

UNIVERSIDAD DE BARCELONA



Facultad de Farmacia

Departamento de Farmacia y Tecnología farmacéutica
Unidad de Biofarmacia y Farmacocinética

**DESARROLLO Y EVALUACIÓN BIOFARMACÉUTICA DE UN
SISTEMA DE ADMINISTRACIÓN TRANSDÉRMICA DE
ALPRAZOLAM**

Lluís Soler Ranzani, 2006

UNIVERSIDAD DE BARCELONA .FACULTAD DE FARMACIA.
Departamento de Farmacia y Tecnología farmacéutica
Unidad de Biofarmacia y Farmacocinética
Área Farmacia y Tecnología farmacéutica
1998-2000

**DESARROLLO Y EVALUACIÓN BIOFARMACÉUTICA DE UN SISTEMA DE
ADMINISTRACIÓN TRANSDÉRMICA DE ALPRAZOLAM**

Memòria presentada per Lluís Soler Ranzani per optar al títol de doctor per la
universitat de Barcelona

Jacint Lauroba Viladrosa

Antoni Boix Montañes

Lluís Soler Ranzani, 2006

*“Quan surts a fer el viatge cap a Itaca
has de pregar que el camí sigui llarg,
ple d'aventures , ple de coneixences.
Has de pregar que el camí sigui llarg,
que siguin moltes les matinades
que entraràs en un port que els teus ulls ignoraven
i vagis a ciutats per aprendre dels que saben.”*

Kavafis

Deia Kavafis quan parlava del seu mític viatge a Itaca que la travessia no s'havia de forçar, aquesta, segurament com la vida, ens conduiria a nous ports, nous horitzons, noves descobertes, noves coneixences...Us puc ben assegurar que durant el temps que ha durat aquest treball, s'ha complert la profecia del poeta. I arribar a port, de ben segur ,ha estat més fàcil gràcies als companys de viatge .

En primer lloc el meu agraïment al Dr .Domènec Berrozpe insubstituïble pel seu rigor, la seva meticulositat, la docència, el seu saber científic i un llarg etcètera que podria ocupar ben bé la portada sencera .

En segon lloc als Laboratoris Reig Jofre, especialment a Isabel Reig i Joan Biosca, presents en el meu record i als quals em cal agrair el seu ajut i recolzament.

En tercer lloc la meva gratitud als companys de la unitat de Biofarmàcia i Farmacocinètica de la Universitat de Barcelona, amb ells he compartit estones, aprenentatges i discussions apassionants al Departament que no oblidaré .

En quart lloc, i no per això menys important, a la família, per l'encoratjament i la dedicació constants, conscient que a ells els ho dec tot .

I finalment a tots aquells professors que m'han acompanyat en aquest llarg i etern camí, de la mà dels quals he entrat en la màgia de la recerca, la investigació i la curiositat insaciable per aprendre i descobrir nous horitzons, noves metes, noves sendes. Per posar-me al cor la idea d'Itaca i animar-me a anar més lluny.

Gràcies a tots per tants moments compartits que han fet possible i viable, allò que en un temps fou només un bell somni, la idea d'un projecte de recerca , mars enllà.

Lluís Soler Ranzani
Barcelona
Setembre 2006



0. ÍNDICE



<u>0.ÍNDICE</u>	Pág 1
<u>1.INTRODUCCIÓN</u>	7
<u>1.1 Fisiología de la piel</u>	12
<u>1.2 Absorción a través de la piel</u>	14
<u>1.3 Mecanismo de acción de los promotores</u>	15
1.3.1 Clasificación de los promotores.....	16
<u>1.4 Ecuaciones que definen las cinéticas de la absorción transdérmica</u>	23
<u>1.5 Características del Alprazolam</u>	27
1.5.1 Estructura química del alprazolam.....	28
1.5.2 Características fisicoquímicas.....	28
1.5.3 Características farmacológicas.....	28
1.5.4 Características farmacocinéticas.....	30
<u>1.6 Características de los sistemas transdérmicos</u>	30
<i>Sistemas de membrana o reservorios</i>	31
<i>Sistemas matriciales o monolíticos</i>	31
1.6.1 Vías de administración relacionadas.....	33
<i>Iontoforesis</i>	33
<i>Sonoforesis</i>	34
<i>Nuevos promotores de permeación transdérmica</i>	34
<i>Microagujas o Microneedles</i>	34
<u>2.OBJETIVOS</u>	36
<u>3.PLAN DE TRABAJO</u>	37
<u>4.MATERIAL y MÉTODOS</u>	38



<u>4.1 Fármaco</u>	38
<u>4.2 Validación de la metódica analítica</u>	38
<u>4.2.1 Reactivos</u>	38
<u>4.2.2 Utillaje</u>	39
<u>4.2.3 Condiciones cromatográficas</u>	39
<u>4.2.4 Preparación de las muestras de calibrado</u>	39
<u>4.2.5 Validación de la metódica analítica</u>	40
4.2.5.1 <i>Selectividad</i>	41
4.2.5.2 <i>Tiempo de retención y reproducibilidad instrumental</i>	42
4.2.5.3 <i>Linealidad de la metódica analítica</i>	42
4.2.5.4 <i>Precisión y Exactitud</i>	43
4.2.5.5 <i>Límite de detección</i>	44
4.2.5.6 <i>Límite de cuantificación</i>	45
<u>4.3 Estudio de solubilidad del alprazolam. Determinación de la concentración de saturación del alprazolam</u>	46
<u>4.3.1 Reactivos</u>	46
<u>4.3.2 Utillaje</u>	46
<u>4.3.3 Preparación de la solución reguladora fosfatos pH 7.4</u>	46
<u>4.3.4 Metodología para la determinación de la concentración a saturación del alprazolam</u>	46
<u>4.4 Coeficiente de reparto</u>	47
<u>4.4.1 Reactivos</u>	49
<u>4.4.2 Utillaje</u>	49
<u>4.4.3 Metodología para el cálculo del coeficiente de distribución</u>	50
<u>4.5 Estudios de permeación transdérmica</u>	51



<u>4.5.1 Preparación de la piel como membrana de permeación transdérmica...</u>	51
<u>4.5.2 Células de difusión</u>	51
<u>4.5.3 Sistema automatizado de toma de muestras. Microette HANSON RESEARCH®</u>	53
4.5.3.1 Descripción.....	54
4.5.3.2 Esquema de toma de muestras.....	54
4.5.3.3 Inicio de una experiencia en el sistema Microette.....	55
<u>4.5.4 Estudios de permeación intrínseca de alprazolam</u>	56
4.5.4.1 Reactivos.....	56
4.5.4.2 Utillaje.....	56
4.5.4.3 Metodología para el estudio de permeación intrínseca del alprazolam.....	57
<u>4.5.5 Tratamiento de los resultados en los estudios de permeación intrínseca del alprazolam</u>	58
<u>4.5.6 Cálculo de los parámetros transdérmicos del alprazolam a partir de los prototipos elaborados</u>	63
<u>4.5.7 Predicción de las concentraciones plasmáticas que se alcanzarían in vivo en estado de equilibrio estacionario</u>	64
<u>4.6 Tecnología empleada para la obtención de un sistema de liberación transdérmico de alprazolam</u>	65
4.6.1 Reactivos y excipientes.....	65
4.6.2 Utillaje.....	68
4.6.3 Metodología para la elaboración de las formulaciones.....	68
4.6.3.1 Formulaciones con base polimérica Eudragit E100	68
4.6.3.2 Formulaciones con base polimérica Durotack (87-2051/87-2353/87- 2054).....	68
4.6.4 Laminación.....	69



<u>4.6.5 Composición porcentual de los diferentes prototipos transdérmicos o SAT elaborados.....</u>	70
<u>4.6.6 Determinación de los parámetros fármaco técnicos.....</u>	73
4.6.6.1 <i>Medición del desplazamiento lateral de una lámina adhesiva.....</i>	73
4.6.6.2 <i>Prueba de fuerza de adhesión.....</i>	74
<u>4.6.7 Estudios de velocidad de liberación.....</u>	74
4.6.7.1 <i>Reactivos.....</i>	74
4.6.7.2 <i>Utillaje.....</i>	75
4.6.7.3 <i>Metódica del ensayo de velocidad de liberación de fármaco en los prototipos elaborados.....</i>	75
4.6.7.4 <i>Análisis de los resultados obtenidos.....</i>	75
4.6.7.4.1 <i>Aproximación modelística.....</i>	76
4.6.7.4.2 <i>Aproximación amodelística.....</i>	77
4.6.7.4.3 <i>Análisis estadístico.....</i>	79
<u>4.6.8 Permeación transdérmica del alprazolam a partir de las matrices acrílicas elaboradas.....</u>	80
4.6.8.1 <i>Metodología experimental.....</i>	80
<u>4.6.9 Estudios de simulación de niveles plasmáticos.....</u>	81
<u>5.RESULTADOS.....</u>	82
<u>5.1 Validación de la metódica analítica.....</u>	82
<u>5.1.1 Selectividad</u>	82
<u>5.1.2 Tiempo de retención y reproducibilidad instrumental.....</u>	83
<u>5.1.3 Linealidad metódica analítica.....</u>	83
<u>5.1.4 Exactitud y precisión.....</u>	87
<u>5.1.5 Límite de detección.....</u>	88



<u>5.1.6 Limite de Cuantificación.....</u>	90
<u>5.2 Determinación de la concentración de saturación del Alprazolam.....</u>	91
<u>5.3 Coeficiente de reparto</u>	92
<u>5.4 Estudio de la permeación intrínseca del Alprazolam</u>	92
<u>5.5 Evaluación fármaco-técnica de los prototipos ensayados.....</u>	95
<u>5.6 Estudio de velocidad de liberación.....</u>	96
<u>5.6.1 Formulaciones con base de Eudragit E-100.....</u>	96
<u>5.6.2 Formulaciones con base Durotack.....</u>	103
<u>5.6.3 Aproximación modelística.....</u>	116
<u>5.6.4 Aproximación amodelística.....</u>	117
<u>5.6.5 Análisis estadístico.....</u>	120
5.6.5.1 <i>Comparación de parámetros amodelísticos.....</i>	120
5.6.5.2 <i>Comparación de las fracciones de dosis liberadas a los tiempos de 2, 4 y 6 horas entre todos los prototipos desarrollados.....</i>	121
<u>5.7 Estudio de permeación transdérmica del alprazolam a partir de las matrices acrílicas elaboradas.....</u>	126
<u>5.7.1 Formulaciones con base Eudragit E-100.....</u>	127
<u>5.7.2 Formulaciones con base Durotack.....</u>	130
<u>5.7.3 Perfiles individuales de la permeación transdérmica del alprazolam y los perfiles medios obtenidos a partir de las formulaciones ensayadas.....</u>	136
5.7.3.1 <i>Perfiles de las curvas de permeación transdérmica del alprazolam a partir de los parches con base de Eudragit E-100.....</i>	136
5.7.3.2 <i>Perfiles de las curvas de permeación transdérmica del alprazolam a partir de los parches con base de Durotack.....</i>	138
<u>5.7.4 Cálculo de los parámetros de permeación transdérmica del alprazolam y los perfiles medios obtenidos a partir de las formulaciones ensayadas.....</u>	142



5.7.4.1 Formulaciones con base de Eudragit E-100.....	142
5.7.4.2 Formulaciones con base de Durotack.....	146
5.8 Estudios de simulación de niveles plasmáticos.....	152
<u>6.DISCUSIÓN</u>	153
<u>7.CONCLUSIONES</u>	163
<u>8.BIBLIOGRAFÍA</u>	166



1. INTRODUCCIÓN

1.INTRODUCCIÓN

En los últimos años, los trastornos afectivos tales como depresión y ansiedad constituyen una de las patologías más comunes que afectan a la población española y por tanto se han convertido en objeto preferente de atención como problema sanitario.

Su elevada prevalencia en la población se hace patente en estimaciones procedentes de estudios epidemiológicos realizados por el Sistema Nacional de Salud, que cifran la depresión y estados asociados como ansiedad, angustia, irritabilidad en un 6.19 % del total de la población ⁽⁰⁰¹⁾.

Aparte de terapias no farmacológicas como psicoterapia, los fármacos dentro del grupo farmacológico de las benzodiazepinas son uno de los más utilizados. Los datos del consumo de medicamentos de la ECOM (Especialidades Consumo de Medicamentos) del Ministerio de Sanidad y Consumo, permiten observar el crecimiento en la utilización de ansiolíticos benzodiazepínicos y en particular de alprazolam en España en un periodo que comprende del 1995 al 2002 ⁽⁰⁰²⁾ tal como se detalla en la Figura 1.1

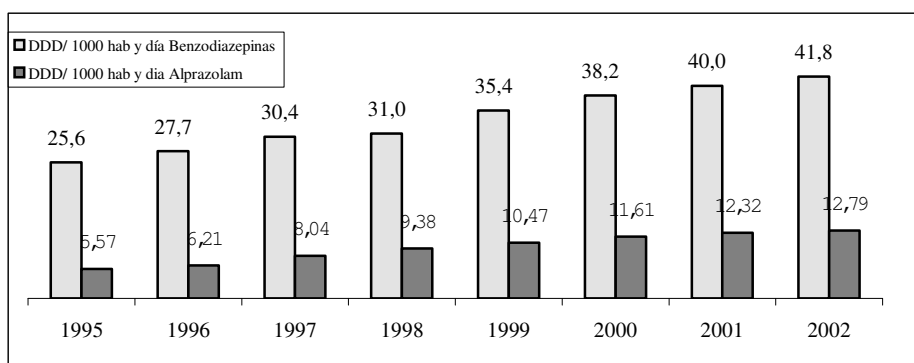


Figura 1.1- Distribución del consumo de ansiolíticos benzodiazepínicos y alprazolam en España durante el periodo 1995-2002. Los datos están expresados en número de dosis diaria definida por 1000 habitantes y día.

Como puede observarse, la utilización de benzodiazepinas ha crecido desde un 25.6 en dosis diaria definida por 1000 habitantes y día en 1995, hasta 41.8 en 2002. Dentro de este grupo farmacológico de las benzodiazepinas el alprazolam ha sido uno de los medicamentos más utilizados, representando en el año 2002 un 30.6% respecto al total de este grupo farmacológico.



El alprazolam en cifras de facturación, según datos extraídos del IMS (Internacional Marketing Service) en el periodo de tiempo comprendido entre 2002-2005, se muestran en la Tabla 1.1

Tabla 1.1- Facturación en millones de euros para cada presentación de alprazolam, su incremento (+-%) respecto el año anterior y el porcentaje que representa respecto el total de Benzodiazepinas.

Presentación	M.EUR AÑO 2002	+-%	%	M.EUR AÑO 2003	+-%	%
ALPRAZOLAM	28.479	-0,1	100,0	28.773	1,0	100,0
Comp. 0.50mg/30	6.501	-2,1	22,8	6.542	0,6	22,7
Comp. 0.25mg/30	3.239	-4,0	11,4	3.162	-2,4	11,0
Comp. 1mg/30	4.431	-1,8	15,6	4.479	1,1	15,6
Comp. Retard 0,50mg/30	2.264	14,9	8,0	2.459	8,6	8,5
Comp. 2mg/50	7.102	-2,5	24,9	7.056	-0,7	24,5
Comp. Retard 1mg/30	2.482	9,0	8,7	2.621	5,6	9,1
Comp. Retard 2mg/30	1.160	8,0	4,1	1.215	4,8	4,2
Comp. 2mg/30	957	-8,6	3,4	900	-5,9	3,1
Comp. Retard 3mg/30	341	2,3	1,2	333	-2,4	1,2
Gotas .75mg/ml/20ml	2	---	0,0	8	263,9	0,0

Presentación	M.EUR AÑO 2004	+-%	%	M.EUR AÑO 2005	+-%	%
ALPRAZOLAM	28.905	0,5	100,0	28.471	-1,5	100,0
Comp. 0.50mg/30	6.628	1,3	22,9	6.704	1,2	23,5
Comp. 0.25mg/30	3.300	4,4	11,4	6.459	-3,6	22,7
Comp. 1mg/30	4.220	-5,8	14,6	4.125	-2,2	14,5
Comp. Retard 0,50mg/30	2.717	10,5	9,4	3.280	-0,6	11,5
Comp. 2mg/50	6.697	-5,1	23,2	2.777	-1,8	9,8
Comp. Retard 1mg/30	2.829	7,9	9,8	2.703	-0,5	9,5
Comp. Retard 2mg/30	1.309	7,8	4,5	1.270	-3,0	4,5
Comp. 2mg/30	862	-4,2	3,0	827	-4,0	2,9
Comp. Retard 3mg/30	338	1,5	1,2	322	-4,7	1,1
Gotas .75mg/ml/20ml	5	-35,1	0,0	4	-25,2	0,0

La evolución en el consumo de ansiolíticos benzodiazepínicos y en concreto de alprazolam, conjuntamente con la tendencia al incremento de prescripciones de formas farmacéuticas de liberación modificada (Comp. Retard 0.5, 1 y 2 mg), enlazaba con una línea de investigación iniciada en la Unidad de Biofarmacia y Farmacocinética de la Universidad de Barcelona, la administración transdérmica de fármacos, con la finalidad de obtener una acción sistémica a través de la piel⁽⁰⁰³⁾⁽⁰⁰⁴⁾.

Así se han realizado estudios para administrar por vía transdérmica fármacos con diferente acción farmacológica. De entre ellos encontramos: dihidropiridinas⁽⁰⁰⁵⁾ antieméticos⁽⁰⁰⁶⁾, antiinflamatorios no esteroídicos⁽⁰⁰⁷⁾ y antecedentes más directamente



relacionados serían las tesis doctorales sobre benzodiazepinas⁽⁰⁰⁸⁾ y alprazolam⁽⁰⁰⁹⁾, estudios que posteriormente abrirían el camino al presente trabajo experimental de desarrollo y evaluación biofarmacéutica de un sistema de administración transdérmica de alprazolam” Ll. Soler 2006.

Esta administración transdérmica se considera para fármacos (alprazolam) con unas determinadas características fisicoquímicas (solubilidad y coeficiente de reparto), biofarmacéuticas y farmacocinéticas, que permitirán el desarrollo de sistemas de administración transdérmico (SAT)⁽⁰¹⁰⁾⁽⁰¹¹⁾.

Las ventajas que presentan los SAT respecto a formas de dosificación más tradicionales para ser administradas por vía oral son principalmente las siguientes⁽⁰¹²⁾:

- Se obtiene un mayor control de la liberación del fármaco, de forma que se consiguen concentraciones de fármaco en sangre más duraderas y se soslayan situaciones sobreterapéuticas o subterapéuticas características de las formulaciones de liberación inmediata. Esta característica es muy importante en caso de fármacos con un estrecho margen terapéutico.
- Incremento de los intervalos de dosificación, facilitando así el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente.
- Evitan el efecto de primer paso hepático.
- Disminuyen al máximo algunos de los efectos secundarios derivados de la administración oral, ya sea por la obtención de niveles plasmáticos más sostenidos o al evitar pasar zonas de gran actividad metabólica como el sistema gastrointestinal.
- Se puede interrumpir con facilidad la entrada de fármaco al organismo si aparecen efectos adversos o tóxicos retirando el SAT.

No obstante estos SAT también presentan ciertos inconvenientes⁽⁰¹²⁾⁽⁰¹³⁾⁽⁰¹⁴⁾ a tener en cuenta:

- No son susceptibles de administrarse por esta vía fármacos con baja actividad intrínseca es decir que precisen dosis elevadas.
- Posible existencia de irritación, eritema o sensibilización cutánea en la zona de aplicación, bien causado por el propio activo, por adhesivos o por excipientes utilizados en la formulación del SAT.
- A nivel tecnológico los costes de fabricación son elevados.

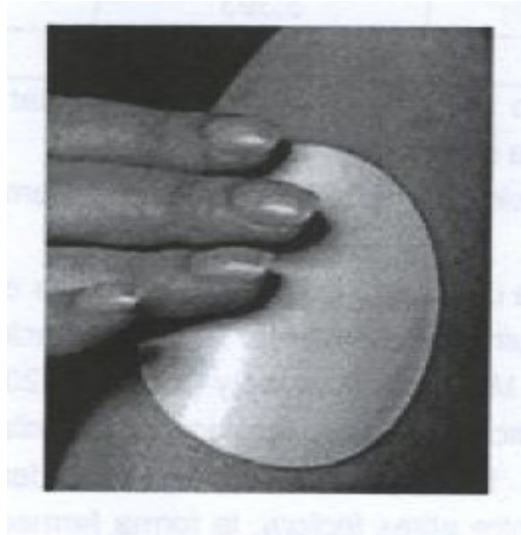


Figura 1.2- Foto de la aplicación de un SAT

En la actualidad están comercializados diferentes fármacos en forma de SAT ⁽⁰¹⁵⁾(016):

- Estrógenos_ como el estradiol, como tratamiento hormonal durante la menopausia. Diferentes marcas comerciales serían; Evopad[®], Alora[®], Estraderm[®] TTS, Estradiol Bexal[®], Vivelle[®], Menorest[®] y Esclim[®]. La pauta posológica es de un SAT cada 3-4 días .
- Asociaciones de estrógenos_ como el estradiol y noretindrona acetato. Combipatch[®] etilestradiol o norgestrel Ortho-Evra[®], como uso anticonceptivo. La pauta posológica es de un SAT cada 3-4 días.
- Nitroglicerina, potente vasodilatador coronario, para el tratamiento de la angina de pecho. Diferentes marcas comerciales serían Minitran[®], Nitradisc[®], Nitroderm TTS[®], Solitrina TS[®], Transderm Nitro[®], Nitrodur[®], Nitroplast[®] y Nitroglicerín[®]. La pauta posológica es de un SAT cada 12-16 horas.
- Escopolamina o asociación de escopolamina-hioscina como tratamiento para el mareo así encontramos Transderm-Escop[®] y Scopoderm[®]. La pauta posológica es de un SAT cada 12 -72 horas.
- Nicotina utilizada en el tratamiento de la deshabituación al tabaco Nicotinell[®], Nicotrol[®], Nicoderm CQ[®]. La pauta posológica es de un SAT cada 16-24 horas.



- Fentanilo es un potente analgésico opiáceo para el tratamiento del dolor crónico Duragesic[®]. La pauta posológica es de un SAT cada 3 días.
- Testosterona como tratamiento hormonal, Theraderm-LRS[®], Androderm[®] y Testoderm[®]. La pauta posológica es de un SAT cada 24 horas.
- Clonidina para el tratamiento antihipertensivo, Catapres[®] TTS. La pauta posológica es de un SAT cada 7 días.

A la vez existen otros SAT, algunos recientemente aprobados por la FDA, como la administración transdérmica de metilfenidato desarrollado conjuntamente por Noven Pharmaceuticals, empresa dedicada únicamente al desarrollo de “transdermal drug delivery technology” y Shire Pharmaceuticals.

Otros muchos SAT ya se encuentran en avanzados estados de desarrollo⁽⁰¹⁷⁾ para la administración por vía transdérmica de fármacos como: albuterol, enalapril, ketorolaco, atenolol, buprenorfina, selegilina, difenhidramina, insulina^{(018) (019)}.

Algunas webs de las principales compañías farmacéuticas que tienen entre sus líneas de investigación el desarrollo de SAT son:

www.noven.com , www.3m.com, www.imarx.com, www.elan.com, www.parpharm.com,
www.antaespharma.com, www.iomed.com, www.lampharm.com, www.avevadds.com,
www.alza.com.

1.1 Fisiología de la piel

La piel humana constituye membrana casi impermeable entre el cuerpo y el entorno exterior siendo una barrera frente a agentes químicos, físicos y microbianos. Actúa manteniendo la homeostasis, controlando la pérdida de calor y humedad del cuerpo humano. Es también, una importante reserva de energía y juega un papel importante en la producción de vitamina D ⁽⁰²⁰⁾. Es un órgano sensorial que transmite sensaciones del entorno exterior. La piel humana puede subdividirse en tres capas mutuamente dependientes: la hipodermis formada por grasa subcutánea, la dermis, formada por tejido conectivo y la epidermis, la capa más externa de la piel, avascularizada y formada por estratos celulares.

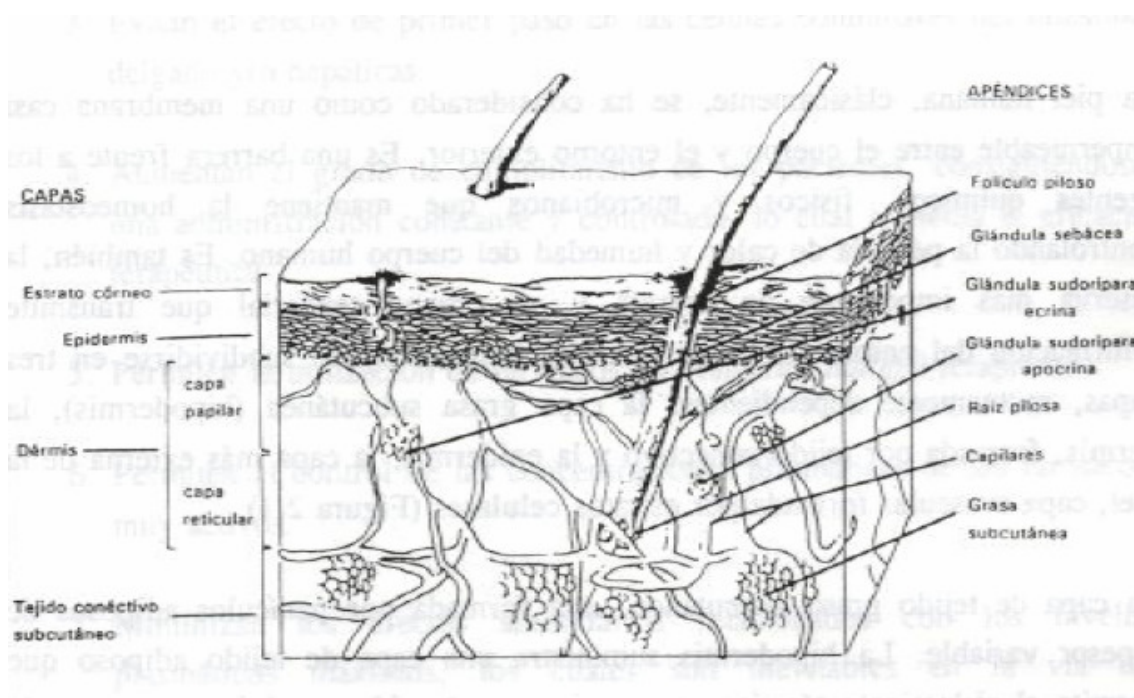


Figura 1.1.1- Diagrama básico de la estructura de la piel.

La hipodermis es una capa de tejido graso subcutáneo formada por panículos adiposos de espesor variable, esta capa de tejido adiposo permite el aislamiento térmico proporciona protección mecánica y reserva de energía, además contiene órganos sensoriales de presión. A través de la hipodermis llegan a la piel los vasos sanguíneos y los nervios ⁽⁰⁰³⁾.

La dermis tiene un espesor de 3 a 5 mm y está compuesta por una matriz densa de tejido conectivo, formada por fibras de colágeno y elastina ⁽⁰²¹⁾. Este tejido está ampliamente vascularizado presentando vasos sanguíneos, linfáticos, nervios y engloba glándulas apocrinas, sudoríparas y folículos pilosebáceos.



La circulación sanguínea en esta zona tiene un papel importante en la regulación de la temperatura corporal, además aporta nutrientes y oxígeno a la piel y recoge toxinas y productos de desecho. La sangre es esencial para reparar cualquier lesión cutánea; los capilares sanguíneos se encuentran a 0.2 mm de la superficie de la piel y esencialmente proveen condiciones “sink” o perfecto sumidero para la mayoría de las moléculas que permean a través de la piel es decir que permite que la concentración de las moléculas permeadas sea próxima a cero y que la diferencia de concentraciones resultantes favorezca la difusión.

La epidermis es la capa más superficial y su espesor varía según la zona anatómica entre 0.06-0.08 mm. Es un epitelio poliestratificado cuyas células se forman en la capa basal y migran al exterior mediante un proceso de queratinización para formar el estrato córneo ⁽⁰²²⁾. El estrato córneo contiene células muertas anucleadas y tiene un espesor de 10-20 μm cuando está seca, aumentando varias veces al hidratarse. El estrato córneo es muy importante en el control de la permeación transdérmica de la mayoría de fármacos y productos químicos ⁽⁰²³⁾. Esta barrera natural está compuesta por proteínas (75-80%), lípidos (5-15%) y material sin identificar (5-10%). La fracción proteica está compuesta, predominantemente por α -queratina (70%) y β -queratina (10%) y membrana celular (5%). La constitución de los lípidos varía en función de la zona corporal así en el abdomen se encuentran lípidos neutros (75%) y esfingolípidos (18%), lípidos polares (5%) y sulfato de colesterol (2%) ⁽⁰²⁴⁾.

La estructura del estrato córneo puede representarse por un modelo de *ladrillo y cemento*. Los corneocitos queratinizados son los *ladrillos* de proteína y están rodeados de bicapas de lípidos que actuarían de cemento, formadas por múltiples capas superpuestas ⁽⁰²⁵⁾. A nivel molecular estas bicapas lipídicas intercelulares en el estrato córneo ⁽⁰²⁶⁾ se unirían por enlaces covalentes a la superficie de los corneocitos del estrato córneo.

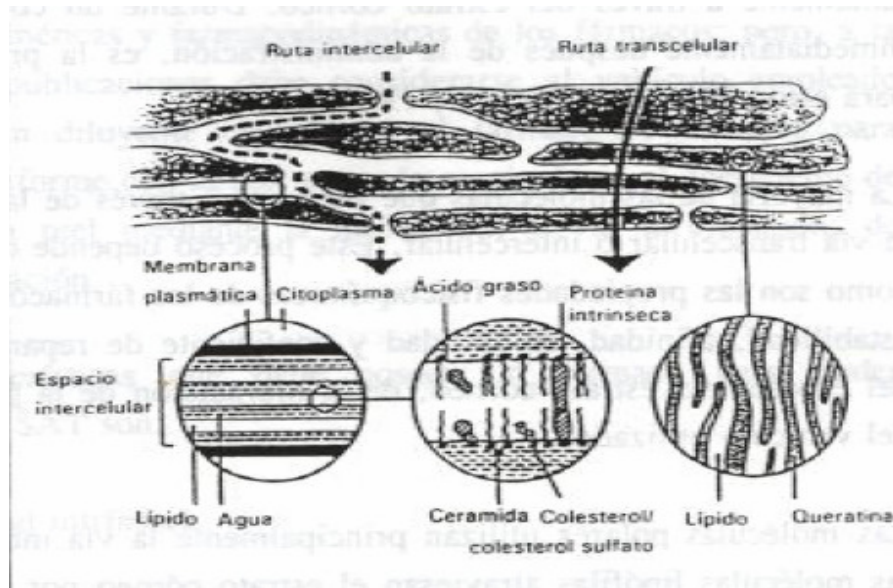


Figura 1.1.2 - Esquema de estructura del estrato córneo.

1.2 Absorción a través de la piel

La absorción transdérmica es compleja debido a la variedad de barreras que deben superarse. Inicialmente el fármaco debe atravesar el estrato córneo y difundir a la epidermis y dermis desde donde acceder a la circulación sanguínea.

Los mecanismos de transporte o vías de permeación por las que los fármacos pasan a través de piel intacta no están completamente establecidos debido a la gran cantidad de procesos que intervienen como disolución, reparto y posibles metabolizaciones en superficie cutánea etc. .

Se consideran mayoritariamente dos vías para la permeación transdérmica. La primera vía se realiza a través de anexos cutáneos como folículos pilosos y glándulas sudoríparas o sebáceas. La segunda vía y mayoritaria en la absorción transdérmica de fármacos es la vía intercelular y intracelular que se realiza a través de la epidermis.

El paso a través de los anexos cutáneos (siendo los folículos pilosos la principal vía de penetración respecto glándulas sudoríparas y sebáceas) puede ser importante para moléculas polares ⁽⁰²⁷⁾⁽⁰²⁸⁾ de elevados peso molecular, que penetran lentamente a través del estrato córneo. Se considera que durante un corto periodo de tiempo inmediatamente después de la administración, es la principal vía de difusión para estos fármacos ⁽⁰²⁹⁾.

La mayoría de moléculas que permean a través de la piel, la atraviesan por vía intercelular. Este proceso depende de numerosos factores intrínsecos del fármaco como



son las propiedades fisicoquímicas (pka, peso molecular, solubilidad y coeficiente de reparto) así como de la integridad y espesor del estrato córneo, variabilidad de la zona anatómica, estado de hidratación de la piel ⁽⁰³⁰⁾⁽⁰³¹⁾, del metabolismo y del vehículo utilizado.

Las moléculas polares utilizan principalmente la ruta intracelular, mientras que las moléculas más lipófilas atraviesan el estrato córneo por la ruta intercelular.

También cabe destacar que la piel es un órgano metabólicamente activo ⁽⁰³²⁾ en un grado muy inferior al hígado, si realizamos una comparación cuantitativa de su capacidad enzimática respecto del hígado representaría de un 2-6 % de los valores hepáticos. No obstante los fármacos pueden metabolizarse después de su administración, esta actividad metabólica cutánea esta localizada a nivel epidérmico, donde por ejemplo la hidrocortisona se metaboliza en cortisona, el estradiol en estrona y en donde los ésteres de los corticosteroides son hidrolizados ⁽⁰³³⁾. En estas condiciones en el momento de la administración transdérmica de fármacos con efecto sistémico no tendremos que olvidar la posibilidad de un efecto de primer paso cutáneo ⁽⁰³⁴⁾.

Aunque los mecanismos de transporte de los fármacos a través de la piel no están completamente elucidados si está bien establecido que son mediados por un proceso limitante de difusión pasiva.

1.3 Mecanismo de acción de los promotores

Los promotores de absorción son moléculas de diferente naturaleza química que actúan reversiblemente a nivel del estrato córneo, desestructurando y facilitando que el fármaco permee más rápidamente hacia los tejidos viables y pase a circulación sistémica.

Existe una teoría general (Lipid-Protein-Partitioning) basada en las posibles alteraciones a nivel molecular que sufre el estrato corneo por acción de los promotores.

De entrada establece tal y como hemos visto en el apartado 1.2 Absorción a través de la piel, que un activo puede penetrar a través de las células epidérmicas es decir siguiendo la vía intracelular o bien siguiendo los espacios intercelulares de naturaleza lipídica, la vía intercelular.

La teoría general Lipid-Protein-Partitioning, postula ⁽⁰³⁶⁾⁽⁰³⁷⁾⁽⁰³⁸⁾ que la acción promotora sobre las diferentes estructuras histológicas epidérmicas se va a producir mediante una o más de las siguientes acciones:



- Interacción con las proteínas celulares, promoviendo la permeación a través de los corneocitos (vía intracelular).
- Interacción con la estructura lipídica que rodea los corneocitos, incrementando la difusión intercelular (vía intercelular). Esta acción puede producirse por la interacción de los promotores con los grupos polares de los lípidos, por la inserción de estos entre las estructuras lipídicas o por incrementos de la polaridad en determinadas zonas.

1.3.1 Clasificación de los promotores

Existen diferentes clasificaciones de los distintos grupos de promotores, actualmente la clasificación ⁽⁰³⁷⁾(057) en función de la estructura química es la más utilizada. Así se podrían clasificar en familias por grupos químicos:

1 Familia de los alcoholes

La utilidad de los alcoholes como promotores de absorción está muy documentada ⁽⁰³⁹⁾ ⁽⁰⁴⁰⁾, existiendo un gran número de patentes y artículos ⁽⁰⁴¹⁾ ⁽⁰⁴²⁾ que utilizan promotores de esta familia en diferentes activos. En la Tabla 1.3.1.1, se muestran los números de patente así como la compañía farmacéutica propietaria y comentarios.

Tabla 1.3.1.1- Promotores de la familia de los alcoholes.

Patent #	Assignee	Comments
US 4.588.580	Alza	Aqueous ethanol for delivery of fentanyl
US 4.948.588	Kao	Glycerol or polyglycerol ether(s)
GB 2158355	Am. Home Prod.	Propylene glycol and glycerin
US 4.590.190	Nitto	Fatty alcohols and amide-type solvents for delivery of benzodiazepines
US 4.615.699	Alza	Ethanol for delivery of nitroglycerin
EF 224981	Paco Res.	Fatty alcohols for delivery of nitroglycerin
JP 2215570	Kao	Glycerin derivatives
US 4.678.663	Neutrogena	Fatty alcohols and hydroquinone
US 4.913.905	Ciba Geigy	Ethanol for delivery of estradiol and a norethisterone
US 4.752.612	Nitto	n-Dodecanol and 2-methyl-2-pyrrolidone
US 4.906.169	Rutgers Univ.	n-Dodecanol for delivery of estrogen and progestin
US 4.725.429	Neutrogena	Fatty alcohols and benzoyl peroxide
US 4.727.088	Neutrogena	Fatty alcohols and retinoic acid
US 4.855.294	Theratech	Ethanol and other solvents plus glycerin to reduce irritation
US 4.942.158	Eastman Kodak	Isopropyl and isobutyl alcohol(s) for delivery of steroids
WO 9004397	Schering Plough	n-Dodecanol; 1,2 propanediol; etc. for delivery of steroids
DE 3843537	Bejersdorf	Alkyl alcohols plus other enhancers for delivery of clenbuterol
US 5.023.084	Rutgers Univ.	n-Decyl alcohol for delivery of steroids
WO 9010425	Rutgers Univ.	n-Decyl alcohol for delivery of steroids
EP 380989	Knoll	Dexpanthenol for delivery for ex. of hydromorphone
EP 425268	Searle	n-Dodecanol for delivery of albuterol
EP 431519	Searle	n-Dodecanol for delivery of albuterol
JP 3086828	Toyama	Fatty alcohol for delivery of glibenclamid
WO 9115210	Alza	5-Fluorouracil and a mixture of alkanols, PG or PEG, and a third penetration enhancer
WO 9116930	3M	Lower and higher alcohols

Así podemos encontrar la patente US 4.588.580, que describe el efecto de la concentración % de etanol como promotor de permeación del fentanilo. En la Tabla



1.3.1.2, se muestra los valores de flujo ($\mu\text{g}/\text{cm}^2\cdot\text{h}$) a diferentes concentraciones de etanol.

Tabla 1.3.1.2- Efecto del aumento de la concentración de etanol en el flujo transdérmico de fentanilo.

Ethanol concentration (%)	Fentanyl flux through skin ($\mu\text{g}/\text{cm}^2\cdot\text{h}$)
47	8.7
30	4.5
20	4.8
0-10	3.7

Esta familia podría ser subdividida en:

- Alcoholes de cadena corta $\text{C}_2\text{-C}_6$

Función - el efecto promotor de los alcoholes de cadena corta, estaría relacionado con su capacidad de mojar y distorsionar la estructura de los lípidos del estrato corneo.

- Alcoholes de cadena larga $\text{C}_6\text{-C}_{14}$

Función - el efecto promotor de estos alcoholes de cadena larga parecería estar relacionado con su capacidad de plastificar la superficie de la piel.

La patente US 4.913.905 describe la influencia de los átomos de carbono ($\text{C}_4\text{-C}_{14}$) en la permeación expresada en ($\mu\text{g}/\text{cm}^2\cdot\text{h}$) del estradiol. Se detalla en la Figura 1.3.1.1

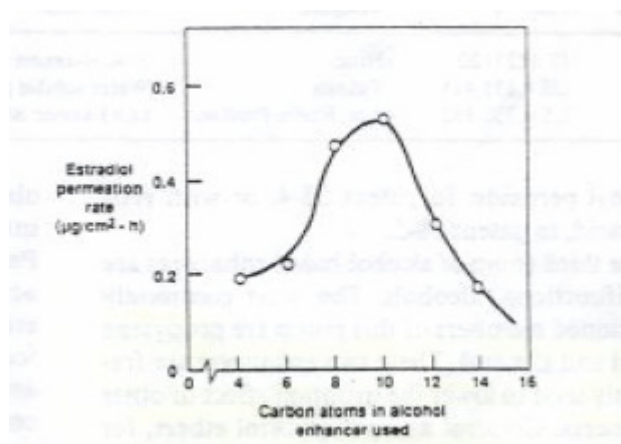


Figura 1.3.1.1- Efecto del número de carbonos de los alcoholes sobre la permeación del estradiol

2 Familia de las amidas

Función- el efecto promotor de esta familia estaría relacionado con su capacidad de interaccionar en la estructura lipídica de la piel.

Algunas de las moléculas dentro de esta familia son:

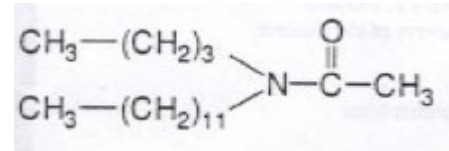
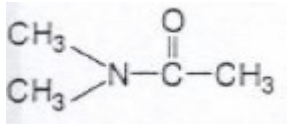


Figura 1.3.1.2- Estructura química de la dimetilacetamida de la n-butil-n-dodecilacetamida

Se han mostrado eficaces como promotores de permeación⁽⁰⁴³⁾ para un gran número de fármacos como: triamcinolona, diclofenac etc. Algunas de las patentes que citan su uso están detalladas en Tabla 1.3.1.3

Tabla 1.3.1.3- Promotores de la familia de las amidas.

Patent #	Assignee	Comments
US 3,472,931	Foster Milburn	Dimethyl acetamide
US 4,999,379	Ciba	Long chain amide(s) for delivery of diclofenac
US 4,902,676	Nelson	N,N-Di-propylidodecanamide, for delivery of triamcinolone
US 4,808,414	Nelson	N,n-butyl-N,n-dodecyl-acetamide
EP 436217	Lederle	Crotamiton with nonsteroidal anti-inflammatory drug

3 Familia de los aminoácidos

Función - los aminoácidos y algunas proteínas, actuarían interaccionando a nivel de la estructura proteica de la piel.

Se han mostrado eficaces como promotores de permeación para un gran número de fármacos como: levonorgestrel, estradiol etc. Algunas de las patentes que citan su uso están detalladas Tabla 1.3.1.4.

Tabla 1.3.1.4- Promotores de la familia de los aminoácidos.

Patent #	Assignee	Comments
JP 1225120	Nitto	N-Acyl-amino acids
US 4,695,465	Takeda	Water soluble proteins
US 4,732,892	Am. Home Products	L(α)-amino acids for steroidal drugs



4 Familia de Azona

Función - los promotores de esta familia actuarían fluidificando los lípidos de los canales intercelulares y su actividad está ampliamente estudiada siendo unos de los promotores de absorción más utilizados ^{(044) (045) (046)}.

La molécula más representativa y que da su nombre al grupo es:

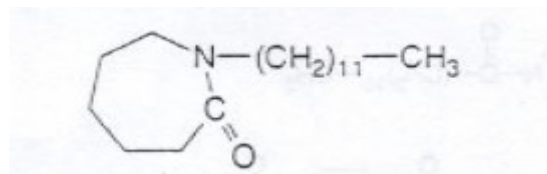


Figura 1.3.1.4- Estructura química de -Dodecilazacicloheptan- 2 -ona- (Azona[®])

Se han mostrado eficaces como promotores de permeación para un gran número de fármacos como: albuterol, dihidropiridina, amlodipina, haloperidol, indometacina, nifedipino, estradiol, nicardipino, diclofenaco etc. Algunas de las patentes que citan su uso están detalladas Tabla 13.1.5.

Tabla 1.3.1.5 - Promotores de la familia de la Azona

Patent #	Assignee	Patent #	Assignee
US 3989816	Nelson	WO 882626	Nelson
US 4316893	Nelson	US 4801586	Nelson
US 4405616	Nelson	US 4886783	Nelson
US 4557934	Procter & Gamble	EP 268219	Nelson
US 4562075	Nelson	US 4917896	Nelson
US 4873081	Nelson	WO 881131	Nelson
US 4699777	Schering	EP 306192	Eli Lilly
US 4755535	Nelson	EP 331382	Pfizer
US 4992422	Nelson	US 4920101	Nelson
WO 8704593	Nelson	US 4879275	Nelson
US 5034386	Nelson	WO 8909800	Nelson
JP 2129274	Hisamitsu	US 4996199	Nelson
EP 271983	Pfizer	US 5043441	Whitby Res.

5 Familia de los aceites esenciales

Función - los promotores de esta familia actuarían fluidificando y disrumpiendo los lípidos del estrato corneo y actuarían aumentando el coeficiente de reparto del fármaco entre el estrato corneo y el vehículo que lo contiene.



Alguno de los más conocidos dentro de esta familia son:

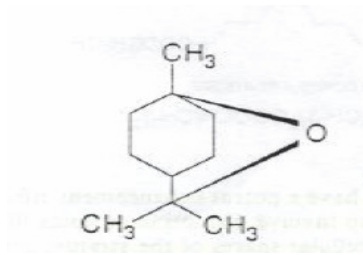


Figura 1.3.1.5- Estructura química del eucaliptol

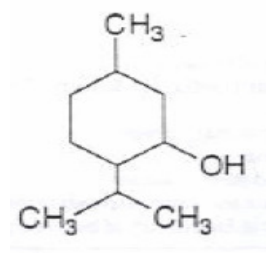


Figura 1.3.1.6- Estructura química de la carvone

Se han mostrado eficaces como promotores de permeación⁽⁰⁴⁷⁾⁽⁰⁴⁸⁾⁽⁰⁴⁹⁾ para un gran número de fármacos como propanolol, albuterol, opiáceos etc.

6 Familia de los ácidos grasos y ésteres de ácidos grasos

Función - actuarían interactuando con los lípidos del estrato corneo pero también con la estructura proteica.

Algunas de las moléculas más representativas dentro de esta familia son:

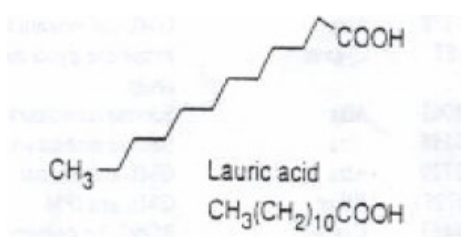


Figura 1.3.1.7- Estructura química del Ac. Laurico

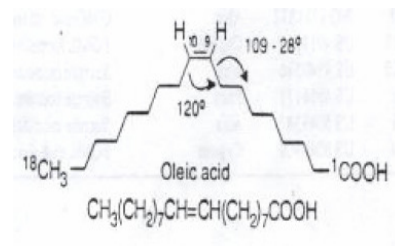


Figura 1.3.1.8 - Estructura química del. Ac.Oleico

Se han mostrado eficaces como promotores de permeación⁽⁰⁵⁰⁾⁽⁰⁵¹⁾⁽⁰⁵²⁾⁽⁰⁵³⁾ para un gran número de fármacos como buprenorfina, fentanilo etc. Algunas de las patentes que citan su uso están detalladas Tabla 1.3.1.6



Tabla 1.3.1.6- Promotores de la familia de los ácidos grasos y ésteres de los ácidos grasos.

