o infinita de la parte donadora de fármaco.

Esta celda presenta el problema de no poder predecir la homogeneidad del fluido receptor, lo cual causa variaciones en la difusión del fármaco en la capas próximas de la piel o membrana y afectan adversamente la repetibilidad de las alícuotas tomadas para el análisis de la muestra^{45,46}.

4.3.2. Pruebas "in vivo"⁴¹

Se han usado varios bioensayos para medir la absorción percutánea, incluyendo respuestas locales de vasos sanguíneos como son vasoconstricción y eritemas. Las dificultades que presentan estas técnicas se incrementa continuamente y la aplicación de métodos físicos tales como el rayo láser (en un análisis sensitivo a los cambios en la perfusión de sangre en la piel) puede usarse en la cuantificación de absorción de un fármaco.

Otros métodos "in vivo" involucran el análisis de dosis remanentes en la piel. Sistemas adicionados con elementos radioactivos se aplican sobre la piel y la reducción en radioactividad se monitorea con un detector externo.

Otra determinación de concentraciones de fármaco en la piel se realiza mediante técnica de biopsia. Después de la biopsia, la muestra es separada dentro de las estructuras de la piel y el análisis de la concentración de fármaco en cada una de estas estructuras genera perfiles de concentración del fármaco a través de la piel.

4.4 EL FUTURO DE LOS STT

En la actualidad existen varios trabajos de investigación y desarrollo de STT; estos trabajos, pueden clasificarse de la siguiente manera:

1. Trabajos de investigación que proponen fármacos como nuevos candidatos para el diseño de STT. Este tipo de trabajos se ha incrementado notablemente, ya que se han propuesto una gran variedad de fármacos pertenecientes a varios grupos terapéuticos, entre los que podemos mencionar los siguientes^{39,42,54,55,56,57}:

- Hormonas, (p.e. Estradiol, progesterona, insulina)
- Analgésicos (p. e. Ketorolaco, ibuprofeno, flurbiprofén)
- Cardiovasculares (p.e., 5-Mononitrato de Isosorbide, nicardipina, propanolol, arginina-vasopresina)
- Fármacos para el tratamiento del asma (p.e. Ketotifeno, clebuterol)
- Antihistamínicos (p.e. Clorhidrato de bormhexina)
- Anestésicos (p.e. Clorhidrato de procaína)

2. Trabajos enfocados primordialmente al estudio de compatibilidad de ciertos mejoradores de la permeación de fármacos que se proponen en el diseño de un STT.

Debido a la gran variedad que existe de este tipo de sustancias, las propuestas también han sido abundantes, sobretodo las que se hacen para demostrar que ciertas sustancias presentan mayores ventajas en el diseño de esta forma farmacéutica. Los mejoradores de la permeación que se eligen con mayor frecuencia son^{58,59,60}:

- Surfactantes: Laurilsulfato de sodio
- Alcoholes: Etanol
- Polioles: Polietilenglicol y propilenglicol
- Ácidos grasos: Ácido oleico

Así mismo, varios estudios demuestran que con el uso de más de una de estas sustancias en el diseño de STT se logra un sinergismo que permite acelerar la penetración de fármacos en menos tiempo y tiene como resultado disminuir los efectos adversos.

3. Trabajos que tienen como objetivo probar algunos polímeros como materiales en la elaboración de STT^{61,62,63,64,65}.

El número de trabajos que se han realizado con este fin es muy amplio, ya que la estructura de los STT está formada básicamente por componentes de origen polimérico (membranas, matrices, adhesivos, etc.).

Se ha propuesto el uso de biopolímeros que debido a sus características particulares permiten que el contacto con la piel proporcione condiciones más favorables, de tal manera que las reacciones de sensibilización y/o irritación disminuyan; por otro lado, se busca que dichas sustancias tengan y mantengan su integridad química para que actúen con mayor eficacia en el papel de aditivos que les corresponde dentro de un STT^{65,66}.

CAPITULO 5

CONCLUSIONES

5. CONCLUSIONES

En resumen podemos definir que un STT es una forma farmacéutica de aplicación sobre piel que permite el aporte percutáneo controlado de principios activos para tratamientos sistémicos.

Esta forma farmacéutica, oportunamente perfeccionada, se aproxima bastante al sistema terapéutico ideal: liberación del principio activo controlada por el sistema, así como regulación simple de la duración del tratamiento por simple adherencia y retirada.

A la aplicación de esta nueva tecnología se opone el hecho de que son pocos los fármacos que penetran en la piel con suficiente facilidad y rapidez.

