



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA

**”ESTUDIO COMPARATIVO DE DIFERENTES PARCHES TRANSDÉRMICOS
COMERCIALES CONTENIENDO NICOTINA EMPLEANDO PRUEBAS DE LIBERACIÓN Y
CONTROL DE CALIDAD”**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

PRESENTAN

CARLOS ALBERTO CASTILLO HERNÁNDEZ

SANDRA YURIDIA MENESES PÉREZ

TUTORA

HELGI HELENE JUNG COOK



MÉXICO, D.F. MAYO

AÑO 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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: INÉS FUENTES NORIEGA

VOCAL: HELGI HELENE JUNG COOK

SECRETARIO: JUAN MANUEL RODRÍGUEZ

1er. SUPLENTE: KENNETH RUBIO CARRASCO

2° SUPLENTE: MARÍA DE LOURDES BEATRIZ MAYET CRUZ

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

LABORATORIO DE BIOFARMACIA.

DEPARTAMENTO DE FARMACIA, EDIFICIO "E".

FACULTAD DE QUÍMICA.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.

ASESOR DEL TEMA: DRA. HELGI HELENE JUNG COOK

FIRMA

SUPERVISOR TÉCNICO: M. EN C. MARÍA DE LOURDES BEATRIZ MAYET CRUZ

FIRMA

SUSTENTANTES: CARLOS ALBERTO CASTILLO HERNÁNDEZ

FIRMA

SANDRA YURIDIA MENESES PÉREZ

FIRMA

ÍNDICE.

1.0. INTRODUCCIÓN	1
2.0. OBJETIVOS	2
3.0. GENERALIDADES.	3
3.1 TABAQUISMO.....	3
3.1.1. ENFERMEDADES DEL TABAQUISMO	4
3.1.2. TRATAMIENTOS PARA DEJAR DE FUMAR.....	6
3.1.3. USO DE NICOTINA PARA EL TRATAMIENTO DE TABAQUISMO	7
3.2. LA PIEL.	8
3.2.1. LA VÍA TRANSDÉRMICA.....	9
3.3. PARCHES TRANSDÉRMICOS	11
3.3.1. TIPO DE SISTEMAS TRANSDÉRMICOS	13
3.3.2 TIPOS DE PARCHES	15
3.3.3 EFECTOS ADVERSOS DE LOS PARCHES TRANSDÉRMICOS.....	16
3.4. NICOTINA.....	17
3.4.1. ESTRUCTURA DE LA NICOTINA.....	17
3.4.2. PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS DE LA NICOTINA	17
3.4.3. ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA	18
3.4.4. FARMACOCINETICA.....	19
3.4.5. REACCIONES ADVERSAS	21
3.5. PARCHES DE NICOTINA.....	22
3.5.1. PRESENTACIONES DE PARCHES COMERCIALES DE NICOTINA EN EL MERCADO NACIONAL.....	23
3.5.2. PRESENTACIONES COMERCIALES EN LA PÁGINA VADEMÉCUM	23
3.6. POSOLOGÍA DE LAS PRESENTACIONES CONTENIENDO NICOTINA.....	25
3.7. PARCHES TRANSDÉRMICOS DE NICOTINA UTILIZADOS.....	27
3.8. LIBERACIÓN DE FÁRMACOS A PARTIR DE SISTEMAS TERAPÉUTICOS.....	29
3.8.1 APARATO 5 (MÉTODO PALETA SOBRE DE DISCO.....	29
3.8.2. APARATO 6 (CILINDROS).....	30
3.8.3 APARATO 7 (SOPORTE OSCILANTE).....	31
3.9. PERFILES DE DISOLUCIÓN.....	32
3.9.1 MODELOS DE DISOLUCIÓN	33
3.9.2 SOFTWARE UTILIZADO: DDSOLVER.	38

4.0. PARTE EXPERIMENTAL.	42
4.1. PRODUCTOS BAJO ESTUDIO	42
4.2. PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD	42
4.2.1. REACTIVOS	42
4.2.2. EQUIPOS, INSTRUMENTOS Y MATERIALES	43
4.3. PRUEBAS NO FARMACOPÉICAS	44
4.3.1. ESPESOR	44
4.3.2. PESO PROMEDIO	44
4.3.3. RESISTENCIA AL PLEGADO	44
4.3.4. PLANITUD	44
4.3.5. ABSORCIÓN DE HUMEDAD	45
4.3.6. CONTENIDO DE HUMEDAD	45
4.4. PRUEBAS FARMACOPEICAS	45
4.4.1. VALORACIÓN POR MÉTODO HPLC	45
4.4.1.2. PREPARACIÓN DE SOLUCIONES	45
4.4.1.3. PREPARACIÓN DE LA MUESTRA	46
4.4.1.4. CONDICIONES CROMATOGRÁFICAS	46
4.4.2. IDENTIFICACIÓN	47
4.4.3. PERFIL DE LIBERACIÓN DE NICOTINA EN AGUA DESTILADA	47
4.4.3.1. METODO ANALITICO PARA PERFIL DE LIBERACION DE NICOTINA EN AGUA DESTILADA	47
4.4.3.1.1. PREPARACIÓN DE LA CURVA PATRON	47
4.4.3.2. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO	48
4.4.3.2.1. LINEALIDAD	48
4.4.3.2.2. PRECISIÓN Y EXACTITUD	48
4.4.3.2.3. REPRODUCIBILIDAD	48
4.4.3.2.4. ESTABILIDAD	49
4.4.3.2.5. INFLUENCIA DEL FILTRO	49
4.4.3.3. ESTUDIO DE PERFILES DE LIBERACIÓN	49
4.4.3.3.1. CONDICIONES DE LA PRUEBA DE LIBERACIÓN	50
4.4.3.3.4. CINÉTICA DE LIBERACIÓN	50
5.0 RESULTADOS Y ANALISIS	51
5.1. PRUEBAS NO FARMACOPEICAS	51
5.1.1. DESCRIPCIÓN DE LOS PARCHES EMPLEADOS	51

5.1.2. PESO PROMEDIO	52
5.1.3. ESPESOR.....	52
5.1.4. PLANITUD.....	54
5.1.5. CONTENIDO DE HUMEDAD	55
5.1.6. ABSORCIÓN DE HUMEDAD	56
5.1.7. RESISTENCIA AL PLEGADO	57
5.2. PRUEBAS FARMACOPÉICAS	57
5.2.1. CONTENIDO DE NICOTINA POR HPLC	57
5.2.2. PERFIL DE LIBERACIÓN DE NICOTINA EN AGUA DESTILADA	59
5.2.2.1. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA LA PRUEBA DE LIBERACIÓN	59
5.2.2.1.1. LINEALIDAD	59
5.2.2.1.2. PRECISIÓN Y EXACTITUD	59
5.2.2.1.3. REPRODUCIBILIDAD	60
5.2.2.1.4. INFLUENCIA DEL FILTRO.....	62
5.2.2.1.5. ESTABILIDAD	62
5.2.2.2. ESTUDIO DE PERFILES DE LIBERACIÓN	63
5.2.2.3. FACTOR DE SIMILITUD (F2) ENTRE LOS PRODUCTOS DE PRUEBA Y EL DE REFERENCIA	64
5.2.2.4. CINÉTICA DE LIBERACIÓN	65
6.0. CONCLUSIONES.....	71
7.0. BIBLIOGRAFÍA	72

1.0. INTRODUCCIÓN.

La Norma Oficial Mexicana NOM 177-SSA1-2013, hace referencia a la prueba de perfiles de disolución y estudios de bioequivalencia de formas farmacéuticas sólidas y semisólidas, pero al igual que la FEUM, no hace mención de los sistemas de liberación transdérmica por lo que se considera de suma importancia proponer una serie de pruebas fisicoquímicas como guía para evaluar la calidad de los sistemas transdérmicos y como antecedente a las pruebas en vivo, ya que solo los sistemas transdérmicos son mencionados en la USP y la Farmacopea Británica.

Los parches transdérmicos de acción sistémica son formas farmacéuticas flexibles, de tamaño variable, que contienen uno o varios principios activos. Están diseñados para su aplicación sobre la piel, para liberar y difundir el fármaco a la circulación general a velocidad constante. Esta forma farmacéutica se ha desarrollado para mejorar la eficacia clínica del fármaco e incrementar el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente.

Para asegurar la eficacia y seguridad, el fármaco deberá ser liberado a través de la piel a una velocidad adecuada y no debe ser irritante o sensibilizar la piel. De igual forma los excipientes no deben tener efectos adversos sobre la piel o y los disolventes no deben interaccionar con el principio activo.

En este tipo de presentación farmacéutica, el fármaco se puede incluir en diferentes sistemas, los cuales se clasifican en: sistemas de depósito o reservorio en el que el sistema liberador es una membrana, sistemas matriciales en los que el principio activo se encuentra incluido en una matriz a través de la cual difunde hacia la piel y sistemas mixtos que contienen reservorio de principio activo y matriz de difusión

Intentando proporcionar una orientación sobre los requisitos de calidad para la descripción, el desarrollo, la fabricación, la caracterización y la adhesión de los diferentes sistemas transdérmicos, así como la liberación del fármaco y su penetración en la piel es que se llevó a cabo el presente trabajo, cuyos objetivos fueron;



2.0. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Implementar pruebas Farmacopéicas y No Farmacopéicas para evaluar la calidad de productos transdérmicos conteniendo nicotina como principio activo.

OBJETIVOS PARTICULARES:

- Determinar si las pruebas no Farmacopéicas brindan información importante en diferentes productos conteniendo nicotina.
- Validar el método analítico para la cuantificación de Nicotina en agua destilada.
- Evaluar el perfil de liberación de nicotina empleando agua destilada como medio de liberación.
- Establecer la cinética de liberación de los productos bajo estudio.



3.0. GENERALIDADES.

3.1 TABAQUISMO. (2, 4, 5)

El poder adictivo del tabaco se debe principalmente a la nicotina, componente que actúa sobre el sistema nervioso central. El fumador sufre dependencia física y psicológica que genera un síndrome de abstinencia, denominado tabaquismo.

El tabaquismo es una enfermedad crónica sistémica perteneciente al grupo de las adicciones y se encuentra catalogada en el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales *DSM-IV* de la *American Psychiatric Association*.

Actualmente considerada como la causa principal de enfermedad y mortalidad evitable a nivel mundial, por ser una enfermedad adictiva crónica con posibilidades de tratamiento.

El tabaquismo provoca 5 millones de muertes por año, está previsto que se dupliquen entre 2010 y 2020 de 5 a 10 millones anuales. El tabaco ocasiona un 8.8% de las muertes mundiales y un 4.2% de los casos de invalidez. En México se estima que 122 personas mueren diariamente por causas asociadas al tabaco.

Actualmente la forma de consumo más habitual es la inhalación de los productos de combustión del tabaco. Se han reconocido cerca de 5.000 compuestos químicos en las distintas fases (gaseosa, sólida o de partículas) del humo del tabaco. El estímulo gratificante inicial va seguido de depresión y fatiga, lo que lleva al adicto a administrarse más nicotina, tanto para obtener los efectos deseados, tales como placer o mejora del rendimiento, como para evitar el síndrome de abstinencia que se caracteriza por ira, ansiedad, necesidad de consumo, dificultad para concentrarse, hambre, impaciencia e intranquilidad.

La depresión del ánimo se relaciona con la dependencia a la nicotina, pero hasta ahora no se sabe si la depresión predispone al sujeto a volverse fumador o si la patología se genera durante la dependencia a la nicotina. La depresión generalmente se incrementa durante la abstinencia, por lo cual se cita como causa de recaída.



El término aconsejado por la OMS para designar a todos los componentes del tabaco es; *ingredientes*, mientras que el termino *emisiones* se deberá referir a lo que capte el fumador, por último el termino *exposición* será la parte de las *emisiones* que realmente absorbe el fumador.

Los principales componentes del humo son la nicotina, alcaloides carcinógenos, el monóxido de carbono y sustancias tóxicas e irritantes, que actúan directamente sobre las mucosas, absorbiéndose por la sangre o disolviéndose en la saliva. El monóxido de carbono, es el principal responsable de la poliglobulia en fumadores, la cual se reconoce por un trastorno sutil en la capacidad para reaccionar o concentrarse.

La corticosterona, hormona producida por la tensión nerviosa, reduce los efectos de la nicotina, por lo tanto cuando los fumadores habituales están bajo presión necesitan consumir mayor cantidad de la sustancia para lograr el mismo efecto, aumentando con esto la tolerancia.

3.1.1. ENFERMEDADES DEL TABAQUISMO. (2, 4, 5)

Cardiovasculares: El consumo de cigarrillos es uno de los principales factores de riesgo de cardiopatía coronaria, se ha comprobado que el tabaco origina aterosclerosis de las arterias cerebrales, provoca un riesgo entre 2 y 3 veces superior a sufrir trastornos oclusivos y entre 4 y 5 veces para trastornos hemorrágicos.

Carcinogénesis: La mayoría de estos cánceres están relacionados con el tabaco; el de la cavidad oral 93%, el pulmonar 85%, el cáncer laríngeo 82%, el esofágico 80%, el cáncer en cuello uterino 30% y las leucemias en 14%. Esto es consecuencia de los más de 50 cancerígenos potenciales que se inhalan dentro del contenido del humo del tabaco, los hidrocarburos policíclicos, los alquitranes, nitrosaminas, cadmio, polonio, radón, entre otros.

Cáncer de la Cavidad Oral: zonas afectadas son: suelo de la boca, base de la lengua, área retromolar y arco palatino.

Cáncer de Pulmón: Es más frecuente entre los fumadores. Se ha convertido en la 1ª causa de mortalidad en EUA y diversas zonas del mundo.



Cáncer Faríngeo y Laríngeo: El tabaco es el causante del 90% de los cánceres de laringe; se originan en las cuerdas vocales, Sus síntomas característicos incluyen tos, hemoptisis y disfonía que ocurre a menudo en las primeras etapas de la enfermedad

Cáncer del Esófago: Los tumores malignos del esófago, en forma predominante, son los carcinomas escamosos. Estos cánceres aparecen en la membrana superficial y causan síntomas de obstrucción del esófago y dolor retroesternal.

Cáncer del Estómago: Hay estudios que atribuyen al tabaco 20% de los casos de este tipo de cáncer. El tabaco es también un importante factor en la aparición de la úlcera péptica.

Cáncer de Páncreas, Vejiga y Riñón: El riesgo de padecer estos cánceres es de 2 a 3 veces superior para los fumadores, con independencia de su sexo.

Leucemias: Las leucemias tienen estrecha relación con los efectos del benceno, polonio y radón.

Diabetes: Fumar más de 25 cigarrillos al día duplica el riesgo de padecer *diabetes* no insulino-dependiente.

Tabaquismo Pasivo: La exposición involuntaria al humo ambiental del tabaco es un serio problema de salud pública. Esta exposición supone un riesgo considerable por la morbi mortalidad que genera en la población no fumadora.

Para proteger a la sociedad de los efectos nocivos del tabaco, desde 1986 el sector salud cuenta con un programa específico contra el tabaquismo, actualizado y enriquecido en 1992 y posteriormente en el año 2000. El citado programa, como todas las iniciativas de protección a la salud, se inscribe en las declaraciones del artículo 4º constitucional.

A pesar de que la sociedad está cada vez mejor informada, los índices de consumo se incrementan, especialmente entre adolescentes y mujeres.



3.1.2. TRATAMIENTOS PARA DEJAR DE FUMAR. (4, 5)

Las alternativas para dejar de fumar son variadas. El fumador que quiere dejar de fumar debe conocer las molestias a las que se va a enfrentar y poner en marcha estrategias para evitarlas, entre otras incrementar su ejercicio físico y vigilar su alimentación ante un probable aumento de peso.

Si bien es cierto que un porcentaje de fumadores logra abandonar el consumo sin ningún apoyo farmacológico o de otro tipo, dejando de fumar de manera voluntaria y repentina, por convicción, autodominio, miedo a contraer enfermedades u otras razones, la mayoría de los casos requieren de apoyo complementario especialmente durante las primeras 8 o 12 semanas de abstinencia, que es el período más crítico para las recaídas.

En el tratamiento para el abandono del tabaco se distinguen cuatro tipos de modalidades:

- *Terapia de sustitución:* consiste en administrar nicotina, por una vía distinta a la de fumar, en dosis progresivamente decrecientes hasta lograr la rehabilitación.
- *Terapia de bloqueo:* Consiste en el bloqueo de receptores nicotínicos con fármacos, lo cual reduce la satisfacción de fumar, pero presenta reacciones adversas por su efecto bloqueador, lo cual limita su uso.
- *Terapia de soporte:* Programas de apoyo psicosocial como único procedimiento o asociada a procedimientos farmacológicos. Hasta ahora es la que ha alcanzado mayor número de resultados satisfactorios
- *Otras terapias farmacológicas:* Actualmente está en desarrollo el compuesto denominado Nic-Vax, que induce la formación de anticuerpos que neutralizan la nicotina en la sangre en alrededor de 65% y reducen los efectos de la sustancia en el corazón y el cerebro.



3.1.3. USO DE NICOTINA PARA EL TRATAMIENTO DE TABAQUISMO. (2, 5)

La adicción al tabaco es tanto física como mental. Para la mayoría de las personas, la mejor manera de dejar de fumar será haciendo uso de un medicamento, aunado con un método para cambiar los hábitos personales y apoyo emocional.

Como se indicó anteriormente, la nicotina que contienen los cigarrillos hace que surja una dependencia física. Esto puede causar síntomas desagradables de abstinencia cuando una persona trata de abandonar el hábito. La terapia de reemplazo de nicotina (nicotine replacement therapy, NRT) proporciona la nicotina sin los otros químicos dañinos del tabaco.

La NRT puede aliviar algunos de los síntomas físicos de abstinencia de tal forma que la persona pueda concentrarse en los aspectos psicológicos (emocionales) que causa abandonar el cigarrillo. Muchos estudios han demostrado que usar la terapia de reemplazo de nicotina puede casi duplicar las probabilidades de dejar de fumar exitosamente. La terapia de reemplazo de nicotina puede ayudarle con los síntomas de abstinencia difíciles y los deseos de fumar, única razón por la cual del 70% al 90% de los fumadores expresan que no pueden dejar el cigarrillo.

Los estudios han demostrado que, cuando se combina el reemplazo de nicotina con apoyo psicológico para cambiar el comportamiento, se pueden mejorar sus probabilidades de abandonar el hábito y no volver a fumar en comparación con métodos que usan una sola estrategia.

Resulta poco común que ocurra una sobredosis de nicotina, aunque esto es posible. Los productos de NRT están etiquetados para igualar la cantidad de nicotina que la persona obtiene de la NRT con la cantidad que recibe cuando fuma.

La Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado cinco formas de terapia de reemplazo de nicotina:

Parche transdérmico / Goma de mascar / Aerosol nasal / Inhaladores / Pastillas para chupar.

El parche transdérmico consiste en la administración cutánea de nicotina por su facilidad de uso parece superar al chicle en cuanto a complemento terapéutico para la



cesación, pero el paciente no tiene el control cuando requiere mayor cantidad de nicotina.

Los chicles que contienen de 2 a 4 mg. de nicotina y deben masticarse lentamente hasta que la nicotina se libere. Las otras formas de sustitución son las que administran nicotina por vía oral, el inhalador que es un tubo plástico, llamado cigarrillo sin humo.

El cigarro sin humo, es un tubo de plástico que asemeja al cigarro, en cuyo interior hay un dispositivo impregnado con nicotina, útil para fumadores en los que la adicción está muy condicionada a la manipulación de los cigarrillos y a tenerlos en la boca.

No existe evidencia de que un tipo de terapia de reemplazo de nicotina (NRT) sea mejor que otro. Al elegir el tipo de sustituto de nicotina que se vaya a usar es necesario tener en cuenta cuál es el método que se ajusta mejor al estilo de vida y el patrón de fumar.

3.2. LA PIEL. (16, 17, 24)

La piel es el órgano de mayor tamaño de la especie humana, su grosor varía según la localización, tiene la máxima delgadez en los párpados y el mayor grosor en la planta de los pies y palmas de las manos, está constituida por tres capas superpuestas: epidermis, dermis e hipodermis.

