

35
2ej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN

DISEÑO DE UN SISTEMA TRANSDERMICO DE
ACCION SOSTENIDA DE XILOCAINA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A :

LUIS RAUL MORALES PONCE

DIRECTOR DE TESIS : M. EN C. VICENTE ALONSO PEREZ



CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEX. 1990

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



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 está 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.

INDICE

	pag.
INTRODUCCION	1
ACCION SOSTENIDA	1
ABSORCION TRANSDERMICA	8
SISTEMAS TRANSDERMICOS DE LIBERACION DE FARMACOS	15
TECNOLOGIA DE SISTEMAS TRANSDERMICOS	22
TRATAMIENTO DEL DOLOR, PROPIEDADES DE LA XILOCAINA Y POLIMEROS UTILIZADOS	31
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	37
OBJETIVOS	37
PARTE EXPERIMENTAL	38
RESULTADOS	51
DISCUSION	64
CONCLUSIONES	75
APENDICE	76
BIBLIOGRAFIA	93

ACCION SOSTENIDA

1.1 Generalidades.

En el tratamiento de una enfermedad es deseable, aunque no siempre es posible, mantener un nivel sanguíneo y concentración tisular constantes del agente terapéuticamente activo por un periodo tan largo como sea requerido. Este ha sido el objetivo de un gran número de investigaciones para encontrar una forma adecuada de evitar oscilaciones en los niveles de fármaco que acompañan a la dosificación múltiple.

(1)

A principios de los años treinta, se intentó conseguir acción sostenida por varios métodos como la combinación del fármaco con sustancias que disminuyen su solubilidad, recubriéndolos con materiales que no se disuelven en el ácido estomacal, comprimiéndolos en tabletas compactas o incorporándolos en emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la cantidad y velocidad de liberación del fármaco se vio fuertemente influenciada por las variaciones de paciente a paciente y a efectos ambientales (tales como el pH del tracto gastrointestinal). Además, tales métodos generalmente no permiten la liberación por periodos prolongados (mayores a 1 día).

Más recientemente se han desarrollado nuevas formas de acción sostenida. Esto se ha hecho embebiendo el fármaco en una pieza de polímero o colocándolo en una solución dentro de una bomba que libere al fármaco continuamente por periodos mayores hasta de 5 años en una sola dosis. La velocidad de liberación es determinada solamente por el diseño del sistema polimérico o bomba (2)

El significado de tales sistemas puede ser apreciado considerando los niveles típicos de fármaco resultantes de las formulaciones convencionales de dosificación, tales como tabletas, aerosoles, inyecciones, etc. En la mayoría de los casos, los niveles de fármaco alcanzan un máximo y entonces disminuyen hasta un mínimo, en el cual la administración repetida es necesaria. Sin embargo, si las concentraciones mínimas y máximas de fármaco caen por arriba del nivel tóxico o mínimo efectivo, respectivamente, pueden resultar periodos alternos de toxicidad o ineficacia. Esto es particularmente problemático si el nivel tóxico y mínimo efectivo son muy cercanos. El objetivo de los sistemas de acción sostenida es mantener la concentración de fármaco entre estos dos niveles en una sola forma de dosificación. Un sistema de acción sostenida debe liberar fármaco continuamente con un patrón fijo predeterminado por un tiempo deseado. Idealmente, esto

produciría una concentración uniforme de fármaco en función del tiempo, requiriéndose menores dosis y causando menos efectos colaterales. (fig. 1).

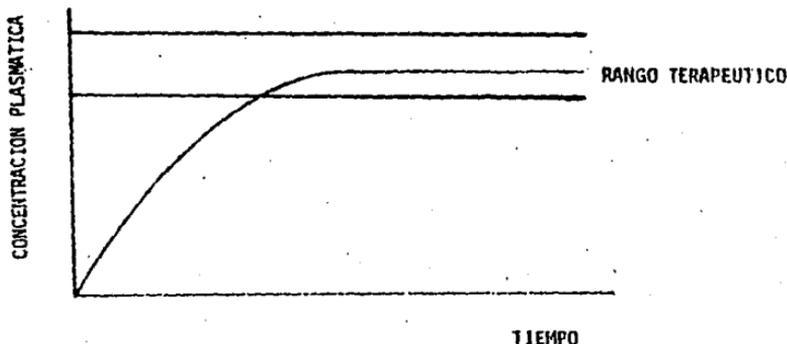


FIGURA No. 1 NIVELES PLASMÁTICOS DE FÁRMACO OBTENIDOS A PARTIR DE UN SISTEMA DE ACCIÓN SOSTENIDA (GRÁFICA IDEAL).

1.3 Mecanismos generales de liberación de sistemas poliméricos de acción sostenida.

Los polímeros liberan fármacos por los mecanismos generales siguientes:

- a) Difusión
- b) Control químico
- c) Activación por solventes
- d) Magnetismo.
- e) Otros.

a) El mecanismo más común es la difusión, en el cual el fármaco migra de una posición inicial en el polímero a la superficie del mismo y entonces a través de la piel. Dos tipos de sistemas controlados por difusión han sido desarrollados: el tipo membrana y la matriz. En el sistema tipo membrana, un núcleo de fármaco es rodeado por una película polimérica (fig. 2) que puede ser hinchable o no hinchable, y la difusión del fármaco a través del polímero es el paso que limita la velocidad de liberación.

Estos sistemas incluyen membranas, cápsulas, microcápsulas, liposomas y fibras vacías. Son ejemplos de este tipo de sistemas el Ocuser^R, progestasert^R, algunos

sistemas transdérmicos (Nitrodisc[®]). Actualmente, los polímeros más ampliamente usados clínicamente para este tipo de implantes son los silicones, hidrogelatos tales como el Hydron[®] y el copolímero de acetato de vinilo y etileno. Estos polímeros son relativamente inertes, difícilmente biodegradables, con buena biocompatibilidad, generalmente permeables solo a solutos de bajo peso molecular (P.M. < 600) y han sido componentes integrales de sistemas previamente aprobados por la administración de fármacos y alimentos (FDA).

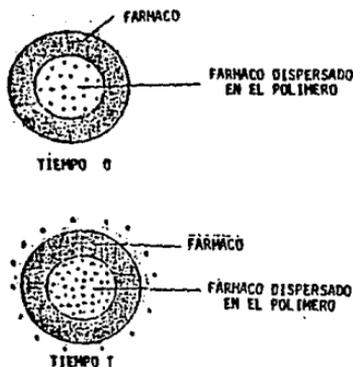


FIGURA No. 2. SISTEMA DE LIBERACION POR PERMEACION EN MEMBRANA

Un problema crítico, desde el punto de vista farmacéutico, es la capacidad para obtener velocidades de liberación de orden cero; la principal ventaja de los sistemas tipo reservorio es la facilidad con la cual pueden ser diseñados para obtener esa cinética. La velocidad de liberación de membranas está determinada por la ecuación de difusión en estado estable de Fick:

$$J_1^* = -\text{Dim } dC/dX \quad (1)$$

donde Dim es el coeficiente de difusión del fármaco el cual es independiente de la concentración, J_1^* es el flujo molar de fármaco y dC/dX es el gradiente de concentración de fármaco en la membrana (sin hinchamiento o sinéresis del

fármaco en la membrana (sin hinchamiento o sineresia del polimero), la ecuación (1) puede ser reescrita como:

$$J_1 = -D_m \Delta C_i / \delta \quad (2)$$

donde δ es el grosor de la membrana. Para mantener un flujo constante, la diferencia de concentración dentro de la membrana, ΔC_i , debe permanecer constante. Esto se puede hacer manteniendo una concentración alta de fármaco en la pared interna de la membrana. Para esto, se puede colocar una carga de fármaco por arriba de la solubilidad del mismo. Debido a que todo el fármaco está disponible, la concentración del mismo en la pared interna será la solubilidad de saturación y se tendrá una liberación de orden cero.

Aunque se tiene la gran ventaja que en los sistemas tipo reservorio puede obtenerse una cinética de orden cero, también tienen varias desventajas. Por ejemplo, estos sistemas generalmente son no biodegradables, por tanto, los implantes subcutáneos deben ser removidos. También, estas membranas generalmente no liberan, por tiempos prolongados, fármacos de pesos moleculares altos (por ej. insulina) Además pueden llegar a tener fugas de fármaco por rompimiento o fractura de la membrana lo que los hace potencialmente mas peligrosos debido a una liberación rápida. Finalmente, estos sistemas son generalmente mas costosos que otros tipos de sistemas de acción sostenida.

El transporte a través de membranas ha sido estudiado extensamente y han aparecido excelentes revisiones en los últimos años (3-5). Existen dos tipos generales de membranas: (i) las películas poliméricas homogéneas no porosas y (ii) las membranas microporosas. En el primer caso, el transporte de soluto ocurre por un mecanismo de difusión-solución o partición. El fármaco atraviesa la membrana por un proceso que involucra su disolución en la estructura de la membrana, seguido por una difusión del soluto a lo largo y entre los segmentos poliméricos. En la membrana microporosa, el fármaco difunde a través de poros en la estructura del polimero, más que entre las cadenas del mismo.

En los sistemas tipo matriz el fármaco es uniformemente distribuido en un polimero (fig 3). El paso limitante de la velocidad es la difusión a través de la matriz (1-6, 7-29) Desde el punto de vista de fabricación, la facilidad para formar estos sistemas los hace menos costosos que los sistemas tipo reservorio. Sin embargo, debido a la forma diferente en la cual se distribuye el fármaco, la cinética de liberación generalmente no es de orden cero. La solución a la ecuación de Fick para una difusión transitoria:

$$\frac{\partial c_i}{\partial t} = \text{Div} \frac{\partial^2 c_i}{\partial x^2} \quad (3)$$

muestra que, para la mayoría de los experimentos convencionales de liberación y geometrías simples, la velocidad de liberación es proporcional a $t^{-1/2}$, donde t es el tiempo de liberación.

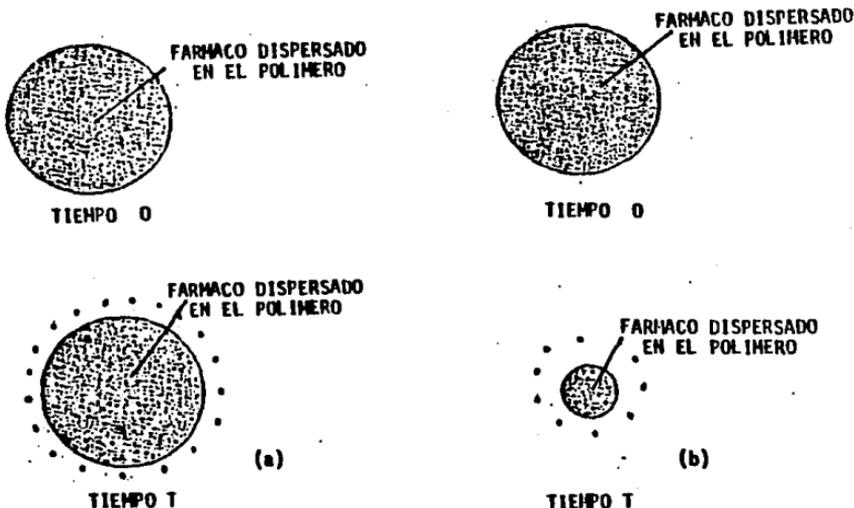


FIGURA No. 3. SISTEMA DE LIBERACION TIPO MATRIZ. (a) SISTEMA BIOEROSIONABLE (b) SISTEMA NO BIOEROSIONABLE.

Se han clasificado a los sistemas tipo matriz en cuatro categorías generales (7). Para cada una, existe una ecuación que puede usarse para predecir la velocidad inicial de liberación (hasta 40% liberado)

Caso 1: El fármaco es molecularmente disuelto en la matriz polimérica y la difusión del fármaco ocurre por un mecanismo de solución-difusión:

$$dM_i/Adt = 2Cd (D_{iw}/\pi)^{1/2} t^{1/2} \quad (4)$$

Caso 2: El fármaco es dispersado en la matriz polimérica (con una carga mayor a la solubilidad límite) y la liberación ocurre por un mecanismo de solución-difusión:

$$dM_i/Adt = 1/2 [D_{iw} C_s (2Cd - C_s)]^{1/2} t^{1/2} \quad (5)$$

Caso 3: El fármaco es disuelto en la matriz polimérica y la difusión ocurre a través de poros llenos con agua:

$$dM_i/Adt = 2Cd (D_{iw}/\pi)^{1/2} t^{1/2} \quad (6)$$

Caso 4: El fármaco es dispersado en la matriz polimérica y la liberación ocurre a través de poros llenos con agua:

$$dM_i/Adt = 1/2 [D_{iw} C_{sw} (2Cd - C_{sw})]^{1/2} t^{-1/2} \quad (7)$$

En estas ecuaciones, dM_i/Adt es la velocidad de liberación de fármaco por unidad de área expuesta, C_s y C_{sw} son la solubilidad del fármaco en el polímero y agua, respectivamente y C_d es la carga inicial de fármaco (soluble e insoluble) del sistema. Las diferencias entre los casos donde la difusión del fármaco es a través de poros (casos 3 y 4) más que a través de la estructura del polímero (casos 1 y 2) involucra correcciones para el coeficiente de difusión debido a la porosidad, ϵ , y tortuosidad, T . En general, C_{sw} , la solubilidad del fármaco en el fluido, es usado mas que C_s , la solubilidad en el polímero. La cantidad total de fármaco liberado, M_t , puede ser obtenido de las ecuaciones (4), (5), (6) y (7) por simple integración del flujo sobre el tiempo. En todos los casos M_t es proporcional a $t^{1/2}$.

La razón de la disminución de la liberación con respecto al tiempo a partir de una matriz es debido a que el fármaco que se encuentra en la primera capa superficial es el que se libera primero y viaja una corta distancia; en cambio, en las capas más profundas, la distancia que tienen que recorrer las moléculas de fármaco es mayor. Un método recientemente explorado (45) para obtener cinética de orden cero en matrices es compensar el aumento de la distancia difusional con un incremento en el área del fármaco. Varias formas han sido probadas y el mejor resultado se ha tenido en el cilindro que libera fármaco solo en la superficie interna y un hemisferio que es laminado con recubrimiento impermeable por todos lados excepto por una pequeña cavidad en la cara

central.

Generalmente, los fármacos liberados de dispositivos tipo reservorio y matriz son pequeñas moléculas con pesos moleculares bajos y aunque las macromoléculas tales como las proteínas no se espera que se liberen satisfactoriamente debido a sus coeficientes de difusión bajos, se ha conseguido liberación sostenida de moléculas grandes a partir de este tipo de sistemas. (30 - 33)

- b) Sistemas poliméricos controlados químicamente
 - i) Sistemas bioerosionables (34 - 36)
 - ii) Sistemas cadena pendiente (37 - 38)
 - iii) Sistemas activados por intercambio de iones. (45,48-50)
- c) Sistemas poliméricos activados por solventes
 - i) Sistemas controlados por hinchamiento (39 - 43)
 - ii) Sistemas controlados osmóticamente (3)
 - iii) Sistemas controlados por presión hidrodinámica (44 - 45) .
- d) Sistemas controlados magnéticamente (2,3,7,44)
- e) Otros
 - i) Sistemas controlados por presión de vapor (44,46)
 - ii) Sistemas activados por ultrasonido (44,47)
 - iii) Sistemas activados por diferencias en pH (45)

ABSORCION TRANSDERMICA

En un análisis farmacocinético reciente de la permeación dependiente del pH de metrotexate, Wallace y Barnett (51) encontraron evidencia de rutas paralelas en el estrato córneo. La permeación de iones fue atribuido a vías alternas. Michaels y colaboradores (52) estudiaron la permeación de varios fármacos ionogénicos en estrato córneo humano estirpado y propusieron que los coeficientes de partición de formas ionizadas y no ionizadas, están en proporción a la relación de sus coeficientes de partición aceite-agua. Swarbrick y colaboradores (53) encontraron que los coeficientes de permeabilidad para ácidos de cromo ionizados en estrato córneo estirpado, son de varios órdenes logarítmicos menores que para las correspondientes especies no ionizadas. Flynn (54) sugirió que la difusión de iones a través de la matriz de queratina hidratada es posible, pero enfatizó que esta vía es restringida. La partición y difusión de pares iones en los lípidos del estrato córneo también es posible. Oakley y Swarbrick (55) demostraron por medio de un fármaco modelo (nicotina), que la forma no ionizada difunde a través de los lípidos y la forma ionizada en regiones hidratadas y a través del citoplasma de los queratinocitos.

Para el entendimiento de la infusión transdérmica de, fármacos, la organización de la piel puede ser representada por un modelo simplificado de multicapas como se muestra en la siguiente figura:

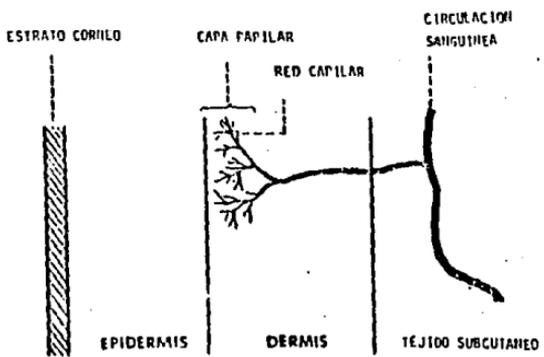


FIGURA No. 4 DIAGRAMA SIMPLIFICADO DE LAS CAPAS DE LA PIEL

Por muchas décadas la piel ha sido utilizada como sitio de administración de fármacos dermatológicos para obtener una acción farmacológica localizada en los tejidos de la piel. En este caso, se considera que la molécula difunde al tejido "blanco" en la piel para producir su efecto terapéutico antes de ser distribuido a la circulación sanguínea para su posterior eliminación. La hidrocortisona es un ejemplo.

En el caso de que la piel sirva como puerta de entrada para fármacos sistémicamente activos (por ej. escopolamina y nitroglicerina) , se considera que las moléculas aplicadas tópicamente se absorberán primero en la circulación sanguínea y entonces es distribuido y transportado al tejido "blanco" el cual puede estar relativamente lejos de la zona de aplicación para obtener su acción terapéutica. Lo anterior se esquematiza en el siguiente diagrama:

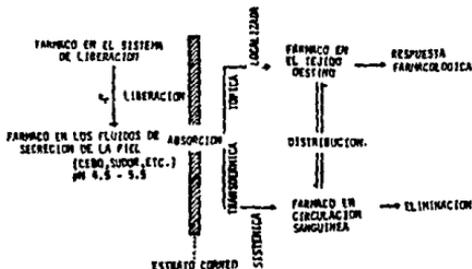


FIGURA No. 5 DIAGRAMA DE LOS DOS POSIBLES LUGARES DE ACCION DE UN FARMACO PARA PRODUCIR SU EFECTO FARMACOLOGICO. k_r representa la constante de liberación de fármaco del sistema de liberación.

Para que un fármaco sistémicamente activo alcance el tejido "blanco" desde el sitio de administración sobre la superficie de la piel, éste debe poseer algunas propiedades fisicoquímicas que faciliten su permeación a través de los diferentes tejidos de la piel, sobre todo del estrato córneo.

A lo largo del curso de permeación en piel, una molécula de fármaco encontrará un número de resistencias difusionales que se oponen a la penetración por las diferentes capas de la piel (fig 6)

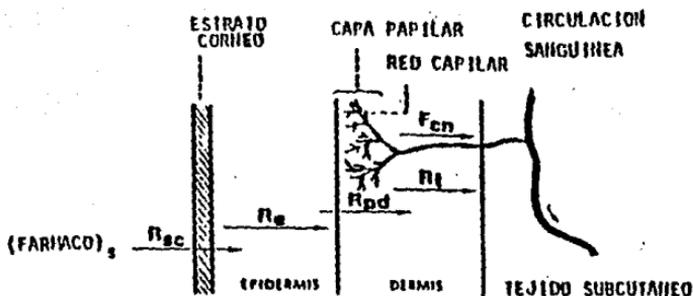


FIGURA No. 6 DIAGRAMA SIMPLIFICADO DE LA PIEL MOSTRANDO LAS DIFERENTES RESISTENCIAS QUE SE PRESENTAN PARA EL PASO DE UN FÁRMACO A TRAVÉS DE ESTE TEJIDO.

La resistencia difusional total (R_s) para una molécula de fármaco durante el curso de permeación a través de los tejidos de la piel y subsecuente entrada a la red capilar para la absorción a la circulación general es descrita por :

$$R_s = R_{sc} + R_e + R_{pd} + R_t \quad (8)$$

$$R_s = \frac{h_{sc}}{D_{sc}K_s} + \frac{h_e}{D_eK_e} + \frac{h_{pd}}{D_{pd}K_{pd}} + \frac{1}{F_{cn}H_s} \quad (9)$$

Donde R, H, D y K son la resistencia difusional, grosor, difusividad y coeficiente de partición, respectivamente; y los suscritos $s, sc, e,$ y pd se refieren a la piel, estrato

córneo, epidermis y a la capa papilar en la dermis, respectivamente; y Rt y Fcn representan la resistencia a la transferencia y la velocidad de flujo sanguíneo en la red capilar, respectivamente.