Los sistemas tienen la apariencia de un emplastro redondo adhesivo de un tamaño definido (la mayoría tienen una superficie menor o igual a 25 cm²). Sin embargo los STT están compuestos por varios estratos, de fuera a dentro constan de una lámina de recubrimiento impermeable, un reservorio de principio activo, una capa adhesiva, una lámina desprendible que protege al sistema hasta su empleo.

Por otro lado, la piel humana presenta notables diferencias de permeabilidad según las regiones corporales. Los STT deben adherirse, en el lugar previsto para cada preparado sobre una zona de piel sana, seca y de ser posible poco vellosa. Después de desprender cuidadosamente la lámina, se aplica el STT en la región corporal elegida y se presiona con la palma de la mano. Debe evitarse el contacto con la capa adhesiva durante la manipulación para no disminuir su fuerza adhesiva ni transportar fármaco con los dedos.

La piel representa uno de los factores más importantes a considerar, ya que debido a su naturaleza existen parámetros que necesitan observarse para el diseño de un STT, éstos pueden ser la hidratación de la piel, la edad, el sexo y la raza del paciente.

En lo que se refiere a la tecnología que se involucra en el diseño de esta forma farmacéutica, podemos mencionar que básicamente se trata de dispositivos en los cuales existen ciertas diferencias que pueden expresarse en función del control de la liberación de fármacos. Primordialmente la diferencia consiste en el uso de membranas o matrices poliméricas.

En los sistemas con membranas el control de la difusión del fármaco desde el reservorio hasta la piel, está en función de la membrana. Estos dispositivos presentan la ventaja de seguir una cinética de orden cero. En cambio, los sistemas de matriz no tienen el control total de la liberación del fármaco en la matriz, por lo tanto estos sistemas no siguen la misma cinética.

Otra diferencia consiste en la colocación de la capa adhesiva: bien puede recubrir la parte inferior de todo el sistema y producir adherencia total del sistema a la piel, o bien la matriz que contiene el principio activo puede fijarse a la piel mediante una lámina de recubrimiento

sobresaliente con una capa circular del adhesivo. Tales sistemas son desproporcionadamente grandes en relación con la superficie de difusión activa.

En los sistemas que se adhieren en toda la superficie, la capa del adhesivo puede ir provista de una dosis inicial de fármaco para evitar la insaturación rápida del efecto.

En cuanto a los criterios básicos para la evaluación de un STT, se observaron muchas similitudes con la forma de evaluar otras formas farmacéuticas más conocidas; sin embargo, en forma especial se mencionan pruebas que permiten conocer la liberación del fármaco del sistema, entre ellas se encuentran: las pruebas de disolución y las propuestas para estudios de absorción percutánea.

Aunque sólo la prueba de disolución es actualmente oficial, los equipos que se proponen para este fin no son del todo comunes, por el contrario en la mayoría de los modelos propuestos deben realizarse algunas adaptaciones a los equipos que se usan con frecuencia (en el caso del dispositivo de paleta sobre disco y el de cilindro rotatorio), no así en el disco recíproco que por su diseño sí representa un gasto adicional para el Laboratorio Farmacéutico.

En referencia a las pruebas de absorción percutánea, los dispositivos propuestos se han mejorado con el tiempo, de tal manera que en algunos casos la mejor opción es automatizar la prueba para obtener mejores resultados, evitando además tiempos excesivos.

Por último, en la actualidad se comercializan los STT que contienen nitroglicerina, estradiol, trinitrato de glicerilo, algunos de ellos con varias presentaciones al público con el fin de adecuarse a los tratamientos clínicos⁶⁷. El estudio de esta forma farmacéutica no se ha estancado, por el contrario existen propuestas con innumerables fármacos como candidatos para el diseño de STT y quizás en el futuro se comercialicen con gran éxito.

Con el desarrollo de nuevas formas farmacéuticas, como en el caso de STT, la necesidad de emplear nueva tecnología implica que la participación del personal químico-farmacéutico se considere cada día más, por lo que es primordial la capacitación y actualización para que desempeñe su trabajo, tome decisiones y resuelva problemas; de esta manera las empresas se benefician pero también impulsan el desarrollo profesional que permitirá alcanzar metas de calidad, productividad y prosperidad económica que son los objetivos más deseados para cualquier empresa. Este tipo de acciones refleja el compromiso social del QFB y demuestran que su desempeño es importante en cualquier etapa de producción de un medicamento.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