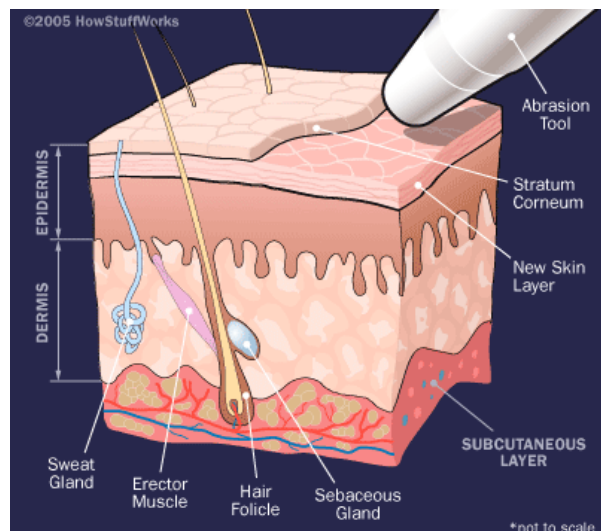


Figura 1. Estructura de la piel

Su función protectora se consigue gracias a que actúa como barrera, siendo impermeable a la penetración de un gran número de compuestos químicos orgánicos e inorgánicos. Esta propiedad ha sido la base de un sin número de investigaciones enfocadas hacia la posibilidad de conseguir el paso de fármacos a través de ella, en las que se ha concluido su utilidad para la administración de medicamentos, con el objeto de lograr efectos locales o sistémicos, siendo su estructura y composición factores determinantes en este sentido.



Se ha demostrado que el paso de ciertas moléculas desde la superficie, se lleva a cabo mediante un gradiente de concentración. La penetración de un principio activo hasta la circulación sistémica o los tejidos circundantes involucra los procesos de: disolución y liberación dentro y desde la formulación, difusión a través del estrato córneo, hacia la fase acuosa de la epidermis, difusión a través de la dermis y acceso a la circulación sistémica y/o tejidos circundantes. A este proceso se le conoce como absorción percutánea.

Este proceso tiene las ventajas de evitar el efecto de primer paso hepático, la degradación enzimática a nivel gastrointestinal, alcanzar niveles plasmáticos más constantes, y evitar el dolor propio de una administración intramuscular o subcutánea, resultando así en una vía más confortable para el paciente.

3.2.1. LA VÍA TRANSDÉRMICA. (17, 24)

La vía transdérmica es la más importante y los fármacos que penetren a través de ella pueden seguir dos vías de entrada: la intracelular o transcelular a través de los queratinocitos y la vía intercelular a través de los intersticios celulares. Una vez que la molécula permea a través de los diferentes estratos de la piel, llega a los capilares sanguíneos debiendo alcanzar concentraciones plasmáticas efectivas que le permitan ejercer un efecto terapéutico a nivel sistémico. En un sentido amplio la liberación transdérmica incluye todos los fármacos administrados de forma tópica cuyo objetivo es ingresar a la circulación sistémica.

La vía transdérmica provee una alternativa para aquellos fármacos que son potencialmente tóxicos cuando son administradas por otras vías, para terapias prolongadas y de reemplazo. Los fármacos aplicados sobre la piel, permiten su difusión desde el estrato córneo hasta la hipodermis e ingresar al torrente sanguíneo produciendo un efecto sistémico.

Una de las primeras modalidades terapéuticas transdérmicas fue el ungüento el cual, ha sido reemplazado por dispositivos sofisticados que permiten controlar la dosificación y son conocidos como Sistemas Terapéuticos Transdérmicos (STT).



Los STT pueden mejorar la eficacia terapéutica y la seguridad de los fármacos porque el fármaco es suministrado a través de la piel a una velocidad, controlada y sostenida; por tanto, consiguen y mantienen una concentración plasmática constante.

El primer STT fue ideado para la administración de escopolamina para controlar el mareo en los viajes. En la actualidad se aplica esta vía de administración a numerosos fármacos cuya magnitud molecular y propiedades físico-químicas lo permiten.

El lugar de aplicación depende de la sensibilidad de la piel al fármaco y de la permeabilidad; es decir, siempre se busca la zona más permeable al medicamento y la más resistente.

Tabla 1. Capacidad de penetración Transdérmica.

GRADO DE PENETRACIÓN	CARACTERÍSTICAS
Pobre	Polímeros de alto peso molecular y macromoléculas (proteínas).
Pobre	Electrolitos solubles en agua (sodio, cloro).
Pobre	Sustancias solubles en agua (glucosa, urea).
Buena	Sustancias lipo e hidrosolubles.
Excelente	Sustancias liposolubles, no polares, bajo peso molecular.

Se ha planteado que el éxito de todo sistema terapéutico Transdérmico (STT) depende de la capacidad de la sustancia de difundirse a través de la piel en cantidades suficientes para lograr el efecto terapéutico deseado. La capacidad de los fármacos para difundir a través de las membranas biológicas depende de su peso molecular (< 400 Da), del tamaño molecular, del grado de ionización y solubilidad; el equilibrio entre la liposolubilidad e hidrosolubilidad.

Los STT que se encuentran actualmente en el mercado, contienen principios activos con un coeficiente de difusión dependiente de la naturaleza del polímero y del tamaño molecular del principio activo.



3.3. PARCHES TRANSDÉRMICOS. (3, 8, 9)

Un parche Transdérmico, es un parche adhesivo que se coloca sobre la piel para administrar una dosis específica del medicamento a través de la piel y en el torrente sanguíneo.

Los parches adhesivos son la forma de presentación transdérmica más conocida y han sido empleados desde hace 20 años para el tratamiento de enfermedades sistémicas.

Estructura: Es un sistema multicapa consistente en tres partes fundamentales: adhesivo, principio activo, potenciadores.

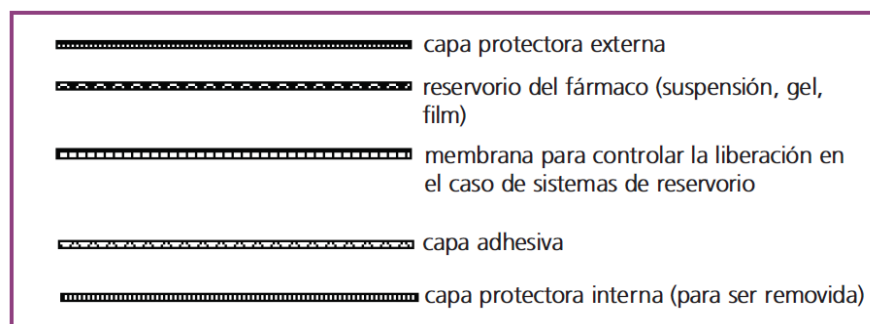


Figura 2. Esquema de un parche transdérmico

Capa superior externa protectora: Dota de impermeabilidad y oclusividad al parche. Los avances tecnológicos han permitido que posean a la vez un aspecto suave al tacto y sean perfectamente moldeables, para así conseguir una adaptación perfecta a la zona del cuerpo donde se apliquen. Otra de las funciones que ofrece esta capa es la de servir de protección a los ingredientes activos que integran el parche y evitar la evaporación de su contenido hídrico.

Reservorio de los ingredientes activos: Es una matriz de carácter lipófilo o hidrófilo, que incluye la mayor parte de ingredientes activos y que permite su liberación sostenida. Puede hallarse en forma de gel, suspensión, emulsión, etc.

Capa controladora: Permeable y afín a los tejidos cutáneos, permitirá la difusión controlada de los ingredientes activos incorporados en el reservorio.

Capa hipoalérgica: Facultativamente, puede haber una capa hipoalérgica constituida por un polímero adhesivo que garantiza un contacto piel-parche adecuado y



estable. Esta capa puede hallarse ubicada en toda la superficie del sistema o únicamente en sus bordes, y de este modo facilitar su anclaje.

Adhesivos: Los adhesivos sensibles a la presión diseñados para los sistemas transdérmicos deben proveer fuerza cohesiva, compatibilidad con el fármaco, tolerancia a los potenciadores de permeación, potenciación de la liberación del fármaco, estabilidad y seguridad durante el tiempo de aplicación apropiado (horas a semanas), adaptación a las condiciones de la piel (humedad, temperatura, estiramiento mecánico), formato estético (tamaño, forma). Las sustancias usualmente empleadas como adhesivos son; acrílico, poliisobutileno (PIB) y silicona, los cuales se incorporan al parche como telas, láminas o films. Los adhesivos de siliconas son los más costosos pero tiene las mejores propiedades de biocompatibilidad.

Capa protectora removible Debe eliminarse antes de su aplicación. Su función es exclusivamente protectora.



Figura 3. Forma de colocación del sistema transdérmico.



3.3.1. TIPO DE SISTEMAS TRANSDÉRMICOS. (3, 16)

Sistemas de reservorio o Sistema controlado de permeación con membrana:

Es una matriz de carácter lipófilo o hidrófilo, que incluye la mayor parte de ingredientes activos y que permite su liberación sostenida.

El fármaco contenido en el reservorio se libera a través de una membrana polimérica porosa de permeabilidad selectiva que crea un sistema de liberación controlada. La capa de polímero asegura un buen contacto del parche con la piel.

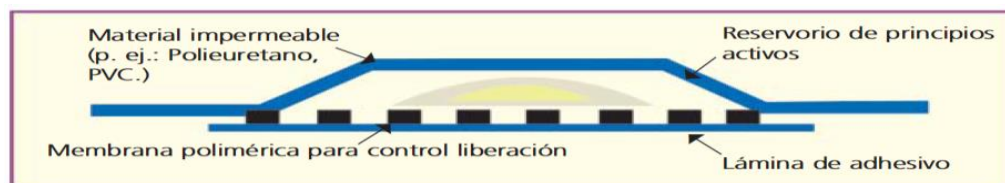


Figura 4. Diagrama Sistema de reservorio.

Sistemas matriciales:

Están constituidos por un disco polimérico hidrofílico o hidrofóbico, de grosor y área definidas, en el cual está uniformemente dispersado el fármaco. El entramado del polímero controla la liberación de acuerdo a los excipientes involucrados en la formulación.

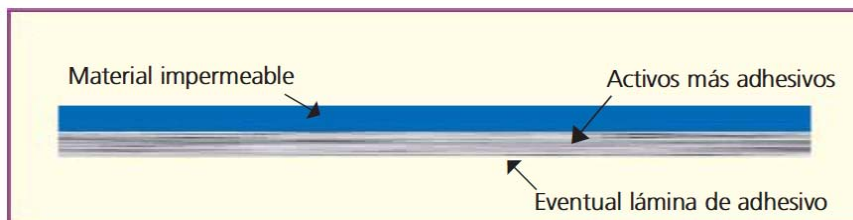


Figura 5. Diagrama sistema matricial.



Sistema de difusión controlada vía matriz:

Los principios activos están dispersos en la matriz de polímero y después situados bajo un disco de material impermeable y oclusivo. La liberación de los principios activos es regulada por la matriz polimérica.

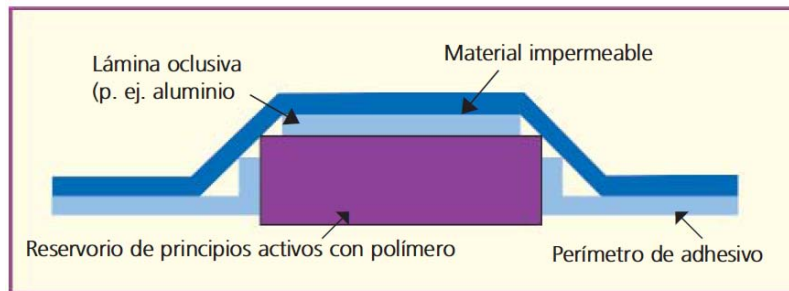


Figura 6. Diagrama Sistema de difusión controlada vía matriz.

Sistema de difusión controlada mediante micro reservorios:

El fármaco se encuentra suspendido en una solución soluble en agua, la cual es homogeneizada en un polímero lipofílico que forma microesferas. El mismo se aplica bajo una lámina oclusiva e impermeable. La liberación de los principios activos está controlada por los compartimentos del fluido y del polímero.

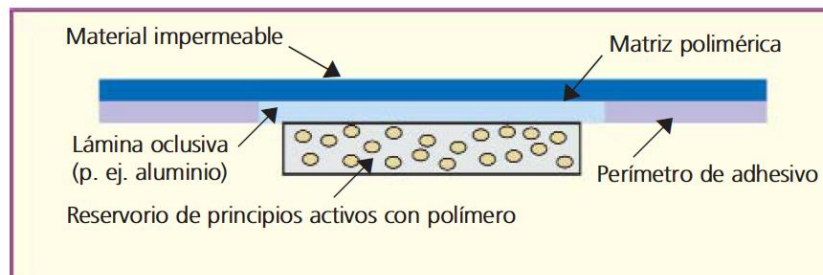


Figura 7. Diagrama sistema de difusión controlada mediante micro reservorios



3.3.2 TIPOS DE PARCHES. (3, 8, 24)

Parches pasivos:

El transporte pasivo de medicamentos a través de la piel se efectúa mediante una difusión por los tortuosos espacios intercelulares y en función de una gradiente de concentración.

Los fármacos penetran por difusión pasiva, dependiendo de la interacción entre el fármaco, la piel y los excipientes.

La difusión puede acelerarse empleando profármacos bioconvertibles o agregando promotores de la permeación (APP).

Los *promotores de la permeación* son sustancias químicas capaces de disminuir la resistencia difusional que ofrece la piel. En favor de lograr una mayor efectividad del agente promotor, éste debe ser incorporado en la capa adhesiva del sistema transdérmico, la parte que se encuentra en contacto más íntimo con el estrato córneo. La incorporación de 2 o más promotores proporciona un sinergismo en cuanto a la facilitación de la permeación de la sustancia activa.

Parches activos:

Son numerosos los principios activos que no poseen la capacidad intrínseca de atravesar la piel de manera eficiente, por lo que ha sido necesaria la búsqueda de vías para modificar esta barrera difusional.

Las innovaciones en el área de sistemas incluyen la incorporación de métodos físicos (corriente eléctrica, voltaje, calor, radiofrecuencia, campos magnéticos, ultrasonido, agujas microscópicas) para incrementar el flujo de fármacos a través de la piel a la vez que permiten liberación a demanda o controlada.

Con estas nuevas tecnologías se amplía la lista de principios activos adaptables a la administración transdérmica y se reducen las limitaciones relacionadas con peso y tamaño molecular, dosis, ph, etc. Estos métodos pueden combinarse.



3.3.3 EFECTOS ADVERSOS DE LOS PARCHES TRANSDÉRMICOS. (3)

La amplia mayoría de los pacientes (97%) reporta algún tipo de reacción cutánea en el sitio de aplicación del parche. Además de las molestias cutáneas, la dermatitis interfiere con la absorción del fármaco y reduce la eficacia terapéutica.

Tabla 2. Efectos adversos asociados a parches transdérmicos.

Tipo de reacción	Fármaco
Irritación clásica	Etanol, glicerina
Dermatitis irritativa por contacto	Nitroglicerina
Dermatitis alérgica por contacto	Clonidina, nitroglicerina, escopolamina, testosterona, estradiol, nicotina y fentanilo; adhesivos; hidroxipropil celulosa, etanol, mentol, y anestésicos.
Vasodilatación con eritema	Nicotina
Reacción alérgica generalizada	Nicotina, nitroglicerina
Quemadura	Plástico aluminizado

Las reacciones *clásicas de irritación*, claramente demarcadas y limitadas al área de colocación del parche, son las más frecuentes. En especial se asocian al uso de sistemas de reservorio y desaparecen tan pronto como se quita el parche.

La *dermatitis irritativa por contacto* se ha asociado a la permanencia mayor de la recomendada de parches de nitroglicerina y a su colocación siempre en la misma área de piel. La oclusión, irritación y colocación reiterada del parche en la misma área de piel o permanencia prolongada favorecen la sensibilización y desarrollo de *dermatitis alérgica por contacto*.

Las *quemaduras* son un riesgo de los sistemas iontoforéticos. La formación de ampollas puede evitarse alternando periódicamente la corriente unidireccional con pulsos breves de corriente en dirección opuesta. Se ha reportado un caso de quemadura de segundo grado en el área del parche que ocurrió mientras el paciente estaba cerca de un horno microondas.

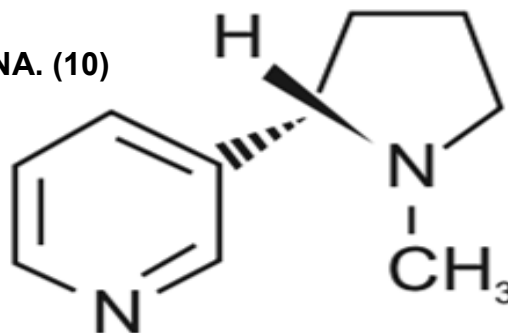


3.4. NICOTINA. (10, 13, 14)

La nicotina es un estimulante y alcaloide natural presente en las hojas secas del tabaco (*Nicotiana tabacum*), planta oriunda del continente americano y es el principal responsable de la adicción al tabaco. A pesar de que existen diferentes métodos para administrarse nicotina, fumar cigarrillos es la forma más prevalente de adicción a nicotina. Existe en sus dos formas isoméricas, pero el tabaco contiene sólo la forma más activa desde el punto de vista farmacológico, que es la levorotatoria, llamada (S)-nicotine.

3.4.1. ESTRUCTURA DE LA NICOTINA. (10)

Figura 8. Estructura química de la Nicotina



3.4.2. PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS DE LA NICOTINA. (11, 12)

Nombre químico: (3-(1-Metil-2-pirrolidinil) piridina; β -Piridil-O-N-metilpirrolidina)

Formula molecular: C₁₀H₁₄N₂.

Peso molecular: 162.23 g/mol.

pKa: La nicotina es una base débil con un pKa de 7,9, formada por dos heterociclos, la piridina (pKa 8) y la pirrolidina (pKa 3).

Densidad: 1.01 g/mL.

Solubilidad: Soluble en diclorometano, etanol y metanol, miscible en agua.

Punto de fusión: -7.9 °C.

Punto de ebullición: 247 °C.

Punto de inflamación: 95 °C.

Espectro de absorción: 260 nm.



La molécula de nicotina posee una estructura muy sencilla, formada por la unión de un anillo de piridina y otro de metilpirrolidina, es hidrosoluble y liposoluble con un índice de ionización de 8.0. Se encuentra en forma de aceite levógiro incoloro, miscible con el agua, de olor similar al tabaco, que pardea rápidamente al aire, por la formación de oxopiridinas y oxobenzinas, adquiriendo el olor a tabaco cuando se expone al aire.

3.4.3. ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA. (13, 14)

La nicotina produce vaso-constricción periférica e hipertensión con aumento del tono de los músculos lisos intestinales, lo que se traduce en la bien conocida pérdida de apetito en los fumadores.

La nicotina se une a los receptores colinérgicos-nicotínicos principalmente en las terminales pre sinápticas. Su activación produce la liberación de neurotransmisores, tales como la serotonina, noradrenalina y dopamina. El principal agonista endógeno de estos receptores es la acetilcolina, mientras que la nicotina sería el agonista exógeno más importante.

Los receptores nicotínicos pertenecen a la superfamilia de los receptores asociados a canales iónicos, que incluye otros receptores como los GABA_A o los serotoninérgicos 5-HT₃. Una característica importante de este tipo de receptores es que producen una respuesta neuronal casi inmediata (en milisegundos) tras la unión del ligando, al contrario de otro tipo de receptores asociados a un segundo mensajero. El complejo canal-receptor está compuesto por cinco subunidades proteínicas que se acoplan conformando un poro central (figura 8).

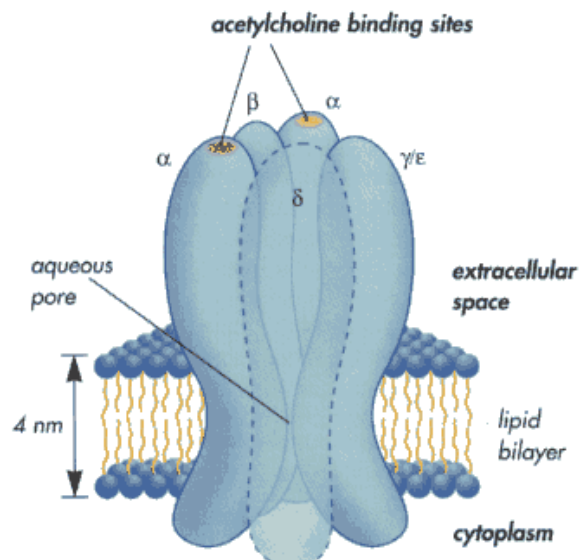


Figura 9. Estructura Receptor Nicotínico.



