
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

**Diseño de una monografía para el análisis de un Sistema
Transdérmico de Nicotina como propuesta para su
inclusión en la Farmacopea de los Estados Unidos
Mexicanos (FEUM).**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA:

Emilio Gutiérrez Vázquez

MÉXICO, D.F.

AÑO 2007



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Diseño de una monografía para el análisis de un Sistema Transdérmico de Nicotina como propuesta para su inclusión en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM).

Jurado asignado:

Presidente: **Isaura Luisa Carrera García.**

Vocal: **María Teresa Buentello Rodríguez.**

Secretario: **Honorio Fuentes Sixtos.**

1er. Suplente: **Pedro Salvador Valadez Eslava.**

2º. Suplente: **Natividad García Escamilla.**

Tema desarrollado en el Departamento de Control Analítico;
Facultad de Química, UNAM.

Asesor: QFB Isaura Luisa Carrera García

Sustentante: Emilio Gutiérrez Vázquez

Agradecimientos.

A mis padres Jorge e Irma, a mi hermana Amanda, a Molly, a Peque.

A mis maestros de la Facultad de Química, Isaura L. Garcia Carrera, Ana Adela, Martínez Lascurain Xochitl, Honoria Fuentes Sixtos, Ma. Teresa Buentello, Ma. Del Carmén Parra.

A mis maestros de la Escuela Nacional de Música, Baltasar Hernández Cano, Alejandra Ruiz Rodriguez, Esther Escobar Blanco, Gonzalo Ruiz Esparza, a Diego (mi maestro de guitarra).

A mis amigos, Alan, Guillermo, Arturo, Isac, Jorge, Pavel, Quetzal, Xelhua, Kati, Alicia, Roberto, Enedina, Isela, Alejandro, Mariza, Omar, Antonio, Misael, Alejandra, Amanda, Carlos, Enrique, Diego, Julia, Eduardo, Liliana.

A la música, a los libros, a la ciencia, a los amigos, a la biblioteca, a la vida en CU.

A todas las personas que me apoyaron y que me ayudaron a ser la persona que soy ahora.

INDICE.

	Páginas.
Introducción	p. 1
Objetivos	p. 2
Capítulo I. Piel y Absorción.	p. 3
1.1 La Piel	p. 4
1.2 Estrato Corneo; 1.3 Ruta Epicutánea	p. 5
1.4 Absorción Percutánea	p. 6
1.5 Coeficiente de Partición	p. 7
1.6 Entrada del fármaco en la piel	pp. 8 – 9
1.7 Difusión a través de la piel	pp. 10 – 11
Capítulo II	
Generalidades de los Métodos de Liberación Transdérmica	p. 12
2.1 Formas de Liberación Transdermal; 2.1.1 Ionoforesis	pp. 13 – 14
2.1.2 Electroporación	p. 15
2.1.3 Métodos Acústicos	p. 16
2.1.4 Microagujas	p. 16
2.1.5 Ondas Fotomecánicas; 2.1.6 Partículas impulsadas por aire	p. 17
2.2 Potenciadores de la penetración	p. 18
2.2.1 Agua; 2.2.2 Sulfóxidos y químicos similares; 2.2.3 Azona	p. 19
2.2.4 Pirrolidonas; 2.2.5 Ácidos grasos; 2.2.6 Alcoholes	p. 20
2.2.7 Surfactantes; 2.2.8 Fosfolípidos	p. 21
Efecto Sinérgico de los Potenciadores	p. 22
Capítulo III	
Sistemas Terapéuticos Transdérmicos y Sistemas de Liberación Controlada	p. 23
3.Liberación Controlada	p. 24
3.1 Sistemas Terapéuticos Transdérmicos	p. 25
3.2 Características Generales de los Sistemas de Liberación Transdérmicos	pp. 26 – 27
3.3 Ventajas de los Sistemas de Liberación Transdérmicos	p. 28
Desventajas de los Sistemas de Liberación Transdérmicos	p. 29
3.4 Sistemas de Liberación; 3.4.1 Sistemas Controlados por Difusión	pp. 30 – 31
3.4.2 Sistemas Controlados por el Disolvente	p. 32
3.4.3 Dosificación Controlada por vía química	p. 33
3.4.4 Sistemas bioerosionables	p. 34
Capítulo IV Sistemas Relacionados a la Calidad	p. 35
4.1 Buenas Prácticas de Manufactura; 4.2 Control de Calidad	p. 36
4.3 Especificaciones de las Materias Primas	p. 37
4.3.1 Producto Terminado	p. 38
4.4 Sistemas Dispersos	p. 39
4.5 Ensayos Específicos para las Formas Farmacéuticas	p. 40
4.5.1 Control de Calidad del Fármaco en el Producto;	
4.6 Descripción de las Pruebas Ensayos y Factores a evaluar de los STT;	
4.6.1 Estabilidad; 4.6.2 Envasado y Etiquetado	pp. 41 – 42
4.6.3 Uniformidad de Dosis	p. 43
4.6.4 Control Microbiológico de las Formas Farmacéuticas	pp. 44 – 45
4.6.5 Pruebas de Disolución	pp. 46 – 49
4.6.6 Liberación Controlada; 4.6.7 Irritabilidad en la Piel	p. 50
4.6.8 Impurezas	p. 51
4.7 Generalidades sobre la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos	pp. 52 – 53

Capítulo V Nicotina y Tabaquismo	p. 54
5. Nicotina	p. 55
5.1 Síndrome de Abstinencia	p. 56
5.2 Mecanismo de acción de la nicotina; 5.3 Terapia de reemplazo de nicotina	p. 57
5.4 Tratamientos Farmacológicos	pp. 58 – 59
Capítulo VI	
Diseño y Propuesta de una Monografía de un Sistema Terapéutico Transdérmico de Nicotina para la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.	p. 60
6. Diseño Básico de una Monografía Generalidades de la FEUM	p. 61
6.1 Características de las monografías de Sistemas Transdérmicos de nicotina en la USP y en la Farmacopea Europea.	p. 62
6.2 Propuestas, modificaciones y sugerencia para la inclusión de una monografía de un STT de nicotina en la FEUM 8ª Edición; 6.2.1 Propuesta No. 1. Precisar la diferencia entre los medicamentos de uso tópico y los de uso dermatológico.	p. 63
6.2.2 Propuesta No. 2. Actualizar e incluir la definición de un Sistema Terapéutico Transdérmico o parche.	p. 64
6.2.3 Propuesta No. 3 Monografía de un Sistema Transdérmico de Nicotina	pp. 65 – 70
6.2.4 Propuesta no. 4 Modificación del MGA 0515. Irritabilidad en la piel;	
6.2.5 Propuesta No. 5. Modificación del MGA 0571. Límites Microbianos	p. 71
6.2.6 Propuesta No. 6 Inclusión del tema de Armonización en la FEUM	p. 72
6.2.7 Propuesta No. 7 Sustancias de Referencia.	p. 73
Conclusiones	p. 74
Anexos de las propuestas mandadas a la FEUM	pp. 75 – 84
Bibliografía	pp. 85 – 88

Diseño de una Monografía para el análisis de un Sistema Transdérmico de Nicotina como propuesta para su inclusión en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

Introducción.

Durante las dos últimas décadas los sistemas transdérmicos han experimentado un gran desarrollo, ya que estas formas farmacéuticas ofrecen mayores beneficios con respecto a las formas farmacéuticas convencionales. Los sistemas transdérmicos son semejantes a un apósito que se adhiere sobre la piel, y proporcionan (a partir de una membrana o reservorio) cantidades determinadas de fármaco por unidad de tiempo, que penetran por difusión a través de la piel y pasan a la circulación sistémica.

Los sistemas transdérmicos permiten una acción prolongada del fármaco a través de mecanismos de liberación controlada ya que mantienen un nivel de concentración efectiva del fármaco en un tiempo establecido, son formas farmacéuticas no invasivas, indoloras, multidosis, etc.

Desde el primer sistema transdérmico que fue aprobado en 1981, la FDA (Food and Drug Administration) ha aprobado más de 35 sistemas. De tal manera que el desarrollo de los Sistemas Terapéuticos Transdérmicos, y su creciente inclusión en el mercado, hacen necesario que se cuente con las herramientas apropiadas para su análisis.

Por tal razón uno de los objetivos de esta tesis es brindar de manera general un panorama que nos permita conocer las características, diferencias y ventajas que tienen estas formas farmacéuticas no convencionales.

Por otra parte, la regulación de los sistemas transdérmicos es relativamente nueva comparada con la de las formas farmacéuticas convencionales, por lo que también se busca proponer la monografía de un Sistema Transdérmico de Nicotina de uso corriente en México, para su inclusión en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Que es el documento oficial y la herramienta principal para que la industria, autoridades y usuarios coincidan con el mejor camino para llegar a un fin común: el cuidado de la salud de la población mexicana.

Nuevas tecnologías para el desarrollo de los Sistemas Transdérmicos están siendo desarrolladas para expandir el número y tipo de moléculas que puedan ser liberadas transdermalmente, por tal razón es necesario que se cuente con los métodos de análisis que nos permitan tener una regulación adecuada de los sistemas transdérmicos ya existentes.

Diseño de una monografía para el análisis de un sistema transdérmico de nicotina como propuesta para su inclusión en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

Objetivos.

- ❖ Estructurar la monografía de un Sistema Transdérmico de Nicotina, y establecer las modificaciones de los métodos de análisis y definiciones incluidos en la FEUM 8ª Ed., con el fin de proponer y sugerir a la Comisión Permanente de la Farmacopea la inclusión de la monografía de este Sistema Transdérmico.
- ❖ Señalar la importancia que tienen los Sistemas Terapéuticos Transdérmicos en el tratamiento de enfermedades como el tabaquismo, resaltando la importancia que tiene la regulación de estas formas farmacéuticas por los diferentes compendios farmacopeicos, principalmente la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM 8ª Ed.).
- ❖ Revisar de manera general las características, usos, métodos de liberación, ventajas y desventajas de los Sistemas Terapéuticos Transdérmicos.
- ❖ Establecer la importancia del estudio y conocimiento de los diferentes métodos de análisis requeridos para el estudio de los Sistemas Terapéuticos Transdérmicos.

CAPÍTULO I

Piel y absorción.

1.1 Piel.

1.2 Estrato Córneo.

1.3 Ruta Epicutánea.

1.4 Absorción Percutánea.

1.5 Coeficiente de partición.

1.6 Entrada del fármaco en la piel.

1.7 Difusión a través de la piel.

CAPÍTULO I. Piel y Absorción.

1.1 La Piel.

La piel representa el órgano del cuerpo más grande y accesible (1.5 – 2.5 m²), provee una barrera relativamente eficiente al ingreso de material exógeno y a la salida de compuestos endógenos, particularmente agua, además de tener otras funciones tales como: sostén de los tejidos del cuerpo, protección contra traumatismos, radiaciones y daño por microorganismos, recepción de estímulos externos (sensibilidad al tacto, al dolor y la temperatura), regulación de la temperatura del cuerpo, entre otras.

Al ser esta una barrera semipermeable, la aplicación tópica de agentes farmacéuticos ha mostrado que la piel está disponible a la entrada de fármacos a la circulación sistémica y la convierte en una elección obvia en el tratamiento de distintas enfermedades, por lo que su uso para fármacos tópicos y dermatológicos está bien documentado.¹⁰

Desde el punto de vista anatómico, la piel humana puede ser descrita como un órgano estratificado con tres diferentes capas: la epidermis, la dermis y la capa adiposa subcutánea.

La epidermis que es la capa más extensa de la piel, consiste en células epiteliales pavimentosas estratificadas. En la superficie de la piel hay restos aplanados y queratinizados de estas células epidérmicas que se dividen activamente, y estos restos se acumulan en la forma de una lámina relativamente delgada, la epidermis es una capa de material emulsificado compuesto de una mezcla compleja de sebo, sudor y células descamadas denominada estrato córneo.

La dermis sostiene a la epidermis e interactúa con ella para facilitar su conformación a los músculos y los huesos subyacentes. En la dermis hay vasos sanguíneos, linfáticos y nervios, aunque sólo las fibras nerviosas llegan más allá de las papilas dérmicas hasta la región germinativa de la epidermis.

La piel humana está ampliamente salpicada de aperturas superficiales que se extienden hasta la dermis. Los folículos pilosos, junto con las glándulas sebáceas que se vacían en ellos, conforman la unidad polisebácea, a la que se agregan glándulas sudoríparas apócrinas y ecrinas.^{14, 24}

CAPÍTULO I. Piel y Absorción.

1.2 Estrato Córneo.

Es el principal elemento de permeación en la piel, es un tejido multicelular y metabólicamente inactivo, comprimido aplastado, formado por lo que alguna vez fueron células vivas.²⁹ Es higroscópico, pero impermeable al agua y actúa como una membrana artificial semipermeable, en la cual las moléculas del fármaco penetran por difusión pasiva. Retarda la pérdida de agua por parte de los tejidos subyacentes, minimiza la penetración de la luz ultravioleta y limita la entrada de microorganismos y sustancias tóxicas desde el exterior.^{9, 14, 24}

El estrato córneo exhibe diferencias en cuanto a su grosor, siendo de varios miles de micrómetros en las superficies de fricción, como las palmas y las plantas de los pies donde alcanza en promedio los 600 μm de grosor, mientras que en el resto del cuerpo el grosor es de aproximadamente 10 μm .^{9,10, 24}

En el humano, las células que originan el estrato córneo provienen exclusivamente de la parte basal de la epidermis. El estrato córneo está compuesto aproximadamente de 40 % de proteínas (principalmente queratina), 40 % de agua y el contenido lipídico del estrato córneo (triglicéridos, ácidos grasos libres, colesterol y fosfolípidos, los cuales se encuentran ensamblados como bicapas lipídicas multilaminares) representan alrededor del 20% en peso seco. Virtualmente todos los lípidos del estrato córneo están en el espacio intersticial.

En el estrato córneo también se encuentran los corneocitos en forma de fibras de queratina entrecruzadas, y que son de alrededor de 0,2 – 0,4 μm de largo y de alrededor de 40 μm de ancho. Los corneocitos se mantienen juntos gracias a los corneo desmosomas, que le confieren estabilidad al estrato córneo.^{6, 14, 29}

En su estado basal el estrato córneo tiene de un 15 – 20 % de humedad. Cuando su contenido de agua es aumentado el tejido se vuelve más flexible y las moléculas se difunden a través de él con mayor facilidad, y si pierde agua entonces se vuelve más quebradizo.²⁹

1.3 Ruta Epicutánea.

Es utilizada para fármacos que son administrados de manera tópica o dermatológica aplicados sobre la piel. Los medicamentos dermatológicos generalmente tienen efecto sobre el lugar donde se aplican. En terapéutica dermatológica es necesario que los medicamentos puedan penetrar profundamente en la piel, desplegando su actividad localmente (penetración).

CAPÍTULO I. Piel y Absorción.

En cambio, es menos deseable que los medicamentos atraviesen la piel y pasen al torrente circulatorio (absorción). Esto último en realidad no puede impedirse totalmente pues la absorción es muy variable, y tiene relación con la forma farmacéutica.²⁹

El término tópico es frecuentemente usado para fórmulas que se usan en la superficie del ojo (córnea y membranas conjuntivas), el oído externo, la mucosa nasal, mucosa bucal o incluso el recto, vagina y la línea uretral, mientras que el término dermatológico por otra parte, está limitado a productos que se aplican en la superficie de la piel o en el cuero cabelludo y que son únicamente de uso externo. La distinción entre uso tópico y dermatológico no es común.

Los fármacos son absorbidos por la piel a través de la ruta transdermal, o por medio de los poros, glándulas sudoríparas, los folículos pilosos, glándulas sebáceas y otras estructuras anatómicas de la superficie de la piel. Una vez que pasa la epidermis el fármaco se encuentra próximo a los capilares existentes en el tejido subcutáneo y puede ingresar a la circulación sanguínea.^{14, 29}

1.4 Absorción Percutánea.

La absorción de sustancia desde el exterior de la piel hasta lugares por debajo de ella, incluyendo la entrada a la circulación sanguínea se conoce como absorción percutánea. La absorción percutánea involucra la transferencia de un fármaco desde la superficie de la piel hacia el interior del estrato córneo, bajo el amparo de un gradiente de concentración, y su ulterior difusión por ese estrato y la epidermis subyacente, a través de la dermis y hacia la microcirculación. De una manera general, la mayor resistencia a la penetración se encuentra en el estrato córneo, es decir, la difusión por el estrato córneo tiende a ser el paso limitante de la absorción percutánea.

Cuando un fármaco o medicamento es aplicado tópicamente, se difunde pasivamente a través del vehículo. El movimiento de difusión continúa desde el lugar de aplicación hasta la dermis y la epidermis. De esta manera se establece un gradiente de concentración que cruza la parte externa de la piel y alcanza la microcirculación, donde el fármaco es llevado por el flujo capilar y es rápidamente distribuido a través del cuerpo.^{24, 29}

CAPÍTULO I. Piel y Absorción.

Existen dos principales rutas de absorción:

- a) Ruta epidermal. Transdermal: que involucra la difusión de una sustancia a través del estrato córneo.
- b) Ruta transfolicular: en la que la difusión ocurre a través de los poros foliculares. La penetración neta del fármaco en la piel es simplemente la suma o la acumulación de cada una de las rutas existentes.^{19, 22}

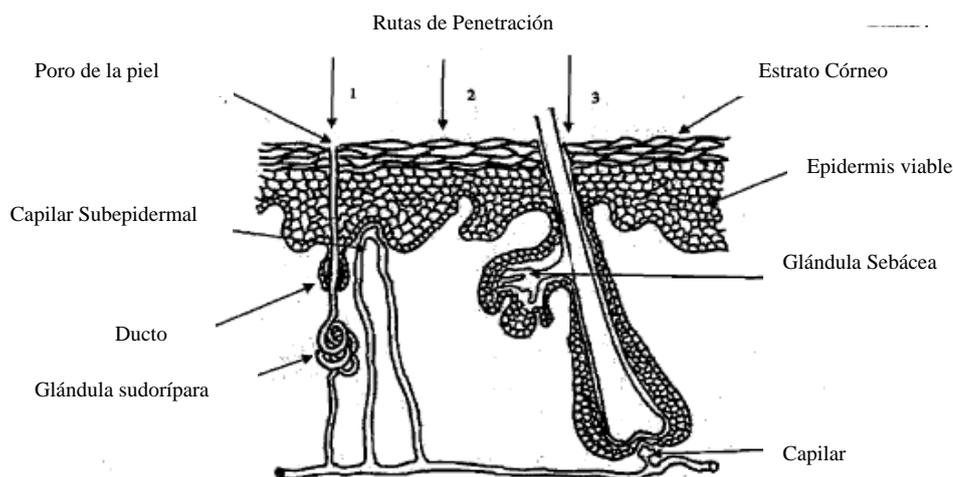


Fig. 1 Representación esquemática del cruce de sustancias a través de la piel: **1.** A través de los poros y glándulas sudoríparas; **2.** A través del estrato córneo; **3.** Vía los folículos pilosos.

1.5 Coeficiente de partición.

Es un criterio importante para evaluar la capacidad de un fármaco o sustancia para penetrar las membranas lipídicas, y se define como:

$$K = C_0/C_w$$

Donde C_0 es la concentración en el equilibrio de todas las formas de la sustancia en la fase orgánica del equilibrio (un solvente usado a menudo para la fase orgánica es el 1-octanol) y C_w es la concentración en equilibrio de todas las formas en la fase acuosa. El valor de k con el que la actividad es óptima es de aproximadamente 1000 / 1 en 1-octanol/agua. Las sustancias con los coeficientes de partición más altos o más bajos son en general, candidatas despreciables para la elaboración de formas farmacéuticas de liberación controlada.^{10, 27}

CAPÍTULO I. Piel y Absorción.

1.6 Entrada del fármaco en la piel.

La liberación del fármaco a través de la piel hacia la circulación sistémica provee una ruta conveniente de administración para el tratamiento de una gran variedad de enfermedades. Los fármacos pueden penetrar en la piel después de su aplicación tópica de manera transcelular y a través de los folículos, las glándulas sudoríparas, las glándulas sebáceas o entre las células del estrato córneo.

En los experimentos realizados *in vitro* se usa piel deshidratada o membranas epidérmicas, por lo que los ductos asociados con la sudoración, folículos pilosos y glándulas sebáceas se encuentran cerrados. Por lo que se ha propuesto que el cambio a la ruta transfolicular ha sido responsable de la permeación de moléculas polares, del flujo de las moléculas largas así como de iones los cuales tiene dificultades al difundirse a través del estrato córneo. Pero la ruta transfolicular tiene de manera porcentual un área de aproximadamente 0,1 % del total, por lo que su contribución al flujo continuo de la mayor parte de los fármacos es mínima.

Este hecho ha provocado que la mayoría de las técnicas desarrolladas para la potenciación de la penetración de los fármacos se hayan enfocado en incrementar el transporte a través del estrato córneo (ruta transdermal) más que cualquier otra vía.

Si la piel está intacta, la principal ruta para la penetración del fármaco se logra generalmente a través de las capas de la epidermis, se puede decir que la vía intercelular es ahora considerada la principal vía de entrada de muchos fármacos a través del estrato córneo. Como resultado, las principales técnicas para optimizar la permeación están dirigidas a la manipulación de la solubilidad en lípidos, a la alteración de la estructura molecular del fármaco para aumentar su solubilidad en lípidos, o su coeficiente de partición.^{9, 10, 21, 24}

La absorción percutánea generalmente resulta de la penetración del fármaco a través del estrato córneo, una vez que el fármaco lo atraviesa, las moléculas de este pueden pasar a los tejidos epidérmicos más profundos y llegar a la dermis. Cuando el fármaco alcanza la capa dérmica más vascularizada, entonces está disponible a la circulación sistémica.

Existen varios factores que afectan la absorción percutánea:

- la naturaleza del fármaco.
- La naturaleza del vehículo.
- La condición de la piel.
- La presencia de humedad, etc.

CAPÍTULO I. Piel y Absorción.

Además de estos factores aplicables a todas las posibles combinaciones de fármacos y vehículos, existen otros factores que pueden ser sumados.

1. La concentración del fármaco. Generalmente la cantidad del fármaco percutáneamente absorbido por unidad de superficie de área por tiempo, incrementa si la concentración del fármaco se incrementa en el vehículo.
2. El fármaco debe tener una atracción fisicoquímica adecuada a la piel y debe ser mayor que la del vehículo.
3. Los vehículos que incrementan la cantidad de humedad en la piel (hidratación) generalmente favorecen la absorción percutánea, ya que parecen aumentar el grado de absorción.
4. La absorción percutánea parece ser mayor cuando la forma farmacéutica es aplicada a una piel con un estrato córneo más delgado que en uno que es más grueso. Por lo que existe una relación entre el grado de absorción y el sitio de aplicación.^{10, 11, 24, 27}

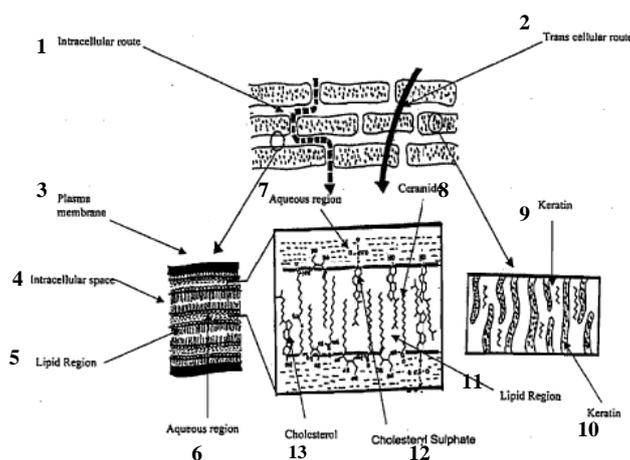


Fig. 2 Representación esquemática del estrato córneo y de las rutas intercelular y transcelular involucradas en la penetración. 1. Ruta intercelular, 2. Ruta transcelular, 3. Membrana Plasmática, 4. Espacio intracelular, 5. y 11. Región lipídica, 6. y 7. Región acuosa, 8. Ceramidas, 9. y 10. Queratina, 12. Colesterol sulfatado, 13. Colesterol.