Patent #	Assignee	Comments
US 3952099	Procter & Gamble	Sucrose monooleate and decyl methyl sulfoxide
US 4537776	Procter & Gamble	Methyl laurate and N-2-hydroxyl ethyl pyrrolidone
US 4552872	Procter & Gamble	Methyl laurate and diols
US 4568343	Alza	Polyethylene glycol monolaurate (PEGML)
US 4573995	Alza	PEGML for delivery of naloxone or nalbuphine
US 4751087	Riker	Glyceryl monolaurate (GML) for delivery of nitroglycerin
US 4746515	Alza	GML for delivery of progesterone
US 4816258	Alza	GML for delivery of ethynyl estradiol and levonorgestrel
US 4764379	Alza	GML and ethanol for delivery of nilvadipine
EP 272987	Cygnus	Propylene glycol monolaurate (PGML) for delivery of fentanyl and other drugs
US 4788062	Alza	Sucrose monolaurate for delivery progesterone and estradiol
US 4900555	Alza	Sucrose monolaurate for delivery of many drugs
US 4820720	Alza	GML and ethanol
WO 8907951	Riker	GML and IPM
US 4906463	Cygnus	PGML for delivery of fentanyl
US 4863738	Alza	Glycerol monooleate (GMO) for delivery of steroids
WO 8911872	Alza	GMO and ethanol
US 4911916	Cygnus	PGML for delivery of many drugs
US 4940586	Alza	Sucrose monolaurate
US 4956171	Paco	Sucrose cocoate and methyl laurate
US 5049387	Alza	Sucrose monolaurate and corticosteroids to induce immune tolerance
US 5069909	Cygnus	PGML and oleic acid for delivery of buprenorphine

7 Familia de las N-alkil pirrolidonas

Función - actuarían humectando la estructura del estrato córneo y facilitando la absorción del activo.

La molécula más utilizada de esta familia es:

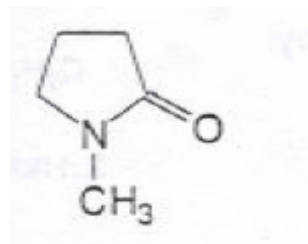


Figura 1.3.1.9- Estructura química de la n-metil -2 -pirrolidona

Se han mostrado eficaces como promotores de permeación⁽⁰⁵⁴⁾ para un gran número de fármacos como enalapril, clonidina etc. Algunas de las patentes que citan su uso están detalladas Tabla 1.3.1.7.

Tabla 1.3.1.7- Promotores de la familia de las N-alkil pirrolidonas

Patent #	Assignee	Comments
US 4863952	Nitto	Alkyl pyrrolidones-5 carboxylate
US 4762851	Merck	Alkyl pyrrolidones-5-carboxylate
US 4847250	Merck	Alkyl pyrrolidones-5-carboxylate
US 4973708	Univ. Kentucky	3-hydroxy-N-methyl-2-pyrrolidone
US 5032402	Univ. Kentucky	3-hydroxy-N-methyl-2-pyrrolidone
US 5066648	Merck	Pyroglutamic acid esters

8 Familia Macrólidos

Función - actuarían aumentando la solubilidad del fármaco en la superficie de la piel y facilitando la absorción del activo.

Se han mostrado eficaces como promotores de permeación para un gran número de fármacos como hidrocortisona y algunos esteroides. En la Figura 1.3.1.10 se muestra el uso de diferentes promotores de la familia de los macrólidos en la permeación de la hidrocortisona.

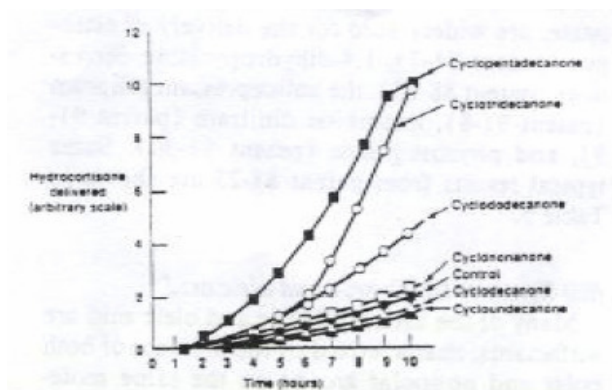


Figura 1.3.1.10- Eficiencia in vitro de varios macrólidos como promotores de permeación de la hidrocortisona en piel de ratón.(WO87/03473).

9 Familia Sulfóxidos

Función - actuarían fluidificando los lípidos del estrato córneo⁽⁰⁵⁵⁾⁽⁰⁵⁶⁾.

La molécula más conocida dentro de esta familia es:

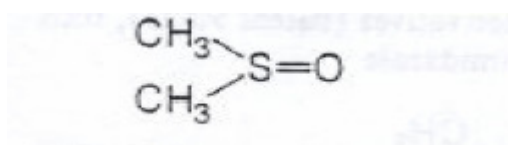


Figura 1.3.1.11 – Estructura química del dimetil sulfóxido



Se han mostrado eficaces como promotores de permeación para un gran número de fármacos como: anti inflamatorios, papaverina y cafeína etc. Algunas de las patentes que citan su uso están detalladas en la Tabla 1.3.1.7.

Tabla 1.3.1.7 – Promotores de la familia de sulfóxidos

Patent #	Assignee	Comments
US 3551554	Crown Zellerbach	DMSO
US 3549770	Crown Zellerbach	DMSO
US 3711602	Crown Zellerbach	DMSO for delivery of anti-inflammatory
US 3711606	Crown Zellerbach	DMSO for delivery of glucocorticosteroids
US 3740420	Crown Zellerbach	DMSO
US 3743727	Crown Zellerbach	DMSO for delivery of antimicrobials
US 4369190	None	DMSO for delivery of biphenamine
US 4575515	Clark Pharmaceutical	DMSO for delivery of nonsteroidal anti-inflammatories
US 5059603	Centuries Lab	DMSO papaverine and caffeine

10. Otros

Existen otras moléculas que no pertenecen a ninguna de las familias anteriores y que pueden utilizarse como promotores de absorción transdérmicos, dentro de esta miscelánea podríamos encontrar oxazolinas, imidazol derivados, surfactantes etc cuyos mecanismos de acción no están bien dilucidados y que podrían utilizarse solos o en combinación con otros componentes.

1.4 Ecuaciones que definen las cinéticas de la adsorción transdérmica

Se han utilizado muchos modelos matemáticos para describir las cinéticas de absorción transdérmica. Estos modelos están basados en las leyes de difusión y en el estudio de los compartimentos del organismo⁽⁰⁵⁸⁾⁽⁰⁵⁹⁾. La difusión pasiva de una molécula a través de la piel depende de su concentración y de su gradiente hacia las diferentes capas subcutáneas, desde la capa más externa hasta la más profunda. En realidad mediante una modelización, podría simplificarse esta distribución entre capas si consideramos la Figura 1.4.1

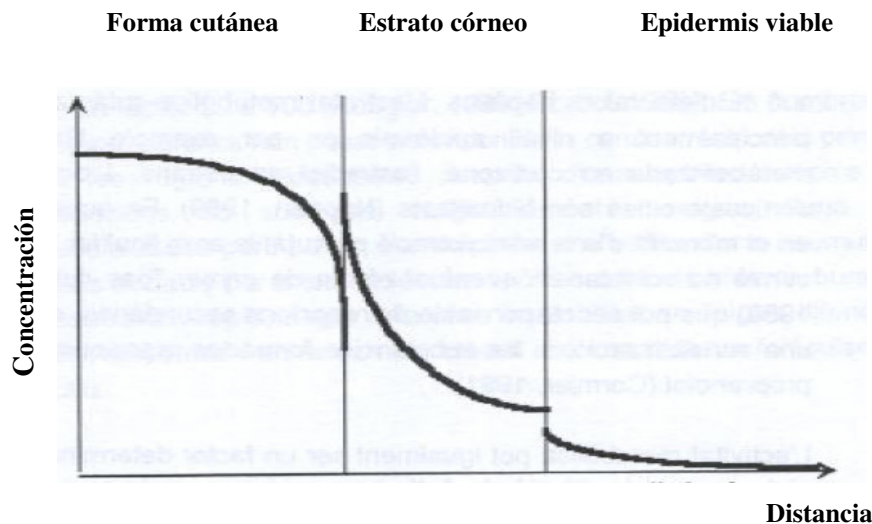


Figura 1.4.1 -Perfil de distribución intracutánea de un principio activo al aplicarse sobre la piel.

Este esquema nos muestra que fuera del fenómeno de reparto en las interfases, el perfil de la concentración percutánea de una molécula es esencialmente determinado por la disminución de la concentración en el estrato córneo que actúa como función barrera. En estas condiciones y en una primera aproximación, las características del transporte a través de la piel pueden ser deducidas de las propiedades de difusión sobre el estrato córneo y nos permitirá la utilización de las leyes de Fick como base teórica del transporte de una molécula a través de la piel. De acuerdo con la figura anterior:

- C_d es la concentración de fármaco en la fase externa, es decir en el compartimento dador (superficie del estrato córneo).
- C_r es la concentración de fármaco en la fase interna, es decir en el compartimento receptor (epidermis viable).
- C_1 (expresado en g/cm^3) es la concentración de fármaco en el estrato córneo pero próximo a la zona de interfase externa.
- C_2 (expresado en g/cm^3) es la concentración de fármaco en el estrato córneo en la proximidad inmediata de la interfase interna.
- h (en cm) sería el espesor del estrato corneo.
- D sería el coeficiente de difusión del fármaco en el estrato corneo.

La expresión de la ley de Fick es:

$$J = D \frac{(C_1 - C_2)}{h} \quad \text{Ecuación 1.1}$$



Donde de acuerdo con las unidades utilizadas:

- J , es el flujo del principio activo (expresado en $\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$)
- C_1 (expresado en g/cm^3) la concentración en el estrato corneo en las proximidades de la interfase externa.
- C_2 (expresado en g/cm^3) la concentración en el estrato corneo en las proximidades de la interfase con la epidermis viable.
- h (en cm) sería el espesor del estrato corneo.
- D sería el coeficiente de difusión del fármaco en el estrato corneo.

En esta descripción, D es el coeficiente de difusión medio y no tiene en cuenta la estructura interna del estrato corneo, pero es representativo de una membrana inerte.

Los valores de C_1 y C_2 son concentraciones de fármaco dentro de la membrana (estrato córneo) y no son conocidos. Si asumimos un valor único para el coeficiente de reparto (K) de la sustancia entre la fase externa y interna (acuosa) y los lípidos del estrato corneo (lipófilos) se puede escribir que, $P = \frac{C_1}{C_d} = \frac{C_2}{C_r}$ después se cumple que $C_1 = P \cdot C_d$

y $C_2 = P \cdot C_r$

Substituyendo los valores de C_1 y de C_2 en la ecuación anterior se obtiene:

$$J = D \cdot P \frac{(C_d - C_r)}{h} \quad \text{Ecuación 1.2}$$

La concentración de la sustancia en el compartimento receptor (C_r) es prácticamente cero, dado que la propia irrigación sanguínea de la zona (epidermis viable o dermis) depura la cantidad de fármaco presente. En consecuencia la ecuación anterior podría expresarse como:

$$J = D \cdot P \frac{(C_d)}{h} \quad \text{Ecuación 1.3}$$

Dado que la constante de permeabilidad (K_p) se define como:

$$K_p = \frac{D \cdot P}{h} \quad \text{Ecuación 1.4}$$



La ecuación anterior podría quedar resumida de la siguiente forma:

$$J = K_p \cdot C_d \quad \text{Ecuación 1.5}$$

Si consideramos la hipótesis de que la velocidad de absorción a partir de la epidermis viable es muy grande (condición sink), la concentración C_2 puede asimilarse a cero, es decir interfase estrato corneo/ epidermis viable. Este fenómeno de reparto no puede ser independiente a la interfase sistema dador/estrato corneo. Al introducir (K) el coeficiente de reparto estrato corneo/ sistema dador, la concentración C_1 puede ser deducida de la concentración C_d , de la molécula que difunde a la superficie de la piel desde el sistema dador. La expresión de la ley de Fick como ya hemos visto antes es:

$$J = \frac{D \cdot P \cdot C_d}{h} \quad \text{Ecuación 1.6}$$

Esta expresión abreviada como ha visto antes sería:

$$K_p = \frac{D \cdot P}{h} \quad \text{Ecuación 1.7}$$

Donde K_p es la constante de permeabilidad del estrato corneo o coeficiente de permeabilidad.

El flujo J de fármaco que atraviesa la piel puede ser considerado como la cantidad de principio activo que la atraviesa por unidad de superficie y tiempo. Traducido matemáticamente sería la ecuación siguiente:

$$J = \frac{1}{S} \frac{dQ}{dt} \quad \text{Ecuación 1.8}$$

Donde : dQ/dt es la cantidad de principio activo que atraviesa la piel en un intervalo de tiempo y S la superficie de difusión.



A partir de las ecuaciones 1.2 y 1.5, por integración en función del tiempo y considerando un modelo en el que es constante la concentración en la fase dadora (Dosis infinitas) es posible obtener la expresión teórica de la cinética paso de una molécula. Sería la ecuación siguiente:

$$Q = S \frac{D.P.C_d}{h} t = K_p \cdot C_d \cdot t \cdot S \quad \text{Ecuación 1.9}$$

Según este modelo la permeabilidad cutánea esta relacionada con una cinética de orden cero. No obstante en realidad sucede que en los primeros instantes de la permeación a través de la piel las cantidades permeadas acumuladas respecto del tiempo ($Q(t)/t$) no son totalmente lineales. Bibliográficamente se encuentran ecuaciones con ligeras modificaciones respecto el anterior ⁽⁰³²⁾ y que reflejan esta diferencia.

$$Q = S.K_p.C_d(t-Tl) \quad \text{Ecuación 1.10}$$

Donde T_1 es el tiempo de latencia.

Este tiempo de latencia está relacionado con el tiempo necesario para que la distribución por difusión del principio activo desde las capas más externas a las más internas sea invariable.

Podría expresarse en forma de la siguiente ecuación:

$$Tl = \frac{D}{6h^2} \quad \text{Ecuación 1.11}$$

1.5 Características del alprazolam

En este apartado comentaremos las características más importantes del alprazolam relacionadas con su potencial viabilidad para ser administrado por vía transdérmica a fin de desarrollar un SAT para el alprazolam.

Estas características que definen al alprazolam como candidato para ser administrado por vía tansdérmica son sus características fisicoquímicas, farmacológicas y farmacocinéticas⁽⁰⁶⁰⁾⁽⁰⁶¹⁾.



1.5.1 Estructura química del alprazolam

El alprazolam presenta la estructura química básica del grupo de las benzodiazepinas que consiste en un anillo benzo-1-4-diazepínico con un radical en posición 7 (-Cl o NO₂). La posición 2 suele estar funcionalizada con un carbonilo a bien sirve para introducir anillos adicionales a la estructura general. El alprazolam, en concreto presenta un anillo triazólico sobre la posición 2 y un radical Cl en la posición 7.

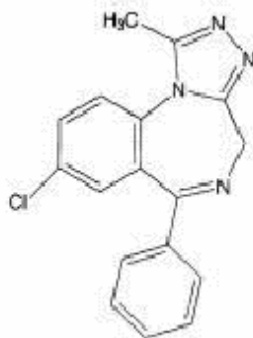


Figura 1.5.1 .1– Estructura química del alprazolam

1.5.2 Características fisicoquímicas

Según la RFE (farmacopea española) el alprazolam es prácticamente insoluble en agua, fácilmente soluble en cloruro de metileno y bastante soluble en acetona y alcohol.

Las benzodiazepinas en general y por tanto el alprazolam son moléculas moderadamente lípofilas hecho que facilita su acceso al sistema nervioso central⁽⁰⁶²⁾⁽⁰⁶³⁾. Una medida de esta lipofilia es la determinación del coeficiente de reparto (P) entre la membrana que debe atravesar (estrato corneo) y el vehículo (formulación) que lo contiene⁽⁰⁰³⁾⁽⁰⁶⁴⁾. A nivel biofarmacéutico este coeficiente de reparto se determina utilizando un sistema bifásico (octanol/agua). Para el alprazolam fue calculado por Yalkowsky & Roseman en 1981. El log P 1.75-2.12, el hecho de que este valor sea superior a 1 significa que el alprazolam presenta mayor afinidad por la fase octanólica que por la acuosa y por extensión, que el alprazolam tenderá a desplazarse de la formulación polar hacia la fase lipídica epidérmica.

1.5.3 Características farmacológicas

El alprazolam actúa interaccionando con el complejo-receptor GABA_A proteína oligomérica de 250 Kd con 5 subunidades α β y δ ⁽⁰⁶⁵⁾, que provoca la entrada de

cloruro a la neurona disminuyendo así su excitabilidad. Esta acción ejerce un efecto inhibitor sobre dos grandes sistemas de transmisión cerebral (dopaminérgico y noradrenérgico), el efecto resultante clínicamente es una depresión del sistema nervioso central.

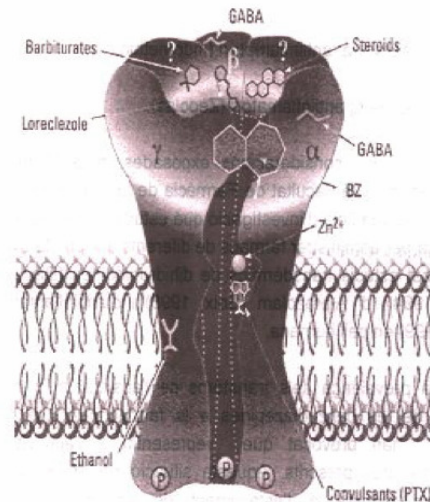


Figura 1.5.3.1- Representación gráfica del receptor gabaérgico (GABA_A)

El alprazolam a nivel terapéutico⁽⁰⁶⁶⁾⁽⁰⁶⁷⁾⁽⁰⁶⁸⁾ está indicado en el tratamiento de estados de ansiedad, trastornos de tipo depresivo moderados, supresión de crisis de angustia (ataques de pánico), acompañadas o no de episodios de agorafobia. La pauta posológica esta muy en función de la indicación clínica y su remisión está relacionada con las concentraciones plasmáticas de alprazolam al igual que sus efectos adversos.

Normalmente las dosis usuales para el tratamiento de la ansiedad oscilan de 0.25 a 0.50 mg día durante tres veces al día pudiéndose incrementar hasta un máximo de 4 mg día. Una revisión bibliográfica⁽⁰⁶⁸⁾ de más de 40 ensayos clínicos acerca de la eficacia ansiolítica de alprazolam obtenía una dosis de media de 2.1 mg/día. Las concentraciones plasmáticas efectivas para el tratamiento de la ansiedad estarían entre 5-20 ng/ml⁽⁰⁶⁹⁾. Las dosis y concentraciones plasmáticas serían muy superiores en casos de angustia (ataques de pánico) asociados o no a episodios de agorafobia y requerirían unas dosis de 4-6 mg/día y concentraciones plasmáticas de 20-40 ng/ml⁽⁰⁷⁰⁾⁽⁰⁷¹⁾.

Los principales efectos adversos del alprazolam al igual que del resto del grupo de benzodiazepinas es la posible tolerancia y dependencia en casos de un uso prolongado,



pudiéndose manifestar síndromes de discontinuación si se irrumpe bruscamente un tratamiento por lo que el cese debe hacerse de forma gradual y paulatina⁽⁰⁷⁰⁾⁽⁰⁶⁶⁾.

1.5.4 Características farmacocinéticas

El alprazolam está comercializado en forma de comprimidos de liberación inmediata (las dosis son 0.25, 0.5 mg el t_{max} se alcanza a las 0.7-1.8 h), también existen en el mercado formas retard a unas dosis de 1, 2 y 3 mg el t_{max} se alcanza 6-10 h.

Se administra por vía oral y la biodisponibilidad es alta, superior al 80%. El grado de unión a proteínas plasmáticas es del 70-80%⁽⁰⁶⁶⁾.

Se metaboliza a nivel hepático por hidroxilación dando lugar a un metabolito (alfa-hidroxi-alprazolam) con poca actividad farmacológica. Se elimina en la orina el 80% de la forma hidroxilada o bien glucurónidos conjugados⁽⁰⁷¹⁾⁽⁰⁶⁶⁾.

La semivida de eliminación, $t_{1/2}$, está comprendida entre 6.3-15.8 h. El aclaramiento de total del fármaco después de su administración oral es de 0.8 ml/min.Kg. En población geriátrica los valores de aclaramiento serían menores 0.5-0.6 ml/min.Kg y la semivida de eliminación podría alargarse alrededor de 21h⁽⁰⁷²⁾.

1.6 Características de los sistemas transdérmicos

Los sistemas de administración transdérmicos son estructuras complejas de polímeros donde el fármaco está contenido en un reservorio o bien integrado dentro de la propia estructura polimérica y su liberación se realiza de forma controlada.

Existen diferentes tipos de polímeros o bases adhesivas (pressure sensitive adhesives) de en función de su naturaleza. Comercialmente encontraríamos tres clases⁽⁰⁷³⁾: acrílicos, Pib (poliisobutileno) y siliconas. Las más utilizadas en la industria farmacéutica y para el desarrollo de SAT son las de tipo acrílico dada su gran versatilidad. Así dentro de esta familia⁽⁰⁷⁴⁾ encontraríamos, “soft monomers” – “medium monomers” - “hard monomers”, A nivel general, las diferencias se encuentran en la temperatura de polimerización o temperatura de transición vítrea (Tg) y en el nivel de interacción reticular o “croslink”. Esto se traduciría en diferencias a nivel físico-químico entre los polímeros acrílicos y finalmente en las propiedades adhesivas, cohesión y estructuración de los SAT resultantes.

Como soporte a estas estructuras poliméricas se encuentra una lámina de cobertura (back layer), es la más externa en relación a la superficie de la piel y la de protección (release liner) que es la capa que protege la extensión del polímero para ser adherido a la piel.

Normalmente estas láminas están formadas de derivados de poliéster, no son alergénicas y como características diferenciales está el nivel de oclusividad que pueden ofrecer, así la selección de un material u otro puede modificar levemente la permeación de fármaco.

Tecnológicamente existen dos tipos de sistemas transdérmicos ⁽⁰²⁷⁾:

- Sistemas de membrana o reservorio

El fármaco y los promotores están incorporados de forma líquida o gelificados dentro de un sistema reserva. La liberación del fármaco así como de los promotores a la superficie cutánea esta limitada por la interposición de una membrana polimérica selectiva, la resistencia difusional de esta membrana será la que controle la velocidad de liberación del fármaco. Con este tipo de sistema transdérmico se consiguen reales cinéticas de liberación de orden cero.

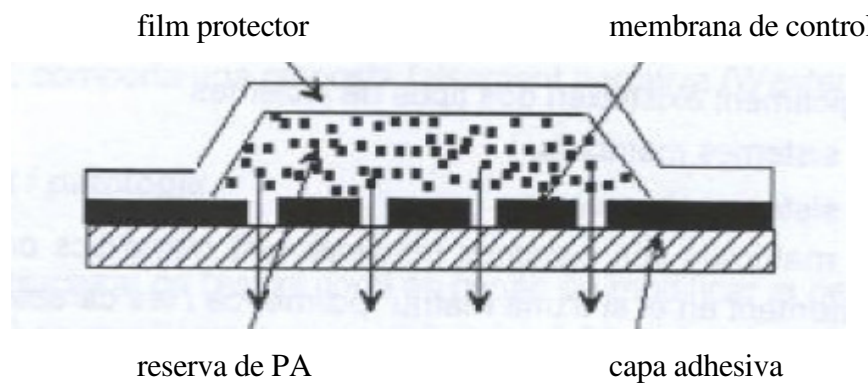


Figura 1.6.1- Esquema de un sistema tipo reservorio según Chien (1988)

- Sistemas matriciales o monolíticos

El fármaco así como los promotores de absorción y adhesivos están incorporados y distribuidos de forma uniforme en el propio entramado polimérico que conforma la matriz ⁽⁰⁷⁵⁾. La liberación del fármaco dependerá de las propias características de la matriz polimérica. Difícilmente se obtendrán cinéticas de liberación de orden cero porque encontraremos parte de fármaco en contacto directo con la superficie de la piel que comenzará a liberarse y otra parte de fármaco situado en zonas más profundas de la matriz que estará difundiendo y tardará mas tiempo en alcanzar la superficie de la piel.

Actualmente casi la totalidad de los sistemas transdérmicos del mercado son de tipo matricial, dado su mayor nivel de aceptación y suelen ser más pequeños, menos gruesos, siendo así más prácticos y confortables para el paciente que los parches tipo reservorio.

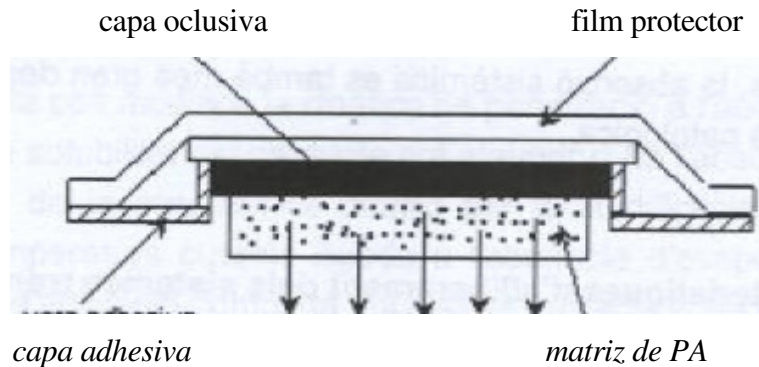


Figura 1.6.2 - esquema de un sistema tipo matricial según Chien (1988)

Últimamente algunos laboratorios farmacéuticos dedicados a la investigación transdérmica como Noven Pharmaceutical⁽⁰⁷⁶⁾⁽⁰⁷⁷⁾⁽⁰⁷⁸⁾ o Aveva Pharmaceuticals están desarrollando sistemas transdérmicos híbridos de *Microreservorios*.

- Noven Pharmaceuticals incorpora el activo en forma de microgotas de gel dentro de la matriz polimérica. Este sistema de administración se denomina DOT matrix[®]
- Aveva pharmaceuticals por sobresaturación del activo fuerza una cristalización parcial del mismo dentro de la matriz polimérica “cristal reservor technology”.

Estos sistemas presentan como ventaja más importante la posibilidad de incluir elevadas cantidades de activo, pudiendo así reducir el tamaño del parche o considerarse otros fármacos con actividad intrínseca inferior.

Esta diferencia en las cinéticas de liberación del fármaco en función de sistema transdérmico (reservorio o matricial) desarrollado se pone de manifiesto en la Figura 15 en donde se comparan las cantidades liberadas acumuladas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) de 4 sistemas transdérmicos de nitroglicerina dos de los cuales *Transderm-Nitro* y *Deponit* son de tipo reservorio con cinéticas de liberación de orden cero, *Nitro-Dur* es un sistema matricial y *Nitro Disc* en un sistema de microreserva.

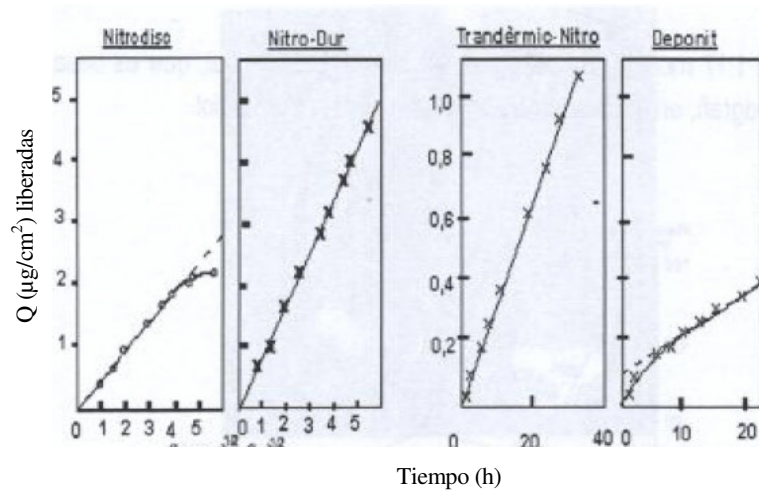


Figura 1.6.3- Comparación de las cinéticas de liberación in vitro de 4 sistemas transdérmicos de nitroglicerina.

1.6.1 Vías de administración relacionadas.

Actualmente los rápidos avances en bioingeniería están permitiendo el paso de fármacos con una permeabilidad transdérmica muy desfavorables, como puede ser el caso de proteínas, péptidos, macromoléculas (moléculas con pesos moleculares superiores a 1200) o fármacos ionizados.

Estas vías alternativas actuarían sorteando la función barrera del estrato córneo serían:

- Iontoforesis o electroforesis_

Esta técnica crea un campo eléctrico entre dos electrodos que generan un flujo de iones a través de la piel .



Figura 1.6.1.1- Ejemplo de aplicación de un sistema de iontoforesis

- Sonoforesis o fonoforesis_

Se promueve el paso de moléculas a través de la piel mediante la aplicación de ultrasones. El parche transdérmico se está situado entre dos transductores que generan

una corriente de ultrasones de forma pulsátil de intensidad y frecuencia variable facilitando la permeación básicamente por dos vías folículos pilosos y glándulas sudoríparas.



Figura 1.6.1.2- Ejemplo de un sistema transdérmico de sonoforesis o fonoforesis

- Nuevos promotores de permeación transdérmica

Al mismo tiempo se está trabajando en conocer mejor cuales son los mecanismos de promoción a través de la piel de más de 100 estructuras químicas promotoras y en desarrollar nuevos promotores de absorción transdérmica⁽⁰⁷⁹⁾ más potentes y mejor tolerados. Se han desarrollado cerca de 300 estructuras químicas promotoras nuevas más eficaces y seguras.

- Microagujas o “microneedles”

Se promueve el paso de moléculas a través de la piel mediante microagujas de 10-100 μm de largo y 10-40 μm de grosor, estas microagujas están conectadas a un parche de tipo matricial o reservorio que contiene el fármaco. Estos sistemas presentan unas ventajas que al romper el estrato corneo pueden incrementar la permeabilidad transdérmica favoreciendo el transporte transdérmico, esto permite que no existan limitaciones a nivel de polaridad de la moléculas o pesos moleculares de las mismas. Muchas veces estos sistemas de microneedles se combinan con elementos microelectrónicos que permiten controlar y modificar el ratio de liberación del fármaco a través de la piel.

Todas estas mejoras tecnológicas de SAT suponen un incremento del número de candidatos a ser susceptibles a administrarse por vía transdérmica.



Análisis realizados en USA por empresas especializadas (Frost & Sullivan)⁽⁰⁸⁰⁾⁽⁰⁸¹⁾⁽⁰⁸²⁾ en determinados sectores de la industria farmacéutica revelan un incremento muy importante de la administración de fármacos por vía no invasiva a través de la piel ⁽⁰⁸²⁾, facilitados por las nuevas tecnologías anteriormente descritas. Datos económicos muestran que este mercado generaba ingresos por un valor de 1.57 billones de \$ en el 2002 y que se esperan alcanzar cifras cercanas 5.67 billones de \$ en 2009 en USA⁽⁰⁸³⁾⁽⁰⁸⁴⁾.

Paralelamente está existiendo una gran aceptación con un substancial incremento del número de usuarios y esto ha generado un crecimiento de empresas farmacéuticas que entre sus líneas de investigación está el desarrollo de SAT .



2. OBJETIVOS
3. PLAN DE TRABAJO



2.OBJETIVOS

- 2.1 Estudiar la permeabilidad intrínseca del alprazolam “in vitro” a través de piel humana. Predecir las concentraciones plasmáticas de alprazolam en estado de equilibrio estacionario tras su administración por vía transdérmica a partir de su flujo intrínseco.
- 2.2 Elaborar sistemas de liberación transdérmica (SAT) de alprazolam, empleando diferentes bases acrílicas de Eudragit y Durotack, formuladas con alprazolam y distintos promotores de absorción.
- 2.3 Estudiar el proceso de liberación de alprazolam a partir de los distintos prototipos diseñados.
- 2.4 Determinar los parámetros de permeación “in vitro” del alprazolam a través de piel humana, correspondientes a los sistemas de liberación elaborados.
- 2.5 Seleccionar él o los sistemas de liberación que permiten obtener un mayor valor de flujo transdérmico, a partir del cual, tras la aplicación del SAT sobre la piel, se obtendrían concentraciones plasmáticas terapéuticas en estado de equilibrio estacionario.



3.PLAN DE TRABAJO

Para la consecución de los objetivos anteriormente expuestos, el plan de trabajo se organizó como sigue:

- 3.1 Puesta a punto de la metodología analítica por cromatografía líquida de alta eficacia (CLAE) para el alprazolam.
- 3.2 Pruebas previas de la permeación transdérmica “in vitro” a través de piel humana, para concretar el ámbito de concentraciones entre las que debe validarse la metodología analítica.
- 3.3 Validación de la metodología analítica en el ámbito de concentraciones de fármaco consideradas para cuantificar el alprazolam en las muestras de trabajo.
- 3.4 Determinar los parámetros de permeación del alprazolam a partir de una solución saturada de fármaco, empleando células tipo Franz y piel humana como membrana de permeación.
- 3.5 Elaborar a nivel piloto distintos prototipos de SAT de tipo matricial con base acrílica Eudragit y Durotack incorporando porcentajes de alprazolam y diferentes sustancias penetrantes.
- 3.6 Determinar los parámetros farmacotécnicos que permitan caracterizar a los prototipos de SAT elaborados.
- 3.7 Estudiar el proceso de liberación de alprazolam a partir de distintos tipos de prototipos que contienen fármaco. El estudio se lleva a cabo de acuerdo con lo especificado en USP para este tipo de formulaciones.
- 3.8 Estimar los parámetros de permeación transdérmica del alprazolam a partir de los distintos prototipos elaborados, empleando células de difusión tipo Franz y piel humana como membrana de permeación.
- 3.9 Seleccionar él o los prototipos que tras su aplicación sobre la piel, de acuerdo con el flujo experimental obtenido, permita predecir concentraciones plasmáticas terapéuticas de alprazolam en estado de equilibrio estacionario.



4. MATERIAL Y MÉTODOS

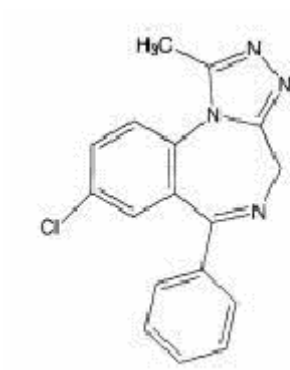
4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Fármaco

El fármaco sometido a estudio ha sido el Alprazolam, n° de CAS 28981-97-7, fabricado por Cambrex Company.

Las características fisicoquímicas más relevantes del alprazolam se muestran a continuación:

- Estructura química:



- Formula empírica: C₁₇H₁₃ClN₄
- Nombre químico: 8-cloro-1-metil-6-fenil-4H-s-triazolo [4,3a] [1,4] benzodiazepina
- Peso molecular: 308.77
- Punto de fusión: 131-135°C
- pka: 2.39

4.2 Validación de la metódica analítica

La metódica analítica utilizada para la cuantificación de alprazolam, en las muestras de trabajo se llevó a cabo por cromatografía líquida de alta eficacia (CLAE).

4.2.1 Reactivos

Los reactivos utilizados para la validación de la metódica analítica fueron los siguientes:

- Agua calidad CLAE, suministrada por PANREAC, S.A
- Metanol calidad CLAE, suministrada por PANREAC, S.A



4.2.2 Utilaje

El utillaje utilizado para la validación de la metódica analítica, se detalla a continuación:

- 1 matraz aforado, AFORA de 100 ml.
- 3 matraces aforados, AFORA de 10 ml
- Pipeta BIOHIT , modelo PROLINE de 200-1000 μ l
- Viales y tapones de cromatografía WATERS de 1 ml.
- HPLC modular WATERS, compuesto por: Bombas 600, inyector 715 y como sistema de detección PDA (diodo array).
- Balanza analítica de precisión METLER TOLEDO®, modelo AG204 delta range.

4.2.3 Condiciones cromatográficas:

Las condiciones cromatográficas empleadas para la validación de la metódica analítica se concretan a continuación:

- Flujo = 1ml/min
- Longitud de onda = 222 nm
- Columna = Kromasil C18 (15x0.4) 5 μ m
- Volumen inyección = 100 μ l
- Fase móvil = metanol / agua (65/35)
- Tiempo de retención aproximadamente, 4.2-4.6 min

4.2.4 Preparación de las muestras de calibrado

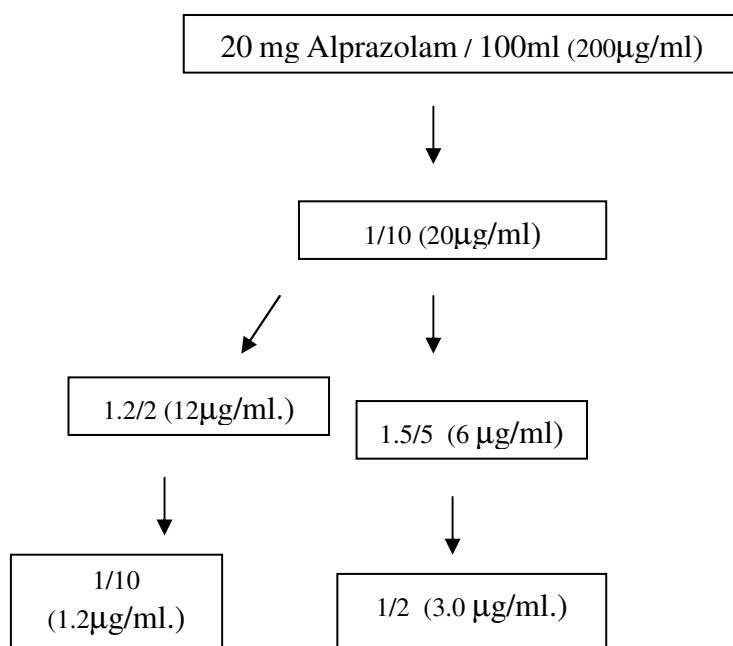
El intervalo de concentraciones se concretó en un estudio preliminar.

La recta de calibración, se realiza dentro de un intervalo de concentraciones comprendido entre 1.2-20 μ g/ml.

A partir de una solución madre de alprazolam de 200 μ g/ml, se preparan 5 soluciones de estándar de alprazolam correspondientes a las siguientes concentraciones 1.2-3.0-6.0-12.0-20.0 μ g/ml.



La solución madre contiene 200 μg /ml. de alprazolam disueltos en fase móvil. Para ello se pesan 20 mg de alprazolam estándar, se disuelven con aproximadamente 50 ml de fase móvil (65/35- metanol/agua) y se completa a volumen en un matraz aforado de 100 ml con fase móvil. Las siguientes diluciones se realizan con agua calidad CLAE de acuerdo con el siguiente esquema:



4.2.5 Validación de la metodología analítica

La validación de la metodología analítica se ha efectuado en las condiciones experimentales en las que se ha llevado a cabo el presente trabajo. Se ha validado la metodología, para determinar las concentraciones de alprazolam contenidas en las muestras de trabajo, obtenidas a los tiempos prefijados del compartimiento receptor de las células de Franz en los estudios de permeación transdérmica del alprazolam y de velocidad de liberación a partir de las formulaciones diseñadas.

Para ello se han preparado cinco rectas de calibración tal como se ha descrito en el epígrafe 4.2.4.



Se han realizado las correspondientes determinaciones cuantitativas, de acuerdo con la metodología descrita en el epígrafe 4.2.3, y seguidamente se ha comprobado:

- Selectividad de la metódica analítica
- Reproducibilidad en los tiempos de retención y repetibilidad instrumental del método.
- La existencia de linealidad en el ámbito de concentraciones ensayadas.
- La precisión de la técnica analítica y la exactitud de la misma, puesto de manifiesto por los valores de error relativo y del coeficiente de variación porcentual, para cada una de las concentraciones ensayadas.
- Límite de detección
- Límite de cuantificación.

4.2.5.1 Selectividad

La Selectividad es la capacidad de un método analítico para medir y/o identificar simultánea o separadamente los analitos de interés de forma inequívoca, en presencia de otras sustancias químicas que puedan estar presentes en la muestra (excipientes y productos de degradación o impurezas).

Para la evaluación de este parámetro se analizan las siguientes muestras:

- Blanco o solución receptora utilizada en los estudios de velocidad de liberación y permeación transdérmica sin la presencia de fármaco (solución reguladora fosfatos pH 7.4).
- Alprazolam a una concentración representativa de las utilizadas en el estudio: 6 µg/ml

El método se considerará selectivo si se cumple:

- No deben observarse picos en los cromatogramas correspondientes al blanco (solución reguladora fosfatos pH 7.4) y el cromatograma correspondiente a la concentración de alprazolam ensayada (6 µg/ml), en el tiempo de retención correspondiente al alprazolam $t_r = 4.2-4.6$ min, no deben observarse interferencias.



4.2.5.2 *Tiempo de retención y reproducibilidad instrumental*

La repetibilidad del método se basa en determinar exclusivamente la variabilidad debida al aparato.

Se lleva a cabo inyectando 6 replicados de una misma concentración y se determina el coeficiente de variación de los tiempos de retención y de las áreas cromatográficas obtenidas.

Se admite como especificación máxima un coeficiente de variación inferior al 2%⁽⁰⁸⁵⁾.

4.2.5.3 *Linealidad de la metódica analítica*

La linealidad es la capacidad del método para proporcionar resultados que son directamente (o por medio de transformaciones matemáticas) proporcionales a la concentración del analito en la muestra de trabajo dentro de un intervalo establecido.

Para evaluar la linealidad de la metódica analítica se preparan 5 rectas, a partir de 5 soluciones madre de 200 µg/ml y cada recta presenta 5 niveles de concentración dentro del intervalo elegido, de acuerdo con los estudios previos descritos en el epígrafe 4.2.4.

Se estima para cada replicado el valor del área cromatográfica correspondiente a cada concentración empleada.

Con los resultados obtenidos se procede a realizar los siguientes cálculos:

- Normalidad de los residuales

La representación de los residuales aporta mucha información acerca de la validez del modelo. De entre las diversas formas de hacerlo, la más habitual consiste en representar los residuales (eje de ordenadas) frente a los valores estimados (eje de abscisas). En la representación gráfica de los residuales, la distribución de los puntos debe ser aleatoria y no reflejar ninguna tendencia.

- Coeficientes de variación de los factores de respuesta (f)

El factor de respuesta (f) expresa la relación entre la respuesta (área) y la concentración y puede tomarse como una expresión aproximada de la sensibilidad del calibrado. En una calibración lineal los factores de respuesta deben ser semejantes entre sí y cercanos al valor de la pendiente.



Se calcula el valor medio de todos los factores de respuesta junto con su desviación estándar. Aplicando la siguiente fórmula, se halla el coeficiente de variación:

$$CV(\%) = \frac{\text{Desviación estándar}}{f \text{ medio}} \times 100 \quad \text{Ecuación 4.1}$$

Valores de coeficiente de variación superiores al 5% son indicativos de una posible falta de linealidad. Son recomendables valores inferiores al 3%⁽⁰⁸⁵⁾.

- Homogeneidad de variancias. Análisis de la varianza

Se realiza un análisis de la variancia de una vía para comprobar si se presentan diferencias o no entre los valores medios de la relación (área/concentración) correspondiente a cada concentración ensayada. No deben hallarse diferencias estadísticamente significativas (para un grado de significación $\alpha = 0.05$) entre los valores de los factores de respuesta correspondientes a los distintos niveles de concentración.

4.2.5.4 Precisión y Exactitud

La precisión estudia la variabilidad del método.

La precisión de la metódica se calcula, a partir del coeficiente de variación porcentual (CV%), mediante el empleo de la siguiente ecuación.

$$CV\% = \frac{DE}{C_{\text{exp}}} \cdot 100 \quad \text{Ecuación 4.2}$$

En la que:

C_{exp} = valor medio de la concentración calculada de fármaco correspondiente a cada nivel de concentración

DE = desviación estándar correspondiente a la distribución de valores de la concentración de fármaco ensayada.

El valor máximo de coeficiente de variación admitido para considerar que el método analítico es preciso, debe ser inferior al 3%⁽⁰⁸⁵⁾.



La exactitud de un procedimiento analítico expresa la proximidad entre el valor que es aceptado convencionalmente como valor verdadero o un valor de referencia y el valor experimental encontrado.

La exactitud de la metódica, se estima mediante, el cálculo del error relativo porcentual (E%) por aplicación directa de la siguiente aplicación:

$$E(\%) = \frac{C_{\text{exp}} - C_{\text{teo}}}{C_{\text{teo}}} \times 100 \quad \text{Ecuación 4.3}$$

En la que:

C_{exp} = valor de concentración media (5 replicados) obtenida por interpolación del área cromatográfica en la recta calibración

C_{teo} = valor de la concentración de cada punto de la recta de calibrado.

Se considera que una metódica es exacta, si los errores relativos individuales y medios son inferiores al 3%⁽⁰⁸⁵⁾.

4.2.5.5 Límite de detección

El Límite de Detección (LD) es la mínima cantidad de analito en la muestra que se puede detectar aunque no necesariamente cuantificar bajo las condiciones experimentales.

El Límite de Detección se determina en base al método de relación señal/ruido. Para ello debe prepararse una muestra de blanco de fase móvil. Este blanco se analiza 6 veces y se calcula el área en el tiempo de retención del alprazolam. Una vez conocido el valor medio de éste área, se aplicará la siguiente fórmula para calcular el límite de detección (3 veces el valor del ruido de fondo):

$$LD = 3 \times RF \quad \text{Ecuación 4.4}$$

en la que RF = Área de fondo alrededor del tiempo de retención del alprazolam

Seguidamente, se preparará una solución de alprazolam a la concentración que corresponda al área del límite de detección. Se analizará 6 veces dicha muestra para comprobar que el pico que aparece es realmente detectable.



Criterio de aceptación:

El valor del área cromatográfica media hallada para las muestras con concentraciones de analito correspondientes al límite de detección debe ser superior o igual a 3 veces el área cromatográfica media obtenida tras el análisis del blanco de fase móvil (BFM).

4.2.5.6 Límite de Cuantificación

El Límite de Cuantificación (LQ) es la mínima cantidad de analito en la muestra de trabajo que se puede cuantificar con una precisión y exactitud aceptables.