Los receptores se pueden encontrar en tres estados conformacionales básicos (cerrado, abierto, y desensibilizado), con diferentes cinéticas. El proceso completo de unión del ligando al receptor y el efecto posterior es un proceso dinámico. En todo momento los receptores se van a distribuir en los tres diferentes estados conformacionales, y esta distribución depende de la presencia de los ligandos (acetilcolina o nicotina).

En este sentido, la nicotina tarda más que la acetilcolina en alcanzar concentraciones similares, aunque también va a estar presente en la sinapsis durante más tiempo que la acetilcolina al no poder ser metabolizada por la acetilcolinesterasa. Esta mayor exposición de los receptores a menores concentraciones de ligando favorece los procesos de desensibilización. De hecho, se puede llegar a conseguir la desensibilización sin que el receptor haya pasado por la fase de activación al ser esta conformación la que presenta una mayor afinidad por el ligando. Esto permite explicar los efectos del uso continuado de nicotina: los receptores se pueden convertir en no funcionantes o entrar en un estado de desensibilización, lo que justifica las distintas fases sintomáticas de la abstinencia tabáquica y el desarrollo de tolerancia a la nicotina.

3.4.4. FARMACOCINETICA. (10, 11, 14)

Absorción.

La nicotina es una sustancia que se absorbe fundamentalmente a través de los pulmones (de un 79 a un 90%) y en menor medida a través de la mucosa bucal, plexos sublinguales (4 a 40%) y piel, en esta última la absorción es variable y dependiente de varios factores, como la temperatura, el pH, el grado de humedad, y la higiene personal.

No existen datos suficientes para evaluar cuantitativamente la absorción de la nicotina después de la administración oral. Sobre la base de los principios fisicoquímicos y farmacocinéticos, se esperaría que la biodisponibilidad oral de nicotina sea inferior a 20%.

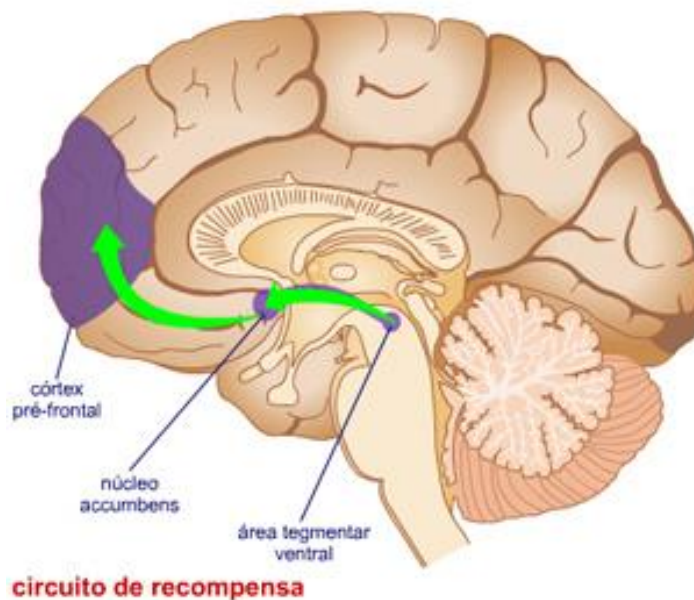


Distribución.

Fumar cigarrillos produce una distribución rápida de la nicotina al cerebro, llegando a su nivel máximo a los 10 segundos de inhalada. Esta relación casi inmediata entre la inhalación del humo y su efecto a nivel cerebral es uno de los factores que contribuye al alto poder adictivo de la nicotina.

La absorción es rápida en la mucosa nasal, oral y respiratoria, distribuyéndose ampliamente en los tejidos del cuerpo con un volumen de distribución que van de 1,0 a 3,0 L / kg, al llegar al cerebro se encuentran los receptores. La acción comienza al unirse a los receptores colinérgicos- nicotínicos, ubicados en diversas partes del sistema nervioso central y periférico, pero particularmente en el haz prosencefálico medio, que va desde el área tegmental ventral (ATV) a la corteza prefrontal, pasando por el núcleo accumbens. Estas vías son fundamentalmente dopaminérgicas y se conocen como "Circuitos de Recompensa" (figura 9).

Figura 10. Circuito de recompensa.



Metabolismo.

La mayor parte se metaboliza en el hígado por medio del grupo de enzimas del citocromo P450 (CYP2A6) transformándose en cotinina uno de sus metabolitos inactivos la cual se elimina por vía renal.



Eliminación.

La nicotina se elimina por metabolismo hepático y posterior excreción urinaria de los metabolitos dependiendo del pH. La vida media de la nicotina es de dos horas, oscilando entre 1 a 4 horas de acuerdo a la variabilidad individual. Solamente el 7 % de la nicotina se excreta por vía renal sin transformarse junto con la cotinina, con un pH urinario inferior a 5, en promedio el 23% de la dosis de nicotina se excreta inalterada. Cuando el pH urinario se mantiene por encima de 7,0, la excreción urinaria de nicotina sin cambios se reduce al 2%.

3.4.5. REACCIONES ADVERSAS. (11, 12)

Las reacciones adversas propias de la nicotina a nivel sistémico son la astenia, síndrome gripal, dolor de cabeza, dolor, estreñimiento, diarrea, dispepsia, náuseas, vómitos, flatulencia, hipo, gastritis, estomatitis, esofagitis, mialgia, artralgia, alteraciones del sueño, insomnio, disnea, temblor, mareos, sequedad de boca, nerviosismo, aumento de tos, faringitis, palpitaciones, aumento de sudoración. Mientras que a nivel local lo que se observa es erupción transitoria, prurito, edema, sensaciones de quemazón y de hormigueo.

Los efectos adversos de la abstinencia relacionados con el abandono del hábito de fumar se puede presentar como depresión, irritabilidad, nerviosismo, inquietud, mal humor, ansiedad, somnolencia, pérdida de concentración, insomnio y alteraciones del sueño pueden estar relacionadas con el síndrome de abstinencia asociado con el abandono del hábito de fumar.

Las reacciones adversas más frecuentes de los parches son las que tienen lugar en el lugar de aplicación, incluyendo erupción transitoria, picor, sensación de quemazón, hormigeo, insensibilidad, hinchazón, dolor y urticaria. La mayoría de estas reacciones tópicas son menores y se solucionan rápidamente retirando el parche. Se ha notificado dolor o sensación de pesadez en las extremidades o en el área alrededor de dónde se aplica el parche. Se han notificado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo dermatitis de contacto y reacciones alérgicas.



3.5. PARCHES DE NICOTINA. (3, 8, 15)

Los parches de nicotina son sistemas de liberación transdérmico de tipo pasivo, usados como coadyuvante para tratar el tabaquismo, sirviendo como un remplazo a la dosis de nicotina diaria. Alivia los síntomas de la abstinencia, produciendo alteraciones fisiológicas menos severas que los sistemas basados en tabaco y en general proporciona al usuario niveles de nicotina más bajos que los del tabaco.

La nicotina fue el primer agente farmacológico que la Administración de Alimentos y Drogas (FDA) aprobó para uso en la terapia para dejar de fumar. Un beneficio adicional es que estas formas de nicotina tienen poco potencial para ser abusadas ya que no producen los efectos placenteros de los productos de tabaco.

En 1991-1992, la FDA aprobó cuatro parches transdérmicos de nicotina, dos de los cuales se venden sin prescripción desde 1996, cubriendo de esta manera las necesidades de muchos usuarios adictos al tabaco. Desde la introducción del parche transdérmico, los estimados basados en los datos de la FDA y de la industria farmacéutica indican que más de un millón de personas adictas a la nicotina han sido exitosamente tratadas.

La investigación de laboratorio indica que fumar cigarrillos causa efectos cardiovasculares. Por esta razón, los parches de nicotina, han sido evaluados extensivamente para determinar su toxicidad cardiovascular, Estos ensayos sugieren que el uso de los reemplazos de la nicotina para cesar de fumar no aumenta el riesgo cardiovascular.

Aunque las casas comerciales que promueven los parches de nicotina recomiendan 10 semanas de terapia, las evidencias sugieren que no hay ventajas en usarlos más de ocho semanas. Sin embargo, tampoco es recomendable usarlos menos de ese tiempo.

Los parches de nicotina se aplican directamente sobre la piel limpia, una vez al día, Podrá aplicarse el parche en cualquier zona del tronco, parte superior del brazo o cadera. La piel no debe estar inflamada, lesionada o irritada, pues ello podría alterar la cantidad de nicotina absorbida.



3.5.1. PRESENTACIONES DE PARCHES COMERCIALES DE NICOTINA EN EL MERCADO NACIONAL. (2)

En México existen al menos dos tipos comerciales de parches de nicotina. Uno de ellos, solamente está disponible al público con prescripción médica. Se presenta en parches de 10, 20 y 30 cm², que liberan 17.5, 35 y 52.5 mg de nicotina, respectivamente. El otro está disponible al público como producto popular y por lo tanto no requiere prescripción médica. Se presenta como parches de 21, 14 y 7 mg cada uno.

3.5.2. PRESENTACIONES COMERCIALES EN LA PÁGINA VADEMÉCUM. (19)

En la tabla 1 se muestra las presentaciones comerciales descritas en la página de VADEMÉCUM

Tabla 3. Presentaciones comerciales vademécum

Nombre Comercial	Laboratorio	Forma Farmacéutica	Presentación Disponible	
			Dosis	Unidades
<i>Nicorette</i>	Johnson & Johnson	Goma de mascar (Nicotina resinato)	2 mg	Envase con 30 Envase con 105 Envase con 210
			4 mg	Envase con 30 Envase con 105
<i>Nicorette 5</i>	Johnson & Johnson	Parche transdérmico	8,3 mg	Empaque con 7
<i>Nicorette 10</i>	Johnson & johnson	Parche transdérmico	16,6 mg	Empaque con 7 Empaque con 14
<i>Nicorette 15</i>	Johnson & johnson	Parche transdérmico	24,9 mg	Empaque con 7 Empaque con 14
<i>Nicorette Bucomist</i>	Johnson & johnson	Sol. para pulv. local	1 mg por pulsación.	1 Dispensador de 13,2 mL.
<i>Nicorette clear</i>	Johnson & johnson	Parche transdérmico	10mg/16h	Empaque con 14
			15 mg/16 h	Empaque con 14



<i>Nicorette Freshfruit</i>	Johnson & johnson	Goma de mascar (Nicotina resinato)	2 mg	Envase con 30 Envase con 105 Envase con 210
<i>Nicorette Ice Mint</i>	Johnson & johnson	Goma de mascar (Nicotina resinato)	2 mg	Envase con 30 Envase con 105
			4 mg	Envase con 30 Envase con 105
<i>Nicorette Supermint</i>	Johnson & johnson	Comprimidos para chupar	2 y 4 mg	Envases con 20
<i>Nicotinell</i>	Novartis Consumer Health S.A.	Chicle medicamentoso	2 mg	Envase con 12 Envase con 24 Envase con 96
<i>Nicotinell</i>	Novartis Consumer Health S.A.	Parche transdermico	7 mg 24 h	Empaque con 14 Empaque con 28
			14 mg/24 h	Empaque con 7 Empaque con 14 Empaque con 28
			21 mg/24 h	Empaque con 7 Empaque con 14 Empaque con 28
<i>Nicotinell Cool Mint</i>	Novartis Consumer Health S.A.	Chicle medicamentoso.	2 mg	Envase con 12 Envase con 24 Envase con 96
<i>Nicotinell Fruit</i>	Novartis Consumer Health S.A.	Chicle medicamentoso	2 mg	Envase con 24 Envase con 96
			4 mg	Envase con 96
<i>Nicotinell Mint</i>	Novartis Consumer Health S.A.	Chicle medicamentoso	4 mg	Envase con 96
		Comprimidos para chupar	1 mg	Envase con 36



<i>Nicotinell Mint</i>	Novartis Consumer Health S.A.	Comprimidos para chupar Nicotina bitartrato dihidrato	2 mg	Envase con 36 Envase con 96
<i>Niquitin</i>	Glaxosmithkline Consumer Healthcare (Glaxosmithkline)	Chicle medicamentoso Sabor menta	1,5 mg	Envase con 20 Envase con 60
			4 mg	Envase con 20 Envase con 60
<i>Niquitin Clear</i>	Glaxosmithkline Consumer Healthcare (Glaxosmithkline)	Parche transdermico	7 mg /24 h	Empaque con 7 Empaque con 14
			14 mg/24 h	Empaque con 7 Empaque con 14
			21 mg/24 h	Empaque con 7 Empaque con 14

3.6. POSOLOGÍA DE LAS PRESENTACIONES CONTENIENDO NICOTINA.

Las dosis deberán ser individualizadas de acuerdo a la dependencia.

Comprimidos masticables: Adultos y ancianos iniciar con 1-2 mg / 1-2 h (según dependencia), máx. 60 mg / día, 2-3 meses; reducir gradualmente y suprimir cuando el consumo al día sea 1-4 mg.

Comprimido sublingual: (disolución en 30 min); de 2 mg (consumo de < 20 cigarros / día) o de 4 mg (consumo de > 20 cigarros / día). Adultos y ancianos: 8-12 comprimido / día, máx. 60 mg / día durante 2-3 meses; reducir gradualmente y suprimir cuando el consumo por día sea 1-2 comprimido / día.

Chicles: 2 mg para fumadores < de 20 cigarros/día. De 4 mg para > de 20 cigarros/día. 8-12 chicles/día, máx. 15, durante 3 meses; reducir gradualmente y suprimir cuando el consumo por día sea 1-2 chicles.



Transdérmica:**Parches de 16 h de liberación:**

Fumadores > 20 cigarros/día: iniciar con 15 mg / 16 h por la mañana y retirar al acostarse, duración 3 meses. Reducir gradualmente a 10 mg / 16 h durante 2-4 semanas, y a 5 mg / 16 h, 2-4 semanas, y finalizar.

Fumadores < 20 cigarros/día: 15 mg / 16 h por la mañana y retirar al acostarse durante 8 semanas, reducir gradualmente de la misma forma que fumadores > 20 cigarros / día.

Parches de 24 h de liberación: 1 parche/día.

Fumadores > 20 cigarrillos/día: iniciar con 21 mg / 24 h durante 3-6 semanas; reducir a 14 mg / 24 h durante 2-4 semanas, y 7 mg / 24 h de 2-4 semanas

Fumadores < 20 cigarrillos/día: iniciar con 14 mg / 24 h durante 3-6 sem y reducir a 7 mg / 24 h durante 2-4 sem. La duración del tratamiento y el ajuste de dosis es dependiente de la respuesta individual.

Recomendaciones

No utilizar a la vez las distintas formas farmacéuticas.

Oral: no utilizar más de 6 meses.



3.7. PARCHES TRANSDÉRMICOS DE NICOTINA UTILIZADOS. (20, 21, 22)

Niqütin® Glaxosmithkline Mexico, S.A. de C.V.

Es un parche pequeño color piel, flexible, rectangular, diseñado como un sistema transdérmico de liberación controlada y continua de nicotina, durante 24 horas.

Está constituido por cuatro capas funcionales y de una capa protectora, esta última capa protege a la parte adhesiva que estará en contacto con la piel, por lo tanto esa cubierta transparente se desprende para la aplicación del parche y se elimina. Cada parche incluye cuatro capas funcionales y una cubierta protectora.

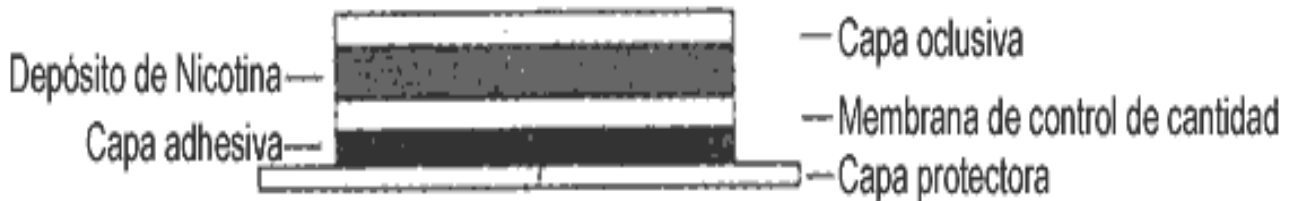


Figura 11. Estructura NIQÜITIN

Cada parche contiene nicotina base en las cantidades de 36, 78 y 114 mg, proporcional a las áreas de los parches de sus 3 diferentes presentaciones que miden 7, 15 y 22 cm² respectivamente (equivalente a 5.1 mg/cm² de nicotina). Cada presentación del parche libera 7, 14 ó 21 mg de nicotina in vivo durante 24 horas.

Excipientes:

Reservorio de Etileno / copolímero acetato de vinilo, polietileno / aluminio /capa de polietileno tereftalato, película de polietileno, poliisobutileno, película siliconizada de poliéster y tinta de impresión Marrón Sunsharp PMS 465.



Nicoderm CQ® Glaxosmithkline.

Nicoderm es un parche pequeño y flexible, opaco o transparente rectangular que consta de una capa protectora y 4 capas. Procediendo desde la superficie exterior hacia la superficie que se adhiere a la piel, estas capas son:

Una capa de soporte del copolímero de acetato de polietileno/aluminio / poliéster / etileno-vinilo, un depósito de la nicotina (en una matriz de copolímero de etileno-acetato de vinilo), una membrana de polietileno que controla la velocidad de suministro de nicotina a la superficie de la piel, y una capa de adhesivo de poliisobutileno.

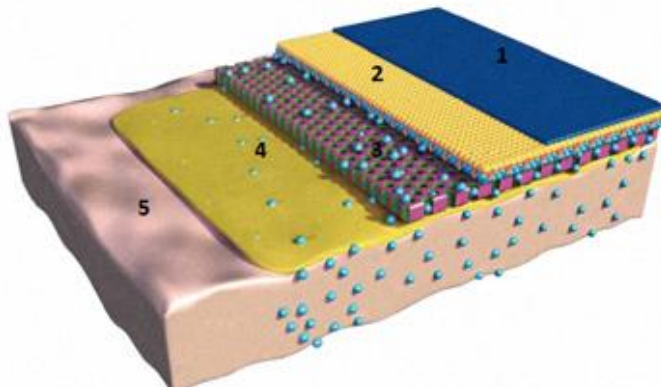


Figura 12. Estructura NICODERM

NicoDerm CQ es un parche con SmartControl® Tecnología que ayuda a prevenir la necesidad de fumar durante todo el día. Esta tecnología garantiza que la nicotina en el parche no se entregará de una sola vez, y se dosifique de manera adecuada.

Habitrol® Novartis Consumer Health Inc.

El parche Habitrol es un parche sistémico de tipo matricial, de forma circular color piel, diseñado para la entrega continua de S (-) - nicotina después de la aplicación a una zona intacta de la piel.

Habitrol libera aproximadamente 0,7 mg / cm² / 24 horas de S (-) - nicotina. Por lo tanto, la dosis media diaria administrada es determinada en gran medida por el tamaño de la zona de contacto del sistema.

Los componentes de los parches de Habitrol son acrilato adhesivo, poliéster aluminizado, papel de celulosa, y copolímero de ácido metacrílico



3.8. LIBERACIÓN DE FÁRMACOS A PARTIR DE SISTEMAS TERAPÉUTICOS. (18, 24)

La liberación del fármaco desde un sistema terapéutico transdérmico puede caracterizarse según la velocidad y el grado en que el fármaco se libera desde el dispositivo in vitro con un aparato de disolución descrito en la USP. Por lo general, la mayoría de productos del mercado emplean uno de los tres aparatos establecidos mencionados en la USP para establecer especificaciones de liberación: aparato 5 (paleta sobre disco), Esta prueba tiene como objetivo determinar el cumplimiento de los requisitos de liberación de fármacos especificados en las monografías individuales.