CAPÍTULO I. Piel y Absorción.

1.7 Difusión a través de la piel.

La difusión a través de la piel es controlada por la capa más externa, el estrato córneo, y puede ser considerada como la difusión a través de una membrana pasiva.

El flujo del fármaco a través de la piel puede ser aproximado a la segunda ley de difusión de Fick de la siguiente manera:

$$\text{Eq. 1 } \frac{\delta C}{\delta t} = D \cdot \frac{\delta^2 C}{\delta x^2}$$

Donde C es la concentración de la sustancia que se difunde, x es el espacio normal de la sección, D es el coeficiente de difusión y t el tiempo.

En los estudios de permeación *in vitro* a menudo se usa una membrana colocada entre dos compartimientos, uno de los cuales contiene la formulación de un fármaco (donador), y el otro compartimiento contiene una solución receptora, la cual provee las concentraciones de inicio (concentración cero).

Las ecuaciones anteriores llevan una serie de aproximaciones implícitas. En primer lugar, describen la liberación del fármaco desde un transportador de geometría plana. Se han obtenido ecuaciones similares para la liberación desde geometrías cilíndricas y esféricas. Por otra parte, aún siendo conceptualmente incorrecto, se ha asumido que el coeficiente de difusión es independiente de la concentración, con lo cual se consigue una gran simplificación de cálculo.

Bajo estas condiciones la Eq. 1 puede modificarse a:

$$\frac{dm}{dt} = \frac{DC_0}{h}$$

Donde m es la masa acumulativa de sustancia permeada por unidad de área a través de la membrana en un tiempo t. C₀ es la concentración de la sustancia que difunde en la primera capa de la membrana hacia la superficie de la piel, y h es el grosor de la membrana.

En muchos protocolos experimentales es difícil medir C₀, pero C₀' que es la concentración difusible en la fase donadora es usualmente conocida.

CAPÍTULO I. Piel y Absorción.

C_0 y C_0' se relacionan de la siguiente manera: $C_0 = PC_0'$

Donde P es el coeficiente de partición de la sustancia difusible entre la membrana y la solución que lo contiene. De tal manera que:

$$\frac{dm}{dt} = \frac{DC_0'P}{h}$$

La cual es la ecuación utilizada para analizar los datos de permeación de la piel.^{5,10, 11, 30}

Durante los últimos 20 años el desarrollo de las tecnologías de liberación transdermal se ha incrementado. En dichas tecnologías se utiliza la energía mecánica para incrementar el flujo del fármaco a través de la piel, alterando las barreras que la conforman (principalmente el estrato córneo), o incrementando la energía de las moléculas (por medio de procesos de difusión activa), dentro de éstas se incluyen a la ionoforesis, la electroporación, la sonoforesis, etc. las cuales serán descritas más adelante.

El desarrollo en los sistemas de liberación transdérmicos o parches aun no es suficiente como para permitir la exitosa liberación de la amplia gama de fármacos que han sido desarrollados en la actualidad, pero su desarrollo ha permitido la creación de nuevos tratamientos con los fármacos ya existentes, es por esta razón que en el presente trabajo se hace referencia a los sistemas de liberación controlada por vía transdérmica (o parches) como Sistemas Terapéuticos Transdérmicos (STT), ya que ofrecen una alternativa en el tratamiento de distintas enfermedades.⁶

Generalidades de los Métodos de Liberación Transdérmica.

CAPÍTULO II

2.1 Métodos de Liberación. Formas físicas de liberación transdermal.

2.1.1 Ionoforesis

2.1.2 Electroporación

2.1.3 Métodos acústicos (Sonoforesis)

2.1.4 Microagujas.

2.1.5 Ondas Fotomecánicas.

2.1.6 Partículas impulsadas por aire. (Jet Propelled Particles)

2.2 Métodos químicos de liberación. Potenciadores de la penetración.

2.2.1 Agua.

2.2.2 Sulfóxidos y químicos similares.

2.2.3 Azona.

2.2.4 Pirrolidonas

2.2.5 Ácidos grasos.

2.2.6 Alcoholes.

2.2.7 Surfactantes.

2.2.8 Fosfolípidos.

CAPÍTULO II. Métodos de Liberación Transdérmica.

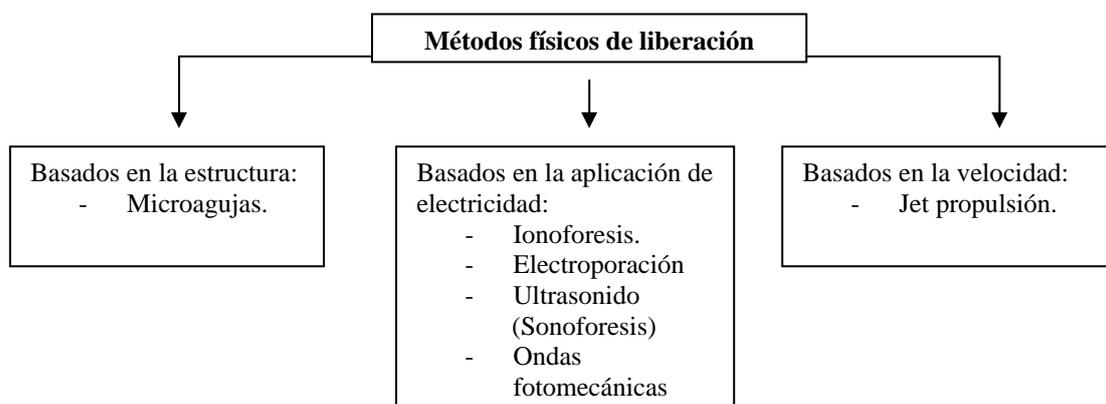
2.1 Formas de liberación Transdermal.

Liberación Transdérmica de Fármacos.

Investigaciones recientes muestran que la ruta transdermal en comparación con los tratamientos orales es más exitosa, ya que alrededor del 40% de las formas farmacéuticas de liberación controlada bajo evaluación clínica están relacionadas con sistemas dérmicos o transdérmicos.

Debido a la baja permeabilidad de la piel, el potenciamiento de la permeabilidad es entonces requerido para asegurar la liberación de concentraciones farmacológicamente efectivas, es por eso que el potenciamiento por medios físicos y químicos proporciona una herramienta para la liberación física de fármacos.

Una clasificación de las tecnologías existentes para la liberación transdermal de fármacos es la siguiente: ^{12, 17, 32}



2.1.1 Ionoforesis.

Se llama así a la migración de moléculas con carga a través de la influencia de un campo eléctrico. La ionoforesis usa un campo eléctrico para mover moléculas cargadas y no cargadas a través de la piel, y ha sido extensamente aplicada a la liberación de agentes anti-inflamatorios.

En la ionoforesis unos pocos miliamperes de corriente son aplicados a unos pocos centímetros cuadrados de piel sin causar dolor o irritación intensa.

Los rangos de liberación transdérmica pueden ser incrementados en varios órdenes de magnitud en relación con los métodos basados en la difusión pasiva, y la liberación puede ser modulada ajustando la corriente eléctrica aplicada.

La ionoforesis puede aumentar el transporte a través de la piel por varios posibles mecanismos, incluyendo la fuerza electroforética y la fuerza electro-osmótica. El mecanismo electroforético puede conducir compuestos cargados a través de la piel por una interacción directa con el campo eléctrico creado. La electro-ósmosis, es la

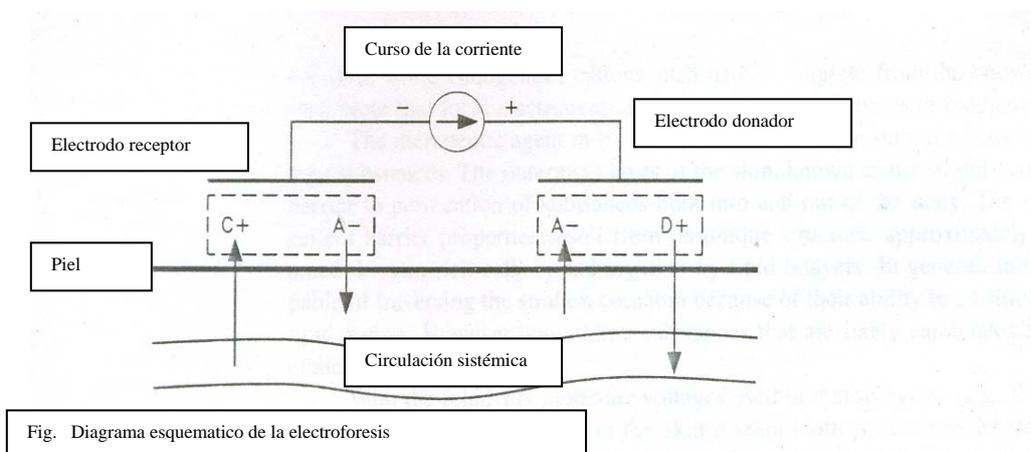
CAPÍTULO II. Métodos de Liberación Transdérmica.

liberación de moléculas que son arrastradas por un fluido inducido eléctricamente. Este movimiento direccional del disolvente es inducido por un flujo neto de cationes desde el ánodo hacia el cátodo, el cual es causado por el pobre movimiento de las proteínas que se encuentran embebidas en la piel, y que se encuentran negativamente cargadas. Mientras que existe un rápido movimiento de los iones catiónicos como el Na^+ .

La piel tiene un punto isoeléctrico de alrededor de $\text{pH} = 4$, por lo que una formulación con un pH menor resulta en el incremento de transporte de aniones, y una formulación con pH mayor a 4 da como resultado el transporte de cationes. Además a un pH fisiológico se espera que la piel sea catión – selectiva.

La exposición de la piel a un campo eléctrico con un voltaje transdermal de aproximadamente 1 V puede incrementar la permeabilidad de la piel por mecanismos que no han sido suficientemente dilucidados.

El esquema típico de un sistema de electrotransporte en la ionoforesis se muestra en la figura siguiente. El primer electrodo llamado donador libera el agente terapéutico en el cuerpo, y el segundo electrodo llamado contador (counter electrode) cierra el circuito eléctrico.



La polaridad de los electrodos depende del signo de la carga en la especie que sea liberada. Para causar la migración de las especies cargadas positivamente contenidas en el reservorio, el electrodo donador es el ánodo y el electrodo contador es el cátodo. Para las especies cargadas negativamente se invierte la polaridad.^{2, 4,6, 12}

CAPÍTULO II. Métodos de Liberación Transdérmica.

2.1.2 Electroporación.

La electroporación es otro método para aumentar el transporte transdérmico usando campos eléctricos, involucra la aplicación de pulsos de alto voltaje (50 – 1000 V) en la piel incrementando la permeabilidad (con la consecuente ruptura de la estructura lipídica del estrato córneo). Se ha demostrado que el transporte transdérmico se ha incrementado en varios órdenes de magnitud en la electroporación.

La aplicación de pulsos de alto voltaje para la liberación transdermal de fármacos ha sido probada *in vitro* en cadáveres y piel de animales. La aplicación en humanos sanos no ha sido estandarizada aún, y las condiciones eléctricas para el transporte molecular no han sido completamente optimizadas.

La aplicación de series de alto voltaje por medio de pulsos a las bicapas lipídicas causa el fenómeno conocido como electroporación, donde ocurre un arreglo de los lípidos, resultando en la formación de poros en la membrana; se basa en la formación de poros en la piel, donde se incluyen los corneocitos y las bicapas lipídicas paralelas del estrato córneo. Este proceso es principalmente utilizado para la liberación de especies hidrofílicas.

El voltaje transdermal es una función del voltaje aplicado; además es también una función de muchos otros parámetros como la geometría de los sistemas en uso, la interfase electrodo electrolito, la resistividad y las condiciones de la piel.

El voltaje transdermal (voltaje que es aplicado a la piel) no permanece constante con las repetidas pulsaciones, a menudo decrece cuando nuevas vías acuosas son creadas a través de la piel, disminuyendo su resistencia eléctrica, por lo que es un problema lograr una difusión constante de las sustancias a través de la piel. Otra dificultad es que la disminución en el voltaje no es siempre consistente, y se ha observado que decae exponencialmente.

Moléculas grandes también han sido liberadas por este método incluyendo la heparina, insulina, vacunas, oligonucleotios, DNA y micropartículas, en las cuales la electroporación combinada con el potenciamiento químico ha sido más efectiva.^{2,4,6,12}

2.1.3 Métodos Acústicos.

Las ondas ultrasónicas han sido utilizadas para facilitar la liberación de fármacos por vía transdérmica. El ultrasonido usado a varias frecuencias desde 16 KHz hasta 20 KHz ha sido utilizado, desde mediados del siglo pasado, para aumentar la permeabilidad de la piel por un método llamado sonoforesis.

CAPÍTULO II. Métodos de Liberación Transdérmica.

La sonoforesis de baja frecuencia ($f < 100$ KHz) ha mostrado potenciamiento *in vitro* de la permeabilidad de una gran variedad de sustancias de alto peso molecular, como la insulina, eritropoyetina, interferón y heparina. También logra una alta permeabilidad de la piel manteniéndola en un alto estado de permeación, durante varias horas.

El potenciamiento de la permeabilidad durante la sonoforesis de baja frecuencia también ha sido usado para extraer glucosa y otros constituyentes del fluido intersticial a través de la piel permeabilizada.

Varios posibles mecanismos de la sonoforesis han sido investigados, entre ellos se tienen:

Los efectos térmicos debido a la absorción del ultrasonido por la piel.

La fluidización de algunas secciones de la piel debido al ultrasonido.

Efectos cavitacionales (formación de burbujas debido al ultrasonido). Algunas investigaciones han sugerido que los efectos cavitacionales ocurren principalmente en las bicapas lipídicas del estrato córneo, la cual es la explicación más aceptada a los cambios observados de permeabilidad en la piel durante la aplicación del ultrasonido.^{3,6,12, 32}

2.1.4 Microagujas.

Recientemente arreglos de agujas microscópicas han sido usados para la liberación transdermal de fármacos, estas agujas de dimensiones micrométricas pueden perforar la superficie de la piel para crear agujeros lo suficientemente largos como para permitir la entrada de moléculas, pero lo suficientemente pequeños para evitar el dolor o daños significativos. Las agujas individuales de silicón son fabricadas midiendo aproximadamente 150 μm de largo y 80 μm de base, y están contenidas en arreglos aproximadamente de 3x3 mm (aproximadamente 400 agujas). Las agujas pueden ser con o sin el centro hueco dependiendo del diseño requerido.

Estos arreglos de microagujas también pueden ser utilizados como pretratamiento para incrementar la permeabilidad de la piel antes de la aplicación de un parche transdérmico. Alternativamente las microagujas pueden ser cubiertas con fármaco para que éste sea liberado mientras son embebidas en la piel, este método también ha sido usado para liberar fármacos en solución.^{6, 12}

2.1.5 Ondas Fotomecánicas.

Son pulsos de presión producidos por la ablación de un material que funciona como blanco (comúnmente poliestireno) mediante la acción de un láser. El mecanismo por el cual se incrementa la permeabilidad no está completamente claro, pero parece que este método induce la formación de canales a través del estrato córneo.¹²

2.1.6 Partículas impulsadas por aire. (Jet Propelled Particles)

Los inyectores transdermales propagan las moléculas del fármaco en la piel mediante la producción de una alta velocidad (> 100 m/s) de gas comprimido (usualmente helio). Las partículas a esa velocidad penetran en la piel donde son conducidas después a la circulación sistémica.¹²

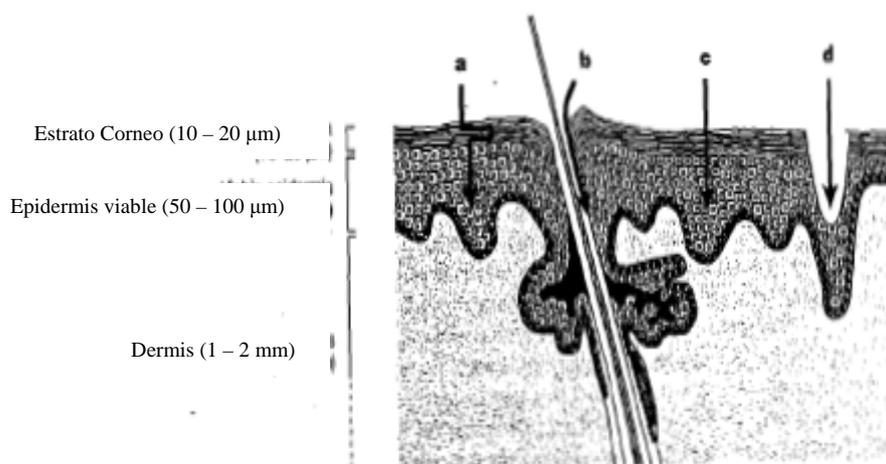


Fig. Representación sistemática del paso a través de la piel humana. El estrato córneo localizado en la parte más superficial de la piel. La epidermis debajo de él que contiene tejidos viables cubiertos por vasos sanguíneos. La dermis contiene los capilares que llevan los fármacos administrados transdermalmente a la circulación sistémica. **a** Difusión Transdermal. **b** Ionoféresis, puede hacer el transporte de sustancias más accesible en los folículos pilosos y los poros. **c** La Electroporación crea la disrupción de las bicapas lipídicas. La aplicación de ultrasonido parece lograr los mismos efectos que **a** y **c** al causar un cambio conformacional en las bicapas lipídicas. **d** Las Microagujas crean agujeros a micro escala que proveen una vía para el transporte de fármacos.

CAPÍTULO II. Métodos de Liberación Transdérmica.

2.2 Potenciadores de la penetración.

Este término ha sido utilizado para describir sustancias que facilitan la absorción a través de la piel. Aunque la mayoría de los materiales poseen un efecto directo sobre la permeabilidad de la piel, los potenciadores de la penetración parecen aumentar la absorción percutánea al aumentar la actividad termodinámica de la penetración, con lo cual aumenta la tendencia al escape efectivo y el gradiente de concentración de la sustancia en difusión. Los potenciadores de la penetración con efecto directo sobre la permeabilidad de la piel incluyen solventes, surfactantes y sustancias químicas diversas. Pueden incrementar la permeabilidad de la piel por varios mecanismos, incluyendo el aumento de la solubilidad, incrementando la partición en el estrato córneo, causando la disolución de los lípidos del estrato córneo, desnaturalizando o modificando la conformación de la queratina, causando sudor e incrementando la hidratación. Afectan los desmosomas que mantienen la cohesión entre los corneocitos (que son la capa de células escamosas muertas que conforman el estrato córneo). Modifican los dominios lipídicos intercelulares y reducen la resistencia de las bicapas lipídicas, donde la disrupción de la bicapa lipídica puede ocurrir de manera homogénea o heterogénea.

Características generales:

1. No deben ser tóxicos, alergénicos, ni irritantes.
2. Idealmente deben trabajar rápido, la actividad y el efecto de duración deben ser predecibles y reproducibles.
3. No deben poseer actividad farmacológica alguna.
4. Deben de trabajar unidireccionalmente, deben permitir la entrada de los agentes terapéuticos y deben prevenir la salida de material endógeno del cuerpo.
5. Cuando sean removidas de la piel, las propiedades de semipermeabilidad de la piel deben de regresar rápida y completamente.
6. Deben ser compatibles con los excipientes y con los fármacos, para que su efecto sea óptimo.^{10, 11, 32}

CAPÍTULO II. Métodos de Liberación Transdérmica.

Algunos de estos potenciadores de la penetración mayormente utilizados son:

2.2.1 Agua.

En general al incrementar la hidratación del tejido parece incrementar la liberación transdérmica tanto de las sustancias hidrofílicas y lipofílicas. El agua libre en los tejidos podría aumentar la penetración en el estrato córneo y también podría modificar el coeficiente de partición del vehículo en la membrana del sistema de liberación transdérmico.¹¹

2.2.2 Sulfóxidos y químicos similares.

El dimetilsulfóxido (DMSO) es uno de los primeros y más ampliamente estudiados potenciadores, es incoloro, inodoro e higroscópico. Se ha demostrado que promueve la penetración de agentes antivirales, esteroides y algunos antibióticos. Sus efectos de potenciación son dependientes de la concentración y como cosolvente debe contener no más del 60 % de DMSO para un óptimo potenciamiento, ya que a mayores concentraciones puede causar eritema y puede desnaturalizar algunas proteínas del estrato córneo.⁵

El mecanismo de los sulfóxidos y del DMSO es particularmente complejo, el DMSO es ampliamente usado para desnaturalizar proteínas y en su aplicación sobre la piel humana se ha demostrado que cambia la conformación de la queratina, de α -hélice a β -plegada, se ha visto también que interactúa con los dominios lipídicos intercelulares del estrato córneo. Considerando la naturaleza polar de esta molécula es posible que el DMSO interactúe con la parte polar de los ácidos grasos que componen las bicapas lipídicas distorsionando la conformación del estrato córneo.⁵

2.2.3 Azona

Azona (1- dodecilazacicloheptan-2-ona ó laurocapram) fue la primera molécula especialmente diseñada como potenciador de la penetración. Azona es incolora, inodora, es un líquido que posee una ligera apariencia aceitosa. Es una molécula lipofílica con un coeficiente de partición de 6,2 (log p octanol/agua), es soluble y compatible con la mayoría de los disolventes orgánicos, incluyendo el alcohol y el propilenglicol. Es muy poco irritante, de muy baja toxicidad y actividad farmacológica casi nula.

CAPÍTULO II. Métodos de Liberación Transdérmica.

La Azona potencia el transporte de una amplia variedad de fármacos incluyendo antibióticos, esteroides y agentes antivirales. Es más efectiva a bajas concentraciones (0,1 – 5 %), siendo empleada usualmente entre 1 y 3 %. Probablemente ejerce su efecto de penetración a través de su interacción con los dominios lipídicos del estrato córneo.⁵

2.2.4 Pirrolidonas

La N-metil-2-pirrolidona (NMP) y la 2- pirrolidona (2P) son los potenciadores más ampliamente usados en este grupo. La NMP es un disolvente aprótico polar, es un líquido claro y es miscible con disolventes como agua y alcoholes y es un intermediario utilizado en la manufactura de excipientes farmacéuticos como la polivinilpirrolidona (PVP).

Las pirrolidonas actúan alterando la naturaleza líquida de la membrana, y también han sido utilizadas para generar reservorios dentro de las membranas de la piel, por lo que pueden ser utilizadas para la liberación sostenida de fármacos a través del estrato córneo.⁵

2.2.5 Ácidos grasos.

La absorción percutánea de fármacos se ve incrementada por una gran variedad de ácidos grasos de cadena larga, el más popular de ellos es el ácido oleico. El efecto potenciador de los ácidos grasos parece estar relacionado con el largo de la cadena del grupo alquilo, que si es de alrededor de C₁₀ a C₁₂ y está pegada a un grupo polar se tiene entonces un efecto potenciador.

En contraste, para los potenciadores de la penetración que contienen cadenas insaturadas, C₁₈ parece ser el tamaño óptimo. Para los compuestos insaturados la configuración *cis* distorsiona en mayor proporción el empaquetamiento lipídico intercelular en comparación con las moléculas de configuración *trans*.

De tal manera que los ácidos grasos parecen interactuar con los dominios lipídicos del estrato córneo y modificarlo.⁵

2.2.6 Alcoholes.

El etanol es comúnmente utilizado en muchas formulaciones transdérmicas y a menudo es el disolvente de elección para su uso en sistemas terapéuticos transdérmicos. Como el agua, el etanol permea rápidamente a través de la piel humana (aproximadamente

CAPÍTULO II. Métodos de Liberación Transdérmica.

1 mg cm²/h). Cuando se usa como cosolvente etanol – agua en el vehículo, el efecto del potenciamiento parece ser concentración dependiente.

El etanol puede ejercer su efecto potenciador en la penetración a través de varios mecanismos, puede incrementar la solubilidad del fármaco en el vehículo, la permeación del etanol en el estrato córneo puede alterar las propiedades de solubilidad del tejido, también es posible que la rápida permeación del etanol o la pérdida de este disolvente por evaporación en la fase donadora, modifique la actividad termodinámica del fármaco en la formulación.