La resistencia difusional principal reside en el estrato córneo por lo que juega el papel de limitante de la velocidad en el proceso de permeación transdérmico total (56, 57 - 61)

El coeficiente de permeabilidad transdérmica (Psc); el cual es el recíproco de la resistencia difusional a través del estrato córneo puede ser definido por la siguiente expresión matemática:

$$Psc = 1/Rsc = \frac{KpaDpg}{Hsc} \left[\frac{1.16}{\left(\frac{0.16}{Kpl} \frac{Dpg}{Dlm} \right) + 1} + 0.0017Kpl \frac{Dlm}{Dpg} \right] \quad (10)$$

Donde Kpa es el coeficiente de distribución de las moléculas penetrantes entre el gel protéico y la solución penetrante aplicada al equilibrio; Dpg es el coeficiente de difusión de las moléculas penetrantes en el gel protéico; Hsc es el grosor del estrato córneo; Kpl es el coeficiente de distribución de las moléculas penetrantes entre la matriz lipídica y el gel protéico; Dlm es el coeficiente de distribución en la matriz lipídica. La ecuación (10) sugiere que el coeficiente de permeabilidad (Psc) del estrato córneo para alguna molécula penetrante es determinado por 2 parámetros fisicoquímicos: KpaDpg/Hsc y KplDlm/Dpg.

Si un fármaco aplicado sobre la superficie de la piel está en una formulación simple en solución (por tanto, no ocurren interacciones fisicoquímicas entre las moléculas de fármaco y la composición de la formulación), la concentración de fármaco absorbido (Cb) en el cuerpo puede ser descrito por una simple expresión matemática (ec. 11) si el patrón farmacocinético del fármaco se sabe que sigue un modelo abierto de un compartimiento. (fig. 7)

$$Cb = \frac{(\text{fármaco})_a}{Vd} \frac{Ka}{Ka - Ke} (Exp^{-Ke t} - Exp^{-Ka t}) \quad (11)$$

La ecuación (11) indica que la concentración de fármaco en el cuerpo es una función de la cantidad de fármaco absorbido en los tejidos de la piel, (fármaco)_a, el volumen de distribución, Vd, la constante de velocidad de absorción en piel, Ka, la constante de velocidad de eliminación, Ke, y la duración de administración de fármaco, t. El término Ke es reemplazado por una constante compuesta de velocidad para la eliminación del fármaco, si el patrón farmacocinético

es descrito de una mejor manera por un modelo abierto de múltiples compartimientos

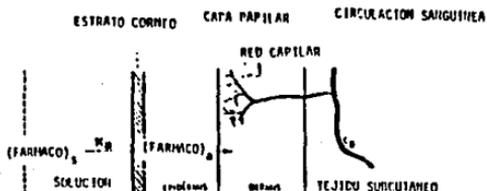


FIGURA No. 7 DIÁGRAMA DE ABSORCIÓN DE UN FARMACO EN SOLUCIÓN A TRAVÉS DE LA PIEL. K_a representa la constante de absorción.

La velocidad del proceso total de permeación depende críticamente del paso más lento. Por tanto, se pueden nombrar mínimo 3 regiones que pueden limitar la velocidad por varias condiciones. Una región es el vehículo (en el caso de una forma tradicional de dosificación) o dispositivo (en el caso de un sistema transdérmico) Un dispositivo transdérmico puede contener su propia barrera limitante de la velocidad o simplemente las características difusionales son tales que el transporte a través del vehículo o dispositivo son más bajas que a través de la piel. Una segunda localización posible (como se ha mencionado antes) del paso limitante de la velocidad es el estrato córneo. La porción viable de la epidermis y la dermis son usualmente consideradas en conjunto como la tercera región de control de permeación debido a que ambas son esencialmente de naturaleza acuosa (57)

La velocidad de permeación, dQ/dt , a través de las diferentes capas de la piel puede ser expresada en forma matemática como:

$$dQ/dt = P_s (C_d - C_r) \quad (12)$$

donde C_d y C_r son las concentraciones del penetrante en la fase donadora (concentración de fármaco sobre la superficie del estrato córneo) y en la fase receptora (circulación sistémica), respectivamente, y P_s es el coeficiente de permeabilidad total en los tejidos de la piel para la molécula penetrante y es definida por:

$$P_s = K_{ss} D_{ss} / h_s \quad (13)$$

donde K_{ss} es el coeficiente de partición de la molécula penetrante para la partición de un sistema transdérmico de liberación de fármaco al estrato córneo; D_{ss} es la difusividad aparente en estado pseudoestable a través de las capas de la piel; y h_s es el grosor total de los tejidos de la piel para la penetración. El coeficiente de permeabilidad (P_s) para un penetrante puede ser considerado como un valor constante, si los términos K_{ss} , D_{ss} y h_s en la ecuación (13) permanecen constantes bajo ciertas condiciones.

El análisis de la ecuación (12) sugiere que para obtener una velocidad constante de permeación de fármaco, se requiere mantener una condición en la cual la concentración de fármaco en la superficie del estrato córneo (C_d) consistente y esencialmente sea mayor que la concentración en el cuerpo (C_r), por lo que $C_d \gg C_r$; bajo tal condición, la ecuación (12) puede ser reducida a:

$$dQ/dt = P_s C_d \quad (14)$$

y la velocidad de permeación en piel (dQ/dt) sería constante, si la magnitud de C_d permanece aproximadamente constante a través del curso de permeación en piel. Para mantener C_d en un nivel constante, es necesario hacer que el fármaco sea liberado a una velocidad (R_d) que sea constante o siempre mayor que la velocidad de absorción en piel (R_a) por lo que $R_d \gg R_a$. Haciendo R_d mayor que R_a , la concentración de fármaco en la superficie de la piel (C_d) es mantenido a un nivel igual o mayor que la solubilidad de equilibrio (o saturación) en el estrato córneo (C^e_s) por lo que $C_d > C^e_s$; y una velocidad máxima de permeación en piel ($(dQ/dt)_m$), como se expresa en la ecuación (15), será obtenida:

$$(dQ/dt)_m = P_s C^e_s \quad (15)$$

Aparentemente, la magnitud de $(dQ/dt)_m$ es determinado por el coeficiente de permeabilidad (P_s) de la piel al fármaco y la solubilidad de equilibrio del fármaco en el estrato córneo (C^e_s) y se tendría una gráfica similar a la siguiente:

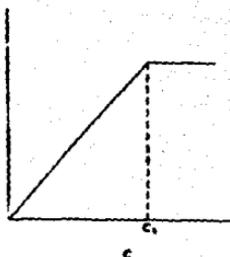


FIGURA No. 8 GRAFICA TEORICA DEL FLUJO DE PERMEACION DE FARMACO A TRAVES DE LA PIEL (J) CONTRA LA CONCENTRACION DE FARMACO EN LOS FLUIDOS SOBRE LA PIEL (C). C_s - representa la concentración de saturación.

Recientemente, Tojo (61) desarrolló su modelo de bloques al azar para la permeación de fármacos a través del estrato córneo el cual predice el efecto de la configuración física y la composición química de esta barrera sobre la permeabilidad de fármacos en piel.

SISTEMAS TRANSDERMICOS DE LIBERACION DE FARMACOS**3.1 Antecedentes**

El potencial de uso de la piel como puerta de entrada de fármacos ha sido reconocida por muchos años lo cual es evidenciado por el desarrollo de "parches" medicados. Por definición, el parche es un sistema de liberación de fármaco diseñado para la aplicación externa, los cuales son fabricados con materiales adhesivos naturales y con un balance apropiado de fuerzas cohesivas y éste a su vez unido a un soporte. Este balance apropiado también provee una buena unión a la piel. (fig. 9).



FIGURA No. 9 PARCHA MEDICADO CON HIERBAS MEDICINALES.

Históricamente, el parche medicado puede ser visto como la primer idea humana de desarrollo de un sistema transdérmico de liberación de fármaco.

El uso de "parches" medicados puede remontarse cientos de años atrás en la antigua China. Las primeras generaciones de parches medicados tienden a contener múltiples ingredientes de hierbas medicinales y son indicados para acción localizada en los tejidos directamente debajo del sitio de aplicación los cuales aún están comercialmente disponibles.

También en el Japón existen con el nombre de cataplasmas (un ejemplo es el salonplas). Aunque se formulan con múltiples ingredientes (hasta 6 agentes terapéuticos), la formulación ha sido mejorada y ahora contiene los fármacos purificados.

Los parches medicados también han existido desde hace varias décadas en la medicina occidental. En los Estados Unidos se han listado 3 parches medicados en los compendios oficiales desde hace casi 40 años. (62,63):

- 1) Parche de belladona
- 2) Parche mustard (con alil isotiocianato)
- 3) Parche de ácido salicílico.

3.2 Definición

En términos generales un sistema transdérmico puede ser definido como un reservorio de uno o más fármacos, el cual es fabricado con uno ó varios polímeros y está diseñado para la administración local o sistémica.

3.3 Ventajas y desventajas.

Entre las ventajas de los sistemas transdérmicos se incluyen:

- Evita los riesgos e inconveniencias de la terapia intravenosa.
- Permite el uso de agentes farmacológicamente activos con vidas medias biológicamente cortas.
- Evita la variación en la absorción y metabolismo algunas veces asociado con la terapia oral.
- Permite el uso de menores dosis diarias de fármaco, debido a la liberación prolongada del mismo en el requerimiento terapéutico necesario.
- Provee un régimen simplificado de dosificación.
- Permite una rápida terminación de la terapia retirando el sistema de la superficie de la piel.
- Disminuye la posibilidad de dosis bajas o sobredosis, debido al reducido metabolismo en hígado y continua absorción de fármaco.

Sin embargo, la ruta transdérmica no es apropiada para fármacos que irritan o sensibilizan la piel y están restringidos, por el área superficial del sistema de liberación, a fármacos potentes que requieren ser administrados sobre una base crónica. Por otro lado, estos sistemas pueden tener un tiempo de latencia (t_{lag}) significativo (hasta 2 - 6 hrs) antes que la circulación sistémica alcance un estado estable (o pseudoestable) debido a la lenta difusión del fármaco de la superficie de la piel a los vasos sanguíneos. Por tanto, la liberación transdérmica puede ser más deseable para tratamiento crónico que para agudo. (2,65)

Actualmente, para la aprobación de un nuevo sistema transdérmico, se debe cubrir de una serie de requerimientos reguladores que incluyen demostraciones de seguridad en términos de irritaciones locales y toxicidad sistémica, pruebas clínicas de eficacia, estudios de biodisponibilidad y farmacocinética y, en varios casos, estudios adicionales de metabolismo, entre otros. (64)

3.3 Propiedades del fármaco.

En el desarrollo de un sistema transdérmico, es deseable que el fármaco posea ciertas características (1,66) por lo que se deben considerar aspectos tales como:

- a) Propiedades farmacológicas
 - Farmacocinética
 - Farmacodinamia
 - Índice terapéutico y margen de seguridad
 - Potencia
- b) Propiedades fisicoquímicas
 - Estabilidad
 - Peso molecular (generalmente menor de 1000)
 - Punto de fusión (menor de 200° F)
 - Solubilidad
 - Solubilidad en agua y aceite mineral mayor que 1 mg/ml
 - pH entre 5 y 9 para una solución acuosa
- c) Propiedades biológicas
 - Vida media biológica corta
 - No alérgico
 - Metabolismo (que no se produzcan metabolitos tóxicos)
 - etc.

Si el fármaco es administrado tópicamente mediante un sistema de liberación de acción sostenida que libere las moléculas a una velocidad programada, y la velocidad de liberación del sistema transdérmico es significativamente

menor que la velocidad de absorción percutánea, entonces el proceso de liberación de fármaco jugará el papel de control del nivel sanguíneo de dicho fármaco. De esta manera, suponiendo que el fármaco es depositado a la superficie de la piel a través de un sistema de liberación de orden cero (fig 10), en estado estable será obtenido un nivel sanguíneo

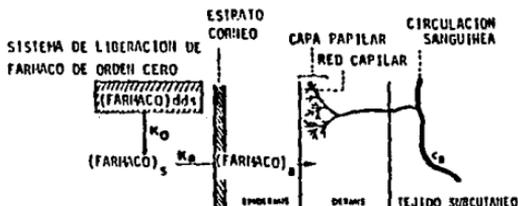


FIGURA No. 10 DIAGRAMA DE LIBERACION DE UN FARMACO A PARTIR DE UN SISTEMA TRANSDERMICO (LIBERACION DE ORDEN CERO) Y SU ABSORCION A TRAVES DE LA PIEL. K_0 representa la constante de liberación de orden cero y K_a la constante de absorción a través de la piel.

constante y será lineal en función de la velocidad de liberación de fármaco (K_0) e inversamente proporcional a la constante de velocidad de eliminación y al volumen de distribución (V_d)

Fase inicial:

$$C_B = \frac{K_0}{K_e V_d} (1 - \text{Exp}^{-K_e t}) \quad (16)$$

Fase en estado estable (o pseudoestable)

$$C_B = \frac{K_0}{K_e V_d} \quad (17)$$

La ecuación (17) indica que los niveles sanguíneos pueden ser controlados en un rango terapéutico deseado mediante la programación de la magnitud de K_0 del sistema de liberación (ya que K_e y V_d son propiedades farmacocinéticas intrínsecas del fármaco)

Por otro lado, si el fármaco es administrado mediante un sistema transdérmico que libere las moléculas con una constante de velocidad de primer orden (K_1), el nivel sanguíneo de fármaco estará descrito por la ecuación (18) (fig.no.11)

$$C_B = \frac{K_1 (\text{fármaco})_{\text{dds}}}{(K_1 - K_e) V_d} [\text{Exp}^{-K_e t} - \text{Exp}^{-K_1 t}] \quad (18)$$

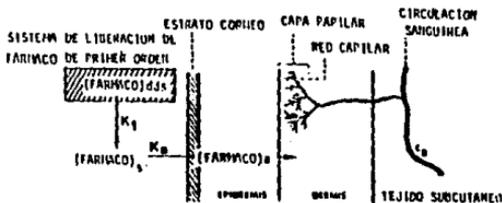


FIGURA No. 11 DIAGRAMA DE LIBERACION DE UN FARMACO A PARTIR DE UN SISTEMA TRANSDERMICO (LIBERACION DE PRIMER ORDEN) Y SU ABSORCION A TRAVES DE LA PIEL. K_1 representa la constante de liberación de primer orden y K_a la constante de absorción a través de la piel.

En este caso, la concentración de fármaco en la circulación sanguínea (C_B), dependerá de la dosis de carga del agente activo en el sistema de liberación, (fármaco)dds. Algún cambio en la dosis de carga afectará el nivel sanguíneo de fármaco.

Posteriormente, si el sistema transdérmico de liberación administra el fármaco a la superficie de la piel bajo un proceso controlado por difusión en matriz con un perfil de velocidad Q vs $t^{1/2}$ (o $K_{1/2}$) (fig 12), el nivel sanguíneo de fármaco será proporcional a la raíz cuadrada de la dosis de carga del agente terapéuticamente activo en el sistema de liberación, (fármaco) $^{1/2}$ dds (ecuación 19).

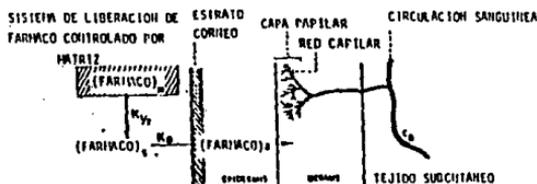


FIGURA No. 12 DIAGRAMA DE LIBERACION DE UN FARMACO A PARTIR DE UN SISTEMA TRANSDERMICO TIPO MATRIZ Y SU ABSORCION A TRAVES DE LA PIEL. $K_{1/2}$ representa la constante de liberación de un sistema tipo matriz y K_a la constante de absorción a través de la piel.

$$CB = \frac{K_{1/2}(\text{fármaco})^{1/2} \text{dds}}{(K_{1/2} - K_e) V_d} [\text{Exp}^{-K_e t} - \text{Exp}^{-K_{1/2} t}] \quad (19)$$

En ambos casos (figs. 12 y 13), los perfiles de concentración de fármaco en la circulación sanguínea serán dependientes de la magnitud relativa de la velocidad de liberación de fármaco (K_1 o $K_{1/2}$) y de la constante de eliminación para el fármaco (K_e) y así como su volumen de

distribución (Vd). La velocidad de liberación puede ser controlada en una magnitud la cual es substancialmente mayor que K_e . Bajo esta condición, las ecuaciones (18) y (19) pueden simplificarse.

TECNOLOGIA DE SISTEMAS TRANSDERMICOS

En los últimos años se han desarrollado exitosamente 4 sistemas diferentes de acuerdo a su base tecnológica:

a) Sistemas transdérmicos controlados por permeación en membrana.

En este sistema, el reservorio de fármaco es englobado entre una lámina plástica-metálica y una membrana polimérica que controla la velocidad de liberación. Las moléculas de fármaco son liberadas sólo a través de dicha membrana. El compartimiento reservorio puede formarse con las partículas sólidas de fármaco en forma pura; dispersando el fármaco homogéneamente en una matriz polimérica sólida (por ejemplo adhesivo de poliisobutileno), suspendiendo el fármaco en un medio viscoso no filtrable (por ejemplo silicón fluido) para formar una suspensión similar a una pasta, o disolviéndolo en un solvente liberable (por ejemplo alcohol alquílico) para formar una solución clara. La membrana que controla la velocidad de liberación puede ser una membrana polimérica microporosa o no porosa, por ej el copolímero de etileno y acetato de vinilo, con una permeabilidad específica al fármaco. Sobre la superficie externa de esta membrana , una capa delgada de un polímero adhesivo sensible a la presión, hipoalergénico y compatible con el fármaco (por ejemplo adhesivo de poliisobutileno o silicón) para proveer íntimo contacto del sistema con piel. (fig 13).

La velocidad de liberación de este sistema puede ser variada cambiando la composición del reservorio de fármaco, el coeficiente de permeabilidad y/o el grosor de la membrana que controla la velocidad. Algunos ejemplos son el transderm-Nitro^R (2,44,66,67,114,115) para la medicación una vez al día de angina pectoris; el transderm-Scop^R (2,44,66,68) para la protección por 3 días de náusea inducida por movimiento; el Catapres-TTS^R (44,69,70,115) para la terapia semanal de hipertensión, Estraderm^R (44,71,115) para el tratamiento 2 veces por semana de síndromes postmenopáusicos.

En este tipo de sistemas, la velocidad intrínseca de liberación (dQ/dt) es teóricamente constante, y está definida como sigue=

$$dQ/dt = \frac{C_p}{1/P_m + 1/P_d} \quad (20)$$

donde:

C_p = Concentración de fármaco en el reservorio

P_m = Coeficiente de permeabilidad en la membrana de control de la velocidad
 P_d = Coeficiente de permeabilidad de la capa hidrodinámica de difusión existente en la superficie de la membrana.

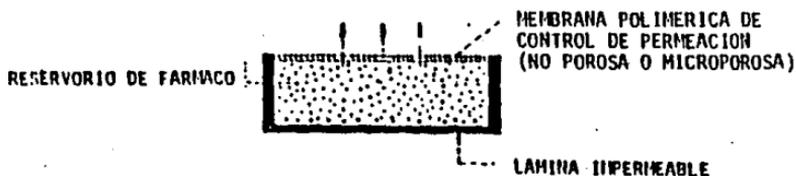


FIGURA No. 13 · SISTEMA TRANSDERMICO TIPO PERMEACION EN MEMBRANA

Los coeficientes de permeabilidad P_m y P_d son definidos como:

$$P_m = \frac{K_m / r D_m}{h_m} \quad (21)$$

$$P_d = \frac{K_a / n D_d}{h_d} \quad (22)$$

Donde

K_m/r = Coeficiente de partición interfacial de las moléculas de fármaco del reservorio a la membrana

K_a/m = Coeficiente de partición para la partición interfacial de las moléculas de fármaco de la membrana a la capa acuosa de difusión.

D_m = Coeficiente de difusión en la membrana de control de la velocidad.

D_d = Coeficiente de difusión en la capa acuosa de difusión.

h_m = grosor de la membrana de control de la velocidad.

h_d = grosor de la capa acuosa de difusión.