3.8.1 APARATO 5 (MÉTODO PALETA SOBRE DE DISCO). (18)

Emplea la paleta y el vaso del Aparato 2 como se describe en Disolución, agregando un dispositivo en forma de disco de acero inoxidable, cuya función consiste en sostener el sistema transdermico en el fondo del vaso. Puede emplearse otros dispositivos adecuados, siempre que no adsorban o absorban ni reaccionen o interfieran con la muestra de prueba. La temperatura se mantiene a $32 \pm 0,5$ °. Manteniendo una distancia de 25 ± 2 mm entre el aspa y la superficie del disco durante la prueba. El vaso puede estar cubierto durante la prueba para minimizar la evaporación. El disco que contiene el sistema transdermico tiene la función de minimizar todo el volumen “muerto” entre el disco y el fondo del vaso. El disco mantiene el sistema plano y se coloca de modo tal que la superficie de liberación esté paralela a la parte inferior del aspa de la paleta.

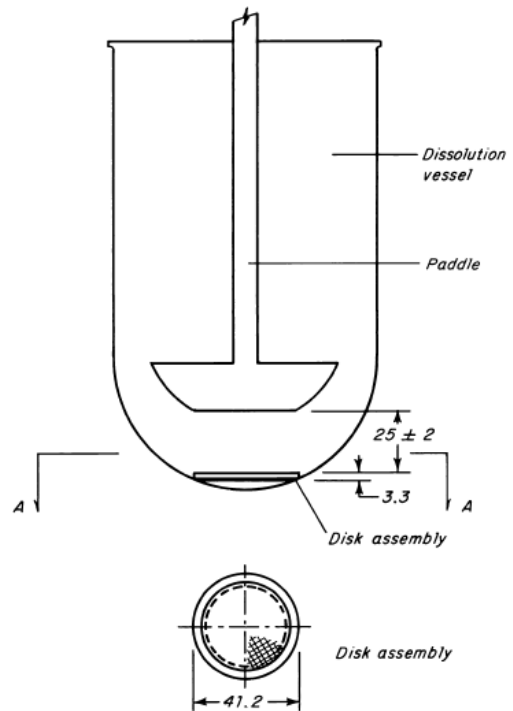


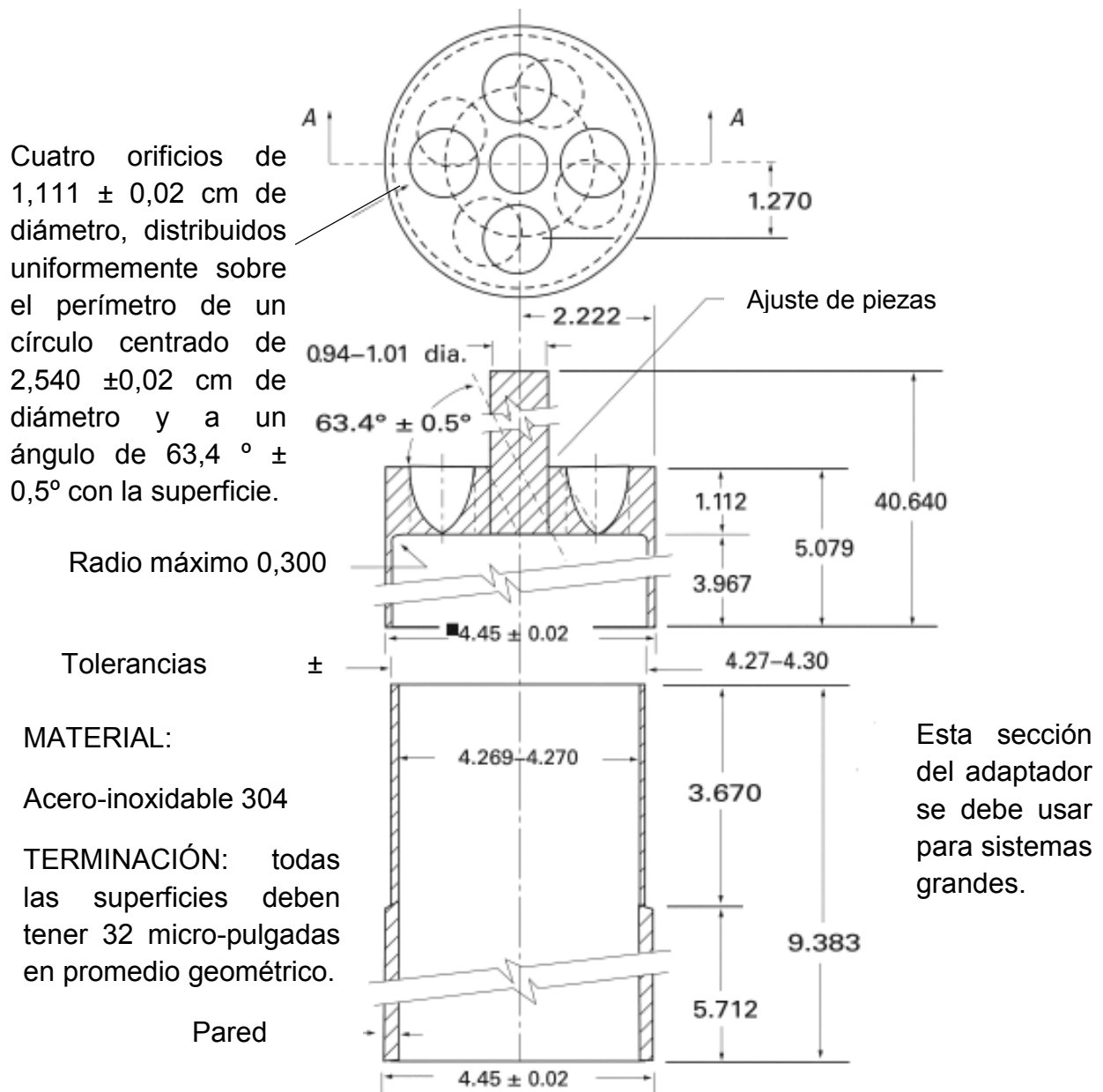
Figura 13. Esquema aparato 5



3.8.2. APARATO 6 (CILINDROS). (18)

Emplea el vaso del aparato 1 como se describe en disolución, pero se reemplaza la canastilla y el eje con un cilindro de acero inoxidable del elemento de agitación y, durante la prueba, mantener la temperatura a $32 \pm 0,5 \text{ } ^\circ\text{C}$. Los componentes del eje y del cilindro son de acero inoxidable. La unidad de dosificación se coloca sobre el cilindro al comienzo de cada prueba. La distancia entre el fondo interno del vaso y del cilindro se mantiene a $25 \pm 2 \text{ mm}$ durante la prueba

Figura 14. Elementos de agitación de cilindro (dimensiones expresadas en cm)



3.8.3 APARATO 7 (SOPORTE OSCILANTE). (18)

El equipo se compone de un grupo de recipientes para soluciones volumétricas calibradas o tarados, hechos de vidrio o de otro material inerte adecuado, un motor y una transmisión que hace oscilar el sistema en sentido vertical dentro de los vasos y que, de ser necesario trasladan automáticamente el sistema en sentido horizontal hacia otra hilera de vasos y un grupo de porta muestras adecuados. Durante la prueba, los recipientes para soluciones están parcialmente sumergidos en un baño de agua adecuado de tamaño conveniente que permita mantener la temperatura dentro de los recipientes a $32 \pm 0,5^\circ$ o dentro del intervalo permitido, como se especifica en la monografía individual. Ninguna parte del equipo, ni el entorno en el cual el equipo está colocado, produce, una cantidad importante de movimiento, agitación o vibración, que exceda la suave oscilación vertical del portamuestras. Es preferible emplear un aparato que permita observar el sistema y el portamuestras durante la prueba. Emplear el recipiente y el portamuestras del tamaño que se especifique en la monografía individual.

Preparación de la muestra de un sistema de administración transdérmica, presione el sistema sobre una porción de Cupofrano seco y sin usar, una red de nailon o material equivalente con el lado del adhesivo contra el sustrato elegido, teniendo la precaución de eliminar las burbujas de aire que puedan quedar entre el sustrato y la superficie de liberación. Adherir el sistema a un portamuestras de tamaño adecuado con un anillo de goma adecuado, de modo que la parte superior del sistema quede adyacente al fono del portamuestras con forma de disco y centrada en él o centrada alrededor de las circunferencias del portamuestras cilíndrico. Recortar el exceso del sustrato con una cuchilla afilada.

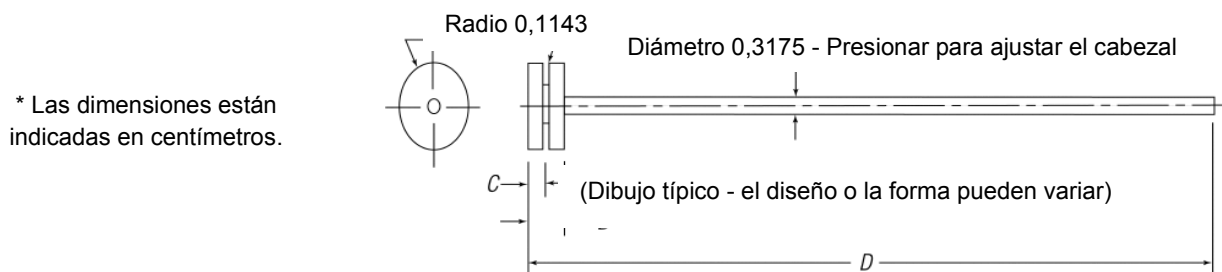


Figura 15. Disco Oscilante porta muestras.



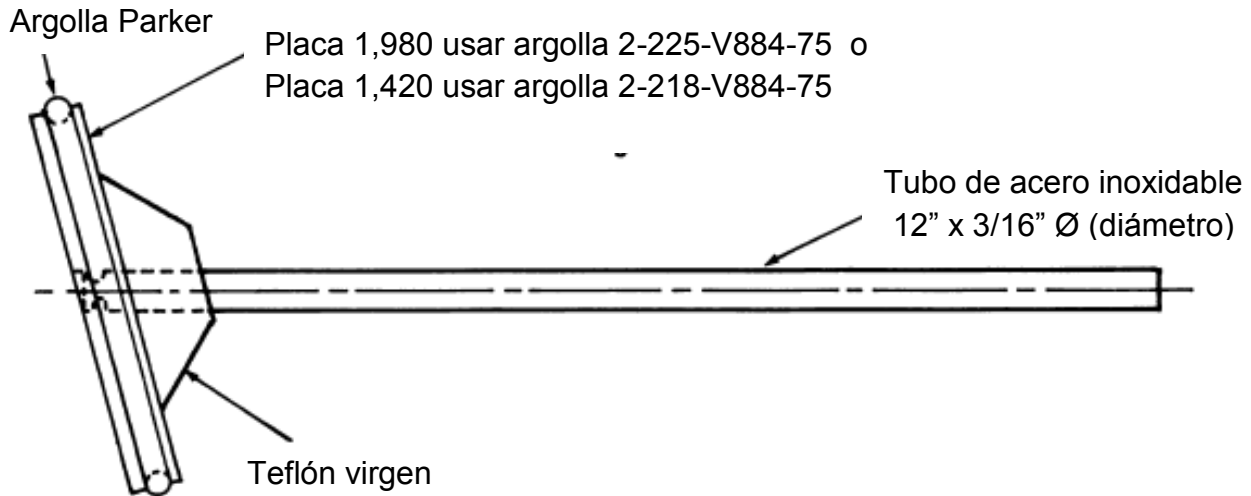


Figura 16. Porta muestras de Sistema Transdérmico-Disco Angular

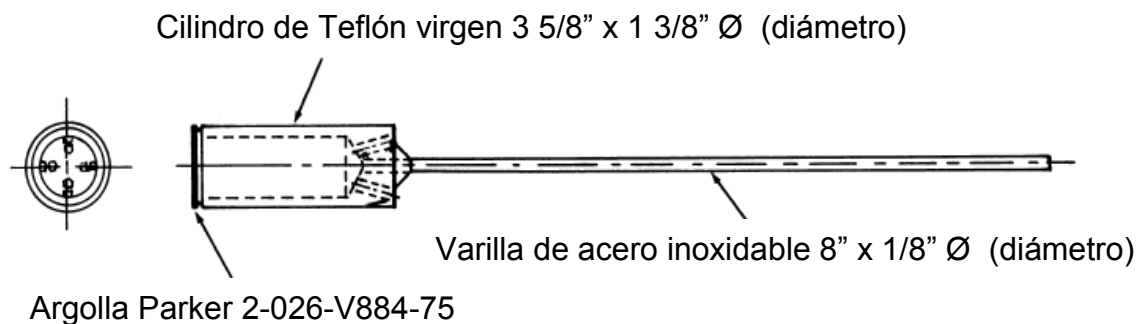


Figura 17. Porta muestras de Sistema Transdermico-Cilindro

3.9. PERFILES DE DISOLUCIÓN. (27, 28)

Desde el desarrollo de la ecuación de Higuchi en 1961, se han propuesto numerosos modelos matemáticos para la evaluación cuantitativa de comportamiento *in vitro* de liberación del fármaco

Los Perfiles de Disolución (estudio *in vitro*) determinan la velocidad (cantidad / tiempo) y extensión (cantidad total), a la cual un fármaco se libera de la forma farmacéutica.

En la práctica, ayudan a asegurar la calidad y la uniformidad lote a lote de un producto farmacéutico y a optimizar la forma de dosificación.



3.9.1 MODELOS DE DISOLUCIÓN.

CINÉTICA DE ORDEN CERO:

Se puede utilizar para formas de dosificación que no se desintegren y bajo la hipótesis de que la superficie permaneciera constante durante la liberación del fármaco.

Se puede observar en los casos donde se disuelve una pequeña cantidad de producto sólido, en un gran volumen de disolvente. Aquí la velocidad es constante con el tiempo e independiente de la concentración del soluto.

$$W_0 - W_t = K_0 t$$

Donde; W_0 es la concentración inicial de fármaco presente en la molécula de fármaco, W_t es la concentración de fármaco en la molécula de fármaco en el tiempo t , y k_0 es la constante de liberación de orden cero con unidades de concentración por tiempo.

La ecuación se puede utilizar para describir la disolución del fármaco de varios tipos de formas farmacéuticas de liberación modificada, como en el caso de algunos sistemas transdérmicos. La siguiente relación puede, de una manera simple, expresar este modelo:

$$Q_t = Q_0 + K_0 t$$

Donde Q_t es la cantidad de fármaco disuelto en el tiempo t , Q_0 es la cantidad inicial de fármaco en la solución (la mayoría de veces, $Q_0 = 0$) y K_0 es la constante liberación de orden cero.

CINÉTICA DE PRIMER ORDEN:

La aplicación de este modelo para estudios de disolución del fármaco fue propuesto por primera vez por Gibaldi y Feldman (1967) y más tarde por Wagner (1969). Este modelo ha sido también utilizado para describir la absorción y / o eliminación de algunos medicamentos, aunque es difícil de conceptualizar este mecanismo en una base teórica.

El modelo establece que el cambio en la concentración con respecto al cambio en el tiempo depende sólo de la concentración. A medida que el fármaco en estado sólido va



disminuyendo, la solución se va enriqueciendo con el soluto. Al ir aumentando la concentración en la solución, la velocidad está en función de la concentración del fármaco disuelto.

$$Q_t = Q_0 * e^{-kt}$$

Donde Q_t es la cantidad de fármaco liberado en el tiempo t , Q_0 es la cantidad inicial de fármaco en la solución y Kt es la constante de liberación de primer orden.

De esta manera un gráfico del logaritmo decimal de la cantidad liberada de fármaco en función del tiempo será lineal. Las formas de dosificación farmacéuticas siguiendo este perfil de disolución, tales como los que contienen fármacos solubles en agua en matrices porosas, liberan el fármaco de una manera que es proporcional a la cantidad de fármaco que queda en su interior, de tal manera, que la cantidad de fármaco liberado por unidad de tiempo disminuye

MODELO WEIBULL:

Una ecuación empírica general descrito por Weibull (1951) se adaptó para el proceso de disolución / liberación. Esta ecuación puede aplicarse con éxito a casi todo tipo de curvas de disolución y es comúnmente utilizado en estos estudios.

Cuando se aplica a la disolución del fármaco o la liberación de formas de dosificación farmacéuticas, la ecuación de Weibull expresa la fracción acumulada del fármaco, m , en solución en el tiempo, t :

$$m = 1 - \exp \left[- \frac{(t - T_i)^b}{a} \right]$$

En esta ecuación, el parámetro de escala, a , define la escala de tiempo del proceso. El parámetro de localización, T_i , representa el tiempo de retraso antes del inicio del proceso de disolución o liberación y en la mayoría de los casos será cero. b es el parámetro de forma que caracteriza la curva.

Esta ecuación puede reordenarse en:

$$\text{Log} [-\ln(1-m)] = b \log (t - T_i) - \log a$$



Nos define el tiempo del proceso y representa el tiempo necesario para disolver o liberar 63,2% del fármaco presente en la forma de dosificación farmacéutica. Para sistemas farmacéuticos Siguiendo este modelo, el logaritmo de la cantidad de fármaco disuelto en función del logaritmo de tiempo parcela será lineal.

MODELO HIGUCHI

Un modelo matemático descriptivo para la disolución del fármaco de los sistemas de matriz no se desarrolló hasta 1961 por Higuchi. El modelo se derivó inicialmente para sistemas planos, sin embargo, desde entonces ha sido modificado para su uso con diferentes geometrías y sistemas porosos.

Higuchi declaró que existe una relación lineal entre la cantidad de fármaco liberado a partir de una matriz y la raíz cuadrada del tiempo matemático el cual cumple con la Ley de Fick. Esta velocidad de liberación es dependiente del estado (ya sea disuelto o dispersado) del fármaco dentro de la matriz a condición de que el fármaco se distribuye de forma homogénea y siempre y cuando las condiciones de inmersión aplica.

$$M_t = KHt^{1/2}$$

Donde M_t es la concentración de fármaco en la matriz de fármaco en el tiempo t , y KH es la constante de disolución Higuchi. Si la administración de fármacos es aborda por la ecuación de Higuchi o fick, el resultado es una dependencia al tiempo de transporte del fármaco $t^{1/2}$. Esto será válido durante todo el tiempo, excepto cuando se logra agotar totalmente el fármaco en el sistema terapéutico.

LEY DE FICK

La ley de Fick es una ley cuantitativa en forma de ecuación diferencial que describe diversos casos de difusión de materia o energía en un medio en el que inicialmente no existe equilibrio químico o térmico.

En situaciones en las que existen gradientes de concentración de una sustancia, o de temperatura, se produce un flujo de partículas o de calor que tiende a homogeneizar la disolución y uniformizar la concentración o la temperatura.



MODELO KORSMEYER

Korsmeyer (1983) desarrollo un modelo simple semiempírico, relacionado exponencialmente a la liberación del fármaco a un tiempo transcurrido.

$$ft = atn$$

Donde a es una constante que incorpora las características estructurales y geométricas de la forma de dosificación, n es el exponente de liberación, indicativo del mecanismo de liberación del fármaco, y la función de t es M_t / M_∞ (fraccionada liberada del fármaco).

La difusión del fármaco desde un sistema polimérico de liberación controlada con la forma de una película de espesor δ puede ser representado por:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D \frac{\partial^2 c}{\partial x^2}$$

Donde D es el coeficiente de difusión del fármaco (independiente de la concentración). Si se produce la liberación del fármaco en condiciones de inmersión perfectas, las siguientes condiciones iniciales y de contorno se pueden suponer:

$$\begin{array}{lll} t = 0 & -d/2 < x < d/2 & c = c_0 \\ t > 0 & x = \pm d/2 & c = c_1 \end{array}$$

Donde C_0 es la concentración de fármaco inicial en el dispositivo y C_1 es la concentración de fármaco en la interface agua-polímero. La ecuación de solución bajo estas condiciones fue propuesto inicialmente por Crank (1975):

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 2 \left(\frac{Dt}{\delta^2} \right)^{1/2} \left[\pi^{-1/2} + \sum_{n=1}^{\infty} (-1)^n i \operatorname{erfc} \frac{n\delta}{2\sqrt{Dt}} \right]$$



Una expresión suficientemente precisa se puede obtener para pequeños valores de t desde el segundo término de la ecuación, desaparece y entonces se convierte en:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 2 \left(\frac{Dt}{\delta^2} \right)^{1/2} = at^{1/2}$$

Por otro lado, Korsmeyer y Peppas propusieron un modelo matemático que es generalmente lineal para valores de $M_t / M_\infty < 0,6$.