BIBLIOGRAFIA

1. Ansel Howard C., Ph. D. **Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems**. 5a. ed., Lea & Febiger, U.S.A., p.p. 307-320 (1990)
2. Heilmann Klaus. **Therapeutic Systems, Pattern-Specific Drug Delivery: Concept and Development**. George Thieme Publishers Stuttgart. Alemania, p.p. 29-41 (1978)
3. Roman, Fernando D. **Inovación y Desarrollo Farmacéutico**. Asociación Farmacéutica Mexicana, A. C., México, p.p. 118-143 (1990)
4. Sánchez Hernández, Miguel G. **Desarrollo y Validación de la Metodología Analítica por CLAR para la Cuantificación de Benzocaina, Cafeína Feniramina y Piridoxina, en Microesferas de Liberación Controlada**. Tesis UNAM, México D.F. p.p. 25-30 (1992)
5. Chien Yie W. **Novel Drug Delivery Systems**. 2a ed., Marcel Bekker, U.S.A., p.p 301-314 (1992)
6. Won Jun H. **Las funciones de los sistemas de liberación de fármacos en la farmacoterapéutica**. Pharmaceutical Technology (en español). Vol. 1, No. 1, p.p.15-19 (1997)
7. **El Farmacéutico**. Ediciones PLM, México D.F. (1996)
8. Stewart Wm. D., Danto Julius L., Maddin Stuart. **Dermatología**. 2a. edición. Interamericana. México, p.p. 2-19 (1970)
9. Domonkos Anthony N., Armol Harry L., Odom Richard B. **Tratado de Dermatología**. 3a edición Salvat editores. Barcelona España, p.p. 1-13 (1985)
10. Banker Gilbert S., Rhodes Christopher T. **Modern Pharmaceutics**. 3a. ed., Marcel Dekker, Inc. New York, USA. pp 239-289 (1996)

11. Walters Kenneth A. **Percutaneous absorption and transdermal therapy**. Pharmaceutical Technology. 3(10), p.p.30-42 (1986)
12. Gomez Orbaneja José. **Dermatología**. 1a.edición. Editorial Aguilar. España, p.p. 11-14 (1972)
13. Tarizzo V., Gruneiro E., Albonico S.M. **Transdermal therapeutic systems II. Role of skin in drug absorption**. Instituto Nacional de Farmacología y Bromatología. Buenos Aires, Argentina. Acta Farm. Bonaerense. 5(2), p.p. 79-86 (1986)
14. Weichers, J.W. **The barrier function of the skin in relation to percutaneous absorption of drugs**. Pharm. Weekbl. Sci. England. 11(6), p.p. 185-198 (1989)
15. Hadgraft Jonathan and Guy Richard H. **Transdermal Drug Delivery Developmental Issues and Research Initiatives**. Drug and The Pharmaceutical Sciences. Marcel Dekker. New York, USA, p.p. 59-77, 247-248 (1989)
16. Pfister William R. and Hsieh Dean S.T. **Permeation Enhancers Compatible with Transdermal Drug Delivery Systems. Part I: Selection and Formulation Considerations**. Pharmaceutical Technology. p.p. 133-136 (1990)
17. Hernández Luis Francisco. **Apuntes de Toxicología**. Facultad de Química, UNAM (1994)
18. Chang Raymond. **Físicoquímica con aplicaciones a sistemas biológicos**. Compañía Editorial Continental. México, p.p. 113-120, 273-275 (1987)
19. Jung C. Helgi, Fuentes N. Inés y Rodríguez A. Margarita. **Manual de Prácticas de Laboratorio de Biofarmacia**. Facultad de Química, UNAM. p.p. 9-11, 26-28 (1993)
20. Bondi Joseph V., Loper Alice E, Cohen Edward M. **pH medicated drug delivery system**. Eur. Pat. Appl. EP 197,504 (1986)
21. Maximiliano López Adrián. **Síntesis de bioprecursores potenciales del Febendazol y Oxfendazol**. Tesis UNAM, México D.F. p.p. 13 (1997)