El uso de alcoholes también puede tener un efecto de potenciamiento. El propilenglicol es utilizado como cosolvente en concentraciones de 1% a 10%, y su mecanismo de acción es probablemente similar al del etanol.⁵

2.2.7 Surfactantes.

Regularmente los surfactantes son adicionados a las formulaciones para solubilizar los ingredientes lipofílicos activos y como potenciadores de la penetración solubilizan líquidos en el estrato córneo.

Están compuestos por una cadena lipofílica alquil o aril, unida a un grupo hidrofílico. Los surfactantes no iónicos tienden a ser ampliamente seguros y no irritantes a la piel, generalmente tienen una baja toxicidad y se ha demostrado que tienen la capacidad de permear sustancias a través de membranas biológicas.⁵

2.2.8 Fosfolípidos.

En varios estudios los fosfolípidos se han empleado como vesículas (liposomas) para llevar fármacos a través de la piel. Pueden ocluir la superficie de la piel y además pueden aumentar la hidratación del tejido aumentando así la permeación del fármaco.

Cuando se aplican al estrato córneo como vesículas, los fosfolípidos se pueden unir con los lípidos del estrato córneo. Esto colapsa la estructura lipídica y se libera el fármaco facilitando su permeación.

Cuando los fosfolípidos se dispersan con cuidado en un medio acuoso, se hinchan, se hidratan y forman espontáneamente vesículas multilaminares concéntricas de dos capas, en las que una capa acuosa separa las dos capas lipídicas. Los fosfolípidos pueden formar variadas estructuras además de los liposomas al ser dispersados en agua de acuerdo con la relación molar lípido/agua.

CAPÍTULO II. Métodos de Liberación Transdérmica.

Las características físicas de los liposomas dependen del pH, de la fuerza iónica y de la presencia de cationes divalentes. Los liposomas son entonces partículas coloidales, formadas de bicapas biomoleculares concéntricas, capaces de encapsular sustancias químicas diversas.^{5, 11}

Efecto Sinérgico de los Potenciadores.

Los diferentes métodos de potenciamiento discutidos han demostrado que pueden aumentar el transporte de fármacos en la liberación transdermal individualmente, pero varios estudios demuestran que sus combinaciones a menudo son más efectivas, siendo la combinación de los métodos físicos y químicos de liberación una opción más en el desarrollo de los Sistemas Terapéuticos Transdérmicos.

Durante los pasados 10 años varios estudios han soportado esta hipótesis, específicamente combinando los métodos químicos de liberación con los métodos físicos como la ionoforesis, la electroporación, el ultrasonido, etc.

En suma, incrementando el transporte transdérmico de fármacos de una manera sinérgica, una combinación de los métodos de potenciamiento puede hacer reducir la dosis requerida de cada potenciador, de esta manera las combinaciones logradas pueden incrementar la eficacia y seguridad de una forma farmacéutica.

Un factor que podría ser importante para el desarrollo de los STT son las aplicaciones que pudiera tener el uso de la nanotecnología en estos sistemas, ya que con la incorporación de un mecanismo apropiado se podrían monitorear los niveles sistémicos del fármaco tomando una muestra a través de la piel, y además se podría modificar y controlar la liberación del fármaco.^{6, 10, 32}

CAPÍTULO III

3. Introducción. Liberación Controlada.

3.1 Sistemas Terapéuticos Transdérmicos (STT).

3.2 Características generales de los fármacos utilizados para los Sistemas de Liberación Transdérmica.

3.3 Ventajas y Desventajas de los Sistemas Terapéuticos Transdérmicos.

3.4 Sistemas de Liberación.

3.4.1 Sistemas Controlados por Difusión.

3.4.2 Sistemas Controlados por el Disolvente.

3.4.3 Dosificación Controlada por Vía Química.

3.4.4 Sistemas Bioerosionables.

CAPÍTULO III. Sistemas Transdérmicos y de Liberación Controlada.

3. Introducción. Liberación Controlada.

La tecnología de la liberación controlada surgió durante la década de los ochenta como una alternativa de los sistemas de liberación tradicionales. Lo más importante es crear un medio en el cual se obtenga una respuesta óptima, con efectos secundarios mínimos y una eficacia prolongada en el organismo.

Para toda sustancia farmacológicamente activa existen dos concentraciones límites que deben estar perfectamente determinadas y que dependen de la propia naturaleza del fármaco y de sus interacciones con el organismo. Estas son: la concentración mínima efectiva, por debajo de la cual las dosis administradas no tiene valor terapéutico y el fármaco resulta totalmente ineficaz, y la concentración mínima tóxica, por encima de la cual el fármaco origina la aparición de efectos secundarios, resultando tóxico para el organismo.

La dosificación de un determinado fármaco debe estar siempre entre estos dos límites, de tal manera que se define el índice terapéutico, IT, como la relación entre la concentración mínima tóxica y la concentración mínima efectiva:

$$IT = \frac{\text{concentración mínima tóxica}}{\text{concentración mínima efectiva}}$$

Cuanto más alto sea el valor del índice terapéutico mayor será la tolerancia y las posibilidades de dosificación de un fármaco. La aplicación de sistemas poliméricos de dosificación controlada ofrece una atractiva alternativa para conseguir niveles constantes de fármaco en el organismo.²⁷

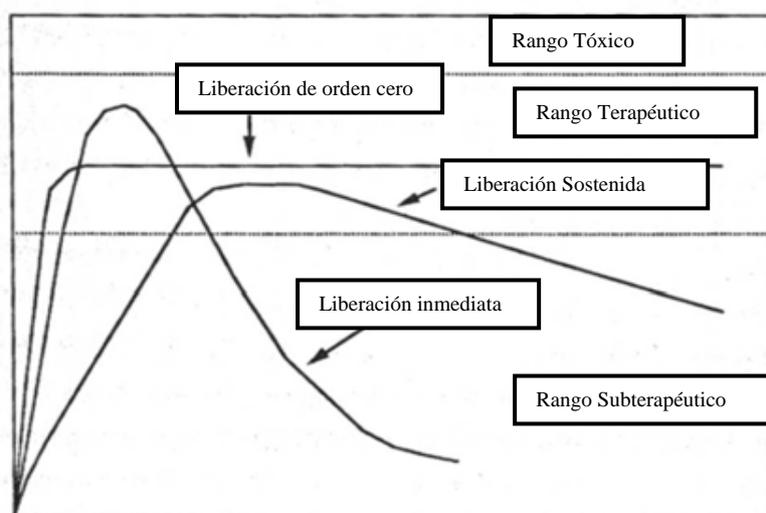


Fig. Formas de Liberación.

CAPÍTULO III. Sistemas Transdérmicos y de Liberación Controlada.

3.1 Sistemas Terapéuticos Transdérmicos.

Han sido diseñados para permitir el paso de sustancias desde la superficie de la piel a través de sus varias capas hasta llegar a la circulación sistémica. La liberación transdérmica está dirigida a alcanzar sistemáticamente niveles activos de un fármaco, por lo que es esencial que el nivel de absorción percutánea alcance una acumulación sistémica. Al mismo tiempo se desea eliminar la acumulación del fármaco en los tejidos locales, sin embargo la acumulación es inevitable para los fármacos que están atravesando un área de la piel relativamente pequeña, definida por el área de contacto (ventana de absorción). El tamaño o número de un parche, significa su área de contacto con la piel, y ya que la absorción es proporcional al área, el sitio de aplicación es también una constante terapéutica.

Hay dos tipos básicos de sistemas de liberación transdérmicos:

1. Aquellos que controlan el grado de liberación del fármaco a la piel.
2. Aquellos que permiten que la piel controle el grado de liberación.

En general los sistemas transdérmicos de liberación controlada han sido usados para fármacos que poseen un amplio rango de concentración terapéutica efectiva, pero que no son tóxicos. Los Sistemas Terapéuticos Transdérmicos (STT), específicamente los parches son usados en enfermedades sistémicas a diferencia de los sistemas dermatológicos, cuyo propósito es tener suficiente fármaco en la epidermis y sus alrededores para producir un efecto o acción farmacológica local sin producir ningún efecto sistémico, son sujetos a muy diferentes condiciones de uso. Los STT pueden ser utilizados en situaciones en las que se requiera la mínima cooperación del paciente. El carácter no invasivo de estos sistemas los hace accesibles a un amplio rango de aplicaciones para la dosificación de fármacos.

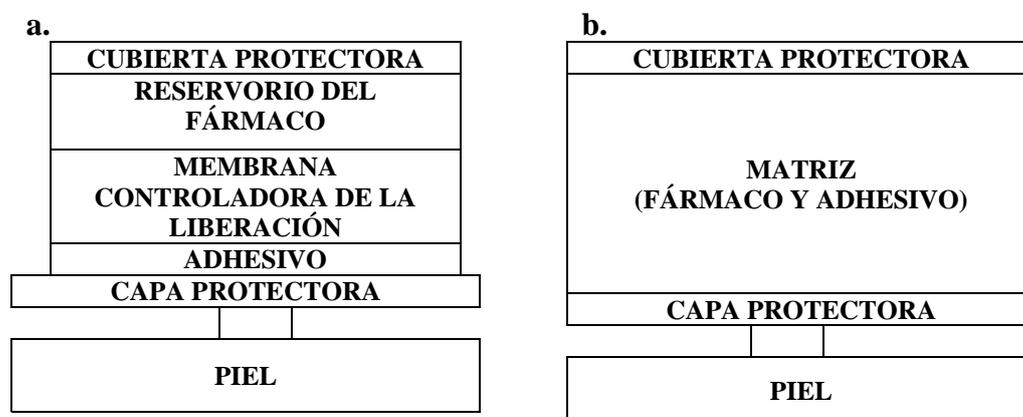


Fig. Representación esquemática de los sistemas terapéuticos más comunes, a. Sistema tipo reservorio. b. Sistema tipo Matriz.

CAPÍTULO III. Sistemas Transdérmicos y de Liberación Controlada.

A pesar del pequeño número de fármacos que son utilizados actualmente por vía transdérmica, se estima que el mercado mundial tiene ingresos por los productos transdérmicos de tres billones de dólares, de los cuales USA adquiere el 56 %, Europa el 32% y Japón el 7%. Los productos transdérmicos para enfermedades cardiovasculares, enfermedad de Parkinson, Alzheimer, depresión, ansiedad, trastorno por déficit de atención, cáncer de la piel, incontinencia urinaria, están en varias etapas del desarrollo clínico para su posterior introducción como sistemas transdérmicos.^{1, 9, 29}

3.2 Características Generales De Los Fármacos Utilizados Para Los Sistemas De Liberación Transdérmicos.

- Coeficientes de partición intermedios ($\log P$ octanol/agua entre 1 y 3).
- Bajo peso molecular menor a 500 Daltons(Da).
- Bajo punto de fusión.

Las moléculas que muestran coeficientes de partición intermedios ($\log P$ octanol/agua entre 1 y 3) tienen una adecuada solubilidad entre los dominios lipídicos del estrato córneo como para permitir la difusión a través de ellos a la vez que todavía tienen una naturaleza suficientemente hidrofílica que les permite su partición en los tejidos de la epidermis.

La permeabilidad óptima también ha sido relacionada con el bajo peso molecular, idealmente menor a 500 Da, ya que esto afecta el coeficiente de difusión, también el bajo punto de fusión esta relacionado con la solubilidad (< 200 °C).

Para aumentar la eficacia de los STT se ha adoptado el sistema de oclusión (definido como el impedimento de la pérdida pasiva de agua transepidermal en el sitio de aplicación), algunos de los efectos de la oclusión que pueden ser importantes incluyen la acumulación de agua, un incremento en la temperatura de la piel y la disminución en la evaporación de los cosolventes.

Una de las desventajas es que la oclusión a menudo causa una mayor propensión a la irritación en el sitio de aplicación, lo cual se podría deber a la acumulación de agua.

En consecuencia la oclusión de la superficie cutánea, ya sea por un sistema terapéutico transdérmico o por una película hidrocarbonada, es que puede formarse una película acuosa en la interfase fórmula - piel. Esta película o interfase acuosa podría generar una menor eficacia en la transferencia y en el caso de un sistema de liberación transdérmica, una pérdida de adhesión.

CAPÍTULO III. Sistemas Transdérmicos y de Liberación Controlada.

En coincidencia con esto, la supresión de la perspiración puede aumentar la eficacia de la participación vehículo-piel y la penetración del fármaco.

La variabilidad en la dosificación también ha sido un tema importante en los sistemas terapéuticos transdérmicos, muchos estudios se han enfocado hacia la variabilidad de la disponibilidad en el sitio de aplicación, que se puede atribuir a los diferentes niveles de hidratación del cuerpo encontrados en diferentes sitios anatómicos. Se ha demostrado que variaciones en la temperatura, posiblemente debidas a los cambios en la microcirculación en diferentes zonas de la piel, pueden afectar el perfil de liberación del fármaco en estos sistemas. La variabilidad en la liberación también ha sido observada entre distintos tipos de piel, edad y por supuesto cuando existen enfermedades en la piel. El estrés fisiológico también ha demostrado impacto en el estrato córneo y la dosificación de los sistemas terapéuticos transdérmicos.

Cuando un fármaco posee estas características ideales (como es el caso de la nicotina y la nitroglicerina) la liberación transdermal es factible, cuando no posee estas propiedades fisicoquímicas, se hace necesaria la manipulación del fármaco o el vehículo para poder potenciar la penetración.

Una característica más es que la dosis diaria que puede ser liberada de un sistema terapéutico transdérmico es de 5 a 10 mg (24 h) limitando esta ruta a la administración de fármacos potentes.

CAPÍTULO III. Sistemas Transdérmicos y de Liberación Controlada.

3.3 Ventajas y Desventajas de los Sistemas Terapéuticos Transdérmicos.

Ventajas.

1. Mejor control de los niveles plasmáticos, no hay fluctuaciones (picos y valles).
2. Evitan la absorción gastrointestinal y las dificultades causadas por el pH, actividad enzimática, las interacciones entre el fármaco y los alimentos, e interacciones con otros fármacos administrados por vía oral.
3. Sustituye la administración oral evitando inconvenientes como vómito y diarrea.
4. Evita los riesgos e inconvenientes de la terapia parenteral, la absorción y el metabolismo del fármaco asociado con la terapia oral.
5. Evita el efecto del primer paso, que es el paso inicial de un fármaco o sustancia después de la absorción intestinal. Evita además la posible desactivación del fármaco por las enzimas presentes en el aparato digestivo y el hígado.
6. Provee una terapia multidosis con una sola aplicación, aumentando el grado de aceptación del paciente sobre otras formas farmacéuticas que requieren una administración frecuente, mejora del cumplimiento (menos administraciones).
7. Extienden la actividad de fármacos o sustancias con vida media corta a través del reservorio del fármaco presente en el STT y sus características de liberación controlada.
8. Provee la capacidad de terminar el efecto del fármaco rápidamente (si es deseado) por medio de la remoción del STT de la superficie de la piel.
9. Aumenta la facilidad y rapidez de identificación del medicamento en caso de emergencia.^{9, 10, 11, 14, 24, 29}

CAPÍTULO III. Sistemas Transdérmicos y de Liberación Controlada.

Desventajas.

1. La ruta de administración transdérmica es inconveniente para medicamentos que irriten o sensibilicen la piel. El relativo aumento de los niveles de irritación en la piel que fue asociado con los primeros parches transdérmicos existentes en el mercado debido a la naturaleza oclusiva del producto, todavía es un problema.
2. Solo los fármacos relativamente potentes son candidatos convenientes para la liberación transdérmica debido a los límites naturales de la entrada del fármaco impuestos por la impermeabilidad de la piel.
3. Existen dificultades técnicas relacionadas con la adhesión de los sistemas a diferentes tipos de piel y condiciones ambientales.
4. Existen algunos problemas en la precisión de la dosificación de los sistemas terapéuticos transdérmicos, relacionados con la variabilidad de la biodisponibilidad en el sitio de aplicación, que se puede atribuir a diferentes niveles de hidratación del cuerpo encontrados en los diferentes sitios anatómicos.
5. Se ha demostrado que variaciones en la temperatura posiblemente debidas a los cambios en la microcirculación en las diferentes zonas de la piel pueden afectar el perfil de liberación del fármaco.
6. Desde la perspectiva del paciente, la forma física del sistema de liberación transdérmico se puede convertir también en un problema de interés estético.
7. La actividad de la epidermis viable también es un problema, ya que es metabólicamente más activa que la dermis. Si el fármaco es aplicado de manera tópica es sometido a biotransformación durante su penetración en la piel, entonces la biodisponibilidad local y sistémica puede resultar muy afectada.
8. Existe el riesgo de la liberación brusca de toda la dosis contenida en la forma farmacéutica.^{9, 10, 11, 14, 24, 29}

CAPÍTULO III. Sistemas Transdérmicos y de Liberación Controlada.

3.4 Sistemas de Liberación.

En la mayoría de los sistemas de liberación controlada el fármaco se introduce en el interior de lo que se denomina un transportador, siendo este normalmente un polímero. La velocidad de liberación del fármaco es controlada por las propiedades del polímero, aunque existen otros factores de menor influencia, tales como el pH del medio. Teniendo en cuenta estos factores, es posible conseguir sistemas de liberación que actúen lentamente y de forma continua durante largos periodos de tiempo.

Para que el fármaco que se va a liberar alcance el lugar de liberación deseado, se tiene que producir la difusión del mismo desde la superficie de su transportador hasta el medio que lo rodea y a partir de allí, alcanzará el lugar sobre el que deberá ejercer su efecto.

Dosificación Controlada por Mecanismos Físicos.

Los sistemas poliméricos de liberación de fármacos se pueden clasificar según la forma de incorporación del fármaco, distinguiéndose transportadores químicos y físicos. En el caso de sistemas con unión física entre el polímero y el agente bioactivo, los tipos más representativos en función del mecanismo de actuación son los sistemas controlados por difusión, bien en depósitos o reservorios (membranas), en matrices (monolíticos) ó controlados por el disolvente (sistemas osmóticos y sistemas controlados por hinchamiento).^{30,31}

3.4.1 Sistemas Controlados por Difusión.

La cantidad de producto bioactivo que llega a una zona determinada de aplicación, se controla mediante un fenómeno de difusión del compuesto: directamente a través de la estructura molecular del polímero o a través de macro o microporos. Sin embargo, el caso más frecuente es una combinación de ambos mecanismos.

Estos sistemas pueden presentarse en dos formas bien diferenciadas:

a) Sistemas con depósito o sistemas con un núcleo interno que contiene el fármaco. Consisten en un núcleo de agente activo rodeado por una membrana delgada, homogénea y no porosa. El principio activo está contenido dentro de una capa de polímero, la cual puede hincharse o no en el medio biológico donde se aplica.

El transporte del fármaco al exterior se da por la disolución del soluto en la interfase soluto/polímero y su posterior difusión hacia el exterior, a través de los segmentos macromoleculares, bajo la influencia de un gradiente de concentración que sigue la primera ley de Fick.^{30,31}

CAPÍTULO III. Sistemas Transdérmicos y de Liberación Controlada.

Teóricamente, estos sistemas pueden ser capaces de liberar al agente bioactivo a velocidad constante. No obstante, en la práctica existen factores que pueden dar lugar a desviaciones importantes de este comportamiento. Esto puede controlarse ajustando la geometría del artefacto empleado, el espesor de la membrana y la diferencia de concentración a través de ella, las características termodinámicas del sistema y la estructura del polímero.

Una de las desventajas potenciales de estos sistemas es que la membrana de polímero puede romperse de forma imprevista y el fármaco contenido en el interior ser liberado de forma brusca. Por este motivo, hay que tener especial precaución con los polímeros biodegradables.

En estos sistemas, la necesidad de mantener la membrana polimérica mecánicamente intacta durante el periodo en que el fármaco está siendo liberado, requiere una optimización muy cuidadosa de las propiedades del polímero.^{30,31}

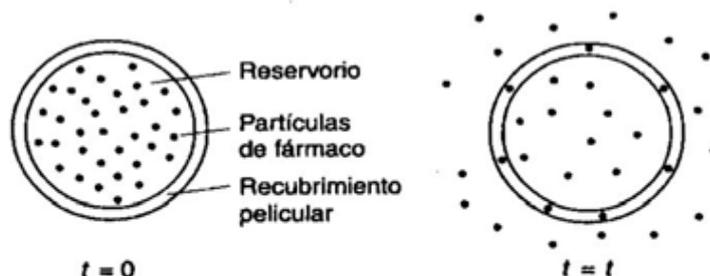


Figura 27.13 Representación esquemática del mecanismo de liberación de un fármaco desde un comprimido de reservorio por difusión ($t = \text{tiempo}$).

b) *Sistemas tipo matriz* o dispositivos monolíticos. En estos sistemas el compuesto bioactivo se encuentra uniformemente distribuido en un soporte de polímero sólido. El fármaco puede encontrarse disuelto en la matriz polimérica o disperso si su contenido es mayor que el límite de solubilidad.

La migración del fármaco al medio se produce por difusión molecular a través del soporte o por difusión a través de microporos existentes en la matriz polimérica. En este caso, la interpretación del fenómeno de difusión puede realizarse utilizando la segunda ley de Fick. En cualquier caso, se produce una disminución de la velocidad de migración del fármaco con el tiempo, debido principalmente a que el recorrido de difusión aumenta de forma continua.

CAPÍTULO III. Sistemas Transdérmicos y de Liberación Controlada.

Por esta razón, puede resultar difícil formular matrices que presenten velocidades de liberación del fármaco constantes y reproducibles durante largos periodos de tiempo.

Una posible solución a este problema fue sugerida por Langer et al. que emplearon sistemas de matrices con geometrías especiales para compensar la disminución de la velocidad de difusión con el tiempo.

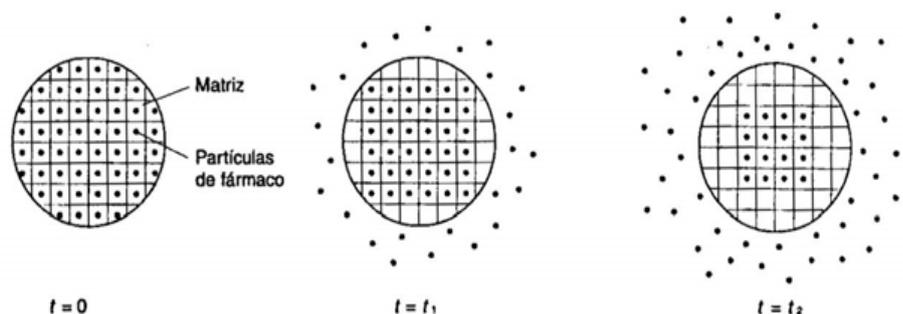


Figura 27.14 Representación esquemática del mecanismo de liberación por difusión del fármaco desde un comprimido matricial ($t =$ tiempo).

3.4.2 Sistemas controlados por el disolvente.

Son matrices poliméricas o sistemas con depósito donde la liberación es controlada por la penetración de un disolvente, vía ósmosis o hinchamiento.

a) *Sistemas controlados por hinchamiento.* Son sistemas monolíticos en los que el compuesto activo se encuentra disuelto o disperso en un soporte de polímero hidrófilo el cual se hincha sin disolverse cuando se pone en contacto con un medio acuoso. Estos sistemas poliméricos se denominan *hidrogeles* y han despertado gran interés porque con ellos es posible, al menos teóricamente, conseguir una velocidad de liberación constante. En estos sistemas el grado de hinchamiento (y por tanto la cantidad de fármaco liberada) depende del balance hidrófilo/hidrófobo de la matriz polimérica y del grado de entrecruzamiento. La migración del fármaco al medio acuoso desde un sistema de esta naturaleza implica un proceso de absorción de agua y otro simultáneo de desorción del compuesto bioactivo por un mecanismo de difusión controlado por el hinchamiento que sufre el polímero. Cuando el agua penetra en la matriz hidrófila, el polímero, que presenta inicialmente un estado vítreo, se hincha y su temperatura de transición vítrea puede alcanzar valores inferiores a la temperatura del medio que la rodea pasando con ello a un estado tipo elastomérico.^{30,31}

CAPÍTULO III. Sistemas Transdérmicos y de Liberación Controlada.