Este modelo intenta explicar mecanismos de liberación de fármacos donde se presenta erosión y/o disolución de la matriz, y no es más que una forma generalizada de la ecuación de Higuchi que se expresa como

$$\frac{M_t}{M_\infty} = at^n$$

Donde a es la constante de velocidad de liberación que incorpora características estructurales y geométricas del sistema de liberación y n es el exponente que indica el mecanismo mediante el cual ocurre la liberación del fármaco.

El valor del exponente n brinda información sobre la cinética de liberación del fármaco, por lo que si n es igual a 0,5, la liberación del fármaco tiene lugar a través de un fenómeno de difusión de tipo Fickiano (modelo matemático de Higuchi), si n toma valores entre 0,5 y 1 indica que la liberación del fármaco es debida a un mecanismo de difusión no Fickiano o anómalo y cuando n es igual a 1, el mecanismo de liberación del fármaco depende del proceso de relajación de las cadenas poliméricas (Peppas 1985).



3.9.2 SOFTWARE UTILIZADO: DDSOLVER. (7, 26).

Existen diferentes modelos matemáticos para el análisis de los datos de disolución y se han propuesto diferentes enfoques para evaluar la similitud entre dos perfiles de disolución del fármaco.

El programa DDSolver, un programa que se encuentra disponible de manera gratuita, escrito en *Visual Basic for Applications*. Fue desarrollado y probado en Microsoft Excel 2003, en un entorno de *Windows XP SP2* y es compatible con *Microsoft Excel 2007* y *2010* en la plataforma de *Windows*. Ofrece una serie de ventajas frente a otros paquetes de software, el más atractivo de todas, la facilidad de uso.

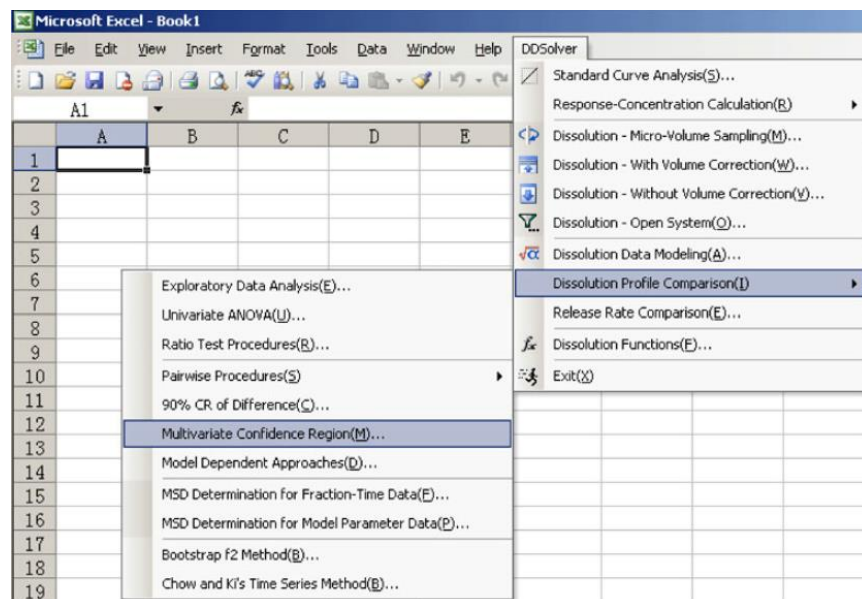


Figura 18. Interfaz DDSolver

Los datos se pueden cargar haciendo clic en el botón de la muestra en cada módulo. Esto se proporciona como una guía para los nuevos usuarios para ayudarles a organizar sus datos en una forma que permite su tratamiento por el programa.

DDSolver un programa versátil que puede ser utilizado para facilitar el modelado de datos de disolución utilizando métodos de optimización no lineal basado en un modelo de biblioteca integrado, que incluye cuarenta modelos de disolución, que simplifican la tarea de evaluación de la similitud entre los perfiles de disolución.



Para los modelos de disolución, DDSolver utiliza la técnica de ajuste de curvas por mínimos cuadrados, que determina los valores de los parámetros que minimizan la suma de cuadrados (SS) u, opcionalmente, la suma ponderada de los cuadrados (WSS) no lineal. DDSolver proporciona métodos para la obtención de los valores iniciales incluyendo regresión lineal simple, regresión lineal múltiple.

La selección del modelo adecuado es esencial, no sólo para la evaluación cuantitativa de las características de liberación del fármaco, sino también para la comparación de perfiles de disolución. DDSolver proporciona una serie de criterios estadísticos para la elección de un modelo que mejor se ajuste a los datos, incluyendo el coeficiente de correlación, el coeficiente de determinación, el coeficiente de determinación ajustado, el error cuadrático medio, la desviación estándar de los residuales, SS, WSS, el Criterio de Información de Akaike y el criterio de selección del modelo.

Coefficiente de determinación (R^2).

Para los modelos de liberación con el mismo número de parámetros, se puede utilizar *coeficiente de determinación (R^2)* para seleccionar el modelo más apropiado.

Sin embargo, al comparar modelos con diferentes números de parámetros se debe utilizar *R^2 ajustado*, *Esto porque R^2 siempre aumentará a medida que se incluyen más parámetros, mientras que R^2 ajustado disminuye cuando se ha producido un exceso de ajuste*. Por lo tanto, el mejor modelo será aquel con el más alto R^2 ajustado, en lugar de aquel con el más alto R^2 .

Criterio de información de akaike.

El *criterio de información de Akaike* se ha utilizado para la selección de los modelos óptimos durante más de 35 años. Su aplicabilidad general y sencillez lo convierten en un criterio excelente y popular para varios propósitos, incluyendo el análisis de datos de disolución de fármacos.

Cuando se comparan dos modelos con diferentes números de parámetros, el modelo con un valor inferior de AIC puede ser considerado como el modelo más adecuado.



Criterio de selección del modelo (MSC).

El MSC es otro criterio estadístico para la selección del modelo que está atrayendo cada vez más atención en el campo de la modelización de datos de disolución, El MSC es una forma recíproca modificada de la AIC. Al comparar los diferentes modelos, el modelo más apropiado será que con el mayor MSC. Un valor MSC de dos a tres indica un buen ajuste.

Comparación del perfil de disolución.

Durante la última década, se han propuesto varios sistemas para evaluar la similitud entre los perfiles de disolución. DDSolver implementa la mayoría de los métodos ampliamente utilizados, especialmente las recomendadas por la FDA.

Métodos disponibles para la comparación de perfiles de disolución.

Tabla 4. Métodos disponibles para la comparación de perfiles de disolución del fármaco

Module	Method
# 401	Exploratory data analysis
# 402	Univariate ANOVA
# 403	Ratio test procedures
# 404	Difference factor, f_1
# 405	Similarity factor, f_2
# 406	Rescigno index
# 407	90% CI of difference method
# 408	Multivariate statistical distance method
# 409	Model-dependent approaches
# 410	Bootstrap f_2 method
# 411	Chow and Ki's method

Es también posible realizar con el programa llevar ocho funciones definidas para la caracterización de las curvas de liberación de fármacos y once para apreciar la similitud entre los perfiles de disolución.

Todos los parámetros de estas funciones se calculan utilizando un método no paramétrico independiente del modelo basado en la regla trapezoidal lineal. Estas funciones se pueden utilizar convenientemente en la misma manera como otras funciones integradas en *Microsoft Excel*.



Parámetros para la caracterización de las curvas de liberación de fármacos.

Tabla 5. Los parámetros para la caracterización de las curvas de liberación de fármacos

Abbreviation, description	Equation	Function in DDSolver
AUC, area under the dissolution curve	$AUC = \sum_{i=1}^n \frac{(t_i - t_{i-1})(y_{i-1} + y_i)}{2}$	DD_AUC
ABC, area between the drug dissolution curve and its asymptote	$ABC = MDT \cdot M_{\text{last}}$	DD_ABC
MRT, mean residence time of the drug substance molecules in the dosage form	$MRT = \frac{\int_0^t (100-y) \cdot dt}{\int_0^t (100-y) \cdot dt}$	DD_MRT
MDT, mean dissolution time	$MDT = \frac{\sum_{i=1}^n \bar{t}_i \cdot \Delta M_i}{\sum_{i=1}^n \Delta M_i}$	DD_MDT
VDT, variance of dissolution time	$VDT = \frac{\sum_{i=1}^n (\bar{t}_i - MDT)^2 \cdot \Delta M_i}{\sum_{i=1}^n \Delta M_i}$	DD_VDT
m_k , moments of dissolution times of order k	$m_k = \frac{\sum_{i=1}^n \bar{t}_i^k \cdot \Delta M_i}{\sum_{i=1}^n \Delta M_i}$	DD_MDTk
RD, relative dispersion of dissolution time, CV^2 (coefficient of variation)	$RD = CV^2 = \frac{VDT}{MDT^2}$	DD_RD
DE, dissolution efficiency	$DE = \frac{\int_0^t y \cdot dt}{y_{\text{max}} \cdot t} \cdot 100\%$	DD_DE

Tabla 6. Parámetros para la valoración de la diferencia entre los perfiles de disolución.

Abbreviation, description	Equation	Function in DDSolver
f_1 , difference factor ^a	$f_1 = \left[\sum_{i=1}^n R_i - T_i / \sum_{i=1}^n R_i \right] \times 100$	DD_f1
f_2 , similarity factor ^a	$f_2 = 50 \cdot \log \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (R_i - T_i)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$	DD_f2
f_1' , difference factor modified by Costa P. ^a	$f_1' = \sum_{i=1}^n R_i - T_i / \left[\sum_{i=1}^n (R_i + T_i) / 2 \right] \times 100$	DD_f1cp
ξ_1 , first-order Rescigno index ^{a, b}	$\xi_j = \left[\left(\int_0^t R_i - T_i ^j dt \right) / \left(\int_0^t R_i + T_i ^j dt \right) \right]^{1/j}, j = 1$	DD_res1
ξ_2 , second-order Rescigno index ^{a, b}	$\xi_j = \left[\left(\int_0^t R_i - T_i ^j dt \right) / \left(\int_0^t R_i + T_i ^j dt \right) \right]^{1/j}, j = 2$	DD_res2
S_d , difference in similarity ^c	$S_d = \frac{\sum_{i=1}^{n-1} \left \log \left(\frac{AUC_{R_i}}{AUC_{T_i}} \right) \right }{n-1}$	DD_Sd
D , sum of squared mean differences ^d	$D = \sum_{i=1}^p (\bar{y}_{T_i} - \bar{y}_{R_i})^2$	DD_D
D_1 , mean distance ^d	$D_1 = \sum_{i=1}^p \bar{y}_{T_i} - \bar{y}_{R_i} / p$	DD_D1
D_2 , mean squared distance ^d	$D_2 = \left[\sum_{i=1}^p (\bar{y}_{T_i} - \bar{y}_{R_i})^2 / p \right]^{1/2}$	DD_D2
D_{AUC} , difference of area under the profiles ^{d, e}	$D_{AUC} = \sum_{i=1}^p \left\{ \left[(\bar{y}_{T_i} + \bar{y}_{T_{(i-1)}}) - (\bar{y}_{R_i} + \bar{y}_{R_{(i-1)}}) \right] \cdot (t_i - t_{i-1}) / 2 \right\}$	DD_DAUC
D_{ABC} , area between the profiles ^{d, e}	$D_{ABC} = \sum_{i=1}^p \{ \bar{y}_{T_i} - \bar{y}_{R_i} \cdot [(t_{i+1} + t_i) / 2 - (t_i + t_{i-1}) / 2] \}$	DD_DABC



4.0. PARTE EXPERIMENTAL.

4.1. PRODUCTOS BAJO ESTUDIO.

Se evaluaron diferentes marcas comerciales. Uno de los productos era de origen nacional y los otros 2 fueron adquiridos en el extranjero.

Tabla 7. Parches transdérmicos de Nicotina estudiados

PRODUCTO	DOSIS	LABORATORIO	LOTE
Nicoderm	21mg	GLAXOSMITHKLINE	DM02
Etapa 1 y 2	14 mg		EK049
Niquitin Etapa 1	21mg	GLAXOSMITHKLINE	137109 ^a
Habitrol Etapa 1	21mg	NOVARTIS	130743

4.2. PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD.

4.2.1. REACTIVOS.

- S (-) -Nicotina Lote BCBK5694V SIGMA 99%
- Agua destilada
- Agua desionizada proveniente del equipo de filtración Milliport
- Ácido clorhídrico (solución acuosa) J. T. Baker
- Acetonitrilo HPLC J. T. Baker
- Metanol HPLC J. T. Baker
- Trietilamina MERCK-Schuchardt 99%
- Cloruro de potasio anhidro cristales Grado A.C.S. Golden Bell Reactivos
- Cloruro de calcio anhidro en forma granular Grado A.C.S. Golden Bell Reactivos



4.2.2. EQUIPOS, INSTRUMENTOS Y MATERIALES.

- Parrilla Thomas Scientific
- Disolutor Vankel VK 7000
- Pipetas automáticas
- Material de vidrio volumétrico
- Vasos de precipitado
- Pipetas pasteur
- Filtros de teflón de poro de 35 μm
- Termómetro VWR international
- Espectrofotómetro UV-1601 Shimadzu Codigo UA-020
- Celdas de cuarzo
- Discos USP para pruebas de liberación de formas farmacéuticas transdérmicas
- Cromatógrafo de Líquidos Detector UV/VIS Shimadzu Modelo SPD-10A VP
- Bomba para lavado Cromatógrafo de Líquidos Shimadzu Modelo LC-10 AD
- Auto inyector Shimadzu Modelo SIL-10 A
- Desionizador Mili-Q
- Baño de agua Fisher Scientific FS60
- Equipo de filtración Milliport
- Agitador vortex
- Agitador Orbit Shaker
- Pinzas
- Vernier
- Regla
- Desecador Kimax



4.3. PRUEBAS NO FARMACOPÉICAS:

Las pruebas que se realizaron fueron las siguientes:

4.3.1 ESPESOR.

El espesor de cada película transdérmica se determinó con ayuda de un vernier en tres diferentes puntos de la película (orillas y centro). El espesor individual de cada punto no debía salir de la desviación estándar del promedio.

4.3.2. PESO PROMEDIO.

Se evaluó por separado el peso de 14 parches de cada uno de los productos bajo estudio y se calculó del peso promedio. El peso individual no debía salir de la desviación estándar del promedio de peso.

4.3.3. RESISTENCIA AL PLEGADO.

Se determinó por plegado de la película repetidamente en el mismo lugar. . El número de veces que las películas pudieron ser dobladas en el mismo lugar sin que se rompieran es el valor de resistencia al plegado.

4.3.4. PLANITUD.

Un parche transdérmico debe tener una superficie lisa y no debe constreñir con el tiempo. Para la determinación de la planitud, se cortó una tira desde el centro y dos de cada lado de los parches, se midió la longitud de cada tira para así determinar la variación en longitud mediante la determinación de constricción por ciento. Cero constricción por ciento es equivalente a 100 por ciento planitud.

$$\% \text{ constricción} = \frac{\text{longitud inicial} - \text{longitud final}}{\text{peso inicial longitud final}} \times 100$$



4.3.5. ABSORCIÓN DE HUMEDAD.

Las películas pesadas se mantuvieron en un desecador a temperatura ambiente durante 24 hrs. Se expusieron a 84% de humedad relativa usando una solución saturada de cloruro de potasio en el desecador hasta un peso constante. El porcentaje de absorción de humedad se calculó como se indica a continuación.

$$\% \text{ absorción de humedad} = \frac{\text{peso final} - \text{peso inicial}}{\text{peso inicial}} \times 100$$

4.3.6. CONTENIDO DE HUMEDAD.

Las películas se pesaron individualmente y se mantuvieron en un desecador que contenía cloruro de calcio a temperatura ambiente durante 24 h. Las películas se pesaron cada cuatro horas hasta que mostraron un peso constante. El contenido de humedad se calculó utilizando la siguiente fórmula.

$$\% \text{ contenido de humedad} = \frac{\text{peso inicial} - \text{peso final}}{\text{peso final}} \times 100$$

4.4. PRUEBAS FARMACOPEICAS.

4.4.1. VALORACIÓN POR MÉTODO HPLC.

La valoración se realizó de acuerdo al método descrito en la Monografía Oficial “Sistema Transdérmico de Nicotina” de la Farmacopea de los Estados Unidos “USP 35”.

4.4.1.2. PREPARACIÓN DE SOLUCIONES.

Fase móvil: se mezclaron 300 mL de acetonitrilo, 700 mL de agua y 1 mL de trietilamina, se filtró y desgasificó.

Solución estándar: se tomaron 0.175 mL del estándar de Nicotina y se colocaron en un matraz volumétrico con 200 mL de metanol. Esta solución contiene 0.876 mg de Nicotina por mL.



4.4.1.3. PREPARACIÓN DE LA MUESTRA.

Se cortaron en tiras de 5 cm² de área, 2 parches equivalentes a 42 mg de Nicotina, se retiraron las cubiertas y se colocaron en un matraz de 100 mL con 50 mL de metanol. El matraz se cubrió con parafilm y se agitó empleando un agitador Orbit Shaker durante aproximadamente 3 horas.

4.4.1.4. CONDICIONES CROMATOGRÁFICAS:

- ✓ Detector: 260 nm
- ✓ Columna HPLC: Xterra RP 18, 4.6x150mm
- ✓ Velocidad de flujo: aprox 1.5 mL/min
- ✓ Volumen de inyección: 10µL
- ✓ Fase móvil: acetonitrilo, agua, trietilamina
- ✓ Preparación estándar: solución de nicotina: metanol 0.876 mg/mL

Criterio de aceptación. El sistema transdérmico de Nicotina contiene no menos del 90% y no más del 110% de la cantidad declarada de Nicotina

PROCEDIMIENTO.

Se inyectaron en el cromatógrafo directamente y por separado volúmenes de 10µL de blanco, constituido por metanol y fase móvil por duplicado; solución estándar de nicotina por quintuplicado para adecuabilidad del sistema y por duplicado para la toma de datos y finalmente solución de la muestra por duplicado. Se obtuvieron de los cromatogramas los parámetros de área y tiempo de retención, se verificó la simetría y el número de platos teóricos. Con la información anterior se calculó la cantidad de Nicotina en mg por parche que fue sometido a análisis, por medio de la fórmula:

$$100 \times \frac{\text{Concentración del Std}}{\# \text{ de parches}} \times \frac{\text{Área Pico Mtra} \times \frac{\text{ml Mtra}}{\text{Concentración Mtra}}}{\text{Área Pico Std} \times \frac{\text{mL Std}}{\text{Concentración Std}}}$$



4.4.2. IDENTIFICACIÓN.

El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma de la preparación de valoración corresponde con el pico principal en el cromatograma de la preparación estándar, según se obtiene en la valoración.

4.4.3. PERFIL DE LIBERACIÓN DE NICOTINA EN AGUA DESTILADA.

4.4.3.1. METODO ANALITICO PARA PERFIL DE LIBERACION DE NICOTINA EN AGUA DESTILADA.

4.4.3.1.1. PREPARACIÓN DE LA CURVA PATRON.

Preparación de la solución estándar de Nicotina en agua [1200 µg/mL]: Con una pipeta automática se tomaron 60 µL de la solución de referencia (-)-Nicotina [999,900 µg/mL] y se transfirieron a un matraz volumétrico de 50 mL se agregó agua destilada hasta el aforo y se agito por inversión. Esta solución presenta una concentración de 1200 µg/mL.

Para preparar la curva de calibración de Nicotina en agua destilada a partir de la solución estándar de Nicotina se obtuvo la dilución 30 µg/mL que es el nivel más alto de la curva, para obtener los niveles siguientes se hicieron diluciones conforme se muestra en la tabla 8.

Tabla 8. Curva patrón de Nicotina en agua.

Nivel	mL Solución	Aforo (mL)	[] Final en µg/mL
1	2.5 (Del estándar)	100	30
2	8 (Del nivel 1)	10	24
3	6 (Del nivel 1)	10	18
4	5 (Del nivel 2)	10	12
5	5 (Del nivel 4)	10	6
6	5 (Del Nivel 5)	10	3



4.4.3.2. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO.