El límite de cuantificación se determina en base al método de relación señal/ruido. En dicho método debe prepararse una muestra blanco de fase móvil. Este blanco se analiza 6 veces y se calcula el área en el tiempo de retención aproximado para el alprazolam. Una vez conocido el valor medio de éste área, se aplicará la siguiente fórmula para calcular el Límite de Cuantificación (10 veces el valor del ruido de fondo):

$$LQ = 10 \times RF \qquad \text{Ecuación 4.5}$$

en la que RF = Área de fondo en tiempo de retención del alprazolam

Seguidamente, se preparará una solución de alprazolam a la concentración que corresponda al área del límite de cuantificación. Se analizará 6 veces dicha muestra para comprobar que el pico que aparece es realmente cuantificable. Se calculará también el coeficiente de variación (repetibilidad) y el porcentaje de recuperación (exactitud) para estos 6 replicados.

Criterio de aceptación:

El valor del área cromatográfica media hallada, para las muestras con concentraciones de analito correspondientes al límite de cuantificación, debe ser superior o igual a 10 veces el área cromatográfica media obtenida tras el análisis del blanco de fase móvil (BFM).

Los valores del coeficiente de variación y del porcentaje de recuperación hallados deben estar dentro de los márgenes aceptados para la Repetibilidad ($CV < 5\%$) y para la Exactitud (Porcentaje de Recuperación entre el 80,0 % y el 110,0 %)⁽⁰⁸⁵⁾.



4.3 Estudio de solubilidad del alprazolam. Determinación de la concentración de saturación del alprazolam

4.3.1 Reactivos

- Agua calidad CLAE, suministrada por PANREAC, S.A
- Potasio dihidrógeno fosfato, KH_2PO_4 suministrada por SCHARLAU
- Disodio hidrógeno fosfato dihidrato, $(\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O})$ suministrado por SCHARLAU.

4.3.2 Utilaje

- 1 vaso de precipitados de 1 litro
- Agitador magnético modelo 401 MAGNA, modelo ACN-10
- Pipetas, BIOHIT, modelo PROLINE de 1-5 ml
- Centrifuga de alta velocidad, HERAEUS, modelo MEGAFUGE 1.0
- HPLC modular WATERS, compuesto por: bomba 600, inyector 715 y como sistema de detección PDA.

4.3.3 Preparación de la solución reguladora fosfatos pH 7.4

Se prepara mezclando 200 ml de una solución de 1/15M potásico dihidrógeno fosfato (1.8 g de potásico dihidrógeno fosfato en 200 ml de agua calidad CLAE) con 1500 ml de una solución de 1/15M de disodio hidrógeno fosfato dihidrato (14.2g disodio hidrógeno fosfato anhidro en 1500 ml de agua calidad CLAE). El pH de la mezcla se ajusta hasta pH 7.4 con NaOH 0.1N.

4.3.4 Metodología para la determinación de la concentración a saturación del alprazolam

Se dispersan en un vaso de precipitados de unos 10 ml, con la boca del vaso tapada con parafilm para evitar evaporaciones, 20 mg del alprazolam en 5 ml de una solución reguladora fosfatos pH 7.4 en la cual la cantidad de fármaco pesado no se solubiliza.

El vaso se termostatiza con una camisa calefactora a 35°C y la dispersión se mantiene en agitación constante mediante un agitador magnético durante un periodo de 24 horas.

Para valorar la cantidad disuelta de alprazolam por unidad de volumen (ml), se toman dos alícuotas homogéneas de 1.5 ml. y se introdujeron en tubos cónicos de 4 ml, manteniendo a temperatura constante de 35 °C. Se centrifuga a 4000 rpm durante



10 minutos. De la fase de sobrenadante transparente se toman 250 µl mediante una pipeta calibrada y se diluyen con 750 µl del disolvente para su posterior cuantificación. La dilución final se introduce en un vial de cromatografía y se procede a la valoración de la concentración presente de alprazolam por CLAE, la metodología analítica utilizada corresponde a la descrita en el epígrafe 4.2.

Esta experiencia se lleva a cabo por cuadruplicado siguiendo el mismo procedimiento, y se realizó en tres días diferentes. La media de los doce resultados obtenidos se toma como valor de concentración a saturación del alprazolam, en nuestras condiciones experimentales de trabajo.

4.4 Coeficiente de reparto

El coeficiente de reparto (P) es un parámetro fisicoquímico característico de los fármacos e indicador de su lipofilia. Se define como la relación entre la concentración de fármaco en un solvente orgánico (fase lipófila) y la concentración del mismo en un solvente acuoso (fase acuosa). El cálculo del coeficiente de reparto se basa en considerar que las moléculas de soluto en la fase acuosa, en su totalidad están en forma no ionizada, o que la fracción ionizada y no ionizada se mantienen constantes independientemente del pH de la fase acuosa. Para el cálculo del coeficiente de reparto se utiliza la siguiente ecuación:

$$(P) = \frac{[\text{Fármaco}]_{\text{orgánico}}}{[\text{Fármaco}]_{\text{acuoso}}} \quad \text{Ecuación 4.6}$$

En los estudios de permeación transdérmica, el coeficiente de reparto del fármaco entre el vehículo que lo contiene y los lípidos del estrato córneo, es uno de los factores que modulan el paso de fármaco a través de la piel⁽⁰⁸⁶⁾⁽⁰⁸⁷⁾⁽⁰⁸⁸⁾, los resultados publicados en estos últimos años han puesto de manifiesto que el octanol puede ser considerado como el vehículo más representativo de la estructura lipídica del estrato córneo, siendo el coeficiente de reparto de los fármacos entre octanol y agua el valor que presenta mayor fiabilidad como propiedad fisicoquímica directamente relacionada con el paso de fármaco a través de la piel⁽⁰⁸⁹⁾.

El coeficiente de reparto del alprazolam estudiado en la presente Memoria, se ha calculado empleando como fase orgánica el octanol saturado de fase acuosa y como fase acuosa la solución reguladora de fosfatos pH =7.4 saturado de fase octanólica, ya que



éstas son las condiciones más representativas del equilibrio entre la solución donadora y el estrato córneo.

En estas condiciones, el parámetro fisicoquímico que se estima es el denominado coeficiente de distribución (D), ya que en el medio acuoso utilizado, el alprazolam puede presentar una fracción de fármaco ionizada y otra no ionizada. El coeficiente de distribución (D) es un parámetro característico de la lipofilia de los fármacos, pero es variable en función del pH de la fase acuosa, en contraposición al coeficiente de reparto (P) que es un parámetro fisicoquímico constante y característico de cada fármaco.

Se calcula según la siguiente ecuación:

$$D = \frac{[BZD]_{oct}}{[BZD]_{acu0} + [BZD^+]_{acu0}} \quad \text{Ecuación 4.7}$$

$[BZD]_{oct}$ = concentración de alprazolam en la fase orgánica

$[BZD]_{acu0}$ = concentración de alprazolam no ionizado en la fase acuosa

$[BZD^+]_{acu0}$ = concentración de alprazolam ionizado en la fase acuosa

En teoría el coeficiente de reparto del alprazolam se calcula a partir del valor de su coeficiente de distribución, estimando el valor de este parámetro cuando se mantiene constante e independiente del valor de pH del medio acuoso. Las variaciones del coeficiente de distribución del alprazolam dependen de su valor de pKa y de su comportamiento como ácido o base el medio acuoso utilizado.

A partir del valor de coeficiente de distribución (D), se estima el valor de coeficiente de reparto (P) del alprazolam, en función de su carácter ácido o básico por aplicación directa de las siguientes ecuaciones:

$$\text{Log } D = \text{log } P - \text{log } (1 + 10^{(pK_a - pH)}) \quad \text{Ecuación 4.8}$$

$$\text{Log } D = \text{log } P - \text{log } (1 + 10^{(pH - pK_a)}) \quad \text{Ecuación 4.9}$$



En el caso del alprazolam, se trata de un ácido con un valor de $pK_a = 2.39$

Considerando que el pH del medio acuoso de trabajo es $pH = 7.4$, por aplicación de la ecuación 4.8, el valor de $\log D$, vale:

$$\log D = \log P - \log (1 + 10^{(2.39-7.4)}); \quad \log D = \log P - \log (1 + 0.000009772)$$

$$\log D = \log P - \log (1.000009772) = \log P - 0.000004246$$

Luego en el caso del alprazolam a $pH 7.4$, el valor de $\log D$ para este fármaco equivale a $\log P$, es decir, el valor del coeficiente de distribución del alprazolam equivale al valor de su coeficiente de reparto.

4.4.1 Reactivos

Los reactivos utilizados para la determinación del coeficiente de reparto son:

- Agua calidad CLAE, suministrada por PANREAC, S.A
- Octanol calidad CLAE, suministrada por PANREAC, S.A
- Potasio dihidrógeno fosfato de, KH_2PO_4 suministrado por SCHARLAU
- Disodio hidrógeno fosfato dihidrato, $Na_2HPO_4 \cdot 2H_2O$ suministrada por SCHARLAU

4.4.2 Utillaje

El utillaje utilizado ha sido el siguiente:

- Botella de vidrio (pyrex), volumen aproximado de 150 ml
- Agitador magnético MAGNA, modelo ACN-10
- Agitador de vaivén SELECTA, modelo ROTATERM
- Balanza analítica de precisión METLER TOLEDO, modelo AG 204 delta range
- Pipeta BIOHIT, modelo PROLINE de 20-100 μl
- Probeta de vidrio 500 ml.
- HPLC modular marca WATERS, compuesto por: bomba 600, inyector 715 y como sistema de detección PDA.



4.4.3 Metodología para el cálculo del coeficiente de distribución

Se preparan 50 ml de n-octanol y 50 ml de una solución reguladora fosfatos de pH 7.4 en una botella de vidrio con tapón hermético y se mantienen en agitación 24 h para saturar cada fase con el solvente inmiscible.

A continuación se realizan cinco replicados para la determinación del coeficiente de distribución (D). Para ello se pesan 20 mg de alprazolam y se disuelven en unos 4 ml de n-octanol saturado de solución reguladora fosfato pH 7.4.

En cinco tubos cónicos provistos de rosca y tapa, se adicionan 500 µl de la solución n-octanólica y 500 µl solución reguladora de pH 7.4 saturada de n-octanol. Se someten los tubos a agitación mediante un vórtex durante unos 5 minutos, posteriormente se someten los tubos a una agitación durante 24 h en un agitador de vaivén. Transcurrido este tiempo se centrifugan a 3000 rpm/5min/25°C para separar las dos fases.

Para la cuantificación del alprazolam en la fase acuosa se adicionan 200 µl de la fase acuosa en un vial y se analizan inyectando 100 µl en el cromatógrafo.

La estimación del coeficiente de distribución (D) se lleva a cabo mediante la aplicación directa de la siguiente ecuación:

$$D = \left(\frac{(C_i)_i - (C_f)_f}{(C_f)_f} \right) \times \frac{V_o}{V_a} \approx \frac{C_i - C_f}{C_f} \quad \text{Ecuación 4.10}$$

En la que :

C_i representa la concentración de fármaco existente en la fase octanólica antes de alcanzar el estado de equilibrio.

C_f representa la concentración de fármaco en la solución reguladora pH 7.4 al final de la experiencia.

V_o es el volumen en la fase orgánica y V_a es el volumen en la fase acuosa, ambos se consideran constantes durante el proceso de equilibrio.



4.5 Estudios de permeación transdérmica

4.5.1 Preparación de la piel como membrana de permeación transdérmica

Se utiliza como membrana de permeación transdérmica, piel humana procedente de lipectomías abdominales. Tras la escisión quirúrgica, la pieza de piel se sumerge en suero fisiológico y se transporta en un recipiente isotérmico desde el centro sanitario hasta el laboratorio de Biofarmacia y Farmacocinética de la Facultad de Farmacia, en el que se procede a limpiar con suero fisiológico la superficie cutánea, eliminar el tejido adiposo subyacente y posteriormente acondicionar la piel colocando la cara epidérmica sobre una superficie plana recubierta de una fina capa de polietileno. El sistema se congela a unos -25°C .

Para los estudios de permeación transdérmica se controla el espesor de la piel para obtener cortes de $400\ \mu\text{m}$ a fin de obtener preparaciones laminares que incluyen el estrato córneo, la totalidad del tejido epidérmico y parte de la dermis sobrepasando así la profundidad a partir de la cual se inicia la vascularización capilar, de acuerdo con las recomendaciones de organismos oficiales ⁽⁰⁹⁰⁾. El corte se realiza con un dermatomo eléctrico Aesculap modelo GA630. Este aparato actúa por oscilación lateral de la cuchilla aplicada sobre la superficie epidérmica y permite grosores de corte entre $200\text{-}1000\ \mu\text{m}$.

Al iniciar una experiencia de permeación se descongelan, a temperatura ambiente las láminas de piel. Una vez descongeladas, se hidratan con suero fisiológico sumergiéndolas durante 3 horas en un recipiente apropiado.

Los residuos de material biológico sobrante se congelan y se tratan como residuos procedentes de animales de experimentación de acuerdo con la normativa vigente de seguridad de residuos de la Universidad de Barcelona y siguiendo la documentación interna de gestión de residuos de la unidad de Biofarmacia y Farmacocinética

4.5.2 Células de difusión

Para los estudios de permeación transdérmica del alprazolam se han utilizado células de difusión vertical, basadas en el diseño original de Franz (1975) y reformado más tarde por Keshary & Chien (1984), pero adaptadas a un sistema automático de toma de muestras Microette[®].

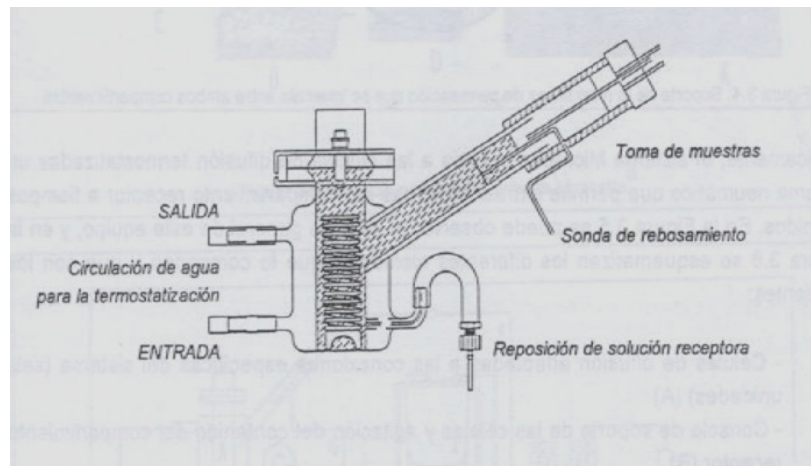


Figura 4.5.2.1- Célula de difusión vertical

4.5.2.1 Descripción

- Compartimento receptor-

El compartimento receptor está rodeado por una camisa calefactora de agua circulante que termostatiza la temperatura del fluido receptor aproximadamente a unos 37°C, permitiendo así mantener la temperatura de la piel a unos 32°C. Este compartimento presenta dos tubuladuras: una inferior correspondiente al sistema de reposición de fluido y otra por la parte superior correspondiente al sistema de toma de muestras.

En todas las células usadas en los estudios de permeación transdérmica se ha determinado el volumen individual o capacidad interna, midiendo en cada una la diferencia de peso entre una célula cuyo compartimento receptor se había llenado de agua destilada y la misma célula vacía.

Este volumen será utilizado posteriormente para los cálculos de la cantidad de alprazolam permeada y acumulada en función del tiempo y la determinación de los parámetros de permeación transdérmica del alprazolam.

En el compartimento receptor, se sitúa la solución receptora.

- Compartimento dador-

En el compartimento dador se sitúa una solución de fármaco a una concentración conocida o una formulación (prototipo transdérmico), para posteriormente determinar el paso de fármaco a través de la piel a partir de la solución o forma farmacéutica ensayada.

- Membrana de permeación-

Como membrana de permeación se utiliza piel humana procedente de lipectomía abdominal, la cual se coloca, previo tratamiento específico, entre estos dos compartimentos con la ayuda de un soporte metálico anular que la aprisiona por todo su perímetro y permite así mantener la piel tensada Figura 4.5.2.1.1. El espacio que delimita este soporte presenta una superficie circular de unos 2.54 cm^2 .

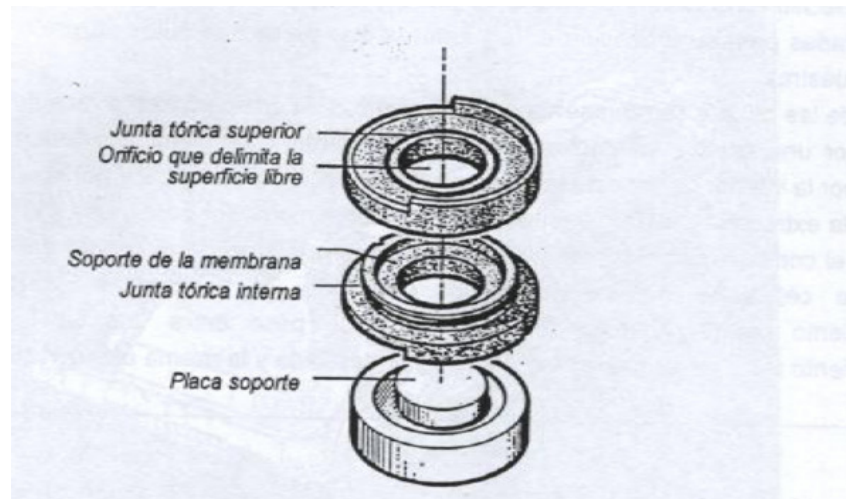


Figura 4.5.2.1.1- Soportes de la membrana de permeación

4.5.3 Sistema automatizado de toma de muestras .Microette HANSON RESEARCH[®]

Para la obtención de muestras se utilizó un sistema automatizado de muestreo Microette[®] que permite obtener muestras con mayor reproducibilidad y a intervalos de tiempo prefijados. El esquema del sistema se expone en la Figura 4.5.3.1

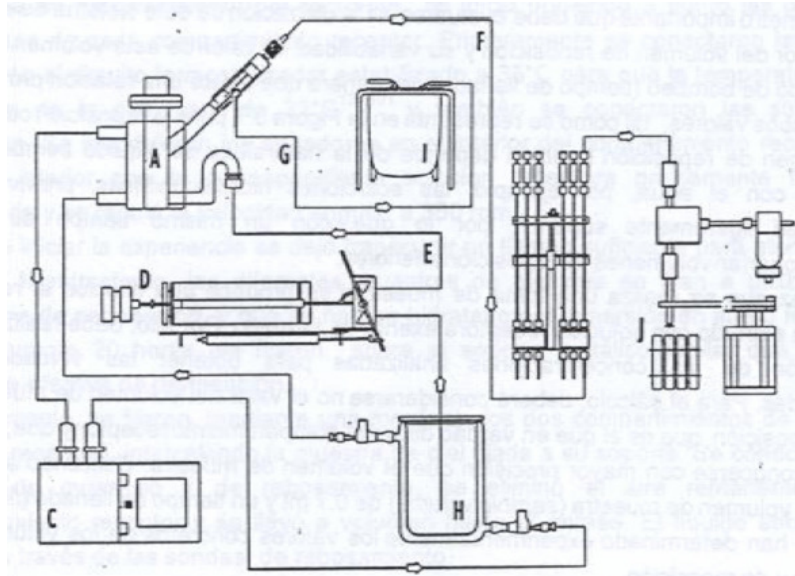


Figura 4.5.3.1-Esquema del sistema automatizado de muestreo Microette®

4.5.3.1 Descripción

- **A** -Células de difusión adaptadas a través de tubuladuras especiales al sistema Microette®
- **C** -Baño termostático
- **D** -Sistema de bombeo para la reposición de líquido
- **J** -Sistema de vacío para la toma de muestras
- **E, F, G** -Sistema de tubuladuras de reposición, toma de muestras y rebosamiento propio de cada célula
- **H, I** -Depósito del líquido de reposición y de líquido descartado

Todas las funciones que realiza el Microette® están controladas por un módulo electrónico que coordina las funciones.

4.5.3.2 Esquema de toma de muestras

El mecanismo de toma de muestras del Microette® es muy simple, a la vez que se obtiene una alícuota del compartimento receptor del mismo se repone un volumen de solución receptora equivalente a la extraída para mantener constante el volumen de solución receptora.

Cuando se alcanza un tiempo prefijado de muestreo, se detiene la agitación y automáticamente las cánulas de extracción de muestra se desplazan hasta el centro del compartimento receptor. En este momento se pone en marcha la bomba de vacío y el



compresor y se inicia el bombeo de un volumen concreto de solución receptora hacia cada célula a través del circuito de reposición.

Paralelamente, se aplica una depresión distal sobre los viales en los que se van a depositar las muestras y por efecto del desplazamiento que ocasiona la reposición del líquido, tiene lugar la extracción del volumen de líquido receptor, que se va alojando en la luz de la cánula de extracción de muestra.

Una vez se ha completado la reposición de la solución receptora se retrae la cánula de muestreo y se vacía el líquido contenido en su interior por efecto de la depresión aplicada sobre los viales lo cual hace derivar el volumen extraído de la célula hacia su vial correspondiente.

Cada vez que se realiza una toma de muestras se produce una dilución al reponer el volumen extraído con solución receptora exenta de fármaco, por ello, tendrá que realizarse una corrección de las concentraciones analizadas para obtener las cantidades realmente permeadas teniendo en cuenta las cantidades sustraídas en las tomas de muestra anteriores a un determinado tiempo t

La ecuación que se utiliza para el cálculo de las cantidades reales permeadas corregidas (μg) es:

$$Q_n = C_n V_c + \sum_{i=1}^{i=n-1} C_i V_m \quad \text{Ecuación 4.11}$$

En la que:

Q_n = cantidad de fármaco corregida a tiempo n

C_n = concentración de fármaco a tiempo n

V_c = volumen del compartimento receptor

C_i = concentración de fármaco sustraído a tiempos anteriores

V_m = volumen de muestra

4.5.3.3 Inicio de una experiencia en el sistema Microette®

Para iniciar una experiencia con el sistema microette pueden diferenciarse varias fases:

1. Purga de lavado que será de 5 ml y se define como el volumen de purga para acondicionar los conductos de reposición.
2. Creación del protocolo, en donde se definen las condiciones de volumen de reposición, tiempo de reposición, volumen de dosificación y los tiempos de muestreo.



Las condiciones de trabajo han sido:

PROTOCOLO N° 6

Tiempo de reposición	10 s
Volumen de reposición	0.7 ml
Volumen dosificado	0.7 ml

3. Arranque del protocolo creado anteriormente.

Se inicia automáticamente la cuenta atrás para realizar los muestreos correspondientes a los tiempos especificados en el protocolo.

4.5.4 Estudios de permeación intrínseca del alprazolam

4.5.4.1 Reactivos

Los reactivos utilizados han sido:

- Agua calidad CLAE, suministrada por PANREAC, SA
- Potasio dihidrógeno fosfato, KH_2PO_4 suministrado por SCHARLAU
- Disodio hidrógeno fosfato dihidrato, $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ suministrado por SCHARLAU
- Suero fisiológico, suministrado por ERN
- Jabón enzimático Instrumet[®] suministrado por INIBSA Lab.
- Etanol calidad análisis, suministrada por PANREAC, SA

4.5.4.2 Utillaje

El utillaje utilizado ha sido el siguiente:

- Dermatómo, AESCULAP modelo GA630
- Hojas de dermatomo, AESCULAP modelo WAGNER
- Balanza granataria METTLER TOLEDO modelo PB 3002-S delta range
- Hojas de bisturí n° 24, SWAN MORTON
- Mango de bisturí n° 4, SWAN MORTON
- Tijeras de cirugía AESCULAP
- Sistema microette[®] de HANSON RESEARCH.
- Células de difusión vertical, CROWN GLASS Co.
- Baño termostatzado RAYPA, modelo DIGISTAT



- Evaporímetro DERMATEST, modelo Serva Med
- Consola magnética de agitación, HANSON RESEARCH, modelo 57-CD
- pHmetro CRISON modelo GLP 21.

4.5.4.3 Metodología para el estudio de permeación transdérmica intrínseca del alprazolam.

Para evaluar la permeación intrínseca del alprazolam ⁽⁰⁰⁹⁾, se ha llevado a cabo una experiencia de permeación in vitro en un sistema automatizado de muestreo tal y como se describe en el epígrafe 4.5.3.

Las muestras de piel humana abdominal procedían de tres donantes diferentes y se utilizaron por duplicado.

Para determinar la integridad de la piel se ha utilizado un evaporímetro para medir el valor del TEWL ⁽⁰⁹¹⁾⁽⁰⁹²⁾ o pérdida de agua transepidérmica. Se podría definir como la pérdida por difusión pasiva de un flujo constante de vapor de agua a través del estrato córneo y estaría relacionado con el mantenimiento de la temperatura corporal. En la práctica los valores de TEWL estarían relacionados con la función barrera de la piel, así valores de TEWL elevados nos indicarían un aumento de permeabilidad de la piel debido a una posible irritación, quemadura, úlcera o desestructuración de la piel ⁽⁰⁹³⁾. Se considera que valores de TEWL superiores a 10 son indicativos de una alteración y por tanto estas muestras de piel son retiradas, dado que se podrían obtener valores de permeación alterados. La medida del TEWL se realiza con el evaporímetro. Para la lectura se coloca el sensor de humedad directamente sobre la superficie de la piel y se deja estabilizar la lectura durante 3 minutos.

La solución dadora de esta experiencia ha sido una solución saturada de alprazolam en exceso de fármaco. Se preparó pesando 20 mg de alprazolam en 5 ml de solución reguladora fosfatos pH 7.4. En estas condiciones el fármaco presenta una actividad termodinámica máxima y por consiguiente, su gradiente de concentración a través de la membrana es máximo.

En el compartimento dador de cada célula se sembró 1 ml de ésta solución saturada. Se reservó una parte de alícuota de esta solución a saturación de alprazolam para determinar analíticamente la concentración de fármaco de la misma y su estabilidad en el transcurso de la misma.



La duración de la experiencia fue de 24 h y durante la misma se tomaron muestras de la solución receptora a tiempos prefijados concretados en estudios previos. Los tiempos de toma de muestra son los siguientes: 0.5h, 2h, 4h, 6h, 8h, 12h, 16h, 20h, y 24h.

4.5.5 Tratamiento de los resultados en los estudios de permeación intrínseca del alprazolam.

El perfil de permeación de una sustancia a través de la piel viene definido experimentalmente por los pares de valores cantidad permeada acumulada a cada tiempo de muestreo. Desde un punto de vista teórico, la ecuación matemática que ajusta los valores experimentales nos permite obtener los principales parámetros de permeación transdérmica que definen las características de una sustancia para atravesar la piel. El paso de un fármaco a través de la piel se realiza mediante un proceso de difusión pasiva, según las leyes de Fick ⁽⁰⁹⁴⁾

En estos estudios de permeación transdérmica, la utilización de la ley de Fick se aplica teniendo en cuenta las siguientes consideraciones:

- 1.El soluto difunde en una sola dirección, la membrana se considera plana y homogénea en cuanto a su estructura.
- 2.El grosor de la membrana en la dirección de difusión, presenta un valor finito ($x=l$)
- 3.La concentración de soluto en la solución que se sitúa sobre la membrana (solución dadora) se considera constante mientras dura el proceso.
- 4.Condiciones “Sink”, es decir el compartimento receptor se comporta como un perfecto sumidero.

El tratamiento matemático de la segunda ley de Fick, teniendo en cuentas las consideraciones anteriores, permite obtener la siguiente ecuación:

$$\frac{Qt}{h.C_0} \approx \left[\frac{D.t}{h^2} - \frac{1}{6} - \frac{2}{\pi^2} \times \sum_{n=1}^{n=\infty} \frac{(-1)^n}{n^2} \cdot e^{-\left(\frac{Dn^2\pi^2}{h^2} \cdot t\right)} \right] \quad \text{Ecuación 4.12}$$

donde :

Qt = cantidad de fármaco que ha difundido a un tiempo t por unidad de área de la membrana (variable dependiente) (μg).

h = grosor de la membrana de piel (mm).



C_o = concentración de soluto (fármaco) en la solución situada sobre la membrana (piel) tiempo cero ($\mu\text{g/ml}$).

t = tiempo (variable independiente) (h).

D = coeficiente de difusión del soluto a través de la membrana

n = número de iteraciones en el cálculo de Q_t

De la ecuación ecuación 4.12 se obtiene:

$$Q_t \approx \left[\frac{D.h.Co}{h^2} t - \frac{h.Co}{6} - \frac{2.h.Co}{\pi^2} \cdot \sum_{n=1}^{\infty} \frac{(-1)^n}{n^2} \times e^{-\left(\frac{Dn^2\pi^2}{h^2} \cdot t\right)} \right] \quad \text{Ecuación 4.13}$$

Si se considera que el paso de fármaco (soluta) a través de la piel, depende de su coeficiente de reparto (P), entre el solvente que se encuentra disuelto el fármaco y los lípidos de la membrana (piel), la ecuación 4.13, podría escribirse:

$$Q_t \approx \left[\frac{D.h.P.Co}{h^2} t - \frac{h.P.Co}{6} - \frac{2.h.P.Co}{\pi^2} \cdot \sum_{n=1}^{\infty} \frac{(-1)^n}{n^2} \cdot e^{-\left(\frac{Dn^2\pi^2}{h^2} \cdot t\right)} \right] \quad \text{Ecuación 4.14}$$

Reordenado esta ecuación 4.14 se obtiene:

$$Q_t \approx h.P.Co \left[\frac{D}{h^2} t - \frac{1}{6} - \frac{2}{\pi^2} \cdot \sum_{n=1}^{\infty} \frac{(-1)^n}{n^2} \cdot e^{-\left(\frac{Dn^2\pi^2}{h^2} \cdot t\right)} \right] \quad \text{Ecuación 4.15}$$

La ecuación 4.14 considera la difusión de soluto por unidad de área de la membrana (piel); la cantidad de soluto (fármaco) por unidad de tiempo que permea a través del área total de la membrana (piel) se calcula de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$Q_t \approx A.h.P.Co \left[\frac{D}{h^2} t - \frac{1}{6} - \frac{2}{\pi^2} \cdot \sum_{n=1}^{\infty} \frac{(-1)^n}{n^2} \cdot e^{-\left(\frac{Dn^2\pi^2}{h^2} \cdot t\right)} \right] \quad \text{Ecuación 4.16}$$

donde :



A = área de la membrana (piel) que ha estado en contacto con la solución de soluto (fármaco)

P = coeficiente de reparto del soluto (fármaco) entre el solvente que lo contiene y los lípidos del estrato córneo.

En la práctica resulta difícil el cálculo del coeficiente de reparto (P) del soluto (fármaco), entre el solvente que lo contiene y los lípidos del estrato córneo. También a nivel operativo resulta muy difícil determinar el coeficiente de difusión (D) del soluto (fármaco) a través de la membrana (piel), o el grosor real de la piel (h).

Por esta razón y a fin de que sea operativa la ecuación obtenida a partir de la segunda ley de Fick se parametriza la ecuación 4.15, es decir se substituyen las incógnitas P, D y h por dos parámetros de funcionamiento que las engloban P_1 y P_2 . El valor de estos parámetros es:

$$P_1 = P \cdot h \quad (\text{cm}) \quad \text{Ecuación 4.17}$$

$$P_2 = \frac{D}{h^2} \quad (\text{h}^{-1}) \quad \text{Ecuación 4.18}$$

Introduciendo en la ecuación 4.16 los parámetros P_1 y P_2 se obtiene la ecuación parametrizada por Okamoto:

$$Q_t \approx A \cdot P_1 \cdot C_0 \left[P_2 \cdot t - \frac{1}{6} - \frac{2}{\pi^2} \cdot \sum_{n=1}^{\infty} \frac{(-1)^n}{n^2} \cdot e^{-(P_2 \cdot n^2 \cdot \pi^2 \cdot t)} \right] \quad \text{Ecuación 4.19}$$

La ecuación 4.19 es la ecuación de funcionamiento en los estudios de permeación de solutos a través de membranas planas. En el caso de la presente memoria esta ecuación se ajusta mediante un programa adecuado, los datos experimentales obtenidos de cantidad de fármaco permeado acumulado a través de la piel a los tiempos considerados para obtener los valores de P_1 y P_2 .

Estos parámetros se estiman mediante el programa Laplace[®] (095) aplicado a un ordenador PC que opera por regresión no lineal de mínimos cuadrados, tras la aplicación de transformadas de Laplace.

El valor de coeficiente de permeabilidad (k_p) se presenta mediante la siguiente ecuación.



$$K_p = \frac{D \cdot K}{h} \quad \text{Ecuación 4.20}$$

La ecuación 4.19, permite estimar los valores de P_1 y de P_2 a partir de los cuales se determinan los parámetros representativos del proceso de permeación:

- a) $K_p(\text{cm} \cdot \text{h}^{-1})$, coeficiente de permeabilidad
- b) $J (\mu\text{g} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{cm}^2)$, flujo
- c) $T_l (\text{h})$, periodo de latencia

El periodo de latencia equivale al periodo de tiempo que transcurre desde que se inicia el proceso de permeación hasta que se llega al estadio de equilibrio estacionario en el sistema, es decir, a partir del tiempo en que el estrato córneo se satura de fármaco y la cantidad del mismo que permea a través de la piel se realiza de acuerdo con un proceso de orden cero.

a) Cálculo de la coeficiente de permeabilidad (K_p)

De acuerdo con las ecuaciones 4.17 y 4.18 se obtiene:

$$P_1 \cdot P_2 = P \cdot h \cdot \frac{D}{h^2} = \frac{P \cdot D}{h} \quad \text{Ecuación 4.21}$$

En consecuencia:

$$K_p = P_1 \cdot P_2 \quad \text{Ecuación 4.22}$$

b) Cálculo del flujo(J)

El valor de flujo se estima a partir de la concentración de fármaco a la solución dadora a tiempo cero (C_0), y el valor de K_p , mediante la siguiente ecuación:

$$J = C_0 \cdot K_p \quad (\text{mg} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}) \quad \text{Ecuación 4.23}$$

b) Cálculo del periodo de latencia (T_l)

En estado de equilibrio estacionario, es decir, cuando la cantidad de fármaco que permea por unidad de tiempo es constante el sumatorio de la ecuación 4.19 presenta un valor igual a cero ya que desde un punto de vista matemático el número de iteraciones es infinito. En estas condiciones:

$$\left[\frac{2}{\pi^2} \cdot \sum_{n=1}^{\infty} \frac{(-1)^n}{n^2} \cdot e^{-(P_2 \cdot n^2 \cdot \pi^2 \cdot t)} \right]$$

El exponente tiende a infinito y el sumatorio se anula dado que $e^{-\infty}$ tiende a cero.

Por tanto, en estas condiciones, la ecuación 4.19, puede escribirse:

$$Qt \approx A.P_1.Co \left[P_2.t - \frac{1}{6} \right] \quad \text{Ecuación 4.24}$$

La representación gráfica de una curva que relaciona las cantidades permeadas acumuladas en función del tiempo se expone en la figura siguiente:

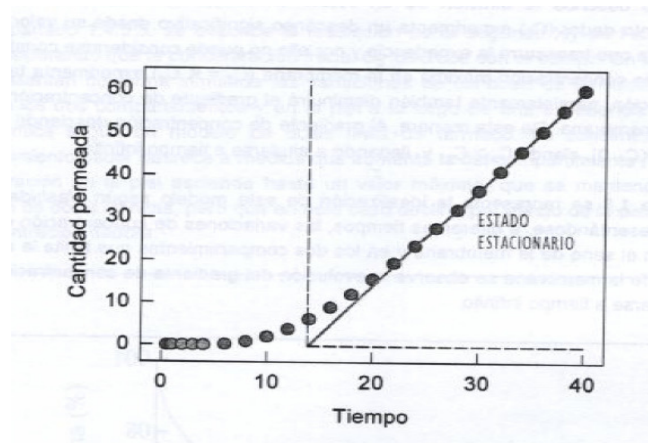


Figura 4.5.5.1 –Representación simulada de un perfil de permeación transdérmica cantidades permeadas acumuladas respecto al tiempo.

La parte recta de la curva es representativa del estado de equilibrio estacionario. La extrapolación de la recta al eje de abscisas equivale al periodo de latencia (T_l). Si a la ecuación 4.24 se considera que la cantidad permeada sea también cero, el valor de t se corresponderá con T_l . Por tanto se puede escribirse:

$$0 \approx A.P_1.Co \left[P_2.T_l - \frac{1}{6} \right] \quad \text{Ecuación 4.25}$$

Para que se cumpla la ecuación 4.24 uno de los factores ha de valer cero. Dado que ni el área de permeación (A), ni P_1 , ni Co , pueden valer cero, por tanto se puede escribir:

$$0 = P_2.T_l - \frac{1}{6} \quad \text{Ecuación 4.26}$$

es decir;

$$P_2.T_l = \frac{1}{6} \quad \text{Ecuación 4.27}$$

De la ecuación anterior se deduce que el valor del periodo de latencia, se calcula mediante la siguiente ecuación:



$$Tl = \frac{1}{6 \cdot P_2} \quad \text{Ecuación 4.28}$$

Cálculo de las estimas iniciales

La ecuación 4.19 como ya se ha comentado anteriormente se ajusta a los resultados experimentales (cantidades de fármaco permeadas acumuladas en función del tiempo). El ajustado se lleva a cabo mediante el programa Laplace instalado en un ordenador PC. A fin de realizar el ajustado, es necesario disponer de unos valores iniciales (estimas) de los parámetros de P_1 y P_2 . Para obtenerlos se calcula la recta de regresión de los puntos experimentales en estado de equilibrio estacionario por regresión lineal simple por mínimos cuadrados. Se hace una estimación del valor de la intersección de la recta con el eje de abscisas, que corresponde con el valor de Tl . A partir de la ecuación 4.28 se calcula el valor inicial de P_2 . La pendiente de la recta equivale al flujo (J) y conocida la concentración a saturación del fármaco problema (Co) por aplicación directa de la ecuación 4.23 se hace una estimación del valor inicial de Kp , y estimado éste, a partir de la ecuación 4.22, se calcula el valor inicial de P_1 .

4.5.6 Cálculo de los parámetros transdérmicos del alprazolam a partir de los prototipos elaborados

En las mismas condiciones de trabajo expuestas en epígrafes anteriores, los parámetros transdérmicos del alprazolam, se han estimado situando en el compartimento dador de las células de Franz una pieza de prototipo de 2.54 cm^2 de modo que ocupe toda la superficie útil de permeación. En este caso se ha calculado el valor del flujo (J), a partir de la pendiente de la fase recta del perfil de permeación que relaciona las cantidades de fármaco permeadas acumuladas en función del tiempo. Se estima su coeficiente de correlación (r), también se cuantifica a nivel experimental la cantidad máxima permeada de alprazolam aprox. a las 44 horas de iniciada la experiencia (Q_{44h}). Asimismo, se estima la concentración plasmática que se alcanzaría de alprazolam en estado de equilibrio estacionario en función del flujo experimental hallado, de acuerdo con lo expuesto en el epígrafe 4.5.7.



4.5.7 Predicción de las concentraciones plasmáticas que se alcanzarían in vivo en estado de equilibrio estacionario

La administración de un fármaco por vía transdérmica mediante un S.A.T equivale a una administración por infusión intravenosa, es decir, en estado de equilibrio estacionario, la cantidad de fármaco que entra en el organismo por unidad de tiempo es constante (orden cero) e igual a la que se elimina. Puede considerarse que la velocidad de entrada de fármaco al organismo es igual a la velocidad de salida del mismo.

En una infusión intravenosa de fármaco su concentración plasmática en estado de equilibrio estacionario que se alcanza (C_{ee}), viene dada por la velocidad de entrada de fármaco al organismo (K_0) y por el aclaramiento plasmático (Cl_p) del mismo.

$$C_{ee} = \frac{k_0}{Cl_p} \quad \text{Ecuación 4.29}$$

En la que:

K_0 = constante de velocidad de infusión

Cl_p = aclaramiento plasmático del fármaco

En este caso, independientemente del modelo farmacocinético se utilizan los valores de flujo transdérmico obtenidos experimentalmente como indicativos de la velocidad de entrada de fármaco en el organismo.

En el caso de la administración transdérmica de fármacos la ecuación 4.29 toma la siguiente expresión:

$$C_{ee} = \frac{J.SAT}{Cl_p} \quad \text{Ecuación 4.30}$$

En la que:

J = flujo transdérmico in vitro determinado experimentalmente (equivalente a la velocidad de entrada, K_0)

SAT = área del prototipo transdérmico aplicado sobre la piel

Cl_p = aclaramiento plasmático del fármaco



En el estudio realizado en la presente Memoria, la predicción de la concentración plasmática de alprazolam en estado de equilibrio estacionario, se ha estimado teniendo en cuenta las siguientes consideraciones:

- No se presenta metabolismo cutáneo
- Se emplea el valor experimental de flujo transdérmico obtenido
- Se considera que el valor de aclaramiento plasmático de alprazolam es de 0.8 ml/minKg
- Se considera que el área de un potencial prototipo transdérmico es de 30 cm²
- El margen de concentraciones está comprendido entre 5-20 ng/ml⁽⁰⁶⁹⁾.

4.6 Tecnología empleada para la obtención de un sistema de liberación transdérmico de alprazolam

En este epígrafe, se describen los excipientes utilizados para elaborar la matriz de un sistema de liberación transdérmico (SAT) que contiene alprazolam. También se describen las sustancias promotoras que se han ensayado para aumentar la permeabilidad del alprazolam a través de la piel. Asimismo, en este Capítulo, se describe la metodología para obtener los diferentes prototipos y los ensayos farmacotécnicos y biofarmacéuticos realizados.

4.6.1 Reactivos y excipientes

Los reactivos utilizados han sido los siguientes:

- Etanol calidad CLAE, suministrado por PANREAC, SA
- Diclorometano calidad CLAE suministrado por PANREAC, SA
- Agua calidad CLAE, suministrada por PANREAC, SA

Los excipientes ya sean de tipo bases poliméricas y/o adhesivos utilizados para la elaboración de las distintas formulaciones así como los promotores de absorción transdérmica, se exponen en las Tablas 4.6.1.1 y 4.6.1.2



Tabla 4.6.1.1- Bases poliméricas utilizadas en las distintas formulaciones ensayadas. Se acompaña del nombre comercial, composición química, grupo funcional, forma física de los mismos, concentración en sólidos y el suministrador.

<i>Nombre comercial</i>	<i>Composición química</i>	<i>Grupo funcional</i>	<i>Forma física</i>	<i>Concentración sólidos %</i>	<i>Suministrado por</i>
Eudragit® E100	Dimetil aminoetil metacrilato	$\text{COOCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	Sólido	100.0	Degussa Pharma polymers
Durotack® 87-2353	Acrilato	COOH	Solución	36.5	National Starch & Chemical
Durotack® 87-2051	Acrilato vinil acetato	COOH	Solución	51.0	National Starch & Chemical
Durotack® 87-2054	Acrilato vinil acetato	COOH	Solución	48.5	National Starch & Chemical



Tabla 4.6.1.2- Excipientes utilizados en las distintas formulaciones ensayadas. Se acompaña del nombre comercial, composición química, forma física de los mismos y el suministrador.

Plastificantes			
<i>Nombre comercial</i>	<i>Composición química</i>	<i>Forma física</i>	<i>Suministrado por</i>
Dibutil sebacato (DBS)	Ester dibutílico ac.decanodioico	Líquido	Sigma Aldrich Chemical
Promotores de absorción transdérmica			
<i>Nombre comercial</i>	<i>Composición química</i>	<i>Forma física</i>	<i>Suministrado por</i>
Laurocapram®	1-dodecilhexahidro-2-N-azepin 2-ona	Líquido	Yick-Vic Chemicals
1-Decanol	Decilalcohol	Líquido	Sigma Aldrich Chemical
1-Dodecanol	Dodecil alcohol	Líquido	Sigma Aldrich Chemical
Laurilglicerol	Laurilglicerol	Líquido	Cognis
Transcutol®	Dietilen glicol monoetil eter	Líquido	Gatefosse
Propilenglicol®	1,2 propanodiol	Líquido	Gatefosse
Comperlan®	Dietanolamida de ácido laurico	Sólido	Cognis
n-Metil Pirrolidona	N-metil-2,5-dihidropirrolidona	Líquido	Sigma Aldrich Chemical
Reticulante			
<i>Nombre comercial</i>	<i>Composición química</i>	<i>Forma física</i>	<i>Suministrado por</i>
Ac.succínico	Ac. butanodioico	Sólido	Panreac



4.6.2 Utilaje

- Balanza analítica METTER-TOLEDO, modelo AG 204 delta range
- Balanza granataria METTER-TOLEDO, modelo PB3002-S delta range
- Agitador de disco IKA LABORTECHNIK, modelo EUROSTAR
- Agitador magnético MAGNA, modelo ANC-10
- Laminadora MATHIS, modelo LTE-8
- Dermatómomo AESCULAP, modelo GA630
- Microette (Sistema automático de toma de muestras) HANSON RESEARCH®
- Células de difusión vertical CROWN GLASS Co.
- Aparato de disolución HANSON RESEARCH®, modelo SR8-PLUS
- Espectrofotómetro UV AGILENT, modelo 8453
- Dinamómetro de 0-2000 g. SAMSÓN

4.6.3 Metodología para la elaboración de las formulaciones

La metodología para la elaboración de las distintas formulaciones ensayadas, depende de la base acrílica utilizada, por este motivo se prepararon 3 formulaciones de diferente matriz acrílica. En el epígrafe 4.6.6 se concreta la formulación cuantitativa en cada caso.

4.6.3.1 Formulaciones con base polimérica EUDRAGIT E100

En un frasco de vidrio, se disuelve Eudragit E100, con una mezcla de (Acetona /Metanol/Isopropanol) a las proporciones son (9:5:1) y se mantiene en agitación intensa mediante un agitador de disco aproximadamente unas 2 horas. Una vez disuelto el excipiente se incorpora el alprazolam al 10-30% según el caso promotores de absorción 10-55%, Ac.Succínico 8-12%, resto de solvente y se continua la agitación, durante 20 minutos a fin de homogeneizar todos los componentes de la formulación.

Mediante esta metodología, se obtienen dispersiones homogéneas de fármaco.

Número de control de los prototipos elaborados: 65,114,116,117,120,129,141

4.6.3.2 Formulaciones con base polimérica DUROTACK (87-2051/87-2353/87-2054)

El grado de dispersión de fármaco en (dispersión o disolución) en la matriz esta condicionado por el tipo de Durotack que se utiliza y la concentración de alprazolam en la matriz:



- DUROTACK 87-2353 (36.5% acrílico)

En un frasco de vidrio, se disuelven los promotores 5-10%, con un solvente binario (Etanol/Diclorometano 1:1) y se mantiene el sistema en agitación, mediante agitación magnética, aproximadamente 10 minutos. Se adiciona Durotack 87-2353 (36.5% sólido) y se somete a agitación lenta, aproximadamente 15 minutos, a fin de evitar la incorporación de aire, finalmente se añade alprazolam 10% y se agita otros 10 minutos, hasta la homogeneización total del fármaco.