Una sustitución de las ecuaciones (21) y (22) para P_m y P_d en la ecuación (20), seguido de la integración de la ecuación resultante produce lo siguiente:

$$Q/t = \frac{K_m/r \cdot K_a/m \cdot D_m}{K_m/r \cdot D_m \cdot h_d + K_a/m \cdot D_d \cdot h_m} \cdot C_p \quad (23)$$

En el caso de una membrana microporosa, la porosidad y tortuosidad deben tomarse en consideración en el cálculo de los valores de D_m y D_d .

La ecuación (23) define la velocidad de liberación de fármaco en estado estable controlado por permeación en membrana.

b) Sistemas transdérmicos tipo dispersión en adhesivo.

En este tipo de sistemas, el reservorio de fármaco es formulado por dispersión directa del principio activo en un polímero adhesivo (por ejemplo poliisobutileno o poliacrilato) y entonces extendiendo el adhesivo medicado, usando un solvente o fundiendo con calor sobre una superficie plana de un soporte impermeable al fármaco para formar una sola capa ó múltiples capas de reservorio de fármaco. Los perfiles de liberación de fármaco de este tipo de sistemas no es constante al igual que se espera para un proceso controlado por matriz (fig.14).

Algunos ejemplos son el sistema transdérmico de liberación de nitrato de isosorbida (frandol-Tape) (59,115) y el Nitro-Dur^R (59,114,115) de liberación de nitroglicerina.



FIGURA No. 14 SISTEMA TRANSDERMICO TIPO DISPERSION EN ADHESIVO.

Para evitar los perfiles de liberación de fármaco no constantes, este tipo de sistemas pueden ser modificados para tener una carga de fármaco variada en una forma incrementada para formar un gradiente de reservorios de fármaco a través de multiláminas de adhesivo (fig.15)

La velocidad de liberación de fármaco a través de este tipo de sistemas puede ser expresada por:

$$dq/dt = \frac{K_a/r D_a}{h_a(t)} A(h_a) \quad (24)$$

En esta ecuación, el grosor de la capa de adhesivo para que las moléculas difundan, va aumentando con el tiempo ($h_a(t)$). Para compensar este aumento en el camino difusional

con el tiempo como resultado de una depleción de fármaco por la liberación, el nivel de carga también es aumentado proporcionalmente ($A(ha)$). Así, teóricamente se produce un perfil constante liberación. Los términos Ka/r y Da son el coeficiente de partición de las moléculas de fármaco de la membrana a la capa acuosa de difusión y el coeficiente de difusión del fármaco en el adhesivo

SISTEMAS TRANSDERMICOS DE LIBERACION DE
FARMACO CONTROLADOS POR GRADIENTE DE RESERVORIOS

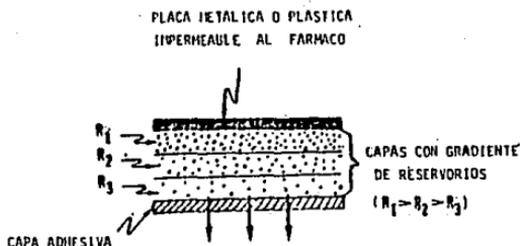


FIGURA No. 15 SISTEMA TRANSDERMICO TIPO DISPERSION
EN ADHESIVO CONTROLADO POR GRADIENTE DE RESERVORIOS.

Un ejemplo de estos sistemas es el Deponit^R de liberación de nitroglicerina.

c) Sistemas transdérmicos controlados por difusión en matriz.

En este método, el reservorio es formado por dispersión homogénea del fármaco sólido en una matriz lipofílica o hidrofílica y el polímero medicado es entonces moldeado en discos con un área superficial definida y un grosor controlado. El disco polimérico conteniendo el reservorio de fármaco entonces montado sobre una base oclusiva en un compartimiento fabricado de un soporte plástico impermeable al fármaco. (fig.16).

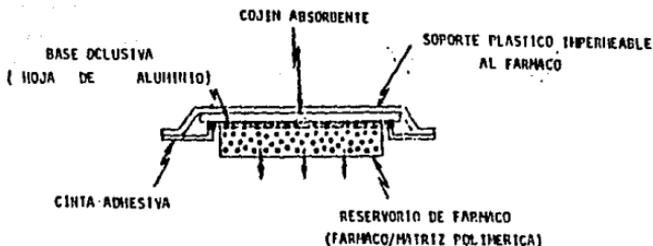


FIGURA No. 16 SISTEMA TRANSDERMICO TIPO MATRIZ.

En lugar de aplicar un polímero adhesivo directamente sobre la superficie del disco medicado, como en los anteriores sistemas mencionados, en este caso se utiliza una cinta alrededor de dicho disco.

La velocidad de liberación instantánea de fármaco a partir de este sistema es definida por:

$$dQ/dt = (ACpDp/2t)^{1/2} \quad (25)$$

Donde:

A = Dosis inicial de carga de fármaco dispersado en la matriz.

Cp = Solubilidad del fármaco en el polímero

Dp = Difusividad del fármaco en el polímero

En estado estable, se tiene un perfil de liberación de fármaco Q vs $t^{1/2}$ definido por:

$$Q/t^{1/2} = [(2A-Cp) Cp Dp]^{1/2} \quad (26)$$

Este tipo de sistemas son ejemplificados por el Nitro-Dur^R (2,56,114) y el sistema NTS (56) para el tratamiento una vez al día de angina pectoris, además de las películas transdérmicas de efedrina (72) e indometacina (73) para el tratamiento de asma y reumatitis (antiinflamatorio), respectivamente.

d) Sistemas transdérmicos controlados por disolución de microreservorios.

Estos sistemas son considerados como híbridos de los sistemas controlados por membrana y por matriz. El reservorio es formado suspendiendo primero el fármaco sólido en una solución acuosa de un polímero soluble en agua, tal como el polietilenglicol, y entonces dispersando homogéneamente esta solución en un polímero lipofílico con fuerte agitación para formar miles de microreservorios no filtrables. Esta dispersión termodinámicamente inestable, es rápidamente estabilizada por un "entrecruzamiento" inmediato de las cadenas poliméricas "in-situ", que produce un disco polimérico medicado con una superficie constante y grosor determinado. Un sistema de liberación transdérmica de fármaco se forma colocando el disco medicado al centro de un cojin adhesivo. (fig.17).

La velocidad de liberación de fármaco a partir de estos sistemas está dado por:

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{DpDs \alpha' Kp}{Dp d + Ds \alpha' Kp} \left[\beta Sp - D_1 S_1 (1 - \beta) \left(\frac{1}{K_1} - \frac{1}{K_m} \right) \right] \quad (27)$$

Donde:

$$\alpha = \beta' / \beta$$

β ' = Relación de la concentración de fármaco del seno de la solución de elución sobre la solubilidad en el mismo medio

β ' = Relación de la concentración en la orilla externa de la membrana polimérica de recubrimiento sobre su solubilidad en la misma composición.

K_1 , K_m y K_p = Coeficientes de partición del fármaco del compartimiento líquido a la matriz polimérica, de la matriz polimérica a la membrana polimérica de recubrimiento, y de la membrana polimérica de recubrimiento a la solución de elución (o piel), respectivamente.

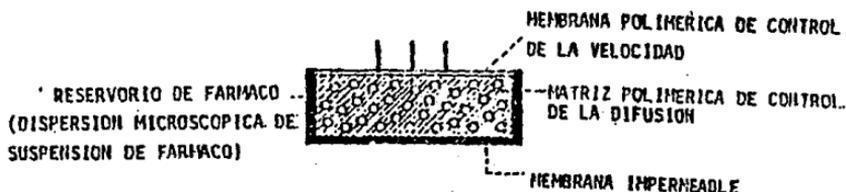


FIGURA No. 17. SISTEMA TRANSDERMICO CONTROLADO POR DISOLUCION DE MICRO-RESERVORIOS

D_l , D_p y D_s = Difusividades del fármaco en el compartimiento líquido, membrana polimérica de recubrimiento y solución de elución (ó piel), respectivamente.

δ_l , δ_p y δ_d = Grosor de la capa líquida alrededor de las partículas, de la membrana polimérica de recubrimiento, y de la capa hidrodinámica de difusión, respectivamente.

β = Relación de concentración en la orilla interna de la barrera interfacial sobre la solubilidad del fármaco en la matriz polimérica.

La liberación de fármaco a partir de este tipo, de sistemas puede ser un proceso controlado por matriz o por partición, dependiendo de la magnitud relativa de S_l y S_p . Por tanto, resultan perfiles de liberación Q vs t o Q vs $t^{1/2}$

Un ejemplo de estos sistemas lo constituye el Nitro-Disc^R que libera nitroglicerina para el tratamiento una vez al día de angina pectoris (2,56,65) además de sistemas transdérmicos fabricados con elastómeros de silicón (74 - 77).

Con este tipo de sistemas se aprovechan las ventajas de los sistemas controlados por permeación en membrana y minimiza sus desventajas tales como la posible salida de la dosis total de fármaco por un rompimiento de la membrana de control de la velocidad de liberación.

TRATAMIENTO DEL DOLOR, PROPIEDADES DE LA XILOCAINA Y POLIMEROS UTILIZADOS

a) Tratamiento farmacológico del dolor.

El dolor esporádico, transitorio, es parte de la vida diaria, y a menudo se inicia con un movimiento súbito o ansiedad. Sólo cuando éste dolor se convierte en una característica prominente o interfiere con el desempeño cotidiano, entonces se debe buscar atención médica. De igual modo, la presencia de una enfermedad crónica debilitante como artritis, en ocasiones no le permite al paciente estar libre de cierto grado de incomodidad.

A diferencia del dolor agudo, que puede ser una señal de advertencia del inminente daño fisiológico, el dolor crónico tiene una función biológica de utilidad mínima. De hecho, su presencia restringe en forma notable las actividades productivas y a menudo se acompaña de alteraciones fisiológicas y psicológicas considerables. Los padecimientos más comunes causantes quizás de la mayoría de los síndromes dolorosos crónicos son lumbalgia, cefalea, artritis, etc. Aunque la mayoría de la información relativa a su epidemiología es anecdótica, algunas cifras disponibles ayudan a definir la magnitud del problema.

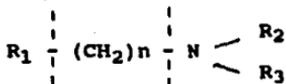
Es frecuente que el tratamiento esté dirigido hacia la interrupción de las vías del dolor mediante bloqueos nerviosos o distintos fármacos anestésicos (78).

Los anestésicos locales son fármacos que bloquean la conducción en el tejido nervioso cuando se aplican en concentraciones adecuadas. Muchos compuestos poseen esta propiedad, pero algunas veces originan lesión permanente en nervios o son demasiado tóxicos después de su absorción en todo el organismo a partir del sitio de administración. En el caso de los anestésicos locales de utilidad clínica el bloqueo es totalmente reversible, no hay lesión funcional del nervio ni efectos sistémicos graves.

El anestésico local ideal no debe irritar los tejidos ni producir lesión permanente; poco tóxico; eficaz en forma local o inyectado; breve período de latencia antes de manifestar sus efectos; y una duración de acción suficiente; esterilizable sin sufrir deterioro e hidrosoluble.

Los anestésicos locales útiles, tienen estructura química similar y constan de un grupo aromático lipófilo, una cadena intermedia y un grupo amino hidrofílico.

La fórmula general de los anestésicos locales es la siguiente:



El grupo amino siempre es de tipo secundario o terciario. El enlace entre el grupo aromático y el intermedio es una ligadura de éster $CO - O CH_2$, como en el caso de la procaina o un enlace amida, $NH - CO CH_2$ como en la lidocaína (xilocaína).

Después de la aplicación de un anestésico local surge un aumento en el umbral para estimulación eléctrica, lentificación de propagación de impulso, disminución en el ritmo de potencial de acción y bloqueo final y completo de la conducción (79).

b) Propiedades físicas y químicas de la lidocaína

Clorhidrato de dietilamino -2,6 - dimetilacetanilida; xilocaína; duncaína. Es el anestésico local más común en la actualidad. Muy estable, no se descompone por ebullición, ácidos o álcalis. Sus efectos sobrevienen más rápidamente que los de la procaina y duran más. Parece extenderse sobre un campo más amplio que volúmenes iguales de otros fármacos anestésicos. El pKa es de 7.86. No exhibe gran toxicidad, pero pueden presentarse síntomas cardiovasculares y del sistema nervioso central de intoxicación. Como en el caso de la procaina, el metabolismo de la lidocaína puede originar metahemoglobina. Es rara la cianosis. No es un vasodilatador ni obstaculiza la acción vasoconstrictora de la adrenalina. Tiene un efecto cerebral, con producción de somnolencia y amnesia (80,82-85).

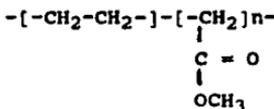
Parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos (81)

Disponibilidad oral (%): 35 +/- 11
 Excreción urinaria (%): 2 +/- 1
 Unión a proteínas plasmáticas (%): 51 +/- 8
 Depuración (ml/min/70Kg): 640 +/- 170
 Volumen de distribución (lt/70Kg): 77 +/- 28
 Vida media (hr): 1.8 +/- 0.4
 Concentraciones tóxicas: >6 ug/ml

Se metaboliza; en ello intervienen amidasas de microsomas hepáticos, el principal metabolito es el ácido dietilaminoacético y se excreta a través de los riñones.

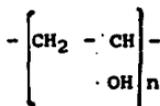
c) Propiedades de polimeros utilizados

Uno de los polimeros utilizados en la fabricación de sistemas transdérmicos tipo matriz es el copolímero de acetato de vinilo y etileno (EVA) (113) el cual es usado en la fabricación de un sistema transdérmico por permeación en membrana de nitroglicerina (Transderm-Nitro^R) y en matrices de levonorgestrel (112). La estructura química de este polímero es la siguiente:

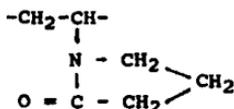


Los copolímeros de acetato de vinilo y etileno son preparados por copolimerización en emulsión de etileno y acetato de vinilo. La variación en la relación molar de uno de los dos monómeros puede controlar la hidrofiliidad del compuesto. Comercialmente, este copolímero puede obtenerse con diferente contenido de acetato de vinilo en su estructura (ver tabla no. 1) así como en pesos moleculares variados.

Por otra parte, Keith y Wallace (86-88) reportaron la preparación de sistemas transdérmicos tipo matriz utilizando alcohol polivinílico (PVA) y polivinilpirrolidona (PVP). La estructura química de estos compuestos es la siguiente:



PVA



PVP

Aunque ambos polimeros son altamente solubles en agua, la solubilidad de la mezcla se ve fuertemente reducida debido a la compartición de hidrógeno entre el PVA (donador de hidrógeno) y el PVP (aceptor de hidrógeno) (89). Esta mezcla de polimeros se ha utilizado para construir matrices de efedrina (72,86), indometacina (73), clonidina (87), terbutalina (88), y el sistema Nitro-Dur de nitroglicerina de Key Pharmaceuticals. En las tablas no. 1 y no. 2 aparecen las especificaciones para los grados comerciales de PVA y EVA.

TABLA no 1

Especificaciones del fabricante (Dupont) para los EVA utilizados

GRADO COMERCIAL	DENS A 23°C (g/cm ³)	FZA DE TENSION (MPa)	%ELONGACION AL ROMPIMIENTO	TENSION ELASTICA (MPa)	% ACETATO VINILO
ELVAX 40-W	0.965	4.8-6.2	1000-1300	3.0	40
ELVAX 150-W	0.957	6.9-8.3	900-1100	10.0	33
ELVAX 220-W	0.951	5.5	800-1000	16.0	28
ELVAX 250-W	0.951	11.0	800-1000	19.0	28
ELVAX 260	0.955	24.0	800-1000	26.0	28

TABLA No. 2

Especificaciones del fabricante (Dupont) para los EVA utilizados

DESIGNACION DE GRADO	VISCOSIDAD ^a	% DE HIDROLISIS	pH SOLUCION	VOLATILES % MAXIMO	CENIZA ^c % MAX.
Elvanol 51-05	5-6	87 - 89	5 - 7	5	0.7
Elvanol 52-22	21-26	87 - 89	5 - 7	5	0.7
Elvanol 50-42	44-50	87 - 89	5 - 7	5	0.7
Elvanol 90-50	13-15	99 - 99.8	5 - 7	5	1.0
Elvanol 71-30	26-32	99 - 99.8	5 - 7	5	1.0
Elvanol 75-15	13-15	98 - 99.8	5 - 7	5	1.0
Elvanol 85-82	25-31	99 - 99.8	5 - 7	5	1.0

a. Viscosidad en mPa (cP) de una solución acuosa al 4% a 20° C (68° F) determinada por el método de Hoesppler.

b. Porcentaje mol de hidrólisis de grupos acetato.

c. Base seca, calculada como % Na₂O.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La idea de la fabricación de un sistema transdérmico de lidocaína surge como una posibilidad de terapia para el tratamiento de procesos dolorosos locales de tipo crónico, principalmente.

OBJETIVOS

1. Determinar el tipo y concentración de polímero (s) para la liberación transdérmica de xilocaína.
2. Especificar el método tecnológico para la incorporación del polímero (s) con el principio activo.
3. Determinar la concentración de principio activo para una acción sostenida de 24 hrs.
4. Diseñar y caracterizar el método analítico para el sistema transdérmico.
5. Adecuar los perfiles de liberación in-vitro a modelos matemáticos adecuados.

PARTE EXPERIMENTAL**REACTIVOS**

Acido perclórico grado analítico
Acido acético grado analítico
Acetato mercurico
Cristal violeta
Clorhidrato de lidocaina USP
Cloruro de metileno
Agua destilada

POLIMEROS

Copolimero de acetato de vinilo y etileno (EVA)
(Proporcionados por Dupont)

Tipos: Elvax 40 w
Elvax 150
Elvax 220
Elvax 250
Elvax 260

Polivinilpirrolidona (PVP) K 29/32,USP.

Alcoholes polivinilicos (PVA) parcialmente hidrolizados
(Proporcionados por Dupont)

Tipos: Elvanol 51 - 05
Elvanol 52 - 22
Elvanol 50 - 42

Alcoholes polivinilicos (PVA) totalmente hidrolizados
(Proporcionados por Dupont)

Tipos: Elvanol 90 - 50
Elvanol 71 - 30
Elvanol 75 - 15
Elvanol 85 - 82

OTROS

Tween 20
Tween 60
Tween 80
Mirj 52
Arlacel 60
Arlacel 80
Span 60
Span 80
Polietilenglicol (PEG) 400
Polietilenglicol (PEG) 1500
Polietilenglicol (PEG) 4000
Polietilenglicol (PEG) 6000
Carbopol 940
Aceite mineral
Triacetina

APARATOS Y MATERIAL

2 Mantillas
2 Agitadores mecánicos tipo lightnin (modelo R2R1 - 60)
2 Reóstatos
Fototacómetro digital mod. 8221 Cole Palmer Inst.Co.
Espectrofotómetro Bausch & Lomb Spectronic 21
Ultravioleta/visible
2 celdas de cuarzo
2 termómetros
Balanza analítica Sauter
Agitador incubadora con ambiente controlado. New
Brunswick Scientific Co.
Picnómetro de vidrio
Parrillas
Material de vidrio suficiente.

ENSAYO DE PUREZA DE CLORHIDRATO DE LIDOCAINA

El ensayo de pureza de clorhidrato de lidocaína se realizó en la forma indicada en la USP (90) (valoración titulométrica con ácido perclórico en ácido acético utilizando como indicador el cristal violeta y acetato mercurico). El ensayo se realizó por triplicado.

CURVA ESTANDAR DE CLORHIDRATO DE LIDOCAINA

Para esto se realizó previamente un "barrido" espectrofotométrico en la región del ultravioleta usando una solución de clorhidrato de lidocaína en agua destilada en una concentración de 100 ug/ml. Se detectó un pico de máxima absorción a 262 nm lo cual concuerda con lo establecido en la literatura (91).