En estas condiciones, el soluto difunde desde las regiones hinchadas al medio externo y la liberación de éste está controlada por la velocidad y posición de la interfase vítrea/elástica.

b) *Sistemas osmóticos.* Son sistemas compuestos por un núcleo de fármaco rodeado por una membrana polimérica selectiva al agua. La membrana permite el paso del agua pero no el del fármaco. La membrana polimérica presenta una pequeña apertura a través de la cual se libera el fármaco como consecuencia del aumento de la presión hidrostática.^{30,31}



3.4.3 Dosificación controlada por vía química.

En aquellos sistemas en los que la dosificación está controlada por vía química, la liberación del principio activo, como su nombre indica, se produce mediante una reacción química. Esta puede ser un ataque hidrolítico o enzimático a un enlace débil, ionización o protonación. Aunque hay infinitas posibilidades para el diseño de sistemas conjugados polímero- fármaco, el modelo más aceptado es el propuesto por Ringsdorf. Dicho modelo considera que el enlace covalente que se produce entre el fármaco y el sistema polimérico debe establecerse a través de grupos funcionales que puedan ser degradados en un medio fisiológico. Gracias a la gran cantidad de posibilidades ofrecidas por la química macromolecular desde un punto de vista sintético, es posible combinar propiedades como el carácter hidrófilo e hidrófobo, la reactividad hidrolítica en un medio hidratado o incluso interacciones específicas con enzimas y receptores.

Los dos tipos principales de sistemas controlados químicamente son los sistemas bioerosionables, en los cuales la liberación del fármaco está controlada por la velocidad de degradación del polímero, y sistemas poliméricos transportadores, en los que el fármaco está unido covalentemente al polímero a través de un enlace débil que puede romperse por hidrólisis o enzimáticamente.^{30,31}

3.4.4 Sistemas bioerosionables.

El compuesto activo se encuentra disperso en un material polimérico, el cual se va erosionando con el tiempo, permitiendo así la liberación del fármaco. En este tipo de sistemas no es necesaria una eliminación quirúrgica, puesto que los polímeros biodegradables son gradualmente absorbidos por el organismo. Sin embargo, los productos resultantes pueden ser tóxicos, inmunogénicos o cancerígenos.

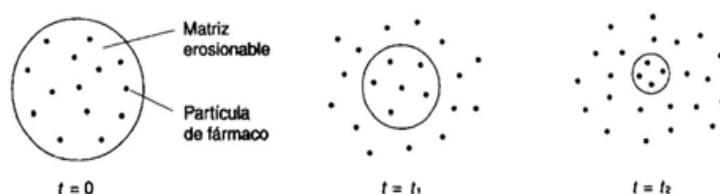


Figura 27.16 Representación esquemática del mecanismo de liberación del fármaco desde un comprimido por erosión.

La mayoría de los polímeros biodegradables son diseñados para degradarse como resultado de la hidrólisis de las cadenas poliméricas biológicamente aceptables. En algunos casos los polímeros se degradan a ácido láctico y ácido glicólico, los cuales entran en el ciclo de Krebs, y son convertidos en dióxido de carbono y agua siendo excretados a través de procesos normales en el organismo. Para algunos polímeros degradables (los más notables son los Polianhídridos y poliortoésteres), la degradación sólo ocurre en la superficie del polímero y produce un intervalo de liberación que es proporcional al área de la superficie del sistema de liberación del fármaco.^{30,31}

CAPÍTULO IV.

- 4.1 Buenas Prácticas de Manufactura.**
- 4.2 Control de Calidad.**
- 4.3 Especificaciones de las Materias Primas.**
 - 4.3.1 Producto Terminado.**
- 4.4 Sistemas Dispersos.**
- 4.5 Ensayos específicos para los Sistemas Terapéuticos Transdérmicos.**
 - 4.5.1 Control de Calidad del Fármaco en el Producto.**
- 4.6 Descripción de las Pruebas, Ensayos y Factores a Evaluar de los Sistemas Terapéuticos Transdérmicos.**
 - 4.6.1 Estabilidad.**
 - 4.6.2 Envasado y Etiquetado.**
 - 4.6.3 Uniformidad de Dosis.**
 - 4.6.4 Control Microbiológico de las Formas Farmacéuticas.**
 - 4.6.5 Prueba de Disolución.**
 - 4.6.6 Liberación Controlada.**
 - 4.6.7 Irritabilidad en la Piel.**
 - 4.6.8 Impurezas.**
- 4.7 Generalidades sobre la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, (FEUM).**

CAPÍTULO IV. Aspectos Relacionados a la Calidad.

4.1 Buenas Prácticas de Manufactura.

El concepto de regulación ha sido ampliamente reconocido por la Industria Farmacéutica y se legalizó en los Estados Unidos Americanos por vez primera en 1962 en forma de las Buenas Prácticas de Manufactura (BMP's ó GMP's por sus siglas en inglés Good Manufacturing Practices), que son un conjunto de reglas que han sido diseñadas para mejorar la manufactura y la producción de formas farmacéuticas y principios activos. Las GMP's cubren todos los aspectos de operaciones de una planta farmacéutica, desde los insumos y el personal hasta el almacenamiento y distribución del producto terminado.^{15,33}

Existen estándares internacionales para el control de medicamentos que han sido publicados por la Organización Mundial de la Salud (OMS), pero cada país establece sus propias regulaciones sobre la manufactura, procesamiento, empaque y distribución de las formas farmacéuticas terminadas, por ello se han creado compendios oficiales en cada país, los cuales tienen como objetivo proporcionar monografías de carácter oficial, las cuales abarcan desde las materias primas, los fármacos y las formas farmacéuticas; y describen los análisis, procedimientos y pruebas que se deben realizar para verificar la calidad. En resumen estos compendios proveen o sientan las bases para el control de calidad de la industria farmacéutica.³⁵

La Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) es el documento oficial que establece estándares para la calidad de los medicamentos, suplementos dietéticos y otros productos para la salud, y trabaja con proveedores de atención médica y la Industria Farmacéutica para ayudarlos a cumplir con dichos estándares.³⁴

4.2 Control de Calidad.

Las actividades del control de calidad envuelven todas las etapas de la producción de una forma farmacéutica y de la vida de un fármaco. La calidad de un producto toma en consideración los materiales, el proceso y el control del producto (incluyendo las especificaciones y pruebas para los principios activos y excipientes del producto). Por lo tanto, la inspección específica de los procedimientos de producción, contenedores, empaque, etiquetado, aseguran el correcto ensamblaje y estabilidad del producto final, así como su protección contra factores ambientales.³⁵

CAPÍTULO IV. Aspectos Relacionados a la Calidad.

El propósito final del control de calidad en la industria farmacéutica es asegurar:

- 1) Que la forma farmacéutica sea estable y el principio activo esté biológicamente disponible.
- 2) Que se produzca en un ambiente que no permita la introducción de ningún material extraño, ya sea este de origen físico, químico o biológico.
- 3) Que el principio activo o forma farmacéutica se encuentre protegido de cualquier cambio potencial debido a factores ambientales (como la humedad, oxígeno, luz, volatilidad e interacciones entre la forma farmacéutica y el empaque).³⁵

Los ensayos realizados a las materias primas permiten certificar su aceptabilidad. Durante la manufactura se deben emplear controles adecuados para monitorear cada uno de los procesos de producción; los controles apropiados en el proceso se emplean para monitorear el progreso de la producción. La inspección está diseñada para verificar actividades como el uso apropiado de los espacios de cuarentena, el correcto almacenamiento y limpieza para prevenir cualquier contaminación cruzada o microbiológica.

El etiquetado asegura que se tenga un mejor control de los materiales. Los materiales de empaque y los contenedores deben ser cuidadosamente diseñados para minimizar la descomposición y se debe revisar que se cumplan las especificaciones de diseño.

Todas estas actividades forman un efectivo sistema de control de calidad y se sustentan en regulaciones de las GMP's. El desarrollo de los sistemas de calidad puede variar en detalles pero no en sus principios o sus bases, y depende de la naturaleza de la forma farmacéutica.^{13, 25, 35}

4.3 Especificaciones de las Materias Primas.

Para asegurar el correcto funcionamiento de una forma farmacéutica se debe tener en cuenta la calidad de las materias primas que han de ser utilizadas. En general las materias primas pueden dividirse en aquellas que son activas o terapéuticas (Fármacos) y aquellas que son inactivas o inertes (Aditivos).

Una de las más grandes decisiones que debe hacerse en el control de las materias primas es el grado de pureza que se debe mantener para cada material. Una materia prima típica tiene requerimientos de pureza generalmente no menores al 97%.

CAPÍTULO IV. Aspectos Relacionados a la Calidad.

Sus especificaciones generalmente consisten en descripción, pruebas de solubilidad e identidad, punto de fusión, pérdida por secado, residuo de la ignición, impurezas específicas que están relacionadas con el método ya sea de síntesis como los metales pesados o aquellas relacionadas con la degradación de cada materia prima y una valoración.

La evaluación y el control adecuado de las materias primas requiere de una instrumentación especial, como espectrofotometría, espectroscopia infrarroja, potenciometría, métodos cromatográficos, polarografía, difracción de rayos X, fluorescencia, espectrofluorometría, calorimetría, técnicas radioactivas, etc.

No menos demandantes son las pruebas requeridas para los ensayos biológicos, ensayos farmacológicos y pruebas de seguridad. Para algunas materias primas, incluso con alta pureza y bien caracterizadas, existen especificaciones adicionales como las formas cristalinas contra las formas amorfas y ensayos microbiológicos.

Algunas de estas evaluaciones podrían tener algún efecto en la seguridad o efectividad de la forma farmacéutica final, por lo que es un requerimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura (BMP's) que todas las materias primas sean analizadas para asegurar la pureza y la potencia.¹³

4.3.1 Producto Terminado.

En sentido muy estricto, el producto terminado es un conjunto de atributos físicos y tangibles reunidos en una forma identificable, es el resultado de una línea de producción, al cual no se le requiere agregar nada más; su proceso ha concluido y está listo para su consumo.

De la misma manera que se realizan los análisis a las materias primas se debe de cuidar la integridad de cada una de las partes que conforman al medicamento hasta que este llegue a la venta al público. Esto se logra revisando la calidad de cada una de las partes que conforman la totalidad del producto (empaques primario, empaques secundario, etiquetas, marbetes, instructivos, pruebas de estabilidad, uniformidad de la dosis, patrón de liberación del fármaco, etc.).¹³

CAPÍTULO IV. Aspectos Relacionados a la Calidad.

4.4 Sistemas Dispersos.

Un sistema disperso está definido como un sistema heterogéneo en el cual la fase interna o dispersa está uniformemente distribuida en la fase externa del medio y puede mantenerse en un estado de dispersión por periodos prolongados con la ayuda de agentes dispersantes. Los Sistemas Terapéuticos Transdérmicos que son sistemas dispersos pueden ser tratados para su estudio como una variante de las formas farmacéuticas de liberación controlada.³³

A continuación se muestra una corta lista de los factores que necesitan ser evaluados en los sistemas dispersos (sistemas semisólidos de uso tópico).

FACTORES A EVALUAR DE LOS SISTEMAS SEMISÓLIDOS.

Estabilidad del ingrediente activo.	Estabilidad de los adyuvantes.
Apariencia visual.	Color.
Viscosidad.	Olor.
Extrusión. *	Ph.
Pérdida de agua y otros componentes volátiles.	Distribución de la fase (Homogeneidad o heterogeneidad).
Distribución del tamaño de partícula.	Contaminación por partículas.
Textura.	Esterilidad.
Contaminación microbiana.	Biodisponibilidad.
Liberación.	

* La extrusión es un proceso continuo mediante el cual el plástico es calentado hasta un estado de fusión o viscosidad y luego introducido por fuerza bajo presión a través de una matriz con el fin de lograr la configuración deseada.³⁶

Hay que recordar que las diferentes pruebas son realizadas según sean requeridas en el proceso de manufactura y puede ser que dependiendo del tipo de proceso y forma farmacéutica final, el perfil de pruebas requeridas pueda variar.

Existe un gran número de atributos de los STT que pueden ser clasificados como cosméticos. Entre estos se incluye la fácil aplicación, la sensación que produce la preparación una vez que se encuentra en la piel y la apariencia.

La evaluación de la elegancia cosmética de las preparaciones tópicas (como los STT) puede ser respaldada por pruebas que demuestren su calidad, pero es cuestionable si las pruebas fisicoquímicas sobre la reología ofrecen apreciables ventajas sobre las evaluaciones subjetivas de la elegancia.¹⁴

CAPÍTULO IV. Aspectos Relacionados a la Calidad.

La garantía y el control de calidad desarrollan y siguen procedimientos operativos encaminados a asegurar la calidad, la inocuidad, la pureza y la eficacia de los fármacos. La industria, para asegurar el cumplimiento de estas regulaciones gubernamentales y de sus propias políticas y procedimientos internos, ha desarrollado sistemas de calidad muy sofisticados y con responsabilidades bien definidas.¹³

4.5 Ensayos Específicos para las Formas Farmacéuticas.

Existen diferentes tipos de ensayos a realizar a los productos farmacéuticos, los que se pueden dividir a grandes rasgos en tres grandes grupos:

1. Pruebas Universales.

- Descripción.
- Identificación.
- Valoración.
- Impurezas.
 - i) Orgánicas.
 - ii) Inorgánicas.
 - iii) Disolventes residuales.

2. Pruebas Específicas

- Caracterización fisicoquímica (Pruebas de desempeño de la forma farmacéutica).
- Equipamiento.
- Contenido de agua.

3. Pruebas Microbiológicas para productos no Estériles.

- Límites microbianos.
- Ausencia de microorganismos objetables.

Hay que tener en cuenta las características propias de la forma farmacéutica, así como el proceso de manufactura de éstas, ya que son la base para la elección de las pruebas a ser realizadas.³⁷

Control de Calidad de un Sistema Terapéutico Transdérmico.

Control de Calidad de los Componentes.

- Adhesivo.
- Cubierta.
- Línea de liberación.
- Membrana.

CAPÍTULO IV. Aspectos Relacionados a la Calidad.

4.5.1 Control de Calidad del Fármaco en el Producto.

Control de Calidad del Fármaco y Aditivos.	Descripción, identificación, valoración, impurezas, etc.
Control de Calidad de la Forma Farmacéutica.	Estabilidad, disolución (patrón de liberación del fármaco), contenido, uniformidad de dosis, análisis microbiológicos, pruebas de hermeticidad, pruebas de identidad, adhesión, etc.
Control de Calidad del Producto Terminado.	Pruebas y revisión al empaque primario y secundario. Pruebas requeridas por los compendios farmacéuticos (Requerimientos de la FEUM).

Análisis y aseguramiento de la calidad de un STT.

El producto debe ser analizado para conocer su potencia, uniformidad de contenido, pureza, disolventes residuales, monómeros residuales, liberación del fármaco, adhesión y análisis microbiológicos para asegurar la integridad del producto.

4.6 Descripción de las Pruebas, Ensayos y Factores a Evaluar de los Sistemas Terapéuticos Transdérmicos.

4.6.1 Estabilidad.

La estabilidad de un producto farmacéutico puede definirse como la capacidad de una formulación particular en un sistema de envase de cierre específico, para mantenerse dentro de sus especificaciones físicas, químicas, microbiológicas, terapéuticas y toxicológicas. También puede definirse como el tiempo desde la fecha de fabricación y envasado de la fórmula, hasta que su actividad química o biológica no sea menor que un nivel predeterminado de potencia rotulada y sus características físicas no hayan cambiado en forma apreciable.

La fecha de vencimiento o fecha de caducidad se define entonces como el tiempo en el cual el preparado se mantendrá estable cuando se almacene bajo las condiciones recomendadas.²⁶

4.6.2 Envasado y Etiquetado.

Son múltiples los requerimientos para la protección de los fármacos y preparados farmacéuticos mientras se encuentran almacenados o envasados para su aplicación, es por ello necesario establecer las características de calidad que nos permitan asegurar la correcta aplicación terapéutica durante la vida útil, así como la estabilidad del fármaco o preparado farmacéutico.

CAPÍTULO IV. Aspectos Relacionados a la Calidad.

En todos los medicamentos, los puntos críticos del envasado son el correcto envasado en el envase primario, el etiquetado (que es cualquier marbete, rótulo, leyenda, marca o imagen gráfica que se haya escrito, impreso, grabado, etc. en cualquier material susceptible de contener el medicamento incluyendo el envase mismo) y la correcta información en el envase secundario, asegurando que se mantenga la estabilidad del producto final durante la vigencia indicada del producto.³³

Envase. Es el artículo que contiene la sustancia o producto y que puede estar en contacto directo con éste. Se define como envase primario al que está siempre en contacto directo con el producto. Algunas de las características que presentan son:

- El envase debe estar limpio antes de llenarse.
- El envase primario debe estar diseñado de tal manera que el contenido pueda extraerse apropiadamente según el uso del producto.
- Debe proteger al contenido de cualquier pérdida o cambio.
- El envase no interactúa física o químicamente con el contenido presente en él, por lo que no altera su contenido, calidad o pureza más allá de los requisitos oficiales.
- El envase primario y/o secundario o el empaque protector utilizado por fabricantes o distribuidores para todas las formas farmacéuticas, salvo excepciones específicas, se diseña preferentemente para evidenciar cualquier alteración del contenido.

Etiquetado. Es importante, ya que los textos contenidos en los empaques de la forma farmacéutica son la información de carácter sanitario y comercial que identifica a cada medicamento con el objeto de establecer con precisión su correcta identificación, para su venta suministro y el seguro consumo de estos insumos para la salud.

La información que debe contener el etiquetado de los medicamentos es:

- Denominación distintiva (Nombre Comercial).
- Denominación genérica.
- Forma farmacéutica.
- Concentración del fármaco. La concentración se deberá expresar en peso, volumen, por ciento u otra que corresponda.
- Fórmula (Marbete). Para las formas farmacéuticas como tabletas (comprimidos), cápsulas, STT, etc. la fórmula se deberá expresar por unidad.
- Dosis / Vía de Administración, No. de lote, fecha de caducidad y precio máximo al público.
- Contenido.
- Datos del fabricante.
- Datos de conservación y almacenaje.
- Indicaciones terapéuticas y contraindicaciones.
- Precauciones, advertencias y reacciones secundarias o adversas.

CAPÍTULO IV. Aspectos Relacionados a la Calidad.

La NOM-072-SSA1-1993 define claramente la distribución del contenido, tanto en el empaque primario como en el secundario.

Instructivos. Los medicamentos deberán llevar instructivo cuando se requieran instrucciones sobre su aplicación, modo de empleo o manipulaciones necesarias para su preparación.³⁸

4.6.3 Uniformidad de Dosis.

La Uniformidad de Dosis se puede demostrar por los métodos de variación de masa o de uniformidad de contenido. El método de variación de masa se basa en la medición de la variación de la masa individual de las unidades de dosis en prueba, relacionada al contenido del principio activo y suponiendo una distribución homogénea, sin embargo para los STT el método utilizado es el de uniformidad de contenido.

Uniformidad de Contenido.

Uno de los parámetros más importantes de control en el proceso de manufactura de los sistemas dispersos es la Uniformidad de contenido y/o la homogeneidad.

El método de uniformidad de contenido se basa en la determinación cuantitativa del contenido individual del principio activo en un cierto número de unidades de formas farmacéuticas de dosis única y este método es aplicable a los sistemas transdérmicos

Procedimiento para Uniformidad de Contenido. (Según FEUM 8ª Ed.)

Analizar individualmente 10 unidades de dosis como se indica en la valoración del principio activo de la monografía individual del producto a menos que se indique otra cosa en el procedimiento para la uniformidad de contenido.

Sistemas Transdérmicos.

Los requisitos para la uniformidad de dosis se cumplen si la cantidad de principio activo en no menos de 9 de las 10 unidades de dosis, determinada por el método de uniformidad de contenido, se encuentren dentro del intervalo de 85,0 por ciento a 115,0 por ciento, y ninguna fuera del intervalo de 75,0 por ciento a 125,0 por ciento de la cantidad declarada en el marbete y la DER no es mayor que 6,0 por ciento.

Si 2 ó 3 unidades de dosis se encuentran fuera del intervalo de 75,0 por ciento a 125,0 por ciento de la cantidad declarada en el marbete, o si la DER es mayor a 6,0 por ciento, o ambas condiciones se presentan, probar 20 unidades de dosis adicionales.

CAPÍTULO IV. Aspectos Relacionados a la Calidad.

Los requisitos se cumplen si no más de 3 de las 30 unidades de dosis se encuentran fuera del intervalo de 85,0 por ciento a 115,0 por ciento y ninguna fuera del intervalo de 75,0 por ciento a 125,0 por ciento de la cantidad declarada en el marbete y la DER de las 30 unidades no es mayor que 7,8 por ciento.³⁴

4.6.4 Control Microbiológico de las Formas Farmacéuticas.

Los estándares microbiológicos para las formas farmacéuticas son publicados en las farmacopeas y son requeridos por las instancias regulatorias para el registro de dichos productos, generalmente estos estándares tienen como objetivo la protección de los usuarios limitando el número y tipo de microorganismos a niveles que no sean comúnmente nocivos. Además, estos estándares pueden ser referidos a las condiciones en las que el producto fue manufacturado.

El control microbiológico de las sustancias y formas farmacéuticas tiene como objetivo primordial el minimizar la contaminación por microorganismos de una forma farmacéutica y como objetivo secundario minimizar potencialmente el daño que pudiera causar cualquier microorganismo sobre la eficacia y estabilidad del producto.

Existen diferentes niveles de control microbiológico, aplicables a diferentes tipos de productos; una de las principales divisiones se refiere al control microbiológico de los productos estériles y los no estériles.

La esterilidad se define como la ausencia de todas las formas viables de vida. Los productos parenterales y los oftálmicos se espera que sean estériles. Los productos parenterales deben ser estériles porque debido a la vía de administración estos pueden causar una infección sistémica.

Los productos oftálmicos deben ser estériles, porque a menudo el daño ocular ocasionado por infecciones es irreparable.

Control Microbiológico de los Productos Estériles.

En este tipo de control no existe distinción entre los microorganismos causantes de enfermedad y aquellos que no lo hacen. Cualquier microorganismo puede ser un patógeno oportunista si es administrado parenteralmente o es aplicado a un tejido susceptible de infección (la parte blanca del ojo tiene particularmente un flujo sanguíneo bajo, y tiene una respuesta inmunológica menor que otras partes del cuerpo).

CAPÍTULO IV. Aspectos Relacionados a la Calidad.

Control Microbiológico de los Productos no Estériles. Estas formas farmacéuticas abarcan un grupo diverso de productos, por lo que el riesgo microbiológico presente en los productos no estériles es igualmente diverso. De manera que no existe un estándar único aplicado a los productos no estériles.

Límites Microbianos.

Los límites microbiológicos para algunas formas farmacéuticas se encuentran en las monografías de la USP, mientras que en la Farmacopea Europea en la sección 5.1.4 se elabora una lista de los criterios microbiológicos para dos categorías de formas farmacéuticas no estériles en base a su uso. Una de estas categorías es para productos de uso tópico y respiratorio, y la otra para productos de administración oral y rectal. En FEUM 8ª Ed. se tiene el MGA 0571 Límites microbianos, que es el conjunto de pruebas cuyo objetivo es evaluar la calidad sanitaria de productos farmacéuticos (materias primas, productos intermedios y productos terminados) mediante el recuento de microorganismos mesófilos aerobios, hongos filamentosos y levaduras; así como la investigación de microorganismos objetables en dichos productos.

Para las formas farmacéuticas no estériles en comparación con las que si lo son, si se toma en cuenta el grado de significancia que tienen los microorganismos para los diferentes tipos de productos, la forma en la cual el producto es utilizado y el daño potencial que pueden tener los microorganismos para el paciente.

La protección de las formas farmacéuticas de dosis múltiple como sprays nasales, líquidos orales, cremas y lociones es más compleja. Una vez abiertas, éstas son más susceptibles a la contaminación microbiológica, para evitar esto, las formas farmacéuticas incluyen en su formulación agentes antimicrobianos o preservativos, y se espera que sean capaces de cumplir de manera eficaz con los estándares mencionados en las farmacopeas.