4.4.3.2.1. LINEALIDAD.

Este parámetro se evaluó durante 2 días por medio del análisis de las 3 curvas de calibración preparadas en cada día por cada analista. . Se calculó en coeficiente de regresión (r^2) y un error relativo debido a la regresión (%ERR).

Criterio de aceptación. Se debe de demostrar una linealidad con al menos 5 puntos por triplicado, con un coeficiente de regresión mayor o igual que 0.99 y un %ERR no mayor del 3%.

4.4.3.2.2. PRECISIÓN Y EXACTITUD.

A partir de los datos obtenidos de la linealidad, se llevó a cabo el cálculo del porcentaje del coeficiente de variación (%CV) para la repetibilidad y para la exactitud el porcentaje de desviación estándar absoluta (%DEA).

El coeficiente de variación del porcentaje de recuperación de los datos de linealidad no debe ser mayor al 3%; en el caso de la exactitud el promedio del porcentaje de la recuperación de los datos de linealidad no debe variar con respecto a la cantidad nominal en más de 3% en cada punto.

4.4.3.2.3. REPRODUCIBILIDAD.

REPRODUCIBILIDAD ENTRE DÍAS.

Se llevaron a cabo por triplicado las curvas patrón con las concentraciones correspondientes para la liberación de Nicotina en agua.

Se realizó el procedimiento al siguiente día y a partir de los resultados se calculó el %CV.

REPRODUCIBILIDAD ENTRE ANALISTAS.

A partir de una misma solución stock, los dos analistas preparamos nuestras propias curvas de calibración por triplicado y calculamos el %CV.

Criterio de aceptación. El coeficiente de variación global no debe ser mayor que el 3%.



4.4.3.2.4. ESTABILIDAD.

La estabilidad se evaluó a temperatura ambiente con luz. Para ello se prepararon por triplicado muestras de las concentraciones más altas y más bajas que se utilizaron en las curvas de calibración. Las muestras se analizaron a tiempo cero, 1, 2 y 4 hrs. después de haber sido preparadas.

A partir de los datos obtenidos se calculó la diferencia entre la hora cero y los tiempos establecidos.

4.4.3.2.5. INFLUENCIA DEL FILTRO.

La filtración es el primer paso en el tratamiento de las muestras de liberación por lo que se prepararon muestras con las mismas concentraciones utilizadas en evaluación de la estabilidad, las cuales se colocaron en tubos de ensaye y se filtraron utilizando un muestreador y un filtro de teflón de 35 μm , se repitió el proceso de filtrado 6 veces.

El criterio de aceptación de acuerdo a la NOM-177-SSA-1998, el porcentaje retenido del promedio de las muestras filtradas no debe ser mayor al 4%.

4.4.3.3. ESTUDIO DE PERFILES DE LIBERACIÓN.

PROCEDIMIENTO.

Se encendió el disolutor y la bomba para calentar el agua, posteriormente se midió los 900 de medio y se vertieron en cada vaso. Una vez que se alcanzó la temperatura de $32^{\circ}\text{C} \pm 0.5$ se colocaron en cada uno de los vasos los discos USP con los parches adheridos. Se bajaron las paletas correspondientes y se accionó la velocidad a 50 rpm.

Antes de la toma de muestras en cada tiempo establecido se procedió a purgar el sistema que consistía en jeringas de 10 mL con muestreador en la boquilla y filtro de teflón.



El estudio se llevó a cabo evaluando 5 unidades; esto debido a que se trataba de productos de importación, y el pedido de más unidades conllevaría a un mayor retraso. La marca Nicoderm fue adquirida en E.U.A. vía internet, lo que represento una problemática al adquirirla, por lo que nos ajustamos al número con el que ya contábamos.

4.4.3.3.1. CONDICIONES DE LA PRUEBA DE LIBERACIÓN.

- Aparato 5: se utilizó una malla convexa (USP) para sostener el sistema transdérmico en su posición durante la prueba.
- Medio de liberación: Agua destilada.
- Volumen del medio: 900 mL.
- Temperatura: $32 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$
- Velocidad de agitación: 50 rpm.
- Tiempos de muestreo: 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240 minutos. .
- Las muestras se leyeron a 260 nm. los valores se extrapolaron en la curva de calibración correspondiente utilizando agua como blanco.

Tabla 9. Criterios de aceptación prueba de liberación.

Tiempo (horas)	Cantidad disuelta
1	Entre 35% y 75%
2	Entre 55% y 95%
4	No menos de 73%

4.4.3.4. CINÉTICA DE LIBERACIÓN.

Con el objetivo de seleccionar el mejor de los modelos cinéticos de liberación, los datos de porcentaje disuelto se ajustaron a los modelos cinéticos Higuchi, Korsmeyer-Peppas y Orden cero empleando el software DDSolver 1.0.



5.0 RESULTADOS Y ANALISIS.

5.1. PRUEBAS NO FARMACOPEICAS.

5.1.1. DESCRIPCIÓN DE LOS PARCHES EMPLEADOS.

Descripción proporcionada en las fichas de los productos.

Nicoderm: Parche pequeño de 3.5 x 4.5 cm, traslucido, flexible, rectangular, textura gelatinosa, con el nombre del producto en el dorso del parche y una protección plástica.

Habitrol: Parche circular, con un diámetro de 6.5 cm, de color piel, flexible, con textura plástica y un olor fuerte a nicotina, posee el nombre del producto, y una protección metalizada de forma cuadrada.

Niquitin: Parche cuadrado de 4.7 x 4.7 cm, de color rosado, flexible, cuenta con una textura plástica, con el nombre del producto también en el dorso, su protección es plastifica.

Se revisaron los parches adquiridos encontrándose que todos concordaron con lo descrito en la ficha técnica. No se encontraron cambios de coloración ni mellas en estos, comprobándose que durante su almacenamiento los productos permanecen inalterados.

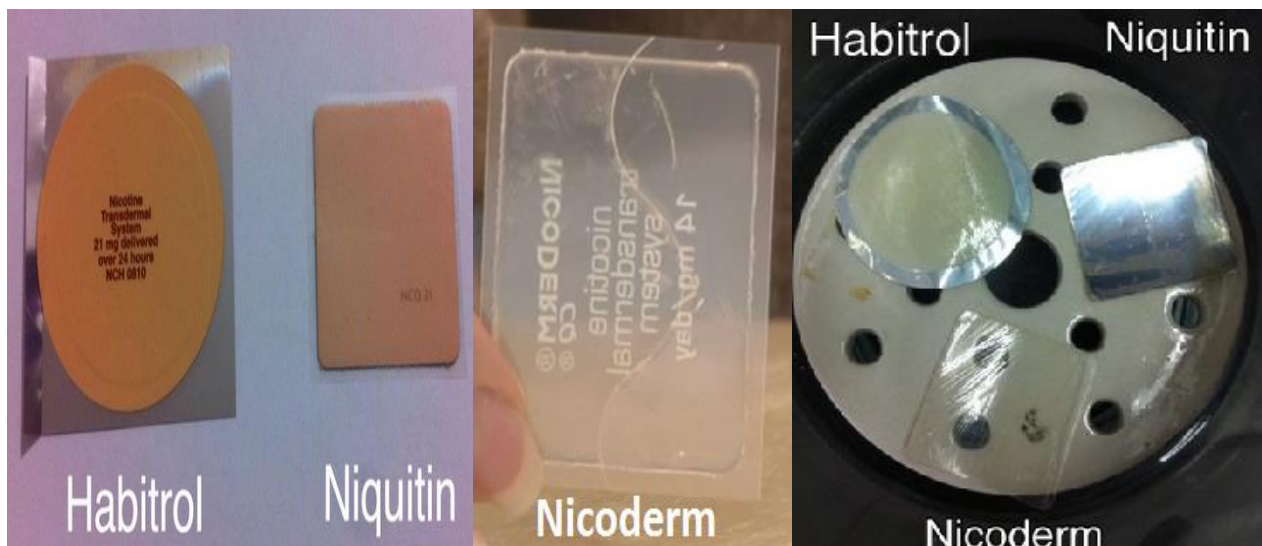


Figura 19. Apariencia física de los parches empleados.



5.1.2. PESO PROMEDIO.

En la tabla 10, se muestran los pesos de 14 parches de cada marca en estudio. En ella se observa, que los pesos son similares, con lo que decimos que cumplen con el criterio marcado en la literatura, es decir los pesos individuales de los parches no salen del rango que marca la desviación estándar del peso promedio.

Estos resultados avalan la consistencia de dosificación de nicotina en los modelos estudiados.

Tabla 10. Variación de peso de los productos bajo estudio.

No. MUESTRA	PESO DE PARCHES (g)		
	NICODERM	NIQUITIN	HABITROL
1	0.8568	0.9373	1.9721
2	0.8617	0.9229	1.9698
3	0.8568	0.9192	1.9683
4	0.8595	0.9267	1.9702
5	0.8596	0.9270	1.9705
6	0.8659	0.9362	1.9773
7	0.8535	0.9252	1.9712
8	0.8573	0.9227	1.9714
9	0.8530	0.9214	1.9658
10	0.8560	0.9253	1.9683
11	0.8533	0.9224	1.9746
12	0.8534	0.9249	1.9771
13	0.8515	0.9232	1.9761
14	0.8537	0.9226	1.9715
Promedio ± SD	0.8566 ± 0.01	0.9279±0.01	1.9724±0.01
Rango	0.8666 – 0.8466	0.9379 – 0.9179	0.9824 - 0.9624

5.1.3. ESPESOR.

Las tablas 11, 12 y 13 presentan los resultados del espesor, tomados en tres diferentes puntos, en los parches de las tres marcas analizadas. Se puede observar que Nicoderm y Niquitin presentaron un grosor uniforme, en tanto la marca Habitrol mostró una ligera variación, con un %CV de 5.9 en dos zonas y 7.8 en la restante.



Los resultados permiten avalar que las formulaciones presentan uniformidad, consistencia y disposición polimérica adecuada.

Tabla 11. Espesor de los parches de la marca NICODERM.

# Muestra	NICODERM		
	Zona 1 (mm)	Zona 2 (mm)	Zona 3 (mm)
1	0.4	0.4	0.4
2	0.4	0.4	0.4
3	0.4	0.4	0.4
4	0.4	0.4	0.4
5	0.4	0.4	0.4
6	0.4	0.4	0.4
7	0.4	0.4	0.4
8	0.4	0.4	0.4
9	0.4	0.4	0.4
10	0.4	0.4	0.4
11	0.4	0.4	0.4
12	0.4	0.4	0.4
13	0.4	0.4	0.4
14	0.4	0.4	0.4
PROMEDIO	0.4	0.4	0.4

Tabla 12. Espesor de los parches de la marca NIQUITIN.

# Muestra	NIQUITIN		
	Zona 1 (mm)	Zona 2 (mm)	Zona 3 (mm)
1	0.5	0.5	0.5
2	0.5	0.5	0.5
3	0.5	0.5	0.5
4	0.5	0.5	0.5
5	0.5	0.5	0.5
6	0.5	0.5	0.5
7	0.5	0.5	0.5
8	0.5	0.5	0.5
9	0.5	0.5	0.5
10	0.5	0.5	0.5
11	0.5	0.5	0.5
12	0.5	0.5	0.5
13	0.5	0.5	0.5
14	0.5	0.5	0.5
PROMEDIO	0.5	0.5	0.5



Tabla 13. Espesor de los parches de la marca HABITROL.

# Muestra	HABITROL		
	Zona 1 (mm)	Zona 2 (mm)	Zona 3 (mm)
1	0.6	0.5	0.5
2	0.5	0.6	0.5
3	0.5	0.5	0.5
4	0.5	0.5	0.5
5	0.5	0.5	0.5
6	0.5	0.5	0.6
7	0.5	0.5	0.5
8	0.5	0.5	0.5
9	0.5	0.5	0.5
10	0.5	0.5	0.5
11	0.5	0.5	0.5
12	0.5	0.5	0.5
13	0.5	0.6	0.5
14	0.5	0.5	0.5
PROMEDIO	0.51 ±0.03	0.51 ± 0.04	0.51± 0.03
%CV	5.9	7.8	5.9

5.1.4. PLANITUD.

La tabla 14 muestra las longitudes tomadas de parches de cada marca, desde tiempo cero, midiendo a las 3, 6, 12 y 24 horas.

El estudio reveló que las tiras de las marcas Nicoderm y Habitrol poseían la misma longitud antes y después de ser cortadas, indicando un 100% de planitud y por lo tanto 0% de constricción. Con respecto a Niquitin, las tiras del centro y lado izquierdo, mostraron una planitud del 100% y un 3% de constricción en la tira de lado derecho sin embargo esta desviación no es significativa, por lo anterior corroboramos que las marcas analizadas conservarán su forma las 24 horas de uso permaneciendo con una superficie lisa y plana.



Tabla 14. Longitudes de los parches a los diferentes tiempos para la prueba de planitud.

Tiempo	Marca	Longitud (cm)		
		Izquierda	Centro	Derecha
Inicio	NICODERM	4.7	4.7	4.7
	NIQUITIN	3.5	3.5	3.5
	HABITROL	4.5	6.2	4.5
6 Horas	NICODERM	4.7	4.7	4.7
	NIQUITIN	3.5	3.5	3.5
	HABITROL	4.5	6.2	4.5
12 Horas	NICODERM	4.7	4.7	4.7
	NIQUITIN	3.5	3.5	3.5
	HABITROL	4.5	6.2	4.5
24 Horas	NICODERM	4.7	4.7	4.7
	NIQUITIN	3.5	3.5	3.4
	HABITROL	4.5	6.2	4.5

Tabla 15. Porcentaje de constricción de los parches.

# Muestra	% Constricción		
	Izquierda	Centro	Derecha
NICODERM	0	0	0
NIQUITIN	0	0	3
HABITROL	0	0	0

5.1.5. CONTENIDO DE HUMEDAD.

Tanto el contenido como la absorción de humedad son estudios que demuestran la capacidad hidrofílica de las películas.

En la tabla 16 se muestran los pesos de parches usados para la determinación de contenido humedad, y las mediciones realizadas al tiempo 0, a las 6, 12 y 24 horas.



Los resultados muestran que el contenido de humedad de las formulaciones fue bajo, lo que podría ayudarlas a permanecer estables y reducir la fragilidad durante el almacenamiento a largo plazo.

Tabla 16. Contenido de humedad.

	NICODERM (g.)	NIQUITIN (g.)	HABITROL (g.)
Tiempo 0	0.8568	0.9173	1.9756
6 horas	0.8542	0.9136	1.9754
12 horas	0.8496	0.9087	1.9754
24 horas	0.8487	0.9017	1.9753
%Cont. Hum	1	1.7	0.01

*promedio de tres parches.

5.1.6. ABSORCIÓN DE HUMEDAD.

En la tabla 17, se muestran el peso de los parches después del tratamiento de absorción humedad, indicando las mediciones al inicio, a las 6, 12 y 24 horas. En este caso concluimos que su absorción es nula, lo que les confiere protección ante una posible contaminación microbiana.

Tabla 17. Absorción de humedad.

	NICODERM (g.)	NIQUITIN (g.)	HABITROL (g.)
Tiempo 0	0.8617	0.9362	1.9683
6 horas	0.8587	0.9316	1.9726
12 horas	0.8560	0.9358	1.9799
24 horas	0.8506	0.9282	1.9863
%Abs. Hum.	-1.3	-0.9	0.9

*promedio de tres parches.



5.1.7. RESISTENCIA AL PLEGADO.

La resistencia al plegado es una prueba que se realiza para determinar si los parches son o no propensos a romperse, o mostrar fisuras y que mantendrán su integridad ante el movimiento general de la piel cuando se aplica durante 24 horas.

Los resultados mostraron que después de más de 1000 dobleces, las películas no mostraron ruptura o grietas, solo pérdida del adhesivo, lo cual indica que poseen la capacidad de soportar presión mecánica junto a una buena flexibilidad.

5.2. PRUEBAS FARMACOPÉICAS.

5.2.1. CONTENIDO DE NICOTINA POR HPLC.

Las tablas 18, 19, y 20 muestran las concentraciones de nicotina de las marcas en estudio, en ellas se puede observar que el contenido de nicotina determinado con el sistema HPLC Shimadzu, fue alrededor de 21 mg para las marcas Nicoderm y Niquitin, en el caso de Habitrol el contenido fue de aproximadamente 37mg, con esto se demuestra que las películas de Nicoderm y Niquitin liberan una cantidad equivalente a la dosis de 21 mg durante 24 horas sin embargo en el caso de Habitrol se liberó más de la dosis indicada en el marbete, por lo que demostramos que libero parte del exceso con el que cuentan (31.5.5 mg) y casi la totalidad de nicotina contenido en ellos que es de 52.5 mg. La diferencia entre marcas en este método, lo atribuimos a la composición propia de cada parche ya que la textura es diferente.

Tabla 18. Contenido de nicotina parche Habitrol.

	Áreas	
REFERENCIA 1	31763699	
REFERENCIA 2	32351614	Contenido de nicotina (mg)
MEDIA REF.	32057656.5	
HABITROL A	51849393	36.94
HABITROL B	51970772	37.03



Tabla 19. Contenido de nicotina parche Nicoderm.

	Áreas	
REFERENCIA 1	29933145	
REFERENCIA 2	30637962	
MEDIA REF.	30285553.5	Contenido de nicotina (mg)
NICODERM A	27629630	20.84
NICODERM B	27651355	20.85

Tabla 20. Contenido de nicotina parche Niquitin.

	Áreas	
REFERENCIA 1	29933145	
REFERENCIA 2	30637962	
MEDIA REF.	30285553.5	Contenido de nicotina (mg)
NIQUITIN 1	28530798	21.52
NIQUITIN 2	28119142	21.20



5.2.2. PERFIL DE LIBERACIÓN DE NICOTINA EN AGUA DESTILADA.

5.2.2.1. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA LA PRUEBA DE LIBERACIÓN.

5.2.2.1.1. LINEALIDAD.

En las tabla 21 se muestran los resultados de linealidad, correspondientes al medio empleado para evaluar la liberación. Se observa que el valor del coeficiente de determinación es de 1.0 y el %ERR es menor al 3%, con lo que se avala linealidad del método.

Tabla 21. Linealidad del método para la cuantificación de Nicotina.

Concentración µg/mL	Absorción $\lambda=260$ nm		
	Curva 1	Curva 2	Curva 3
30	0.506	0.510	0.510
24	0.400	0.403	0.404
18	0.301	0.303	0.303
12	0.198	0.198	0.198
6	0.099	0.098	0.098
3	0.049	0.049	0.049
m	0.017	1.010	1.000
b	-0.002	-0.001	0.000
r ²	1.000	1.000	1.000
%ER	1.051		

5.2.2.1.2. PRECISIÓN Y EXACTITUD.

Los resultados de la precisión se muestran en la tabla 22, en ambas se puede observar que el %CV es menor a 3%, lo que indica que el método de cuantificación es repetible y en el caso de %DEA se observa en cada punto un valor menor al 3%.



Tabla 22. Precisión y Exactitud del método utilizando agua como medio.

Concentración $\mu\text{g/mL}$	Concentración $\mu\text{g/mL}$			Promedio	SD	%CV	%DEA
	Curva 1	Curva 2	Curva 3				
3	3.012	3.053	3.035	3.033	0.021	0.679	1.113
6	5.988	5.935	5.918	5.947	0.037	0.616	0.883
12	11.881	11.818	11.800	11.833	0.043	0.360	1.393
18	18.012	17.994	17.976	17.994	0.018	0.098	0.032
24	23.905	23.876	23.918	23.900	0.021	0.088	0.418
30	30.214	30.171	30.153	30.179	0.032	0.105	0.598

5.2.2.1.3. REPRODUCIBILIDAD.

Los resultados de reproducibilidad entre dos días diferentes de análisis de soluciones de Nicotina en agua con concentraciones de 30, 24, 18, 12, 6, 3 y 1.5 $\mu\text{g/mL}$ se presentan en la tabla 23, se evaluó un %CV global menor al 3% por lo que el método utilizado es reproducible en días diferentes.

Tabla 23. Reproducibilidad entre días utilizando agua como medio.