Mediante esta metodología se obtienen dispersiones homogéneas de fármaco.

Número de control de los prototipos elaborados: 306 308 y 309.

- DUROTACK 87-2051(51.0% acrílico)/87-2054 (48.5% acrílico)

En un frasco de vidrio, se disuelve el alprazolam 5-10% y los diferentes promotores utilizados, con el solvente binario (Etanol/Diclorometano 1:1) mediante agitación magnética, aproximadamente 10 minutos. Una vez disueltos los componentes de la formulación, se adiciona Durotack 87-2051 (51.0 % sólido) o 87-2054 (48.5 % sólido), y se somete a agitación lenta, aproximadamente 10 minutos, hasta la total homogeneización de la dispersión o disolución de la fórmula.

Mediante esta metodología se consiguen soluciones con un 5% fármaco y dispersiones translúcidas o blanquecinas muy homogéneas al 10% de fármaco.

Número de control de los prototipos elaborados: 505, 506, 507,509, 512, 518, 519 y 603

4.6.4 Laminación

Una vez obtenidas las diferentes formulaciones, se procede a laminar y evaporar los solventes orgánicos presentes en la formulación. Para ello, se introducen las formulaciones en una laminadora Mathis Labcoater[®], operación que permite la extensión de la formulación, así como la evaporación del solvente orgánico.

Esta matriz queda comprendida entre una lámina de poliéster o release liner (Scotchpack 1022, 3M) y otra lámina back liner (Scotchpack 1009, 3M).



Los parámetros tecnológicos de referencia, correspondientes al proceso de laminación para cada matriz acrílica empleada, se consignan en el Tabla 4.6.4.1:

Tabla 4.6.4.1 -Parámetros tecnológicos de laminación

<i>Parámetros</i>	<i>Eudragit E</i>	<i>Durotack</i>
T ^a aire secado (°C)	65-70	60-65
T ^a lamina (°C)	60	50
Tiempo de secado (min)	8-10	30
Grosor la lamina (µm)	190-250	250
Velocidad ventilador (rpm)	1500	1500

4.6.5 Composición porcentual de los diferentes prototipos transdérmicos o S.A.T elaborados

Se han formulado diferentes prototipos transdérmicos en función del tipo de base acrílica utilizada y de las diferentes combinaciones de promotores de permeación transdérmica. La composición cuantitativa se expone, para cada formulación, en el Tabla 4.6.5.1 y Tabla 4.6.5.2

Tabla 4.6.5.1 Composición porcentual de los prototipos elaborados con base Eudragit E-100, con números de control: 65, 114, 116 y 117.

Prototipo n° 65	
Alprazolam	10%
Eudragit E-100	38%
Dodecanol	40%
Ac.succinico	12%
Alprazolam (mg/cm²)	0.7

Prototipo n° 114	
Alprazolam	7.5%
Eudragit E-100	50.5%
Dodecanol	30%
Ac.succinico	12%
Alprazolam (mg/cm²)	0.53

Prototipo n° 116	
Alprazolam	10%
Eudragit E-100	58%
Dodecanol	20%
Ac.succinico	12%
Alprazolam (mg/cm²)	0.7

Prototipo n° 117	
Alprazolam	10%
Eudragit E-100	43%
Dodecanol	15%
Ac.succinico	12%
Dibutylsebacato	20%
Alprazolam (mg/cm²)	0.7



Tabla 4.6.5.1 Composición porcentual de los prototipos elaborados con base Eudragit E-100, con números de control: 120, 129 y 141

Prototipo n° 120	
Alprazolam	10%
Eudragit E-100	41%
1-decilaalcohol	20%
Ac.succinico	9%
Dibutilsebacato	20%
Alprazolam (mg/cm ²)	0.7

Prototipo n° 129	
Alprazolam	10%
Eudragit E-100	48%
1-decilaalcohol	10%
Ac.succinico	12%
Dibutilsebacato	20%
Alprazolam (mg/cm ²)	0.7

Prototipo n° 141	
Alprazolam	10%
Eudragit E-100	58%
1-decilaalcohol	15%
Ac.succinico	7%
Dibutilsebacato	10%
Alprazolam (mg/cm ²)	0.7

Tabla 4.6.5.2 Composición porcentual de los prototipos elaborados con base Durotack, con números de control: 306 y 308.

Prototipo n° 306	
Alprazolam	5%
Durotack -2353	74%
Azone [®]	5%
Transcutol [®]	5%
1-decilaalcohol	5%
Dietanolamida	3%
Laurilglicerol	3%
Alprazolam (mg/cm ²)	0.35

Prototipo n° 308	
Alprazolam	5%
Durotack -2353	74%
Azone [®]	5%
Transcutol [®]	5%
1-decilaalcohol	5%
Dietanolamida	3%
N-metil 2 pirrolidona	3%
Alprazolam (mg/cm ²)	0.35



Tabla 4.6.5.2 Composición porcentual de los prototipos elaborados con base Durotack, con números de control: 309, 505 y 506.

Prototipo n° 309	
Alprazolam	5%
Durotack -2353	70%
Azone®	5%
Transcutol®	5%
1-decilalcohol	7%
Dietanolamida	5%
Laurilglicerol	3%
Alprazolam (mg/cm ²)	0.35

Prototipo n° 505	
Alprazolam	10%
Durotack -2051	85%
Azone®	5%
Alprazolam (mg/cm ²)	0.7

Prototipo n° 506	
Alprazolam	10%
Durotack -2051	80%
Azone®	5%
Propilenglicol	5%
Alprazolam (mg/cm ²)	0.7

Tabla 4.6.5.2 Composición porcentual de los prototipos elaborados con base Durotack correspondientes a los n° de control 507, 509, 512 y 518.

Prototipo n° 507	
Alprazolam	20%
Durotack -2051	70%
Azone®	5%
1-decilalcohol	5%
Alprazolam (mg/cm ²)	1.4

Prototipo n° 509	
Alprazolam	20%
Durotack -2051	70%
Azone®	5%
Transcutol®	5%
Alprazolam (mg/cm ²)	1.4

Prototipo n° 512	
Alprazolam	5%
Durotack -2051	77%
Azone®	5%
Transcutol®	5%
Laurilglicerol	3%
1-decilalcohol	5%
Alprazolam (mg/cm ²)	0.35

Prototipo n° 518	
Alprazolam	5%
Durotack -2051	77%
Azone®	5%
Transcutol®	5%
Dietanolamida	3%
1-decilalcohol	5%
Alprazolam (mg/cm ²)	0.35



Tabla 4.6.5.2 Composición porcentual de los prototipos elaborados con base Durotack correspondientes a los n° de control 519 y 603.

Prototipo n° 519	
Alprazolam	5%
Durotack -2051	74%
Azone®	5%
Transcutol®	5%
1-decilalcohol	5%
Dietanolamida	3%
Laurilglicerol	3%
Alprazolam (mg/cm ²)	0.35

Prototipo n° 603	
Alprazolam	5%
Durotack -2051	35%
Durotack-2054	35%
Azone®	5%
Transcutol®	5%
1-decilalcohol	7%
Dietanolamida	5%
Laurilglicerol	3%
Alprazolam (mg/cm ²)	0.35

4.6.6 Determinación de los parámetros fármaco-técnicos

Una vez laminadas las formulaciones se determinan los parámetros fármaco-técnicos de desplazamiento lateral y fuerza de adhesión, según métodos FINAT⁽⁰⁹⁶⁾

4.6.6.1. Medición del desplazamiento lateral de una lámina adhesiva

Método:

- Preparar una superficie plana y rígida y disponer sobre la misma una banda de 6 cm de ancho de acero inoxidable de 50 µm.
- Recortar una pieza de la laminación a ensayar de un tamaño de 5 x 6.5 cm.
- Aplicar y adherir sobre la superficie de acero un elemento de 5 x 5 cm de esta pieza, empezando a cinco centímetros del borde.
- Ejercer sobre la parte adherida una presión constante con un rodillo de 2 Kg
- Aplicar longitudinalmente sobre el elemento de formulación una pinza adecuada que cubra los cinco centímetros de ancho y sobre la pinza, colgar una masa de 2 Kg . Poner en marcha el cronómetro.

Se realizan 3 replicados para cada formulación a ensayar, se toma como resultado la media de los 3 replicados.



Se finaliza el experimento:

- Cuando la formulación ha recorrido una distancia de 10 mm, se finaliza el ensayo y se anota el tiempo transcurrido.
- Cuando han transcurrido 30 min y el desplazamiento resulta inferior a 10 mm, se finaliza el ensayo y se anota tiempo >30min.

4.6.6.2. Prueba de fuerza de adhesión

Método:

- Cortar una tira de 2.5 cm de ancho de la formulación sometida a ensayo.
- Mediante una pesa de 2 Kg, adherir la formulación a una placa de acero inoxidable.
- Fijar un dinamómetro a un extremo de la formulación.
- Medir la fuerza reflejada en el dinamómetro, expresada en g necesaria para despegar la formulación de la placa así como el tiempo que transcurre para realizar el recorrido.

Se realizan 3 replicados para cada formulación a ensayar, se tomo como resultado la media de los 3 replicados.

4.6.7 Estudios de velocidad de liberación

Se ha realizado un estudio de la velocidad de liberación del alprazolam a partir de las formulaciones ensayadas, según las especificaciones establecidas por Ph.Eur. Aparato V Este ensayo tiene como objetivo evaluar la velocidad de liberación del alprazolam a partir de cada uno de los prototipos transdérmicos elaborados así como la posible influencia en este proceso de los excipientes utilizados en la preparación de los prototipos.

4.6.7.1 Reactivos

Los reactivos utilizados fueron los siguientes:

- Agua calidad CLAE suministrada por PANREAC, SA
- Potasio dihidrógeno fosfato, KH_2PO_4 suministrado por SCHARLAU
- Disodio hidrógeno fosfato dihidrato, Na_2HPO_4 suministrado por SCHARLAU
- Ácido fosfórico 0.1N suministrado por PANREAC, SA
- Hidróxido sodio 0.1N suministrado por PANREAC, SA



4.6.7.2 Utilaje

- Aparato de disolución , HANSON RESEARCH® , modelo SR8-PLUS
- Balanza de precisión METLER TOLEDO modelo AG 204 delta range
- Pipetas BIOHIT, modelo Proline de 200-100 μ l

4.6.7.3 Metodica del ensayo de velocidad de liberación del fármaco en los prototipos transdérmicos elaborados.

Los estudios de velocidad de liberación del alprazolam, se llevaron a cabo a partir de los prototipos elaborados y descritos en el epígrafe 4.6.5. cuya formulación se expone en las Tablas 4.6.5.1 y Tablas 4.6.5.2. Se han realizado dos replicados por prototipo.

Se introducen 900 ml de solución reguladora fosfatos pH 7.4 en el vaso de disolución y se termostatiza el medio a una temperatura de unos $37^{\circ}\pm 0.5$. A continuación, se sitúa el prototipo transdérmico sobre el disco de vidrio, con la superficie de liberación orientada hacia la base de la pala de agitación y se presiona mediante una malla inerte de nylon. El sistema de sujeción del prototipo se completa con unas pequeñas piezas de plástico que fijan el disco de vidrio y la malla. La velocidad de agitación es 100 rpm.

El vaso de disolución se tapa con una cubierta de plástico para evitar evaporaciones.

A los tiempos prefijados en ensayos previos, se toman muestras de la solución y se reponen los volúmenes extraídos con medio exento de fármaco. Los tiempos prefijados de muestreo son 0.5,2,4,6,23,26,30 horas.

La cuantificación del fármaco en las muestras de trabajo se llevó a cabo por HPLC, de acuerdo con la metodología descrita en el epígrafe 4.2.3

A cada tiempo de toma de muestra, se determina la cantidad de fármaco liberado por centímetro cuadrado ($Q_{\mu g/cm^2}$) de acuerdo con la superficie del prototipo en cada caso. También se expresa el porcentaje de fármaco liberado respecto a la dosis nominal por unidad de tiempo (fd%).

Experiencias previas han puesto de manifiesto que, en estas condiciones de trabajo, en el transcurso del ensayo se cumplen condiciones sink durante todo el ensayo.

4.6.7.4 Análisis de los resultados obtenidos

A partir de los resultados obtenidos tras la cuantificación del alprazolam, en cada una de las muestras experimentales obtenidas en los estudios de velocidad de liberación a partir de los prototipos desarrollados, se efectúan las representaciones gráficas



correspondientes a las cantidades de fármaco liberado por centímetro cuadrado ($Q_{\mu\text{g}/\text{cm}^2}$) en función del tiempo (h), correspondientes a cada replicado realizado.

Con objeto de estudiar la cinética de liberación del fármaco y a efectos de poder establecer comparaciones entre prototipos, se procede al análisis de las curvas de liberación obtenidas y a la estimación de los parámetros representativos del proceso correspondientes, ya sea mediante una aproximación modelística o bien amodelística, mediante la metodología que se detalla a continuación.

4.6.7.4.1 Aproximación modelística

Mediante la utilización del programa de análisis de datos por regresión no WinNonlin versión 3.3⁽⁰⁹⁷⁾ se han ajustado las ecuaciones representativas de los modelos de orden cero, orden uno y de la raíz cuadrada a las curvas promedio de cantidad de fármaco liberado por centímetro cuadrado ($Q_{\mu\text{g}/\text{cm}^2}$) en función del tiempo (h) correspondientes a cada uno de los prototipos ensayados. Las ecuaciones utilizadas han sido las siguientes:

a) Orden cero

$$Q_t = K_d \cdot t \quad \text{Ecuación 4.31}$$

siendo,

Q_t = cantidad liberada a un tiempo t normalizada por la superficie ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)

K_d = constante de velocidad de liberación

t= tiempo

b) Orden uno

$$Q_t = Q_{\infty} \cdot (1 - e^{-K_d \cdot t}) \quad \text{Ecuación 4.32}$$

Q_t = cantidad liberada a un tiempo t normalizada por la superficie ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)

Q_{∞} = cantidad máxima cedida normalizada por la superficie ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)

K_d = constante de velocidad de liberación

t= tiempo



c) Raíz cuadrada

$$Q_t = k_d \cdot \sqrt{t} \quad \text{Ecuación 4.33}$$

Q_t = cantidad cedida a un tiempo t normalizada por la superficie ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)

K_d = constante de velocidad de liberación

t = tiempo

La selección del modelo cinético que estadísticamente mejor explica el proceso de velocidad de liberación del fármaco a partir del prototipo que lo contiene, se ha efectuado en base al criterio de Akaike ⁽⁰⁹⁸⁾ o mínimo valor de AIC, (ecuación 4.34) así como a la precisión de la estimación de los parámetros obtenidos expresada mediante el coeficiente de variación porcentual CV%.

$$AIC = n \cdot LN(SSQ) + 2 \cdot p \quad \text{Ecuación 4.34}$$

siendo,

n = n° pares de valores experimentales

SSQ = Suma de cuadrados de residuales

p = Número de parámetros

4.6.7.4.2 Aproximación amodelística

Utilizando los programas WinNonlin versión 3.3 y Excel 97, se han determinado para cada uno de los replicados individuales de cada prototipo, los valores de los parámetros amodelísticos; eficiencia de liberación (E_f) y tiempo medio de liberación (MDT) de acuerdo con las ecuaciones 4.35 y 4.36, respectivamente.

Eficiencia de liberación

$$E_f = \frac{AUC_0^T}{Q_\infty \cdot T} \quad \text{Ecuación 4.35}$$

siendo,

AUC_0^T = Área bajo la curva de cantidades liberadas en función del tiempo desde tiempo cero hasta el último tiempo experimental, estimado por el método de los trapecoides.

Q_∞ = Cantidad máxima liberada en el último tiempo experimental considerado.



T= último tiempo experimental considerado.

Para llevar a cabo el estudio comparativo de la Eficiencia entre los distintos prototipos de alprazolam, se ha considerado en todos los casos como último tiempo experimental el mismo valor. Se determina la Eficiencia en los prototipos que en el último tiempo experimental se ha liberado el 90% de la dosis.

Tiempo medio de liberación

$$MDT = \frac{\sum t_i \cdot \Delta Q}{Q_\infty} \quad \text{Ecuación 4.36}$$

siendo,

$\sum t_i \cdot \Delta Q$ = Área que delimita por su parte superior la curva de cantidades liberadas en función del tiempo desde tiempo cero hasta el tiempo experimental en que se ha disuelto el 90% de la dosis, estimada por el método de los trapezoides.

Q_∞ = Cantidad máxima liberada en el último tiempo experimental considerado.

El cálculo de los momentos estadísticos se ha llevado a cabo con los replicados que han liberado como mínimo el 90% de la dosis que contiene el prototipo.

También como parámetro amodelístico, se han determinado los porcentajes de dosis liberados en función del tiempo para cada uno de los replicados de cada una de las formulaciones ensayadas.



4.6.7.4.3 *Análisis estadístico*

Comparación de parámetros amodelísticos entre los prototipos desarrollados con una base acrílica Eudragit o Durotack

Utilizando el programa SPSS versión 11.0⁽⁰⁹⁹⁾ se han comparado los valores de MDT, Eficiencia y fracción de dosis disuelta a un tiempo dado, entre las formulaciones desarrolladas con cada una de las bases acrílicas utilizadas, Eudragit y Durotack por separado. Concretamente, en el caso de Eudragit se ha considerado el porcentaje disuelto (fd%) al tiempo de 4 horas, mientras que para Durotack se ha considerado el porcentaje disuelto (fd%) a las 30 horas.

El análisis estadístico efectuado ha consistido en un análisis de la varianza de un factor (anova) siendo las variables dependientes; MDT, Eficiencia y porcentaje de dosis disuelto (fd%) y la variable independiente la formulación.

Para conocer entre qué formulaciones existen diferencias, en caso de observar diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) en el anova, se ha aplicado el test de comparación múltiple de Scheffé.

Comparación de los perfiles de disolución de todos los prototipos ensayadas

Se han comparado los valores de porcentajes de fármaco liberados a los tiempos de 2, 4 y 6 horas entre todas las formulaciones ensayadas ya sea con base acrílica Eudragit o bien Durotack. Para ello, se ha aplicado un análisis de la varianza de dos factores, considerando como variable dependiente el porcentaje de fármaco liberado y como factores o variables independientes la formulación y el tiempo. En una primera etapa se ha analizado la posible interacción entre formulación y tiempo. En caso de existir una interacción significativa entre ambos factores el análisis entre formulaciones se ha efectuado estratificando por tiempo experimental, aplicando en este caso un análisis de la varianza de un factor siendo este factor la formulación y posteriormente el test de comparación múltiple de Scheffé.



4.6.8 Permeación transdérmica del alprazolam a partir de las matrices acrílicas elaboradas.

El objetivo de esta fase del trabajo ha sido evaluar de forma sistemática, mediante estudios de permeación transdérmica “in vitro” la cantidad de fármaco permeada a partir de los distintos prototipos transdérmicos o SAT. Mediante este estudio se pretende obtener información acerca de la capacidad de la formulación ensayada para facilitar el paso de fármaco a través de la piel y predecir si la cantidad de fármaco permeada permitiría alcanzar concentraciones plasmáticas dentro del margen terapéutico.

Se evaluaron prototipos con distintas cantidades de fármaco 0.35 mg/cm^2 , 0.70 mg/cm^2 y 1.40 mg/cm^2 con diferente composición acrílica cuya formulación porcentual cuantitativa se expone en las Tabla 4.6.5.1 y Tabla 4.6.5.2.

La superficie de difusión del prototipo ha sido, en todos los casos de 2.54 cm^2

4.6.8.1 Metodología experimental

Para el estudio in vitro de permeación transdérmica, se utilizó un aparato de muestreo automático Microette[®] que permite realizar muestreos a tiempos prefijados de toma de muestra, acoplado a seis células de difusión tal y como se describe epígrafe 4.5.3. Como membrana de difusión se utilizó piel humana procedente de cirugía reparadora de la zona abdominal correspondiente a un mismo donante por prototipo.

Se determinan los valores de TEWL a fin de eliminar posibles muestras de piel alteradas tal y como se describe en el epígrafe 4.5.4.3.

En el compartimento dador se dispuso el prototipo transdérmico adherido a la piel y sobre él una espuma para fijar mejor el prototipo a la membrana.

En el compartimento receptor se utilizó una solución reguladora fosfatos pH 7.4 .

En el transcurso del estudio se cumplen condiciones “sink” en el compartimento receptor.

La metodología requerida para el estudio de permeación transdérmica del alprazolam, a partir de las formulaciones preparadas, es la misma que la descrita en el epígrafe 4.5.6

Se calcularon los siguientes parámetros descriptivos de la permeación transdérmica del alprazolam:

1. Flujo ($\mu\text{g/h.cm}^2$)
2. Tiempo de latencia (h).
3. Cantidades observadas permeadas (Qobs) a las 44 horas cuando este valor no está disponible se toma el valor experimental del tiempo más cercano.
4. Coeficiente de correlación (r) de la recta que relaciona las



cantidades permeadas acumuladas respecto del tiempo 5. Concentraciones plasmáticas predichas C_{ee} (ng/ml). Para el cálculo de la predicción de las concentraciones plasmáticas de fármaco en estado de equilibrio estacionario, a partir del flujo experimental obtenido, de acuerdo con la ecuación 4.32, se han considerado los siguientes parámetros:

Superficie del prototipo: 30 cm^2

Aclaramiento plasmático del alprazolam: 0.8 ml/min kg

Se han realizado seis replicados por prototipo.

4.6.9 Estudios de simulación de niveles plasmáticos

La entrada de un fármaco al organismo a partir de un parche tipo matricial tras su aplicación sobre la piel, se asume en general que es un proceso de orden cero, siendo la constante que rige la velocidad de entrada, el flujo transdérmico de fármaco que genera el sistema de liberación. La bibliografía respecto al comportamiento farmacocinético del alprazolam pone de manifiesto que se trata de un fármaco de características bicompartimentales. La ecuación representativa del tránsito de fármaco de características bicompartimentales a través del organismo mediante infusión intravenosa es la siguiente:

$$C = \frac{K_0}{K_{10}V_C} \left[1 - \frac{K_{10} - \beta}{\alpha - \beta} e^{-\alpha t} + \frac{K_{10} - \alpha}{\alpha - \beta} e^{-\beta t} \right] \quad \text{Ecuación 4.37}$$

Se ha procedido a simular el perfil de la curva de niveles plasmáticos que se obtendría tras la aplicación del prototipo sobre la piel a partir de los valores correspondientes a los parámetros farmacocinéticos del alprazolam tomados de la bibliografía⁽¹⁰⁰⁾ y tomando como constante de velocidad de entrada (K_0) el mayor valor de flujo (J) transdérmico experimental de las formulaciones ensayadas (prototipo 603, flujo = $1.76 \mu\text{g/h.cm}^2$)

Por otra parte, de acuerdo con la dosis de alprazolam formulada en el prototipo que proporciona el máximo flujo, también se pretende predecir el tiempo que permanecería la concentración plasmática de fármaco en estado de equilibrio estacionario tras su aplicación sobre la piel.

Para llevar a cabo la simulación de niveles plasmáticos a partir de la ecuación 4.37, se utiliza el programa de tratamientos de datos Winnonlin versión 3.3.



5. RESULTADOS

5.RESULTADOS

5.1 Validación de la metódica analítica

La finalidad de la presente validación, es asegurar que tanto el método de análisis como el sistema analítico asociado a la determinación cuantitativa de Alprazolam, producirá resultados fiables y adecuados a las exigencias preestablecidas.

5.1.1 Selectividad

De acuerdo con lo descrito en el capítulo Material y Métodos, epígrafe 4.2.5.1, se muestran los cromatogramas correspondientes al blanco o solución tampón fosfatos pH 7.4 utilizada en los estudios de velocidad de liberación y permeación transdérmica y el cromatograma correspondiente a una concentración representativa de alprazolam: 6µg/ml. Puede observarse que en este último no se observan interferencias en el tiempo de retención correspondiente al alprazolam (4.2-4.6 minutos).

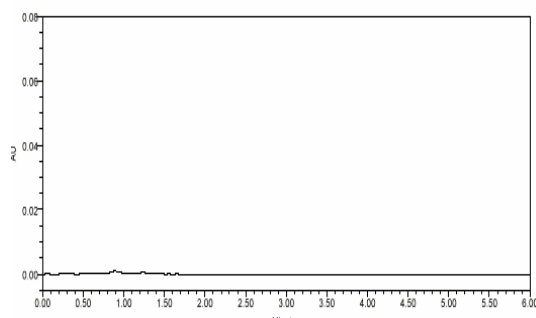


Figura 5.1.1.1-Cromatograma correspondiente al blanco o solución tampón fosfatos pH 7.4.

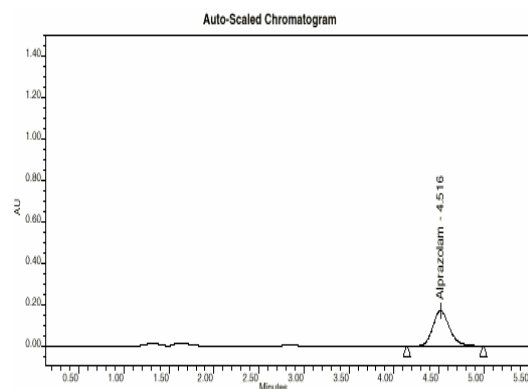


Figura 5.1.1.2-Cromatograma correspondiente a una concentración de alprazolam de 6µg/ml.



5.1.2 Tiempo de retención y reproducibilidad instrumental

De acuerdo con lo descrito en el capítulo Material y Métodos, epígrafe 4.2.5.2, los resultados obtenidos para poner de manifiesto el tiempo de retención y reproducibilidad de la metodología analítica, se detallan en la siguiente Tabla:

Tabla 5.1.2.1- Resultados obtenidos tras el análisis de la muestra correspondiente:

<i>Concentración alprazolam (12µg/ml)</i>		
n° inyecciones	Área (AUC)	Tr (min)
1	9643712	4.45
2	9662302	4.45
3	9695503	4.45
4	9643637	4.42
5	9664460	4.42
6	9627027	4.45
Media	9656106.8	4.44
SD	23727.5	0.00
CV%	0.3	0.35

5.1.3 Linealidad de la metodología analítica

En la Tabla 5.1.3.1 se detallan los valores individuales de las respuestas cromatográficas (áreas), correspondientes a cada replicado y concentración de alprazolam utilizada.

En las Figuras 5.1.3.1 a 5.1.3.5, se exponen los cromatogramas obtenidos para cada concentración de alprazolam utilizada.

De acuerdo con lo descrito en el Capítulo de Material y Métodos, epígrafe 4.2.5.3, los resultados obtenidos para poner de manifiesto la linealidad de la metodología analítica, se detallan en la siguiente Tabla 5.1.3.1.

Tabla 5.1.3.1-Valores de respuesta (áreas) para cada nivel de concentración y los valores de ordenada origen, pendiente y coeficiente de correlación para cada una de las rectas resultantes.

Concentración ($\mu\text{g/ml}$)	Área (AUC) 1	Área (AUC) 2	Área (AUC) 3	Área (AUC) 4	Área (AUC) 5
20.00	14310242	14656104	14604397	14599124	14503544
12.00	8572835	8728116	8807553	8642800	8805058
6.00	4286759	4388969	4398639	4386029	4345855
3.00	2096556	2204413	2162582	2211246	2202221
1.20	858589	865588	855111	897131	868115
Ordenada origen	-22575.8	-10940.8	-12657.2	11667.7	15487.3
Pendiente	716536.9	732177.5	732027.6	726966.6	726240.6
Coef.correlación	0.99999	0.99999	0.99999	0.99995	0.99997

En las figuras 5.1.3.1 a 5.1.3.5, se exponen los cromatogramas obtenidos para cada concentración de alprazolam utilizada.

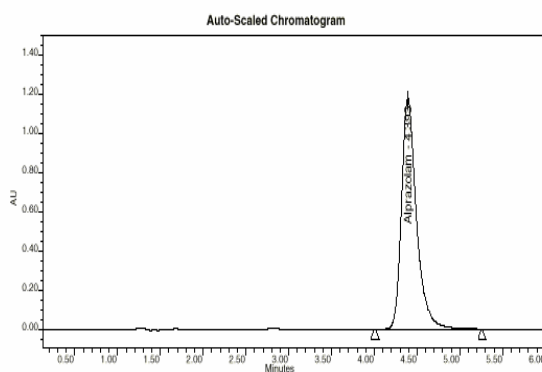


Figura 5.1.3.1- Cromatograma correspondiente a una concentración de alprazolam de $20\mu\text{g/ml}$.

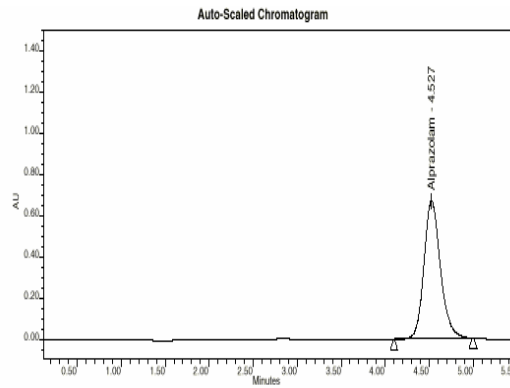


Figura 5.1.3.2- Cromatograma correspondiente a una concentración de alprazolam de 12µg/ml.

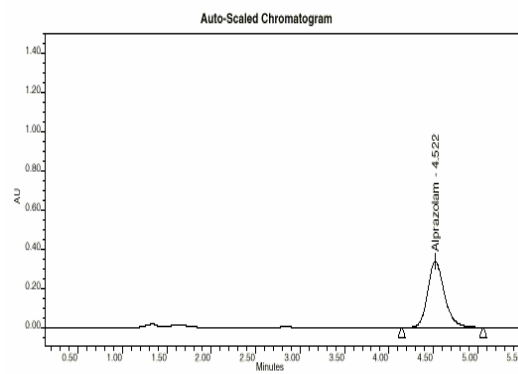


Figura 5.1.3.3- Cromatograma correspondiente a una concentración de alprazolam de 6 µg/ml.

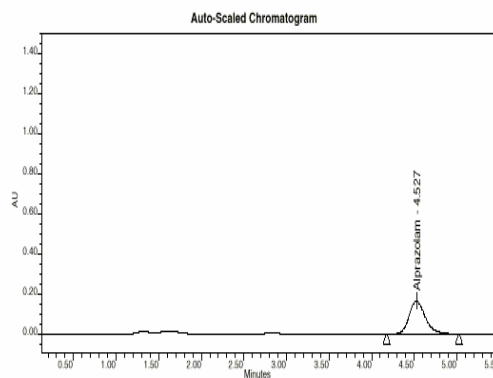


Figura 5.1.3.4- Cromatograma correspondiente a una concentración de alprazolam de 3.0µg/ml.

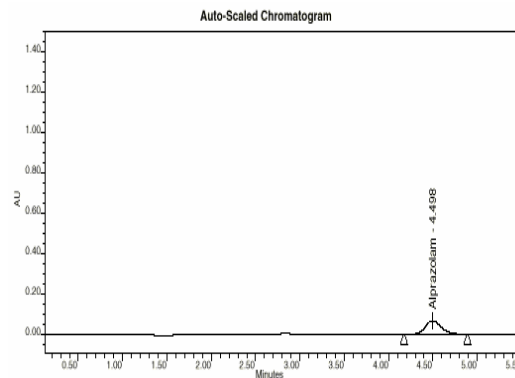


Figura 5.1.3.5- Cromatograma correspondiente a una concentración de alprazolam de 1.2 μ g/ml.

En la figura 5.1.3.6, se expone la representación gráfica de las rectas de calibrado correspondientes a la validación de la metodica analítica del alprazolam, y en la figura 5.1.3.7, la representación de los valores residuales.

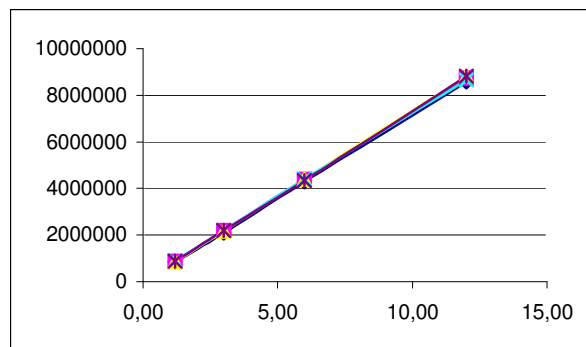


Figura 5.1.3.6- Representación gráfica de las rectas de calibrado resultantes de la validación del alprazolam.

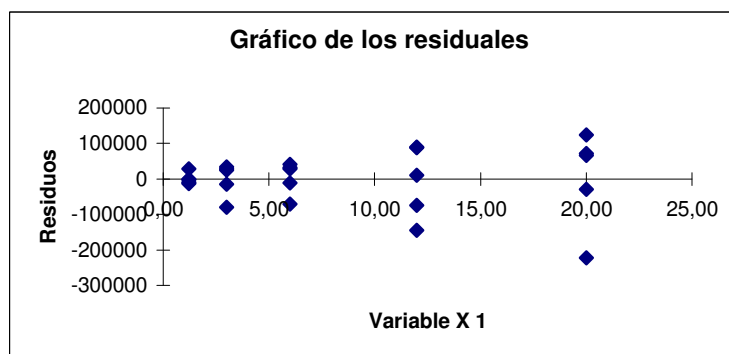


Figura 5.1.3.7- Representación gráfica de los valores residuales



En la tabla 5.1.3.2, se detallan los resultados obtenidos, para cada concentración de fármaco considerada, de la relación área cromatográfica/concentración

Tabla 5.1.3.2- Valores correspondientes a los factores respuesta normalizados por la concentración (área/concentración), para cada nivel de concentración y los valores de media, desviación estándar y coeficiente de variación de los factores respuesta obtenidos.

Concentración ($\mu\text{g/ml}$)	<i>Linealidad</i> <i>Factor de respuesta (área/concentración)</i>				
	R1	R2	R3	R4	R5
20.0	715512.1	732805.2	730219.9	729956.2	725177.2
12.0	714402.9	727343.0	733962.8	720233.3	733754.8
6.0	714459.8	731494.8	733106.5	731004.8	724309.2
3.0	698852.0	734804.3	720860.7	737082.0	734073.7
1.2	715490.8	721323.3	712592.5	747609.2	723429.2
Media	725509.4				
SD	11108.6				
CV%	1.5				

El coeficiente de variación (CV%) medio hallado para los factores de respuesta ha sido de **1.5 %**.

El ANOVA realizado, concreta un valor de **p** (nivel de probabilidad) de **0.99**, superior a 0.05, por lo que puede considerarse que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los factores de respuesta correspondientes a los distintos niveles de concentración.

Todos estos resultados concretan la linealidad de la metodología analítica empleada.

5.1.4 Precisión y Exactitud

De acuerdo con lo descrito en el capítulo Material y Métodos, epígrafe 4.2.5.4, los resultados obtenidos para poner de manifiesto la precisión y exactitud de la metodología analítica, se detallan en las Tablas: 5.1.4.1 y 5.1.4.2.



Tabla 5.1.4.1- Valores de las concentraciones predichas individuales para cada una de las rectas de calibrado obtenidas y para cada nivel de concentración, se acompaña del valor medio, desviación estándar y coeficiente de variación.

<i>Concentraciones predichas ($\mu\text{g/ml}$)</i>								
Concentración ($\mu\text{g/ml}$)	R1	R2	R3	R4	R5	Media	SD	CV%
20.00	20.00	20.03	19.97	20.07	19.95	20.00	0.05	0.24
12.00	12.00	11.94	12.05	11.87	12.10	11.99	0.09	0.75
6.00	6.01	6.01	6.03	6.02	5.96	6.01	0.03	0.45
3.00	2.96	3.03	2.97	3.03	3.01	3.00	0.03	1.10
1.20	1.23	1.20	1.19	1.22	1.17	1.20	0.02	1.99

Tabla 5.1.4.2- Valores de los errores relativos individuales (E%) para cada una de las rectas de calibrado y para cada nivel de concentración, se acompaña del valor medio y desviación estándar.

<i>Errores relativos %</i>							
Concentración ($\mu\text{g/ml}$)	R1	R2	R3	R4	R5	Media	SD
20.00	0.00	0.15	-0.15	0.35	-0.25	0.02	0.24
12.00	0.00	-0.50	0.42	-1.08	0.83	-0.07	0.75
6.00	0.17	0.17	0.50	0.33	-0.67	0.10	0.45
3.00	-1.33	1.00	-1.00	1.00	0.33	0.00	1.11
1.20	2.50	0.00	-0.83	1.67	-2.50	0.17	1.99

5.1.5 Limite de detección

De acuerdo con lo descrito en el capítulo Material y Métodos, epígrafe 4.2.5.5, los resultados obtenidos para poner de manifiesto el límite de detección de la metódica analítica, se detallan en las siguientes Tablas: 5.1.5.1 y 5.1.5.2.



Tabla 5.1.5.1- Valores de las áreas cromatográficas del blanco de solución tampón fosfatos pH 7.4 en el tiempo de retención aproximado para el alprazolam.

<i>n° inyecciones</i>	<i>blanco</i>	<i>tr (min)</i>
1	2119	4.32
2	517	4.35
3	1417	4.33
4	1694	4.34
5	1970	4.35
6	321	4.35
Media	1339.7	
SD	755.1	

Cálculos:

<i>Muestra</i>	<i>Área media ruido fondo (n=6)</i>	<i>Especificación LQ</i>	<i>Resultado</i>
Blanco	1339.7	3 x RF	4019.0

Después de ensayar con varias concentraciones, la concentración alprazolam que nos proporciona experimentalmente un área similar a la calculada fue del **0.03µg/ml**.

Por tanto, inyectamos esta solución seis veces con los siguientes resultados:

Tabla 5.1.5.2- Valores de las áreas cromatográficas a la concentración de alprazolam 0.03 µg/ml.

<i>Área cromatográfica</i>	
<i>N° inyecciones</i>	<i>Área (AUC)</i>
1	19363
2	19310
3	19586
4	19097
5	18992
6	18991
Media	19223.2
DE	237.5
CV(%)	1.2

El valor de 19223.2 es superior a tres veces el área cromatográfica media del ruido de fondo. **Límite de detección del alprazolam = 0.03 µg/ml**



5.1.6 Límite de cuantificación

De acuerdo con lo descrito en el capítulo Material y Métodos, epígrafe 4.2.5.6, los resultados obtenidos para poner de manifiesto el límite de cuantificación de la metodología analítica, se detallan en las siguientes Tablas: 5.1.6.1 y 5.1.6.2.

Los valores de las áreas cromatográficas correspondientes al blanco de la solución tampón fosfatos pH 7.4 en el tiempo de retención aproximado para el alprazolam, están detallados en la Tabla 5.1.5.1.

Tabla 5.1.6.1-Área cromatográfica media correspondientes al blanco de la solución tampón fosfatos pH 7.4

<i>Muestra</i>	<i>Área media ruido fondo (n=6)</i>	<i>Especificación LQ</i>	<i>Resultado</i>
Blanco	1339.7	10 x RF	13396.7

Después de ensayar con varias concentraciones, la concentración de alprazolam que proporcionó experimentalmente un área similar a la calculada cuantificable fue del **0.07 µg/ml**. Por tanto, inyectamos la solución seis veces y los resultados obtenidos se exponen en la tabla 5.1.6.2.

Tabla 5.1.6.2- Valores de las áreas cromatográficas de la concentración de alprazolam 0.07 µg/ml y porcentajes de recuperación (%R).

<i>Límite Cuantificación</i>				
<i>nº inyecciones</i>	<i>AUC</i>	<i>Conc extr (ug/ml)</i>	<i>Conc teor(µg/ml)</i>	<i>%R</i>
1	43106	0.065	0.070	92.2
2	43378	0.065	0.070	92.7
3	42841	0.064	0.070	91.7
4	42399	0.064	0.070	90.8
5	42734	0.064	0.070	91.5
6	42762	0.064	0.070	91.5
Media	42870	0.064		91.7
SD	336.6	0.000		0.6
CV%	0.8	0.802		0.8

El valor de 42870 es superior a 10 veces el área cromatográfica media del ruido de fondo. **Límite de cuantificación del alprazolam = 0.07 µg/ml**



5.2. Determinación de la concentración a saturación del Alprazolam

De acuerdo con lo descrito en el capítulo Material y Métodos, epígrafe 4.3.4, los resultados obtenidos para la determinación de la concentración a saturación del alprazolam, se detallan en la Tabla 5.2.1.

Tabla 5.2.1- Valores de la concentración a saturación del alprazolam, acompañados del valor medio y su desviación estándar.

<i>Concentración de alprazolam ($\mu\text{g/ml}$)</i>			
Replicado	Valores individuales		Media
1	76.91	79.86	78.39
2	-	93.20	93.2
3	95.36	92.54	93.95
4	79.25	75.54	77.40
5	86.67	78.08	82.37
6	78.21	77.01	77.61
7	90.83	88.14	89.48
8	97.28	-	97.28
9	78.37	80.62	79.49
10	92.08	95.91	94.00
11	92.74	90.94	91.84
12	85.09	84.28	84.68
		Media	86.64
		SD	7.43

El valor medio⁽⁰⁰⁹⁾ es de **$86.64 \pm 7.43 \mu\text{g/ml}$** , valor que proporciona la máxima actividad termodinámica del fármaco en solución acuosa a pH 7.4 y que se utiliza para el cálculo del flujo intrínseco de permeación transdérmica del fármaco.



5.3 Coeficiente de reparto

Tal como se expresa en el epígrafe 4.4 de Material y Métodos, el coeficiente de distribución del alprazolam equivale a su coeficiente de reparto.

Los resultados individuales obtenidos en la determinación experimental del coeficiente de reparto del alprazolam⁽⁰⁰⁹⁾ de acuerdo con la metodología expuesta en el epígrafe 4.4.3 del Capítulo de Material y Métodos; expresados en valor absoluto y como logaritmo decimal se recogen en la Tabla 5.3.1.

Tabla 5.3.1 –Valores de coeficiente de reparto del alprazolam (octanol:sol.tampón pH = 7.4), expresados como valores absolutos y su logaritmo, acompañados del valor medio y su desviación estándar.

<i>Replicado</i>	<i>K</i>	<i>log P</i>
1	143	2.16
2	144	2.16
3	141	2.15
4	130	2.11
5	142	2.15
	Media	2.15
	SD	0.02

5.4 Estudio de la permeación intrínseca del alprazolam

Mediante la metodología expuesta en el epígrafe 4.5.4 del Capítulo Material y Métodos, los resultados obtenidos de las características de permeación intrínseca del alprazolam⁽⁰⁰⁹⁾, se expresan en las Tablas 5.4.1 y 5.4.2.

En la tabla 5.4.1, se concretan las cantidades permeadas acumuladas de alprazolam en función del tiempo, a partir de una solución saturada de fármaco.



Tabla 5.4.1- Cantidades permeadas acumuladas de alprazolam en función del tiempo. Se indican los valores correspondientes a la media, desviación estándar y mediana.

Tiempo (h)	Q(μ g).1	Q (μ g).2	Q (μ g)3	Q (μ g).4	Q (μ g).5	Q (μ g).6	Media	SD	Mediana
6	0.42	0.66	0.34	0.97	0.65	0.84	0.65	0.24	0.66
8	0.47	0.92	0.73	1.19	0.73	0.99	0.84	0.25	0.83
12	0.83	1.47	1.17	1.44	0.82	1.44	1.20	0.31	1.31
16	1.33	1.89	1.60	2.33	1.10	1.79	1.67	0.43	1.70
20	1.79	2.63	2.31	3.19	1.43	2.21	2.26	0.62	2.26
24	2.33	2.75	3.7	5.49	2.16	3.11	3.26	1.23	2.93

Los perfiles individuales de la representación gráfica correspondientes a la permeación transdérmica del alprazolam a partir de una solución saturada de fármaco en solución fosfato pH 7.4, respecto al tiempo, se expone en la Figura 5.4.1.

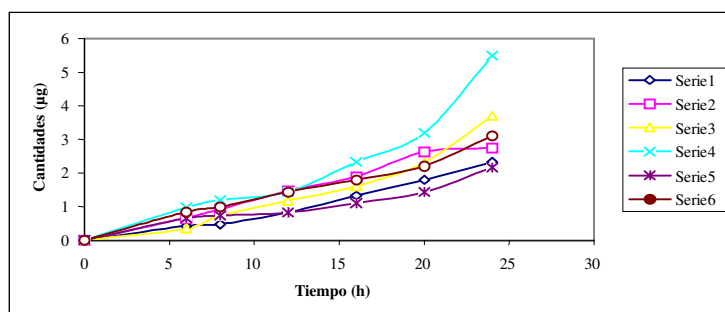


Figura 5.4.1- Perfiles individuales de permeación del alprazolam correspondientes a cada replicado

En todos los casos los valores de TEWL correspondientes a cada célula han sido inferiores a 10, de acuerdo con la metodología expuesta en el epígrafe 4.5.4.3 del capítulo de material y métodos.

Los valores de los parámetros de permeación transdérmica del alprazolam a partir de una solución saturada del mismo en solución fosfatos pH 7.4, tras el tratamiento de los datos experimentales cantidades permeadas acumuladas/tiempo, de acuerdo con la metodología expuesta en el epígrafe 4.5.5 del capítulo de material y métodos, se exponen en la Tabla 5.4.2.

Tabla 5.4.2- Valores de los parámetros de permeación intrínseca obtenidos para el alprazolam, (K_p , Flujo, T_l y Q_{24H}) acompañados de media y SD (desviación estándar). También se expone la concentración predicha en estado de equilibrio estacionario (C_{ee} (ng/ml)) a partir de los valores de flujo transdérmico para un SAT de unos 30 cm^2 y el aclaramiento plasmático del alprazolam.

	1	2	3	4	5	6	Media	SD
P1 (cm)	0.0145	0.0071	0.0081	0.0036	0.0006	0.0008	0.0058	0.0053
P2 (h)	0.036	0.084	0.080	0.320	0.732	0.732	0.330	0.326
$K_p 10^6$ (cm/h^{-1})	526.0	597.5	660.0	1169.4	448.4	649.2	675.1	254.9
Flujo ($\mu\text{g/h.cm}^2$)	0,047	0,055	0,051	0,091	0,035	0,047	0.054	0.019
T_l (h)	4.60	1.99	2.06	0.52	0.23	0.23	1.61	1.69
Q obs 24 h (μg)	2.33	2.75	3.70	5.49	2.16	3.11	3.26	1.23
Q cal 24 h (μg)	2.31	2.98	2.79	5.28	2.05	2.97	3.06	1.15
C_{ee} (ng/ml)	0.42	0.49	0.46	0.81	0.32	0.42	0.49	0.17

El perfil medio de la permeación transdérmica del alprazolam, se expone en la Figura 5.4.2

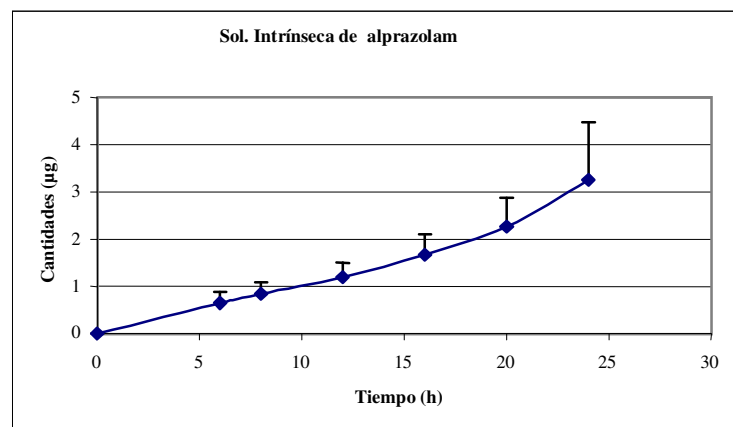


Figura 5.4.2- Perfil medio de permeación transdérmica del alprazolam, acompañado de su desviación estándar (variabilidad resultante de los perfiles de permeación individuales).