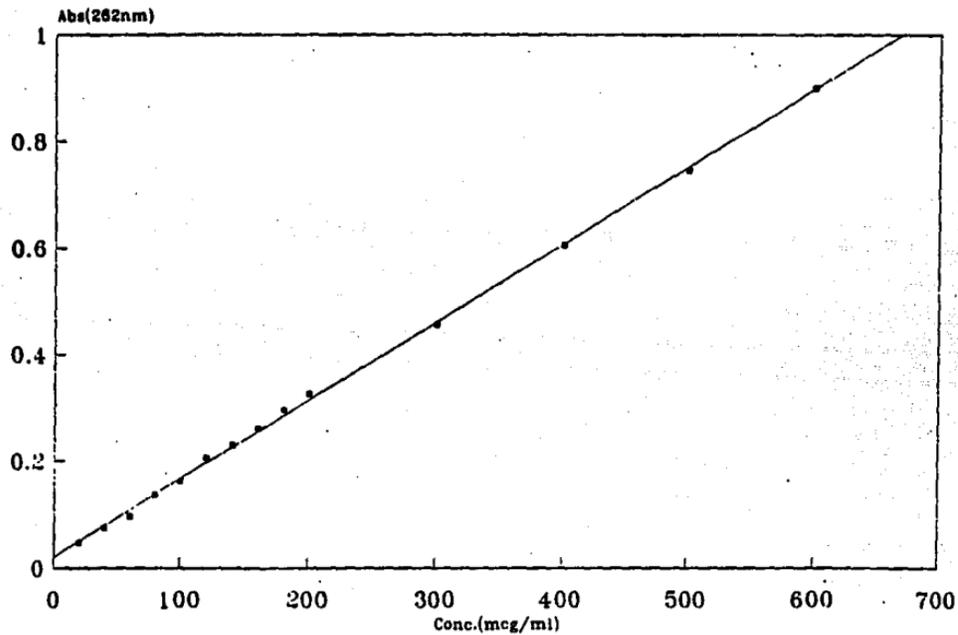
Posteriormente, se prepararon soluciones de clorhidrato de lidocaína en agua destilada en concentraciones que iban desde 20 ug/ml hasta 600 ug/ml de las cuales se obtuvieron las respectivas lecturas de absorbancia a 262 nm. Cada punto se determinó por triplicado.

En este intervalo de concentraciones se encontró una buena linealidad y por análisis de regresión se obtuvieron los siguientes parámetros:

$$\begin{aligned}r &= 0.999 \\r^2 &= 0.999 \\m &= 1.46 \times 10^{-3} \\b &= 0.0203\end{aligned}$$

Estadísticamente, las curvas construidas en diferentes ocasiones parten de cero y son paralelas entre sí ($\alpha = 0.05$) (ver gráfica no 1).

GRAFICA no.1
CURVA ESTANDAR DE CLORHIDRATO
DE LIDOCAINA



PREPARACION DE SISTEMAS TRANSDERMICOS

Debido a la facilidad relativa de fabricación desde el punto de vista tecnológico, se optó por diseñar sistemas transdérmicos de tipo matriz

Preparación de matrices de EVA

Inicialmente, se intentó construir matrices con copolímeros de acetato de vinilo y etileno (EVA).

Con el objeto de encontrar la concentración adecuada de polímero, se prepararon varias soluciones con diferentes concentraciones de EVA en cloruro de metileno. Esto se realizó adicionando los copolímeros en el solvente con agitación hasta una total homogeneización. 75 g de estas soluciones fueron agregadas a moldes de vidrio de 7.7 cm de diámetro y aproximadamente 3 cm de altura. Posteriormente se dejó evaporar el solvente a temperatura ambiente durante 1 día produciendo discos de 2 mm de grosor. La concentración de polímero con la cual se obtenían discos con propiedades mecánicas adecuadas fue del 6% (P/P).

Una vez elegida la concentración de polímero se procedió a formar discos poliméricos conteniendo el principio activo. Esto se realizó adicionando el clorhidrato de lidocaina (después de haber disuelto el polímero) y agitándolo hasta disolverlo. Y finalmente, se dejó evaporar el solvente.

Se prepararon discos poliméricos con cada tipo de EVA con que se contaba y se sometieron a una prueba de disolución previa (ver pruebas de liberación).

Puesto que en ese momento sólo interesaba saber si se tenía una buena liberación de fármaco a partir de dichos sistemas, se tomaron 4 muestras espaciadas (1, 4, 8 y 24 hrs) las cuales se analizaron espectrofotométricamente por lectura de absorbancia a 262 nm e interpolando los datos en la curva estándar de clorhidrato de lidocaina. (datos no reportados)

En el caso de los ELVAX 260, 250, 220 y 150, la cantidad de fármaco liberado después de 24 hrs fue extremadamente pequeña por lo que se decidió descartar tales polímeros.

La liberación de clorhidrato de lidocaina de la matriz construida con ELVAX 40w fue mayor que con los otros polímeros, pero aún resultó ser relativamente baja.

Para tratar de aumentar la liberación en estas matrices, se incorporó un 4° componente en 2 concentraciones (0.5% y 1.0%) y nuevamente se realizó una prueba de liberación (datos no reportados). Las sustancias que se probaron fueron las siguientes:

Agentes activos de superficie: Tween 20
 Tween 60
 Tween 80
 Mirj 52
 Arlacel 60
 Arlacel 80
 Span 60
 Span 80

Polietilenglicoles: 400
 1500
 4000
 6000

Aceite mineral
 Triacetina
 Polivinilpirrolidona
 Carbopol 940

Cuando se incorporaron agentes activos de superficie, en general, se logró un ligero aumento en la liberación de fármaco pero éste no fue muy significativo. Lo mismo ocurrió cuando se utilizaron polietilenglicoles, triacetina, y aceite mineral. No fue posible aumentar la concentración de estas sustancias debido a la pérdida de las propiedades mecánicas de la matriz (físicas).

Para el caso cuando se utilizó carbopol 940 o PVP, se consiguió un aumento considerable en la liberación pero se tuvo el inconveniente de que no se formaba una matriz uniforme.

Preparación de matrices de PVA + PVP

Las matrices poliméricas de PVA +PVP fueron preparadas de acuerdo al método propuesto por Keith y Wallace (72,73,92,93,94).

Una mezcla de 30 g de glicerina con 45 g de agua destilada fue calentada a 70 C. Posteriormente se agregaron 15 g de alcohol polivinílico y 8 g de polivinilpirrolidina, previamente mezclados. La adición se hizo lentamente y con agitación ligera para evitar lo más posible la incorporación de aire y entonces se elevó la temperatura a 90° C hasta una completa homogeneización. Finalmente se agregaron 7 g de clorhidrato de lidocaina también con agitación ligera. El semisólido obtenido fue extendido en moldes de vidrio (diámetro = 7.7 cm y altura aproximada de 3 cm) para formar discos de 2 mm de grosor. Los discos permanecieron en los moldes a temperatura ambiente durante 2 días y después fueron retirados y envueltos en hojas de aluminio hasta la prueba de disolución.

Al realizarse la prueba de liberación con los discos preparados con alcoholes polivinílicos parcialmente hidrolizados (Elvanol 51-05, Elvanol 52-22 y Elvanol 50-42) + polivinilpirrolidona, se observó una erosión gradual del sistema hasta una completa disolución en el medio de elución (agua destilada) Por lo anterior, se dejó de trabajar con este tipo de alcoholes..

Cuando se usaron matrices preparadas con alcoholes polivinílicos totalmente hidrolizados, no se observó erosión de las mismas al ponerse en contacto con el medio de elución, además de obtenerse una liberación adecuada.

Las matrices poliméricas preparadas con PVP + Elvanol 71-30 y PVP + Elvanol 85-82 presentaron el problema que solidificaban rápidamente, de difícil manejo y resultaba problemático obtener discos con un grosor homogéneo. Por lo anterior, se decidió trabajar únicamente con Elvanol 90-50 y Elvanol 75-15.

ENSAYO DE CLORHIDRATO DE LIDOCAINA EN LAS MATRICES DE PVP + PVA

El contenido total de clorhidrato de lidocaína en las matrices poliméricas fue determinado de la siguiente manera. Se disolvió una porción de la matriz (de aproximadamente 1 g) pesado exactamente, en 30 ml de agua destilada a 90° C. Esta solución fue aforada a 100 ml con agua destilada. Posteriormente se filtró una porción de este volumen del cual se tomaron 5 ml y se llevaron a 25 ml con agua destilada. La concentración de fármaco en la solución se determinó espectrofotométricamente por lectura de absorbancia a 262 nm. Se preparó un blanco de la misma manera pero utilizando un trozo de matriz de 1 g de peso la cual no contenía principio activo.

DETERMINACION DE LA SOLUBILIDAD DE CLORHIDRATO DE LIDOCAINA EN LAS MATRICES DE PVP + PVA (73)

Se comenzó por preparar una solución saturada de clorhidrato de lidocaína en agua destilada; pero debido a la alta viscosidad que presentaba la misma, resultaba muy problemática la filtración para la eliminación de los sólidos no disueltos. Por lo tanto, se preparó una solución de este fármaco en una concentración alta pero sin llegar a la saturación. La concentración de esta solución se determinó de la manera siguiente: se tomó 1 ml y se llevó a un volumen de 100 ml con agua destilada. De esta solución se tomaron 5 ml y se aforaron a 100 ml con agua destilada y se analizó espectrofotométricamente por lectura de absorbancia a 262 nm. Este ensayo se realizó por triplicado.

Un trozo de matriz polimérica (de aproximadamente 2 g) pesado exactamente la cual no contenía principio activo fue usada para determinar la solubilidad del clorhidrato de lidocaína en dicha matriz. Para este propósito se utilizaron matraces para yodo a los cuales se les agregó 25 ml de la misma solución de clorhidrato de lidocaína de concentración elevada (mencionado en el párrafo anterior) y el trozo de matriz sin fármaco. Posteriormente se taparon bien para evitar la evaporación del solvente y se colocaron en un agitador incubadora a 600 rpm y una temperatura constante de

37° C. Para cada tipo de matriz se realizó por triplicado y se incluyó un blanco el cual consistía de 25 ml de agua destilada y un trozo de matriz polimérica de 2 g de peso que no contenía principio activo. Los matraces permanecieron en esas condiciones por espacio de 5 días para lograr que se estableciera un equilibrio. Para verificar que no existiera una degradación del clorhidrato de lidocaina en esas condiciones durante ese tiempo, también se incluyó un matraz que contenía únicamente 25 ml de la solución de clorhidrato de lidocaina.

La concentración de las soluciones fue determinada de la misma manera que para la solución concentrada inicial. La cantidad de fármaco solubilizado en la matriz se obtuvo por diferencia de la concentración final y la concentración inicial.

La densidad de la matriz se determinó usando un picnómetro de vidrio y agua como medio de referencia a una temperatura de 37° C. La cantidad de fármaco solubilizado en la matriz polimérica, fue dividido por el peso de la misma y entonces multiplicado por su densidad para obtener así, la solubilidad del clorhidrato de lidocaina en la matriz (en mg/cm^3)

PRUEBAS DE LIBERACION DE CLORHIDRATO DE LIDOCAINA

Las pruebas de liberación de clorhidrato de lidocaina de los sistemas poliméricos preparados se realizó de la siguiente forma: se colocó un vaso de precipitado de 250 ml (diámetro = 6.5 cm) dentro de una mantilla, la cual se había llenado previamente con arena para lograr una transmisión uniforme del calor. La mantilla se conectó a un reóstato para mantener una temperatura constante de 37° C. Por otra parte, se construyeron propelas en forma de paletas usando espátulas delgadas de acero inoxidable a las cuales se les pegó un trozo de aluminio (ver fig. no 18). Estas propelas fueron colocadas en agitadores mecánicos tipo lightning. La velocidad angular de estos agitadores se ajustó a 120 rpm por medio de un fototacómetro digital.

Para realizar las pruebas de liberación previas, se usó una canastilla con una malla no 10 en el fondo en la cual se colocó la matriz. Se utilizaron 100 ml de agua destilada como medio de elución y la canastilla se introdujo en el vaso de tal manera que el disco polimérico estuviera en contacto con el líquido, únicamente por una de sus caras. El vaso fue tapado y sellado para evitar la evaporación del agua. La propela, al igual que la canastilla conteniendo la matriz, fueron introducidos por pequeños orificios de la parte superior antes de sellar el sistema.

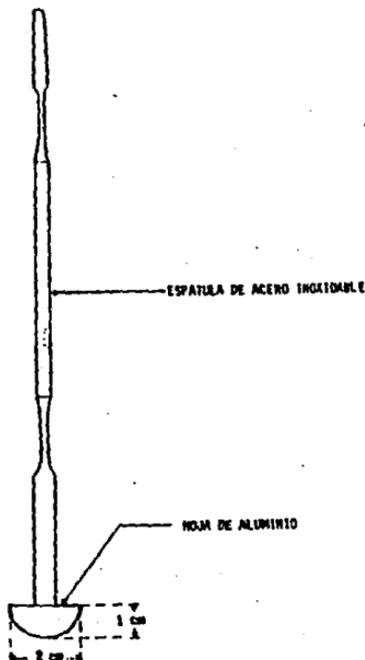


FIGURA NO. 18 DIAGRAMA DE LA PROPELA UTILIZADA EN LAS PRUEBAS DE LIBERACION

A intervalos predeterminados de tiempo (1,4,8 y 24 hrs) se tomaron muestras de 0.5 ml utilizando una jeringa con aguja de aproximadamente 9 cm de longitud. Las muestras fueron filtradas y después diluidas de 6 a 12 veces con agua destilada para ser analizadas espectrofotométricamente por lectura de absorbancia a 262 nm. La concentración de la solución fue obtenida interpolando las lecturas de absorbancia en la curva estándar de clorhidrato de lidocaína.

Para realizar las pruebas de liberación definitivas, se montó un aparato como el que se mencionó anteriormente solo que para conseguir un área de exposición más constante, se decidió cambiar la canastilla por un dispositivo hecho a base de ceras. Este dispositivo se construyó de la siguiente manera: una mezcla de cera de carnauba y alcohol estearílico (50:50) fue calentada a 65-68° C hasta la fusión completa de los componentes. Por otro lado, se cortaron discos poliméricos de 2.7 cm de diámetro (utilizando un "sacabocados") y ajustando a un peso constante de 3.01g y 2.7g para las matrices de PVP + Elvanol 90-50 y PVP + Elvanol 75-15, respectivamente. Estos discos fueron cubiertos con hojas de aluminio y colocados dentro de un tubo de vidrio (3.2 cm de diámetro) sin fondo sobre una superficie de acero inoxidable. Dentro del tubo y sobre el disco polimérico, se vació la mezcla de ceras hasta una altura aproximada de 4 cm y se introdujo una varilla de vidrio que serviría como soporte. Después de enfriar con hielo hasta solidificar las ceras, se sacó el sistema del tubo y se retiró la hoja de aluminio (ver figuras no 19 y 20)

Con el fin de obtener un perfil completo de liberación, la toma de muestra se realizó más continuamente (0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, y 24 hrs) además de utilizar únicamente 25 ml de medio de elución (agua destilada). También se construyó un blanco para cada tipo de matriz el cual consistía de un dispositivo construido con un disco que no contenía principio activo.

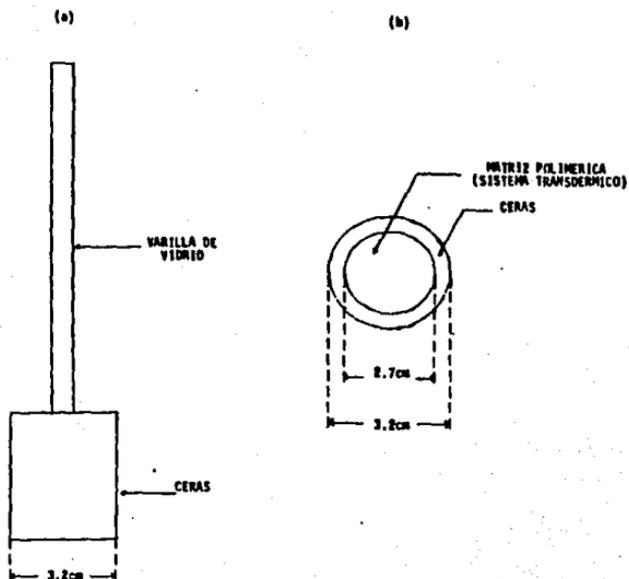
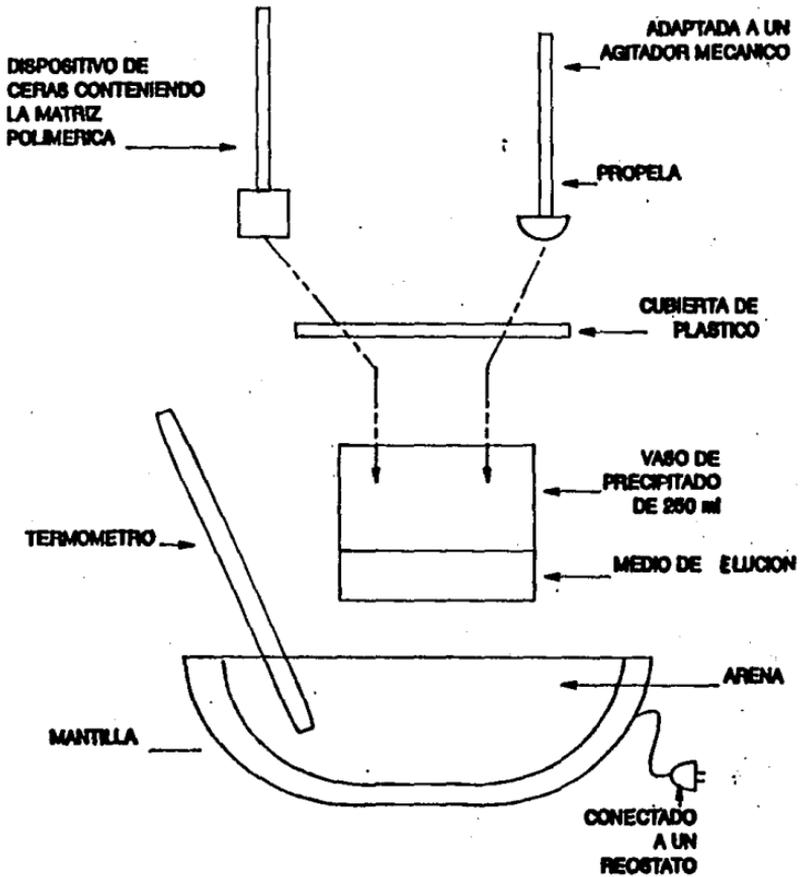


FIGURA No. 19 DIAGRAMA DEL DISPOSITIVO DE CERAS UTILIZADO EN LAS PRUEBAS DE LIBERACION. (a) Vista lateral (b) Vista transversal inferior.

DIAGRAMA DEL SISTEMA UTILIZADO EN LAS PRUEBAS DE LIBERACION DE FARMACO DE LAS MATRICES



RESULTADOS

ENSAYO DE PUREZA DE CLORHIDRATO DE LIDOCAINA

El ensayo de pureza de principio activo dió como resultado un 98.09% +/- 0.22%.

ENSAYO DE CLORHIDRATO DE LIDOCAINA DE LAS MATRICES DE PVP + PVA

En la tabla no. 3 y 4 se muestran los resultados del contenido de principio activo en las matrices fabricadas con PVP + PVA totalmente hidrolizado (Elvanol 90-50 y Elvanol 75-35, respectivamente).

TABLA no. 3

CONTENIDO DE LIDOCAINA*HCL EN LA
MATRIZ DE PVP + ELVANOL 75-15

No ensayo	Peso de la matriz (g)	Abs(262nm)	mg de clorhidrato de lidocaina/ g matriz
1	0.9983	0.246	72.24
2	1.0717	0.258	71.12
3	1.0018	0.239	69.60
blanco	1.0213	0.014	-

Contenido de fármaco en la matriz:

\bar{X} = 70.98 mg/g de matriz

S = 1.33 mg/g de matriz

TABLA no 4
 CONTENIDO DE LIDOCAINA*HCl EN LAS
 MATRIZ DE PVP + ELVANOL 90-50

No ensayo	Peso de la matriz (g)	Abs(262nm)	mg de clorhidrato de lidocaina/g matriz
1	1.0427	0.243	66.87
2	1.0248	0.223	61.37
3	0.9996	0.216	60.52
blanco	1.0312	0.018	-

Contenido de fármaco en la matriz:

\bar{X} = 62.92 mg/g de matriz

S = 3.45 mg/g de matriz

**DETERMINACION DE LA SOLUBILIDAD DE CLORHIDRATO DE LIDOCAINA
 EN LAS MATRICES DE PVP + PVA**

La concentración de clorhidrato de lidocaina en la solución preparada para esta determinación al igual que la cantidad de fármaco en 25 ml se encuentra reportada en la tabla no 5

TABLA no 5

DATOS INICIALES DE CONCENTRACION Y CANTIDAD EN 25 ml PARA LA SOLUCION DE CLORHIDRATO DE LIDOCAINA

No ensayo	Abs(262nm)	Conc(mg/ml)	Cantidad en 25 ml(mg)
1	0.305	388.25	9706.29
2	0.303	385.52	9637.95
3	0.302	384.15	9603.77

La cantidad promedio de clorhidrato de lidocaína es:

$$\bar{X} = 9649.33 \text{ mg}$$

$$S = 52.20 \text{ mg}$$

Después de someter la solución descrita en la tabla anterior a 37° C con agitación por espacio de 5 días, se obtuvieron los siguientes resultados:

TABLA no 6

DATOS DE CONCENTRACION Y CANTIDAD EN 25 ml PARA LA SOLUCION DE CLORHIDRATO DE LIDOCAINA (37° C CON AGITACION A 600 RPM, 5 DIAS)

No ensayo	Abs(262nm)	Conc(mg/ml)	Cantidad en 25 ml(mg)
1	0.302	384.15	9603.77
2	0.306	389.62	9740.47
3	0.304	386.89	9672.12

La cantidad promedio de clorhidrato de lidocaína en 25 ml es:

$$\bar{X} = 9672.12 \text{ mg}$$

$$S = 68.75 \text{ mg}$$

El análisis de las soluciones de clorhidrato de lidocaina que contenían las matrices de PVP + Elvanol 90-50 y PVP + Elvanol 75-15 después de 5 días a 37° C y 600 rpm produjo los datos reportados en las tablas no. 7 y no. 8.