[μmL] Nominal	Concentración (μmL)						Promedio	SD	%CV
	Día 1			Día 2					
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Curva 1	Curva 2	Curva 3			
3	3.092	3.097	3.184	3.012	3.053	3.035	3.079	0.061	2.0
6	5.867	5.897	5.828	5.988	5.935	5.918	5.905	0.056	0.9
12	11.879	11.669	11.747	11.881	11.818	11.800	11.799	0.081	0.7
18	18.064	17.897	17.954	18.012	17.994	17.976	17.983	0.056	0.3
24	23.960	23.840	23.931	23.905	23.876	23.918	23.905	0.042	0.2
30	30.202	30.183	30.253	30.214	30.171	30.153	30.196	0.035	0.1

Reproducibilidad entre analistas.

Los resultados de reproducibilidad entre analistas, se presentan en la tabla 24 y 25. Se observa que los valores de %CV son menores a 3%, al realizar la prueba estadística t-Student, se encontró que el valor de t se encuentra dentro de rango y que no existe diferencia significativa entre los analistas.



Tabla 24. Precisión del método, reproducibilidad nicotina en agua.

	3 µg/mL		6 µg/mL		12 µg/mL	
	Analista		Analista		Analista	
Replica	1	2	1	2	1	2
1	3.092	3.089	5.867	5.871	11.879	11.767
2	3.097	3.087	5.897	5.947	11.669	11.971
3	3.184	3.093	5.828	6.147	11.747	11.853
Promedio	3.107		5.926		11.814	
SD	0.038		0.115		0.108	
%CV	1.2		1.9		0.9	
t cal.	1.24		-1.26		-0.82	
P(T<=t)	0.33		0.34		0.49	

Tabla 25. Precisión del método, reproducibilidad nicotina en agua.

	18 µg/mL		24 µg/mL		30 µg/mL	
	Analista		Analista		Analista	
Replica	1	2	1	2	1	2
1	18.064	17.753	23.960	24.282	30.202	30.047
2	17.897	17.819	23.840	24.310	30.183	30.041
3	17.954	17.971	23.931	23.735	30.253	30.265
Promedio	17.909		24.010		30.165	
SD	0.112		0.235		0.099	
%CV	0.6		1.0		0.3	
t cal.	1.28		-0.99		1.77	
P(T<=t)	0.33		0.42		0.22	



5.2.2.1.4. INFLUENCIA DEL FILTRO.

En la tabla 26 se observa que el porcentaje retenido fue cercano al 1% por lo tanto no existe adherencia de las muestras al filtro de teflón de 45µm.

Tabla 26. Estudio de influencia del filtro.

30 µg/mL	
Muestra	Absorbancia λ= 260nm
Sin Filtrar	0.564
Filtradas	
1	0.562
2	0.561
3	0.564
4	0.562
5	0.562
6	0.56
Promedio	0.562
SD	0.001
%CV	0.002
%ABS	99.62
%Retenido	0.38

5.2.2.1.5. ESTABILIDAD.

La tabla 27. Muestra los resultados de la estabilidad de la muestra a temperatura ambiente. En ella se puede observar que hasta las 4 horas, la muestra se mantiene estable, ya que las diferencias porcentuales de cada muestra fueron menores al 2% con respecto a su concentración inicial.

Tabla 27. Estabilidad de la Nicotina en agua a temperatura ambiente.

Muestra 30 µg/mL		
Muestra	% Recobro	Diferencia Porcentual
Inicial	100	0.0
1 hora	99.6	0.4
2 horas	100	0.0
4 horas	100	0.0



5.2.2.2. ESTUDIO DE PERFILES DE LIBERACIÓN.

Los resultados de porcentaje liberado de nicotina utilizando agua como medio, se muestran en la tabla 29. En la figura 20, se puede observar que los tres productos comerciales siguen la misma tendencia del aumento de porcentaje de Nicotina liberado con respecto al tiempo cumpliendo con la especificación de la USP.

Tabla 28. Criterios de aceptación prueba de liberación.

Tiempo (horas)	Cantidad disuelta
1	Entre 35% y 75%
2	Entre 55% y 95%
4	No menos de 73%

Tabla 29. Porcentaje liberado proveniente de los parches transdérmicos a los diferentes tiempos de muestreo.

	Nicoderm	Niquitin	Habitrol
Tiempo (min)	Promedio %Disuelto	Promedio %Disuelto	Promedio %Disuelto
0	0	0	0
15	26 ± 0.9	30 ± 1.6	31 ± 0.8
30	34 ± 0.8	39 ± 1.5	41 ± 1.0
45	40 ± 0.8	47 ± 1.9	50 ± 1.2
60	45 ± 0.5	53 ± 1.5	56 ± 0.8
90	53 ± 0.6	62 ± 1.7	67 ± 1.0
120	60 ± 0.9	70 ± 1.6	76 ± 1.4
180	70 ± 0.7	82 ± 2.2	93 ± 1.0
240	78 ± 1.3	90 ± 2.0	98 ± 0.9



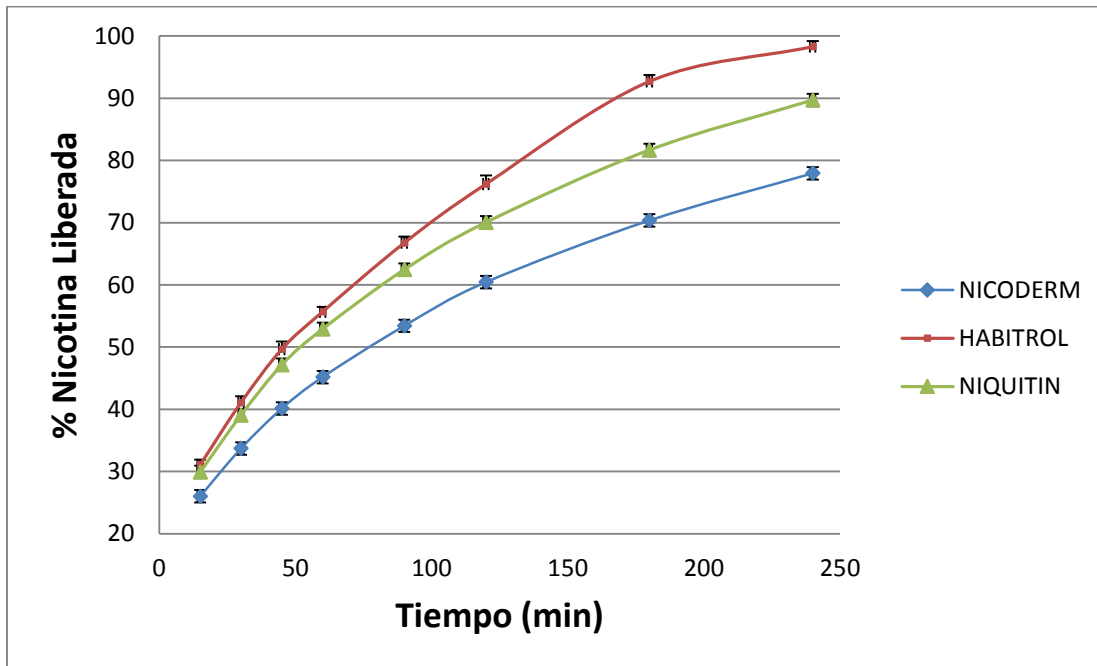


Figura 20. Gráfico de porcentaje liberado con respecto al tiempo de Nicotina obtenida de parches transdérmicos, Nicoderm, Niquitin y Habitrol, utilizando agua como medio.

5.2.2.3. FACTOR DE SIMILITUD (F2) ENTRE LOS PRODUCTOS DE PRUEBA Y EL DE REFERENCIA.

La prueba estadística se realizó en base al programa computacional DDsolver. Utilizando agua como medio de liberación los tres parches transdérmicos cumplen con la prueba de liberación marcada en la USP sin embargo vemos que en el caso de Habitrol su liberación es considerablemente mayor con respecto al producto de referencia Nicoderm el cual es comercializado en USA, por lo que al realizar la prueba f2 (tabla 30) se encontró que no son estadísticamente similares. Caso contrario sucede con Niquitin el cual es vendido en México, en donde el factor de similitud nos indica que no existe una diferencia estadísticamente significativa entre ellos, lo que es atribuible a que estos dos últimos son fabricados por la misma empresa farmacéutica Glaxo.



Tabla 30. Factor de similitud calculado con el programa DDSolver, entre el producto de prueba Habitrol y el producto de referencia Nicoderm, utilizando agua como medio de liberación.

Overall Statistics			
	Mean_R vs Individual_T		Mean_R vs Mean_T
	Mean	SE	
f2	43.55	0.55	43.54
Is f2 ∈[50,100] between Mean_R and Mean_T			No
Similarity of R and T			Reject

Tabla 31. Factor de similitud calculado con el programa DDSolver, entre el producto de prueba Niquitin y el producto de referencia Nicoderm. , utilizando agua como medio de liberación.

Overall Statistics			
	Mean_R vs Individual_T		Mean_R vs Mean_T
	Mean	SE	
f2	54.58	1.81	54.35
Is f2 ∈[50,100] between Mean_R and Mean_T			Yes
Similarity of R and T			Accept

5.2.2.4. CINÉTICA DE LIBERACIÓN.

Utilizando los modelos cinéticos de Higuchi, Korsmeyer-Peppas y de Orden Cero, en el Software DDSolver 1.0, se trabajaron con los resultados de liberación de las diferentes marcas de parches transdérmicos.

En el caso de la liberación de nicotina proveniente del parche Nicoderm podemos observar en la figura 22, que el modelo que mejor se ajusta es el de Korsmeyer-Peppas, modelo que no es más que una forma generalizada de la ecuación de Higuchi y que explica mecanismos de liberación de fármacos donde se presenta erosión y difusión.

Nicoderm presenta los valores más altos de coeficiente de determinación ajustados con cifras de 0.9986, 0.9994, 0.9998, 0.9993, 0.9996 para cada uno de los vasos, al igual que los AIC más bajos y valores de MSC mayores a tres, lo que indica un buen ajuste al modelo cinético Korsmeyer-Peppas.



Niquitin y Habitrol al igual que Nicoderm presentan una liberación que se ajusta al modelo cinético de Korsmeyer-Peppas ya que de la misma forma en este modelo se muestran los valores de coeficiente de determinación ajustado más altos, los valores de AIC más bajos y valores de MSC mayores a tres.

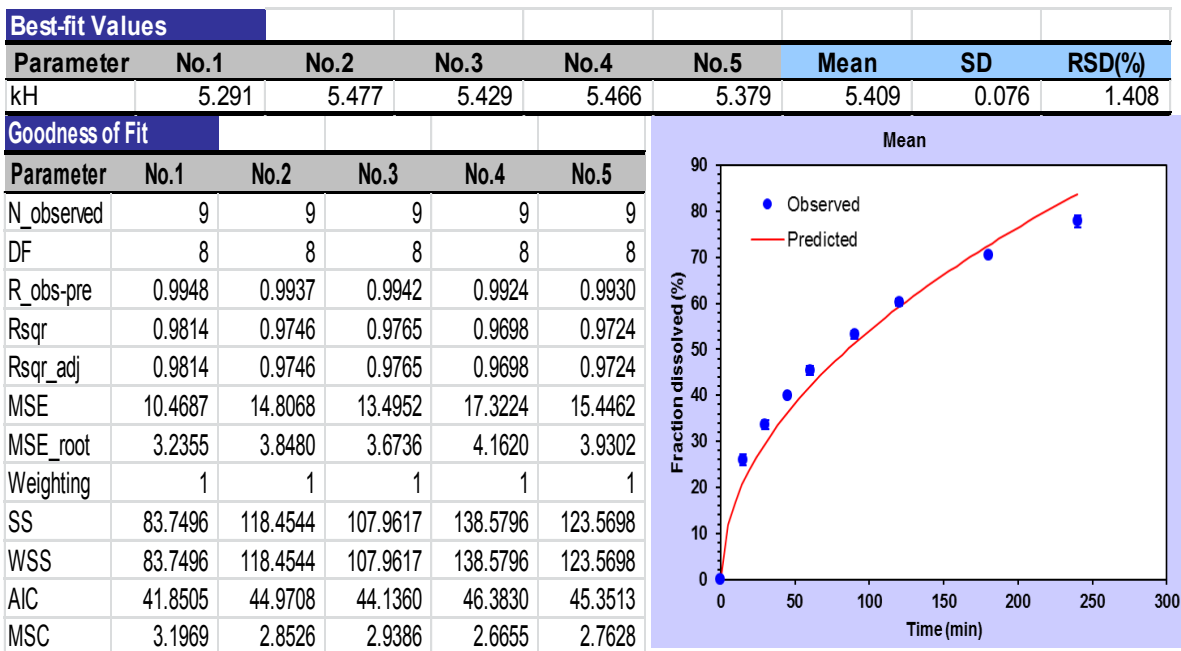


Figura 21. Porcentaje liberado de nicotina con respecto al tiempo del parche Nicoderm, ajustado al modelo cinético Higuchi utilizando el software DDSolver.

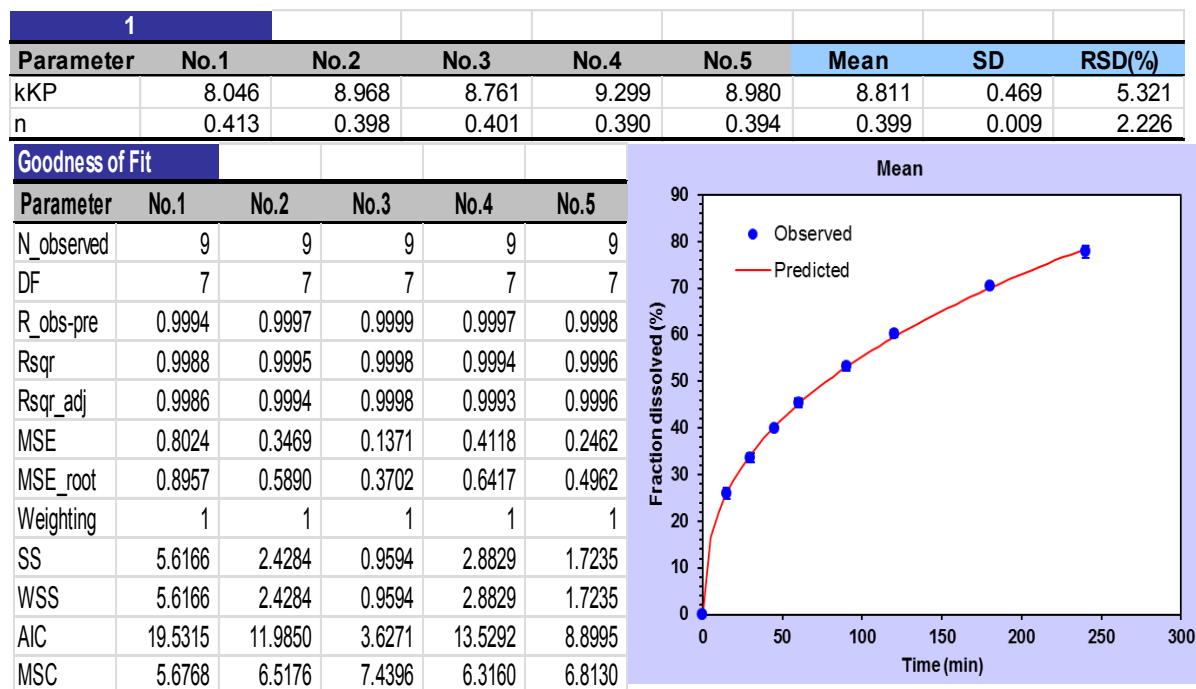


Figura 22. Porcentaje liberado de nicotina con respecto al tiempo del parche Nicoderm, ajustado al modelo cinético Korsmeyer-Peppas utilizando el software DDSolver.



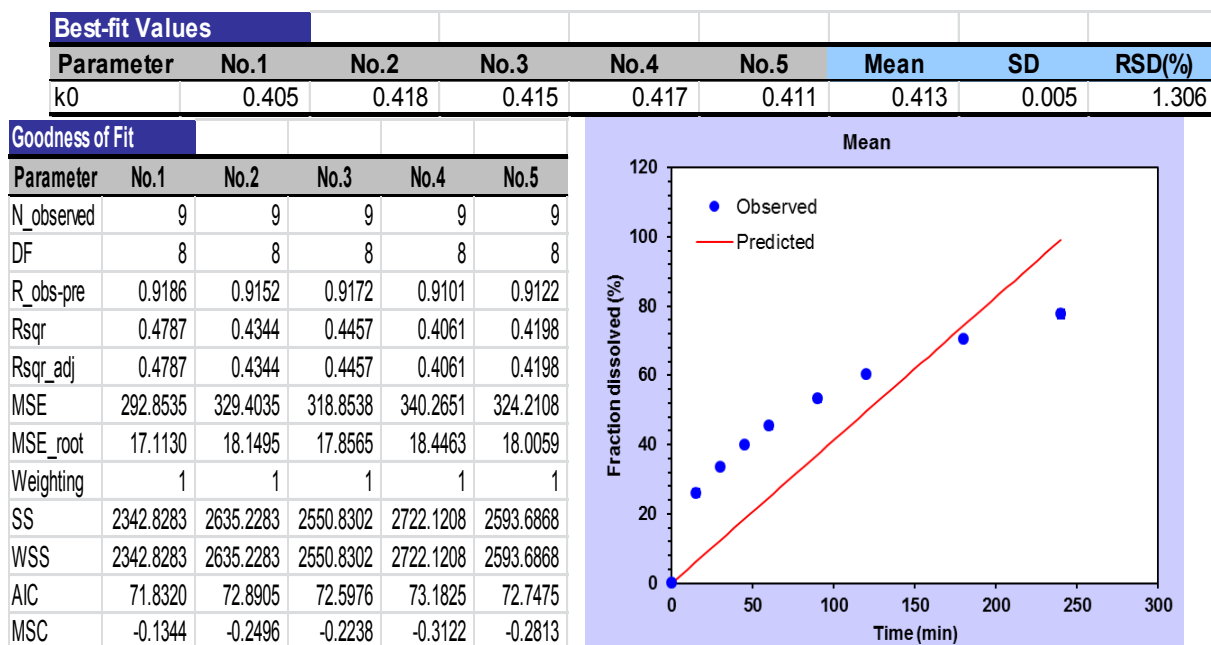


Figura 23. porcentaje liberado de nicotina con respecto al tiempo del parche Nicoderm, ajustado al modelo cinético de Orden Cero utilizando el software DDsolver.

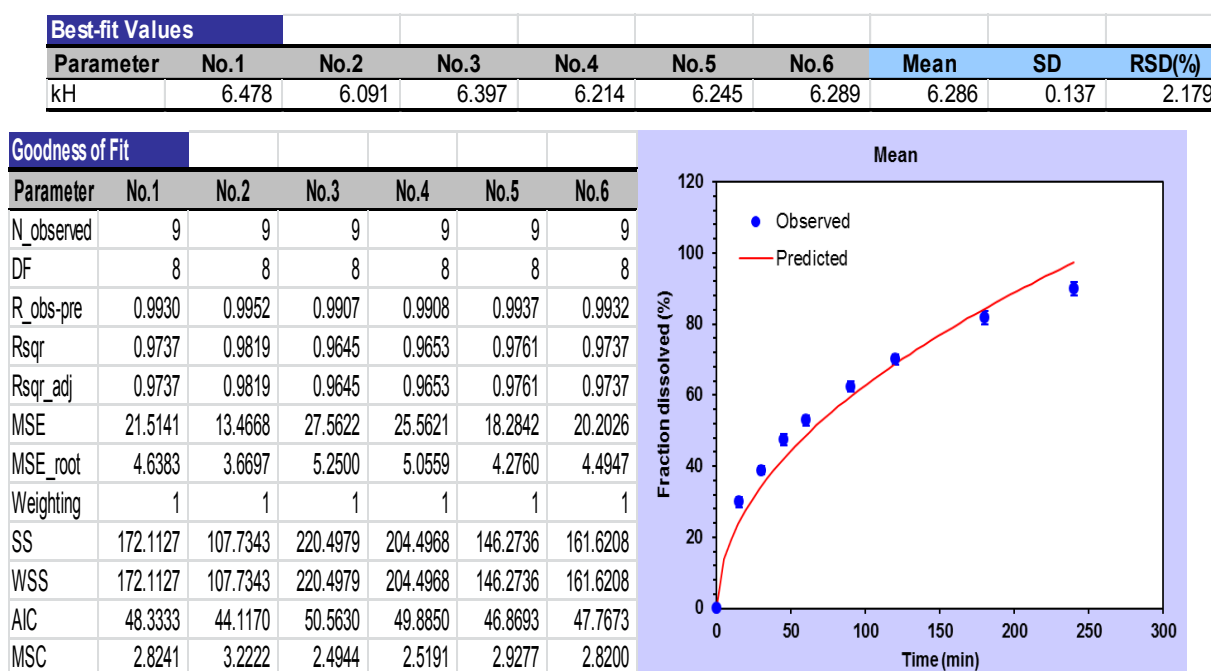


Figura 24. Porcentaje liberado de nicotina con respecto al tiempo del parche Niquitin, ajustado al modelo cinético Higuchi utilizando el software DDsolver.