5.5 Evaluación farmaco-técnica de los prototipos ensayados

A partir de las formulaciones obtenidas, previamente diseñadas, se procedió a determinar los parámetros fármaco-técnicos de fuerza de desplazamiento lateral y fuerza de adhesión (según método descrito en el epígrafe 4.6.5 del Capítulo de Material y Métodos) de aquellas formulaciones que potencialmente puedan obtenerse desde un punto de vista farmacéutico y por consiguiente susceptibles de realizarse estudios de permeación transdérmica “in vitro” del fármaco que contienen.

Paralelamente también se evaluaron las características fármaco técnicas de dos parches comercializados como referencia comparativa, Estraderm® (800g y 55s) y Nitroderm® (910g y 44s).

En la Figura 5.5.1, se representan los valores correspondientes a los parámetros farmacotécnicos de los parches de alprazolam elaborados con Eudragit E-100 acompañado del diagrama de barras correspondiente.

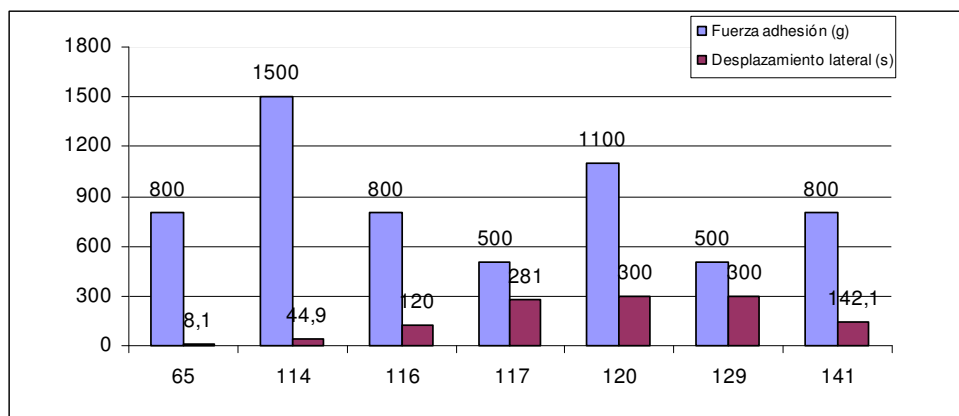


Figura 5.5.1 –Valor de los parámetros fármaco-técnicos de las formulaciones elaboradas con Eudragit E-100 se indica el número de control de cada prototipo.

En la Figura 5.5.2, se representan los valores correspondientes a los parámetros farmacotécnicos de los parches de alprazolam elaborados con Durotack acompañado del diagrama de barras correspondiente.

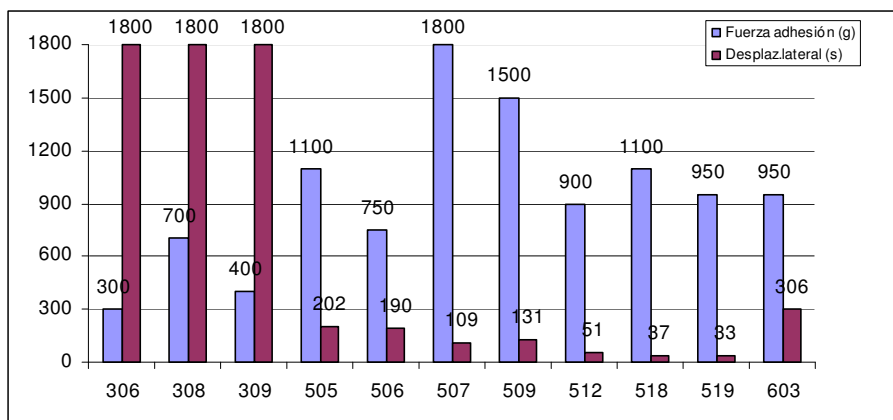


Figura 5.5.2 – Valor de los parámetros fármaco-técnicos de las formulaciones elaboradas con Durotack se indica el número de control de cada prototipo.

5.6 Estudios de velocidad de liberación

Los resultados obtenidos del estudio de velocidad de liberación del alprazolam a partir de formulaciones elaboradas, de acuerdo con la metodología descrita en el epígrafe 4.6.7 del capítulo de material y métodos, se exponen a continuación.

5.6.1 Formulaciones con base de Eudragit E-100

En las Tablas 5.6.1.1 a 5.6.1.7, se exponen los resultados obtenidos en los estudios de velocidad de liberación del alprazolam a partir de los prototipos elaborados con base Eudragit E-100 (número de control 65,114,116,117,120 y 129). Se concretan los valores individuales de cada replicado (R1 y R2) y medios de las cantidades liberadas acumuladas por unidad de superficie del parche ($Q_{\mu g/cm^2}$) y los valores de fracción de dosis liberada (fd%) respecto del nominal correspondientes a las diferentes formulaciones.

En las Figuras 5.6.1.1 a 5.6.1.7, se exponen las representaciones gráficas medias \pm SD del proceso de liberación del alprazolam en cantidades liberadas acumuladas por unidad de superficie del parche ($Q_{\mu g/cm^2}$) para las formulaciones elaboradas con base Eudragit.

Tabla 5.6.1.1-Valores individuales de cada replicado y medios de los parámetros reseñados, correspondientes a la liberación del alprazolam a partir del prototipo 65

Formulación 65						
Tiempo (h)	Q μ g/cm ² .R1	Q μ g/cm ² .R2	FD%.R1	FD%.R2	Promedio Q μ g/cm ² ± SD	Promedio FD%± SD
0.5	456.0	501.0	65,1	71,6	478,5±31.8	68,4±4.5
2	701,6	749,8	100,2	107,1	725,7±34.1	103,7±4.9
4	754,8	797,4	107,8	113,9	776,1±30.1	110,9±4.3
6	813,2	859,2	116,2	122,7	836,2±32.5	119,5±4.6
10	825,6	850	117,9	121,4	837,8±17.3	119,7±2.5
14	798,3	880,5	114,0	125,8	839,4±58.1	119,9±8.3
18	808,4	774,6	115,5	110,7	791,5±23.9	113,1±3.4

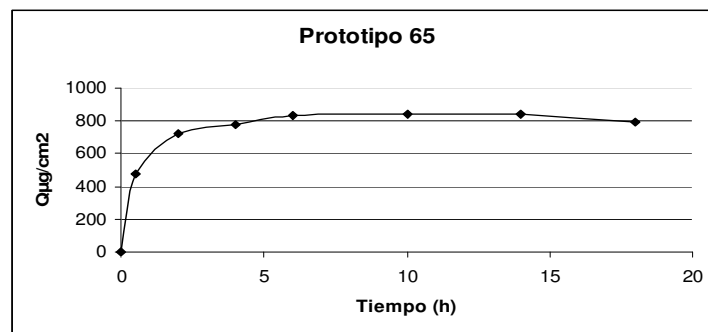


Figura 5.6.1.1- Perfil de velocidad de liberación medio expresado en cantidades liberadas acumuladas por unidad de superficie del parche (Q μ g/cm²) respecto del tiempo (h), para el prototipo 65.

Tabla 5.6.1.2 - Valores individuales de cada replicado y medios de los parámetros reseñados, correspondientes a la liberación del alprazolam a partir del prototipo 114

Formulación 114						
Tiempo (h)	Q $\mu\text{g}/\text{cm}^2$.R1	Q $\mu\text{g}/\text{cm}^2$.R2	FD%.R1	FD%.R2	Promedio Q $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \pm \text{SD}$	Promedio FD% $\pm \text{SD}$
0.5	287,0	326,6	54,2	61,6	306,8 \pm 28.0	57,9 \pm 5.3
2	410,0	501,4	77,4	94,6	455,7 \pm 64.6	86,0 \pm 12.2
4	518,0	596,4	97,7	112,5	557,2 \pm 55.4	105,1 \pm 10.5
6	512,0	603,4	96,6	113,8	557,7 \pm 64.6	105,2 \pm 12.2
10	570,0	556,4	107,5	105,0	563,2 \pm 9.6	106,3 \pm 1.8
14	571,0	558,6	107,7	105,4	564,8 \pm 8.8	106,6 \pm 1.7
18	572,4	556,4	108,0	105,0	564,4 \pm 11.3	106,5 \pm 2.1

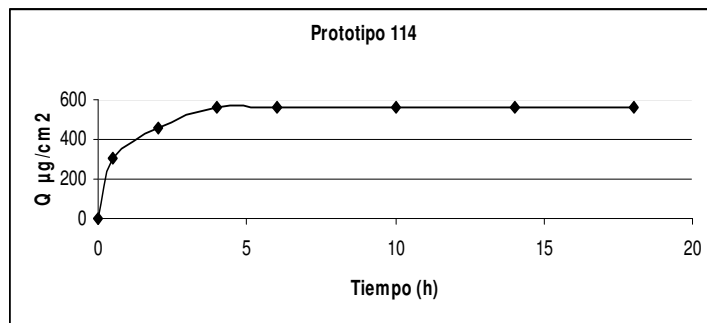


Figura 5.6.1.2 -Perfil de velocidad de liberación medio expresado en cantidades liberadas acumuladas por unidad de superficie del parche (Q $\mu\text{g}/\text{cm}^2$) respecto del tiempo (h), para el prototipo 114.

Tabla 5.6.1.3- Valores individuales de cada replicado y medios de los parámetros reseñados, correspondientes a la liberación del alprazolam a partir del prototipo 116

Formulación 116						
Tiempo (h)	Q μ g/cm ² .R1	Q μ g/cm ² .R2	FD%.R1	FD%.R2	Promedio Q μ g/cm ² ± SD	Promedio FD%± SD
2	541	585,8	77,3	83,7	563,4±31.7	80,5±4.5
4	642	718,2	91,7	102,6	680,1±53.9	97,2±7.7
6	701,4	734,2	100,2	104,9	717,8±23.2	102,5±3.3
10	718,9	795,1	102,7	113,6	757.0±53.9	108,1±7.7
14	750,7	775,3	107,2	110,8	763.0±17.4	109,0±2.5
18	761,7	768,3	108,8	109,8	765.0±4.7	109,3±0.7

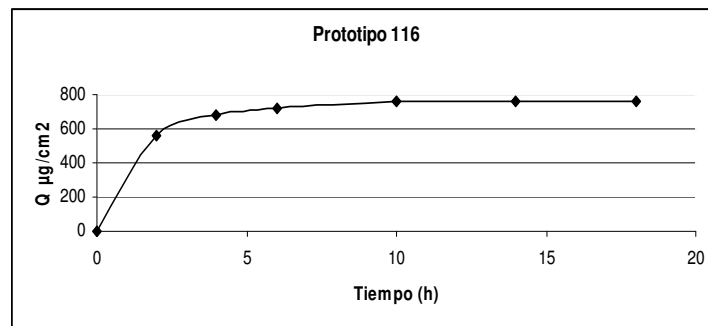


Figura 5.6.1.3 -Perfil de velocidad de liberación medio expresado en cantidades liberadas acumuladas por unidad de superficie del parche (Q μ g/cm²) respecto del tiempo (h), para el prototipo 116.

Tabla 5.6.1.4- Valores individuales de cada replicado y medios de los parámetros reseñados, correspondientes a la liberación del alprazolam a partir del prototipo 117

Formulación 117						
Tiempo (h)	Q μ g/cm ² .R1	Q μ g/cm ² .R2	FD%.R1	FD%.R2	Promedio Q μ g/cm ² ± SD	Promedio FD%± SD
0.5	350,1	317,9	50,0	45,4	334.0±22.8	47,7±3.3
2	640	621,4	91,4	88,8	630,7±13.2	90,1±1.9
4	698,80	747,20	99,8	106,7	723.0±34.2	103,3±4.9
6	734,8	733,2	105,0	104,7	734.0±1.1	104,9±0.2
10	731,7	734,3	104,5	104,9	733.0±1.8	104,7±0.3
14	734,4	747,6	104,9	106,8	741.0±9.3	105,9±1.3
18	729,2	738,8	104,2	105,5	734.0±6.8	104,9±1.0

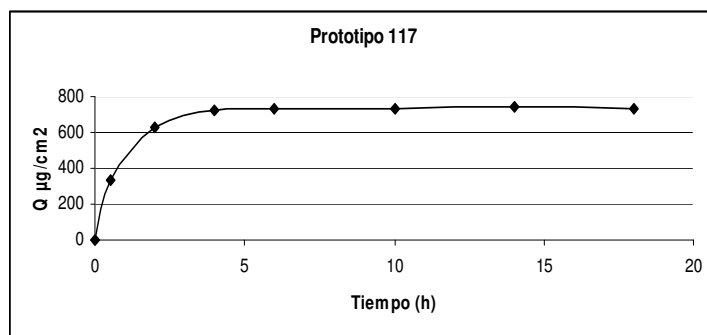


Figura 5.6.1.4 -Perfil de velocidad de liberación medio expresado en cantidades liberadas acumuladas por unidad de superficie del parche (Q μ g/cm²) respecto del tiempo (h), para el prototipo 117.

Tabla 5.6.1.5- Valores individuales de cada replicado y medios de los parámetros reseñados, correspondientes a la liberación del alprazolam a partir del prototipo 120

Formulación 120						
Tiempo (h)	Q μ g/cm ² .R1	Q μ g/cm ² .R2	FD%.R1	FD%.R2	Promedio Q μ g/cm ² ± SD	Promedio FD%± SD
0.5	311,8	368,4	44,5	52,6	340,1±40.0	48,6±5.7
2	599,4	682	85,6	97,4	640,7±58.4	91,5±8.3
4	715,9	753,3	102,3	107,6	734,6±26.4	104,9±3.8
6	719,7	772,9	102,8	110,4	746,3±37.6	106,6±5.4
10	731,5	758,9	104,5	108,4	745,2±19.4	106,5±2.8
14	745,9	760,5	106,6	108,6	753,2±10.3	107,6±1.5
18	745,1	747,06	106,4	106,7	746,08±1.4	106,6±0.2

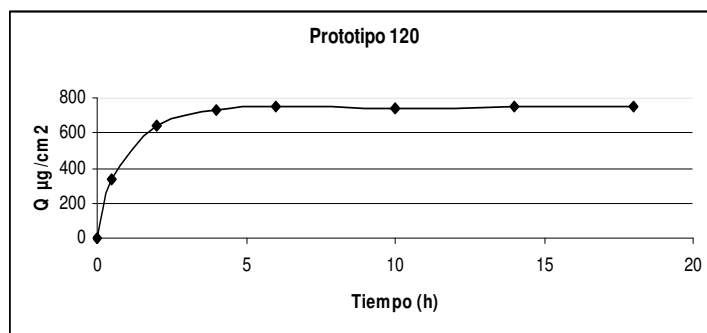


Figura 5.6.1.5-Perfil de velocidad de liberación medio expresado en cantidades liberadas acumuladas por unidad de superficie del parche (Q μ g/cm²) respecto del tiempo (h), para el prototipo 120.

Tabla 5.6.1.6- Valores individuales de cada replicado y medios de los parámetros reseñados, correspondientes a la liberación del alprazolam a partir del prototipo 129

Formulación 129						
Tiempo (h)	Q μ g/cm ² .R1	Q μ g/cm ² .R2	FD%.R1	FD%.R2	Promedio Q μ g/cm ² ± SD	Promedio FD%± SD
0.5	440,8	489	63,0	69,9	464,9±34.1	66,4±4.9
2	645,7	754,7	92,2	107,8	700,2±77.1	100,0±11.0
4	700,5	822,5	100,1	117,5	761,5±86.3	108,8±12.3
6	719,8	838	102,8	119,7	778,9±83.6	111,3±11.9
10	733,9	809,9	104,8	115,7	771,9±53.7	110,3±7.7
14	741,5	830,7	105,9	118,7	786,1±63.1	112,3±9.0
18	751,0	774,8	107,3	110,7	762,9±16.8	109,0±2.4

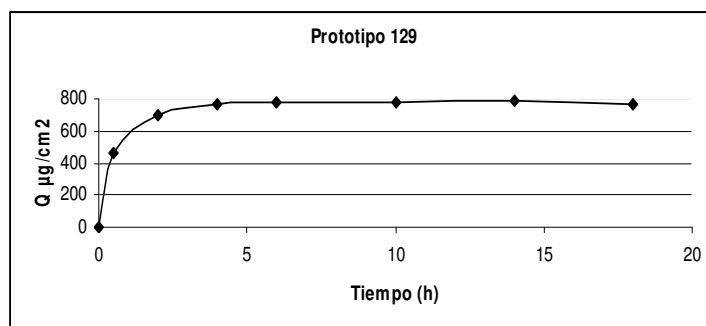


Figura 5.6.1.6 - Perfil de velocidad de liberación medio expresado en cantidades liberadas acumuladas por unidad de superficie del parche (Q μ g/cm²) respecto del tiempo (h), para el prototipo 129.

Tabla 5.6.1.7- Valores individuales de cada replicado y medios de los parámetros reseñados, correspondientes a la liberación del alprazolam a partir del prototipo 141

Formulación 141						
Tiempo (h)	Q μ g/cm ² .R1	Q μ g/cm ² .R2	FD%.R1	FD%.R2	Promedio Q μ g/cm ² ± SD	Promedio FD%± SD
0.5	423,5	461,1	60,5	65,9	442,3±26.6	63,2±3.8
2	608,4	626	86,9	89,4	617,2±12.4	88,2±1.8
4	747,9	763,1	106,8	109,0	755,5±10.7	107,9±1.5
6	760,8	798	108,7	114,0	779,4±26.3	111,3±3.8
10	780,7	791,7	111,5	113,1	786,2±7.8	112,3±1.1
14	790	793,6	112,9	113,4	791,8±2.5	113,1±0.4
18	790,8	806,8	113,0	115,3	798,8±11.3	114,1±1.6

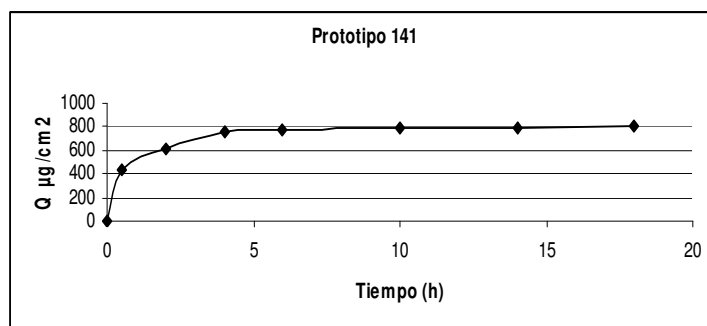


Figura 5.6.1.7- Perfil de velocidad de liberación medio expresado en cantidades liberadas acumuladas por unidad de superficie del parche (Q μ g/cm²) respecto del tiempo (h), para el prototipo 141.

5.6.2 Formulaciones con base Durotack

En las Tablas 5.6.2.1 a 5.6.2.12, se exponen los resultados obtenidos en los estudios de liberación del alprazolam a partir de los prototipos elaborados con base Durotack (número de control 306, 308, 309, 505, 507, 509, 512, 518, 519 y 603). Se concretan los valores individuales y medios de las cantidades liberadas acumuladas por unidad de

superficie del parche ($Q_{\mu\text{g}/\text{cm}^2}$) y los valores de fracción de dosis liberada (fd%) respecto del nominal, correspondientes a las diferentes formulaciones.

En las Figuras 5.6.2.1 a 5.6.2.12, se exponen las representaciones gráficas medias \pm SD del proceso de liberación del alprazolam en cantidades liberadas acumuladas por unidad de superficie del parche ($Q_{\mu\text{g}/\text{cm}^2}$) para las formulaciones elaboradas con base Durotack.

Tabla 5.6.2.1- Valores individuales de cada replicado y medios de los parámetros reseñados, correspondientes a la liberación del alprazolam a partir del prototipo 306

<i>Formulación 306</i>						
Tiempo (h)	$Q_{\mu\text{g}/\text{cm}^2}$.R1	$Q_{\mu\text{g}/\text{cm}^2}$.R2	FD%.R1	FD%.R2	Promedio $Q_{\mu\text{g}/\text{cm}^2} \pm \text{SD}$	Promedio $\text{FD}\% \pm \text{SD}$
0,5	51,5	52,9	14,7	15,1	52,2 \pm 1.0	14,9 \pm 0.3
2	106,1	110,6	30,3	31,6	108,4 \pm 3.2	31,0 \pm 0.9
4	150,4	153,3	43,0	43,8	151,9 \pm 2.1	43,4 \pm 0.6
6	176,2	178,8	50,3	51,1	177,5 \pm 1.8	50,7 \pm 0.5
23	303,1	302,1	86,6	86,3	302,6 \pm 0.7	86,5 \pm 0.2
26	311,6	307,8	89,0	87,9	309,7 \pm 2.7	88,5 \pm 0.8
30	316,6	316,3	90,4	90,4	316,4 \pm 0.2	90,4 \pm 0.1

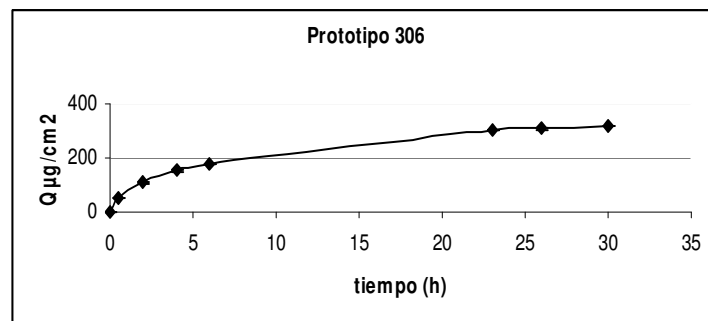


Figura 5.6.2.1- Perfil de velocidad de liberación medio expresado en cantidades liberadas acumuladas por unidad de superficie del parche ($Q_{\mu\text{g}/\text{cm}^2}$) respecto del tiempo (h), para el prototipo 306.

Tabla 5.6.2.2 - Valores individuales de cada replicado y medios de los parámetros reseñados, correspondientes a la liberación del alprazolam a partir del prototipo 308

Formulación 308						
Tiempo (h)	Q μ g/cm ² .R1	Q μ g/cm ² .R2	FD%.R1	FD%.R2	Promedio Q μ g/cm ² ± SD	Promedio FD%± SD
0,5	52,85	61,46	15,1	17,6	57,2±6.1	16,3±1.7
2	124,29	141,96	35,5	40,6	133,1±12.5	38,0±3.6
4	175,44	193,62	50,1	55,3	184,5±12.9	52,7±3.7
6	206,52	231,87	59,0	66,2	219,2±17.9	62,6±5.1
23	313,11	324,08	89,5	92,6	318,6±7.8	91,0±2.2
26	324,93	328,17	92,8	93,8	326,6±2.3	93,3±0.7
30	330,05	332,34	94,3	95,0	331,2±1.6	94,6±0.5

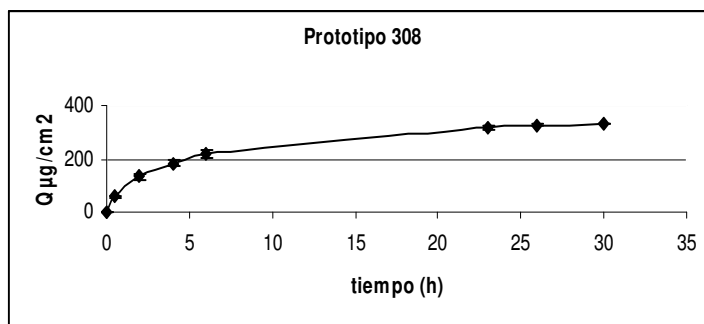


Figura 5.6.2.2- Perfil de velocidad de liberación medio expresado en cantidades liberadas acumuladas por unidad de superficie del parche (Q μ g/cm²) respecto del tiempo (h), para el prototipo 308.

Tabla 5.6.2.3 - Valores individuales de cada replicado y medios de los parámetros reseñados, correspondientes a la liberación del alprazolam a partir del prototipo 309

Formulación 309						
Tiempo (h)	Q μ g/cm ² .R1	Q μ g/cm ² .R2	FD%.R1	FD%.R2	Promedio Q μ g/cm ² ± SD	Promedio FD%± SD
0,5	83,05	90,10	23,7	25,7	86,6±5.0	24,7±1.4
2	173,18	180,58	49,5	51,6	176,9±5.2	50,5±1.5
4	224,08	250,88	64,0	71,7	237,5±19.0	67,9±5.4
6	278,87	290,95	79,7	83,1	284,9±8.5	81,4±2.4
23	362,68	364,99	103,6	104,3	363,8±1.6	104,0±0.5
26	376,92	391,92	107,7	112,0	384,4±10.6	109,8±3.0
30	374,50	391,08	107,0	111,7	382,8±11.7	109,4±3.3

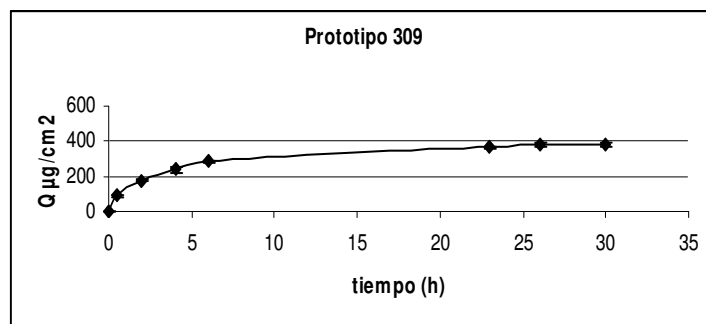


Figura 5.6.2.3- Perfil de velocidad de liberación medio expresado en cantidades liberadas acumuladas por unidad de superficie del parche (Q μ g/cm²) respecto del tiempo (h), para el prototipo 309.

Tabla 5.6.2.4- Valores individuales de cada replicado y medios de los parámetros reseñados, correspondientes a la liberación del alprazolam a partir del prototipo 505

Formulación 505						
Tiempo (h)	Q μ g/cm ² .R1	Q μ g/cm ² .R2	FD%.R1	FD%.R2	Promedio Q μ g/cm ² ± SD	Promedio FD%± SD
0,5	25,3	30,4	3,6	4,3	27,9±3.6	4,0±0.5
2	105,1	120,0	15,0	17,1	112,6±10.5	16,1±1.5
4	172,9	194,1	24,7	27,7	183,5±14.9	26,2±2.1
6	228,4	254,2	32,6	36,3	241,3±18.3	34,5±2.6
23	424,2	487,0	60,6	69,6	455,6±44.4	65,1±6.3
26	462,4	509,0	66,1	72,7	485,7±33.0	69,4±4.7
30	474,8	540,7	67,8	77,2	507,8±46.6	72,5±6.7

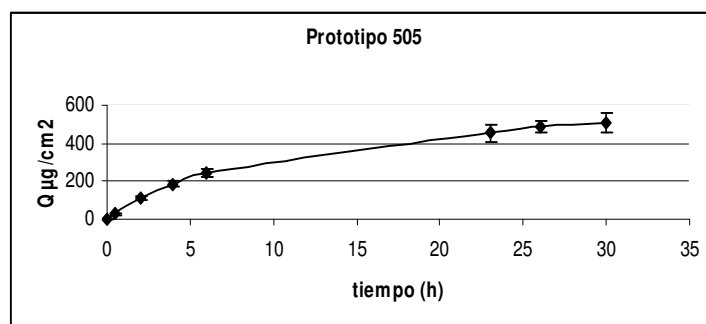


Figura 5.6.2.4- Perfil de velocidad de liberación medio expresado en cantidades liberadas acumuladas por unidad de superficie del parche (Q μ g/cm²) respecto del tiempo (h), para el prototipo 505.

Tabla 5.6.2.5- Valores individuales de cada replicado y medios de los parámetros reseñados, correspondientes a la liberación del alprazolam a partir del prototipo 506

Formulación 506						
Tiempo (h)	Q μ g/cm ² .R1	Q μ g/cm ² .R2	FD%.R1	FD%.R2	Promedio Q μ g/cm ² ± SD	Promedio FD%± SD
0,5	24,3	20,4	3,5	2,9	22,4±2.8	3,2±0.4
2	81,7	74,8	11,7	10,7	78,2±4.9	11,2±0.7
4	137,6	124,7	19,7	17,8	131,1±9.1	18,7±1.3
6	189,1	170,8	27,0	24,4	179,9±12.9	25,7±1.8
23	417,4	404,7	59,6	57,8	411,0±9.0	58,7±1.3
26	468,1	447,6	66,9	63,9	457,9±14.5	65,4±2.1
30	468,2	462,1	66,9	66,0	465,2±4.4	66,5±0.6

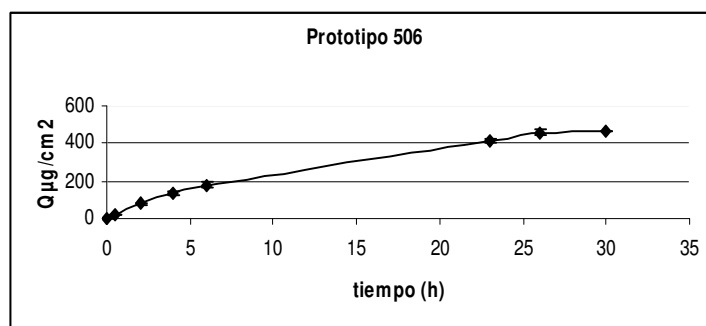


Figura 5.6.2.5- Perfil de velocidad de liberación medio expresado en cantidades liberadas acumuladas por unidad de superficie del parche (Q μ g/cm²) respecto del tiempo (h), para el prototipo 506.

Tabla 5.6.2.6- Valores individuales de cada replicado y medios de los parámetros reseñados, correspondientes a la liberación del alprazolam a partir del prototipo 507.

Formulación 507						
Tiempo (h)	Q μ g/cm ² .R1	Q μ g/cm ² .R2	FD%.R1	FD%.R2	Promedio Q μ g/cm ² ± SD	Promedio FD%± SD
0,5	18,6	19,3	1,3	1,4	19,0±0.5	1,4±0.0
2	94,0	99,2	6,7	7,1	96,6±3.7	6,9±0.3
4	170,0	177,8	12,1	12,7	173,9±5.5	12,4±0.4
6	237,8	248,7	17,0	17,8	243,3±7.7	17,4±0.6
23	624,9	647,5	44,6	46,3	636,2±16.0	45,4±1.1
26	716,1	688,2	51,1	49,2	702,1±19.7	50,2±1.4
30	769,7	785,3	55,0	56,1	777,5±11.1	55,5±0.8

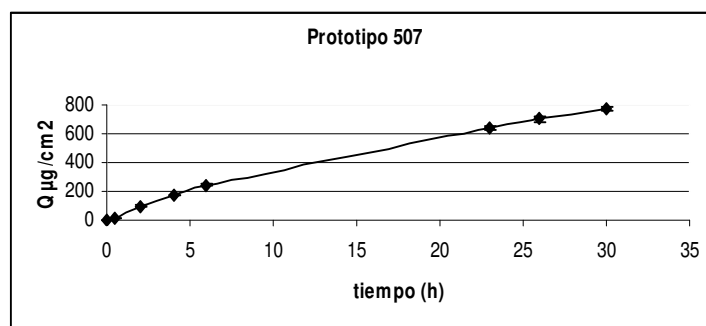


Figura 5.6.2.6- Perfil de velocidad de liberación medio expresado en cantidades liberadas acumuladas por unidad de superficie del parche (Q μ g/cm²) respecto del tiempo (h), para el prototipo 507.

Tabla 5.6.2.7- Valores individuales de cada replicado y medios de los parámetros reseñados, correspondientes a la liberación del alprazolam a partir del prototipo 509

Formulación 509						
Tiempo (h)	Q μ g/cm ² .R1	Q μ g/cm ² .R2	FD%.R1	FD%.R2	Promedio Q μ g/cm ² ± SD	Promedio FD%± SD
0,5	20,5	22,0	1,5	1,6	21,2±1.1	1,5±0.1
2	78,5	83,6	5,6	6,0	81,1±3.6	5,8±0.3
4	145,0	132,2	10,4	9,4	138,6±9.1	9,9±0.7
6	211,4	177,1	15,1	12,7	194,3±24.3	13,9±1.7
23	457,4	419,9	32,7	30,0	438,6±26.5	31,3±1.9
26	452,6	501,2	32,3	35,8	476,9±34.3	34,1±2.5
30	501,8	505,9	35,8	36,1	503,8±3.0	36,0±0.2

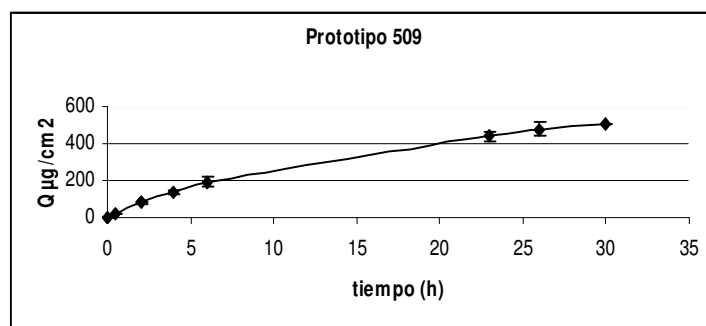


Figura 5.6.2.7 - Perfil de velocidad de liberación medio expresado en cantidades liberadas acumuladas por unidad de superficie del parche (Q μ g/cm²) respecto del tiempo (h), para el prototipo 509.

Tabla 5.6.2.8- Valores individuales de cada replicado y medios de los parámetros reseñados, correspondientes a la liberación del alprazolam a partir del prototipo 512

Formulación 512						
Tiempo (h)	Q μ g/cm ² .R1	Q μ g/cm ² .R2	FD%.R1	FD%.R2	Promedio Q μ g/cm ² ± SD	Promedio FD%± SD
0,5	48,7	45,1	13,9	12,9	46,9±2.6	13,4±0.7
2	100,1	101,6	28,6	29,0	100,8±1.1	28,8±0.3
4	147,7	151,9	42,2	43,4	149,8±3.0	42,8±0.8
6	189,4	185,1	54,1	52,9	187,2±3.0	53,5±0.9
23	377,7	387,9	107,9	110,8	382,8±7.3	109,4±2.1
26	398,1	394,3	113,7	112,7	396,2±2.7	113,2±0.8
30	415,7	417,6	118,8	119,3	416,6±1.4	119,0±0.4

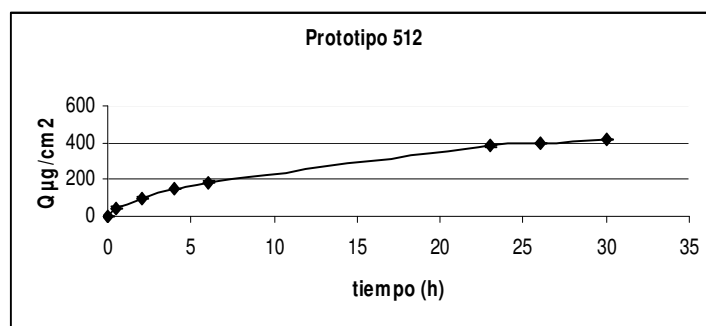


Figura 5.6.2.8-Perfil de velocidad de liberación medio expresado en cantidades liberadas acumuladas por unidad de superficie del parche (Q μ g/cm²) respecto del tiempo (h), para el prototipo 512

Tabla 5.6.2.9- Valores individuales de cada replicado y medios de los parámetros reseñados, correspondientes a la liberación del alprazolam a partir del prototipo 518.

Formulación 518						
Tiempo (h)	Q μ g/cm ² .R1	Q μ g/cm ² .R2	FD%.R1	FD%.R2	Promedio Q μ g/cm ² ± SD	Promedio FD%± SD
0,5	46,1	50,2	13,2	14,3	48,1±2.9	13,8±0.8
2	80,6	85,2	23,0	24,3	82,9±3.2	23,7±0.9
4	95,9	138,5	27,4	39,6	117,2±30.2	33,5±8.6
6	136,6	163,9	39,0	46,8	150,3±19.2	42,9±5.5
23	312,6	310,5	89,3	88,7	311,6±1.5	89,0±0.4
26	337,9	323,8	96,5	92,5	330,8±9.9	94,5±2.8
30	386,4	366,1	110,4	104,6	376,3±14.3	107,5±4.1

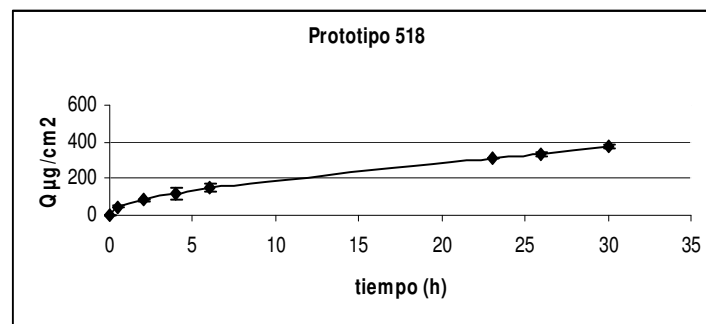


Figura 5.6.2.9-Perfil de velocidad de liberación medio expresado en cantidades liberadas acumuladas por unidad de superficie del parche (Q μ g/cm²) respecto del tiempo (h), para el prototipo 518.

Tabla 5.6.2.10 - Valores individuales de cada replicado y medios de los parámetros reseñados, correspondientes a la liberación del alprazolam a partir del prototipo 519.

Formulación 519						
Tiempo (h)	Q μ g/cm ² .R1	Q μ g/cm ² .R2	FD%.R1	FD%.R2	Promedio Q μ g/cm ² ± SD	Promedio FD%± SD
0,5	91,95	100,23	26,3	28,6	96,1±5.9	27,5±1.7
2	205,72	220,79	58,8	63,1	213,3±10.7	60,9±3.0
4	267,80	287,36	76,5	82,1	277,6±13.8	79,3±4.0
6	283,44	321,01	81,0	91,7	302,2±26.6	86,4±7.6
23	369,88	374,08	105,7	106,9	372,0±3.0	106,3±0.8
26	368,14	374,63	105,2	107,0	371,4±4.6	106,1±1.3
30	373,09	383,31	106,6	109,5	378,2±7.2	108,1±2.1

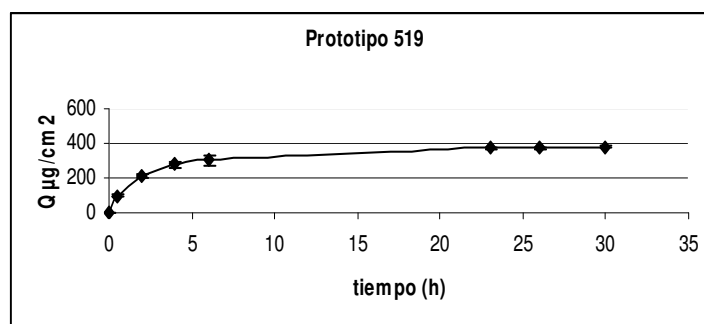


Figura 5.6.2.10-Perfil de velocidad de liberación medio expresado en cantidades liberadas acumuladas por unidad de superficie del parche (Q μ g/cm²) respecto del tiempo (h), para el prototipo 519

Tabla 5.6.2.11 - Valores individuales de cada replicado y medios de los parámetros reseñados, correspondientes a la liberación del alprazolam a partir del prototipo 603

Formulación 603						
Tiempo (h)	Q μ g/cm ² .R1	Q μ g/cm ² .R2	FD%.R1	FD%.R2	Promedio Q μ g/cm ² ± SD	Promedio FD%± SD
0,5	70,7	74,9	20,2	21,4	72,8±3.0	20,8±0.8
2	152,4	154,5	43,5	44,1	153,4±1.5	43,8±0.4
4	200,3	213,8	57,2	61,1	207,1±9.5	59,2±2.7
6	233,5	251,1	66,7	71,8	242,3±12.5	69,2±3.6
23	276,7	315,5	79,1	90,1	296,1±27.4	84,6±7.8
26	293,3	316,3	83,8	90,4	304,8±16.2	87,1±4.6
30	293,2	311,9	83,8	89,1	302,6±13.2	86,4±3.8

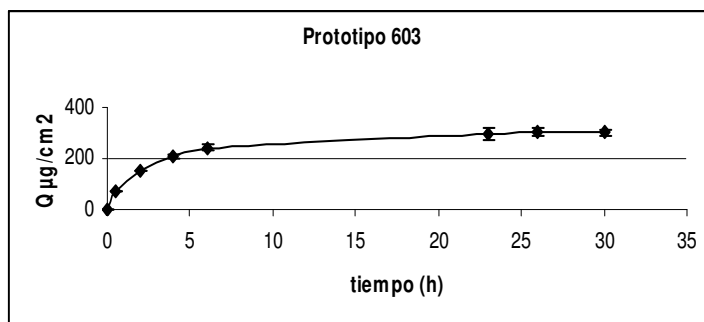


Figura 5.6.2.11-Perfil de velocidad de liberación medio expresado en cantidades liberadas acumuladas por unidad de superficie del parche (Q μ g/cm²) respecto del tiempo (h), para el prototipo 603.

En las Figuras 5.6.2.13 se exponen de forma comparativa las representaciones gráficas medias del proceso de velocidad de liberación del alprazolam en fracción de dosis liberadas (fd%), en función del tiempo para las formulaciones elaboradas con base Eudragit.

En las Figura 5.6.2.14 se exponen de forma comparativa las representaciones gráficas medias del proceso de liberación del alprazolam en fracción de dosis liberadas (fd%), en función del tiempo para las formulaciones elaboradas con base Durotack.

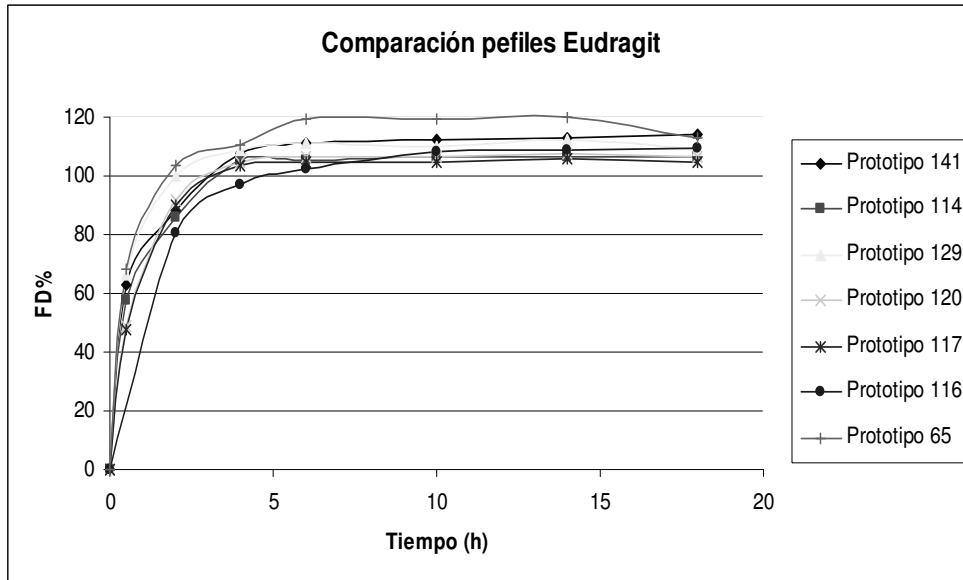


Figura 5.6.2.13 – Perfiles comparativos medios en fracción de dosis liberada (fd%) respecto del tiempo (h) para las fomulaciones elaboradas con Eudragit.

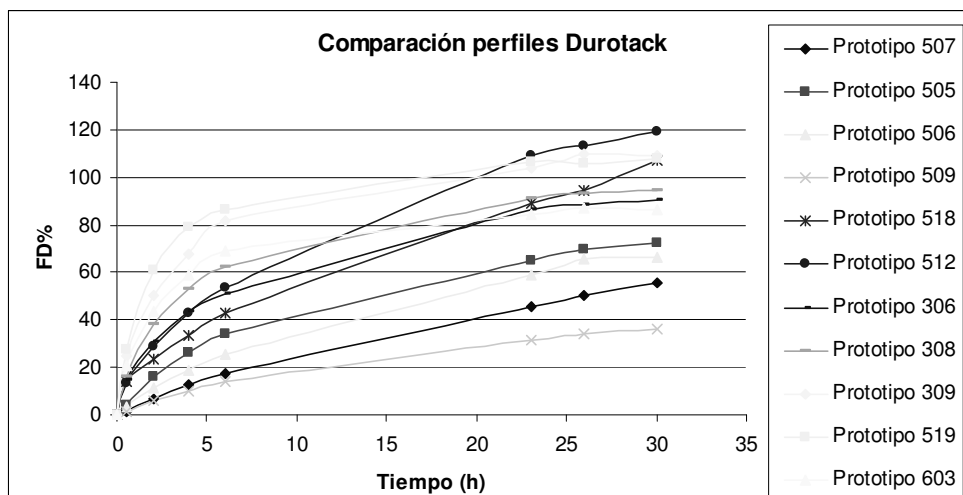


Figura 5.6.2.14 – Perfiles comparativos medios en fracción de dosis liberada (fd%) respecto del tiempo (h) para las fomulaciones elaboradas con Durotack.



5.6.3 Aproximación modelística

Los valores medios \pm EE, así como el valor del CV% de la constante de velocidad de liberación estimada, a partir del ajustado de las ecuaciones representativas de los modelos de orden cero, orden uno y raíz cuadrada, a los datos de las cantidades promedio de fármaco liberado por unidad de superficie ($Q_{\mu g/cm^2}$) en función del tiempo, para cada una de las formulaciones de Eudragit y Durotack ensayadas, se resumen en las Tablas 5.6.3.1 y 5.6.3.2, respectivamente.

En las mismas tablas se presentan los valores de AIC indicativos de la bondad del ajustado para cada uno de los modelos ensayados.