Un STT no tiene que ser por lo tanto estéril, para prevenir el crecimiento microbiano, el uso de pequeñas cantidades de Propilenglicol (5-15%), de Edetato de Sodio ($\approx 0,1\%$), o la disminución del pH en el sistema han sido usados a menudo para incrementar la eficiencia de la preservación en la formulación sin afectar la estabilidad física o química del STT.

En los STT las pruebas de límites microbianos y de esterilidad son solo confirmatorias, no es generalmente obligatorio analizar cada lote para asegurar los límites o la esterilidad de un producto, a menos de que se tengan dudas de la calidad del producto. ^{20, 28, 33, 37.}

CAPÍTULO IV. Aspectos Relacionados a la Calidad.

4.6.5 Prueba de Disolución.

La prueba de disolución es una de las pruebas más usadas en la caracterización de fármacos y en el control de calidad de las formas farmacéuticas.

Además, las pruebas de disolución son principalmente usadas como métodos de control de calidad para asegurar la calidad del producto terminado, y la regularidad en la producción (lote x lote), también identifica buenas y malas formulaciones, los datos obtenidos de estas pruebas pueden ser correlacionados con la actividad *in vivo*, y son utilizadas para asegurar el cumplimiento de los compendios oficiales (como la FEUM).

Existen dos principales tipos de aparatos diseñados para la disolución. Uno está basado en un volumen limitado que está en función del contenedor utilizado (A).

El segundo tipo utiliza un flujo continuo que mantiene la forma farmacéutica fija y permite el constante reemplazo del medio de disolución (B).

El principio general de las pruebas de disolución es que la forma farmacéutica es muestreada o analizada bajo una agitación uniforme lo que se consigue usando un agitador (mediante rotación) dentro del contenedor.

Aparatos de disolución de acuerdo a la USP

Aparato 1 – Canastilla, 2 – Paleta, 3 - Cilindro Oscilante, 4 - Celda de Flujo Continuo, 5 - Paleta sobre Disco, 6 – Cilindro, 7 - Soporte de Oscilación Vertical.

Selección del Aparato

Generalmente, la selección del aparato depende de la forma farmacéutica:

Aparato 1: Productos de liberación oral inmediata (IR)/ extendida (ER), retardada (RR) (ejemplo, cápsulas de gelatina dura y blanda, tabletas sin cubierta, tabletas con cubierta simple y cubierta entérica)

Aparato 2: Productos IR, CR, ER, RR

Aparato 3: Productos CR, ER, RR

Aparato 4: Productos CR, ER, RR

Aparato 5: Productos transdérmicos

Aparato 6: Productos transdérmicos

Aparato 7: Productos transdérmicos y ER

Los aparatos de disolución más empleados para las formas farmacéuticas convencionales son el aparato 1 (método de canastilla) y el aparato 2 (método de paleta), ya que los métodos de canastilla y paleta son simples, robustos, estándares y se usan mundialmente y estos métodos son suficientemente flexibles para usarse en las pruebas de disolución de una gran variedad de productos farmacéuticos.

CAPÍTULO IV. Aspectos Relacionados a la Calidad.

Los otros aparatos descritos en la USP o métodos alternativos deben usarse si es necesario basados en la superioridad para un producto ó forma farmacéutica en particular.

Descripción de los aparatos 1 y 2.

1. La forma farmacéutica está encerrada en una canasta.
2. La agitación se logra por medio de paletas.

Existen una serie de consideraciones que pueden influenciar las pruebas de disolución y que deben ser controladas, tales como la vibración, volumen de disolución, colocación de la muestra, control de la temperatura, deaireación del medio, etc.

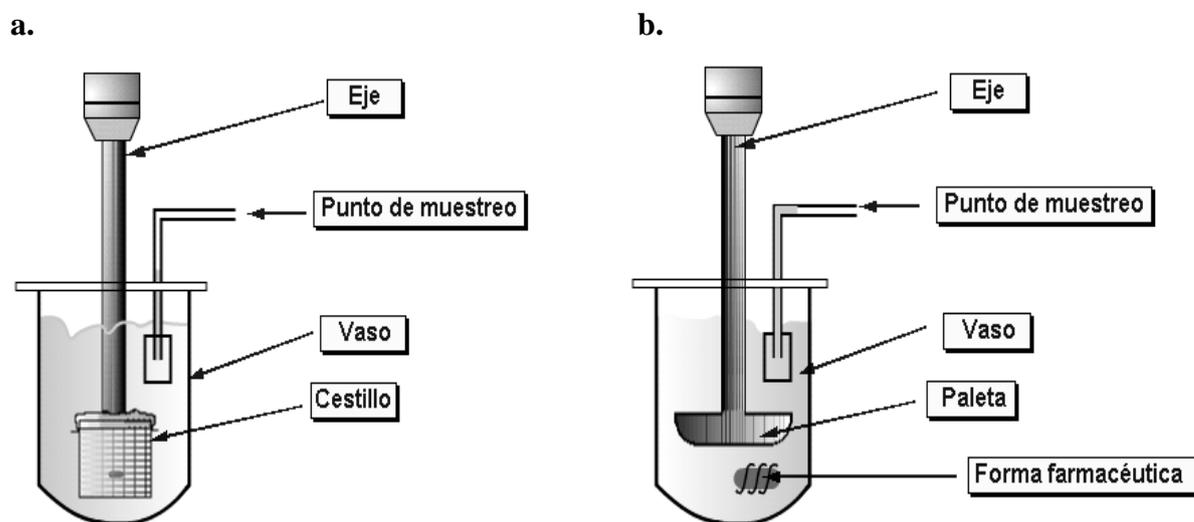


Fig. **a.** Método I de ensayo de disolución según la USP (canasta rotatoria) **b.** Método II (paletas rotatorias)

CAPÍTULO IV. Aspectos Relacionados a la Calidad.

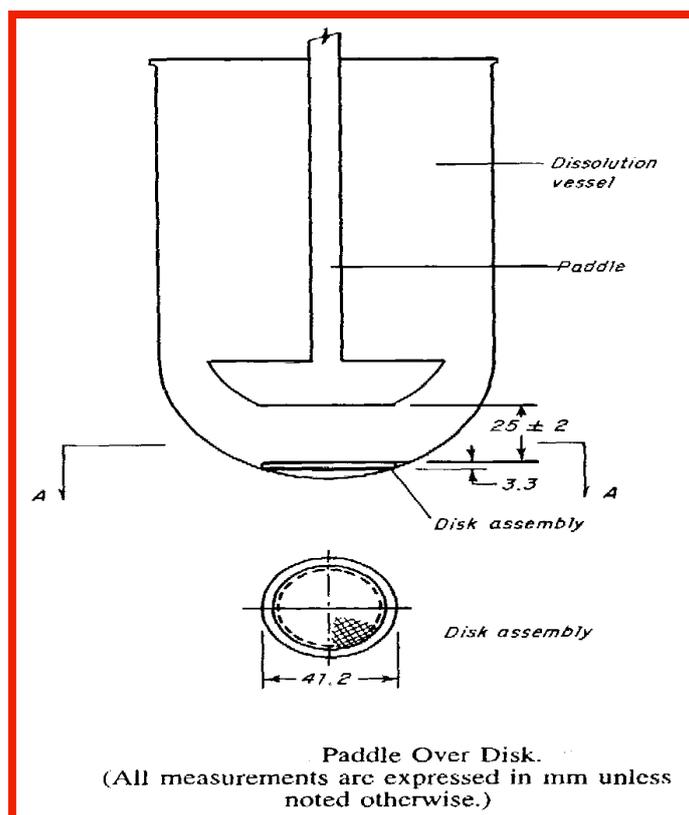


Fig. Aparato 5. Paleta Sobre Disco.

Medio de Disolución.

Idealmente el medio de disolución debe ser formulado lo más cercano posible a condiciones *in vivo*. Durante el desarrollo, la FDA recomienda que la disolución se evalúe en condiciones fisiológicas, si es posible. Esto permitirá relacionar los resultados de disolución con el comportamiento del producto *in vivo*. El uso de agua como medio de disolución no se recomienda porque las condiciones de prueba como el pH y la tensión superficial pueden cambiar dependiendo de donde se obtuvo el agua y también pueden cambiar durante la prueba debido a la influencia de los ingredientes activos e inactivos.

Generalmente, el volumen del medio de disolución es 500, 900, o 1000 mL y la temperatura 37°C (Para los STT la temperatura promedio es de 32°C). El medio debe ser deaireado, ya que la presencia de aire en la disolución puede disminuir la superficie de contacto entre la forma farmacéutica y el medio mediante la aparición de burbujas en la interfase.

Las condiciones de la piel para los STT pueden ser simuladas usando un medio de disolución consistente en dos fases para permitir la participación del fármaco en la fase orgánica.

CAPÍTULO IV. Aspectos Relacionados a la Calidad.

El uso de los solventes orgánicos como el hexano puede proveer condiciones sink (las condiciones “sink” existen cuando el volumen del medio de disolución es de 5 a 10 veces mayor que el volumen requerido para hacer una solución saturada de un fármaco). En adición concentraciones supramicelares de surfactante pueden ser usadas para fármacos con baja solubilidad, consecuentemente SDS (Dodecilsulfato de Sodio) puede ser adicionado al medio.

Variables Importantes en la prueba de Disolución.

- Selección del aparato de disolución
- Selección del volumen y medio de disolución
- Condiciones “Sink”
- Selección de la velocidad de Agitación
- Temperatura
- Duración de la Prueba
- Perfiles de Disolución
- Especificaciones y límites de Aceptación
- Selección y validación del método analítico

Cualquiera que sea la técnica elegida para la valoración, debe ser específica para la forma farmacéutica en estudio. Para formas farmacéuticas de dosis única, los métodos de UV ó HPLC son los más adecuados y los más utilizados en la valoración.

Utilidad de la Prueba de Disolución.

Guía el desarrollo de nuevas formulaciones y procesos de fabricación

Ayuda a seleccionar excipientes

Sirve para caracterizar la calidad del producto durante las diferentes etapas de desarrollo

Sirve para controlar la calidad de lote a lote

Sirve para evaluar la estabilidad del producto

Asiste en cumplir los requisitos de los compendios oficiales

Ayuda a controlar parámetros de manufactura

- presión de compresión
- densidad de la capa
- solvente residual
- nivel de humedad

Ayuda a evaluar e interpretar posible riesgos in vivo debido a:

- cambios en el lugar de fabricación
- cambios en formulación
- cambios en proceso

Ayuda a controlar la calidad de los productos

Uniformidad entre lotes

Controla la calidad durante la vida de almacenamiento

Productos de liberación extendida (ER): evidencia de liberación lenta y controlada

CAPÍTULO IV. Aspectos Relacionados a la Calidad.

En ciertos casos se puede utilizar para dispensar los estudios de bioequivalencia:

- aprobación de ciertos cambios en el proceso de fabricación
- aprobación de ciertos cambios en formulación
- aprobación de cambios de lugar de producción^{34, 37, 39}

4.6.6 Liberación Controlada.

Esta prueba permite evaluar el cumplimiento de los requisitos de liberación del principio activo de los medicamentos. En la FEUM 8ª Ed. se tiene el MGA 0521 Liberación controlada el cual incluye los Sistemas Terapéuticos Transdérmicos.

Este MGA junto con el MGA 0291 Disolución, viene a complementar la metodología analítica para la evaluación de la liberación de los principios activos en las formas farmacéuticas sólidas no convencionales.

En el MGA 0521 Liberación Controlada (FEUM 8ª Ed. Vol. 1 Pp. 475 - 484), se da una breve descripción de los aparatos utilizados en el análisis de los STT. Estos aparatos son los mismos que se describen en la USP y en la farmacopea europea. Aparato 5: Paleta sobre disco, Aparato 6: Método del cilindro rotatorio y Aparato 7: Método del Porta-Muestra oscilante o alternante. En este MGA se mencionan los procedimientos, condiciones, así como los criterios de interpretación que deben cumplir los STT.

Para cada forma farmacéutica la monografía individual, establecerá el tipo de aparato a emplear y en el caso del aparato de flujo continuo, el tipo de celda. En ella se definirá también la composición, temperatura, volumen, velocidad de rotación o el flujo del medio de disolución, así como el intervalo de tiempo, el sistema y el volumen de cada alícuota de muestra de la mezcla en disolución sometida a las condiciones de monitoreo continuo. La monografía individual describirá asimismo el método analítico y la cantidad de principio activo que deberá disolverse en el intervalo de tiempo establecido.^{34,37}

4.6.7 Irritabilidad en la Piel.

Los STT han sido relacionados con diferentes efectos adversos, estos pueden ser a nivel sistémico, intrínsecos del fármaco o pueden quedarse en el sitio de aplicación (efecto adverso local). Algunos de los problemas relacionados con los STT se citan a continuación:

Dermatitis irritante no inmunológica. La dermatitis irritante es una reacción inflamatoria que es producida por la exposición de la piel hacia algunos agentes externos, en la cual los factores inmunológicos e inflamatorios pueden ser activados, pero las células T de

CAPÍTULO IV. Aspectos Relacionados a la Calidad.

memoria o las inmunoglobulinas específicas no toman parte en estas reacciones de inflamación. Los STT han sido diseñados para ser aplicados a la piel por largos periodos de tiempo, el largo tiempo de oclusión de estos sistemas aumenta la hidratación epidermal y causa que el sudor se acumule en la superficie de la piel, lo que puede contribuir a un aumento en la irritación de la piel y a un mayor crecimiento bacteriano.

Dermatitis por contacto.

La dermatitis por contacto es una reacción de inflamación en la cual la inmunidad celular está presente. El uso prolongado de los STT produce sensibilización de la piel, aunque la dermatitis por contacto puede presentarse después de años de exposición continua.

Los alérgenos potenciales en los STT incluyen el adhesivo, la membrana, el disolvente, los potenciadores y el fármaco.

La dermatitis por contacto se presenta con irritación, eritema, edema y ocasionalmente con formación de vesículas. La reacción es localizada en el sitio de aplicación del STT, pero también puede ocurrir en el sitio de las aplicaciones previas, lo que refleja la deposición residual de antígeno.⁷

4.6.8 Impurezas.

Se consideran impurezas a los contaminantes adicionados que se encuentran dentro de un material y que no forman parte de su composición química. Pueden ser naturales o se pueden generar durante el proceso de síntesis del producto.

La cantidad de impurezas generalmente se define en términos relativos. Las diferentes farmacopeas como la FEUM y la USP (United States Pharmacopea) establecen los límites permitidos de impurezas presentes en fármacos, aditivos y medicamentos. En las formas farmacéuticas pueden presentarse dos tipos de impurezas, aquellas asociadas con el principio activo y las relacionadas con el proceso de fabricación.

En la FEUM se incluyen los límites de sustancias extrañas en niveles que sean aceptados bajo las condiciones normales de uso y las pruebas para determinarlos. Aunque el objetivo principal de la FEUM es darle al usuario del medicamento la garantía de calidad de los productos, es imposible incluir en cada monografía una prueba para cada impureza o adulterante que pueda estar presente (metales, contaminación cruzada, sustancias extrañas, etc.).

CAPÍTULO IV. Aspectos Relacionados a la Calidad.

Por lo tanto, cuando los resultados de una prueba demuestran la presencia de impurezas o contaminación microbiana en concentraciones peligrosas u objetables por alguna razón, se deben citar esos resultados para impugnar la calidad del producto.

Las impurezas asociadas a los fármacos se pueden clasificar en tres categorías:

- Impurezas orgánicas.
- Impurezas inorgánicas.
- Disolventes residuales.

Impurezas Orgánicas. Pueden formarse durante el proceso de manufactura y/o almacenamiento de un nuevo fármaco. Estas pueden o no ser identificadas, ser volátiles o no volátiles e incluyen:

Materiales iniciales o intermedios.

Subproductos.

Productos de degradación.

Reactivos, ligantes y catalizadores.

Enantiómeros.

Impurezas inorgánicas. Pueden formarse durante el proceso de manufactura, las más importantes incluyen:

Reactivos, ligantes y catalizadores.

Metales pesados u otros metales residuales.

Disolventes residuales. Son líquidos orgánicos o inorgánicos empleados como vehículos para la preparación de soluciones o suspensiones en la síntesis de un nuevo fármaco. Dado que estos son generalmente de toxicidad conocida, la selección de los controles adecuados es fácilmente realizable.⁴⁰

4.7 Generalidades sobre la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

(FEUM 8ª Ed.).

La FEUM promueve la salud pública mediante el desarrollo y la divulgación de estándares de calidad y de información para medicamentos y productos relacionados. El proceso de actualización permanente involucra la revisión continua del contenido de la FEUM por parte de los comités respectivos que periódica y sistemáticamente revisan monografía por monografía para compararlas con los avances tecnológicos y científicos, en busca de nuevas especificaciones y mejores técnicas de análisis.

CAPÍTULO IV. Aspectos Relacionados a la Calidad.

Las monografías contienen la descripción científico- técnica de un fármaco, aditivo o preparado farmacéutico en las que señalan las especificaciones y métodos de prueba que deben satisfacer.

La filosofía de la FEUM, es buscar la excelencia terapéutica mediante sus criterios de exclusión e inclusión de medicamentos y de sus especificaciones de calidad.

La Secretaría de Salud realiza la regulación sanitaria en la industria farmacéutica y químico farmacéutica con la finalidad de que se cumplan los requisitos de identidad, pureza y demás atributos y propiedades que garanticen la calidad de los fármacos (principios activos), aditivos, medicamentos, productos biológicos y hemoderivados.

La farmacopea mexicana es de observancia obligatoria para los establecimientos donde se realice alguna de las actividades relativas a la obtención, elaboración, fabricación, preparación, mezclado, acondicionamiento y expendio o suministro al público de medicamentos y materias primas para la elaboración de éstos y así como laboratorios de control químico, biológico, farmacéutico o de toxicología para el estudio y experimentación de medicamentos y materias primas.

En México la FEUM establece los requerimientos mínimos de calidad que deben satisfacer los productos nacionales e internacionales y que, por lo tanto, no se deberá permitir la comercialización de aquellos que no cumplan los requisitos que la propia FEUM señala. La preparación de los medicamentos debe realizarse siguiendo los procedimientos de las BPM's, por personal debidamente capacitado y bajo estricto control, empleando ingredientes con la calidad necesaria para que al final de la fabricación y durante la vida útil de la especialidad farmacéutica o preparado farmacéutico cumpla con las pruebas de identidad, pureza y actividad o potencia y los requisitos de acuerdo a la forma farmacéutica y vía de administración.³⁴

Nicotina y Tabaquismo.

CAPÍTULO V.

5. Nicotina.

5.1 Síndrome de abstinencia.

5.2 Mecanismo de acción de la nicotina.

5.3 Terapia de reemplazo de nicotina.

5.4 Tratamientos Farmacológicos.

CAPÍTULO V. Nicotina y Tabaquismo.

5. NICOTINA.

La nicotina es una amina terciaria con una piridina y un anillo de pirrolidina.

La nicotina, sobre todo cuando se fuma, ejerce varios efectos farmacológicos sobre el sistema cardiovascular, la mayoría de los cuales están relacionados con la estimulación del sistema nervioso simpático.

Estos incluyen:

- Un aumento en la frecuencia cardiaca y la presión arterial, volumen sistólico y gasto cardíaco, así como del flujo sanguíneo coronario.
- Vasoconstricción cutánea con una disminución asociada de la temperatura cutánea, venoconstricción sistémica y un aumento del flujo sanguíneo muscular.
- Un aumento de las concentraciones circulantes de adrenalina y noradrenalina.
- Un aumento de los niveles circulantes de ácidos grasos libres, glicerol y lactato.
- En los fumadores habituales, existen algunas diferencias en los efectos de la nicotina. Por ejemplo, la presión no parece aumentar significativamente, probablemente como consecuencia del desarrollo de una tolerancia a la nicotina. El mayor aumento de la frecuencia cardiaca se produce con los primeros cigarrillos del día, pero posteriormente permanece inalterada. Los fumadores presentan niveles elevados de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y niveles reducidos de lipoproteínas de alta densidad (HDL), fenómeno asociado a la aterosclerosis. Además, la concentración máxima de nicotina alcanzada en el tabaquismo está implicada en la hiperactividad y función de las plaquetas, ya que la sangre de los fumadores tiende a coagularse más fácilmente.

La nicotina ejerce efectos significativos sobre el Sistema Nervioso Central(SNC) y los fumadores experimentan modificaciones del humor como:

- Placer, disminución de la cólera y la tensión.
- Activación cortical, especialmente con los primeros cigarrillos del día.
- Relajación, en particular en situaciones de stress.
- Además, fumar puede favorecer la atención, el aprendizaje, el tiempo de reacción y la resolución de problemas. Muchos fumadores creen que fumar mejora su capacidad de concentración.

CAPÍTULO V. Nicotina y Tabaquismo.

La nicotina posee también efectos endócrinos y metabólicos. En general, se dice que el tabaquismo aumenta los niveles circulantes de los compuestos endógenos siguientes:

- Endorfinas.
- ACTH (Hormona adrenocorticotropa sérica).
- Hormona de crecimiento.
- Prolactina.
- Catecolaminas.
- Cortisol.
- Vasopresina.

Los efectos hormonales de la nicotina pueden variar, dependiendo del número y frecuencia de cigarrillos fumados y de si los fumadores han desarrollado tolerancia a la nicotina al fumar de forma repetida. El tabaquismo se asocia también a menopausia precoz y un riesgo aumentado de osteoporosis en las mujeres.

Los fumadores suelen tener un peso corporal inferior a los no fumadores, por término medio de 2.7 a 4.5 kg menos. Esto es consecuencia de que el tabaquismo se asocia a un consumo reducido de alimentos y un gasto energético aumentado. El aumento de peso que se produce al dejar de fumar constituye un problema para muchos ex-fumadores.^{41,42}

5.1 Síndrome de abstinencia.

La nicotina activa una región del cerebro que se conoce como sistema dopaminérgico mesolímbico, estimulando la producción de dopamina, esto se ha tipificado como un sistema de “recompensa” bioquímica y por tanto juega un papel importante en la necesidad por la nicotina y el establecimiento de la dependencia.

La abstinencia es también un componente importante en la adicción y es uno de los datos más característicos. La abstinencia está mediada por la noradrenalina que se concentra en las neuronas del locus ceruleus. Cuando una persona adicta se abstiene de fumar o reduce su consumo de cigarrillos, los niveles de nicotina en su organismo bajan y la frecuencia de los disparos de las neuronas noradrenérgicas llega a ser anormalmente alta, es entonces cuando se presenta el síndrome de abstinencia. Estos síntomas varían de intensidad y duración de un individuo a otro y son la razón principal de que la persona recaiga y vuelva a fumar, esta es la razón por la que es conveniente utilizar los tratamientos farmacológicos, ya que los reducen notablemente.^{41,42}

CAPÍTULO V. Nicotina y Tabaquismo.

Síndrome de abstinencia

- Deseo compulsivo de fumar.
- Irritabilidad, frustración o ira.
- Ansiedad.
- Cansancio y dificultad de concentración.
- Disforia o depresión.
- Disminución de la frecuencia cardíaca.
- Palpitaciones.
- Temblores.
- Dolor de cabeza.
- Alteración del sueño.
- Trastornos digestivos.
- Sensación de hambre.^{41,42}

5.2 Mecanismo de acción de la nicotina.

La nicotina es un agonista del receptor colinérgico ganglionar (nicotínico). La farmacología de la nicotina es compleja e involucra una variedad de efectos autonómicos adrenérgicos y colinérgicos.

5.3 Terapia de reemplazo de nicotina.

La terapia de reemplazo con nicotina constituye un tratamiento de primera línea para el manejo de la dependencia a la nicotina. Se cree que ejerce sus acciones a través de dos mecanismos:

Primero, a nivel físico, provee al fumador de una dosis de nicotina más baja y segura, la que atenúa los síntomas provocados por el abandono del tabaquismo. Este mecanismo facilita el período de transición hasta alcanzar el estado de no fumador.

Segundo, a nivel del comportamiento, permite al fumador desarrollar estrategias para copiar aspectos del comportamiento de su adicción, al mismo tiempo que se maneja el componente fisiológico de la misma.

La TRN reemplaza la nicotina obtenida del cigarrillo por la nicotina suministrada por el parche, goma de mascar, caramelo, tableta sublingual o inhalador.