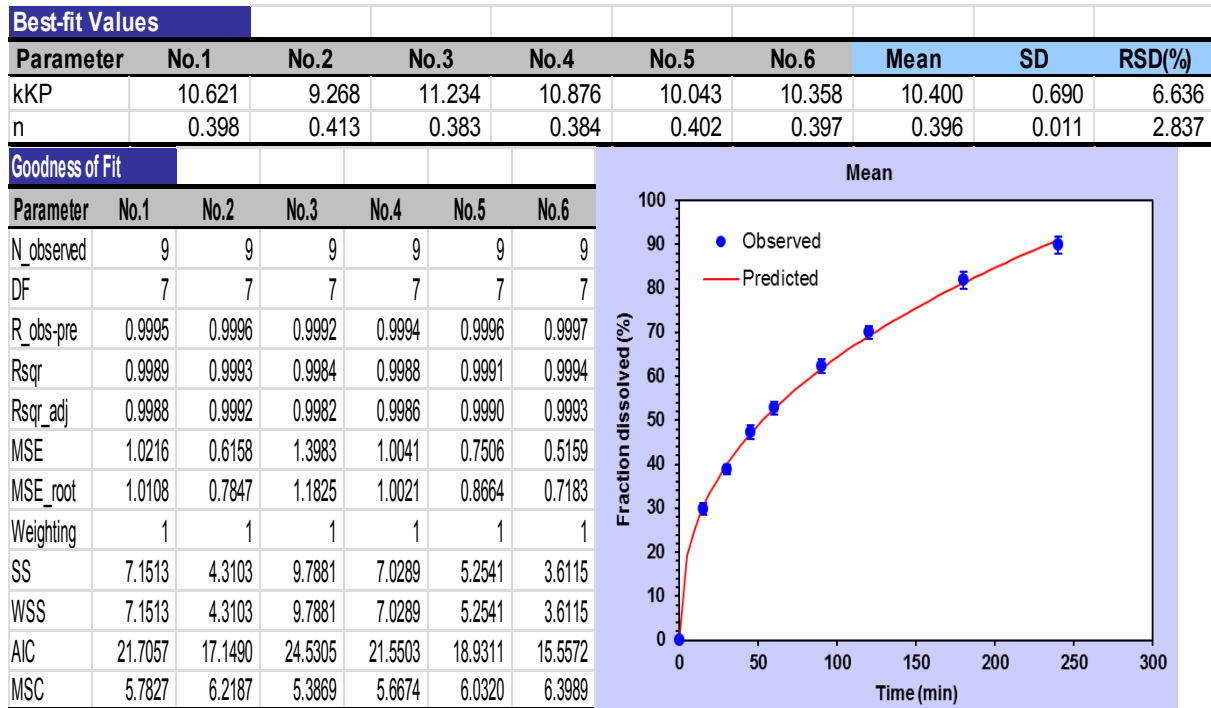


Figura 25. Porcentaje liberado de nicotina con respecto al tiempo del parche Niquitin, ajustado al modelo cinético Korsmeyer-Peppas utilizando el software DDSolver.

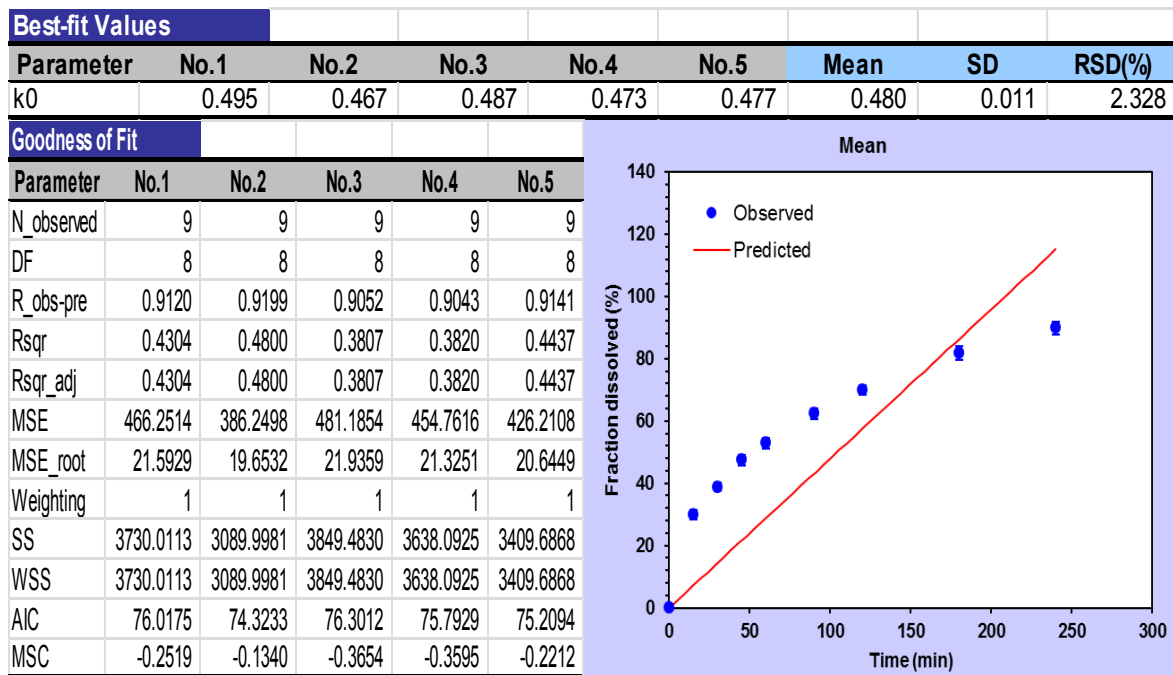


Figura 26. Porcentaje liberado de Nicotina con respecto al tiempo del parche Niquitin, ajustado al modelo cinético de Orden Cero utilizando el software DDSolver.



Best-fit Values								
Parameter	No.1	No.2	No.3	No.4	No.5	Mean	SD	RSD(%)
kH	6.837	6.932	6.738	6.932	6.845	6.857	0.081	1.176

Goodness of Fit					
Parameter	No.1	No.2	No.3	No.4	No.5
N_observed	9	9	9	9	9
DF	8	8	8	8	8
R_obs-pre	0.9942	0.9947	0.9967	0.9947	0.9959
Rsqr	0.9826	0.9823	0.9894	0.9822	0.9854
Rsqr_adj	0.9826	0.9823	0.9894	0.9822	0.9854
MSE	16.7812	17.2354	10.0557	17.3386	13.9848
MSE_root	4.0965	4.1516	3.1711	4.1640	3.7396
Weighting	1	1	1	1	1
SS	134.2495	137.8832	80.4455	138.7084	111.8785
WSS	134.2495	137.8832	80.4455	138.7084	111.8785
AIC	46.0973	46.3377	41.4882	46.3914	44.4567
MSC	3.2861	3.2604	3.8023	3.2558	3.4542

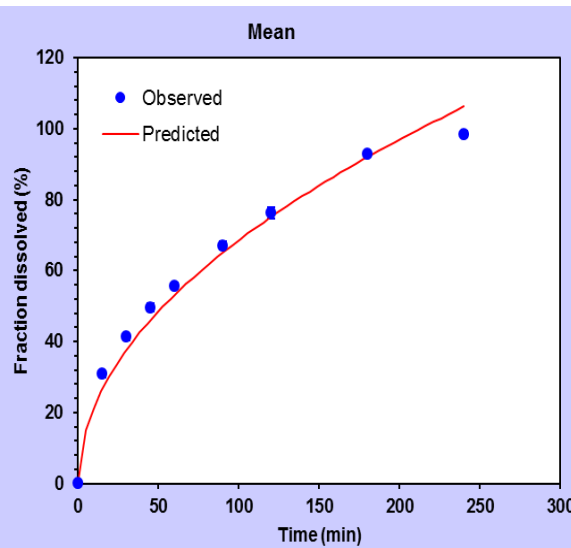


Figura 27. Porcentaje liberado de Nicotina con respecto al tiempo del parche Habitrol, ajustado al modelo cinético de Higuchi utilizando el software DDSolver.

Best-fit Values								
Parameter	No.1	No.2	No.3	No.4	No.5	Mean	SD	RSD(%)
kKP	9.867	10.212	9.068	10.265	9.904	9.863	0.479	4.858
n	0.424	0.420	0.439	0.419	0.424	0.425	0.008	1.870

Goodness of Fit					
Parameter	No.1	No.2	No.3	No.4	No.5
N_observed	9	9	9	9	9
DF	7	7	7	7	7
R_obs-pre	0.9978	0.9984	0.9988	0.9986	0.9992
Rsqr	0.9955	0.9969	0.9975	0.9973	0.9985
Rsqr_adj	0.9949	0.9964	0.9972	0.9969	0.9982
MSE	4.9287	3.4833	2.6787	3.0480	1.6840
MSE_root	2.2201	1.8663	1.6367	1.7459	1.2977
Weighting	1	1	1	1	1
SS	34.5008	24.3828	18.7512	21.3363	11.7877
WSS	34.5008	24.3828	18.7512	21.3363	11.7877
AIC	35.8688	32.7449	30.3813	31.5437	26.2035
MSC	4.4226	4.7707	5.0364	4.9055	5.4824

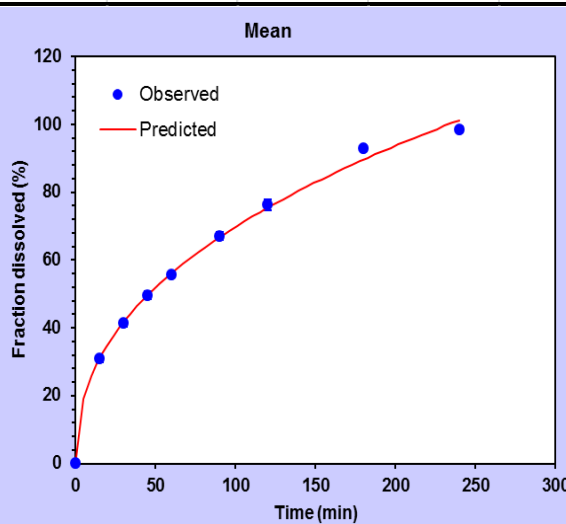


Figura 28. Porcentaje liberado de Nicotina con respecto al tiempo del parche Habitrol, ajustado al modelo cinético de Korsmeyer-Peppas utilizando el software DDSolver.



Best-fit Values								
Parameter	No.1	No.2	No.3	No.4	No.5	Mean	SD	RSD(%)
k0	0.524	0.532	0.519	0.531	0.525	0.526	0.005	1.017

Goodness of Fit					
Parameter	No.1	No.2	No.3	No.4	No.5
N_observed	9	9	9	9	9
DF	8	8	8	8	8
R_obs-pre	0.9197	0.9215	0.9307	0.9197	0.9245
Rsqr	0.5060	0.4978	0.5527	0.4933	0.5110
Rsqr_adj	0.5060	0.4978	0.5527	0.4933	0.5110
MSE	475.0611	489.7038	424.9514	494.4396	467.1889
MSE_root	21.7959	22.1293	20.6143	22.2360	21.6146
Weighting	1	1	1	1	1
SS	3800.4887	3917.6302	3399.6113	3955.5170	3737.5113
WSS	3800.4887	3917.6302	3399.6113	3955.5170	3737.5113
AIC	76.1860	76.4592	75.1827	76.5458	76.0356
MSC	-0.0571	-0.0864	0.0585	-0.0947	-0.0545

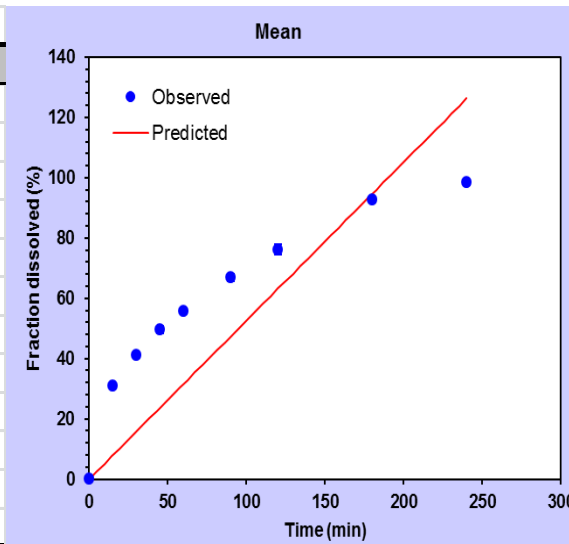


Figura 29. Porcentaje liberado de Nicotina con respecto al tiempo del parche Habitrol, ajustado al modelo cinético de Orden Cero utilizando el software DDSolver.



6.0. CONCLUSIONES.

- Los productos comerciales conteniendo nicotina cumplieron con las siguientes pruebas farmacopéicas; (valoración por el método HPLC, identificación, liberación de nicotina en agua destilada, perfil y cinética de liberación)
- Las pruebas no farmacopéicas (espesor, peso promedio, resistencia al plegado, planitud, absorción y contenido de humedad.), permitieron obtener información adicional en relación al comportamiento de los parches, por lo que se consideran importantes para evaluar la calidad de fármacos contenidos en esta forma farmacéutica.
- Para la cuantificación de nicotina en parches, el método cromatográfico demostró ser más selectivo que el método espectrofotométrico
- El método analítico para cuantificar nicotina en el medio de disolución fue lineal, preciso y selectivo en el rango de concentración de 3 a 30 $\mu\text{g/mL}$
- El producto de prueba Niquitin, presentó un patrón de liberación semejante al producto de referencia Nicoderm y por ende cumplió con el factor de similitud.
- El producto de prueba Habitrol no cumplió con el factor de similitud al ser comparado con el producto de referencia Nicoderm.



7.0. BIBLIOGRAFÍA.

- 1) Dissolution Methods. U.S. Food and Drug Administration. Dissolution nicotine. Visto por última vez el 6 de Septiembre 2014 en:
http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution/dsp_SearchResults_Dissolutions.cfm
- 2) Programa de Acción: Adicciones Tabaquismo, Secretaría de Salud, ISBN 970-721-010-9
- 3) Prof. Dr. Miguel Angel Allevato Sistemas Terapéuticos Transdérmicos Act Terap Dermatol 2007; 30: 154 | Act Terap Dermatol | 2007 | 30
- 4) Allen Carr`s Easy way to stop smoking, Espasa Calpe, Third Edition, (1999)
- 5) Dr. Horacio Rubio Monteverde, Tabaquismo: Grave Problema De Salud.
- 6) FDA orange book, Visto por última vez el 1de Septiembre 2014 en:
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/docs/tempai.cfm>.
- 7) Yong Zhang. DDSolver: An Add-In Program for Modeling and Comparison of Drug Dissolution Profiles. The AAPS Journal, Vol. 12, No. 3, September 2010 (# 2010) DOI: 10.1208/s12248-010-9185-1
- 8) Cómo usar el parche de nicotina. Visto por última vez el 20 de abril 2015 en:
<http://esdocs.com/doc/322185/c%C3%B3mo-usar-el-parche-de-nicotina>
- 9) Guideline on quality of transdermal patches, 23 agosto 2012
EMA/CHMP/QWP/911254/2011 quqlity working party (QWP) European Medicines Agency
- 10) Neal L. Benowitz, Janne Hukkanen, and Peyton Jacob III. Nicotine Chemistry, Metabolism, Kinetics and Biomarkers. J.E. Henningfield et al. (eds.), Nicotine Psychopharmacology, 29 Handbook of Experimental Pharmacology 192, c Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2009
- 11) Fichas Internacionales de Seguridad Química. NICOTINA .ICSC: 0519
Preparada en el Contexto de Cooperación entre el IPCS y la Comisión de las Comunidades Eurpoeas © CCE, IPCS, 1994



-
- 12) Departamento de salud y servicios para personas mayores de new jersey hoja informativa sobre sustancias peligrosas. Nicotina cas 54-11-5. DOT UN 1654, revisión marzo 2000. New jersey departamento of healt and senior services.
 - 13) Luis Jiménez Treviño Dpto. de Medicina, Área de Psiquiatría. Facultad de Medicina. Universidad de Oviedo. La nicotina como droga. Jiménez, L.; Bascarán, M^a T.; García-Portilla, M^a P.; Sáiz, P.A.; Bousoño, M.; Bobes, J.
 - 14) Gender, Women, and the Tobacco Epidemic 7. Addiction to Nicotine. World health organization
 - 15) UPMC University of Pittsburgh medical center Nicotine Skin Patches University of Pittsburgh Medical Center 2007 SYS294410 JPL/LAS REV 5/07
 - 16) Ramón Bonet Y Antonieta Garrote .Parches transdérmicos Características, estructura y mecanismo ámbito farmacéutico dermofarmacia. vol 26 núm 7 julio-agosto 2007. O F F A R M.
 - 17) Cuaderno FIRP S370-A PASAJE TRANSDERMICO. Módulo de enseñanza en fenómenos interfaciales en español. universidad de los andes facultad de ingeniería escuela de química
 - 18) United State Pharmacopeia. USP 34 NF 29, U.S., pharmacopeiathe estándar of Quality 2011. Pag. 266- 273.
 - 19) Vademécum.es. <http://www.vademecum.es/principios-activos-nicotina-n07ba01> (consulta 23 Agosto 2014.)
 - 20) Agencia española de medicamentos y productos sanitarios NiQuitin 21 mg parches transdérmicos Nicotina. c/ campezo, 1 – edificio 8 28022 madrid
 - 21) Summary of product characteristics. NiQuitin Clear 21 mg Patch NiQuitin Pre-Quit Clear 21 mg Patch. Revision of the text 28/03/2013 Beecham Group PLC
 - 22) New Zealand Datasheet. HABITROL® Step 1 (nicotine 21 mg/24 hours) Revision of the text 12 April 2012. Novartis Consumer Health Australasia Pty. Ltd.
 - 23) Farmacopea De Los Estados Unidos Mexicanos. Novena edición MGA 0241. Cromatografía Métodos generales de análisis pag 367-387.



-
- 24) The United States Pharmacopeial Convention, Inc. Clarence T. Ueda (Chair). Topical and Transdermal Drug Products, Vol. 35(3) [May–June 2009]
- 25) Ajay Sharma, Seema Saini and AC. Rana. Transdermal Drug Delivery System: A Review. International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences. Review Article ISSN: 2229-3701.
- 26) Ghulam Murtaza. Evaluation of Cefixime-Loaded Chitosan Microspheres: Analysis of Dissolution Data Using DDSolver. *1Department of Pharmaceutical Sciences, COMSATS Institute of Information Technology, Abbottabad 22060, Pakistan. diss-19-02-03.indd 13 5/18/2012.*
- 27) Javier Aragón Fernández Estudio cinético de liberación in vitro en un biomaterial compuesto por HAP-200/POVIAC/CaCO₃. Laboratorio de Biomateriales, Departamento de Investigación-Desarrollo, Dirección de Química, Centro Nacional de Investigaciones Científicas
- 28) Paulo Costa Modeling and comparison of dissolution profiles . Servico de Tecnologia Farmaceutica, Faculdade de Farmacia da Universidade do Porto Rua Anibal Cunha164,4050-047 Porto, Portugal Received 7 July 2000; received in revised form 2 October 2000; accepted 18 December 2000.
- 29) G. S. Oladiran and H. K. Batchelor Determination of Flurbiprofen Solubility in a Wax-Based Matrix Using Hyperdsc, Higuchi Release Kinetics and Microscopy Medicines Research Unit, School of Life and Health Sciences, Aston University, Birmingham, UK. 2007 Institution of Chemical Engineers