Tabla 5.6.3.1- Valores medios de la constante de velocidad de liberación del alprazolam acompañado del error relativo, coeficiente de variación (CV%) y valor de AIC, para cada una de las formulaciones desarrolladas con Eudragit.

Prototipo		Modelo								
		Higuchi			Orden uno			Orden cero		
		K(mg/ \sqrt{t})	%CV	AIC	K(m-1)	%CV	AIC	K(mg/min)	%CV	AIC
Eudragit	65	420,5 \pm 69,8	16,6	117,5	1,2 \pm 0,2	18,9	82,4	68,3 \pm 15,9	23,3	114,0
	114	406,0 \pm 71,7	17,7	117,9	0,9 \pm 0,1	10,4	71,5	63,1 \pm 13,6	21,6	111,5
	116	407,9 \pm 74,6	17,6	102,5	0,6 \pm 0,0	6,2	54,1	65,1 \pm 13,1	20,0	95,7
	117	379,3 \pm 79,5	20,9	119,6	1,0 \pm 0,2	19,3	76,9	53,3 \pm 10,9	20,5	107,9
	120	405,9 \pm 71,7	17,6	117,9	1,0 \pm 0,1	10,4	81,5	63,0 \pm 13,6	21,6	111,5
	129	413,4 \pm 71,4	17,2	117,8	1,2 \pm 0,2	18,9	71,5	65,5 \pm 15,3	23,4	113,3
	141	414,1 \pm 69,6	16,8	117,4	1,0 \pm 0,2	22,4	84,7	66,3 \pm 14,3	21,6	112,3



Tabla 5.6.3.2- Valores medios de la constante de velocidad de liberación del alprazolam acompañado del error relativo, coeficiente de variación (CV%) y del valor de AIC , para cada una de las formulaciones desarrolladas con Durotack.

Prototipo		Modelo								
		Higuchi			Orden uno			Orden cero		
		K(mg/√t)	%CV	AIC	K(m-1)	%CV	AIC	K(mg/min)	%CV	AIC
Durotack	306	76,6±5,8	7.6	81.8	0.2±0,03	16.1	68.5	50.5±14.6	28.8	121.8
	308	79.8±6.0	7,5	82.5	0,2±0.02	11.6	64.5	50.8±14.4	28.4	121.7
	309	88.4±6.8	7.7	84.4	0,3±0,03	12.6	68.1	51.8±14.1	27.1	121.3
	505	99.7±2.7	2.7	69.7	0.2±0.05	27.8	82.5	53.3±13.1	24.6	120.2
	506	91.6±4.2	4.6	76.7	0.2±0.07	42.0	86.8	52.6±13.4	25.5	120.6
	507	131,4±7.0	5.3	84.9	0.2±0.09	51.0	97.4	57.2±11.4	20.0	117.9
	509	95.7±4.0	4.2	76.0	0.2±0.08	42.1	88.1	53.1±13.2	24.8	120.3
	512	86.7±3.6	4.2	74.5	0.2±0.05	28.9	79.9	51.9±13.8	26.6	121.0
	518	78.7±5.1	5.5	79.8	0.2±0.06	33.6	80.0	50.9±14.3	28.0	121.5
	519	89.6±9.0	10.0	88.8	0.5±0.06	14.2	68.3	51.8±14.6	27.3	121.4
	603	78.1±7.7	9.8	86.3	0.3±0.03	10.8	61.8	50.4±14.6	29.0	121.9

5.6.4 Aproximación amodelística

Los valores individuales de la fracción de dosis liberada (fd%) a un tiempo determinado y de los parámetros de velocidad de liberación estimados, Eficiencia y MDT a partir de la aproximación amodelística, para cada uno de los prototipos desarrollados se presentan en las Tablas; Tabla 5.6.4.1 - para los prototipos desarrollados con base Eudragit y Tabla 5.6.4.2- para los prototipos desarrollados con base Durotack.

Los valores medios ± DE de los parámetros amodelísticos estudiados se muestran en las Tablas; Tabla 5.6.4.3 - para los prototipos desarrollados con base Eudragit y Tabla 5.6.4.4.- para los prototipos desarrollados con base Durotack.



Tabla 5.6.4.1- Valores individuales de los parámetros amodelísticos : Eficiencia , MDT y fracción de dosis disuelta (fd%) a las 4 horas para cada replicado de los prototipos desarrollados con base Eudragit.

Prototipo	Eficiencia R1	Eficiencia R2	MDT.R1	MDT.R2	FD _{4h} .R1	FD _{4h} .R2
65	86.89	87.04	0.83	0.77	107.8	113.9
114	73.48	75.47	1.06	0.98	97.7	112.5
116	79.52	65.78	1.56	1.37	91.7	102.6
117	77.59	72.02	0.89	1.12	99.8	106.7
120	72.51	76.83	1.09	0.93	102.3	107.6
129	81.05	80.00	0.76	0.80	100.1	117.5
141	74.74	75.99	1.01	0.96	106.8	109.0

Tabla 5.6.4.2- Valores individuales de los parámetros amodelísticos: Eficiencia , MDT y fracción de dosis disuelta (fd%) a las 30 horas para cada replicado de los prototipos desarrollados con base Durotack.

Prototipo	Eficiencia R1	Eficiencia R2	MDT.R1	MDT.R2	FD _{30h} .R1	FD _{30h} .R2
306	66.80	68.67	7.28	7.39	90.4	90.4
308	75.88	79.79	7.24	6.07	94.30	95.0
309	81.70	80.78	5.76	5.97	107.0	111.7
505	66.94	66.44	9.92	10.07	67.8*	77.2*
506	63.98	61.75	10.81	11.47	66.9*	66.0*
507	56.64	56.73	13.01	12.98	54.9*	56.1*
509	63.90	59.83	11.48	12.05	35.8*	36.1*
512	54.21	55.90	11.63	9.53	118.8	119.3
518	71.77	76.30	10.74	11.33	110.4	104.6
519	84.10	86.35	5.13	4.10	106.6	109.5
603	83.40	85.97	5.11	5.42	83.8	89.1

*No se consideran por no alcanzar aprox. el 90% de la dosis liberada al tiempo de 30 horas



Tabla 5.6.4.3- Valores medios \pm DE de los parámetros amodelísticos: Eficiencia, MDT y fracción de dosis disuelta (fd%) a las 4 horas para los prototipos desarrollados con Eudragit.

Prototipo	Promedio Eficiencia	DE	Promedio MDT	DE	Promedio FD _{4h}	DE
65	86,97	0,10	0,80	0,04	110,9	4,3
114	74,48	1,41	1,02	0,06	105,1	10,5
116	72,65	9,71	1,46	0,13	97,2	7,7
117	74,81	3,94	1,01	0,16	103,3	4,9
120	74,68	3,05	1,01	0,12	104,9	3,8
129	80,53	0,74	0,78	0,03	108,8	12,3
141	75,37	0,88	0,99	0,04	107,9	1,5

Tabla 5.6.4.4- Valores medios \pm DE de los parámetros amodelísticos Eficiencia, MDT y fracción de dosis disuelta (fd%) a las 30 horas para los prototipos desarrollados con Durotack.

Prototipo	Promedio Eficiencia	DE	Promedio MDT	DE	Promedio FD _{30h}	DE
306	67,74	0,08	7,34	7,14	90,4	0,1
308	77,83	0,83	6,65	8,08	94,6	0,5
309	81,24	0,15	5,87	2,70	109,4	3,3
505	66,69	0,10	9,99	13,42	72,5*	6,7
506	62,87	0,47	11,14	0,38	66,5*	0,6
507	56,69	0,02	13,00	0,02	55,5*	0,8
509	61,86	0,40	11,77	0,40	36,0*	0,2
512	55,06	1,48	10,58	1,48	119,0	0,4
518	74,03	0,42	11,03	0,42	107,5	4,1
519	85,23	0,73	4,61	0,73	108,1	2,1
603	84,69	0,22	5,26	0,22	86,4	3,8

*No se consideran por no alcanzar aprox. el 90% de la dosis liberada al tiempo de 30 horas



5.6.5 Análisis estadístico

5.6.5.1 Comparación de parámetros amodelísticos

En las Tablas 5.6.5.1.1 y 5.6.5.1.2, se resumen los resultados del análisis estadístico efectuado para la comparación de los parámetros amodelísticos, MDT, Eficiencia y de los valores de fracción de dosis liberada a un tiempo determinado; para cada uno de los prototipos desarrollados con base Eudragit y base Durotack respectivamente.

Tabla 5.6.5.1.1- Resultados estadísticos obtenidos para los prototipos desarrollados con base Eudragit.

Prototipo	Eficiencia	MDT	FD_{4h}	Prototipo	Eficiencia	MDT	FD_{4h}
65	114*	114	114	120	65*	65	65
	116*	116*	116		114	114	114
	117*	117	117		116	116*	116
	120*	120	120		117	117	117
	129	129	129		129	129*	129
	141*	141	141		141	141	141
114	65*	65	65	129	65	65	65
	116	116*	116		114	114*	114
	117	117	117		116	116*	116
	120	120	120		117	117*	117
	129	129*	129		120	120*	120
	141	141	141		141	141	141
116	65*	65*	65	141	65*	65	65
	114	114*	114		114	114	114
	117	117*	117		116	116*	116
	120	120*	120		117	117	117
	129	129*	129		120	120	120
	141	141*	141		129	129	129
117	65*	65	65				
	114	114	114				
	116	116*	116				
	120	120	120				
	129	129*	129				
	141	141	141				

* diferencias estadísticamente significativas p<0.05



Tabla 5.6.5.1.2- Resultados estadísticos obtenidos para los prototipos desarrollados con Durotack (prototipos 306,308,309,512,518,519 y 603).

Prototipo	Eficiencia	MDT	FD _{30h}	Prototipo	Eficiencia	MDT	FD _{30h}
306	308*	308	308	512	306*	306*	306*
	309*	309*	309*		308*	308*	308*
	512*	512*	512*		309*	309*	309*
	518*	518*	518*		518*	518	518*
	519*	519*	519*		519*	519*	519*
	603*	603*	603		603*	603*	603*
308	306*	306	306	518	306*	306*	306*
	309	309	309*		308*	308*	308
	512*	512*	512*		309*	309*	309
	518*	518*	518*		512*	512	512*
	519*	519*	519*		519*	519*	519
	603*	603*	603*		603*	603*	603*
309	306*	306*	306*	519	306*	306*	306*
	308	308	308*		308*	308*	308*
	512*	512*	512*		309*	309	309
	518*	518*	518		512*	512*	512*
	519*	519	519		518*	518*	518
	603	603	603*		603	603	603*
			603	306*	306*	306	
				308*	308*	308*	
				309	309	309*	
				512*	512*	512*	
				518*	518*	518*	
				519	519	519*	

* diferencias estadísticamente significativas p<0.05

5.6.5.2 Comparación de las fracciones de dosis liberadas a los tiempos de 2, 4 y 6 horas entre todos los prototipos desarrollados

En la Tabla 5.6.5.2.1, se resumen los resultados obtenidos de la comparación estadística global de las fracciones de dosis liberadas a los tiempos de 2, 4 y 6 horas entre todas las formulaciones desarrolladas.



Tabla 5.6.5.2.1- Resultados estadísticos obtenidos para los prototipos (65,114,116 y 117).

Prototipo	FD% 2h	FD% 4h	FD% 6h	Prototipo	FD% 2h	FD% 4h	FD% 6h
65	114	114	114	114	65	65	65
	116	116	116		116	116	116
	117	117	117		117	117	117
	120	120	120		120	120	120
	129	129	129		129	129	129
	141	141	141		141	141	141
	306*	306*	306*		306*	306*	306*
	308*	308*	308*		308*	308*	308*
	309*	309*	309*		309*	309	309*
	505*	505*	505*		505*	505*	505*
	506*	506*	506*		506*	506*	506*
	507*	507*	507*		507*	507*	507*
	509*	509*	509*		509*	509*	509*
	512*	512*	512*		512*	512*	512*
	518*	518*	518*		518*	518*	518*
	519*	519*	519		519	519	519
	603*	603*	603*		603*	603*	603*

* diferencias estadísticamente significativas $p < 0.05$

Prototipo	FD% 2h	FD% 4h	FD% 6h	Prototipo	FD% 2h	FD% 4h	FD% 6h
116	65	65	65	117	65	65	65
	114	114	114		114	114	114
	117	117	117		116	116	116
	120	120	120		120	120	120
	129	129	129		129	129	129
	141	141	141		141	141	141
	306*	306*	306*		306*	306*	306*
	308*	308*	308*		308*	308*	308*
	309*	309	309		309*	309	309
	505*	505*	505*		505*	505*	505*
	506*	506*	506*		506*	506*	506*
	507*	507*	507*		507*	507*	507*
	509*	509*	509*		509*	509*	509*
	512*	512*	512*		512*	512*	512*
	518*	518*	518*		518*	518*	518*
	519	519	519		519	519	519
	603*	603*	603*		603*	603*	603*

* diferencias estadísticamente significativas $p < 0.05$



Tabla 5.6.5.2.1- Resultados estadísticos obtenidos para los prototipos (120,129,141 y 306).

Prototipo	FD% 2h	FD% 4h	FD% 6h	Prototipo	FD% 2h	FD% 4h	FD% 6h
120	65	65	65	129	65	65	65
	114	114	114		114	114	114
	116	116	116		116	116	116
	117	117	117		117	117	117
	129	129	129		120	120	120
	141	141	141		141	141	141
	306*	306*	306*		306*	306*	306*
	308*	308*	308*		308*	308*	308*
	309*	309	309		309*	309	309*
	505*	505*	505*		505*	505*	505*
	506*	506*	506*		506*	506*	506*
	507*	507*	507*		507*	507*	507*
	509*	509*	509*		509*	509*	509*
	512*	512*	512*		512*	512*	512*
	518*	518*	518*		518*	518*	518*
	519*	519	519		519*	519	519
	603*	603*	603*		603*	603*	603*

diferencias estadísticamente significativas p<0.05

Prototipo	FD% 2h	FD% 4h	FD% 6h	Prototipo	FD% 2h	FD% 4h	FD% 6h
141	65	65	65	306	65*	65*	65*
	114	114	114		114*	114*	114*
	116	116	116		116*	116*	116*
	117	117	117		117*	117*	117*
	120	120	120		120*	120*	120*
	129	129	129		129*	129*	129*
	306*	306*	306*		141*	141*	141*
	308*	308*	308*		308	308	308
	309*	309	309*		309	309	309
	505*	505*	505*		505	505	505
	506*	506*	506*		506	506	506
	507*	507*	507*		507	507*	507
	509*	509*	509*		509	509*	509*
	512*	512*	512*		512	512	512
	518*	518*	518*		518	518	518
	519	519	519		519*	519*	519*
	603*	603*	603*		603	603	603

* diferencias estadísticamente significativas p<0.05



Tabla 5.6.5.2.1 - Resultados estadísticos obtenidos para los prototipos (308,309,505 y 506).

Prototipo	FD% 2h	FD% 4h	FD% 6h	Prototipo	FD% 2h	FD% 4h	FD% 6h
308	65*	65*	65*	309	65*	65*	65*
	114*	114*	114*		114*	114	114*
	116*	116*	116*		116*	116	116
	117*	117*	117*		117*	117	117*
	120*	120*	120*		120*	120	120*
	129*	129*	129*		129*	129	129*
	141*	141*	141*		141*	141	141*
	306	306	306		306	306	306
	309	309	309		308	308	308
	505	505	505		505*	505*	505*
	506	506*	506*		506*	506*	506*
	507*	507*	507*		507*	507*	507*
	509*	509*	509*		509*	509*	509*
	512	512	512		512	512*	512*
	518	518	518		518	518	518
	519	519	519		519	519	519
	603	603	603		603	603	603

* diferencias estadísticamente significativas $p < 0.05$

Prototipo	FD% 2h	FD% 4h	FD% 6h	Prototipo	FD% 2h	FD% 4h	FD% 6h
505	65*	65*	65*	506	65*	65*	65*
	114*	114*	114*		114*	114*	114*
	116*	116*	116		116*	116*	116
	117*	117*	117*		117*	117*	117*
	120*	120*	120*		120*	120*	120*
	129*	129*	129*		129*	129*	129*
	141*	141*	141*		141*	141*	141*
	306	306	306		306	306	306
	308	308	308		308	308*	308*
	309*	309*	309*		309*	309*	309*
	506	506	506		505	505	505
	507	507	507		507	507	507
	509	509	509		509	509	509
	512	512	512		512	512	512
	518	518	518		518	518	518
	519*	519*	519*		519*	519*	519*
	603	603*	603		603*	603*	603*

* diferencias estadísticamente significativas $p < 0.05$



Tabla 5.6.5.2.1- Resultados estadísticos obtenidos para los prototipos (507,509,512 y 518).

Prototipo	FD% 2h	FD% 4h	FD% 6h	Prototipo	FD% 2h	FD% 4h	FD% 6h
507	65*	65*	65*	509	65*	65*	65*
	114*	114*	114*		114*	114*	114*
	116*	116*	116		116*	116*	116
	117*	117*	117*		117*	117*	117*
	120*	120*	120*		120*	120*	120*
	129*	129*	129*		129*	129*	129*
	141*	141*	141*		141*	141*	141*
	306	306*	306		306	306*	306*
	308*	308*	308*		308*	308*	308*
	309*	309*	309*		309*	309*	309*
	505	505	505		505	505	505
	506	506	506		506	506	506
	509	509	509		507	507	507
	512	512	512		512	512	512
	518	518*	518		518	518*	518
	519*	519*	519*		519*	519*	519*
	603*	603*	603*		603*	603*	603*

* diferencias estadísticamente significativas p<0.05

Prototipo	FD% 2h	FD% 4h	FD% 6h	Prototipo	FD% 2h	FD% 4h	FD% 6h
512	65*	65*	65*	518	65*	65*	65*
	114*	114*	114*		114*	114*	114*
	116*	116*	116		116*	116*	116
	117*	117*	117*		117*	117*	117*
	120*	120*	120*		120*	120*	120*
	129*	129*	129*		129*	129*	129*
	141*	141*	141*		141*	141*	141*
	306	306	306		306	306	306
	308	308	308		308	308	308
	309	309*	309*		309	309*	309
	505	505	505		505	505	505
	506	506	506		506	506	506
	507	507	507		507	507*	507
	509	509	509		509	509*	509
	518	518	518		512	512	512
	519*	519*	519*		519*	519*	519*
	603	603	603		603	603	603

* diferencias estadísticamente significativas p<0.05



Tabla 5.6.5.2.1- Resultados estadísticos obtenidos para los prototipos (519 y 603).

Prototipo	FD% 2h	FD% 4h	FD% 6h	Prototipo	FD% 2h	FD% 4h	FD% 6h
519	65*	65*	65	603	65*	65*	65*
	114	114	114		114*	114*	114*
	116	116	116		116*	116*	116
	117	117	117		117*	117*	117*
	120*	120	120		120*	120*	120*
	129*	129	129		129*	129*	129*
	141	141	141		141*	141*	141*
	306*	306*	306*		306	306	306
	308	308	308		308	308	308
	309	309	309		309	309	309
	505*	505*	505*		505	505*	505
	506*	506*	506*		506*	506*	506*
	507*	507*	507*		507*	507*	507*
	509*	509*	509*		509*	509*	509*
	512*	512*	512*		512	512	512
	518*	518*	518*		518	518	518
	603	603	603		519	519	519

* diferencias estadísticamente significativas $p < 0.05$

5.7 Estudio de permeación transdérmica del alprazolam a partir de las matrices acrílicas elaboradas

El estudio de la permeación transdérmica del alprazolam de acuerdo con lo expuesto en el epígrafe 4.6.8.1 del capítulo de Material y Métodos, permite obtener los resultados que se exponen a continuación. El estudio se basa en las cantidades permeadas acumuladas a través de la piel a partir de las formulaciones elaboradas con base Eudragit E-100, cuyos números de control son: 65, 114, 116, 117, 120, 129 y 141.



5.7.1 Formulaciones con base Eudragit E-100

Tabla 5.7.1.1- Cantidades individuales permeadas acumuladas (μg) de Alprazolam respecto del tiempo (h) de la *formulación 65*. Se indican los valores correspondientes al promedio, desviación estándar y a la mediana.

<i>Formulación 65</i>									
<i>Tiempo (h)</i>	Q (μg).1	Q (μg).2	Q (μg).3	Q (μg).4*	Q(μg).5*	Q(μg).6*	Promedio	SD	Mediana
11	3.83	3.49	7.16				4.83	2.03	3.83
15	3.02	5.02	5.96				4.67	1.50	5.02
19	10.35	8.33	20.50				13.06	6.52	10.35
23	13.33	12.30	34.17				19.93	12.34	13.33
30	33.16	19.98	61.89				38.34	21.43	33.16
35	42.14	24.10	78.19				48.15	27.54	42.14
41	54.63	28.92	-				41.78	18.18	41.78
47	82.86	38.85	-				60.86	31.12	60.86
48	86.21	43.38	-				64.80	30.28	64.80

- Muestras perdidas

*Célula eliminada de acuerdo con el valor de TEWL

Tabla 5.7.1.2 - Cantidades individuales permeadas acumuladas (μg) de Alprazolam respecto del tiempo (h) de la *formulación 114*. Se indican los valores correspondientes al promedio, desviación estándar y a la mediana.

<i>Formulación 114</i>									
<i>Tiempo (h)</i>	Q (μg).1	Q (μg).2	Q (μg).3	Q (μg).4	Q(μg).5*	Q(μg).6*	Promedio	SD	Mediana
2	1.376	2.49	2.69	0.21			1.69	1.15	1.93
4	2.31	2.99	3.67	3.25			3.06	0.57	3.12
6	3.48	3.83	5.38	3.94			4.16	0.84	3.89
8	5.14	5.29	7.01	4.68			5.53	1.02	5.21
12	7.48	6.81	10.79	6.09			7.79	2.08	7.15
16	14.996	11.07	14.93	9.53			12.63	2.76	13.00
20	15.89	15.32	20.07	10.57			15.47	3.89	15.61
24	17.744	18.84	25.19	15.04			19.20	4.30	18.29
32	24.15	19.02	27.58	35.51			26.57	6.93	25.87
38	26.409	20.89	31.98	41.46			30.19	8.78	29.20
44	35.633	22.02	35.29	47.72			35.17	10.50	35.46

*Célula eliminada de acuerdo con el valor de TEWL



Tabla 5.7.1.3- Cantidades individuales permeadas acumuladas (μg) de Alprazolam respecto del tiempo (h) de la *formulación 116*. Se indican los valores correspondientes al promedio, desviación estándar y a la mediana.

<i>Formulación 116</i>									
<i>Tiempo (h)</i>	Q (μg).1	Q (μg).2	Q (μg).3	Q (μg).4	Q (μg).5	Q (μg).6	Promedio	SD	Mediana
2	2.21	0.15	1.02	0.98	0.98	0.99	1.05	0.66	0.99
4	3.04	0.22	2.44	2.35	1.10	1.29	1.74	1.05	1.82
6	3.72	3.87	4.18	3.71	1.45	2.51	3.24	1.05	3.72
8	5.56	5.91	5.93	5.40	3.50	5.41	5.28	0.91	5.49
12	9.43	9.35	9.35	8.49	5.12	6.05	7.96	1.90	8.92
16	11.02	11.02	10.10	9.45	9.01	8.02	9.77	1.18	9.78
20	12.00	12.00	11.84	10.15	11.49	11.05	11.42	0.72	11.66
24	14.58	13.40	13.00	15.10	14.21	14.35	14.11	0.78	14.28
32	17.36	15.11	14.82	16.73	20.62	22.74	17.90	3.15	17.05
38	20.89	23.39	16.52	22.14	24.31	26.04	22.22	3.30	22.77
44	30.96	37.84	33.81	32.62	27.11	32.83	32.53	3.51	32.73

Tabla 5.7.1.4 - Cantidades individuales permeadas acumuladas (μg) de Alprazolam respecto del tiempo (h) de la *formulación 117*. Se indican los valores correspondientes al promedio, desviación estándar y a la mediana.

<i>Formulación 117</i>									
<i>Tiempo (h)</i>	Q (μg).1	Q (μg).2	Q (μg).3	Q (μg).4	Q (μg).5	Q (μg).6	Promedio	SD	Mediana
6	2.30	2.23	2.09	4.64	2.89	1.81	2.66	1.03	2.27
8	3.67	4.10	2.77	3.4	4.50	2.47	3.49	0.77	3.54
12	10.92	5.79	4.97	10.20	8.46	4.81	7.52	2.70	7.12
16	15.13	6.69	7.20	17.12	12.9	6.48	10.92	4.72	10.05
20	17.16	7.16	11.68	20.21	14.66	8.64	13.25	5.03	13.17
24	19.12	8.94	15.01	25.95	17.39	11.89	16.38	5.96	16.20
32	26.10	14.10	16.10	37.12	21.52	18.35	22.22	8.44	19.94
38	30.57	16.27	18.76	47.56	23.97	22.32	26.57	11.39	23.14
44	35.59	19.05	21.15	54.21	25.29	26.12	30.24	13.06	25.71



Tabla 5.7.1.5 - Cantidades individuales permeadas acumuladas (μg) de Alprazolam respecto del tiempo (h) de la *formulación 120*. Se indican los valores correspondientes al promedio, desviación estándar y a la mediana.

<i>Formulación 120</i>									
<i>Tiempo (h)</i>	Q (μg).1	Q (μg).2	Q (μg).3	Q (μg).4	Q (μg).5	Q (μg).6	Promedio	SD	Mediana
6	1.87	0.98	0.94	1.01	0.48	3.23	1.42	1.00	1.00
12	10.58	4.59	3.15	4.36	1.60	9.37	5.61	3.56	4.48
20	22.01	25.52	11.84	23.33	12.79	22.97	19.75	5.87	22.49
24	33.59	32.1	18.25	37.1	17.18	38.00	29.37	9.29	32.85
26	44.65	40.82	20.09	40.55	21.34	48.49	35.99	12.19	40.68
32	55.90	53.13	27.77	56.84	28.43	66.95	48.17	16.24	54.52
38	69.84	63.67	32.33	66.07	34.01	84.70	58.44	20.90	64.87
44	87.79	71.97	38.01	78.71	37.60	101.92	69.33	26.40	75.34

Tabla 5.7.1.6- Cantidades individuales permeadas acumuladas (μg) de Alprazolam respecto del tiempo (h) de la *formulación 129*. Se indican los valores correspondientes al promedio, desviación estándar y a la mediana.

<i>Formulación 129</i>									
<i>Tiempo (h)</i>	Q (μg).1	Q (μg).2	Q (μg).3	Q (μg).4	Q (μg).5	Q (μg).6	Promedio	SD	Mediana
16	0.58	0.08	7.89	5.14	1.04	4.80	3.25	3.15	2.92
20	1.11	0.11	11.93	7.12	2.70	6.12	4.85	4.43	4.41
24	1.90	0.29	14.70	8.45	3.45	7.12	5.98	5.27	5.29
32	4.05	1.70	20.82	13.89	6.12	9.32	9.32	7.06	7.72
38	6.15	3.39	25.61	17.12	7.45	12.98	12.12	8.26	10.22
44	7.71	3.75	29.39	20.12	8.97	14.98	14.15	9.43	11.98



Tabla 5.7.1.7-Cantidades individuales permeadas acumuladas (µg) de Alprazolam respecto del tiempo (h) de la formulación 141. Se indican los valores correspondientes al promedio, desviación estándar y a la mediana.

<i>Formulación 141</i>									
<i>Tiempo (h)</i>	Q (µg).1	Q (µg).2	Q (µg).3	Q (µg).4	Q (µg).5	Q (µg).6*	Promedio	SD	Mediana
6	1.21	2.45	1.89	1.01	0.14		1.34	0.88	1.21
12	2.65	6.93	7.08	6.42	0.97		4.81	2.81	6.42
20	10.52	18.01	16.35	17.21	11.65		14.74	3.42	16.35
24	16.29	18.67	22.83	26.43	15.23		19.89	4.68	18.67
32	30.97	24.44	36.19	27.89	33.31		30.56	4.59	30.97
38	42.67	30.12	45.33	33.41	42.66		38.84	6.65	42.66
44	52.21	34.91	51.74	35.32	88.55		52.55	21.82	51.74

*Célula eliminada de acuerdo con el valor de TEWL

Los resultados obtenidos de los estudios de permeación transdérmica del alprazolam a partir de las formulaciones elaboradas con base Durotack cuyos números de control son : 306, 308, 309, 505, 506, 507, 509, 512, 518 y 603 se muestran a continuación.

Las cantidades individuales de alprazolam permeadas acumuladas a través de la piel humana a los tiempos prefijados, se exponen en las Tablas 5.7.2.1 a 5.7.2.12.

5.7.2 Formulaciones con base de Durotack

Tabla 5.7.2.1-Cantidades individuales permeadas acumuladas (µg) de Alprazolam respecto del tiempo (h) de la formulación 306. Se indican los valores correspondientes al promedio, desviación estándar y a la mediana.

<i>Formulación 306</i>									
<i>Tiempo (h)</i>	Q (µg).1	Q (µg).2	Q (µg).3	Q (µg).4	Q (µg).5	Q (µg).6	Promedio	SD	Mediana
7	14.83	18.53	17.00	7.30	7.23	9.85	12.46	4.98	12.34
20	48.52	64.27	58.22	28.69	32.15	41.75	45.60	14.13	45.14
24	59.51	78.52	72.91	35.36	44.70	53.45	57.41	16.45	56.48
27	67.70	90.56	84.15	40.99	46.78	61.68	65.31	19.73	64.69
31	77.13	102.71	98.62	46.91	50.37	72.29	74.67	23.38	74.71
44	115.94	154.09	148.96	69.12	73.42	113.59	112.52	36.00	114.76



Tabla 5.7.2.2- Cantidades individuales permeadas acumuladas (μg) de Alprazolam respecto del tiempo (h) de la *formulación 308*. Se indican los valores correspondientes al promedio, desviación estándar y a la mediana.

<i>Formulación 308</i>									
<i>Tiempo (h)</i>	Q (μg).1	Q (μg).2	Q (μg).3	Q (μg).4	Q(μg).5*	Q(μg).6*	Promedio	SD	Mediana
19	14.61	26.46	22.13	24.10			21.82	5.13	23.12
22	16.94	30.76	26.95	29.21			25.97	6.22	28.08
25	19.68	35.24	34.01	34.46			30.84	7.46	34.23
30	24.88	42.86	44.42	42.64			38.70	9.25	42.75
43	39.63	61.76	71.92	66.49			59.95	14.17	64.12
45	41.21	65.99	77.07	70.93			63.80	15.73	68.46

*Célula eliminada de acuerdo con el valor de TEWL

Tabla 5.7.2.3- Cantidades individuales permeadas acumuladas (μg) de Alprazolam respecto del tiempo (h) de la *formulación 309*. Se indican los valores correspondientes al promedio, desviación estándar y a la mediana.

<i>Formulación 309</i>									
<i>Tiempo (h)</i>	Q (μg).1	Q (μg).2	Q (μg).3	Q (μg).4	Q(μg).5*	Q(μg).6*	Promedio	SD	Mediana
19	48.00	41.85	41.82	45.51			44.29	3.02	43.68
22	58.71	49.77	50.37	55.25			53.53	4.24	52.81
25	71.05	59.79	62.45	66.87			65.04	4.96	64.66
30	90.89	74.93	74.96	86.54			81.83	8.14	80.75
43	143.81	117.90	115.47	134.65			127.96	13.58	126.27
45	150.42	123.77	123.20	145.43			135.71	14.26	134.60

*Célula eliminada de acuerdo con el valor de TEWL



Tabla 5.7.2.4- Cantidades individuales permeadas acumuladas (μg) de Alprazolam respecto del tiempo (h) de la *formulación 505*. Se indican los valores correspondientes al promedio, desviación estándar y a la mediana.

<i>Formulación 505</i>									
<i>Tiempo (h)</i>	Q (μg).1	Q (μg).2	Q (μg).3	Q (μg).4	Q(μg).5*	Q(μg).6*	Promedio	SD	Mediana
4	0.93	0.69	2.32	0.78			1.18	0.77	0.86
20	13.17	10.92	22.10	12.16			14.59	5.09	12.66
24	16.70	13.24	27.30	13.21			17.61	6.67	14.97
30	21.41	15.59	34.58	13.89			21.37	9.38	18.50
42	29.13	20.81	45.65	18.95			28.64	12.18	24.97

*Célula eliminada de acuerdo con el valor de TEWL

Tabla 5.7.2.5 - Cantidades individuales permeadas acumuladas (μg) de Alprazolam respecto del tiempo (h) de la *formulación 506*. Se indican los valores correspondientes al promedio, desviación estándar y a la mediana.

<i>Formulación 506</i>									
<i>Tiempo (h)</i>	Q (μg).1	Q (μg).2	Q (μg).3	Q (μg).4	Q(μg).5	Q(μg).6	Promedio	SD	Mediana
4	0.90	1.06	0.69	0.62	0.66	0.58	0.75	0.19	0.68
20	12.18	11.17	9.08	8.51	8.70	5.34	9.16	2.38	8.89
24	15.94	14.43	11.87	11.07	12.23	10.39	12.66	2.12	12.05
30	20.45	18.66	15.66	14.50	14.85	13.22	16.22	2.76	15.26
42	29.47	25.91	20.92	21.75	22.07	20.88	23.50	3.47	21.91



Tabla 5.7.2.6- Cantidades permeadas acumuladas (μg) de Alprazolam respecto del tiempo (h) de la *formulación 507*. Se indican los valores correspondientes al promedio, desviación estándar y a la mediana.

<i>Formulación 507</i>									
<i>Tiempo (h)</i>	Q (μg).1	Q (μg).2	Q (μg).3	Q (μg).4	Q(μg).5*	Q(μg).6*	Promedio	SD	Mediana
6	3.04	0.32	3.27	2.35			2.25	1.34	2.69
19	14.96	8.73	14.64	14.17			13.12	2.95	14.40
23	17.85	11.82	17.38	17.50			16.14	2.89	17.4
26	19.66	13.39	20.69	19.25			18.25	3.30	19.45
30	21.31	15.70	27.33	22.13			21.62	4.76	21.72
43	26.60	21.99		31.95			26.84	4.98	26.59

*Célula eliminada de acuerdo con el valor de TEWL

Tabla 5.7.2.7 -Cantidades individuales permeadas acumuladas (μg) de Alprazolam respecto del tiempo (h) de la *formulación 509*. Se indican los valores correspondientes al promedio, desviación estándar y a la mediana.

<i>Formulación 509</i>									
<i>Tiempo (h)</i>	Q (μg).1	Q (μg).2	Q (μg).3	Q (μg).4	Q (μg).5	Q (μg).6	Promedio	SD	Mediana
19.3	13.24	8.78	12.81	11.10	11.79	16.44	12.36	2.54	12.30
22.3	15.61	9.31	14.04	12.57	17.88	22.29	15.28	4.49	14.82
26.3	21.18	11.01	16.46	16.69	25.30	30.74	20.23	7.06	18.94
29.3	23.79	12.49	22.21	20.09	28.90	32.91	23.40	7.10	23.00
43.0	38.69	19.26	37.49	29.34	42.04	44.35	35.19	9.34	38.09



Tabla 5.7.2.8 -Cantidades individuales permeadas acumuladas (μg) de Alprazolam respecto del tiempo (h) de la *formulación 512*. Se indican los valores correspondientes al promedio, desviación estándar y a la mediana.

<i>Formulación 512</i>									
<i>Tiempo (h)</i>	Q (μg).1	Q (μg).2	Q (μg).3	Q (μg).4	Q(μg).5	Q(μg).6	Promedio	SD	Mediana
5.5	12.66	17.46	11.05	36.76	10.60	16.10	17.44	9.85	14.38
18.3	51.44	68.87	42.35	91.45	50.78	90.39	65.88	21.23	60.16
21	59.02	77.46	45.40	121.47	57.64	99.97	76.83	28.99	68.24
24	72.49	93.23	48.86	140.27	78.04	120.05	92.16	33.33	85.63
27.5	87.59	108.87	51.95	149.57	93.65	138.69	105.05	35.73	101.26
43	124.57	152.79	67.35	166.75	139.20	161.99	135.44	36.75	145.99

Tabla 5.7.2.9- Cantidades individuales permeadas acumuladas (μg) de Alprazolam respecto del tiempo (h) de la *formulación 518*. Se indican los valores correspondientes al promedio, desviación estándar y a la mediana.

<i>Formulación 518</i>									
<i>Tiempo (h)</i>	Q (μg).1	Q (μg).2	Q (μg).3	Q (μg).4	Q(μg).5	Q(μg).6*	Promedio	SD	Mediana
6.25	14.39	17.13	18.64	21.20	7.86		15.84	5.10	17.13
18.25	55.67	64.61	65.09	54.45	36.62		55.29	11.54	55.67
22.25	69.53	72.20	75.79	71.73	46.92		67.23	11.58	71.73
27.25	83.14	82.11	88.10	86.19	59.74		79.86	11.50	83.14
29.25	96.26	90.00	92.23	100.48	64.96		88.79	13.91	92.23
32.25	111.89	98.14	109.61	112.51	77.54		101.94	14.83	109.61
40.25	152.49	117.30	123.84	145.98	104.65		128.85	19.98	123.84

*Célula eliminada de acuerdo con el valor de TEWL



Tabla 5.7.2.10- Cantidades individuales permeadas acumuladas (μg) de Alprazolam respecto del tiempo (h) de la formulación 519. Se indican los valores correspondientes al promedio, desviación estándar y a la mediana.

<i>Formulación 519</i>									
<i>Tiempo (h)</i>	Q (μg).1	Q (μg).2	Q (μg).3	Q (μg).4	Q (μg).5	Q (μg).6*	Promedio	SD	Mediana
6.25	10.99	11.54	15.03	17.00	18.20		14.55	3.21	15.03
18.25	49.49	53.27	52.48	62.70	72.01		57.99	9.27	53.27
22.25	62.64	66.65	65.21	77.15	89.82		72.29	11.25	66.65
27.25	81.45	88.58	82.12	100.45	114.71		93.46	14.12	88.58
29.25	89.56	98.26	89.65	107.87	123.99		101.86	14.49	98.26
32.25	108.92	116.76	104.19	122.84	143.61		119.26	15.38	116.76
40.25	138.07	156.57	134.86	151.61	183.69		152.96	19.42	151.61

*Célula eliminada de acuerdo con el valor de TEWL

Tabla 5.7.2.11- Cantidades permeadas acumuladas (μg) de Alprazolam respecto del tiempo (h) de la formulación 603. Se indican los valores correspondientes al promedio, desviación estándar y a la mediana.

<i>Formulación 603</i>									
<i>Tiempo (h)</i>	Q (μg).1	Q (μg).2	Q (μg).3	Q (μg).4	Q (μg).5	Q (μg).6	Promedio	SD	Mediana
2	12.53	4.68	8.90	8.38	11.40	8.99	9.15	2.73	8.95
7	36.86	21.94	33.77	40.03	27.89	29.87	31.73	6.53	31.82
20	103.45	81.81	94.85	133.43	94.20	90.12	99.64	17.98	94.52
23	118.11	90.47	109.40	143.70	112.00	110.12	113.96	17.28	111.06
26	129.17	98.03	122.71	151.01	124.54	122.45	124.65	16.92	123.63
32	154.11	111.41	149.01	163.10	135.45	137.45	141.75	18.11	143.23
44	213.53	153.61	209.35	210.83	178.12	197.12	193.76	23.64	203.23

5.7.3 Perfiles individuales de la permeación transdérmica del alprazolam y los perfiles medios obtenidos a partir de las formulaciones ensayadas

Los perfiles de las curvas de permeación transdérmica del alprazolam en función del tiempo, se exponen en las *figuras de 5.7.3.1.1 a 5.7.3.1.7* para las formulaciones con base Eudragit E100 y de las figuras 5.7.3.2.1 a 5.7.3.2.12 para las formulaciones con base Durotack. Se acompaña con el correspondiente número de control en cada caso.

5.7.3.1 Perfiles de las curvas de permeación transdérmica del alprazolam a partir de los parches con base de Eudragit E-100

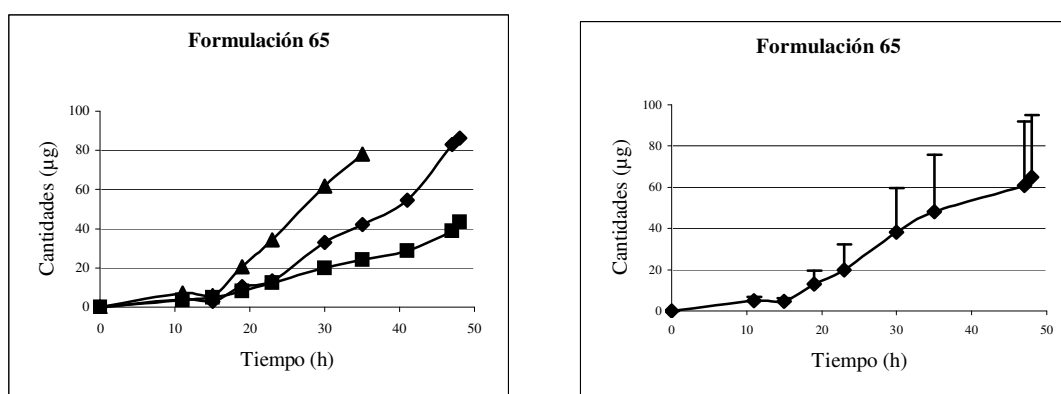


Figura 5.7.3.1.1.-Perfiles individuales de permeación transdérmica de alprazolam para la formulación 65 y el perfil medio acompañado de su desviación estándar.

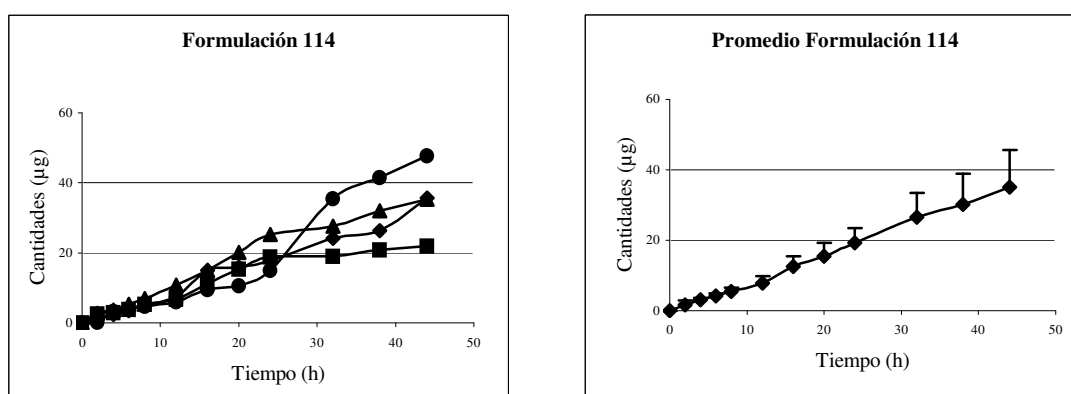


Figura 5.7.3.1.2- Perfiles individuales de permeación transdérmica de alprazolam para la formulación 114 y el perfil medio acompañado de su desviación estándar.

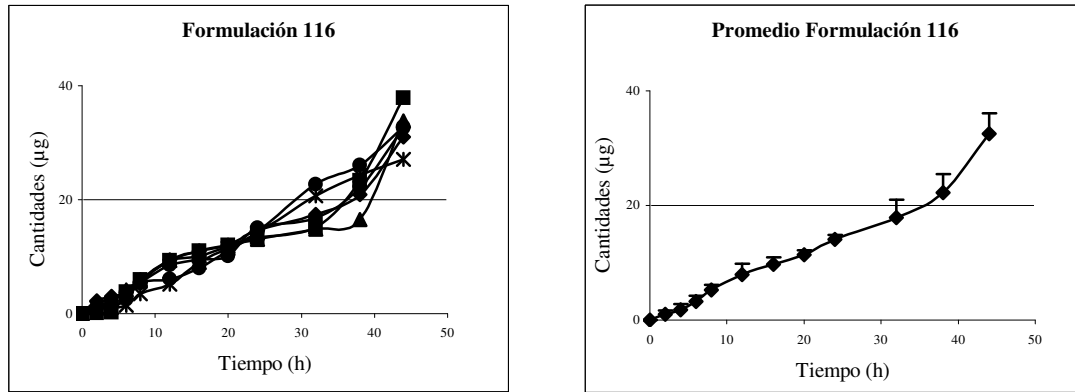


Figura 5.7.3.1.3- Perfiles individuales de permeación transdérmica de alprazolam para la formulación 116 y el perfil medio acompañado de su desviación estándar.

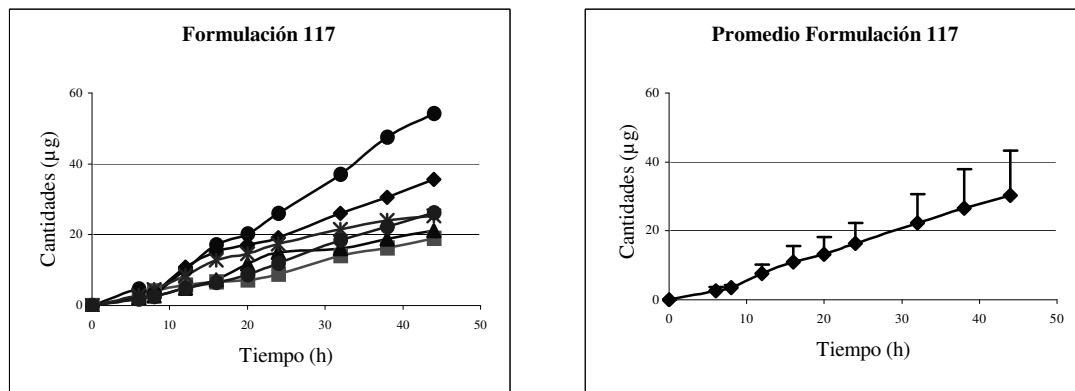


Figura 5.7.3.1.4- Perfiles individuales de permeación transdérmica de alprazolam para la formulación 117 y el perfil medio acompañado de su desviación estándar.