Se observó una disminución en la cantidad de fármaco en la solución debida a la solubilización de éste en la matriz.

TABLA no 7

CANTIDAD DE CLORHIDRATO DE LIDOCAINA SOLUBILIZADA EN LA
MATRIZ DE PVP + ELVANOL 90-50

No. ensayo	Peso de la matriz (g)	Abs(262nm)	Fármaco en 25 ml(g)	Fármaco solubilizado(mg/g de matriz)
1	4.0438	0.296	9364.53	73.24
2	4.9510	0.294	9296.19	73.63
3	4.6263	0.295	9330.37	71.41
blanco	4.0440	0.001	-	
				- X=72.76 S= 1.19

TABLA no 8

CANTIDAD DE CLORHIDRATO DE LIDOCAINA SOLUBILIZADA EN LA
MATRIZ DE PVP + ELVANOL 75-15

No. ensayo	Peso de la matriz (g)	Abs(262nm)	Fármaco en 25 ml(mg)	Fármaco solubilizado (mg/g de matriz)
1	4.5050	0.295	9296.19	78.39
2	4.0233	0.297	9364.55	70.78
3	4.3061	0.296	9330.37	74.07
blanco	4.3000	0.002	-	-
				$\bar{X} = 76.73$
				$S = 7.64$

DENSIDAD DE LAS MATRICES DE PVP + PVA A 37° C

Densidad de la matriz de PVP + Elvanol 75-15 a 37°C

- a) Peso del picnómetro + agua = 61.5609 g
 b) Peso de la matriz 0.9520 g
 c) Peso del picnómetro + matriz + agua = 61.7133 g

Peso de la matriz en agua (X) = c - a

$$= 61.7133g - 61.5609g = 0.1524g$$

$$\begin{aligned} \text{Peso de agua desplazada} &= b - X \\ &= 0.9520\text{g} - 0.1524\text{g} = 0.7996\text{g} \end{aligned}$$

$$\text{Gravedad específica} = \frac{0.9520\text{ g}}{0.7996\text{ g}} = 1.1906$$

Considerando la densidad del agua a 37°C = 0.9934 g/cm³
(ref. 110)

Por tanto, la densidad de la matriz es de 1.1827 g/cm³

densidad de la matriz de FVP + Etanol 90-50 a 37°C

- a) Peso del picnómetro = 61.5609 g
- b) Peso de la matriz = 0.7773 g
- c) Peso del picnómetro + matriz + agua = 61.7082 g

$$\begin{aligned} \text{Peso de la matriz en agua (X)} &= c - a \\ &= 61.7082\text{g} - 61.5609\text{g} = 0.1473\text{g} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Peso de agua desplazada} &= b - X \\ &= 0.7773\text{g} - 0.1473\text{g} = 0.6300\text{g} \end{aligned}$$

$$\text{Gravedad específica} = \frac{0.7773\text{ g}}{0.6300\text{ g}} = 1.23381$$

Considerando la densidad del agua a 37°C = 0.9934 g/cm³
(ref. 110)

Por tanto, la densidad de la matriz es de 1.2256 g/cm³

Solubilidad de clorhidrato de lidocaína en las matrices de
PVP + PVA a 37° C

Cp = Fármaco solubilizado en la matriz (dens. de la matriz)
Peso en gramos de la matriz

Matriz de PVP + Etanol 75-15

Cp = 76.73 mg lidocaína HCl (1.1827 g matriz/cm³ matriz)
1 g de matriz

Cp = 90.75 mg clorhidrato de lidocaína/cm³ de matriz

Matriz de PVP + Etanol 90-50

Cp = 72.76 mg lidocaína HCl (1.2256 g matriz/cm³ matriz)
1 g de matriz

Cp = 89.18 mg clorhidrato de lidocaína/cm³ de matriz

LIBERACION DE FARMACO DE LAS MATRICES DE PVP + PVA

Los datos de absorbancia de las pruebas de liberación efectuadas, se encuentran reportados en las tablas no. 9 y 10

TABLA no 9

DATOS DE ABSORBANCIA PARA LAS PRUEBAS DE LIBERACION EFECTUADAS A LAS MATRICES DE PVP
+ELVANOL 90-50

TIEMPO (hr)	VOLUMEN ADICIONADO DE AGUA DEST. (ml)	ABSORBANCIA (262nm)				
		1*	2*	3*	4*	5*
0.25	3	0.205	0.200	0.189	0.181	0.191
0.5	3	0.267	0.238	0.246	0.233	0.240
1.0	3	0.326	0.320	0.314	0.320	0.322
2.0	3	0.447	0.447	0.454	0.450	0.464
3.0	3	0.475	0.485	0.480	0.486	0.499
4.0	3	0.515	0.543	0.520	0.544	0.565
6.0	3	0.668	0.676	0.680	0.668	0.659
8.0	3	0.738	0.796	0.738	0.760	0.764
12.0	3	0.936	0.940	0.951	0.929	0.868
16.0	6	0.559	0.569	0.571	0.600	0.598
24.0	6	0.685	0.712	0.685	0.695	0.678

TABLA no.10

DATOS DE ABSORBANCIA PARA LAS PRUEBAS DE LIBERACION EFECTUADAS A LAS MATRICES DE PVP + ELVANOL 75-15

TIEMPO (hr)	VOLUMEN ADICIONADO DE AGUA DEST. (ml)	ABSORBANCIA(262nm)				
		1°	2°	3°	4°	5°
0.25	3	0.114	0.110	0.097	0.112	0.105
0.5	3	0.157	0.146	0.137	0.143	0.140
1.0	3	0.217	0.215	0.211	0.208	0.209
2.0	3	0.284	0.325	0.314	0.311	0.292
3.0	3	0.391	0.395	0.367	0.360	0.390
4.0	3	0.427	0.403	0.404	0.416	0.410
6.0	3	0.540	0.537	0.514	0.489	0.520
8.0	3	0.624	0.629	0.577	0.580	0.613
12.0	3	0.738	0.727	0.738	0.707	0.722
16.0	3	0.818	0.852	0.812	0.756	0.830
24.0	6	0.485	0.491	0.580	0.596	0.563

TABLA no 11

CANTIDADES LIBERADAS ACUMULADAS DE FARMACO PARA LAS PRUEBAS DE LIBERACION EN MATRICES DE PVP + ELVANOL 90-50

TIEMPO (hr)	CANTIDAD LIBERADA ACUMULADA (mg)						desv. estándar
	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	promedio	
0.25	22.01	21.41	20.10	19.14	20.34	20.60	1.13
0.50	29.43	25.96	26.91	25.36	26.20	26.77	1.59
1.0	36.48	35.77	35.05	35.77	36.01	35.82	0.52
2.0	50.96	50.96	51.79	51.32	52.99	51.60	0.85
3.0	54.31	55.50	54.90	55.62	57.18	55.50	1.07
4.0	59.09	62.44	59.69	62.56	65.07	61.77	2.42
6.0	77.39	78.35	78.83	77.39	76.31	77.65	0.98
8.0	85.76	92.70	85.76	88.40	88.87	88.30	2.86
12.0	109.45	109.93	111.24	108.81	101.31	108.19	3.93
16.0	119.51	121.74	122.18	128.62	128.18	124.05	4.10
24.0	147.50	153.50	147.50	149.72	145.95	148.83	2.93

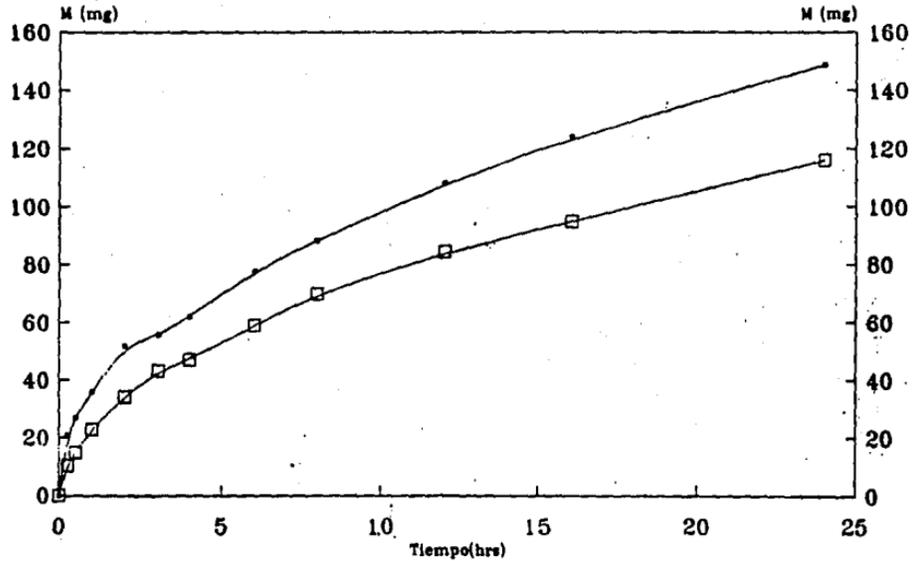
TABLA no. 12

CANTIDADES LIBERADAS ACUMULADAS DE FARMACO PARA LAS PRUEBAS DE LIBERACION EN MATRICES DE PVP + ELVANOL 75-15

TIEMPO (hr)	CANTIDAD LIBERADA ACUMULADA (mg)						desv. estándar
	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	Promedio	
0.25	11.13	10.65	9.09	10.89	10.05	10.36	0.82
0.5	16.27	14.95	13.88	14.59	14.24	14.79	0.92
1.0	23.44	23.21	22.73	22.37	22.49	22.85	0.46
2.0	31.46	36.36	35.05	34.69	32.42	34.00	2.01
3.0	44.26	44.74	41.39	40.55	44.14	43.02	1.91
4.0	48.56	45.69	45.81	47.25	46.53	46.77	1.18
6.0	62.08	61.72	58.97	55.98	59.69	58.69	2.46
8.0	72.13	72.73	66.51	66.87	70.81	69.81	2.93
12.0	85.76	84.45	85.76	82.06	83.85	84.38	1.54
16.0	95.33	99.40	94.62	87.92	96.77	94.81	4.26
24.0	103.08	104.41	124.18	127.73	120.40	115.96	11.46

GRAFICA no. 2

CANTIDAD LIBERADA ACUMULADA VS TIEMPO



—●— Elvanol 90-50 + PVP —□— Elvanol 75-15 + PVP

M = Cantidad liberada acumulada

para las matrices de PVP + Elvanol 90-50 y PVP + Elvanol 75-15, respectivamente. Así mismo, en las tablas 11 y 12 se reportan los datos de cantidades liberadas acumuladas de clorhidrato de lidocaina para las matrices de PVP + Elvanol 90-50 y PVP + Elvanol 75-15, respectivamente. Junto con estos datos, se incluyen los promedios respectivos a cada tiempo y su desviación estándar.

DISCUSION

La difusión de sustancias a través de los copolímeros de EVA parece estar en función de dos parámetros (contenido de acetato de vinilo y peso molecular). Para el fármaco utilizado, la liberación a partir de las matrices de EVA aumenta conforme se incrementa el contenido de acetato de vinilo y muy probablemente con la disminución del peso molecular promedio. Como ya se había mencionado, se consideró que este copolímero no resultó adecuado para la construcción de un sistema transdérmico de clorhidrato de lidocaína debido a la baja liberación obtenida aún con la incorporación de un cuarto componente.

Inicialmente, se fabricaron las matrices con alcoholes polivinílicos parcialmente hidrolizados (87-89% de hidrólisis). El inconveniente de estas matrices fue que al realizarle las pruebas de liberación, éstas sufrían una erosión hasta su completa disolución en el medio de elución en un lapso no mayor a 4 hrs.

Como se puede observar en la estructura del PVA (ver introducción), cada monómero de la molécula contiene un grupo funcional -OH el cual actúa como donador de hidrógenos al mezclarse con el PVP. Cuando se tiene un alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado, solo una parte de estos grupos funcionales se encuentra esterificada lo que ocasiona que la unión sea muy débil. Quizás por esta razón, estos polímeros se comportan como si se encontraran en forma aislada.

Cuando se utilizó PVA totalmente hidrolizado, no se tuvo el problema mencionado anteriormente, probablemente por la unión más completa.

PRUEBAS DE LIBERACION DE CLORHIDRATO DE LIDOCAINA A PARTIR DE LAS MATRICES DE PVP + PVA

Una de las formas más adecuadas para realizar pruebas de liberación de fármaco de matrices poliméricas in-vitro (y de sistemas transdérmicos en general) es utilizar la celda de difusión de Franz modificada por Chien y Keshary (59) la cual provee una hidrodinámica adecuada en el medio de elución así como una temperatura controlada constante.

Se ha visto, como se mencionó anteriormente, que con la velocidad de agitación se puede controlar el grosor de la capa hidrodinámica de difusión (o capa estática alrededor del dispositivo). Esta capa se opone a la difusión del fármaco hacia el seno de la solución de elución. Por esta razón, la velocidad de agitación se mantuvo constante durante el curso de las pruebas de liberación (120rpm) utilizando propelas (paletas) pero a una velocidad de agitación baja para asemejar las condiciones in-vivo.

Aunque la capacidad de la mayoría de las celdas de difusión que existen actualmente está entre 6 y 10 ml, para este caso el mínimo volumen que se pudo utilizar fue de 25 ml debido al tamaño del vaso usado en las pruebas de liberación (de manera similar a un trabajo realizado anteriormente) (95).

El incremento de clorhidrato de lidocaína en el medio receptor a diferentes intervalos de tiempo no fue lineal pero al graficar la cantidad liberada acumulada por unidad de área, Q (mg/cm^2) contra la raíz cuadrada del tiempo, $t^{1/2}$ (tabla no. 13 y gráfica no. 3) se obtiene, como se esperaba para un sistema tipo matriz, líneas rectas por lo que se puede decir que la liberación para este caso, se apega al modelo propuesto por Higuchi o de la raíz cuadrada del tiempo (86)

Usando las respectivas rectas de Q vs $t^{1/2}$, la pendiente es igual a $[Dm(2A-Cp)Cp]^{1/2}$. El valor de Cp fue determinado previamente por medio de la cantidad solubilizada de fármaco en la matriz cuando se sometía a 37°C y 600 rpm durante 5 días dentro de una solución de clorhidrato de lidocaína de concentración elevada, y con la densidad de la matriz a 37°C . Por otro lado, la carga de fármaco en la matriz (A) fue determinada multiplicando el contenido de principio activo en la matriz (ensayo de principio activo) por la densidad de la misma. Las unidades de A , al igual que las de Cp son mg/cm^3 . El valor de A representa la cantidad de fármaco presente en la matriz, ya sea que se encuentre solubilizado o dispersado.

En la tabla no. 14 se reportan los valores de velocidad de liberación para ambas matrices así como los respectivos parámetros de regresión lineal.

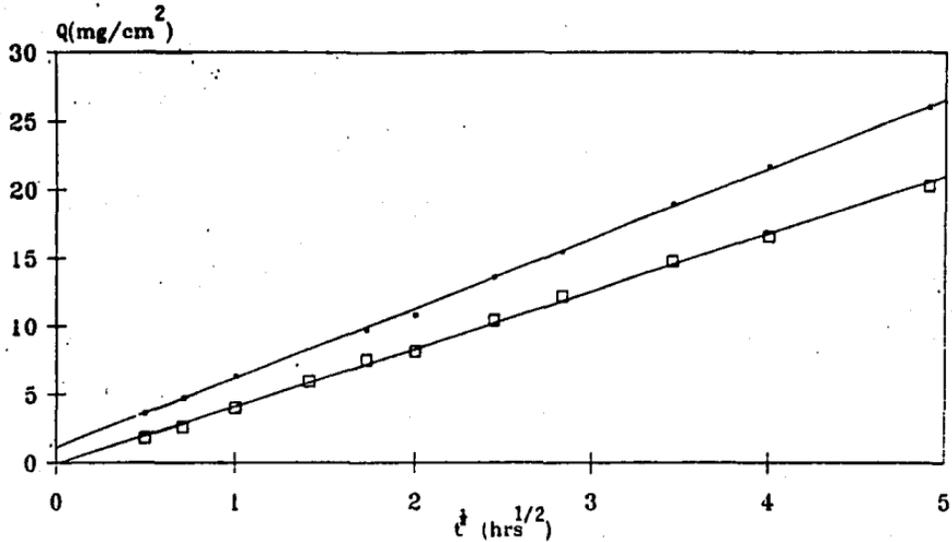
TABLA no. 13

DATOS DE CANTIDAD LIBERADA ACUMULADA DE FARMACO POR UNIDAD DE AREA, Q, CONTRA LA RAIZ CUADRADA DEL TIEMPO, $t^{1/2}$

TIEMPO ^{1/2} (HR ^{1/2})	MATRIZ DE PVP + ELVANOL 90-50 Q(mg/cm ²) Desv. est	MATRIZ DE PVP + ELVANOL 75-15 Q(mg/cm ²) Desv. est
0.500	3.60 0.20	1.81 0.14
0.707	4.68 0.28	2.58 0.16
1.000	6.26 0.09	3.99 0.08
1.414	9.01 0.15	5.94 0.35
1.732	9.69 0.19	7.51 0.33
2.000	10.79 0.42	8.17 0.21
2.449	13.56 0.17	10.43 0.43
2.828	15.42 0.50	12.19 0.51
3.464	18.88 0.69	14.74 0.27
4.000	21.66 0.72	16.56 0.74
4.899	25.99 0.51	20.25 2.00

GRAFICA no. 3

CANTIDAD LIBERADA ACUMULADA POR UNIDAD DE AREA VS LA RAIZ CUADRADA DEL TIEMPO



—●— Elvanol 90-50 + PVP

—□— Elvanol 75-15 + PVP

Q = CANTIDAD LIBERADA ACUMULADA POR UNIDAD DE AREA

TABLA no. 14

DATOS DE VELOCIDAD DE LIBERACION DE CLORHIDRATO DE LIDOCAINA DE LAS MATRICES DE PVP + PVA

TIPO DE MATRIZ	$Q/t^{1/2}$ ($\text{mg}/\text{cm}^2\text{hr}^{1/2}$)	b*	r ² **
PVP + ELVANOL 90-50	5.09	1.115	0.998
PVP + ELVANOL 75-15	4.22	-0.129	0.998

* Intercepto

** Coeficiente de correlación

Los datos de difusividad se encuentran reportados en la tabla no. 15

TABLA no. 15

VALOR DE COEFICIENTE DE DIFUSION DE FARMACO EN AMBAS MATRICES

	TIPO DE MATRIZ	
	PVP + ELVANOL 90-50	PVP + ELVANOL 75-15
C_p (mg/cm^3)	89.18	90.75
A^* (mg/cm^3)	232.11	228.19
$(2A - C_p) C_p$ (mg/cm^3)	33445.15	33179.81
$(Q/t^{1/2})$	25.94	17.85
$D_p(\text{cm}^2/\text{hr})^{**}$	7.76×10^{-4}	5.38×10^{-4}
$D_p(\text{cm}^2/\text{seg})$	2.15×10^{-7}	1.49×10^{-7}

* El valor de A se obtiene multiplicando el contenido de clorhidrato de lidocaína en la matriz (mg clorhidrato de lidocaína/g matriz) por el peso de la matriz utilizada en la prueba de liberación (g) y a su vez multiplicando por la densidad de la matriz (g/cm^3)

** El valor de D es obtenido despejandolo de la ecuación no. 26

Los valores de coeficiente de difusividad de clorhidrato de lidocaína en ambas matrices son similares a los de otros compuestos con un intervalo de 10^{-7} a 10^{-8} cm^2/seg (98,99).

Mediante una prueba de hipótesis de intercepto, con un nivel de confianza del 95% ($\alpha = 0.05$), se determinó que la curva de Q vs $t^{1/2}$ para la matriz de PVP + Elvanol 75-15 parte de cero.