22. Ziegenmeyer, Jochen. **Transdermal application of drugs. Part I.** Pharm. Ztg. Langenfeld, Fed. Rep. Ger., 134 (18), p.p. 9-15 (1989)
23. Chien Yie W. **Development of transdermal drug delivery systems.** Drug Development and Industrial Pharmacy. 13(4&5), 589-651 (1987)
24. Robinson Joseph R., Lee Vincent H.L. **Controlled drug delivery fundamentals and applications.** 2a. ed., Marcel Dekker Inc. New York, USA. p.p. 532-538 (1987)
25. Shibata Keisuke, Ito Yuusuke, Otsuka Saburo. **Percutaneous absorption of drugs.** Ger. Offen. DE 3,911,699 (1989)
26. Pfister William R., Woodard John T. and Grigoras Stelian. **Developing drug-compatible adhesives for transdermal drug delivery devices.** Pharmaceutical Technology. p.p. 42-58 (1992)
27. Porter Marck C. **Handbook of industrial membrane technology.** Noyes publications. New Jersey, USA. p.p. 2 (1990)
28. Aïache J.M. **Biofarmacia.** 2a edición. El Manual Moderno. México p.p. 177-185 (1983)
29. Phenomenex. **Chromatography Catalogue.** C.A. USA p.p. 325 (1998/1999)
30. Spencer Thomas S., Smith Scott E., Conjeevaram Seshadri. **Adhesive Interactions between polymers and skin in transdermal delivery systems.** Polym. Mater. Sci. Eng. p.p. 337-339 (1990)
31. Pfister William R. and Hsieh Dean S.T. **Permeation Enhancers Compatible with Transdermal Drug Delivery Systems. Part II: System Design Considerations.** Pharmaceutical Technology. p.p. 54-60 (1990)
32. Pine Stanley H., Hendrickson James B. **Química orgánica.** 4a. edición. McGraw-Hill, p.p. 980-1009 (1988)
33. Del Río G. Ma. Eugenia, Cruz R. Rodolfo, Garduño R. José A., Hernández B. Efrén. **Estudios de liberación transdérmica para tres fármacos de un sistema iontoforético.** XXVIII Congreso

- Nacional de Ciencias Farmacéuticas. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas. p.p.75 (1995)
34. Nanda A. and Khar R.K. **Enhancement of percutaneous absorption of propranolol hydrochloride by iontophoresis**. Drug Development and Industrial Pharmacy. Vol. 20, No. 19, p.p. 3033 (1994)
35. Chu D.L., Chion H.J., and Wong D.P. **Characterization of transdermal delivery of nefopam hydrochloride under iontophoresis**. Drug Development and Industrial Pharmacy Vol. 20, No. 18 p.p. 2775 (1994)
36. Lelawongs Parichat, Liu Jue-Chen, Siddiqui Ovais and Chien Yie W. **Transdermal iontophoretic delivery of arginine-vasopressin (I): Physicochemical considerations**. International Journal of Pharmaceutics. p.p. 13-22, No.56 (1989)
37. Chen L.H. and Chien Y.W. **Development of a skin permeation cell to simulate clinical study of iontophoretic transdermal delivery**. Drug Development and Industrial Pharmacy. p.p. 935-945 20(6), (1994)
38. FEUM, 6a. edición, México, p.p. 125, 163, 182-183 (1994)
39. Krishna R. and Pandit J.K. **Transdermal delivery of propranolol**. Drug Development and Industrial Pharmacy. Vol. 20, No. 15, p.p. 2459 (1994)
40. USP 23, USA p.p.1793-1798 (1995)
41. Cejudo Uribe Blanca L., Garzón Serra Ma. de Lourdes. **Control biológico para productos farmacéuticos**. Depto. Sistemas biológicos. División de C.B.S. UAM Xochimilco, p.p. 43-45 (1993)
42. Burt E.E. and Ray A.H. **In vitro and in vivo percutaneous absorption studies of ketotifen patches**. Drug Development and Industrial Pharmacy. Vol.20, No. 19, p.p. 2965 (1994)
43. **Curso de buenas prácticas de laboratorio en espectroscopia UV-Vis y disolución**. CANITEC. p.p. 1-10 (1997)