- La goma de mascar, el caramelo y la tableta sublingual administran nicotina lentamente a través de la mucosa de la boca.

CAPÍTULO V. Nicotina y Tabaquismo.

- El parche o STT de nicotina administra nicotina lentamente a través de la piel.
- El inhalador administra nicotina un poco más rápidamente, por la boca.

Estos productos proporcionan una dosis baja de nicotina constantemente, en comparación con los cigarrillos y por lo tanto:

- Reducen la adicción del organismo a la nicotina del cigarrillo.
- Reducen los síntomas de la abstinencia, insomnio, falta de concentración, ansiedad, etc.^{41,42}

A continuación se presentan algunas características generales de los Sistemas Terapéuticos Transdérmicos de Nicotina.^{9, 10, 16, 23}

Ingrediente activo.	Nombre del producto	Dosis y tamaño del parche	Dosis liberada	Indicación Clínica
Nicotina	Habitrol Nicoderm – CQ Nicotrol Prosepe	Dosis desde 8,3mg hasta 114 mg en parches de 3,5 – 30 cm ²	De 5 a 22 mg en un intervalo de entre 16 y 24 h	Dejar de fumar

Parches aprobados por la FDA en EU (2004)⁶

Los efectos adversos más comunes de los STT de nicotina son de tipo cutáneo y se caracterizan por: comezón, eritema y edema. La dermatitis por contacto ha sido reportada hacia la nicotina y los metacrilatos contenidos en los STT de nicotina.

Los STT de nicotina también han demostrado que suprimen la respuesta cutánea hacia dosis irritantes de Lauril Sulfato de Sodio y la radiación de los rayos UV β .⁷

5.4 Tratamientos Farmacológicos.

El proceso de cesación del tabaquismo no es sencillo y en la mayoría de los casos requiere de apoyo profesional. Se ha observado que 77% de los fumadores quieren dejar esta adicción y han tratado al menos una vez; 50% de los consumidores de heroína y cocaína declaran que es más difícil dejar el cigarro que las otras drogas.

De cada 100 fumadores únicamente 2 dejarán el tabaquismo cada año sin ayuda, uno de estos evitará una muerte prematura por enfermedades asociadas al tabaco y tendrá un incremento de 15 a 20 años en su esperanza de vida.

Por otra parte, existe un desconocimiento tanto entre la población general como entre los médicos, de los tratamientos que existen para apoyar la cesación del tabaquismo, solamente 1.2% de los ex fumadores entrevistados en la última Encuesta Nacional de Adicciones dejó de fumar apoyado con algún tratamiento.

CAPÍTULO V. Nicotina y Tabaquismo.

La dependencia a la nicotina cumple con todos los criterios para considerarla una adicción de acuerdo con los criterios del DSM IV (Manual de la Asociación de Psiquiatría de Norteamérica para el diagnóstico de los trastornos mentales):

- Tolerancia: Necesidad de cantidades notablemente mayores de la sustancia para alcanzar el efecto deseado. Disminución pronunciada del efecto con el uso continuo de la misma cantidad de la sustancia.
- Abstinencia: Al suspenderla aparece el Síndrome de abstinencia. La sustancia es usada para aliviar o evitar los síntomas de abstinencia.
- Anhelos permanentes o un esfuerzo sin éxito de reducir el uso de la sustancia.

¿Cuál es el resultado de la autoadministración de nicotina?

- Incremento de la densidad de receptores nicotínicos (200 dosis de nicotina/día/cajetilla).
- Exceso de dopamina.
- Cambios cerebrales “el cerebro adicto es cualitativamente diferente del no adicto”- cambios bioquímicos, cambios en la expresión de genes.

Por lo antes mencionado, se sabe ahora que los adictos a la nicotina deben recibir tratamiento médico, tal como se brinda tratamiento para las adicciones a drogas ilegales, incluso algunos autores consideran al tabaquismo un tipo de enfermedad crónica.

El medicamento “ideal” para la cesación del tabaquismo es aquel capaz de reducir la dependencia a la nicotina así como los signos y síntomas del síndrome de abstinencia. Aunque se han probado diversos medicamentos, hasta el momento los únicos aceptados por la FDA son las terapias de reemplazo de nicotina (TRN) y el clorhidrato de bupropión como terapia no-nicotínica.^{41,42}

CAPÍTULO VI.

- 6. Diseño básico de una Monografía. Generalidades de la FEUM.**
- 6.1 Características de las monografías de Sistemas Transdérmicos de nicotina en la USP y en la Farmacopea Europea.**
- 6.2 Propuestas, modificaciones y sugerencia para la inclusión de una monografía de un STT de nicotina en la FEUM 8ª Edición.**
 - 6.2.1 Propuesta No. 1. Precisar la diferencia entre los medicamentos de uso tópico y los de uso dermatológico.**
 - 6.2.2 Propuesta No. 2. Actualizar e incluir la definición de un Sistema Terapéutico Transdérmico o parche.**
 - 6.2.3 Propuesta No. 3 Monografía de un Sistema Transdérmico de Nicotina.**
 - 6.2.4 Propuesta no. 4 Modificación del MGA 0515. Irritabilidad en la piel.**
 - 6.2.5 Propuesta No. 5. Modificación del MGA 0571. Límites Microbianos.**
 - 6.2.6 Propuesta No. 6 Inclusión del tema de Armonización en la FEUM.**
 - 6.2.7 Propuesta No. 7 Sustancias de referencia.**

CAPÍTULO VI. Diseño y Propuesta de una Monografía de un STT de Nicotina para la FEUM.

6. Diseño básico de una Monografía Generalidades de la FEUM.

Descripción del contenido de las monografías de la FEUM. En la mayoría de las monografías de las materias primas y las formas farmacéuticas se tienen elementos comunes que pueden ser identificados fácilmente, entre los cuales podemos encontrar:

- 1. Título.** Corresponde a las denominaciones comunes internacionales establecidas por la OMS.
- 2. Fórmula desarrollada.** Fórmula condensada, masa molecular, nombres químicos, número de CAS para los casos de sustancias simples que no están combinadas (aditivos y fármacos) se incluyen las fórmulas desarrolladas y uno o dos nombres químicos, según lo establecido por la IUPAC.
- 3. Contenido.** En el se describen los límites superior e inferior para la sustancia, preparación o producto biológico referido en la monografía. Los límites son determinados por el método indicado bajo el título de valoración. Este apartado constituye una definición oficial de la sustancia descrita.
- 4. Descripción.** En esta sección se incluyen características físicas detectables de la sustancia, preparación o producto referido en la monografía, no es una parte obligatoria.
- 5. Solubilidad.** No se considera este apartado como una parte de cumplimiento oficial de la monografía.
- 6. Ensayos de identidad.** Estas pruebas no están destinadas a proporcionar una confirmación completa de la estructura química o composición de la sustancia; su objeto es confirmar, con un grado de seguridad aceptable, que la sustancia se ajusta a la descripción establecida en la etiqueta.
- 7. Conservación.**
- 8. Análisis y valoración.**
Impurezas. Los requisitos de una monografía no están estructurados para tener en cuenta todas las posibles impurezas. No se puede suponer que una impureza no detectable mediante los análisis prescritos es aceptable, si el sentido común y las buenas prácticas farmacéuticas requieren que dicha impureza esté ausente.

CAPÍTULO VI. Diseño y Propuesta de una Monografía de un STT de Nicotina para la FEUM.

Límites. Los límites establecidos están basados en la práctica analítica normal: en ellos se tienen en cuenta errores analíticos normales, variaciones aceptables inherentes a la fabricación y a la formulación, así como un cierto grado de alteración considerado como aceptable.

Se pueden distinguir entre dos tipos de pruebas:

Pruebas límite específicas: Se refieren a la búsqueda de una impureza determinada: Cl^- , SO_4^{2-} , metales pesados, etc. Pruebas límite no específicas: pH, acidez, alcalinidad, etc.

Las pruebas se realizan empleando una referencia apropiada con una concentración o cantidad conocida de la impureza buscada, lo que define el contenido límite que debe cumplir la materia prima o el producto.

En esta parte se tratan de incluir las pruebas más comunes, evidentemente no todas ellas aplican en cada monografía y las pruebas incluidas pueden tener variaciones.

6.1 Características de las monografías de Sistemas Transdérmicos de nicotina en la USP y en la Farmacopea Europea.

Tanto en la Farmacopea Europea como en la USP se tienen una serie de pruebas las cuales conforman la monografía de los STT de nicotina, en ellas los métodos pueden ser variables pero pueden servir como base para saber los requerimientos necesarios que debería cumplir una monografía de un STT.

Pruebas y análisis realizados a los STT de nicotina.

USP 29

Envasado y almacenamiento.
Etiquetado.
Estándares de referencia.
Liberación del fármaco
Valoración

Farmacopea Europea. 5.0

Envasado y almacenamiento.
Etiquetado.
Estándares de referencia.
Liberación del fármaco
Valoración

En base a los requerimientos de la FEUM 8ª Ed. y a la información proporcionada por otras farmacopeas se puede decir que las pruebas esenciales para una monografía de un Sistema Transdérmico de nicotina son las siguientes:

- Título
- Fórmula
- Ensayos de Identidad
- Uniformidad de Contenido
- Patrón de liberación
- Valoración

CAPÍTULO VI. Diseño y Propuesta de una Monografía de un STT de Nicotina para la FEUM.

6.2 Propuestas, modificaciones y sugerencia para la inclusión de una monografía de un STT de nicotina en la FEUM 8ª Edición.

La estructura de los diferentes compendios farmacopeicos permite diversificar la información que se necesita para el análisis de una forma farmacéutica en sus diferentes apartados (definiciones, métodos de análisis, anexos, etc.), de manera que estos sirvan no sólo para el análisis de una forma farmacéutica, sino para el análisis de aquellas que cumplan con ciertas características de similitud.

La elaboración de una monografía en la FEUM supone no sólo la inclusión de la información contenida en la misma, sino también la revisión y actualización de las definiciones y métodos que conforman dicha farmacopea.

De manera simultánea a la inclusión de las monografías se sugieren las siguientes propuestas:

6.2.1 Propuesta No. 1. Precisar la diferencia entre los medicamentos de uso tópico y los de uso dermatológico.

En la sección de generalidades de la FEUM 8ª Ed. Pág. 51 en la sección referente a la descripción de las formas farmacéuticas se menciona a las cremas, geles, lociones, etc. (las cuales actúan de manera local), de la misma manera que a los Sistemas Terapéuticos Transdérmicos (parches), cuyo efecto es a nivel sistémico sin hacer ninguna distinción entre ambos.

Ya que en la FEUM no se hace notar una diferencia entre ambos usos es necesario hacer esta diferenciación.

Los Sistemas Terapéuticos Transdérmicos, específicamente los parches, son usados en enfermedades sistémicas a diferencia de los Sistemas Dermatológicos como las cremas y los geles, cuyo propósito es tener suficiente fármaco en la epidermis y sus alrededores para producir un efecto o acción farmacológica local sin producir ningún efecto sistémico.

Como propuesta en la sección de generalidades, en la parte correspondiente al modo de uso de las formas farmacéuticas se debe mencionar que para los Sistemas Transdérmicos, el modo de uso es: “tópico (con acción sistémica)”.

CAPÍTULO VI. Diseño y Propuesta de una Monografía de un STT de Nicotina para la FEUM.

6.2.2 Propuesta No. 2. Actualizar e incluir la definición de un Sistema Terapéutico Transdérmico o parche.

En la sección de generalidades de la FEUM 8ª Ed. Pág. 51 existe una sección en la que se da una breve descripción de las formas farmacéuticas (que es la forma en que se expende el producto farmacéutico en el mercado). Entre esas descripciones se menciona:

Emplasto o parche. Forma sólida que contiene el o los principios activos y aditivos, extendidos sobre una tela, plástico o cinta adhesiva, que sirve como soporte y protección, además de tener un efecto oclusivo y acción macerante que permite además el contacto directo con la piel y se reblandece con la temperatura corporal.

La definición actual de un parche o STT difiere de la contenida en la FEUM 8ª Ed., por lo que es necesario que se incluya ésta, ya que un emplasto y un parche son dos formas farmacéuticas diferentes.

A manera de propuesta se puede decir que un Sistema Terapéutico Transdérmico (o parche) se puede definir de la siguiente manera:

Un sistema terapéutico transdérmico o parche es una forma farmacéutica flexible de naturaleza sólida o semisólida, que puede ser de varios tamaños y que puede contener una o más sustancias activas. Un STT se aplica sobre la piel intacta y sana con el propósito de liberar una sustancia activa a la circulación sistémica (de manera controlada) después de atravesar la barrera de la piel.

Normalmente presentan una cubierta protectora impermeable, la cual tiene como función proteger la preparación que contiene a la sustancia activa. Los STT están cubiertos en el sitio de liberación del fármaco por una cubierta protectora la cual es removible y debe desprenderse antes de aplicar el STT o parche a la piel, ya que las sustancias adhesivas que contiene permiten la adhesión.

La forma farmacéutica contiene la(s) sustancia(s) activa(s) junto con los excipientes, los cuales pueden ser estabilizadores, solubilizadores o sustancias que tengan como objetivo modificar la liberación del fármaco y aumentar la liberación de éste a través de la piel.

CAPÍTULO VI. Diseño y Propuesta de una Monografía de un STT de Nicotina para la FEUM.

En las normas mexicanas se establece el cumplimiento de los siguientes factores para todas las formas farmacéuticas en general incluyendo a los STT, manufactura, almacenamiento y distribución, por lo que de esta manera la fabricación, el envasado, almacenamiento, conservación y etiquetado de los STT está sujeto a la normatividad vigente y a las BPM's (o GMP's por sus siglas en inglés), en las cuales se vigila el cumplimiento de las especificaciones requeridas para los medicamentos, pasando por cada una de las etapas que van desde la manufactura, hasta la venta.

Algunas de las Normas que se encargan de fijar los requerimientos necesarios concernientes a las formas farmacéuticas son:

NOM-059-55A1-1993 Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos de la industria química farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.

NOM- 072-SSA1-1993 Etiquetado de medicamentos.

NOM-073-SSA1- Estabilidad de Medicamentos, etc.

En la FEUM se incluyen, en las monografías, las pruebas mínimas necesarias para el correcto análisis y control de las formas farmacéuticas.

6.2.3 Propuesta No. 3 Monografía de un Sistema Transdérmico de Nicotina.

La propuesta de inclusión de una monografía de un STT de nicotina en la FEUM, tiene como finalidad contribuir a la actualización de la publicación, ya que el uso de estas formas farmacéuticas ha aumentado en los últimos años, lo que hace necesario que sean reguladas por los compendios de cada país.

La monografía propuesta se basó en la información obtenida en la farmacopea europea y en la farmacopea de los EEUU (USP).

Propuesta con comentarios en cursivas.

CAPÍTULO VI. Diseño y Propuesta de una Monografía de un STT de Nicotina para la FEUM.

Nicotina, Sistema Transdérmico

Contiene no menos de 90,0 por ciento y no más de 110,0 por ciento de la cantidad de Nicotina ($C_{10}H_{14}N_2$) indicada en el marbete.

Sustancias de Referencia.

Bitartrato de Nicotina Dihidratado, no secar; determinar volumétricamente el contenido de agua para análisis cuantitativos. Mantener el envase cerrado herméticamente.

La sustancia de referencia debe incluirse no solo en la monografía, sino también en la parte correspondiente a las Sustancias de Referencia FEUM 8ª Ed. Vol. 1 p. 58.

Ensayos de Identidad. MGA 0241 CLAR

A. El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma de la preparación de la valoración corresponde al del pico principal en el cromatograma de la preparación de la muestra estándar según se obtienen en la valoración.

Uniformidad de Dosis. MGA 0299 Cumple los requisitos.

En este se establece que no menos de 9 de las 10 unidades de dosis analizadas se encuentren dentro del intervalo de 85,0 por ciento a 115,0 por ciento y ninguna fuera del intervalo de 75,0 por ciento a 125,0 por ciento de la cantidad declarada en el marbete y la desviación estándar relativa no es mayor que 6,0 por ciento.

Si 2 o 3 unidades de dosis se encuentran fuera del intervalo de 85,0 por ciento a 115,0 por ciento y ninguna fuera del intervalo de 75,0 por ciento a 125,0 por ciento de la cantidad declarada en el marbete, o si la desviación estándar relativa es mayor que 6,0 por ciento, o si ambas condiciones se cumplen, probar 20 unidades de dosis adicionales.

Los requisitos se cumplen si no más de 3 de las 30 unidades de dosis se encuentran fuera del intervalo de 85,0 por ciento a 115,0 por ciento y ninguna fuera del intervalo de 75,0 por ciento a 125,0 por ciento de la cantidad declarada en el marbete y la desviación estándar relativa de las unidades de dosis no es mayor que 7,8 por ciento.

Liberación Controlada.

Prueba 1. Paleta sobre disco.

MGA. 0521. Aparato 5.
(Para Sistemas Transdérmicos de 11 y 22 mg)
Medio de disolución agua: 900mL.

Condiciones de uso.

Durante el ensayo el borde inferior de la paleta se mantiene a una distancia de la superficie del disco de 25 ± 2 mm. La temperatura se mantiene a $32^\circ C \pm 0,5^\circ C$. Velocidad de la paleta: 50 rpm. Tiempo: 1,2 y 4 h.

Solución de Referencia.

Preparar una Solución de Ref. de Bitartrato de Nicotina en agua a una concentración conocida, similar a la concentración de análisis.

Procedimiento.

Proceder como se indica en el MGA 0521. Liberación Controlada.

III Sistemas Transdérmicos. Método A

Determinar la cantidad de $C_{10}H_{14}N_2$ liberada, utilizando la absorción UV a la longitud de onda de máxima absorbancia aproximadamente a 259nm, comparándola con la solución estándar y utilizando agua como blanco.

CAPÍTULO VI. Diseño y Propuesta de una Monografía de un STT de Nicotina para la FEUM.

Resultados.

La cantidad de $C_{10}H_{14}N_2$ liberada, como porcentaje de la cantidad declarada en el marbete de la dosis absorbida *in vivo*, en los tiempos especificados se ajusta a la siguiente tabla con los siguientes criterios de aceptación.

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

Criterios de aceptación.

Proceder como se indica en el MGA 0521

Tabla 43.

Prueba 2. Paleta sobre disco.

Medio de disolución: ácido clorhídrico 0,025 N: 600mL. Aparato 5: 50 rpm. Tiempo: 4 y 16 h.

Preparación de la **Solución de Referencia** y **Procedimiento**. Proceder según indica la prueba 1.

Interpretación de resultados.

La cantidad de $C_{10}H_{14}N_2$ liberada, como porcentaje de la cantidad indicada en el marbete de la dosis absorbida *in vivo*, en los tiempos especificados, se ajusta a la tabla con los siguientes criterios de aceptación:

Tiempo (horas)	Cantidad disuelta
4	entre 36% y 66%
16	entre 72% y 112%

Prueba 3. Método del porta-muestra oscilante o alternante.

Medio: Solución de ácido fosfórico (1 en 1000): 250mL, en un vaso de precipitados alto.

Aparato 7. Centrar el Sistema Transdérmico sobre una pieza nueva, seca, de membrana para diálisis Cuprofan de 10 cm. x 10 cm., con el lado adhesivo contra la membrana, teniendo cuidado de eliminar las burbujas de aire entre la membrana y la superficie de liberación.

Unir la membrana utilizando dos anillos de goma, de modo que uno de los bordes del Sistema Transdérmico quede alineado con la ranura y se envuelva alrededor del cilindro. Colocar el medio, pesar y equilibrar previamente a $32,0^\circ \pm 0,3^\circ$ los vasos de precipitados llenos, antes de sumergir la muestra de la prueba.

Hacerlos oscilar a una frecuencia de aproximadamente 30 ciclos por minuto de amplitud de $2,0 \pm 0,1$ cm. Al final de cada intervalo de tiempo, transferir la muestra de prueba a un vaso de precipitados limpio que contenga el volumen adecuado del Medio, pesado y equilibrado a $32,0^\circ \pm 0,3^\circ$. Al final de cada intervalo de liberación, permitir que los vasos de precipitados se enfrien a temperatura ambiente, compensar las pérdidas por evaporización mediante la adición de agua para obtener el peso original y mezclar. Esta solución es la *Solución de prueba final*.

Tiempos: 2, 12 y 24 horas.

Determinar la cantidad de $C_{10}H_{14}N_2$ liberada empleando el método que se indica a continuación.

Fase Móvil. Transferir 0,2mL de N,N-dimetiloctilamina a un matraz volumétrico de 1L, agregar 220mL de acetonitrilo y mezclar. Agregar 300mL de agua, 0,2 mL de ácido acético glacial, 0,20g de acetato de sodio anhidro y 0,55g de 1-dodecanosulfonato de sodio y diluir a volumen con agua. Mezclar durante 1 hora hasta clarificar. Filtrar y desgasificar. Hacer ajustes si fuera necesario. (El equilibrio de la columna puede tardar hasta 3 horas).

CAPÍTULO VI. Diseño y Propuesta de una Monografía de un STT de Nicotina para la FEUM.

Solución de Referencia. Disolver una cantidad pesada con exactitud de S. Ref. de Bitartrato de Nicotina Dihidratado en el *Medio de Disolución*, para obtener una solución con una concentración conocida de aproximadamente 0,142mg/mL de Bitartrato de Nicotina (o 0,046 mg/mL de Nicotina como base libre).

NOTA- Se necesitan aproximadamente 80mL de esta solución para preparar la Solución de resolución.

Solución de Resolución. Transferir 8mg de nicotina (base libre) a un matraz volumétrico de 100mL y disolver en 10mL de acetonitrilo. Agregar 5mL de peróxido de hidrógeno al 30% y reaccionar durante 15 min. Diluir a volumen con *Medio de Disolución* y mezclar. Transferir 20 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 100mL, diluir a volumen con *Solución de Referencia* y mezclar.

Sistema cromatográfico. (Requisitos del Sistema). Cromatógrafo de líquidos equipado con un detector a 254nm y una columna de 4,6mm x 15cm rellena de material L1. La velocidad del flujo es de aproximadamente 1mL/min. Inyectar la Solución de resolución y registrar las respuestas de los picos según se indica en el procedimiento: la resolución R, entre los picos de nicotina y los de cualquier producto de degradación no es menos de 1,1; el factor de asimetría no es mayor a 2,0 y la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no es más de 1,5%.

Procedimiento. Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 50µL) de porciones filtradas de la solución estándar y de la solución en análisis, registrar los cromatogramas y medir las respuestas correspondientes a los picos principales.

Criterios de aceptación. La cantidad de $C_{10}H_{14}N_2$ liberada, como porcentaje de la cantidad indicada en la etiqueta de la dosis absorbida in vivo, en los tiempos especificados se ajusta a la siguiente tabla con los siguientes criterios de aceptación.

Tiempo (Horas)	Cantidad disuelta
0-2	entre 31% y 87%
2-12	entre 62% y 191%
12-24	entre 85% y 261 %

Prueba 4. Método del cilindro rotatorio.

Medio de disolución: Solución amortiguadora de fosfato: 500 mL. Aparato 6: 50 rpm, usar cinta adhesiva doble para unir el Sistema Transdérmico al cilíndrico.

Solución amortiguadora de fosfatos. Disolver 40,0g de cloruro de sodio, 1,0g de cloruro de potasio, 8,66g de fosfato dibásico de sodio y 1,0g de fosfato monobásico de potasio en 5 litros de agua.

Tiempos: 6 y 24 horas.

Determinar la cantidad de $C_{10}H_{14}N_2$ liberada empleando el método que se indica a continuación:

Fase móvil. Proceder según se indica en la valoración.

Solución de resolución .Transferir 1,0mL de la *Solución de resolución*, preparada según se indica en la *Valoración*, a un matraz volumétrico de 100mL, diluir a volumen con *Medio de Disolución* y mezclar.

Solución de referencia. Tomar 6,0mL de la sol. de referencia, preparada según se indica en la valoración, y transferir a un matraz volumétrico de 50mL, diluir a volumen con Medio de Disolución y mezclar. Diluir cuantitativamente y en diluciones sucesivas con Medio de Disolución para obtener una concentración final adecuada.