En el caso de la curva de Q vs $t^{1/2}$ para la matriz de PVP + Elvanol 90-50, ésta no parte de cero lo cual puede deberse a que los dispositivos para liberación se preparaban con un día de anticipación y la matriz quedaba expuesta al medio ambiente durante ese tiempo, lo cual trajo como consecuencia la difusión del fármaco hacia la superficie. Este comportamiento es conocido como efecto Burst. Debido a esto, es importante proteger las matrices del medio ambiente si se desea evitar dicho efecto.

Por otro lado, para determinar si influye el tipo de alcohol polivinílico usado en la fabricación de las matrices sobre la velocidad de liberación de fármaco ($Q/t^{1/2}$), se llevó a cabo una prueba de hipótesis de paralelismo con un nivel de confianza del 95% ($\alpha = 0.05$) obteniendo como resultado que las pendientes de las rectas difieren entre sí. Por lo tanto, la velocidad de liberación depende del tipo de Elvanol que se utilice. Esta diferencia no puede ser atribuida al peso molecular promedio de los polímeros ya que éstos son iguales o muy similares (y se ve reflejado en los valores iguales de viscosidades de sus soluciones acuosas al 4%). Por otra parte, se sabe que los alcoholes polivinílicos contienen ciertas cantidades de diversos aditivos los cuales cambian o acentúan sus propiedades mecánicas y que quizás pudieron influir en la velocidad de liberación de fármaco de las matrices.

Para establecer el mecanismo de transporte de fármaco a

partir de las matrices, se utilizó el modelo propuesto por Peppas (100) el cual está descrito por la siguiente ecuación:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = k t^n \quad (28)$$

M_t es la masa de fármaco liberada a los diferentes tiempos.

M_∞ es la masa de fármaco liberada a tiempo infinito

t es el tiempo de liberación

k es una constante

n es el exponente de liberación, indicativo del mecanismo de liberación de fármaco.

* Nota: el fabricante proporcionó esta información pero no fue posible conocer cuales son dichos aditivos.

La ecuación (68) puede usarse sólo para sistemas donde el coeficiente de difusión es claramente independiente de la concentración (en este caso se hizo esta suposición).

Para la determinación del exponente n se debe usar sólo la porción inicial de la curva de liberación ($M_t/M_\infty < 0.6$).

En la tabla no. 16 se reportan los valores de M_t/M_∞ en los diferentes tiempos para cada una de las matrices así como los correspondientes logaritmos naturales.

El valor de M_∞ fue obtenido cuando la concentración de fármaco en la solución de elución (pruebas de liberación) se mantenía constante. El porcentaje máximo liberado en ambas matrices fue aproximadamente del 81% lo cual corresponde a 155 mg de clorhidrato de lidocaina por matriz.

Para encontrar el valor de n , la ecuación (68) puede expresarse logarítmicamente en la siguiente forma:

$$\ln(M_t/M_\infty) = n \ln t + \ln k \quad (29)$$

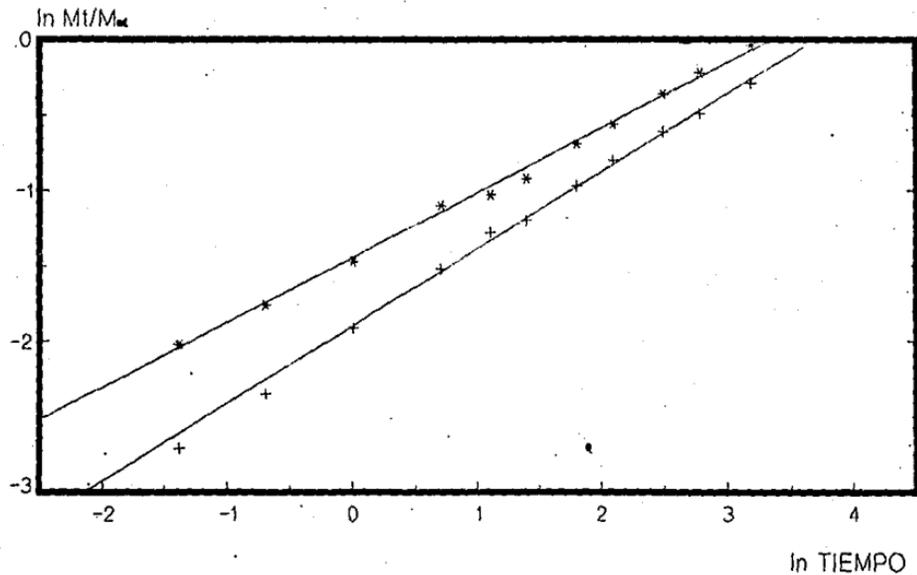
TABLA no 16

DATOS DE \ln DEL TIEMPO VS \ln DE LA FRACCION LIBERADA PARA LAS MATRICES DE PVP + ELVANOL

TIEMPO (hr)	\ln TIEMPO \ln (hr)	MATRIZ DE PVP + ELVANOL 90-50		MATRIZ DE PVP + ELVANOL 75-15	
		M_t/M_∞	$\ln(M_t/M_\infty)$	M_t/M_∞	$\ln(M_t/M_\infty)$
0.25	-1.386	0.14	-2.02	0.07	-2.71
0.50	-0.693	0.17	-1.76	0.10	-2.35
1.0	0.000	0.23	-1.47	0.15	-1.91
2.0	0.693	0.33	-1.10	0.22	-1.52
3.0	1.099	0.36	-1.03	0.28	-1.28
4.0	1.386	0.40	-0.92	0.30	-1.20
6.0	1.792	0.50	-0.69	0.38	-0.97
8.0	2.080	0.57	-0.56	0.45	-0.80
12.0	2.485	0.70	-0.36	0.54	-0.61
16.0	2.773	0.80	-0.22	0.62	-0.49
24.0	3.178	0.96	-0.04	0.75	-0.29

FIGURA No. 4

In FRACCION LIBERADA CONTRA EL ln DEL TIEMPO



PVP + ELVANOL 90-50

*

PVP + ELVANOL 75-15

+

De acuerdo a esta ecuación, al graficar el \ln de (M_t/M_∞) contra el \ln de t , la pendiente nos proporciona el valor del exponente n

Los parámetros de regresión obtenidos con los datos de $\ln(M_t/M_\infty)$ vs $\ln t$ se reportan en la tabla no. 17. Los valores obtenidos para n en ambos casos, se aproximan a 0.5 por lo que se puede decir que el tipo de transporte es una difusión de tipo Fickiano y la velocidad de liberación de fármaco de la matriz es dependiente del tiempo elevado a la 0.5 ($t^{0.5}$).

TABLA no. 17

PARAMETROS DE REGRESION DE LOS DATOS DE $\ln (M_t/M_\infty)$ VS $\ln t$
PARA LAS MATRICES DE PVP + PVA

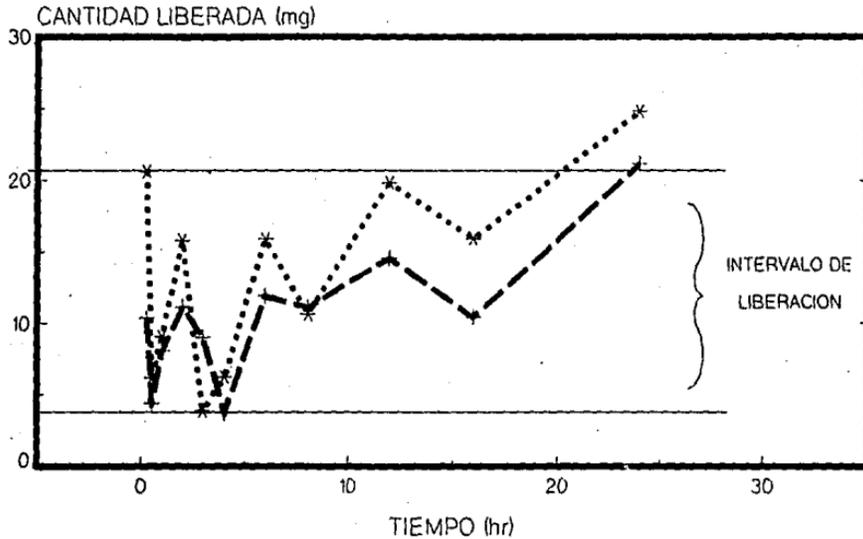
	Pendiente*	Intercepto	Coefficiente de correlación r^2
Matriz de PVP + Elvanol 90-50	0.48	-1.55	0.97
Matriz de PVP + Elvanol 75-15	0.58	-2.02	0.96

* Valor obtenido de la parte de la recta donde $M_t/M_\infty = 0.6$

Para los sistemas transdérmicos construidos, las cantidades iniciales liberadas in vitro fueron de 21 y 11 mg para las matrices de PVP + Elvanol 90-50 y PVP + Elvanol 75-15, respectivamente, con un intervalo de liberación (durante las 24 hrs en que se llevó a cabo las pruebas) de 4 a 21 mg (ver gráfica no. 5). En ambos casos, el área superficial fue de 5.93 cm^2 . Si se comparan estas liberaciones con algunos ungüentos comerciales con una concentración de 50 mg de clorhidrato de lidocaina/g de ungüento, aplicado en un área superficial similar, se piensa que se pueden obtener niveles del fármaco similares a nivel de piel (aunque se debe comparar experimentalmente) pero con la ventaja de una liberación mucho mas prolongada. Por otra parte, es necesario llevar a cabo una evaluación in vivo de las matrices para su optimización (ver apéndice).

GRAFICA No.5

CANTIDAD LIBERADA DE CLORHIDRATO DE LIDOCAINA
A LOS DIFERENTES TIEMPOS



PVP+ELVANOL

90-50

.....
*

PVP+ELVANOL

7515

+

CONCLUSIONES

1. La matriz de PVP + PVA resulta adecuada para la construcción de un sistema transdérmico de acción sostenida para xilocaína (clorhidrato de lidocaína).
2. La liberación de fármaco de estas matrices se apega al modelo de Higuchi.
3. La cantidad de clorhidrato de lidocaína liberada "in-vitro" a las 24 hrs fue de 26 mg/cm^2 y 20.52 mg/cm^2 para las matrices de PVP + Elvanol 90-50 y PVP + Elvanol 75-15, respectivamente.
4. El transporte de fármaco de las matrices es de tipo Fickiano.
5. Los valores de coeficientes de difusividad de clorhidrato de lidocaína en ambas matrices se encuentran en el rango de $10^{-7} \text{ cm}^2/\text{seg}$ a $10^{-8} \text{ cm}^2/\text{seg}$.
6. La velocidad de liberación de fármaco depende del tipo de PVA utilizado en la fabricación de la matriz.
7. Las matrices construidas con PVP + PVA presentan efecto Burst cuando son expuestas al medio ambiente.

APENDICE

OPTIMIZACION DE SISTEMAS TRANSDERMICOS Y EVALUACIONES DE
CINETICA DE LIBERACION Y PERMEACION IN-VITRO

a) Evaluaciones de cinética de liberación.

La cinética de liberación y permeación de fármaco a partir de los sistemas transdérmicos tecnológicamente diferentes puede ser caracterizada utilizando una celda de difusión de dos compartimientos bajo condiciones idénticas. Esto se lleva a cabo montando individualmente un espécimen de piel, el cual ha sido recientemente estirpado, sobre una celda de difusión. Cada sistema transdérmico es entonces aplicado con la superficie de liberación de fármaco en íntimo contacto con el estrato córneo de la piel. El perfil de liberación de fármaco es seguido muestreando la solución receptora a intervalos predeterminados de tiempo hasta que se llegue a un flujo en estado estable y analizando las muestras por medio de un método sensible como la cromatografía líquida de alta presión. Los perfiles de liberación de fármaco de estos sistemas, también pueden ser determinados usando el mismo procedimiento pero sin piel. (56,75,76,110)

En los estudios de liberación y permeación de fármaco de sistemas transdérmicos, se han utilizado diferentes celdas de difusión, entre las cuales podemos encontrar la celda de difusión de Chien y Valia (77,101,109,111), la celda de penetración en piel-evaporación (82), la celda de difusión de Franz (104,105), la celda de difusión de Franz modificada por Keshary y Chien. (106).

Por otro lado, el espécimen de piel puede provenir de un cadáver humano o de un animal "modelo". Entre ellos se puede mencionar al cerdo (56,103), el mono Reshus, el conejo, el cuyo, la rata y el ratón, siendo éste último el más utilizado (56,75,76,102,).

Para cada modelo animal, la piel tiene diferentes características en cuanto a composición química, grosor, cantidad de folículos pilosos, etc. por lo que es necesario llevar a cabo una correlación de la permeación a través de piel de un modelo animal con respecto a la piel de un cadáver humano ; además, se deben considerar otros factores tales como la edad, la zona del cuerpo de donde se obtiene, posibles daños a nivel de piel, . o bien una correlación entre la cinética de permeación en piel in-vitro e in-vivo.

b) Optimización de sistemas transdérmicos.

Para formar un sistema transdérmico se debe tomar en consideración la relación entre la velocidad de liberación de fármaco (R_d) en la superficie de la piel y la máxima velocidad de absorción obtenible (R_a) por la piel. Idealmente, un sistema transdérmico debe estar diseñado para tener una velocidad de permeación determinada por la velocidad de liberación del sistema, y no por la permeabilidad en piel. En tal caso, la biodisponibilidad transdérmica de un fármaco llega a ser menos dependiente de alguna posible variación intra o interpaciente en la permeabilidad en piel. Por otro lado, no es deseable tener una velocidad de liberación de fármaco a partir del sistema transdérmico la cual sea mucho mayor que la velocidad de permeación en piel ya que se tendría una cantidad en exceso de fármaco a nivel de la superficie de piel que resultaría innecesaria.

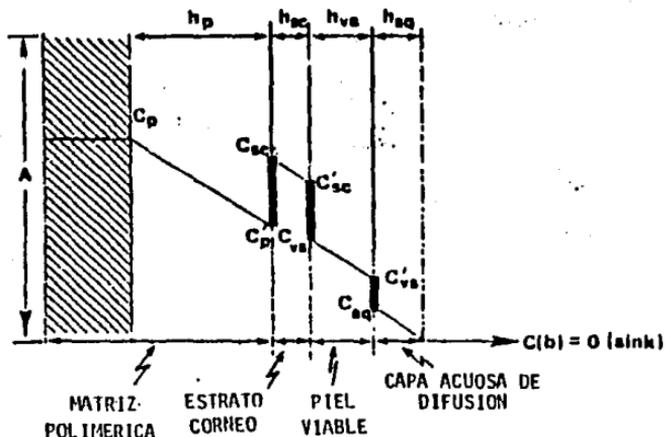
En 1985, Chien, Keshary y Huang (106) desarrollaron un modelo matemático para correlacionar la velocidad de permeación en piel (flujo) y la velocidad de liberación de fármaco de un sistema transdérmico tipo matriz (uno de los más comunes sobre todo por la facilidad de su fabricación).

Se establece entonces, un modelo físico para un sistema transdérmico tipo matriz aplicado sobre la piel (fig 21)

Se visualiza que, microscópicamente, el fármaco sólido en la capa superficial de la matriz, el cual está en íntimo contacto con la piel, se eluye primero y cuando ésta capa se termina, el fármaco de la siguiente capa es eluido. Por tanto, existe una zona de depleción con un grosor h_p . Este grosor se hace más grande conforme se eluye el fármaco hacia fuera del dispositivo, lo cual trae como consecuencia un avance de interfase entre la zona de dispersión y la zona de depleción de fármaco hacia el centro del dispositivo.

Se piensa que el transporte de moléculas de fármaco a través de las capas de la piel es un proceso consecutivo de difusión. Microscópicamente, también existe una capa delgada de solución estática, llamada capa hidrodinámica de difusión, sobre la interfase entre la dermis y la solución sink. En la situación clínica, ésta capa unida de difusión puede visualizarse que existe alrededor de la red capilar en la capa papilar dérmica. El grosor de esta capa de difusión, h_q , varía con el patrón de flujo o la hidrodinámica del fluido (solución). En la situación in-vitro, en la cual la piel es montada sobre una celda de permeación, este grosor puede mantenerse consistentemente en un valor finito por el control de la velocidad angular de rotación del agitador en la solución receptora (fig.22). Si este grosor es fijado en un valor finito constante y es más pequeño que el área superficial de la piel, disponible para la permeación, la

difusión de las moléculas de fármaco en la superficie de la piel puede ser tratado, por simplicidad, como una difusión en una dimensión en una superficie plana.



A = CARGA DE FARMACO EN LA MATRIZ POLIMERICA

h = GROSOR

C, C' = CONCENTRACIONES

p = POLIMERO

sc = ESTRATO CORNEO

vs = PIEL VIABLE

sq = CAPA ACUOSA

FIGURA No. 21 MODELO FISICO PARA UN SISTEMA TRANSDERMICO TIPO MATRIZ APLICADO SOBRE LA PIEL.

Para el análisis mecanístico de la liberación controlada de las moléculas de fármaco de un sistema tipo matriz, se hacen las siguientes consideraciones (106):

1. La disolución de los cristales de fármaco en su medio

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

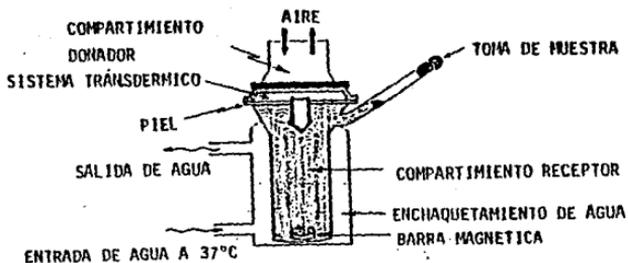


FIGURA No. 22

CELDA DE DIFUSION DE FRANZ MODIFICADA POR CHIEH Y KESHARY.

circundante es el primer paso del proceso de liberación.

2. Existe un pseudo estado estable en el proceso de liberación controlada.

3. El coeficiente de difusión de las moléculas de fármaco en un medio dado es constante.

4. El coeficiente de partición, K_1 , para la partición interfacial de las moléculas de fármaco del dispositivo hacia el estrato córneo, está relacionado con su solubilidad en el polímero, S_p , y en el estrato córneo, S_{sc} , por lo que $K_1 = S_{sc}/S_p$.

5. El coeficiente de partición, K_2 , para la partición del fármaco del estrato córneo hacia la capa más profunda de la epidermis y la dermis, está relacionada con su solubilidad en el estrato córneo, S_{sc} , y en el tejido viable más profundo, S_{vs} , y entonces $K_2 = S_{vs}/S_{sc}$.

6. El coeficiente de partición, K_3 , para la partición del fármaco de la dermis viable hacia la solución receptora está relacionada con su solubilidad en la capa de la dermis, S_{vs} , y en la solución receptora, S_{aq} , y entonces $K_3 = S_{aq}/S_{vs}$.

7. El fármaco en la matriz está finamente dividido y distribuido homogéneamente de tal manera que la disolución en la matriz no es un factor limitante de la velocidad. La moléculas de fármaco tienen una solubilidad finita en la matriz y la concentración total de fármaco por unidad de volumen incluyendo el no disuelto, es mucho mayor que su solubilidad finita en la matriz (S_p).

8. Existe una interfase bien definida entre la zona de dispersión de fármaco y la zona de depleción la cual se dirige hacia el centro del dispositivo conforme pasa el tiempo.

9. El fármaco alcanza la superficie de la matriz por un proceso de difusión a través de la matriz continua además de los poros producidos por la disolución de las partículas de fármaco.

10. El final de la difusión es insignificante.

A partir de las expresiones de flujo de fármaco (J) a través de la matriz y las diferentes capas de la piel:

$$J_p = \frac{D_p}{h_p} (C_p - C_p') = \frac{C_p - C_p'}{R_p} \quad (30)$$

$$J_s = \frac{D_{sc}}{h_{sc}} (C_{sc} - C_{sc}') = \frac{C_{sc} - C_{sc}'}{R_{sc}} \quad (31)$$

$$J_{vs} = \frac{D_{vs}}{h_{vs}} (C_{vs} - C_{vs}') = \frac{C_{vs} - C_{vs}'}{R_{vs}} \quad (32)$$

$$J_{aq} = \frac{D_{aq}}{h_{aq}} (C_{aq} - C_b) = \frac{C_{aq}}{R_{aq}} \quad (33)$$

ya que $C_b = 0$

Donde: D's = Difusividades
h's = Grososres
R's = Resistencias

y utilizando los coeficientes de partición:

Estrato córneo/matriz polimérica:

$$K_1 = C_{sc}/C_p' \quad (34)$$

Piel viable/estrato córneo:

$$K_2 = C_{vs}/C_{sc}' \quad (35)$$

Capa acuosa/piel viable:

$$K_3 = C_{aq}/C_{vs}' \quad (36)$$

donde C y C' son concentraciones de fármaco.