44. Thassu Deepak and Vyas S.P. **Controlled transdermal mucolytic delivery system**. Drug Development and Industrial Pharmacy. Vol. 17. No.4, p.p. 561-576 (1991)
45. Hanson, William A. **Handbook of dissolution testing**. Aster Publishing Corporation. USA p.p. 53-66 (1991)
46. Hanson Wm. A. **State of the art in dissolution testing of transdermal dosage forms**. Pharmaceutical sciences group. USA, p.p. 1-14 (1989)
47. **USP 23- NF**, fifth supplement, p.p. 3425-3426, (1996)
48. Shah Vinod P., Tymes Nortin W., and Skelly Jerome P. **In vitro release profiles of clonidine transdermal therapeutic systems and scopolamine transdermal patches**. Pharmaceutical Research, Vol. 6, No. 4, p.p. 346-351 (1989)
49. Mazzo David J., Fong Eva K. F., Biffar Stephen E. **A comparasion of test methods for determining in vitro drug release form transdermal delivery dosage forms**. J. Pharm. Biomed. Anal. 4(5), p.p. 601-607 (1986)
50. Bronaugh Robert L., Stewart Raymond F., Simon Morton. **Methods for in vitro percutaneous absorption studies VII: Use of excised human skin**. Journal of Pharmaceutical Sciences. Vol.75, No. 11 (1986)
51. Yu Diana, Sanders Lynda M., Marvin Martha J., Ling Teck. **Percutaneous absorption of nicardipine and ketorolac In rhesus monkeys**. Pharmaceutical Research. Vol. 5. No. 7, p.p. 457-462 (1988)
52. Delgado M.I., Cucala J., Obach R. **Validation of an automated sampling system with Franz Diffusion cells**. Drug Development and Industrial Pharmacy. Vol. 20. No. 14, p.p. 2267 (1994)
53. Hadgraft Jonathan and Ridout Geoffrey. **Development of model membranes for percutaneous absorption measurements. 1. Isopropyl myristate**. International Journal of Pharmaceutics. Vol. 39, p.p. 149-156 (1987)

54. Trehan Anupan and Ali Asgar. **Recent approaches in insulin delivery.** Drug Development and Industrial Pharmacy. Vol. 24, No. 7, p.p. 589-597 (1998)
55. Góperich A. and Lee G. **A note on the transdermal delivery of Clenbuteron.** Drug Development and Industrial Pharmacy. Vol 18, No. 20, p.p. 1137 (1992)
56. Verma P.R.P. and Murthy T.E.G.K. **Transdermal Flurbiprofen delivery using HPMC matrices: Design, in vitro and in vivo evaluation.** Drug Development and Industrial Pharmacy. Vol. 23, No. 17, p.p. 633-638 (1997)
57. Arra G.S., Aratla S., and Krishna D.R. **Transdermal delivery of Isosorbide 5-Mononitrate from a new membrana reservoir and matrix-type patches.** Development and Industrial Pharmacy. Vol. 24, No. 3, p.p. 489-492 (1998)
58. Faucher J.A. and Goddard E.D. **Interaction of keratinous substrates with sodium lauryl sulfate: II. permeation through stratum corneum.** J. Soc. Cosmet. Chem. Vol. 29, p.p. 339-352 (1978)
59. Sasaki H., Kojima M., Nakamura J., Shibasaki J. **Enhancing effect of combining two pyrrolidone vehicles on transdermal drug delivery.** J. Pharm. Pharmacol. Vol. 42, p.p. 196-199 (1989)
60. Tojo K., Chiang C.C., Chien Y.W. and Huang Y.C. **Development of transdermal delivery system for hidromorphone effect of enhancers.** Proceed. Intern Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. Vol. 15, p.p.412-413 (1988). Controlled Release Society, Inc.
61. Wagner Ódón. **Development of a new silicon-based transdermal system. I. Study of silicone elastomers and effect of liquid ingredients.** Development and Industrial Pharmacy. Vol. 24, No. 3, p.p. 243-252 (1998)
62. Rao Rama R. and Diwan P.V. **Formulation and In vitro evaluation of polymeric films of Diltiazem hydrochloride and Indomethacin for transdermal administration.** Development and Industrial Pharmacy. Vol. 24, No. 4, p.p. 327-336 (1998)

-
63. Jain Rajeev, Shah N., Malick A. W. and Rhodes Christopher T. **Controlled drug delivery by biodegradable poly (Ester) devices: Different preparative approaches.** Development and Industrial Pharmacy. Vol. 24, No. 8, p.p. 703-727 (1998)
64. Boddé H.E., Van Aalten A.C. and Junginger H.E. **Hydrogel patches for transdermal drug delivery; In-vivo water exchange and skin compatibility.** J. Pharm. Pharmacol. Vol. 41, p.p. 152-155 (1988)
65. Weile Y. and Ping L. **HPLC of biopolymers, pharmaceuticals, and natural products.** Journal of Chromatographic Science. Vol. 27, p.p.626-652 (1989)
66. Ahuja A., Khar Roop K., and Ali Javed. **Mucoadhesive drug delivery systems.** Development and Industrial Pharmacy. Vol. 23, No. 5, p.p. 489-515 (1997)
67. PLM. **Diccionario de especialidades Farmacéuticas.** Edición 43, Ediciones PLM, p.p. 114, 118, 129 (1997)