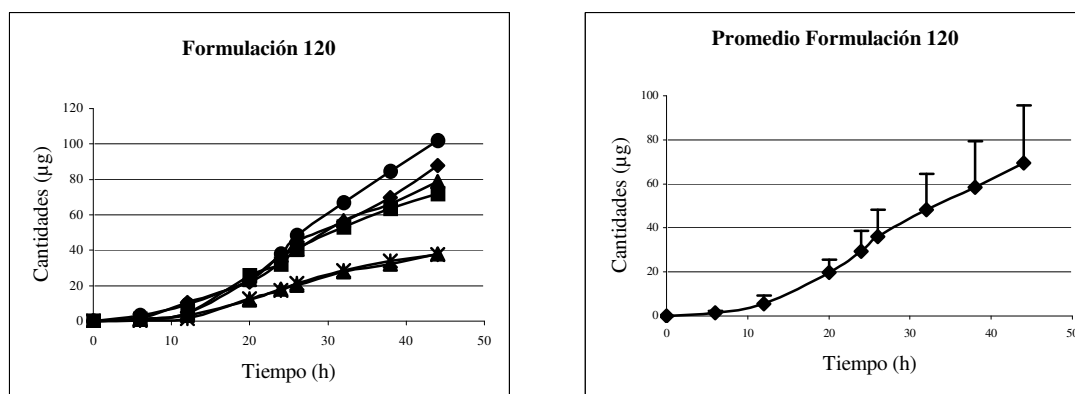


Figura 5.7.3.1.5- Perfiles individuales de permeación transdérmica de alprazolam para la formulación 120 y el perfil medio acompañado de su desviación estándar.

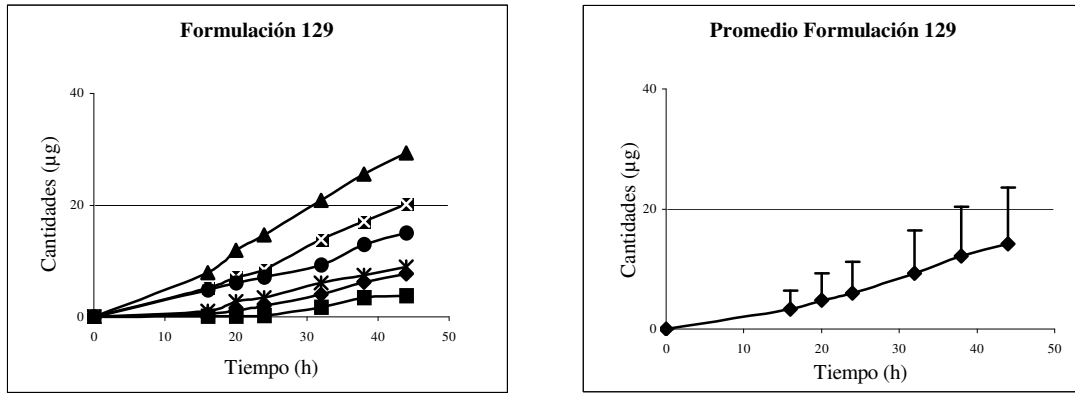


Figura 5.7.3.1.6- Perfiles individuales de permeación transdérmica de alprazolam para la formulación 129 y el perfil medio acompañado de su desviación estándar.

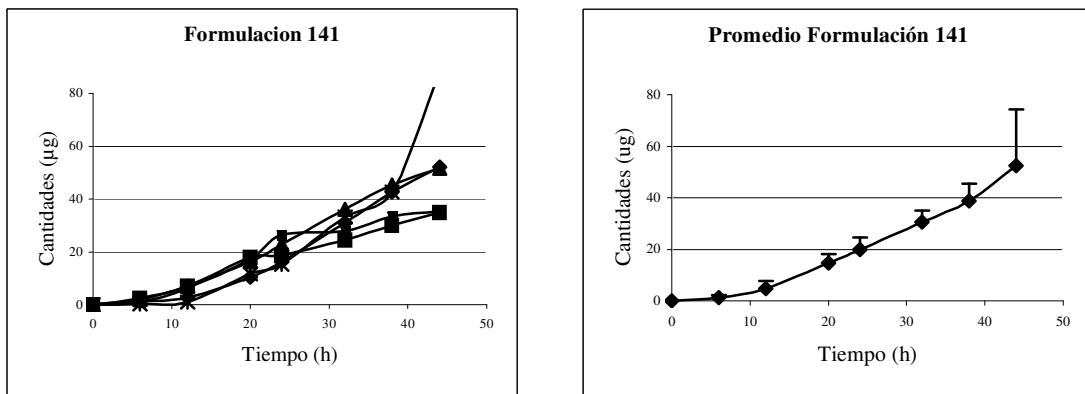


Figura 5.7.3.1.7- Perfiles individuales de permeación transdérmica de alprazolam para la formulación 141 y el perfil medio acompañado de su desviación estándar.

5.7.3.2 Perfiles de las curvas de permeación transdérmica del alprazolam a partir de los parches con base de Durotack.

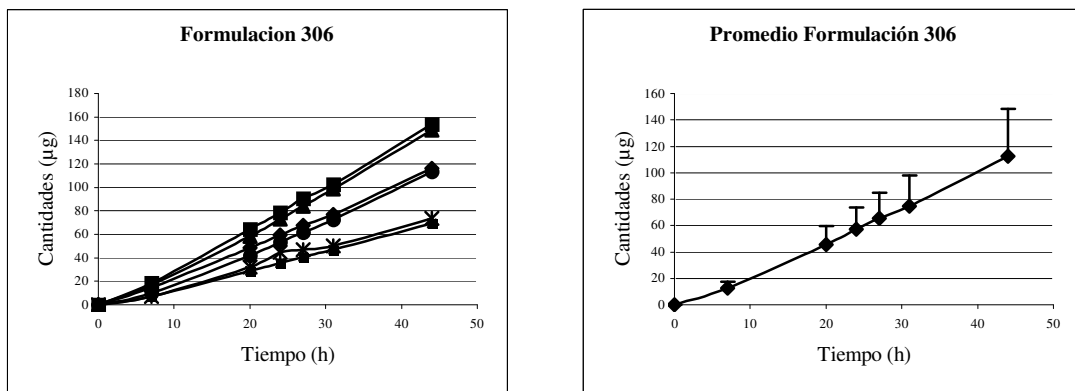




Figura 5.7.3.2.1-Perfiles individuales de permeación transdérmica de alprazolam para la formulación 306 y el perfil medio acompañado de su desviación estándar.

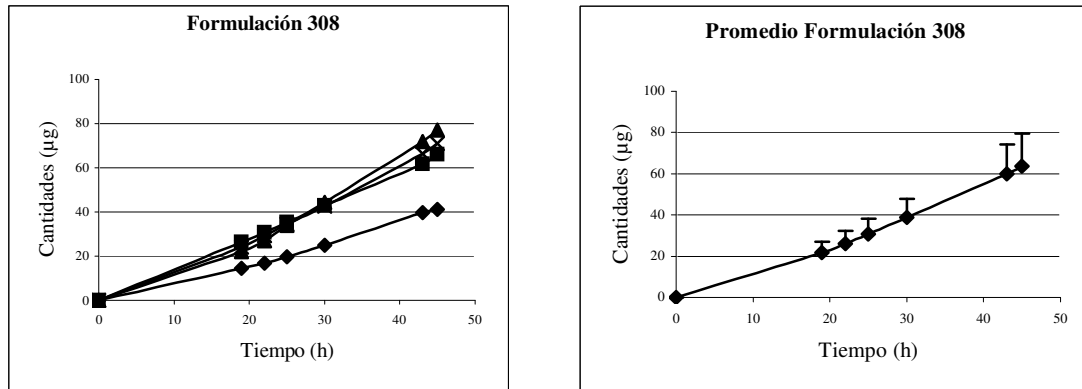


Figura 5.7.3.2.2- Perfiles individuales de permeación transdérmica de alprazolam para la formulación 308 y el perfil medio acompañado de su desviación estándar.

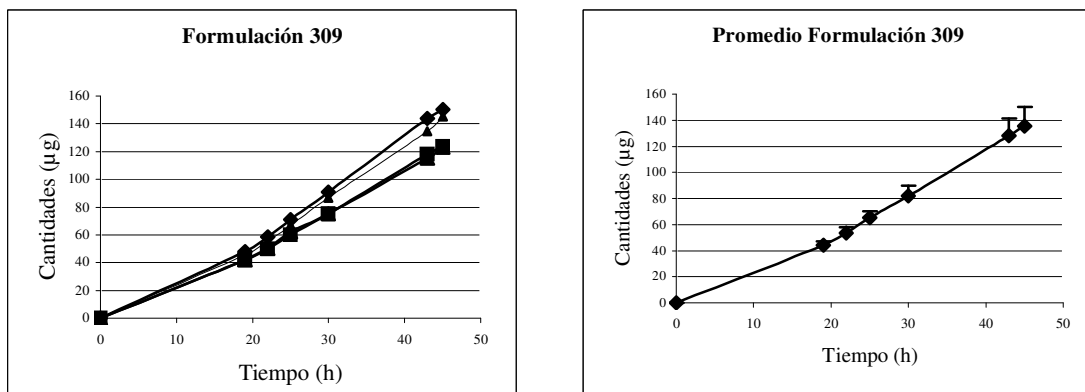


Figura 5.7.3.2.3-Perfiles individuales de permeación transdérmica de alprazolam para la formulación 309 y el perfil medio acompañado de su desviación estándar.

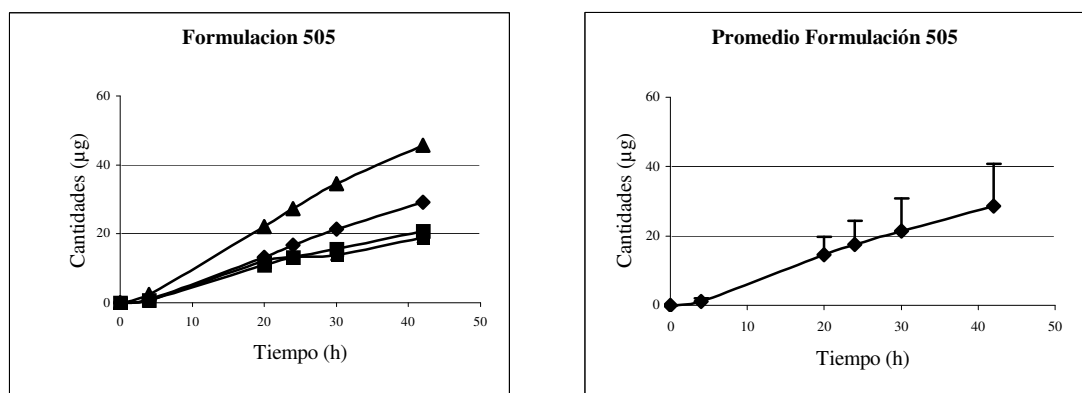


Figura 5.7.3.2.4- Perfiles individuales de permeación transdérmica de alprazolam para la formulación 505 y el perfil medio acompañado de su desviación estándar .

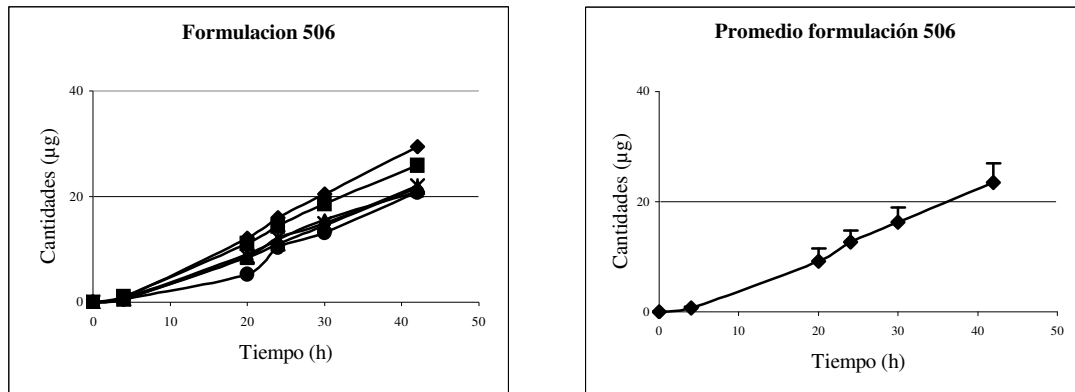


Figura 5.7.3.2.5- Perfiles individuales de permeación transdérmica de alprazolam para la formulación 506 y el perfil medio acompañado de su desviación estándar.

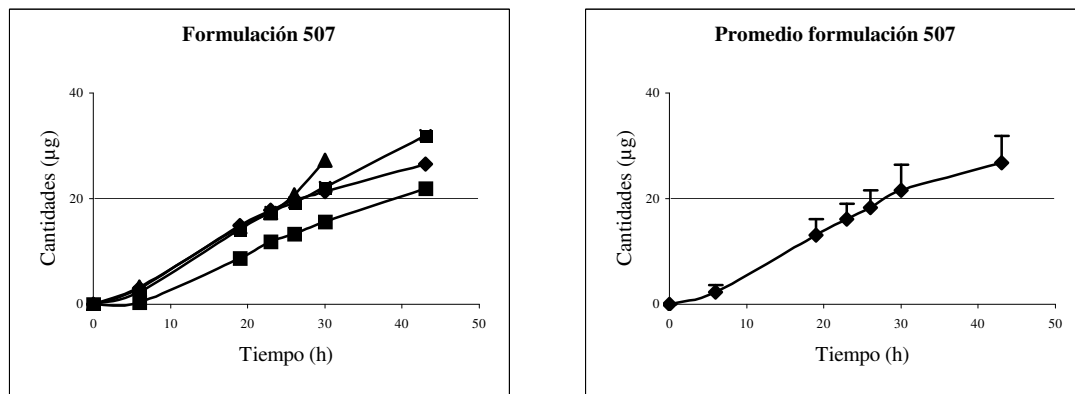


Figura 5.7.3.2.6-Perfiles individuales de permeación transdérmica de alprazolam para la formulación 507 y el perfil medio acompañado de su desviación estándar.

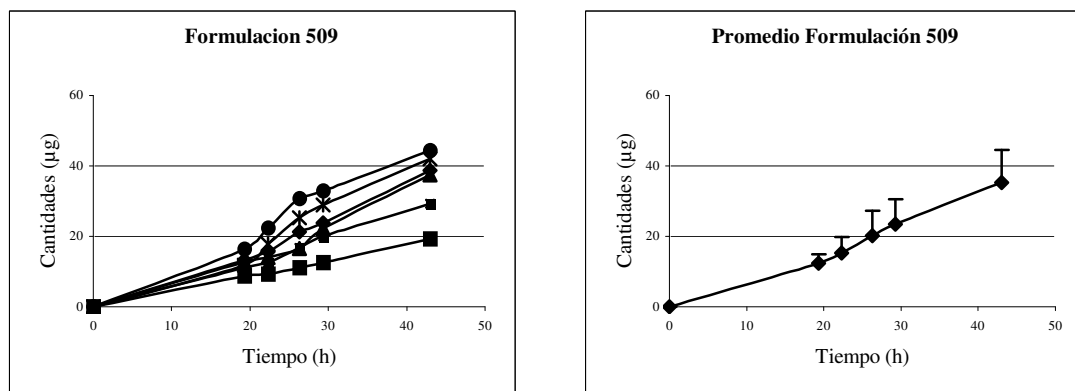


Figura 5.7.3.2.7- Perfiles individuales de permeación transdérmica de alprazolam para la formulación 509 y el perfil medio acompañado de su desviación estándar.

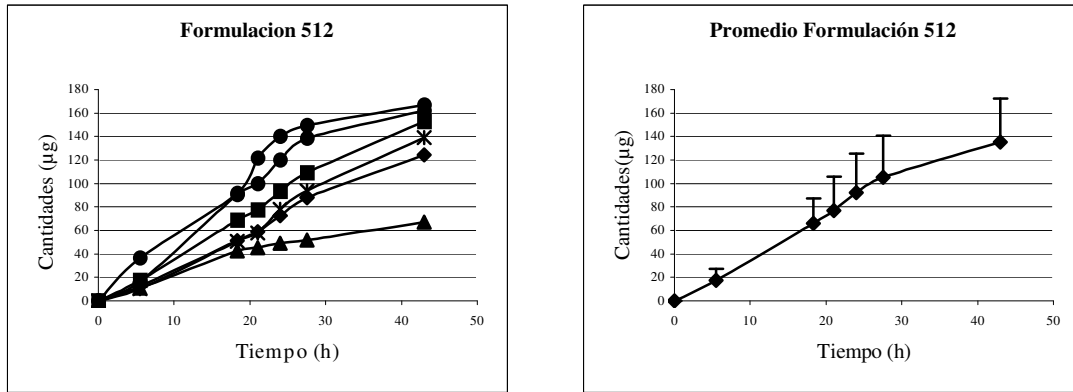


Figura 5.7.3.2.8- Perfiles individuales de permeación transdérmica de alprazolam para la formulación 512 y el perfil medio acompañado de su desviación estándar.

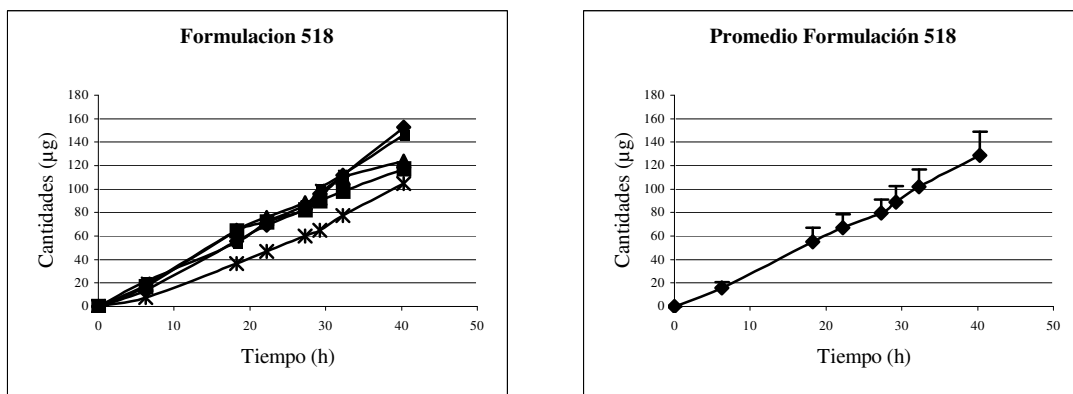


Figura 5.7.3.2.9- Perfiles individuales de permeación transdérmica de alprazolam para la formulación 518 y el perfil medio acompañado de su desviación estándar.

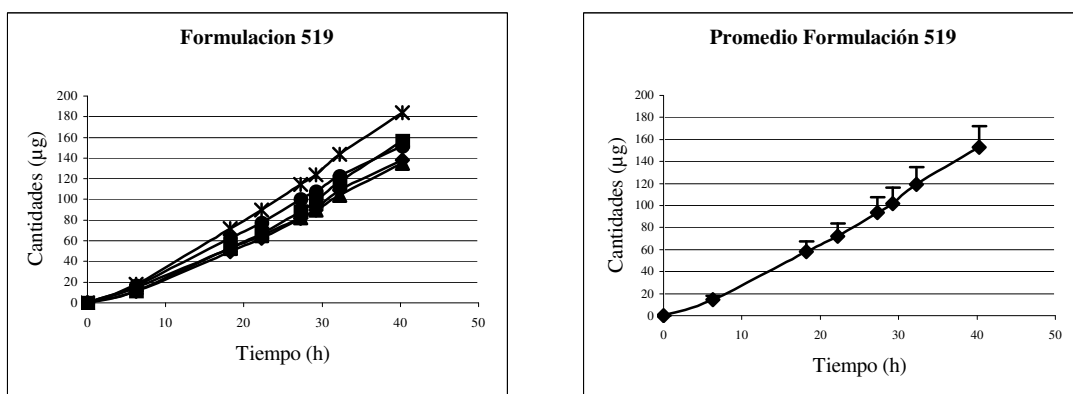


Figura 5.7.3.2.10- Perfiles individuales de permeación transdérmica de alprazolam para la formulación 519 y el perfil medio acompañado de su desviación estándar.

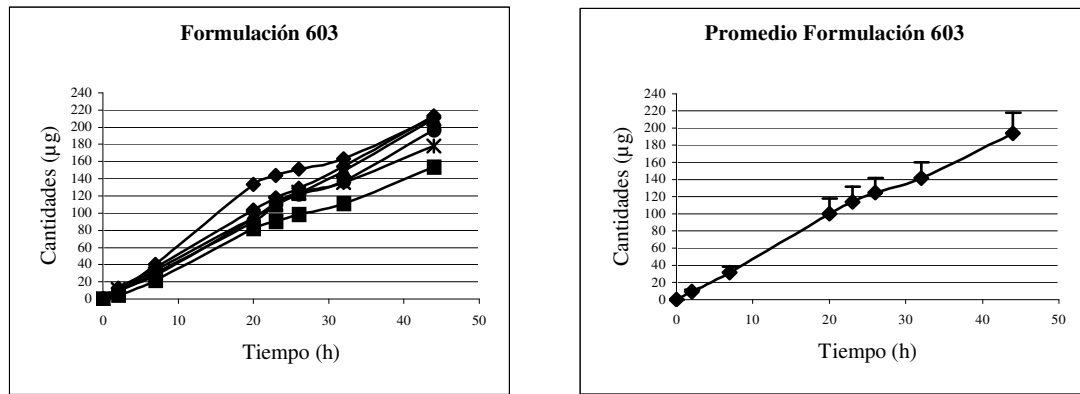


Figura 5.7.3.2.11- Perfiles individuales de permeación transdérmica de alprazolam para la formulación 603 y el perfil medio acompañado de su desviación estándar.

5.7.4 Cálculo de los parámetros de permeación del alprazolam característicos para cada formulación ensayada.

Para el cálculo de los parámetros de permeación del alprazolam a través de la piel a partir de los parches sometidos a estudio, se ha seguido la metodología descrita en el epígrafe 4.5.6 del Capítulo Material y Métodos.

5.7.4.1 Formulaciones con base de Eudragit E-100

En las *Tablas 5.7.4.1.1 a 5.7.4.1.7* se presentan los valores individuales de los parámetros característicos de permeación del alprazolam (Flujo ($\mu\text{g}/\text{h}\cdot\text{cm}^2$), Q obs permeadas a las 44 h, cuando este valor no está disponible se tomo el valor experimental del tiempo más cercano, r (coef.correlación) y concentración predicha en estado de equilibrio estacionario C_{ce} (ng/ml) por aplicación directa de la ecuación 4.32 del Capítulo Material y Métodos y para un SAT de unos 30 cm^2 a partir de cada formulación ensayada.



Tabla 5.7.4.1.1-Valores individuales de los parámetros de permeación transdérmica del alprazolam obtenido con la formulación 65. Se acompaña del valor medio y la desviación estándar (SD) correspondientes.

<i>Formulación 65</i>								
Célula	C1	C2	C3	C4*	C5*	C6*	Promedio	SD
Flujo ($\mu\text{g/h.cm}^2$)	0.76	0.36	0.92				0.68	0.29
T.latencia (h)	11.57	7.88	8.16				9.20	2.06
Q obs μg (41h)	54.63	28.92	-				41.70	18.18
r (coef.corr)	0.950	0.974	0.922				0.950	0.03
Cee (ng/ml)	6.77	3.23	8.17				6.05	2.55

*Célula eliminada de acuerdo con el valor de TEWL
 - Muestras perdidas

Tabla 5.7.4.1.2- Valores individuales de los parámetros de permeación transdérmica del alprazolam obtenido con la formulación 114. Se acompaña del valor medio y la desviación estándar (SD) correspondientes.

<i>Formulación 114</i>								
Célula	C1	C2	C3	C4	C5*	C6*	Promedio	SD
Flujo ($\mu\text{g/h.cm}^2$)	0.31	0.21	0.33	0.44			0.28	0.06
T.latencia (h)	0.87	-1.59	-0.98	4.71			0.75	2.84
Q obs μg (44h)	35.63	22.02	35.29	47.72			30.98	7.76
r (coef.corr)	0.992	0.968	0.990	0.966			0.983	0.01
Cee (ng/ml)	2.73	1.88	2.92	3.91			2.51	0.55

*Célula eliminada de acuerdo con el valor de TEWL



Tabla 5.7.4.1.3- Valores individuales de los parámetros de permeación transdérmica del alprazolam obtenido con la formulación 116. Se acompaña del valor medio y la desviación estándar (SD) correspondientes.

<i>Formulación 116</i>								
Célula	C1	C2	C3	C4	C5	C6	<i>Promedio</i>	<i>SD</i>
Flujo ($\mu\text{g}/\text{h}\cdot\text{cm}^2$)	0.24	0.28	0.23	0.25	0.26	0.29	0.26	0.02
T.latencia (h)	-0.20	3.19	1.95	1.47	2.22	2.57	1.87	1.17
Q obs μg (41h)	30.96	37.84	33.81	32.62	27.11	32.83	32.53	3.51
r (coef.corr)	0.982	0.952	0.933	0.978	0.996	0.991	0.972	0.02
Cee (ng/ml)	2.13	2.51	2.06	2.27	2.31	2.59	2.31	0.21

Tabla 5.7.4.1.4- Valores individuales de los parámetros de permeación transdérmica del alprazolam obtenido con la formulación 117. Se acompaña del valor medio y la desviación estándar (SD) correspondientes.

<i>Formulación 117</i>								
Célula	C1	C2	C3	C4	C5	C6	<i>Promedio</i>	<i>SD</i>
Flujo ($\mu\text{g}/\text{h}\cdot\text{cm}^2$)	0.33	0.17	0.20	0.51	0.24	0.25	0.28	0.12
T.latencia (h)	1.06	0.49	1.23	3.29	-0.78	3.83	1.52	1.74
Q obs μg (44h)	35.59	19.05	21.15	54.21	25.29	26.12	30.23	13.06
r (coef.corr)	0.992	0.993	0.984	0.994	0.984	0.992	0.990	0.00
Cee (ng/ml)	2.94	1.50	1.81	4.58	2.16	2.20	2.53	1.11



Tabla 5.7.4.1.5- Valores individuales de los parámetros de permeación transdérmica del alprazolam obtenido con la formulación 120. Se acompaña del valor medio y la desviación estándar (SD) correspondientes.

<i>Formulación 120</i>								
Célula	C1	C2	C3	C4	C5	C6	Promedio	SD
Flujo ($\mu\text{g}/\text{h}\cdot\text{cm}^2$)	0.82	0.72	0.37	0.77	0.38	0.97	0.67	0.24
T.latencia (h)	5.63	5.26	5.07	5.68	5.62	6.28	5.59	0.42
Q obs μg (44h)	87.79	71.97	38.01	78.71	37.60	101.92	69.33	26.40
r (coef.corr)	0.981	0.984	0.985	0.982	0.980	0.975	0.98	0.003
Cee (ng/ml)	7.29	6.44	3.33	6.92	3.42	8.63	6.00	2.16

Tabla 5.7.4.1.6- Valores individuales de los parámetros de permeación transdérmica del alprazolam obtenido con la formulación 129. Se acompaña del valor medio y la desviación estándar (SD) correspondientes.

<i>Formulación 129</i>								
Célula	C1	C2	C3	C4	C5	C6	Promedio	SD
Flujo ($\mu\text{g}/\text{h}\cdot\text{cm}^2$)	0.07	0.04	0.27	0.19	0.09	0.13	0.13	0.09
T.latencia (h)	10.60	14.39	2.32	3.72	6.71	1.95	5.62	0.42
Q obs μg (44h)	7.71	3.75	29.39	20.12	8.97	14.98	14.15	9.43
r (coef.corr)	0.932	0.873	0.995	0.988	0.969	0.993	0.955	0.05
Cee (ng/ml)	0.66	0.34	2.43	1.67	0.77	1.19	1.17	0.77



Tabla 5.7.4.1.7- Valores individuales de los parámetros de permeación transdérmica del alprazolam obtenido con la formulación 141. Se acompaña del valor medio y la desviación estándar (SD) correspondientes.

<i>Formulación 141</i>								
Célula	C1	C2	C3	C4	C5	C6*	Promedio	SD
Flujo ($\mu\text{g}/\text{h}\cdot\text{cm}^2$)	0.49	0.32	0.50	0.36	0.69		0.47	0.15
T.latencia (h)	7.96	2.79	5.46	3.46	10.86		6.11	3.33
Q obs μg (44h)	52.21	34.91	51.74	35.32	88.55		52.55	21.82
r (coef.corr)	0.964	0.994	0.988	0.976	0.893		0.963	0.04
C _{ee} (ng/ml)	4.39	2.89	4.45	3.18	6.16		4.21	1.29

*Célula eliminada de acuerdo con el valor de TEWL

5.7.4.2 Formulaciones con base de Durotack

En las Tablas 5.7.4.2.1 a 5.7.4.2.12 se presentan los valores individuales de los parámetros característicos de permeación del alprazolam (Flujo ($\mu\text{g}/\text{h}$), Q obs a las 44 h, r (Coef.correlación) y concentración predicha en estado de equilibrio estacionario C_{ee} (ng/ml)) para un SAT de unos 30 cm² a partir de cada formulación ensayada.

Tabla 5.7.4.2.1- Valores individuales de los parámetros de permeación transdérmica del alprazolam obtenido con la formulación 306. Se acompaña del valor medio y la desviación estándar (SD) correspondientes.

<i>Formulación 306</i>								
Célula	C1	C2	C3	C4	C5	C6	Promedio	SD
Flujo ($\mu\text{g}/\text{h}\cdot\text{cm}^2$)	1.04	1.38	1.33	0.63	0.68	1.02	1.01	0.31
T.latencia (h)	1.08	1.23	1.75	1.47	1.01	2.63	1.53	0.61
Q obs μg (44h)	115.94	154.09	148.96	69.12	73.42	113.59	112.52	36.0
r (coef.corr)	0.999	0.999	0.997	0.998	0.994	0.994	0.997	0.002
C _{ee} (ng/ml)	9.25	12.35	11.91	5.61	6.07	9.10	9.04	2.82



Tabla 5.7.4.2.2.- Valores individuales de los parámetros de permeación transdérmica del alprazolam obtenido con la formulación 308. Se acompaña del valor medio y la desviación estándar (SD) correspondientes.

<i>Formulación 308</i>								
Célula	C1	C2	C3	C4	C5*	C6*	Promedio	SD
Flujo ($\mu\text{g}/\text{h}\cdot\text{cm}^2$)	0.37	0.58	0.70	0.63			0.57	0.14
T.latencia (h)	2.70	0.59	4.61	2.64			2.64	1.64
Q obs μg (45h)	41.21	65.99	77.07	70.93			63.80	15.73
r (coef.corr)	0.994	1.000	0.985	0.994			0.993	0.01
Cee (ng/ml)	3.30	5.14	6.22	5.62			5.07	1.26

*Célula eliminada de acuerdo con el valor de TEWL

Tabla 5.7.4.2.3- Valores individuales de los parámetros de permeación transdérmica del alprazolam obtenido con la formulación 309. Se acompaña del valor medio y la desviación estándar (SD) correspondientes.

<i>Formulación 309</i>								
Célula	C1	C2	C3	C4	C5*	C6*	Promedio	SD
Flujo ($\mu\text{g}/\text{h}\cdot\text{cm}^2$)	1.36	1.11	1.09	1.30			1.21	0.14
T.latencia (h)	3.42	2.89	2.47	3.57			3.09	0.51
Q obs μg (45h)	150.42	123.77	123.20	145.43			135.70	14.26
r (coef.corr)	0.991	0.993	0.995	0.990			0.992	0.002
Cee (ng/ml)	12.15	9.92	9.77	11.59			10.85	1.19

*Célula eliminada de acuerdo con el valor de TEWL



Tabla 5.7.4.2.4 - Valores individuales de los parámetros de permeación transdérmica del alprazolam obtenido con la formulación 505. Se acompaña del valor medio y la desviación estándar (SD) correspondientes.

<i>Formulación 505</i>								
Célula	C1	C2	C3	C4	C5*	C6*	Promedio	SD
Flujo ($\mu\text{g}/\text{h}\cdot\text{cm}^2$)	0.28	0.21	0.45	0.19			0.28	0.12
T.latencia (h)	1.30	0.65	0.66	0.13			0.68	0.48
Q obs μg (42h)	29.13	20.81	45.65	18.95			28.64	12.18
r (coef.corr)	0.998	0.995	0.998	0.979			0.99	0.01
Cee (ng/ml)	2.54	1.83	3.98	1.67			2.51	1.05

*Célula eliminada de acuerdo con el valor de TEWL

Tabla 5.7.4.2.5- Valores individuales de los parámetros de permeación transdérmica del alprazolam obtenido con la formulación 506. Se acompaña del valor medio y la desviación estándar (SD) correspondientes.

<i>Formulación 506</i>								
Célula	C1	C2	C3	C4	C5	C6	Promedio	SD
Flujo ($\mu\text{g}/\text{h}\cdot\text{cm}^2$)	0.28	0.25	0.20	0.21	0.21	0.20	0.23	0.03
T.latencia (h)	1.77	1.37	1.46	2.19	1.92	3.82	2.09	0.90
Q obs μg (42h)	29.47	25.91	20.92	21.75	22.07	20.88	23.50	3.47
r (coef.corr)	0.997	0.998	0.997	0.996	0.996	0.978	0.99	0.01
Cee (ng/ml)	2.52	2.23	1.83	1.84	1.88	1.75	2.01	0.30



Tabla 5.7.4.2.6 - Valores individuales de los parámetros de permeación transdérmica del alprazolam obtenido con la formulación 507. Se acompaña del valor medio y la desviación estándar (SD) correspondientes.

<i>Formulación 507</i>								
Célula	C1	C2	C3	C4	C5*	C6*	Promedio	SD
Flujo ($\mu\text{g}/\text{h}\cdot\text{cm}^2$)	0.26	0.22	0.34	0.30			0.25	0.05
T.latencia (h)	-0.59	2.53	1.77	1.10			1.20	1.33
Q obs μg (43h)	26.60	21.99	0.00	31.95			26.85	4.98
r (coef.corr)	0.983	0.993	0.990	0.998			0.99	0.01
Cee (ng/ml)	2.32	1.93	3.07	2.70			2.51	0.49

*Célula eliminada de acuerdo con el valor de TEWL

Tabla 5.7.4.2.7- Valores individuales de los parámetros de permeación transdérmica del alprazolam obtenido con la formulación 509. Se acompaña del valor medio y la desviación estándar (SD) correspondientes.

<i>Formulación 509</i>								
Célula	C1	C2	C3	C4	C5	C6	Promedio	SD
Flujo ($\mu\text{g}/\text{h}\cdot\text{cm}^2$)	0.35	0.17	0.34	0.27	0.40	0.42	0.33	0.09
T.latencia (h)	2.97	0.52	4.25	2.01	3.47	1.17	2.40	1.42
Q obs μg (43h)	38.69	19.26	37.49	29.34	42.04	44.35	35.20	9.34
r (coef.corr)	0.989	0.998	0.976	0.993	0.979	0.987	0.99	0.01
Cee (ng/ml)	3.16	1.55	3.01	2.43	3.55	3.77	2.91	0.81



Tabla 5.7.4.2.8- Valores individuales de los parámetros de permeación transdérmica del alprazolam obtenido con la formulación 512. Se acompaña del valor medio y la desviación estándar (SD) correspondientes.

<i>Formulación 512</i>								
Célula	C1	C2	C3	C4	C5	C6	Promedio	SD
Flujo ($\mu\text{g}/\text{h}\cdot\text{cm}^2$)	1.18	1.45	0.64	1.63	1.32	1.63	1.31	0.37
T.latencia (h)	0.59	-0.14	-2.13	-2.07	1.82	-0.44	-0.40	1.53
Q obs μg (43h)	124.57	152.79	67.35	166.75	139.20	161.99	135.44	36.76
r (coef.corr)	0.997	0.996	0.969	0.949	0.994	0.969	0.98	0.02
Cee (ng/ml)	10.53	12.91	5.71	14.52	11.79	14.52	11.66	3.31

Tabla 5.7.4.2.9 - Valores individuales de los parámetros de permeación transdérmica del alprazolam obtenido con la formulación 518. Se acompaña del valor medio y la desviación estándar (SD) correspondientes.

<i>Formulación 518</i>								
Célula	C1	C2	C3	C4	C5	C6*	Promedio	SD
Flujo ($\mu\text{g}/\text{h}\cdot\text{cm}^2$)	1.45	1.17	1.25	1.40	1.01		1.26	0.18
T.latencia (h)	2.59	-0.59	-0.39	1.37	2.98		1.19	0.82
Q obs μg (40h)	152.49	117.30	123.84	145.98	104.65		128.85	19.98
r (coef.correl)	0.990	0.995	0.995	0.995	0.990		0.99	0.00
Cee (ng/ml)	12.97	10.43	11.16	12.50	9.04		11.22	1.59

*Célula eliminada de acuerdo con el valor de TEWL



Tabla 5.7.4.2.10- Valores individuales de los parámetros de permeación transdérmica del alprazolam obtenido con la formulación 519. Se acompaña del valor medio y la desviación estándar (SD) correspondientes.

<i>Formulación 519</i>								
Célula	C1	C2	C3	C4	C5	C6*	Promedio	SD
Flujo ($\mu\text{g}/\text{h}\cdot\text{cm}^2$)	1.37	1.52	1.31	1.52	1.81		1.51	0.19
T.latencia (h)	2.79	3.26	1.72	1.29	1.82		2.18	3.33
Q obs μg (40h)	138.07	156.57	134.86	151.61	183.69		152.96	19.42
r (coef.corr)	0.992	0.989	0.996	0.998	0.997		0.99	0.00
Cee (ng/ml)	12.20	13.58	11.70	13.54	16.16		13.44	1.73

*Célula eliminada de acuerdo con el valor de TEWL

Tabla 5.7.4.2.11- Valores individuales de los parámetros de permeación transdérmica del alprazolam obtenido con la formulación 603. Se acompaña del valor medio y la desviación estándar (SD) correspondientes.

<i>Formulación 603</i>								
Célula	C1	C2	C3	C4	C5	C6	Promedio	SD
Flujo ($\mu\text{g}/\text{h}\cdot\text{cm}^2$)	1.90	1.41	1.86	1.98	1.65	1.77	1,76	0,21
T.latencia (h)	-0.52	-0.12	0.02	-1.05	-0.82	-0.08	-0.45	0.45
Q obs μg (41h)	154.11	111.41	149.01	163.10	135.45	137.45	141,76	18,11
r ² (coef.correl)	0.999	0.995	1.000	0.980	0.992	0.998	0,99	0,01
Cee (ng/ml)	16.95	12.62	16.63	17.69	14.73	15.77	15,73	1,83

5.8 Estudios de simulación de niveles plasmáticos

Los resultados expuestos en la *Tabla 5.7.4.2.12*, concretan que el prototipo que permite obtener el mayor flujo de alprazolam es el número 603, siendo el valor de flujo de $1.76 \mu\text{g}/\text{h}\cdot\text{cm}^2$.

De acuerdo con lo expuesto en el epígrafe 4.6.9 del capítulo de material y métodos, empleando como constante de velocidad de entrada un flujo igual a $1.76 \mu\text{g}/\text{h}\cdot\text{cm}^2$, asumiendo una duración de entrada de fármaco a la circulación sistémica de 144 horas.

La simulación llevada a cabo, permite obtener un perfil la curva de niveles plasmáticos de alprazolam que se expone en la *Figura 5.8.1*.

Este estudio de simulación pone de manifiesto que la duración de la concentración de fármaco en estado de equilibrio estacionario, es de aproximadamente 130 horas.

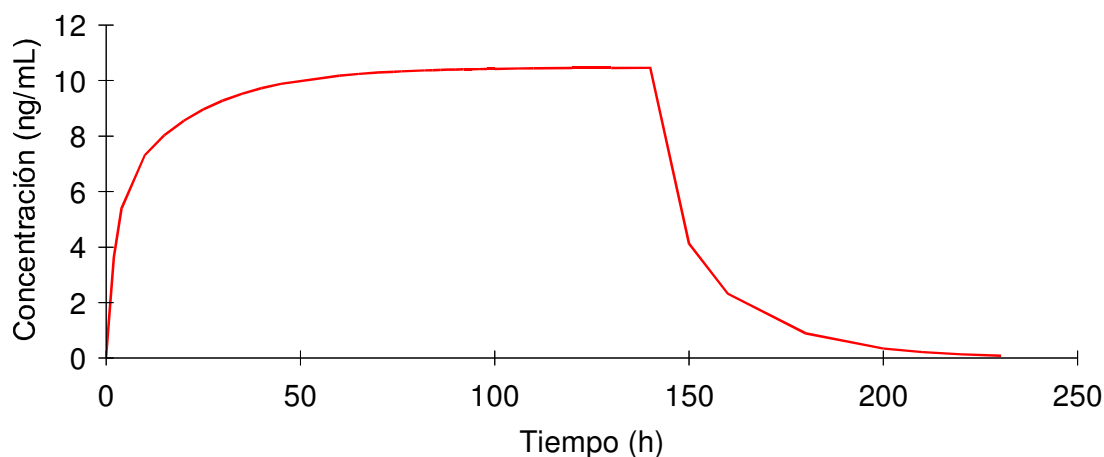


Figura 5.8.1- Perfil de niveles plasmáticos obtenidos tras la simulación de la administración de alprazolam para el prototipo 603.



6. DISCUSIÓN



6.DISCUSIÓN

El alprazolam (DCI) es una molécula del grupo farmacológico de las benzodiazepinas, su denominación química es 8-cloro-1-metil-6-fenil-4H-[1,2,4]triazolo-[4,3-a][1,4] benzodiazepina. El alprazolam es un ansiolítico benzodiazepínico de acción corta, que actúa incrementando la actividad del ácido gamma-aminobutírico (GABA) al facilitar su unión con el receptor Gabaérgico, como consecuencia posee actividad hipnótica, anticonvulsionante, sedante, relajante muscular, amnésica y antidepressiva, estando indicado en el tratamiento de los estados de ansiedad⁽¹⁰¹⁾⁽¹⁰²⁾, asociados o no a episodios de agorafobia⁽¹⁰³⁾⁽¹⁰⁴⁾. Para el tratamiento de este tipo de alteraciones del sistema nervioso central, en la práctica clínica diaria, el alprazolam es un fármaco muy utilizado. El alprazolam se administra⁽¹⁰⁵⁾ por vía oral en forma de comprimidos a dosis diarias comprendidas entre 0.25 a 1.5 mg y su posología está en función de las indicaciones clínicas. Normalmente para el tratamiento de la ansiedad⁽¹⁰⁶⁾⁽¹⁰⁷⁾, que es la patología más frecuente, las dosis administradas estarían comprendidas entre 0.25-0.5 mg tres veces al día.

El objetivo de la presente memoria, ha sido el de investigar la posibilidad de utilizar la vía transdérmica como vía alternativa a la vía oral en la administración del alprazolam. La vía transdérmica posee una serie de ventajas tal como se ha comentado, que en el caso del alprazolam permitirían una pauta terapéutica cómoda por parte del paciente y un máximo rendimiento terapéutico del fármaco. El tratamiento de los resultados experimentales, se basa en la fiabilidad de la metódica analítica empleada para cuantificar el fármaco sometido a estudio en las muestras de trabajo. Mediante esta metódica se ha cuantificado el alprazolam en las muestras de trabajo por cromatografía líquida de alta eficacia (CLAE). La metódica permite obtener cromatogramas con muy buena resolución (Figura 5.1.3.1, pág. 84) y resulta ser adecuadamente exacta, con un error relativo porcentual medio comprendido entre -0.07 y 0.17, precisa, con un coeficiente de variación porcentual (CV%) medio comprendido entre 0.24 y 1.99 y lineal entre el margen de concentraciones comprendido entre 1.2 a 20.0 µg/ml. El límite de detección fue de 0.03 µg/ml y el límite de cuantificación de 0.07 µg/ml. Estos resultados permiten interpolar en todos los casos, las áreas cromatográficas obtenidas con las muestras analíticas, en las rectas de calibrado correspondientes.



El valor del coeficiente de reparto del alprazolam estimado a partir del coeficiente de distribución, resultó ser de $\log P = 2.15$. Este valor es muy similar al obtenido por Carelli et al.⁽¹⁰⁸⁾ que obtuvieron un valor de $\log P = 2.12$ utilizando octanol/suero fisiológico. Este valor se sitúa dentro del margen considerado para fármacos con potencial permeación a través de la piel⁽⁰⁸⁹⁾⁽¹⁰⁹⁾⁽⁰⁸⁷⁾.

En un primer estadio se procedió a obtener información acerca de la capacidad intrínseca del alprazolam para permear a través de la piel. Se utilizó una solución saturada de fármaco, empleando como solvente una solución amortiguadora de fosfatos pH 7.4 que se situó en el compartimento dador de la célula de Franz, en estas condiciones el alprazolam se halla en su máxima actividad termodinámica, dado que el pKa del alprazolam es de 2.39, es decir al pH del medio (pH 7.4) el fármaco se halla 100% en forma no ionizada. Las condiciones de trabajo comentadas son las más favorables para obtener información acerca de la capacidad intrínseca del fármaco para permear a través de la piel.

En el estudio de permeación transdérmica intrínseca de alprazolam el ajustado de la ecuación de Okamoto, ecuación 4.21 pág. 61 del capítulo de Material y Métodos a los resultados experimentales, permite estimar los valores de los parámetros funcionales P_1 y P_2 . Los resultados del estudio concretan un valor de P_2 (0.330 h) muy superior al valor de P_1 (0.0058 cm) tal como se expone en la Tabla 5.4.2 pág. 94. Estos resultados permiten obtener una constante de permeabilidad con un valor medio de $K_p = 675.1 \cdot 10^6 \pm 254.9 \cdot 10^6 \text{ cm/h}^{-1}$ valor similar al obtenido mediante la ecuación de Potts & Guy de $872 \pm 30 \text{ cm} \cdot \text{h}^{-1}$ ⁽¹¹⁰⁾ y un valor medio de flujo de $J = 0.054 \pm 0.019 \mu\text{g/h cm}^2$.

Aunque el periodo de latencia, en valor absoluto, que presenta el alprazolam es corto, $T_l = 1.61 \text{ h}$ (Tabla 5.4.2, pág. 94), el flujo obtenido permite permear a través de la estructura cutánea un porcentaje de fármaco muy bajo respecto al situado sobre la piel en el compartimento dador concretamente de un 0.08%. De acuerdo con el valor de flujo experimental obtenido y por aplicación de la ecuación 4.30 pág. 64 del capítulo de Material y Métodos, considerando el aclaramiento plasmático del alprazolam de $0.8 \text{ ml}/(\text{min})\text{Kg}$ ⁽¹¹¹⁾⁽¹¹²⁾, para un parche de unos 30 cm^2 se predice una concentración plasmática en estado de equilibrio estacionario de $0.49 \pm 0.17 \text{ ng/ml}$. Este valor está muy alejado del margen terapéutico del alprazolam, concretado en unas concentraciones terapéuticas en estado de equilibrio estacionario comprendidas entre $5 - 20 \text{ ng/ml}$ ⁽⁰⁶⁹⁾⁽¹¹³⁾⁽⁰⁷¹⁾. Estos resultados ponen de manifiesto que el alprazolam para su administración



transdérmica debe formularse en parches que contengan en su composición promotores de la absorción⁽¹¹⁴⁾⁽¹¹⁵⁾ los cuales permitan aumentar el valor del flujo transdérmico un mínimo de 10 a 12 veces del que presenta el fármaco cuando se formula en solución libre.