Despejando (36) para C_{aq} :

$$C_{aq} = K_3 C_{vs}' \quad (36')$$

Sustituyendo (36') en (33):

$$J_{aq} = \frac{C_{vs}' K_3}{R_{aq}} \quad (37)$$

Resolviendo para C_{vs}' :

$$C_{vs}' = \frac{J_{aq} R_{aq}}{K_3} \quad (38)$$

Sustituyendo (38) para C_{vs}' en (32):

$$J_{vs} = \frac{C_{vs} - J_{aq} R_{aq} / K_3}{R_{vs}} \quad (39)$$

$$J_{vs} = \frac{C_{vs}K_3 - J_aqR_{aq}}{K_3R_{vs}} \quad (39')$$

Asumiendo que la continuidad del flujo a través de las barreras establece un estado cuasi-estable (casi estable):

$$J_p = J_{ss} = J_{vs} = J_aq = J_s \quad (40)$$

donde J_s es el flujo de permeación de fármaco a través de la piel (compuesto por todas sus capas).

Sustituyendo (40) en (39):

$$J_s = \frac{C_{vs}K_3 - J_sR_{aq}}{K_3R_{vs}} \quad (41)$$

$$J_s = \frac{C_{vs}}{R_{vs}} - \frac{J_sR_{aq}}{K_3R_{vs}} \quad (41')$$

$$J_s + \frac{J_sR_{aq}}{K_3R_{vs}} = \frac{C_{vs}}{R_{vs}}$$

$$J_s \left(1 + \frac{R_{aq}}{K_3R_{vs}} \right) = \frac{C_{vs}}{R_{vs}}$$

$$R_{vs}J_s \left(1 + \frac{R_{aq}}{K_3R_{vs}} \right) = C_{vs}$$

$$R_{vs}J_s + \frac{J_sR_{aq}}{K_3} = C_{vs}$$

$$J_s(R_{vs} + \frac{R_{aq}}{K_3}) = C_{vs} \quad (42)$$

De la ecuación (35):

$$C_{sc}' = \frac{C_{vs}}{K_2} \quad (35a)$$

Sustituyendo (42) en (35a)

$$C_{sc}' = \frac{J_s}{K_2} \left(R_{vs} + \frac{R_{aq}}{K_3} \right) \quad (43)$$

Sustituyendo (43) para Csc' y (40) para Jsc en (31)

$$J_s = \left[Csc - \frac{J_s}{K_2}(Rvs + Raq) \right] \frac{1}{Rsc} \quad (44)$$

$$RscJ_s = Csc - \frac{J_s}{K_2}(Rvs + Raq)$$

$$RscJ_s + \frac{J_s}{K_2}(Rvs + Raq) = Csc$$

$$Rsc \left[J_s + \frac{J_s}{RscK_2}(Rvs + Raq) \right] = Csc$$

$$J_s + \frac{J_s}{RscK_2}(Rvs + Raq) = \frac{Csc}{Rsc}$$

$$J_s + \frac{J_s Rvs}{RscK_2} + \frac{J_s Raq}{RscK_2K_3} = \frac{Csc}{Rsc}$$

$$J_s + \frac{J_s K_3 Rvs + J_s Raq}{K_2 K_3 Rsc} = \frac{Csc}{Rsc}$$

$$J_s + J_s \left(\frac{K_3 Rvs + Raq}{K_2 K_3 Rsc} \right) = \frac{Csc}{Rsc}$$

$$J_s \left(1 + \frac{K_3 Rvs + Raq}{K_2 K_3 Rsc} \right) = \frac{Csc}{Rsc}$$

$$Csc = Rsc \left[J_s \left(1 + \frac{RvsK_3 + Raq}{K_2 K_3 Rsc} \right) \right] \quad (45)$$

De la ecuación (34):

$$Cp' = \frac{Csc}{K_1} \quad (34a)$$

Sustituyendo (45) en (34a):

$$Cp' = \frac{Rsc}{K_1} \left[J_s \left(1 + \frac{RvsK_3 + Raq}{K_2 K_3 Rsc} \right) \right] \quad (46)$$

Reemplazando (46) para Cp' y ecuación (40) para Jp en ecuación (30):

$$J_s = \frac{1}{R_p} \left[C_p - \frac{R_{sc}}{K_1} \left(J_s \left(1 + \frac{R_{vs} K_2}{K_2 K_3 R_{sc}} + R_{aq} \right) \right) \right] \quad (47)$$

$$J_s R_p = C_p - \frac{R_{sc}}{K_1} \left[J_s \left(1 + \frac{R_{vs} K_2}{K_2 K_3 R_{sc}} + R_{aq} \right) \right]$$

$$J_s R_p + \frac{R_{sc}}{K_1} \left[J_s \left(1 + \frac{R_{vs} K_2}{K_2 K_3 R_{sc}} + R_{aq} \right) \right] = C_p$$

$$J_s R_p + \frac{R_{sc} J_s}{K_1} \left(1 + \frac{R_{vs} K_2}{K_2 K_3 R_{sc}} + R_{aq} \right) = C_p$$

$$J_s R_p = \left[1 + \frac{R_{sc}}{K_1 R_p} \left(1 + \frac{R_{vs} K_2}{K_2 K_3 R_{sc}} + R_{aq} \right) \right] = C_p$$

$$J_s \left[1 + \frac{R_{sc}}{K_1 R_p} \left(1 + \frac{R_{vs} K_2}{K_2 K_3 R_{sc}} + R_{aq} \right) \right] = \frac{C_p}{R_p}$$

$$J_s = \frac{C_p}{R_p \left[1 + \frac{R_{sc}}{K_1 R_p} \left(1 + \frac{R_{vs} K_2}{K_2 K_3 R_{sc}} + R_{aq} \right) \right]}$$

$$J_s = \frac{C_p}{R_p + \frac{R_{sc}}{K_1} \left(1 + \frac{R_{vs} K_2}{K_2 K_3 R_{sc}} + R_{aq} \right)} \quad (48)$$

La cantidad de fármaco, Q , liberado de una matriz polimérica para formar una zona de depleción con un grosor h_p está dado por:

$$Q = A c h_p \left[A - \frac{1}{2} (C_p - C_p') - C_p' \right] \quad (49)$$

o bien

$$Q = A c h_p \left[A - \left(\frac{1}{2} C_p + \frac{1}{2} C_p' \right) \right] \quad (49a)$$

Donde A_c es la carga de fármaco remanente en el dispositivo después de que se ha liberado una determinada cantidad de fármaco y A es la carga inicial de fármaco en el dispositivo.

Para un caso en donde $A \gg C_p$, la ecuación (49a) se simplifica a:

$$Q = Ac \, hp \, A \quad (50)$$

La velocidad de liberación es entonces definida por:

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{d(Ac \, hp \, A)}{dt} \quad (51)$$

Cuando la difusión a través del estrato córneo es el paso limitante de la velocidad y existe un estado pseudo estable:

$$\frac{dQ}{dt} = 0 \quad (52)$$

o bien

$$\frac{dQ}{dt} = Ac \, A \, \frac{dhp}{dt} = 0 \quad (53)$$

lo cual implica que:

$$Ac \, A \, hp = \text{constante} = k' \quad (54)$$

por lo que:

$$hp = \frac{k}{A} \quad (\text{donde } k=k'/Ac) \quad (55)$$

Por otro lado, se sabe que:

$$Rp = \frac{hp}{Dp} \quad (56)$$

Sustituyendo (55) para hp en (56):

$$Rp = \frac{k/A}{Dp} \quad (57)$$

Sustituyendo (57) en (48):

$$J_s = \frac{Cp}{\frac{k}{ADp} \left[1 + \frac{RscADp}{K_1 k} \left(1 + \frac{RvK_2 + Raq}{K_2 K_3 Rsc} \right) \right]}$$

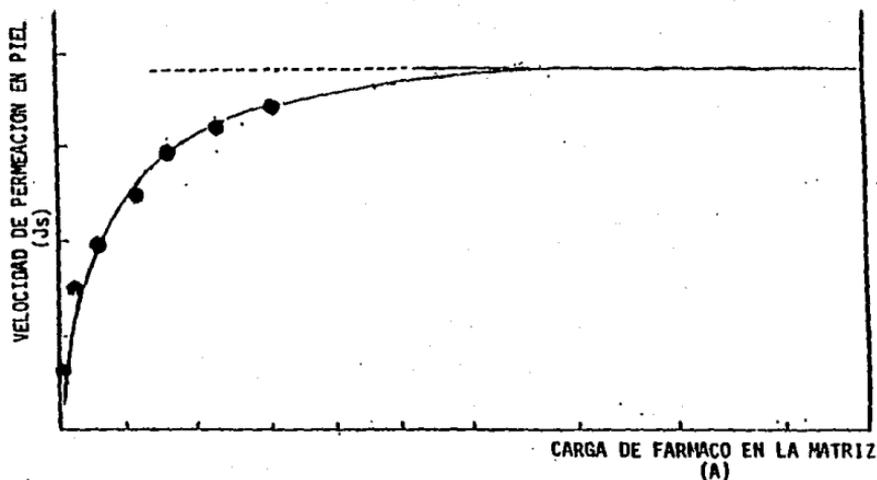


FIGURA No. 23 GRAFICA TEORICA DE LA VELOCIDAD DE PERMEACION DE FARMACO EN PIEL (J_s) CONTRA LA CARGA DE FARMACO EN LA MATRIZ (A).

La ecuación (62) tiene la forma de la ecuación de una recta por lo que el valor de la pendiente sería igual a $1/A$ y el valor del intercepto igual a β/d .

De acuerdo a Higuchi (107) y Chien (108); la liberación de fármaco en estado estable de un sistema de liberación tipo matriz en un sink seguiría la relación de:

$$\frac{Q}{t^{1/2}} = [(2A - C_p) C_p D_p]^{1/2} \quad (63)$$

Donde Q es la cantidad de fármaco acumulado que se ha liberado por unidad de área de un sistema tipo matriz en el sink (en mg/cm^2); y t es el tiempo.

La ecuación (63) puede expresarse como:

$$(Q/t^{1/2})^2 = (2A - C_p) C_p D_p$$

o bien:

$$(Q/t^{1/2})^2 = 2A C_p D_p$$

ya que $2A \gg C_p$

Resolviendo para A

$$A = \frac{(Q/t^{1/2})^2}{2C_p D_p} \quad (64)$$

Sustituyendo (64) en (58):

$$J_s = \frac{(Q/t^{1/2})^2 / 2k}{1 + \frac{R_{sc}(Q/t^{1/2})^2}{2K_1 k C_p} [1 + \frac{R_{vs} K_2 + R_{aq}}{K_2 K_3 R_{sc}}]} \quad (65)$$

o de manera simplificada:

$$J_s = \frac{\alpha' (Q/t^{1/2})^2}{1 + \beta' (Q/t^{1/2})^2} \quad (66)$$

donde α' y β' son constantes compuestas definidas por:

$$\alpha' = \frac{1}{2k} \quad (67)$$

$$\beta' = \frac{R_{sc}}{2K_1 k C_p} \left(1 + \frac{R_{vs} K_2 + R_{aq}}{K_2 K_3 R_{sc}} \right) \quad (68)$$

La ecuación (66) sugiere que la velocidad de permeación J_s , aumenta con el incremento del cuadrado de la velocidad de liberación de fármaco in-vitro en el sink, $(Q/t^{1/2})^2$, y se obtendría una una relación hiperbólica al graficar J_s vs $(Q/t^{1/2})^2$ (figura 24).

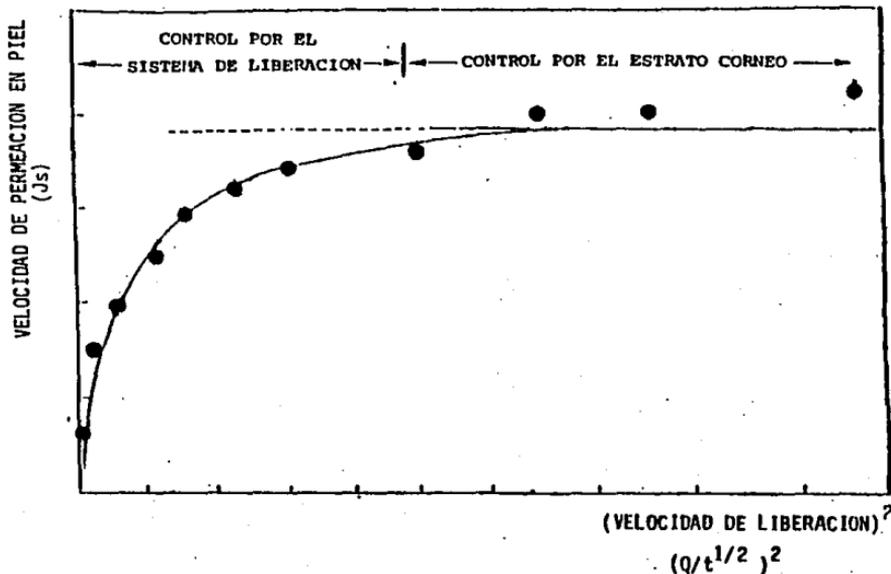


FIGURA No. 24 GRÁFICA TEORICA DE LA VELOCIDAD DE PERMEACION DE FARMACO EN PIEL CONTRA LA VELOCIDAD DE LIBERACION DE FARMACO DEL SISTEMA TRANSDERMICO.

Por lo tanto, es posible controlar la velocidad de permeación en piel de acuerdo a la velocidad de liberación de fármaco del sistema hasta un máximo en el cual ya no se conseguiría un posterior aumento. En este punto, la

velocidad de permeación estará controlada por el estrato córneo. una forma de mejorar la velocidad de liberación de fármaco del sistema es mejorando o cambiando la formulación del mismo como lo ha hecho Chien y colaboradores (105) para nitroglicerina.

Para obtener el valor de las constantes α' y β' , obtiene el inverso de la ecuación (66):

$$J_s^{-1} = \frac{1}{\alpha' (Q/t^{1/2})^2} + \frac{\beta'}{\alpha'} \quad (68)$$

donde el valor de la pendiente sería igual a $1/\alpha'$ y el intercepto igual a β'/α' .

c) Métodos para aumentar la permeación de fármacos a través de la piel.

Debido a las propiedades fisicoquímicas de algunos fármacos, muchas veces no se consigue una velocidad de permeación suficientemente alta como para producir el efecto farmacológico deseado. Para tales, casos se ha conseguido aumentar la permeación de fármacos a través de la piel por medio de los siguientes medios (59):

1) Métodos físicos.

i) Remoción del estrato córneo (106)

Básicamente se evita el paso por la barrera principal de la piel

ii) Hidratación del estrato córneo (57, 101).

Al aumentar el contenido de agua en el estrato córneo, se favorece la disolución de fármaco por lo que la difusión aumenta. Por tanto, este método resulta más apropiado para fármacos hidrosolubles.

iii) Iontoforésis (116).

Este método se ha utilizado principalmente para la permeación de macromoléculas como la insulina las cuales difícilmente pasan a través de la barrera de la piel. En este caso se utilizan dos electrodos que hacen pasar cargas eléctricas muy pequeñas (menores a 0.5 mA/cm^2) a través del estrato córneo de tal manera que provoquen la apertura de poros.

iv) Energía ultrasónica. (59)

Se provoca la apertura de poros.

v) Energía térmica. (59)
Aumento de la difusión debido a un incremento de temperatura.

2) Métodos químicos.

i) Síntesis de análogos lipofílicos (59)

En este caso, se realizan modificaciones a la molécula penetrante de tal manera que se aumente su lipofílicidad sin perder sus propiedades farmacológicas. Con este cambio, se consigue mejorar la permeación en piel sobre todo a través de la matriz lipídica del estrato córneo, sin embargo, debe considerarse que los fármacos muy lipofílicos pueden quedar atrapados en dicha matriz.

ii) Delipidización del estrato córneo (59)

Esto se puede llevar a cabo utilizando algún solvente que solubilice los lípidos del estrato córneo los cuales pueden disminuir el flujo de fármacos hidrofílicos, principalmente.

iii) Co-administración de mejoradores o promotores de permeación en piel.

Se han utilizado una serie de sustancias las cuales actúan con diferente mecanismo. Algunos de ellos se han utilizado con éxito en sistemas transdérmicos. Entre ellas se pueden mencionar las siguientes:

-Solventes lipofílicos:

dimetilsulfóxido (56, 58, 117, 118, 119)
dimetilformamida (118)
dimetilacetamida (118)
decilmetilsulfóxido (120, 121)

-Agentes activos de superficie

* Aniónicos (ej. lauril sulfato de sodio) (57, 118)

* No iónicos (ej. polisorbatos) (124)

-Etanol (118)

-Urea (118)

-Ácidos grasos (ej. ácido oléico) (121)

-Esteres alquílicos de ácidos grasos saturados y no saturados (121)

-Azona (58, 59, 98, 120).

3) Métodos bioquímicos.

i) Síntesis de profármacos bioconvertibles (59, 99, 122)

Pueden ser vistos como derivados terapéuticamente inactivos de fármacos los cuales, sufren una bioconversión hidrolítica o enzimática recuperando así su actividad.

ii) Co-administración de inhibidores de metabolismo en piel (59)

Es aplicado para fármacos que sufren intenso metabolismo en piel con la consecuente pérdida de la actividad farmacológica.

BIBLIOGRAFIA

1. Robinson, J.R. Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems. Marcel Dekker, Inc. New York. 1978 p 212.
2. Langer, R. New Drug Delivery Systems. What the Clinician Can Expect. Drug Therapy. April, 217-213 (1983).
3. Flynn, G.L.; Yalkowsky, S.H.; Roseman, T.J.. Mass Transport Phenomena and Models: Theoretical Concepts. J. Pharm. Sci. 83, 479-510 (1974).
4. Crank, J. and Park, G.S.. (Eds) Diffusion in Polymers. Academic Press, New York, 1963.
5. Michaels, A.S.; Applications of the Theory of Molecular Transport in Polymers to the Design of Controlled Drug Delivery Systems. Polym. Preor. 20(1), 332-335 (1979).
6. Langer, R. ; Peppas, N. Chemical and Physical Structure of Polymers as Carriers for Controlled Release of Bioactive Agents: A Review. JMS. REV. Macromolec. Chem. Phys., C23(1), 61-126 (1983).
7. Langer, R.S. ; Peppas, N.A.. Present and Future Applications of Biomaterials in Controlled Drug Delivery Systems. Biomaterials. 2, 201-214 (1981).
8. Langer, R ; Folkman, J. Sustained Release of Macromolecules from Polymers in Polymeric Devices Systems. Midland Macromolecular Symposium. (Ed. R.J.Kosteinik) Gordon and Bresch, New York, 1973, pp 175-196.
9. Langer, R.; Rhine, W.; Hsieh, D.; Bawa, R. Polymers for the Sustained Release of Macromolecules: Applications and Control of Release Kinetics in Controlled Release of Bioactive Materials (Ed. R. Baker). Academic Press, New York, 1980, pp 83-98.
10. Tojo, K. Intrinsic Release Rate from Matrix-Type Drug Delivery Systems. J. Pharm. Sci. 74(6), 685-687 (1985).
11. Chien, Y.W.; Lambert, H.J.; Lin Teng, K. Solution-Solubility Dependency of Controlled Release of Drug from Polymer Matrix: Mathematical Analysis. J. Pharm. Sci. 64(10), 1643-1647 (1975).
12. Desai, S.J.; Singh, P.; Simonelli, A.P.; Higuchi, W. Investigation of Factors Influencing Release of Solid Drug Dispersed in Inert Matrices II. Quantitation of Procedures. J. Pharm. Sci. 55(11), 1224-1229. (1966).
13. Desai, S.J.; Singh, P.; Simonelli, A.P.; Higuchi, W.

Investigation of Factors Influencing Release of Solid Drug Dispersed in Inert Matrices III. Quantitative Studies Involving the Polyethylene Plastic Matrix: *J. Pharm. Sci.* 55(11) 1230-1234 (1966).

14. Desai, S.J.; Singh, P.; Simonelli, A.P.; Higuchi, W. Investigation of Factors Influencing Release of Solid Drug Dispersed in Inert Matrices IV. Some Studies Involving the Polyvinyl Chloride Matrix. *J. Pharm. Sci.* 55(11) 1235-1239 (1966).

15. Sjub, F.; Simonelli, A.P.; Higuchi, W. Release Rates of Solid Drug Mixtures Dispersed in Inert Matrices V: Binary Mixture of Acid Drugs Released into Alkaline Media. *J. Pharm. Sci.* 61(9), 1374-1380 (1972).

16. Malley, I.; Bardon, J. Rollet, J.T.T.; Vergnaud, J.M. Modelling of Controlled Drug Release in Case of Carbopol-Sodium Salicylate Matrix in Gasric Liquid. *Drug Develop. and Ind. Pharm.* 13(1), 67-79 (1987).