CAPÍTULO VI. Diseño y Propuesta de una Monografía de un STT de Nicotina para la FEUM.

Solución de prueba. En cada uno de los tiempos de prueba, retirar una alícuota de 2,0 mL de la solución de análisis.

[Nota—Sustituir las alícuotas retiradas para su análisis con porciones frescas del medio, o realizar las correcciones necesarias.]

Sistema cromatográfico. Cromatógrafo de líquidos con detector UV a 260nm y una columna de 4,6mm x 12,5cm rellena con material L1. La velocidad de flujo es de aproximadamente 1mL/min. Inyectar la Solución de referencia utilizada durante el intervalo de 6 horas y registrar el cromatograma según se indica en el procedimiento: la resolución, R, entre diclorhidrato de 4,4' -dipiridilo y nicotina no es menor de 5,0; el factor de asimetría no es mayor de 2,0 y la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no es más de 2,0%.

Procedimiento. Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 100 µL) de la porción filtrada de la *Solución de prueba*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas correspondientes a los picos principales.

Criterios de aceptación. La cantidad liberada de C₁₀H₁₄N₂, como porcentaje de la cantidad indicada en la etiqueta de la dosis absorbida in vivo, en los tiempos especificados, se ajusta a la siguiente tabla:

Tiempo (horas)	Cantidad disuelta
6	entre 71% y 157%
24	entre 156% y 224%

Prueba 5.

Medio de disolución y Aparato. Proceder según se indica en prueba 4.

Tiempos: 3, 6 y 24 horas.

Fase móvil. Proceder según se indica en la *Valoración*.

Solución de resolución, Solución de referencia, Solución de prueba y Sistema cromatográfico. Proceder según se indica en Prueba 4.

Procedimiento. Proceder según se indica en la prueba 4, excepto inyectar aproximadamente 30µL.

Criterios de aceptación. La cantidad liberada de C₁₀H₁₄N₂, como porcentaje de la cantidad indicada en la etiqueta de la dosis absorbida in vivo, en los tiempos especificados, se ajusta a la siguiente tabla:

Tiempo(horas)	Cantidad disuelta
3	entre 79% y 112%
6	entre 108% y 141%
24	entre 156% y 202%

Se incluyen en la monografía 5 pruebas que son realizadas a los Sistemas Terapéuticos Transdérmicos, en las cuales se contemplan las distintas características de liberación de los STT.

De manera que los Sistemas que se encuentran a la venta en el mercado mexicano deben cumplir al menos con una de las pruebas antes mencionadas, la cual debe de incluirse en el empaque secundario (caja), para facilitar la identificación de la prueba.

Valoración. MGA. 0241. CLAR.

Fase Móvil.

Mezclar 300 mL de acetonitrilo, 700 mL de agua y 1ml de trietilamina, filtrar y desgasificar. Realizar ajustes si fuera necesario.

Preparación de Solución de Referencia.

Disolver en agua una cantidad de S. Ref. de Bitartrato de Nicotina Dihidratado pesada con exactitud para obtener una solución con concentración conocida de aproximadamente 26,87mg/mL. (Solución 1).

CAPÍTULO VI. Diseño y Propuesta de una Monografía de un STT de Nicotina para la FEUM.

Diluir cuantitativamente un volumen de la solución 1 con metanol para obtener una solución con una concentración conocida de aproximadamente 5,37mg/mL.

(Esta solución contiene 1,75mg de nicotina por mL)

Solución de resolución.

Transferir una cantidad pesada con exactitud de aproximadamente 12,5mg de diclorhidrato de 4,4'-dipiridilo a un matraz volumétrico de 25mL, agregar 5,0mL de la preparación estándar, diluir con metanol y mezclar.

Valoración de la muestra.

Cortar un número contado con exactitud de Sistemas Transdérmicos de Nicotina equivalente aproximadamente a 175mg de nicotina en cuadros aproximadamente de 5cm² de área. Retirar las cubiertas de protección de los cuadrados y transferir estos a un matraz 250ml, agregar 100,0ml de metanol. Tapar el matraz y agitar mecánicamente durante aproximadamente 3 horas, filtrar y utilizar el filtrado como preparación de ensayo.

Sistema Cromatográfico (Requisitos del Sistema).

Cromatógrafo de líquidos con un detector a 260nm y una columna de 4,6mm x 25cm rellena con material L1. La velocidad de flujo debe ser aproximadamente 1,5mL/min.

Realizar el cromatograma de la solución de aptitud del sistema y registrar las respuestas de los picos.

La resolución R, entre la nicotina y el diclorhidrato de 4,4'-dipiridilo no es menos de 5,0 de la preparación estándar. Registrar el cromatograma según se indica en el procedimiento. La desviación estándar relativa para inyecciones no es más de 1,0%.

Procedimiento.

Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 10µL) de la preparación estándar y de la preparación de la valoración, registrar los cromatogramas y medir las áreas correspondientes a los picos principales. Calcular la cantidad en mg, de nicotina (C₁₀H₁₄N₂) de cada sistema transdérmico tomado por la siguiente fórmula:

$$(162,23/462,41)(100C/N)(r_u/r_s)$$

En donde 162,23 y 462,41 son los pesos moleculares de la nicotina y el bitartrato de nicotina anhidro respectivamente; C es la concentración en mg/m² de Bitartrato de nicotina dihidratado en la preparación de la solución estándar; N es el número de sistemas transdérmicos tomados para la preparación de la valoración; r_u y r_s son las respuestas de los picos de nicotina obtenidos de la preparación de la valoración y la preparación estándar, respectivamente.

CAPÍTULO VI. Diseño y Propuesta de una Monografía de un STT de Nicotina para la FEUM.

6.2.4 Propuesta no. 4 Modificación del MGA 0515. Irritabilidad en la piel.

De acuerdo a las características de la aplicación de los Sistemas Terapéuticos Transdérmicos y a los problemas que estos pueden ocasionar al ser utilizados de manera frecuente, resultaría conveniente el desarrollo de un método que permitiera conocer la irritabilidad ocasionada en la piel por los STT, ya que en la FEUM no existe un método de análisis que pueda ser utilizado para tales fines.

La FEUM cuenta con el MGA 0515. Irritabilidad en la piel. Esta prueba pone de manifiesto las reacciones inflamatorias locales que se presentan sobre piel intacta y piel erosionada de conejos albinos previamente rasurados después de la aplicación de una sustancia.

El desarrollo de un método o la modificación del MGA 0515 que permitiera conocer el grado de irritabilidad de un STT, ayudaría a reforzar la confiabilidad de estos, de esta manera aunque no sea una prueba de carácter obligatorio para la FEUM (debido al carácter de uso tópico de los sistemas transdérmicos) el desarrollo de un MGA o la inclusión en el MGA 0515 de irritabilidad en la piel de un método que incluya los Sistemas Terapéuticos Transdérmicos, sentaría las bases para un control más adecuado de estas formas farmacéuticas, ya que el uso de los sistemas transdérmicos ha aumentado como resultado de las ventajas ofrecidas frente a otras formas de liberación convencionales.

6.2.5 Propuesta No. 5. Modificación del MGA 0571. Límites Microbianos.

Ya que los STT son formas farmacéuticas de uso tópico (con acción sistémica), no es necesario que sean de naturaleza estéril. Sin embargo durante su manufactura, empaqueo y etiquetado se deben tomar las medidas necesarias para asegurar que éstos posean una calidad microbiológica sanitaria adecuada.

En la FEUM 8ª Ed. no existe una regulación en los límites microbianos para los STT, ya que en teoría las preparaciones farmacéuticas deben cumplir con las BPM's y se debe tener un estricto control microbiológico, para evitar la contaminación bacteriana durante el proceso de manufactura.

CAPÍTULO VI. Diseño y Propuesta de una Monografía de un STT de Nicotina para la FEUM.

Se propone incluir en el MGA 0571. Límites Microbianos, los criterios que permitan asegurar la calidad microbiológica de los STT.

Propuesta para los límites microbianos de los Sistemas Transdérmicos.

Sistemas Transdérmicos

- Cuenta total de microorganismos viables:
No más de 10 microorganismos UFC's (bacterias aeróbicas y hongos) por parche (incluyendo la cubierta adhesiva).
- Ausencia de enterobacterias, determinado en un parche (incluyendo la cubierta adhesiva).
- Ausencia de *Pseudomona aeruginosa*, determinado en un parche (incluyendo la cubierta adhesiva).
- Ausencia *Staphylococcus aureus*.

Esta prueba no es de carácter obligatorio para la FEUM, pero su inclusión dentro del MGA 0571 puede servir para establecer los lineamientos de calidad sanitaria que deben cumplir los Sistemas Terapéuticos Transdérmicos en la República Mexicana.

6.2.6 Propuesta No. 6 Inclusión del tema de Armonización en la FEUM.

La inclusión de apartados, métodos, definiciones y análisis provenientes de otros compendios farmacopeicos permite a las instancias regulatorias de cada país no sólo la actualización de los propios compendios como es el caso de la FEUM, sino también la homogenización de los criterios para la aprobación y rechazo de los productos analizados en cualquier parte del mundo.

La armonización de los compendios farmacopeicos como la FEUM se hace necesaria para mantener la vigencia y autonomía de los mismos. De esta manera se puede lograr una mejor regulación de los productos farmacéuticos en el mercado mexicano.

Por tal razón se sugiere la inclusión de un capítulo o apartado sobre el tema.

CAPÍTULO VI. Diseño y Propuesta de una Monografía de un STT de Nicotina para la FEUM.

6.2.7 Propuesta No. 7 Sustancias de referencia.

En la FEUM existe un apartado en el cual se mencionan a las Sustancias de Referencia, pero en esta sección no se incluyen las condiciones de uso y almacenamiento; y aún cuando se indica que para estas operaciones se sigan las instrucciones de la etiqueta, se sugiere que en la lista que aparece en FEUM se incluyan estas condiciones.

De esta manera la FEUM proporcionará de manera más completa la información necesaria para el análisis de las formas farmacéuticas contenidas en la misma.

Conclusiones.

La actualización de la FEUM es fundamental para garantizar la validez misma del documento, la inclusión de los métodos de análisis para las nuevas formas farmacéuticas como los sistemas terapéuticos transdérmicos (STT) o parches, promueve el uso de la farmacopea mexicana como herramienta esencial para el análisis y control de las formas farmacéuticas, además promueve la homogenización en el análisis en los diferentes sectores existentes (Industria, Sector Salud, etc.)

El desarrollo de los sistemas transdérmicos en los últimos años abarca como se ha visto no sólo las formas de liberación convencionales (como los sistemas que actúan por difusión pasiva), sino también métodos físicos y químicos que ayudan a liberar de una manera más eficaz el principio activo a la circulación sistémica, de esta manera la comprensión de las tecnologías aplicadas al diseño de las formas farmacéuticas nos permite plantear métodos de análisis más adecuados y precisos.

La tesis pretende dar una visión amplia de:

- Las características de los Sistemas Terapéuticos Transdérmicos.
- La importancia que tiene cada parte del proceso de fabricación.
- La trascendencia que tiene el mantener los estándares de calidad y como es que las desviaciones de estos estándares pueden afectar a la forma farmacéutica; y por lo tanto su eficacia terapéutica.

Las propuestas presentadas a la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) pretenden no solo sugerir la inclusión de la monografía de un STT de Nicotina, sino también llamar la atención acerca de la importancia que han tomado los sistemas transdérmicos en el tratamiento de diversas enfermedades.

Así, se pretende que las propuestas sean analizadas por la Comisión Permanente de la Farmacopea, para que los Sistemas Transdérmicos puedan ser analizados correctamente utilizando las herramientas que brinda la Farmacopea Mexicana y mediante el análisis de las propuestas modificar los métodos a las necesidades del mercado mexicano o incluir métodos alternativos de análisis tomando como base el diseño propuesto.

Anexos.

En este apartado se presentan las propuestas que fueron hechas a la Comisión Permanente de la Farmacopea con el fin de que estas fueran analizadas y estudiadas para de esta forma poder contribuir a la actualización de este compendio farmacopeico de carácter nacional.

COMENTARIOS

Si desea hacer algún comentario u observación sobre el contenido de la Octava Edición de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos y sus suplementos agradeceremos a usted enviarlo a la Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, en Mariano Escobedo 366 7ºPiso; Col. Casa Blanca. Del Miguel Hidalgo C.P. 11590, México D.F. Conmutador 5203-49-48,5255-05-88,5255-05-90,5255-05-69,5255-05-65, Extensiones: 231 y 232. Fax 52034378. Dirección electrónica: cpfeum@mpsnet.com.mx

Señalando:

Capítulo: Generalidades

Tomo: 1

Observación, comentario*:

En la sección de generalidades de la FEUM 8ª Ed. Pág. 51 en la sección referente a la descripción de las formas farmacéuticas se menciona a las cremas, geles, lociones, etc. (las cuales actúan de manera local), de la misma manera que a los Sistemas Terapéuticos Transdérmicos (cuyo efecto es a nivel sistémico), sin hacer ninguna distinción entre ambos.

Ya que en la FEUM no se hace notar una diferencia entre ambos usos, es necesario hacer esta diferenciación.

Los Sistemas Terapéuticos Transdérmicos, específicamente los parches son usados en enfermedades en las que el fármaco ó principio activo ingresa a la circulación sistémica, a diferencia de los Sistemas Dermatológicos como las cremas y los geles, cuyo propósito es tener suficiente fármaco en la epidermis y sus alrededores para producir un efecto o acción farmacológica local sin producir ningún efecto sistémico.

Como propuesta en la sección de generalidades, en la parte correspondiente al modo de uso de las formas farmacéuticas, se debe mencionar que para los Sistemas Transdérmicos, el modo de uso es: “tópico (con acción sistémica)”.

También se deben mencionar las diferencias entre las formas farmacéuticas de uso dermatológico, y los Sistemas Terapéuticos Transdérmicos.

Agradeceremos se nos informe la opinión de la comisión acerca de las propuestas.

INSTITUCIÓN O COMPAÑÍA

FECHA

DIRECCIÓN

TELEFONO Y/O FAX

NOMBRE Y FIRMA

FACULTAD DE QUÍMICA UNAM

Mayo de 2007

Departamento de Control Analítico

Sótano Del Edificio B Ciudad Universitaria

56223717

QFB Isaura L. Carrera García

Pasante QFB Emilio Gutiérrez Vázquez

Anexos.

COMENTARIOS

Si desea hacer algún comentario u observación sobre el contenido de la Octava Edición de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos y sus suplementos agradeceremos a usted enviarlo a la Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, en Mariano Escobedo 366 7ºPiso; Col. Casa Blanca. Del Miguel Hidalgo C.P. 11590, México D.F. Conmutador 5203-49-48,5255-05-88,5255-05-90,5255-05-69,5255-05-65, Extensiones: 231 y 232. Fax 52034378. Dirección electrónica: cpfeum@mpsnet.com.mx

Señalando:

Capítulo: Generalidades

Tomo: 1

Observación, comentario*:

En la sección de generalidades de la FEUM 8ª Ed. Pág. 51, en la clasificación de las formas farmacéuticas, se debe incluir la definición de Sistema Terapéutico Transdérmico (STT) o parche, se sugiere la siguiente:

Un sistema terapéutico transdérmico o parche es una forma farmacéutica flexible de naturaleza sólida o semisólida, que puede ser de varios tamaños y que puede contener una o más sustancias activas. Un STT se aplica sobre la piel intacta y sana con el propósito de liberar una sustancia activa a la circulación sistémica (de manera controlada) después de atravesar la barrera de la piel.

Normalmente consisten en una cubierta protectora impermeable, la cual tiene como función proteger la preparación que contiene a la sustancia activa. Los STT están cubiertos en el sitio de liberación del fármaco por una cubierta protectora la cual es removible y debe desprenderse antes de aplicar el STT o parche a la piel, ya que este contiene sustancias adhesivas que le permiten realizar dicha función.

La forma farmacéutica contiene la(s) sustancia(s) activa(s) junto con los excipientes, los cuales pueden ser estabilizadores, solubilizadores o sustancias que tengan como objetivo modificar la liberación del fármaco y aumentar la liberación de este a través de la piel. Para uso: Tópico con acción sistémica.

Agradeceremos se nos informe la opinión de la comisión acerca de las propuestas.

INSTITUCIÓN O COMPAÑÍA

FECHA

DIRECCIÓN

TELEFONO Y/O FAX

NOMBRE Y FIRMA

FACULTAD DE QUÍMICA UNAM

Mayo de 2007

Departamento de Control Analítico

Sótano Del Edificio B Ciudad Universitaria

56223717

QFB Isaura L. Carrera García

Pasante QFB Emilio Gutiérrez Vázquez

Anexos.

COMENTARIOS

Si desea hacer algún comentario u observación sobre el contenido de la Octava Edición de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos y sus suplementos agradeceremos a usted enviarlo a la Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, en Mariano Escobedo 366 7º Piso; Col. Casa Blanca. Del Miguel Hidalgo C.P. 11590, México D.F. Conmutador 5203-49-48,5255-05-88,5255-05-90,5255-05-69,5255-05-65, Extensiones: 231 y 232. Fax 52034378. Dirección electrónica: cpfeum@mpsnet.com.mx

Señalando:

Capítulo: Monografías de formas farmacéuticas.

Tomo: 2

Observación, comentario*:

La importancia de los sistemas transdérmicos como formas farmacéuticas de liberación controlada hace necesaria la creación de métodos que permitan el análisis y regulación de estas formas farmacéuticas, es por esto que se propone la incorporación de la monografía de un Sistema Terapéutico Transdérmico de Nicotina a la FEUM 8ª Ed. Sustentando la propuesta en el estudio de la USP 29 NF 24 Farmacopea de los Estados Unidos de América. Formulario Nacional. Compendios de Normas Oficiales. Edición Anual en Español. 2006, y la European Pharmacopoeia 5th Edition Volume I & II Published 15 June 2004.

Propuesta de la Monografía de un Sistema Transdérmico de Nicotina.

Nicotina, Sistema Transdérmico.

Contiene no menos de 90,0 por ciento y no más de 110,0 por ciento de la cantidad de Nicotina ($C_{10}H_{14}N_2$) indicada en el marbete.

Sustancias de Referencia.

Bitartrato de Nicotina dihidratado, no secar; determinar volumétricamente el contenido de agua para análisis cuantitativos. Mantener el envase cerrado herméticamente.

Ensayos de Identidad. MGA 0241 CLAR

A. El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma de la preparación de la valoración corresponde al del pico principal en el cromatograma de la preparación de la muestra estándar según se obtienen en la valoración.

Uniformidad de Dosis. MGA 0299 Cumple los requisitos.

Liberación Controlada.

Prueba 1.

MGA. 0521. Aparato 5 (Paleta sobre disco). (Para Sistemas Transdérmicos de 11 y 22 mg) Medio de disolución agua 900mL.

Condiciones de uso.

Durante el ensayo el borde inferior de la paleta se mantiene a una distancia de la superficie del disco de 25 ± 2 mm. La temperatura se mantiene a $32^\circ C \pm 0,5^\circ C$. Velocidad de la paleta: 50 rpm Tiempo: 1,2 y 4 h.

Solución de Referencia.

Preparar una solución Solución de Ref. de Bitartrato de Nicotina en agua a una

concentración conocida, similar a la concentración de análisis.

Procedimiento.

Proceder como se indica en el MGA 0521. Liberación Controlada.

III Sistemas Transdérmicos. Método A

Determinar la cantidad de $C_{10}H_{14}N_2$ liberada, utilizando la absorción UV a la longitud de onda de máxima absorbancia aproximadamente a 259nm, comparándola con la solución estándar utilizando agua como blanco.

Resultados.

La cantidad de $C_{10}H_{14}N_2$ liberada, como porcentaje de la cantidad declarada en el marbete de la dosis absorbida *in vivo*, en los tiempos especificados se ajusta a la siguiente tabla con los siguientes criterios de aceptación.

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

Criterios de aceptación.

Proceder como se indica en el MGA 0521 Tabla 43.

Prueba 2.

Medio de disolución: ácido clorhídrico 0,025 N: 600mL. Aparato 5: 50 rpm. Tiempo: 4 y 16 h. Preparación de la **Solución de Referencia** y **Procedimiento.** Proceder según indica la prueba 1.

Anexos.

Interpretación de resultados.

La cantidad de $C_{10}H_{14}N_2$ liberada, como porcentaje de la cantidad indicada en el marbete de la dosis absorbida in vivo, en los tiempos especificados, se ajusta a la tabla con los siguientes criterios de aceptación:

Tiempo (horas)	Cantidad disuelta
4	entre 36% y 66%
16	entre 72% y 112%

Prueba 3. Método del porta-muestra oscilante o alternante.

Medio: Solución de ácido fosfórico (1 en 1000): 250mL, en un vaso de precipitados alto.

Aparato 7. Centrar el Sistema Transdérmico sobre una pieza nueva, seca, de membrana para diálisis Cuprofan de 10 cm. x 10 cm., con el lado adhesivo contra la membrana, teniendo cuidado de eliminar las burbujas de aire entre la membrana y la superficie de liberación.

Unir la membrana utilizando dos anillos de goma, de modo que uno de los bordes del Sistema Transdérmico quede alineado con la ranura y se envuelva alrededor del cilindro. Pesar y equilibrar previamente a $32,0^\circ \pm 0,3^\circ$ los vasos de precipitados llenos, antes de sumergir la muestra de la prueba.

Hacerlos oscilar a una frecuencia de aproximadamente 30 ciclos por minuto de amplitud de $2,0 \pm 0,1$ cm. Al final de cada intervalo de tiempo, transferir la muestra de prueba a un vaso de precipitados limpio que contenga el volumen adecuado del Medio, pesado y equilibrado a $32,0^\circ \pm 0,3^\circ$. Al final de cada intervalo de liberación, permitir que los vasos de precipitados se enfrien a temperatura ambiente, compensar las pérdidas por evaporización mediante la adición de agua para obtener el peso original y mezclar. Esta solución es la *Solución de prueba final*.

Tiempos: 2, 12 y 24 horas.

Determinar la cantidad de $C_{10}H_{14}N_2$ liberada empleando el método que se indica a continuación.

Fase Móvil. Transferir 0,2mL de N,N-dimetilacetilamina a un matraz volumétrico de 1L, agregar 220mL de acetonitrilo y mezclar. Agregar 300mL de agua, 0,2 mL de ácido acético glacial, 0,20g de acetato de sodio anhidro y 0,55g de 1-dodecanosulfonato de sodio y diluir a volumen con agua. Mezclar durante 1 hora hasta clarificar. Filtrar y desgasificar. Hacer ajustes si fuera necesario. (El equilibrio de la columna puede tardar hasta 3 horas).

Solución de Referencia. Disolver una cantidad pesada con exactitud de S. Ref. de Bitartrato de Nicotina Dihidratado en el *Medio de Disolución* para obtener una solución con una concentración conocida de aproximadamente 0,142mg/mL de Bitartrato de Nicotina (ó 0,046 mg/mL de Nicotina como base libre.

NOTA- Se necesitan aproximadamente 80mL de esta solución para preparar la Solución de resolución.

Solución de Resolución. Transferir 8mg de nicotina (base libre) a un matraz volumétrico de 100mL y disolver en 10mL de acetonitrilo. Agregar 5mL de peróxido de hidrógeno al 30% y reaccionar durante 15 min. Diluir a volumen con *Medio de Disolución* y mezclar. Transferir 20 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 100mL, diluir a volumen con *Solución de Referencia* y mezclar.

Sistema cromatográfico. (Requisitos del Sistema). Cromatógrafo de líquidos equipado con un detector a 254 nm y una columna de 4,6mm x 15cm rellena de material L1. La velocidad del flujo es de aproximadamente 1mL/min. Inyectar la Solución de resolución y registrar las respuestas de los picos según se indica en el procedimiento: la resolución R, entre los picos de nicotina y los de cualquier producto de degradación no es menos de 1,1; el factor de asimetría no es mayor a 2,0 y la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no es más de 1,5%.

Procedimiento. Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente 50µL) de porciones filtradas de la solución estándar y de la solución en análisis, registrar los cromatogramas y medir las respuestas correspondientes a los picos principales.