De los trabajos publicados y de acuerdo con los resultados obtenidos en el estudio de permeación intrínseca del alprazolam a través de la piel se seleccionaron las sustancias con acción promotora descritas en la Tabla 4.6.1.2 pág. 67 del capítulo de Material y Métodos.

Se emplearon para la elaboración de los prototipos transdérmicos, dos bases poliméricas comerciales ampliamente utilizadas y que han demostrado ser adecuadas para la fabricación de estas formas farmacéuticas: Dimetil aminoetil metacrilato⁽¹¹⁶⁾⁽¹¹⁷⁾ (Eudragit E -100) y distintos tipos de bases de acrilato y acrilato vinil acetato⁽¹¹⁸⁾⁽¹¹⁹⁾⁽¹²⁰⁾⁽¹²¹⁾ (Durotack), tal como se expone en la Tabla 4.6.1.1 pág. 66 del capítulo de Material y Métodos.

Con los dos componentes activos, fármaco y promotores, se han formulado en los soportes poliméricos descritos los correspondientes prototipos a escala de laboratorio, concretamente se han formulado siete prototipos de liberación transdérmica (SAT) con base Eudragit E-100 y once prototipos con base Durotack.

El porcentaje de alprazolam incorporado en cada prototipo dependía de la capacidad de la misma base para soportar el contenido final en sólidos y mantener así la integridad estructural del prototipo elaborado. Independientemente este porcentaje de alprazolam incorporado asegura un gradiente de concentración máximo y actúa como reservorio en la superficie de la piel durante todo el tiempo de aplicación del parche transdérmico. Todos los prototipos elaborados son de tipo matricial a fin de que sea el estrato corneo el que module el paso del fármaco a través de la piel y poder tener información directa del efecto de los promotores de absorción en el incremento del flujo transdérmico del alprazolam, dado que el estudio de la permeación intrínseca del fármaco puso de manifiesto que el factor que más influye en la permeación transdérmica es la difusión del principio activo a través de la piel.

Cabe resaltar, referente a la metodología para la elaboración de los prototipos⁽¹²²⁾⁽¹²³⁾⁽¹²⁴⁾, expuesta en el apartado 4.6.3 pág. 68 del capítulo de Material y Métodos, que todos los prototipos elaborados con base Eudragit el alprazolam se halla disperso en el seno de la formulación y los prototipos elaborados con base Durotack, en función de la cantidad de alprazolam incorporado en la base acrílica seleccionada, se



obtienen prototipos con el fármaco en dispersión y otros en solución. Las composiciones porcentuales de los diferentes prototipos elaborados están detalladas en las Tablas 4.6.5.1 a 4.6.5.2, pág. 70 a la pág. 73.

Se determinaron los parámetros farmacotécnicos *in vitro* para cada prototipo, estos parámetros, fuerza de adhesión y fuerza de desplazamiento lateral, están relacionados con la adhesividad en la superficie de la piel, de acuerdo con la metodología expuesta⁽⁰⁹⁶⁾. En general tanto la fuerza de adhesión como la fuerza de desplazamiento lateral, fue superior para los prototipos elaborados con base Durotack (950-1800g) y (33-950s) que los preparados con base Eudragit (800-1500g) y (8.1-300s), Figuras 5.5.1 y 5.5.2, pág. 95 y 96, cabe resaltar que los prototipos elaborados con base Eudragit perdían la adhesividad en el transcurso del tiempo. Estos resultados de los parámetros farmacotécnicos son importantes para la elección de la base acrílica o combinaciones de las mismas durante el desarrollo de las formulaciones, a fin de seleccionar el prototipo más operativo para una futura aplicación del mismo sobre la piel en el tratamiento de alteraciones patológicas susceptibles de ser tratadas con alprazolam. Estos resultados son del mismo orden que parches comercializados como Estraderm[®] (800 g y 55s) y Nitroderm[®] (910g y 41s) pág. 95.

Previo a los estudios de permeación transdérmica del alprazolam a partir de los prototipos sometidos a ensayo se llevo a cabo un estudio de velocidad de liberación del fármaco contenido en cada una de las formulaciones elaboradas. Este estudio tiene por objetivo obtener información acerca de la capacidad de liberar el fármaco por parte de los prototipos, proceso previo a situar el principio activo sobre la piel en condiciones de penetrar a través de la misma.

De acuerdo con los resultados obtenidos, los prototipos elaborados con base Eudragit a las cuatro horas de iniciada la experiencia liberan la totalidad del fármaco que contienen Tabla 5.6.4.3 pág. 119. Respecto a los parámetros amodelísticos estudiados, para la eficiencia de liberación, el prototipo n° 65 presenta diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) en relación con el resto de prototipos excepto con el prototipo n° 129 Tabla 5.6.5.1.1 pág. 120. No obstante en todos los casos el valor de eficiencia de liberación es del mismo orden y comprendido entre 86.97% (prototipo n° 65) y 72.65% (prototipo n° 116). Para el tiempo medio de disolución (MDT) del alprazolam en los prototipos elaborados con base Eudragit, el prototipo n° 116, presenta diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) con el resto de prototipos elaborados, Tabla 5.6.5.1.1 pág. 120, sin embargo como en el caso de la eficiencia de liberación, en valor



absoluto, los tiempos medios de disolución son del mismo orden y comprendidos entre 0.78 h (prototipo n° 129) y 1.46 h (prototipo n° 116). Estos resultados permiten concluir que los promotores de absorción presentes en las formulaciones de alprazolam elaboradas con base Eudragit no son un factor limitativo de la liberación del fármaco. Estas formulaciones liberan la totalidad de fármaco en el transcurso del ensayo desarrollándose este proceso con rapidez a juzgar por los valores del tiempo medio de disolución (MDT).

El ajustado de los modelos de velocidad de liberación de Higuchi, Orden uno y Orden cero a los resultados experimentales, en el caso de los prototipos elaborados con base Eudragit, concretan que el modelo que estadísticamente se ajusta mejor es el de orden uno, a juzgar por el valor de AIC obtenido Tabla 5.6.3.1 pág.116. El hecho de que el modelo de orden uno sea el que posee un mejor ajustado, permite deducir que la liberación de fármaco a partir de los prototipos elaborados con base Eudragit se lleva a cabo mediante un proceso de difusión pasiva.

Los estudios de velocidad de liberación del alprazolam formulados con base Durotack, presentan resultados menos uniformes que los obtenidos con base Eudragit, tal como puede observarse en la Tabla 6.1.

El porcentaje de fármaco liberado durante el tiempo en que dura el estudio 30 horas, muestra valores muy dispares comprendidos entre el 36% (prototipo n° 509) y el 119% (prototipo n° 512) del valor nominal.

El prototipo n° 306 presenta diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) respecto a la fracción de dosis liberada en los demás prototipos excepto los prototipos n° 308 y 603. Análogos resultados se obtienen en el estudio estadístico realizado con los valores de tiempo medio de disolución (MDT) y eficiencia de la liberación, dado que el resultado del estudio estadístico muestra diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) con el prototipo n° 308, Tablas 5.6.5.1.2 pág. 121.

Durante el tiempo que dura la experiencia, los prototipos n° 505, 506, 507 y 509 no llegan a liberar el 90% del fármaco que contienen, estos prototipos están formulados con una carga de fármaco superior al resto de prototipos ensayados, 10% en los prototipos n° 505 y 506 y 20% en los prototipos n° 507 y 509, estas formulaciones proveen una menor velocidad de liberación para el fármaco que contienen, este hecho puede ser debido a que la velocidad de liberación sea mayor en aquellas formulaciones en las cuales el fármaco se halla disuelto. Este hecho también se presenta en el prototipo



n° 603 aunque en este caso puede ser debido a la presencia en la formulación de dos tipos de bases acrílicas de Durotack.

El hecho de que el prototipo n° 509 posee el menor porcentaje de liberación de fármaco, se justifica porque también presenta uno de los mayores tiempos medios de disolución 11.77 horas Tabla 5.6.4.4 pág. 119.

El proceso de velocidad de liberación de alprazolam, en los prototipos elaborados con Durotack, a diferencia de los elaborados con Eudragit se lleva a cabo mayoritariamente de acuerdo un modelo de liberación de Orden uno o de acuerdo con la ecuación de Higuchi. Teniendo en cuenta el valor de AIC Tabla 5.6.3.2 pág. 117, el proceso de velocidad de liberación del alprazolam a partir de los prototipos 509, 505, 506, 507, 512 y 518 se explicaría de acuerdo con la ecuación de Higuchi y el correspondiente a los prototipos 306, 308, 309, 519 y 603 el proceso se desarrollaría de acuerdo con un modelo de orden uno, no obstante en los prototipos 519 y 603 se observan valores de AIC muy similares en ambos modelos, orden uno y Higuchi y su coeficiente de variación, representativo de la bondad del ajustado es mejor en el modelo de Higuchi. Estos resultados en los ajustados de los modelos de velocidad de liberación obtenidos pueden explicarse por el tipo de base acrílica utilizada, así encontramos el Eudragit E-100 y Durotack 87-2353 que se consideran “soft monomers” este tipo de base acrílica presenta como características principales valores de temperaturas de transición vítrea bajas, $T_g < -20^\circ\text{C}$ que influyen en las propiedades de adhesividad y pringosidad del polímero⁽⁰⁷³⁾; los prototipos desarrollados con este tipo de base acrílica han ajustado a modelos de orden uno y mientras que los prototipos realizados con Durotack[®] 87-2051 y 87-5054 que se consideran “hard monomers” y presentan como características un nivel superior de enlaces covalentes o “crosslink” entre monómeros, mayor peso molecular y elevados valores de $T_g > 80^\circ\text{C}$ y producen parches más estructurados y cohesionados⁽⁰⁷⁴⁾, han ajustado mayoritariamente a modelo de Higuchi.

No obstante, dada la similitud de los valores de AIC en todos los casos y las bases fisicoquímicas que sustentan la función de Higuchi, puede deducirse que la liberación del alprazolam a partir de los prototipos elaborados con Durotack también se realiza por un proceso de difusión pasiva.

El estudio estadístico global ($p < 0.05$) respecto al porcentaje de fármaco liberado a las 2, 4 y 6 horas entre los prototipos elaborados con base Eudragit y base Durotack Tabla 5.6.5.2.1 pág. 121, pone de manifiesto que a todos los tiempos considerados, se libera un porcentaje mayor de alprazolam con los prototipos con base Eudragit respecto que a



los de base Durotack, este hecho puede ser debido a la elevada proporción de alcoholes de cadena larga que actúan como cosolvente del alprazolam incrementando así su solubilidad.

En general considerando valores absolutos, los parámetros representativos de la velocidad de liberación del alprazolam (Eficiencia y MDT) a partir de los prototipos elaborados con base Eudragit, presentan valores muy similares Tabla 6.1. Por otra parte el porcentaje de fármaco liberado (fd%), transcurridas 4 horas de iniciada la experiencia, en todos los prototipos se libera prácticamente el 100% de la cantidad de fármaco que contienen Tabla 6.1. Sin embargo, los estudios de permeación transdérmica ponen de manifiesto que se presentan diferencias en los valores de los parámetros que proveen información acerca de la capacidad del alprazolam en permear a través de la piel, Flujo y Tiempo de latencia. Los prototipos que proveen un mayor flujo para el fármaco son los prototipos n° 65 y el n° 120, con valores de $0.68 \mu\text{g/h cm}^2$ y $0.67 \mu\text{g/h cm}^2$ respectivamente. Este hecho puede ser debido a la presencia en las formulaciones de unas elevadas concentraciones de dodecanol (40%) y 1 decil alcohol (20%). Estas sustancias pertenecen a la familia de los promotores de la absorción de alcoholes de cadena larga (C_6 - C_{12}) los cuales actúan interaccionando con los lípidos del estrato corneo desestructurándolos reversiblemente. Además estas sustancias tienen efecto solubilizante de estructuras lipídicas que se traduce en un incremento de la plasticidad de la piel y como consecuencia facilitan el paso de fármaco a través de la estructura cutánea⁽⁰⁰³⁾⁽⁰⁵⁷⁾.

Los otros prototipos n° 114, 116, 117, 129 y 141 presentan unos menores valores de flujo ($0.28 \mu\text{g/h cm}^2$, $0.26 \mu\text{g/h cm}^2$, $0.28 \mu\text{g/h cm}^2$, $0.13 \mu\text{g/h cm}^2$ y $0.47 \mu\text{g/h cm}^2$) Tabla 6.1. Estos resultados permiten concluir que son necesarias concentraciones bastante elevadas de estos dos promotores dodecanol y 1 decil alcohol para tener una acción promotora significativa para el alprazolam. También se pone de manifiesto que a igualdad de concentración el penetrante 1 decil alcohol es más eficaz. En cualquier caso sólo los flujos que generan los prototipos n° 65 y n° 120, permitirían alcanzar concentraciones plasmáticas terapéuticas de alprazolam en estado de equilibrio estacionario (6.0 ng/ml). Sin embargo dado que el margen terapéutico del alprazolam está comprendido entre 5-20 ng/ml, en la práctica con estos prototipos, es problemático que se llegara a obtener un buen rendimiento terapéutico tras la aplicación de estos parches al organismo humano.



De los prototipos elaborados con Durotack los mayores flujos transdérmicos de alprazolam se alcanzan con los prototipos nº 512, 518, 519 y 603 Tabla 6.2 comprendidos entre $1.26 \mu\text{g/h cm}^2$ y $1.76 \mu\text{g/h cm}^2$. También estos prototipos presentan los mayores valores de eficiencia de liberación. Cabe destacar que el prototipo que presenta el mayor flujo, nº 603 también posee prácticamente el menor valor de tiempo medio de disolución (MDT), hecho que es congruente con el alto valor de flujo obtenido. Es de resaltar que los prototipos nº 505 y 506 con un 10% de alprazolam y los nº 507 y 509 con un 20% de alprazolam a pesar de estar formulados con más carga de fármaco que los prototipos nº 512, 518, 519 y 603 con un 5% alprazolam proveen un valor de flujo mucho menor, esto sugiere que en todos ellos el grado de saturación alcanzado no es un factor limitante de la permeación. Estos resultados permiten concluir que la combinación de promotores con los que se han formulado estos últimos prototipos es la más favorable para aumentar el paso de fármaco a través de la piel. Este hecho seguramente es debido a la acción sinérgica⁽¹²⁵⁾⁽¹²⁶⁾ y aditiva establecida entre los promotores, en concreto un aumento del porcentaje de los promotores, 1 decilacohol del 5-7% y dietanol amida del 3-5% respecto del prototipo nº 519 y una combinación de dos bases poliméricas Durotack 2051 y Durotack 2054 ha resultado ser la formulación (prototipo nº 603) óptima y de elección tanto a nivel de parámetros farmacotécnicos obtenidos como en referencia al valor de flujo obtenido $1.76 \mu\text{g/h cm}^2$. Este flujo obtenido representa un incremento de unas 33 veces el valor del flujo intrínseco del fármaco $0.054 \mu\text{g/h cm}^2$ Tabla 5.4.2 pág.94. El prototipo nº 603 puede considerarse como el potencialmente más operativo desde un punto de vista terapéutico. Por una parte presenta un periodo de latencia prácticamente nulo $T_l = -0.45$ y el valor de flujo más elevado $1.76 \mu\text{g/h cm}^2$ Tabla 6.2.

Este flujo permite proveer concentraciones plasmáticas terapéuticas de fármaco de 15.7 ng/ml. Dado que el margen terapéutico del alprazolam está comprendido entre 5 ng/ml – 20 ng/ml, es de esperar que la administración de este prototipo al organismo humano permita obtener una buena respuesta terapéutica en el tratamiento de las patologías susceptibles de administrarse alprazolam.

De hecho tomando como valores las constantes farmacocinéticas del alprazolam⁽¹⁰⁰⁾ y por aplicación directa de la ecuación que rige el tránsito del fármaco a través del organismo tras una infusión intravenosa, sustituyendo el valor de la constante de velocidad de infusión (K_0) por el valor del flujo experimental obtenido con el prototipo nº 603 se ha procedido a la simulación del perfil de la curva de niveles plasmáticos que



se obtendría. La curva de niveles plasmáticos prevista, pone de manifiesto que tras la aplicación al organismo del prototipo nº 603, se mantendrían concentraciones terapéuticas de alprazolam alrededor de 10-15 ng/ml durante 144 horas.

Tabla 6.1- Valores comparativos de velocidad de liberación y de permeación transdérmica del alprazolam a partir de los prototipos elaborados con base acrílica Eudragit.

Parámetros	Velocidad de liberación 4 h						
	Prototipos						
	65	114	116	117	120	129	141
Eficiencia %	86.97±0.1	74.48±1.41	72.65±9.71	74.81±3.94	74.68±3.05	80.53±0.74	75.34±0.88
MDT (h)	0.8±0.04	1.02±0.06	1.46±0.13	1.01±0.16	1.01±0.12	0.78±0.03	0.99±0.04
FD%	110.9±4.3	105.1±10.5	97.2±7.7	103.3±4.9	104.9±3.8	108.8±12.3	107.9±1.5

Estudio de permeación transdérmica							
Flujo (µg/h.cm ²)	0.68±0.29	0.28±0.06	0.26±0.02	0.28±0.12	0.67±0.24	0.13±0.09	0.47±0.15
Tlatencia (h)	9.20±2.06	0.75±2.84	1.87±1.17	1.52±1.74	5.59±0.42	5.62±0.42	6.11±3.33
Cee (ng/ml)	6.05±2.55	2.51±0.55	2.31±0.21	2.53±1.11	6.00±2.11	1.17±0.77	4.21±1.29



Tabla 6.2- Valores comparativos de velocidad de liberación y de permeación transdérmica del alprazolam a partir de los prototipos elaborados con base acrílica Durotack.

Parámetros	Velocidad de liberación 30 h										
	Prototipos										
	306	308	309	505	506	507	509	512	518	519	603
Eficiencia %	67.74±0.08	77.83±0.83	81.24±0.15	*	*	*	*	55.06±1.48	74.03±0.42	85.23±0.73	84.69±0.22
MDT (h)	7.34±7314	6.66±8.08	5.87±2.70	*	*	*	*	10.58±1.48	11.03±0.42	4.61±0.73	5.26±0.22
FD%	90.40±0.1	94.6±0.5	109.4±3.3	72.5±6.7	66.5±0.6	55.5±0.8	36.0±0.2	119.0±0.4	107.5±4.1	108.1±2.10	86.40±3.80

Estudio de permeación transdérmica											
Flujo (µg/h.cm ²)	1.01±0.31	0.57±0.14	1.21±0.14	0.28±0.12	0.23±0.03	0.25±0.05	0.33±0.09	1.31±0.37	1.26±0.18	1.51±0.19	1.76±0.21
Tlatencia (h)	1.53±0.61	2.64±1.64	3.09±0.51	0.68±0.48	2.09±0.90	1.20±1.33	2.40±1.42	-0.40±1.53	1.19±0.82	2.18±3.33	-0.45±0.45
Cee (ng/ml)	9.04±2.82	5.07±1.26	10.85±1.19	2.51±1.05	2.01±0.30	2.51±0.49	2.91±0.81	11.66±3.31	11.22±1.59	13.44±1.73	15.73±1.83

* No se consideran por no alcanzar aproximadamente el 90% de la dosis liberada a las 30 horas



7. CONCLUSIÓN



7.CONCLUSIONES

- 7.1 La metodología analítica empleada (CLAE) para cuantificar el alprazolam en las muestras de trabajo, ha resultado ser exacta con un error relativo porcentual comprendido entre -0.07 y 0.17 ; un coeficiente de variación porcentual comprendido entre 0.24 y 1.99 . La metodología es lineal entre un margen de concentraciones comprendido entre 1.2 y $20 \mu\text{g/ml}$. El límite de detección es de $0.03 \mu\text{g/ml}$ y de cuantificación $0.07 \mu\text{g/ml}$.
- 7.2 La permeación intrínseca del alprazolam a través de la piel es baja, 0.08% . El valor de flujo obtenido es de $0.054 \mu\text{g/h cm}^2$.
- 7.3 Si se considera el valor del aclaramiento plasmático del alprazolam 0.8 ml/min.kg y un prototipo de parche de 30 cm^2 ; el flujo transdérmico obtenido permitiría obtener concentraciones plasmáticas de fármaco en estado de equilibrio estacionario de 0.49 ng/ml .
- 7.4 Dado que las concentraciones terapéuticas en estado de equilibrio estacionario están comprendidas entre $5\text{-}20 \text{ ng/ml}$, el flujo transdérmico intrínseco de alprazolam no permite desarrollar un parche para su utilización clínica.
- 7.5 Se emplearon promotores de absorción que permiten aumentar la difusión del fármaco a través de la estructura anatómica de la piel.
- 7.6 Se elaboraron prototipos de liberación transdérmica (SAT) de tipo matricial con base polimérica; dimetil aminoetil metacrilato (Eudragit E100) y acrilato vinil acetato (Durotack), a escala de laboratorio.
- 7.7 Los parámetros farmacotécnicos; fuerza de adhesión y fuerza de desplazamiento lateral, fueron superiores en los prototipos elaborados con Durotack.
- 7.8 En los estudios de velocidad de liberación para todos los prototipos elaborados con Eudragit se presentan valores de eficiencia de liberación (EF%) del mismo



- orden, comprendidos entre 86.97 % y 72.6 %, así como los correspondientes al tiempo medio de residencia (MDT), comprendidos entre 0.78h y 1.46h.
- 7.9 El proceso de velocidad de liberación del alprazolam a partir de los prototipos elaborados con base Eudragit; se lleva a cabo de acuerdo con un proceso de primer orden y en todos los casos se libera más del 90 % del fármaco que contiene.
- 7.10 En los estudios de velocidad de liberación de los prototipos elaborados con base Durotack, el porcentaje de fármaco liberado no es uniforme, con valores comprendidos entre el 36 % y 119 %. Por este motivo sólo se ha estimado los valores para la eficiencia de liberación (EF%) y el tiempo medio de residencia (MDT) para los prototipos que liberan más del 90% de fármaco, hallando valores comprendidos entre el 55.06 % y 85.23 %; y 4.61 h y 10.58 h respectivamente.
- 7.11 .11 Mayoritariamente, el proceso de velocidad de liberación del alprazolam a partir de los prototipos elaborados con base Durotack se desarrolla de acuerdo con la función de Higuchi.
- 7.12 El mayor flujo transdérmico obtenido con los prototipos elaborados con base Eudragit presenta valores de $0.68 \mu\text{g/h cm}^2$ y $0.67 \mu\text{g/h cm}^2$. Estos flujos permitirían alcanzar concentraciones de alprazolam, en un parche de unos 30 cm^2 de 6 ng/ml situándose en el límite terapéutico.
- 7.13 Con los prototipos elaborados con base Durotack, los flujos transdérmicos obtenidos están comprendidos entre $0.23 \mu\text{g/h cm}^2$ y $1.76 \mu\text{g/h cm}^2$ más altos que los obtenidos con la base acrílica Eudragit.
- 7.14 El prototipo nº 603, con una combinación de las bases poliméricas Durotack 2051 y Durotack 2054, formulado el alprazolam al 5% en presencia de los promotores de absorción, azona, transcutool, 1 decilalcohol, dietanolamina y



laurilglicerol es el que provee el flujo transdérmico más alto para el alprazolam; $1.76 \mu\text{g}/\text{h cm}^2$.

- 7.15 Considerando el prototipo nº 603 de 30 cm^2 , a partir del flujo transdérmico obtenido ($1.76 \mu\text{g}/\text{h cm}^2$); permite predecir concentraciones plasmáticas de alprazolam en estado de equilibrio estacionario de 15.7 ng/ml .
- 7.16 El prototipo con base acrílica Durotack, puede considerarse el de elección ya que presenta un periodo de latencia prácticamente nulo ($T_l = -0.45\text{h}$) y permite predecir, de acuerdo con el valor del flujo transdérmico obtenido, concentraciones plasmáticas de alprazolam terapéuticas en estado de equilibrio estacionario.



8. BIBLIOGRAFÍA



8.BIBLIOGRAFÍA

En este capítulo se incluye la lista de la bibliografía utilizada. Se ha clasificado por orden de aparición y siguiendo en lo posible la quinta edición del 1997 de los requisitos de uniformidad del comité internacional de editores de revistas médicas.

001-Información Terapéutica Sistema Nacional de Salud Vol. 26-2002

002-Rev. Esp. Salud Pública; 78: 379-387 N.º 3 - Mayo-Junio 2004

003-Barry BW. Dermatological Formulations, Percutaneous Absorption. Drug Pharm.Sci 18. New York, Marcel Dekker 1983.

004-Ritschel WA, Hussain AS. The Principles of Permeation of Substances across the Skin. Methods Find Exp Clin Pharmacol. 1988; 10(1):39-56.

005-Diez I. Aportación a la absorción Percutanea de una serie de Dihidropiridinas. Tesis Doctoral 1992 .Universidad de Barcelona.

006-Calpena A, Blanes C, Doménech J. A comparative study of in vitro Transdermal Absorption of Antiemetics. J Pharm Sci. 1994; 83 (1): 29-33.

007-Cordero JA. Estudios de Permeación transdérmica y actividad tópica de una serie de Antiinflamatorios no Esteroideos. Tesis Doctoral 1999. Universidad de Barcelona.

008-Duran M. Permeación transdérmica d'una serie de benzodiazepines .Tesis Doctoral 2002. Universidad de Barcelona.

009-Boix A. Estudio de la Permeación Transdérmica de Alprazolam. Tesis Doctoral 1998. Universidad de Barcelona.

010-Guy RH, Hadgraft, J. Selection of Drug Candidates for Transdermal Drug Delivery. Development Issues and Research Initiatives. New York. Marcel Dekker 1989.

011-Shaw J. Transdermal Therapeutic Systems in Dermal and Transdermal Absorption. Eds: Brandau & Lippold BH. Stuttgart 1982. 171-187.



012- Ranade V, Hollinger . Drug Delivery Systems. CRC Press, Inc. Boca Raton 1996, 177-208.

013-Kurihara-Bergstrom T, Good WR, Feisulin S, Signur C. Skin Compatibility of Transdermal Drug Delivery Systems. J Controlled Release 1991; 15: 271-278.

014-Hurkmans JF, Boddé HE, Van Driel LM, Van Dorne H, Junginger HE. Skin Irritation Caused by Transdermal Drug Delivery Systems during Long Term (5 Days) Application. Br J Dermatol 1985; 112: 461-467.

015-Meghan F, Wilkosz BS, Robin H, Bogner L, Transdemal Drug Delivery. Part 1 Current Status 2003. www.uspharmacist.com

016-Schenkel L, Muller P, Pethica D. The Therapeutic Value of Transdermal Drug Delivery. Novel Drug Delivery System. 2003.

017-Meidan V, Victor M, Michniack B. Emerging Technologies in Transdermal Therapeutics 2004; 11(4) : 312-316.

018-Naushad M, Khan Ghilzai. New Developments in Insulin Delivery. Drug Develop Indus Pharm 2003; 29 (3): 253-256.

019-Congrong L, Gokhale, Jay S, Ranade V. Recent Strategies and Methods for Improving Insulin Delivery. Drug Development Research 2005; 63 (4): p151-160.

020-Freedberg I Et Al. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine (5th Ed). New York: Mcgraw Hill 1999.1, 3.

021-Wilkes GL, Brown IA, Widnauer RH. The Biomechanical Properties of Skin. Crit. Rev. Bioeng. 1973, 452.

022-Millington PF, Wilkinson R. Skin: Biological Structure and Functions. Cambridge University Press. New York 1983.

023-Wood EJ, Blandon PT. The Human Skin: Studies in Biology Series. Eduard Arnold. London. 1983,164.



024-Lampe MA, Burligame AL, Whitney J, Williams ML, Brown BE, Elias PM. Human Stratum Corneum Lipids. Characterisation and Regional Variations. *J. Lipid Res.* 1983;24: 120.

025-Gradyson S, Elias PM. Isolation and Lipid Biochemical Characterization of Stratum Corneum Membrane Complexes. Indications for the Cutaneous Permeability Barrier. *J. Invest. Dermatol.* 1982, 78,128.

026-Potts, RL. Physical Characterization of the Stratum Corneum: The Relationship of Mechanical and Barrier Properties to Lipid and Protein Structure. *Transdermal Drug Delivery. Development Issues and Research Initiatives.* Hadgraft J, Guy RH, New York, Marcel Dekker 1989.

027-Chien YW. *Transdermal Therapeutic Systems. Controlled Drug Delivery. Fundamentals and Application.* New York and Basel: Marcel Dekker 1988.

028-Sloan JB, Soltani K, Iontophoresis in Dermatology. *J Am Acad. Dermatol.* 1986; 15, 671-684.

029-Higuchi T. Pro Drug, Molecular Structure and Percutaneous Delivery. In *Design of Biopharmaceutical Properties Through Pro Drugs and Analogues.* American Pharmaceutical Association. Washington DC, 1973, 409-421.

030-Potts RO. Stratum Corneum hydration: Experimental Techniques and Interpretation of Results. *J Cosmet Chem* 1986, 37, 19-33.

031-Bucks DA, Maibach HI, Guy RH. Occlusion Doesn't Uniformly Enhance Penetration In Vivo. *Percutaneous Absorption.* New York Marcel Dekker 1989 ,77-93.

032-Flyn GL Mechanism of Percutaneous Absorption from Physicochemical Evidence. In *Percutaneous Absorption.* Marcel Dekker New York 1985.

033-Noonan P, Wester RC. *Cutaneous Metabolism of Xenobiotics.* Ed Marcel Dekker New York, 1989. , 53-75.

034-Kao J . The Influence of Metabolism on Percutaneous Absorption. Bronaugh RL, Maibach HI. *Percutaneous Absorption.* Ed Marcel Dekker New York, 259-282



035-Daniels R. Strategies for Skin Penetration Enhancement. August 2004. www.scf-online.com, www.fda.gov

036- Barry BW. Action of Skin Penetration Enhancers – The Lipid-Protein-Partitioning Theory_ Inter. 1988. J.Cosmet. Sci. 10: 281.

037-Barry BW. Mode of Action of Penetration Enhancers in Human Skin. J Controlled Release 1987; 6: 85-97.

038-Potts RO, Golden GM, Francoeur MI, Mak V, Guy RH. Mechanism and Enhancement of Solute Transport across the Stratum Corneum. J Controlled Release 1991; 15: 249-260.

039-Aungst BJ, Rogers N, Shefter E. Enhancement of Naloxone Penetration Through Human Skin in Vitro using Fatty Acids, Fatty Alcohol, Surfactants, Sulfoxides and Amides. Int J Pharm 1986; 33: 225-234.

040-Kaiho F, Nomura H, Makabe E, Kato Y. Percutaneous Absorption of Indomethacin From Mixtures of Fatty Alcohols And Propylene Glycol Trough Rat Skin. Chem Pharm Bull 1987; 35 (7): 2928-2934.

041-Cooper ER, Merrit EW, Smith R. Effect of Fatty Acids and Alcohol's On the Penetration of Acyclovir Across Human Skin in Vitro. J Pharm Sci 1985; 74(6): 688-689.

042-Sarpotdar PP, Gaskill JI, Giannini R. Effect of Propilenglycol 400 On Penetration of Drugs Through Human Cadaver Skin In Vitro. J Pharm Sci. 1986; 75 (1): 26-28.

043-Aungst BJ, Blake JA, Hussain MA. Contributions of Drug Solubilization, Partitioning, Barrier Disruption and Solvent Permeation to the Enhancement of Skin of various Compounds with Fatty Acids and Amides. Pharm Res 1990; 7(7): 712-718.

044-Goodman R, Barry W. Action of Skin Permeation Enhancers Azone, Oleic Acid and Decylmethyl Sulphoxide. Permeation and DSC Studies. J Pharm Pharmacol 1986: 38 , 71-79.



045-Ogiso T, Iwaki M, Bechako K, Tsutsumi Y. Enhancement of Percutaneous Absorption By Laurocapram. *J Pharm Sci.* 1992; 81 (8): 762-767.

046-Goodman M, Barry B. Differential Scanning Calorimetry (DSC) of Human Stratum Corneum Effect of Azone. *J Pharm Pharmacol* 1985; 37: 80

047-Williams AC, Barry B. Essential Oils as Novel Human Skin Penetration Enhancers. *Int J Pharm* 1989; 57 ,7-9

048-Katayama K, Nagai T. Limonene and Related Compounds as Potential Skin Penetration Promoters. *Drug Dev Ind Pharm* 1994; 20(4): 677-684.

049-Krishnaiah YRS, Chandrasekhan DU, Rama B, Saidan Al. In Vivo Evaluation of Limonene-Based Transdermal Therapeutic System of Nicoradil in Healthy Human VolunTERS. *Skin Pharmacol Physiol* 2005; 15: 263-272

050-Patel DC, Chang Y. Permeation Enhancement With Binary System of Oleic Acid, Oleins, and Oleyl Alcohol With Lower Alcohols. US Patent 4863970 5. 1989.

051-Elyan B, Sidhom M, Plakogiannis FM. Evaluation of the Effect of Different Fatty Acids on the Percutaneous Absorption of Metaproterol Sulfate. *J Pharm Sci.* 1992; 81(1): 101-105.

052-Green PG, Guy RH, Hadgraft J. in Vitro and in Vivo Enhancement of Skin Permeation with Oleic Acid and Lauric Acids. *Int J Pharm* 1988; 48: 103-111.

053-Yamane MA, Williams AC, Barry B. Effects of Terpenes and Oleic Acid As Skin Penetration Enhancers Towards 5-Fluorouracil as Assessed With Time, Permeation, Partitioning and Differential Scanning Calorimetry. *Int J Pharm* 1995; 116: 237-251.

054-Yoneto K, Ghanem A, Higuchi W, Peck K. Mechanistic Studies of the Alkyl 2 Pyrrolidones as Skin Permeation Enhancers. *J Pharm Sci.* 1995; 84 (3): 312-317.

055-Franz T, Lehman PA, Kagy MK. Dimethylsulfoxide. En: Smith EW. Maibach HI. Editors Percutaneous Permeation Enhancers. Boca Raton CRC Press; 1995. , 103-114.



056-Oertel RP. Protein Conformational Changes Induced in Human Stratum Corneum by Organic Sulfoxides: An Infrared Spectroscopic Investigation. *Biopolymers* 1987. 16: 2329-2345.

057-Santus GC, Baker RW. Review of Transdermal Enhancer Patent Literature. *Journal of Controlled Release*. 1993, 25. 1-20.

058-Roberts MS, Anissimov YG, Golsalvez RA. *Mathematical Models in Percutaneous Absorption*. New York, Marcel Dekker 1999. 97: , 3-55.

059-Roberts MS, Walters KA. The Relationship between Structure and Barrier Function of Skin. Roberts RS, Water KA Editors. *Dermal Absorption and Toxicity Assessment*. New York, Marcel Dekker 1998

060-Moore L, Chien YW. *Transdermal Drug Delivery: A Review of Pharmaceutics, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. CRC Critical Reviews In Therapeutic Drug Carrier System 1988, 4: 285-328.

061-Flynn GL, Stewart B. Percutaneous Drug Permeation: Choosing Candidates for Transdermal Development. *Drug Develop. Res.* 1988. 13 , 85-169.

062-Aguilera L, Calvo R. Union a las Proteínas Plasmáticas y acceso de las Benzodiazepinas al Sistema Nervioso Central. Erill S. Castell JV Editores. *Investigación Básica y Medicina Clínica*. Barcelona Monografías Esteve N° 7, 1988 , 5-11

063-Greenblatt DJ, Wright CE, *Clinical Pharmacokinetics of Alprazolam, Therapeutic Implications*. *Clin Pharmacokinetic* 1993; 24(6) 71-453

064-Yokogawa K, Nakashima E, Ishizaki J, Maeda H. Relationships in the Structure Tissue Distribution of Basic Drugs in the Rabbit. *Pharm Res.* 1990; 7 (7) , 691-696

065-Foye W, Lemke T, Williams DA. *Principles of Medical Chemistry* (4th. Ed). Baltimore: Williams & Wilkins 1995

066-Consejo General De Colegios Oficiales Farmacéuticos. *Catálogo de Especialidades Farmacéuticas* 2002. Alprazolam



067-Shader RI, Greenblatt DJ. Use of Benzodiazepines in Anxiety Disorders. N.Engl.J.Med 1993

068-Jonas JM, Cohon MS. A Comparison of The Safety and Efficacy of Alprazolam Versus Others Agents in The Treatment of Anxiety, Panic and Depression. A Review of the Literature J Clin Psychiatry 1993; 54 (10 Supl) , 25-45

069- Hanbook of pharmacokinetics and pharmacodinamics 2002. Pharmacokinetic parameters of important drugs Alprazolam , 481.

070-American Psychiatric Association Manual Diagnóstico y Estadístico de los Transtornos Mentales. Barcelona Masson SA 1988.

071-Greenblatt DJ, Harmatz JS, Ciraulo DA, Shader RI . Alprazolam Pharmacokinetics, Metabolism and Plasma Levels: Clinical Implications J Clin Psychiatry 1993, 54 (10 Supl) 4-14

072-Kroboth PD, Mcauley JW, Smith RB. Alprazolam in the Elderly: Pharmacokinetics and Pharmacodinamics during Multiple Dosing. Pscopharmacology 1990.

073-Venkatraman S, Gale R. Skin adhesives and skin adhesion 1. Transdermal drug Delivery Systems. Biomaterials 1998, 19: 1119-1136.

074-Dimas DA, Dallas PP, Rekkas DM. Effect of several factors on the Mechanical Properties of Pressure Sensitive Adhesives used in Transdermal Terapeutic Systems. AAPS PharmSciTech. 2000; 1 (2): 16.

075-Wick SM. Developing a Drug in Adhesive Design for Transdermal Drug Delivery. Adhesives Age. 1995.

076-Silva C, Raul R. Methylphenidate transdermal system in Attention-Deficit disorder, in children. Drugs 2006; 66(8): 1127-1128



077-Silva R, Muniz R , Pestreich LK et al. Efficacy of two long-acting methylfenidate formulations in children with attention – deficit /hyperactivity disorder in a classroom setting. J Child Adolesc Phychofarmacol 2005 Sep; 15 (4): 637-54

078-Pelham WE, Burrows-Maclean L, Gnagy EM, et al. Transdermal methylfenidate , behavioural and combined treatment for children with ADHD. Exp Clin Psychopharmacol 2005 May; 13 (2): 111-26.

079-Phil T. Discovery could improve Transdermal Drug Delivery. Pharmaceutical and Cosmetic 2005.

080-Transdermal and Transmusosal Therapeutics. New Developments in Drug Delivery. Drug & Market Development 2004.

081- Brown MB, Martin, Jones JP, Akomeah SA. Dermal and Transdermal Drug Delivery Systems: Current and Future projects. Drug Delivery 2006; 13 (3): 175-187

082-Frost and Sullivan. US Emerging Transdermal Drug Delivery 2004.

083-Frost and Sullivan. Rise of Transdermal Drug Delivery Technologies 2003.

084-Frost and Sullivan. Transdermal Drug Delivery: Analysis, Technologies and Trends 2004.

085-AEFI , Validación de métodos analíticos. Barcelona 2001.

086-Flynn GL. Physicochemical Determinants of Skin Absorption. In Principles of Route to Route Extrapolation for Risk Assessment. New York 1990; , 93-127.

087-Taylor PJ. Hydrophobic Properties of Drugs in Comprehensive Medical Chemistry. Oxford, Pergamon Press, Ramsden CA 1990; 4: , 241-294.

088-Dearden JC. Partitioning and Lipophicity in Quantitative Structure Activity Relationships. Environmental Health Perspectives 1985; 61: 203-228.

089-Earll M. A Guide to Log P and Pka Measurements and Their Use. Cchem MRS 1999.



- 090- Skelly JP, Shah VP, Maibach HI, Guy RH, Wester RC, Flynn et al. FDA and AAPS report of the workshop on principles and practices of in vitro percutaneous penetration studies: relevance to bioavailability and Bioequivalence. *Pharm Reseach* 4: 265-267.
- 091-Schultz A, Elsner P and Burg G. Quantification of Irritant Contact Dermatitis in Vivo: Comparison of the Dermatest System with the Evaporimeter. *Depart. of Dermatology .University of Wuzburg. Contact Dermatitis* 1991; 24; 235.
- 092-Rougier A, Lotte C, Maibach H. In Vivo Relationship between Percutaneous Absorption and Transepidermal Water Loss. *Arch Dermatol Research* 1986, 21;118-131
- 093-Rougier A. Percutaneous Absorption – Transepidermal Water Loss Relationship in Man In Vivo. *J Invest Dermatol* 1985, 84: 66-68
- 094-Crank J. *the Mathematics of Diffusion* 2^{ed} Oxford: Oxford University Press 1995.
- 095-Software. *Numerical Inversion of Laplace Transforms*. Salt Lake City: Micromath Scientific Software, Inc. 1991.
- 096- FINAT Technical Handbook (Test Methods) 5th Edition.1999
- 097- Software Winnonlin pro version 5.0. Analisis PK/PD data. Pharsight Corporation Scientific Software, Inc. 2000.
- 098-K.Yamaoka, T. Makawoa and T. Uno. Application of Akaike's information criteria (AIC) in the evaluation of linear pharmacokinetics equation. *J Pharmacokinetic Biopharm.* 6: 165-175. 1978.
- 099- Software. Sigmaplot for Windows Version 5.0 SPSS Inc. 1999.
- 100-Venkatakrishann K, Kerry E, Bruce L and Greenblatt D. Kinetics and Dynamics of Intravenous Adinazolam, N Desmethyl Adinazolam and Alprazolam in Healthy Volunteers. *J Clin Pharmacol* 2005; 45: 529-537.
- 101-Organización Mundial De La Salud. *Transtornos Mentales: Glosario y Guía Para Su Clasificación según la Novena Revisión de la Clasificación Internacional de*



Enfermedades. en: American Psychiatric Association. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Transtornos Mentales DSMIII. Barcelona: Masson SA; Barcelona 1988. , 538-9

102-Navarro V, Bernardo M, Arrufat FJ. Crisis de Angustia. Medicina Integral 1996; 28(1):3-8

103-Shader RI, Greenblatt DJ. Use of Benzodiazepines in Anxiety Disorders. N Engl. Med. 1993.

104-Mc Eroy, Editor. American Hospital Formulary Service Drug Information. Bethesda American Society of Health-System Pharmacist; 1997.

105-Consejo General de Colegios Oficiales Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas 2005. Madrid.

106-Jonas JM, Cohon MS. A Comparison of the Safety And Efficacy of Alprazolam Versus Other Agents in the Treatment of Anxiety, Panic and Depression: A Review of the Literature. J Clin Psychiatry 1993; 54 (10supl): 25-45.

107-Dawson GW, Jue SG, Brogden RN. Alprazolam A Review of its Pharmacodynamic Properties and Efficacy in the Treatment of Anxiety and Depression. Drugs 1984; 27: 132-147 .

108-Carelli V, Di Colo G, Nannipieri E, Serafini MF. Enhancement Effects in the Percutaneous Absorption of Alprazolam through Human Skin in Vitro. Drug Dev Inf Pharm; 20 (9): 1673-81.

109-Dearden JC, Bresnen GM. The Measurement of Partition Coefficients. Quant. Struct-Act Relat 1988; 7: 133-144.

110-Potts RO, Guy RH. Predicting Skin Permeability. Pharm Res 1992; (5); 663-9



111-Friedman H, Redmon DE, Greenblatt DJ. Comparative Pharmacokinetics of Alprazolam and Lorazepam in Human and in African Monkeys. *Psychopharmacology* 1991; 104: ,103-5

112-Devane CL, Grasela Th H, Antal EJ, Miller RL. Evaluation of Population Pharmacokinetics in Therapeutics Trails IV. Application to Postmarketing Surveillance. *Clin Pharmacology Ther* 1993; 53: 521-8.

113-Lin KM, Lau JK, Smith R, Phillips P, Antal E, Polland RE. Comparison of Alprazolam Plasma Levels in Normal Asian and Caucasian Male Volunteers. *Psychopharmacology* 1988 ; 96: 365-359

114-Hadgraft J. Structure Activity Relationship and Percutaneous Absorption. *J Controlled Release* 1991; 15:221-226

115-Guy RH, Hadgraft J. the Effect of Penetration Enhancers on the Kinetics of Percutaneous Absorption. *J Controlled Release* 1987; 5:43-51

116-Schurad B, Tack J, Lipp R. Evaluation of the Transdermal Permeation Behaviour of Proterguride from Drug in Adhesives Matrix Patches through Hairless Mouse Skin. *Drud Dev Ind Pharm* 2005 ; 31 (6): 505-513

117-Tipre D, Vavia R. Formulation Optimisation and Stability Study of Transdermal Therapeutic System of Nicorandil. *Pharm Dev and Tecnology* 2002; 7(3) : 325-332.

118-Nalluri BN, Milligan C, Chen J, Crooks PA, Stinchcomb AL. In Vitro Release Studies on Matrix Type Transdermal Drug Delivery Systems of Naltrexone and Its Acetyl Prodrug. *Drud Dev Ind Pharm* 2005 ; 31 (9): 871-877

119-Dimas D, Dallas P, Reckkas D, Choulis N. Effect of Several Factors on the Mechanical Properties of Pressure Sensitive Adhesives used in Transdermal Therapeutic Systems. *AAPPS Pharmscitech*. 2000; 1 (2): Article 16



120-Zhao H, Chi-Ho L, Chung S, Shim C. In Vitro and in Vivo Evaluation of a Novel Nonscrotal Matrix-Type Transdermal Delivery System of Testosterone. *Drug Dev Ind Pharm* 2005; 31 (3): 257-261

121-Kim MK, Zhao H, Lee CH, Kim DD. Formulation of a Reservoir-Type Testosterone Transdermal Delivery System. *Int J Pharm* 2001; May 21; 219 (1-2):51-59

122-Aqil M, Sultana Y, Ali A. Matrix Type Transdermal Drug Delivery System of Metoprolol Tartrate: In Vitro Characterisation. *Acta Pharm.* 2003; 53: 119-125.

123-Aqil M, Ali A. Monolithic Matrix Type Transdermal Drug Delivery System of Pinacidil Monohydrate: in Vitro Characterisation. *Eur J Pharm Biopharm* 2002. 54 (2): 161-164.

124-Mensch A, Van Dick A, Borremans C, Noppe M. Design and Development of a Transdermal Patch with And Experimental CNS Drug. *J Controlled Release* 2001; 72: 225-309.

125-Toolami-Vaghei A, Hikal AH, Jones A, Wyandt CM, Baker J. Effect of Alkanes and Ethanol On Flux And Permeability Coefficient of Terbutaline. *Pharm Res* 1996. 13 (9): S-364.

126-Mitragotri S. Synergistic Effect of Enhancers for Transdermal Drug Delivery. *Pharm Res* 2000. 17 (11): 1354-1359.