17. Hsieh, D.S.T.; Smith, N.; Chien, Y. Subcutaneous Controlled Delivery of Estradiol by Compudose^R Implants: In Vitro and In Vivo Evaluations 13(15), *J. Pharm. sci.* 2651-2666 (1987).

18. Chien, Y.W.; Lambert, H.J. Grant, D.E. Controlled Drug Release from Polymeric Devices I: Technique for Rapid In Vitro Release Studies. *J. Pharm. Sci.* 63(3), 365-369 (1974).

19. Chien, Y.W.; Mares, S.E.; Berg, J.; Huber, S.; Lambert, H.J.; King, K. Controlled Drug Release from Polymeric Delivery Devices III: In Vitro - In Vivo Correlation for Intravaginal Release of Ethynodiol Diacetate from Silicone Devices in Rabbits. *J. Pharm. Sci.*, 64(11), 1776-1981 (1975).

20. Chien, Y.W.; Lau, E.P.K. Controlled Drug Release from Polymeric Delivery Devices IV: In Vitro-In Vivo Correlation of Subcutaneous Release of Norgestomet from Hydrophilic Implants. *J. Pharm. Sci.* 65(4), 488-492 (1976).

21. Nakaro, M.; Ogata, A. Examination of Natural Gums as Matrices for Sustained Release of Theophylline. *Chem Pharm. Bull.*, 32(2) 782-785 (1984).

22. Frank, W.G.; Mc Coy, R.H.; Ninger, F. Release of a Water-Soluble Drug from a Wax Matrix Timed-Release Tablet. *J. Pharm. Sci.* 63(11), 1748-1751 (1984).

23. Vora, M.S.; Zimmer, A.; Maney, P. Sustained-Released Aspirin Tablet Using an Insoluble Matrix. *J. Pharm. Sci.* 53(5), 487-492 (1964).

24. Benita, S.; Shani, J.; Abdolrazik, M.; Samuni, A. Controlled Release of Radioprotective Agents from Matrix Tablets-Effect

of Preparative Conditions on Release Rates. *J. Pharm. Sci.* 36, 222-228 (1984).

25. Bennett, P.N.; Bennett, J.; Bradbrook, F.; Francis, J.; John, U.A.; Rogers, H.; Turner, P. Warrington, S.J. Single-Dose Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Comparison of Polymer-Matrix (Slow Transicor) and Oral Dosage Forms for Oxprenolol in Healthy Volunteers. *Br. J. Clin. Pharmac.* 19, 171S-175S (1985).

26. Daly, P.B.; Davis, S.S.; Kenneley, J.W. The effect of Anionic Surfactants on the Release of Chlorpheniramine from a Polymer Matrix Tablet. *Int. Journal Pharm.* 18, 201-205 (1984).

27. Fassini, A.R.; Parker, M.S. Controlled Drug Release from a Compressed Heterogeneous Polymeric Matrix: Kinetics of Release. *Drug Develop. and Ind. Pharm.* 12(11-13), 1649-1661 (1986).

28. Brossard, C.; Lefort des Ylouses, D.; Duchene, D.; Puisieux, F.; Cartensen, J.T. Dissolution of a Soluble Substance from Vinyl Polymer Matrices. *J. Pharm. Sci.* 72(2), 162-169 (1983).

29. McGinity, J.W.; Martin, A.; Cuff, G.; Combs, A.B. Influences of Matrixes on Nylon Encapsulated Pharmaceuticals. *J. Pharm. Sci.* 70(4), 372-375 (1981).

30. Rhine, W.; Hsieh, D.S.T.; Langer, R. Polymers for Sustained Macromolecule Release: Procedures to Fabricate Reproducible Delivery Systems and Control Release Kinetics. *J. Pharm. Sci.* 69, 265-270 (1980).

31. Hopfenberg, H.B. Controlled Release from Erodible Slabs, Cylinders and Spheres in Controlled Release Polymeric Formulations. (Eds. D.R. Paul and F.W. Hans), A.C.S., Washington, 1976, pp 26-32.

32. Hsieh, D.S.T.; Rhine, W.D.; Langer, R. Zero-Order Controlled-Release Polymer Matrices for Micro and Macromolecules. *J. Pharm. Sci.* 72(1), 17-22 (1983).

33. Langer, R.; Folkman, J. Polymers for the Sustained Release of Proteins and Other Macromolecules. *Nature*, 263, 797-799 (1976).

34. DiLuccio, R.C.; Hussain, M.A.; Coffinbeach, D.; Torosian, G.; Shefter, E.; Hurwitz, A.R. Polyvinyl Alcohol-Methyl Acrylate Copolymers as a Sustained-Release Oral Delivery Systems. *Pharmaceutical Research*, 6(10), 844-847 (1989).

35. Donarums, L.G. Synthetic Biologically Active Polymers Progress in Polymer Science, 4 (Ed. A.D. Jenkins) Pergamon

Press, Oxford, 1975.

36. Goldberg, E. Polymeric Affinity Drugs in Polymeric Delivery Systems. Midland Macromolecular Symposium 5, (Ed. R.T. Kostetnik), Gordon and Bresch, New York, 1978, pp 227-236.

37. Troust, A. Carriers for Bioactive Materials, in Polymeric Delivery Systems, Midland Macromolecular Symposium 5, (Ed. R.J. Kostetnik), Gordon and Bresch, New York, 1978, pp 157-174.

38. Petersen, R.V.; Anderson, J.H.; Fong, S.M.; Feijen, J.; Gregonit, D.E.; Kim, S.W. Studies on Norethindrone Covalently Bonded to Poly-N⁵-3(Hidroxi-n-propyl) L-glutamine. Polym., Preor. 1979, 20(2), 20-23.

39. Vrentas, J.S.; Jarzebski, C.M.; Duds, J.L. A Deborah Number for Diffusion in Polymer Solvent Systems. A.J.Ch E.J. 1975, 21, 894-901.

40. Vrentas, J.S.; Duds, J.L. Diffusion in Polymer-Solvent Systems III. Construction of Dedorah Number Driagrams. J. Polymer Sci. 15, 441-453 (1977).

41. Peppas, N.A.; Reinhart, C. Solute Diffusion in Swollen Membranes Membranes. Part I A New Theory. J. Membrane Science. 15, 275-287 (1983).

42. Peterlin, A. Diffusion with Discontinuos Swelling. V. Type II. Diffusion into Sheets and Spheres. J. Polymer Sci. 17, 1741-1756 (1979).

43. Rudolph, F.B. Diffusion in a Multicomponent in Homogeneous Systems Systems with Moving Boundaries I. Swelling at Constant Volume. J. Polymer Sci. 17, 1709-1718 (1979).

44. Chien, Y.W. The Use of Biocompatible Polymers in Rate - Controlled Drug Delivery Systems. Pharmaceuticals Technology. May, 50-66 (1985).

45. Chien, Y.W. "Potencial Developments and New Approaches Oral Controlled Release Drug Delivery Systems" Drug Develop. and Ind. Pharm. 9, 1291-1330 (1983).

46. Blackshear, P.J. "Control of Blood Glucose in Experiment Diabetes by Means of a Totally Implantable Insulin Infusion Device" Diabetes, 28, 634-639 (1979).

47. Kost, J.; Leong, K.W.; Langer, R. "Ultrasonic Controlled Polymeric Delivery Systems" in Proceedings of 11th International Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials. W. Meyers and R.L. Dunn, eds., Lincolnshire,

Illinois. The Controlled Release Society, 1984, p84.

48. Amsel, L.P. "Controlled Release Suspension" presented at APhA/APS Midwest Regional Meeting. Chicago, 2 April 1984.

49. Raghunatha, Y. "Prolonged Release Pharmaceutical Preparations" U.U. patent 4, 221, 778, 9 September 1980.

50. Raghunatha, Y. "Sustained-Release Drug Delivery Systems I: Coated Ion Exchange Resin Systems for Phenylpropanolamine and Other Drugs". J. Pharm. Sci., 70, 379 (1981).

51. Wallace, S.M.; Barnett, G.L. Pharmacokinetic Biopharm. 6, 315 (1978).

52. Michaels, A.S.; Chandrasekaran, S.K.; Shaw, J.E. AlChE, 21, 985 (1975).

53. Swarbrick, J.; Lee, G.; Brom, J.; Gensmantel, N. J. Pharm. Sci., 73, 1332 (1984).

54. Flynn, G.L. In Percutaneous Absorption: Mechanism, Methodology. Drug Delivery; Calman, C.D.; Maibach, H.I. Eds., Marcel Dekker; New York, 1985, p. 17.

55. Oakley, D.M.; Swarbrick, J. Effect of Ionization on the Percutaneous Absorption of Drugs: Partitioning of Nicotine into Organic Liquids and Hydrated Stratum Corneum. J. Pharm. Sci., 76(12), 866-871 (1987).

56. Kligman, A.M. A Biological Brief on Percutaneous Absorption. Drug Develop. and Ind. Pharm. 9(4), 521-560 (1983).

57. Zatz, J.L. Fundamentals of Transdermal Controlled Drug Administration: Physicochemical Considerations. Drug Develop. and Ind. Pharm. 9(4), 561-577 (1983).

58. Chien Y.W. Logics of Transdermal Controlled Drug Administration. Drug Develop. and Ind. Pharm. 9(4), 497-520 (1983).

59. Chien, Y.W. Development of Transdermal Drug Delivery Systems. Drug Develop. and Ind. Pharm. 13, 589-651 (1987).

60. Guy, R.H.; Maibach, H.J. Drug Delivery to Local Subcutaneous Structures Following Topical Administration. J. Pharm. Sci. 72(12), 1375-1380 (1983).

61. Tojo, K. Random Brick Model for Drug Transport Across Stratum Corneum. J. Pharm. Sci. 76(12). 889-891 (1987).

62. National Formulary (NF) VIII Edition (1946).

63. United States Pharmacopeia (USP), XIV Edition (1950).
64. Cabana, B.E. Regulatory Considerations in Transdermal Controlled Medication. *Drug Develop. and Ind. Pharm.*, 9(4), 707-724 (1983).
65. Karim, A. Transdermal Absorption: A Unique Opportunity for Constant Delivery of Nitroglycerin. *Drug Develop. and Ind. Pharm.* 9(4), 671-689 (1983).
66. Shaw, J. Development of Transdermal Therapeutic Systems. *Drug Develop. and Ind. Pharm.* 9(4), 579-603 (1983).
67. Good, W.R. Transdermal^R-Nitro. Controlled Delivery of Nitroglycerin Via the Transdermal Route. *Drug Develop. and Ind. Pharm.* 9(4), 647-670 (1983).
68. Chandrasekaran, S.K. Controlled Delivery of Scopolamine for Prophylaxis of Motion Sickness. *Drug Develop. and Ind. Pharm.* 9(4), 627-646 (1983).
69. Shaw, J.E. Pharmacokinetics of Nitroglycerin and Clonidine Delivered by the Transdermal Route. *Am. Heart J.*, 108, 207 (1984).
70. Weber, M.A.; Drayer, J.J.M. Clinical Experience with Rate-Controlled Delivery of Antihypertensive Therapy by a Transdermal Systems. *Am. Heart J.* 108, 231 (1984).
71. Good, W.R.; Powers, M.S.; Campbell, P.; Sonenkel, L. A New Transdermal Delivery System for Estradiol. *J. Cont. Release.* 2, 89-97 (1985).
72. Bhalla, H.L.; Toddywala, R.D. Transdermal films of Ephedrine. *Drug Develop. and Ind. Pharm.* 14(1), 119-131 (1988).
73. Lai, J.S.; Chiang, C.H.; Wu, T.H. Release Kinetics of Indomethacin from Polymeric Matrices. *Drug Develop. and Ind. Pharm.*; 13(8), 1399-1408 (1987).
74. Rankin, F.; Aquadisch, L. Evaluation of the Compatibility and Physical Properties of Silicone Elastomer Containing Hydrophilic and/or Hydrophobic Additives. *Drug Develop. and Ind. Pharm.*, 13, (9-11), 1915-1932. (1987).
75. Bronaugh, R.L.; Stewart, R.F. Methods for In Vitro Percutaneous Absorption Studies IV: the Flow-Through Diffusion Cell. *J. Pharm. Sci.*, 74(1), 64-67 (1985).
76. Bronaugh, R.L.; Stewart, R.F. Methods for In Vitro Percutaneous Absorption Studies VII: Preparation for the Barrier Layer. *J. Pharm. Sci.*, 75(5), 487-491 (1986).

77. Chien, Y.W.; Valia, K.H. Drug Develop. and Ind. Pharm., 10, 575 (1984).
78. Stimel, B. Tratamiento Farmacológico del Dolor. Edit. Científica PLM. México, 1983. Cap. 13 y 14.
79. Bevan, J.A. Fundamentos de Farmacología. Edit. Harla. 2ª ed. México, 1982. pp 224-225.
80. Atkinson, R.S.; Rushman, G.B. Anestesia. Edit. Panamericana. Madrid, 1981. pp236-237.
81. Katzung, B.G. Farmacología Básica y Clínica. Edit. Manual Moderno. México, 1984 p 26.
82. Suzuki, T.; Fujita, S.; Kawai, R. Precursor-Metabolite Interaction in the Metabolism of Lidocaine. J. Pharm. Sci., 73(1), 136-138 (1984).
83. Florey, K. Analytical Profiles of Drug Substances. Edit. Klaus Florey. New York, 1975. Vol 15.
84. United States Pharmacopeia (USP), XX Edition (1986).
85. The Merck Index. Merck Index (Eds) 1986.
86. Chemical Abstract, 95: 209684g (1981).
87. Chemical Abstract, 95: 209684h (1981).
88. Chemical Abstract, 95: 209684j (1981).
89. Keith, D.A. Polymer Matrix Considerations for Transdermal Devices. Drug Develop. and Ind. Pharm., 9(4), 605-625 (1983).
90. United States Pharmacopeia (USP), XX Edition (1986)
91. The Merck Index. Merck Index (Eds) 1986.
92. Chemical Abstract, 95: 209684g (1981).
93. Chemical Abstract, 95: 209684h (1981).
94. Chemical Abstract, 95: 209684j (1981).
95. Rodríguez, M.G. Influencia de diferentes parámetros fisicoquímicos y caracterización cinética "In Vitro" de un sistema transdérmico de nitroglicerina. Tesis Profesional. U.N.A.M. México, 1987.
- Peppas, N.A. Analysis of Fickian and Non-Fickian Drug Release from Polymers. Pharm. Acta Helv., 60(4), 110-111 (1985).
96. Chien, Y.W.; Lambert, H.J.; Grant, J. J. Pharm. Sci., 63,

365 (1974).

97. Chien, Y.W.; Edward, P.K.; Lau, J. J. Pharm. Sci., 65, 488 (1976).

98. Stoughton, R.B.; Mc Clure, W. Azone^R: A New Non-Toxic Enhancer of Cutaneous Penetration. Drug Develop. and Ind. Pharm. 9(4), 725-744 (1983).

99. Higuchi, W.I.; Gordon, N.A.; Fox, K.L.; Ho, N.F.H. Transdermal Delivery of Prodrugs. Drug Develop. and Ind. Pharm., 9(4), 691-706 (1983).

100. Peppas, N.A. Analysis of Fickian Drug Release from Polymers. Pharm. Acta Helv., 60(4), 110-111 (1985).

101. Foreman, M.I. Stratum Corneum; Consequences for Skin Permeation Experiments. Drug Develop. and Ind. Pharm., 12(2) 461-463 (1986).

102. Bronaugh, R.L.; Stewart, R.F. Methods for In Vitro Percutaneous Absorption Studies V: Permeation through Damaged Skin. J. Pharm. Sci. 74(10), 1062-1066 (1985).

103. Hawkins, G.S.; Reifenrath, W.G. Influence of Skin Source, Penetration Cell Fluid, and Partition Coefficient on In Vitro Skin Penetration. J. Pharm. Sci., 75(4), 378-381 (1986).

104. Franz, T.J. Current Problems in Dermatology. Dermatol., 7, 58 (1978).

105. Huang, Y.C.; Keshary, P.R.; Chien, Y.W.; Moniot, S.; Godhart, F.W. Improvement in Transdermal Bioavailability of Nitroglycerin by Formulation Design. Drug Develop. and Ind. Pharm., 11(6&7), 1255-1270 (1985).

106. Huang, Y.C.; Keshary, P.R.; Chien, Y.W. Mechanism of Transdermal Controlled Nitroglycerin Administration (III) Control of Skin Permeation Rate and Optimization. Drug Develop. and Ind. Pharm., 11(6&7), 1213-1253 (1985).

107. Higuchi, T. Mechanism of Sustained Action Medication: Theoretical Analysis of Rate of Release of Solid Drugs Dispersed in Solid Matrices. J. Pharm. Sci., 52, 1145 (1963).

108. Chien, Y.W. Novel Drug Delivery Systems: Fundamentals, Developmental Concepts and Biomedical Assessments. Marcel Dekker, New York. 1982. Cap 4.

109. Corbo, M.; Liu, J.; Chien, Y.W. Transdermal Controlled Delivery of Propranolol from a Multilaminar Adhesive Device. Pharm. Res., 6(9) 753-758 (1989).

110. Shah, V.P.; Tymes, N.W.; Skelly, J.P. In Vitro Release

Profiles of Clonidine Transdermal Therapeutic Systems and Scopolamine Transdermal Patches. *Pharm. Res.* 6(4), 346-351.

111. Chien, Y.W.; Chien, T.; Bagdon, R.E. Huang, Y.C. Bierman, R.H. Transdermal Dual-Controlled Delivery of Contraceptive Drugs: Formulation Development, in Vitro and in Vivo Evaluations, and Clinical Performance. *Pharm. Res.* 6(12), 1000-1010. (1989).

112. Friend, D.R.; Catz, P.; Heller, J.; Okagaki, M. Transdermal Delivery of Levonorgestrel. V. Preparation of Devices and Evaluation in Vitro. *Pharm. Res.*, 6(11) 938-944 (1989).

113. Szycher, M. Recent Advances in Transdermal Delivery Systems. *J. Biomaterials Applications.* 1, 207-238 (1986).

114. Chien, Y.W.; Liu, J. Transdermal Drug Delivery Systems. *J. Biomaterials Applications.* 1, 183-206 (1986).

115. Shah, K.R.; Laura, S.; Haight, V.; Matz, S.; Kydonieus, A.F. Hercon Technology for Transdermal Delivery of Drugs. *J. Biomaterials Applications.* 1, 239-273 (1986).

116. Burnette, R.R.; Ongpipattanakul, B. Characterization of the Pore Transport Properties and Tissue Alteration of Excised Human Skin During Iontophoresis. *J. Pharm. Sci.*, 77 (2), 132-137 (1988).

117. Bergstrom, T.K.; Flynn, G.L. Higuchi, W.I. Physicochemical Study of Percutaneous Absorption Enhancement by Dimethyl Sulfoxide: Kinetic and Thermodynamic Determinants of Dimethyl Sulfoxide Mediated Mass Transfer of Alkanols. *J. Pharm. Sci.*, 75(5), 479-486 (1986).

118. Sharata, H.H.; Burnette, R.R. Effect of Dipolar Aprotic Permeability Enhancers on the Basal Stratum Corneum. *J. Pharm. Sci.*, 77(1), 27-32 (1988).

119. Okamoto, H.; Muta, K.; Hashida, M.; Sezaki, H. Percutaneous Penetration of Acyclovir Through Excised Hairless Mouse and Rat Skin: Effect of Vehicle and Percutaneous Penetration Enhancer. *Pharm. Res.* 7 (1), 64-68 (1990).

120. Touitou, E. Skin Permeation Enhancement by n-Decylmethyl Sulfoxide: Effect of Solvent Systems and Insights on Mechanism of Action. *Int J. Pharm.*, 43, 1-7 (1988).

121. Touitou, E; Altered Skin Permeation of a Highly Lipophilic Molecule: Tetrahydrocannabinol. *Int. J. Pharm.*, 17-22 (1988)..

122. Weranis, R.P.; Sloan, K.B. Effects of Vehicles and

Prodrugs Properties and Their Interactions on the Delivery of 6-Mercaptopurine Through Skin: Bisacyloximethyl-6-mercaptopurine Prodrugs. J. Pharm. Sci. 76(8), 587-595 (1987).

123. Wearley, L. ; Chien, Y.W. Enhancement of the in Vitro Skin Permeability of Azidothymidine (AZT) via Iontophoresis and Chemical Enhancer. Pharm: Res., 7(1), 34-40 (1990).

124. Zats, J.L. Sarpotdar, P.P; Percutaneous Absorption Enhancement of Lidocaine by Nonionic Surfactants Through Hairless Mouse Skin In Vitro. J. Pharm. Sci. , 75(2), 176-181 (1986).