Criterios de aceptación. La cantidad de $C_{10}H_{14}N_2$ liberada, como porcentaje de la cantidad indicada en la etiqueta de la dosis absorbida in vivo, en los tiempos especificados se ajusta a la siguiente tabla con los siguientes criterios de aceptación:

Tiempo (Horas)	Cantidad disuelta
0-2	entre 31% y 87%
2-12	entre 62% y 191%
12-24	entre 85% y 261 %

Prueba 4. Método del cilindro rotatorio.

Medio de disolución: Solución amortiguadora de fosfato; 500 mL. Aparato: 6: 50 rpm, usar cinta adhesiva doble para unir el Sistema Transdérmico al cilíndrico.

Anexos.

Solución amortiguadora de fosfatos. Disolver 40,0g de cloruro de sodio, 1,0g de cloruro de potasio, 8,66g de fosfato dibásico de sodio y 1,0g de fosfato monobásico de potasio en 5 litros de agua.

Tiempos: 6 y 24 horas.

Determinar la cantidad de $C_{10}H_{14}N_2$ liberada empleando el método que se indica a continuación.

Fase móvil. Proceder según se indica en la valoración.

Solución de resolución. Transferir 1,0mL de la *Solución de resolución*, preparada según se indica en la *Valoración*, a un matraz volumétrico de 100mL, diluir a volumen con *Medio de Disolución* y mezclar.

Solución de referencia. Tomar 6,0mL de la sol. de referencia, preparada según se indica en la valoración, y transferir a un matraz volumétrico de 50mL, diluir a volumen con *Medio de Disolución* y mezclar. Diluir cuantitativamente y en diluciones sucesivas con *Medio de Disolución* para obtener una concentración final adecuada.

Solución de prueba. En cada uno de los tiempos de prueba, retirar una alícuota de 2,0 mL de la solución de análisis.

[Nota—Sustituir las alícuotas retiradas para su análisis con porciones frescas del medio, o realizar las correcciones necesarias.]

Sistema cromatográfico. Cromatógrafo de líquidos con detector UV a 260nm y una columna de 4,6mm x 12,5cm rellena con material L1. La velocidad de flujo es de aproximadamente 1mL/min. Inyectar la *Solución de referencia* utilizada durante el intervalo de 6 horas y registrar el cromatograma según se indica en el procedimiento: la resolución R, entre diclorhidrato de 4,4'-dipiridilo y nicotina no es menor de 5,0; el factor de asimetría no es mayor de 2,0 y la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no es más de 2,0%.

Procedimiento. Inyectar por separado en el cromatógrafo, volúmenes iguales (aproximadamente 100 μ L) de la porción filtrada de la *Solución de prueba*, registrar los cromatogramas y medir las respuestas correspondientes a los picos principales.

Criterios de aceptación. La cantidad liberada de $C_{10}H_{14}N_2$, como porcentaje de la cantidad indicada en la etiqueta de la dosis absorbida in vivo, en los tiempos especificados, se ajusta a la siguiente tabla:

Tiempo (horas)	Cantidad disuelta
6	entre 71% y 157%
24	entre 156% y 224%

Prueba 5.

Medio de disolución y Aparato. Proceder según se indica en prueba 4.

Tiempos: 3, 6 y 24 horas.

Fase móvil. Proceder según se indica en la *Valoración*.

Solución de resolución, Solución de referencia, Solución de prueba y Sistema cromatográfico. Proceder según se indica en Prueba 4.

Procedimiento. Proceder según se indica en la prueba 4, excepto inyectar aproximadamente 30 μ L.

Criterios de aceptación. La cantidad liberada de $C_{10}H_{14}N_2$, como porcentaje de la cantidad indicada en la etiqueta de la dosis absorbida in vivo, en los tiempos especificados, se ajusta a la siguiente tabla:

Tiempo (horas)	Cantidad disuelta
3	entre 79% y 112%
6	entre 108% y 141%
24	entre 156% y 202%

Valoración. MGA. 0241. CLAR.

Fase Móvil.

Mezclar 300 mL de acetonitrilo, 700 mL de agua y 1ml de trietilamina, filtrar y desgasificar. Realizar ajustes si fuera necesario.

Preparación de Referencia.

Disolver en agua una cantidad de S. Ref. de Bitartrato de Nicotina Dihidratado pesada con exactitud para obtener una solución con concentración conocida de aproximadamente 26,87mg/mL. (Solución 1)

Diluir cuantitativamente un volumen de la solución 1 con metanol para obtener una solución con una concentración conocida de aproximadamente 5,37mg/ml.

(Esta solución contiene 1,75mg de nicotina por mL)

Solución de resolución.

Transferir una cantidad pesada con exactitud de aproximadamente 12,5mg de diclorhidrato de 4,4'-dipiridilo a un matraz volumétrico de 25mL, agregar 5,0mL de la preparación estándar diluir con metanol y mezclar.

Valoración de la muestra.

Cortar un número contado con exactitud de Sistemas Transdérmicos de Nicotina equivalente aproximadamente a 175mg de nicotina en cuadros aproximadamente de 5cm² de área. Retirar las cubiertas de protección de los cuadrados y transferir estos a un matraz de 250ml, agregar 100,0ml de metanol. Tapar el matraz y agitar mecánicamente durante aproximadamente 3 horas, filtrar y utilizar el filtrado como preparación de ensayo.

Anexos.

Sistema Cromatográfico (Requisitos del Sistema).

Cromatógrafo de líquidos con un detector a 260nm y una columna de 4,6mm x 25cm rellena con material L1. La velocidad de flujo debe ser aproximadamente 1,5mL/min.

Realizar el cromatograma de la solución de aptitud del sistema y registrar las respuestas de los picos.

La resolución R, entre la nicotina y el diclorhidrato de 4,4'-dipiridilo no es menos de 5,0 de la preparación estándar y registrar el cromatograma según se indica el procedimiento. La desviación estándar relativa para inyecciones no es más de 1,0%.

Procedimiento.

Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (Aproximadamente 10µL) de la preparación estándar y de la preparación de la valoración, registrar los cromatogramas y medir las áreas correspondientes a los picos principales. Calcular la cantidad en mg, de nicotina (C₁₀H₁₄N₂) de cada sistema transdérmico tomado por la siguiente fórmula:

$$(162,23/462,41)(100C/N)(r_u/r_s)$$

En donde 162,23 y 462,41 son los pesos moleculares de la nicotina y el bitartrato de nicotina anhidro respectivamente; C es la concentración en mg/m² de Bitartrato de nicotina dihidratado en la preparación de la solución estándar; N es el número de sistemas transdérmicos tomados para la preparación de la valoración; r_u y r_s son las respuestas de los picos de nicotina obtenidos de la preparación de la valoración y la preparación estándar, respectivamente.

INSTITUCIÓN O COMPAÑÍA

FACULTAD DE QUÍMICA UNAM

FECHA Mayo de 2007

DIRECCIÓN

Departamento de Control Analítico

Sótano Del Edificio B Ciudad Universitaria

TELEFONO Y/O FAX 56223717

NOMBRE Y FIRMA

QFB Isaura L. Carrera García

Pasante QFB Emilio Gutiérrez Vázquez

Anexos.

COMENTARIOS

Si desea hacer algún comentario u observación sobre el contenido de la Octava Edición de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos y sus suplementos agradeceremos a usted enviarlo a la Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, en Mariano Escobedo 366 7ºPiso; Col. Casa Blanca. Del Miguel Hidalgo C.P. 11590, México D.F. Conmutador 5203-49-48,5255-05-88,5255-05-90,5255-05-69,5255-05-65, Extensiones: 231 y 232. Fax 52034378. Dirección electrónica: cpfeum@mpsnet.com.mx

Señalando:

Capítulo: Métodos Generales de Análisis.

Tomo: 1

Observación, comentario*:

De acuerdo a las características de aplicación de los sistemas terapéuticos transdérmicos se pueden presentar problemas ocasionados al ser utilizados de manera frecuente.

Resultaría conveniente el desarrollo de un método que permitiera conocer la irritabilidad en la piel ocasionada por los Sistemas Terapéuticos Transdérmicos.

La FEUM cuenta con el MGA 0515. Irritabilidad en la piel. Esta prueba pone de manifiesto las reacciones inflamatorias locales que se presentan sobre piel intacta y piel erosionada de conejos albinos previamente rasurados después de la aplicación de una sustancia, pero no se incluyen entre éstas a los Sistemas Terapéuticos Transdérmicos.

Se sugiere el desarrollo de un método, o la modificación del MGA 0515 que permitiera conocer el grado de irritabilidad del producto (Sistema Transdérmico), lo cual ayudaría a reforzar la confiabilidad de estas formas farmacéuticas y a mantener un mejor control de las mismas, ya que el uso de los sistemas transdérmicos ha aumentado como resultado de las ventajas ofrecidas frente a otras formas de liberación convencionales.

Agradeceremos se nos informe la opinión de la comisión acerca de las propuestas.

INSTITUCIÓN O COMPAÑÍA

FECHA

DIRECCIÓN

TELEFONO Y/O FAX

NOMBRE Y FIRMA

FACULTAD DE QUÍMICA UNAM

Mayo de 2007

Departamento de Control Analítico

Sótano Del Edificio B Ciudad Universitaria

56223717

QFB Isaura L. Carrera García

Pasante QFB Emilio Gutiérrez Vázquez

Anexos.

COMENTARIOS

Si desea hacer algún comentario u observación sobre el contenido de la Octava Edición de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos y sus suplementos agradeceremos a usted enviarlo a la Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, en Mariano Escobedo 366 7ºPiso; Col. Casa Blanca. Del Miguel Hidalgo C.P. 11590, México D.F. Conmutador 5203-49-48,5255-05-88,5255-05-90,5255-05-69,5255-05-65, Extensiones: 231 y 232. Fax 52034378. Dirección electrónica: cpfeum@mpsnet.com.mx

Señalando:

Capítulo: Métodos Generales de Análisis.

Tomo: 1

Observación, comentario*:

Se propone incluir en el MGA 0571. Límites Microbianos, los criterios que permitan asegurar la calidad microbiológica de los Sistemas Terapéuticos Transdérmicos.

La propuesta se sustenta en el estudio y análisis de la European Pharmacopoeia 5th Edition Volume I & II Published 15 June 2004.

Propuesta para los límites microbianos de los Sistemas Transdérmicos.

Sistemas Transdérmicos:

- Cuenta total de microorganismos viables:
No más de 10 microorganismos UFC's (bacterias aeróbicas y hongos) por parche (incluyendo la cubierta adhesiva).
- Ausencia de enterobacterias, determinado en un parche (incluyendo la cubierta adhesiva).
- Ausencia de *Pseudomona aeruginosa*, determinado en un parche (incluyendo la cubierta adhesiva).
- Ausencia de *Staphylococcus aureus*.

Esta prueba no es de carácter obligatorio para la FEUM, pero su inclusión dentro del MGA 0571 puede servir para establecer de manera más precisa los parámetros de calidad sanitaria que deben cumplir los STT en la República Mexicana.

Agradeceremos se nos informe la opinión de la comisión acerca de las propuestas.

INSTITUCIÓN O COMPAÑÍA

FECHA

DIRECCIÓN

TELEFONO Y/O FAX

NOMBRE Y FIRMA

FACULTAD DE QUÍMICA UNAM

Mayo de 2007

Departamento de Control Analítico

Sótano Del Edificio B Ciudad Universitaria

56223717

QFB Isaura L. Carrera García

Pasante QFB Emilio Gutiérrez Vázquez

Anexos.

COMENTARIOS

Si desea hacer algún comentario u observación sobre el contenido de la Octava Edición de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos y sus suplementos agradeceremos a usted enviarlo a la Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, en Mariano Escobedo 366 7ºPiso; Col. Casa Blanca. Del Miguel Hidalgo C.P. 11590, México D.F. Conmutador 5203-49-48,5255-05-88,5255-05-90,5255-05-69,5255-05-65, Extensiones: 231 y 232. Fax 52034378. Dirección electrónica: cpfeum@mpsnet.com.mx

Señalando:

Capítulo: Generalidades

Tomo: 1

Observación, comentario*:

Se sugiere la inclusión de un capítulo o apartado referido a la armonización de la farmacopea no solo con farmacopeas como la USP, la Farmacopea Europea ó la Farmacopea Japonesa, sino también con compendios de otros países de América.

La inclusión de apartados, métodos, definiciones y análisis provenientes de otros compendios farmacopeicos permite a las instancias regulatorias de cada país no solo la actualización de los propios compendios como es el caso de la FEUM, sino también la homogenización de los criterios para la aprobación y rechazo de los productos analizados en cualquier parte del mundo.

La armonización de los compendios farmacopeicos como la FEUM se hace necesaria, para de esta manera lograr una mejor regulación de los productos farmacéuticos en el mercado mexicano.

Agradeceremos se nos informe la opinión de la comisión acerca de las propuestas.

INSTITUCIÓN O COMPAÑÍA

FECHA

DIRECCIÓN

TELEFONO Y/O FAX

NOMBRE Y FIRMA

FACULTAD DE QUÍMICA UNAM

Mayo de 2007

Departamento de Control Analítico

Sótano Del Edificio B Ciudad Universitaria

56223717

QFB Isaura L. Carrera García

Pasante QFB Emilio Gutiérrez Vázquez

Anexos.

COMENTARIOS

Si desea hacer algún comentario u observación sobre el contenido de la Octava Edición de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos y sus suplementos agradeceremos a usted enviarlo a la Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, en Mariano Escobedo 366 7ºPiso; Col. Casa Blanca. Del Miguel Hidalgo C.P. 11590, México D.F. Conmutador 5203-49-48,5255-05-88,5255-05-90,5255-05-69,5255-05-65, Extensiones: 231 y 232. Fax 52034378. Dirección electrónica: cpfeum@mpsnet.com.mx

Señalando:

Capítulo: Generalidades

Tomo: 1

Observación, comentario*:

En la FEUM existe un apartado en el cual se hace mención de las Sustancias de Referencia, pero en esta sección no se incluyen las condiciones de uso y almacenamiento y aún cuando se indica que para estas operaciones se sigan las instrucciones de la etiqueta, se sugiere que en la lista que aparece en FEUM se incluyan estas condiciones.

De esta manera la FEUM proporcionará de manera más completa la información necesaria para el análisis de las formas farmacéuticas contenidas en la misma.

Agradeceremos se nos informe la opinión de la comisión acerca de las propuestas.

INSTITUCIÓN O COMPAÑÍA

FECHA

DIRECCIÓN

TELEFONO Y/O FAX

NOMBRE Y FIRMA

FACULTAD DE QUÍMICA UNAM

Mayo de 2007

Departamento de Control Analítico

Sótano Del Edificio B Ciudad Universitaria

56223717

QFB Isaura L. Carrera García

Pasante QFB Emilio Gutiérrez Vázquez

Bibliografía.

1. Kozo Takayama and Tsuneji Nagai. A novel Method Based on Artificial Neural Networks for Optimizing Transdermal Drug Delivery Systems. Hoshi University, Shinagawa – Ku, Tokyo, Japan. Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology, edited by Donald L. Wise Edit. Marcel Dekker, Inc. 2000 Cap. 28 pp. 583 – 595.
2. Tani Chen, Robert Langer, and James C. Weaver. Massachusetts Institute of Technology Cambridge, Massachusetts. Transdermal Drug Delivery by Skin Electroporation. Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology, edited by Donald L. Wise Edit. Marcel Dekker, Inc. 2000 Cap. 29 pp. 597 – 605
3. Sammir Mitragotri - University of California, Santa Barbara, California. Robert Langer - Massachusetts Institute of Technology Cambridge, Massachusetts. Joseph Kost - Massachusetts Institute of Technology Cambridge, Massachusetts, and Ben Gurion University of Beer – Sheva Israel. Enhancement of Transdermal Transport Using Ultrasound in Combination with Other Enhancers. Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology, edited by Donald L. Wise Edit. Marcel Dekker, Inc. 2000 Cap. 30 pp. 607 – 616.
4. Erick R. Scott, J. Bradley Phipps, J. Richard Gyory and Rama V. Padmanabhan. Electrotransport Systems for Transdermal Delivery. A Practical Implementation of Ionophoresis. ALZA Corporation, Mineapolis, Minnesota. Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology, edited by Donald L. Wise Edit. Marcel Dekker, Inc. 2000 Cap. 31 pp. 617 – 659.
5. Adrian C. Williams, Brian W. Barry. Drug Delivery Group, School of Pharmacy, University of Bradford, Richmond Road, Bradford, West Yorkshire, BD7 1DP, UK Penetration Enhancers. Advanced Drug Delivery Reviews. 2003.
6. Mark R. Praunitz, Samir Mitragotri, and Robert Langer. Current Status and Future Potential of Transdermal Drug Delivery. Nature Reviews. Drug Discovery. Volume 3. February 2004. pp. 115 – 124.
7. Michelle Murphy and Andrew J. Carmichael. Transdermal Drug Delivery Systems and Skin Sensitivity Reactions. Incidence and Management. Department of Dermatology, South Cleveland Hospital, Middlesbrough, England. Am J Clin Dermatol 2000 Nov – Dec; 1 (6): pp. 361 – 368.
8. Jia – You Fang, Shiow – Shan Chen, Yaw – Bin Huang, Pao – Chu Wu, and Yi – Hung Tsai. In vitro Study of Transdermal Nicotine Delivery: Influence of Rate – Controlling Membranes and Adhesives. Drug Development and Industrial Pharmacy, 25 (6): pp. 789 – 794. 1999.
9. Stanley Scheindlin. Transdermal Drug Delivery: Past, Present, Future. Molecular Interventions. Volume 4, Issue 6. pp. 308 – 312. December 2004.
10. Beverley J. Thomas and Barrie C. Finnin. The Transdermal Revolution. Drug Discovery Today Vol. 9, No. 16 pp. 697 – 703. August 2004.

Bibliografía.

11. Heather A.E. Benson. Transdermal Drug Delivery: Penetration Enhancement Techniques. Western Australian Biomedical Research Institute, School of Pharmacy, Curtin University of Technology. *Current Drug Delivery*, 2005, (2): pp. 23 – 33.
12. S.E. Cross and M.S. Roberts. Physical Enhancement of Transdermal Drug Application: Is Delivery Technology Keeping up with Pharmaceutical Development? Therapeutics Research Unit, Southern Clinical Division, University of Queensland, Princess Alexandra Hospital, Brisbane, Queensland 4102, Australia. *Current Drug Delivery*, 2004, (1): pp. 81 – 92.
13. Samir A. Hanna Quality Assurance. Bristol – Myers Squibb Company, New Brunswick, New Jersey. *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems. Volume 3. Second Edition.* Edit. Marcel Dekker, Inc. 1998 Cap. 11. pp. 423 – 477.
14. Gordon L. Flynn. Cutaneous and Transdermal Delivery: Process and Systems of Delivery. College of Pharmacy, the University of Michigan, Ann Arbor Michigan. pp. 239 – 298.
15. S. Esmail Tabibi and Christopher T. Rhodes. University of Rhode Island, Kingston, Rhode Island. *Disperse Systems. Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems. Volume 3. Second Edition.* Edit. Marcel Dekker, Inc. 1998. Cap. 9. pp. 299 – 331.
16. Jean Paul Remon. Ghent University, Ghent, Belgium. Absorption Enhancers. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. Second Edition. Volume 1.* Edited by James Swarbrick and James C. Boylan. Ed. Marcel Dekker. New York. 2002. pp. 1 – 7.
17. Peter G. Welling. University of Strathclyde, Glasgow, Scotland. Absorption of Drugs. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. Second Edition. Volume 1.* Edited by James Swarbrick and James C. Boylan. Ed. Marcel Dekker. New York. 2002. pp. 8 – 22.
18. James L. Ford. Liverpool John Moores University, Liverpool, United Kingdom. Dissolution and Dissolution Testing. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. Second Edition. Volume 1.* Edited by James Swarbrick and James C. Boylan. Ed. Marcel Dekker. New York. 2002. pp. 717 – 718.
19. Kenneth A. Walters. An ex Analytical Services Ltd, Cardiff, United Kingdom. Drug Delivery Topical and Transdermal Routes. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. Second Edition. Volume 1.* Edited by James Swarbrick and James C. Boylan. Ed. Marcel Dekker. New York. 2002. pp. 945 – 960.
20. Nigel A. Halls. GlaxoSmithkline Global Manufacturing and Supply, Uxbridge, United Kingdom. Microbial Control of Pharmaceuticals. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. Second Edition. Volume 2.* Edited by James Swarbrick and James C. Boylan. Ed. Marcel Dekker. New York. 2002. pp. 1753 – 1764.
21. Mechanism of Transdermal Drug Delivery. Edited by Russell O. Potts. Richard H. Guy. Editorial Marcel Dekker, Inc. New York 1977.

Bibliografía.

22. Percutaneous Absorption. Drugs – Cosmetics – Mechanisms – Methodology. Third Edition, Revised and Expanded. Edited by Robert L. Bronaugh. Howard I Maibach. Editorial Marcel Dekker, Inc. New York 1999.
23. Daniel Bucks and Howard I Maibach. Occlusion Does Not Uniformly Enhance Penetration In vivo. Percutaneous Absorption. Drugs. Editorial Marcel Dekker, Inc. New York 2000. pp. 81 – 105.
24. Laurence H. Block. Medicamentos de Aplicación Tópica. Remington Farmacia 20ª Ed., 2000. Tomo 1 Cáp. 44. pp. 970 – 995.
25. John E. Enders. Garantía y Control de Calidad. Remington Farmacia 20ª Ed., 2000. Tomo 1 Cáp. 51. pp. 1137 – 1143.
26. Elizabeth B. Vadas. Estabilidad de los productos farmacéuticos. Remington Farmacia 20ª Ed., 2000. Tomo 1 Cáp 52. pp. 1144 – 1154.
27. Thomas Wai – Yip Lee. Sistemas de Suministro de Drogas de Liberación Controlada. Remington Farmacia 20ª Ed., 2000. Tomo 1. Cáp. 47
28. European Pharmacopoeia 5th Edition Volume I & II Published 15 June 2004.
29. Howard C. Ansel, Ph. D. Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms. Fourth Edition Ed. LEA & FEBIGER Philadelphia 1985.
30. Virginia Sáez, Estibaliz Hernáez y Lucio Sanz Angulo. Mecanismos de Liberación de Fármacos desde Materiales Poliméricos. Revista Iberoamericana de Polimeros Saez et al. Vol 5(1), Marzo de 2004. Hidrogeles y Fármacos.
31. J.L. Escobar, D.M. García, D. Zaldivar e Issa Katime. Hidrogeles. Principales Características En el Diseño de Sistemas de Liberación Controlada de Fármacos. Revista Iberoamericana Polímeros Volumen 3(3) Julio 2002.
32. Peter G. Welling. University of Strathclyde, Glasgow, Scotland. Absorption of drugs. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. Ed. Marcel Dekker Inc. 2002. pp. 8 – 22.
33. Robert A Nash. St. John's University, New York. Validation of Disperse Systems. Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems. Volume 3. Second Edition. Edit. Marcel Dekker, Inc. 1998. Cáp. 12.
34. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 8ª Edición. Volumen 1 y 2. Secretaria de Salud. México 2004.
35. Quality Control in the Pharmaceutical Industry. Edited By Murray S. Cooper. Lederle Laboratories. Pearl River, New York Volume 1. Academic press. 1972.
36. Materiales Plásticos para envasado. Remington Farmacia 20ª Ed., 2000. Tomo 1 Cáp. 54

Bibliografía.

37. USP 29 NF 24 Farmacopea de los Estados Unidos de América. Formulario Nacional. Compendios de Normas Oficiales. Edición Anual en Español. 2006.
38. NOM – 072 – SSA1 – 1993. Etiquetado de medicamentos.
39. James L. Ford. Liverpool John Moores University, Liverpool, United Kingdom. Ali R. Rajabi – Siahbomi Colorcon Limited, Kent, Dissolution and Dissolution Testing. United Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. Marcel Dekker 2002.
40. Jiven Roy Department of Bioscience. Salem International University. Pharmaceutical Impurities – A mini Review , April 10, 2001
41. www.facmed.unam.mx/deptos/farmacologia/cct/sindrome.html
42. www.mhcs.health.nsw.gov.au/mhcs/publication_pdfs/7580/DOH-7580-SPA.pdf