



UNIVERSITAT DE BARCELONA



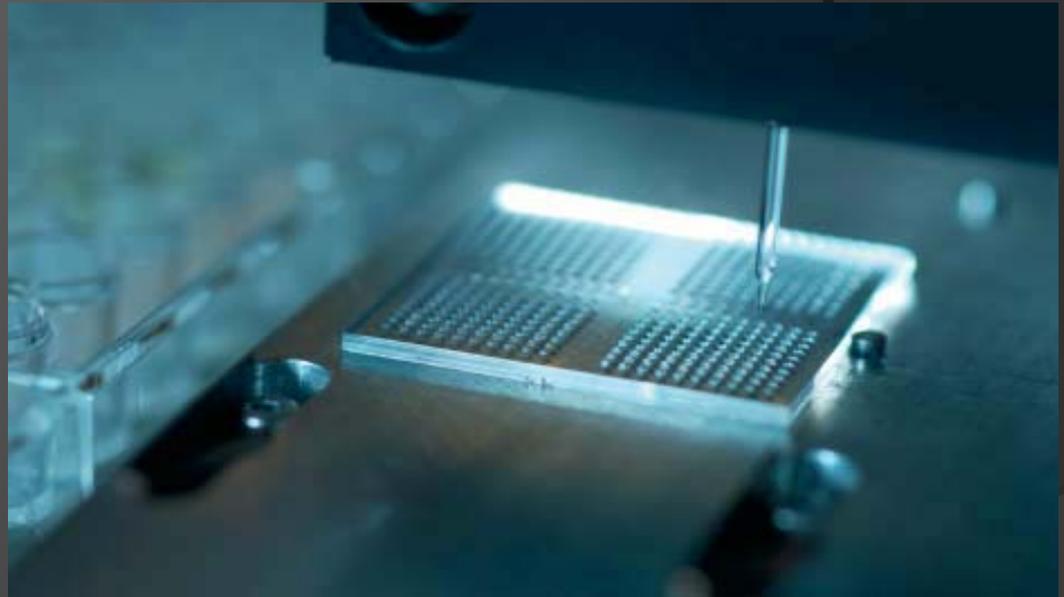
Ana Cristina Calpena

***Departamento de Farmacia y Tecnología
Farmacéutica.***

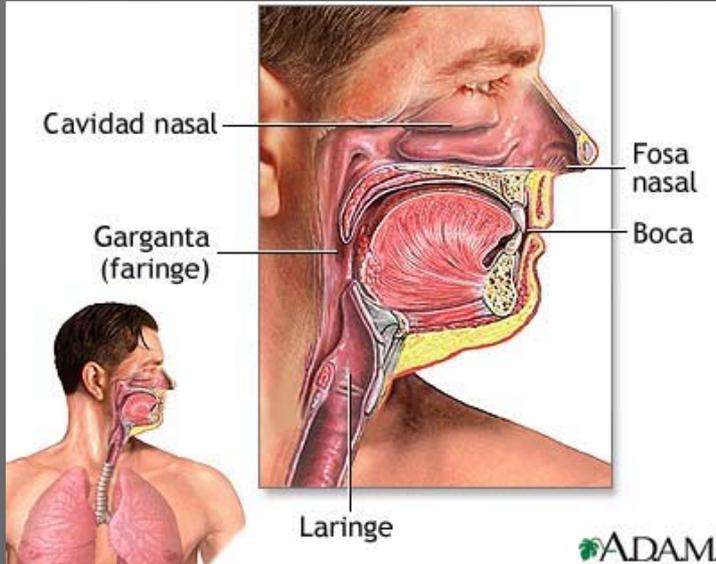
Unidad de Biofarmacia y Farmacocinética

Facultad de Farmacia

Avenços tecnològics, biofarmacèutics i farmacocinètics de noves formulacions d'aplicació sobre la pell i mucosa



Rutas transmucosa



- Entrada de fármaco a través de los revestimientos de la mucosa de la cavidad nasal, rectal, vaginal, ocular y oral

Mucosa oral – piel humana

Papel de la saliva

Líquido de protección para todos los tejidos de la cavidad oral.

Mineralización continua / desmineralización del esmalte de los dientes.

Hidratar la mucosa oral y las formas de dosificación.

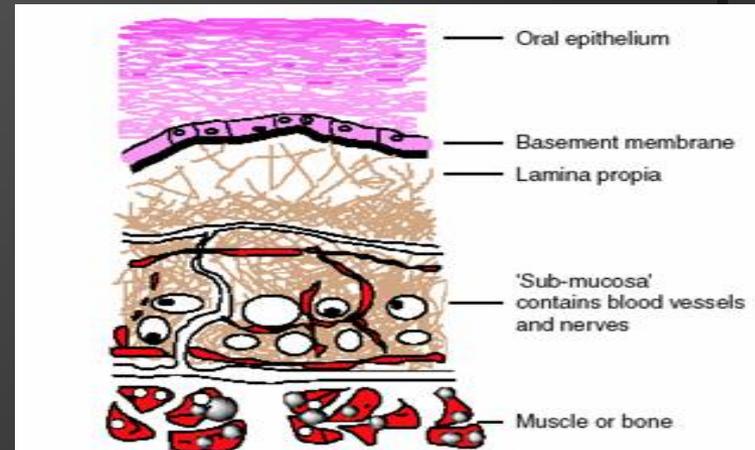
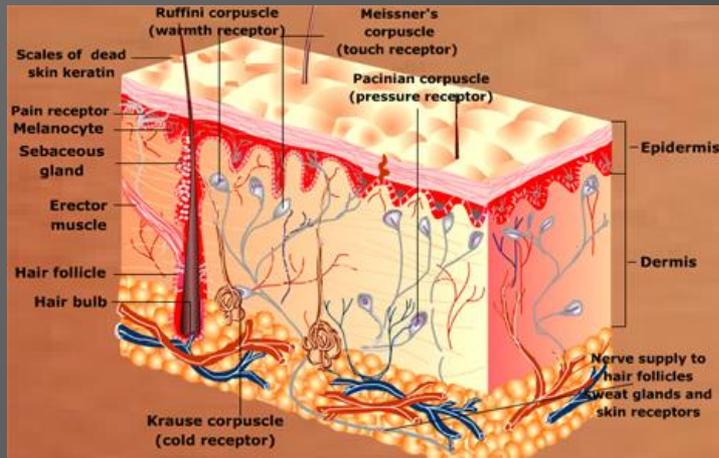
Papel de moco

Compuesto de proteínas y carbohidratos.

Adhesión célula-célula

Lubricación

Bioadhesión mucoadhesivo de los sistemas de administración de fármacos



Ventajas de la vía transdérmica y transmucosa



Bypass del tracto gastrointestinal **aumento de la biodisponibilidad** de los medicamentos

Mejora de cumplimiento del paciente debido a la eliminación del dolor asociado con las inyecciones, la administración de fármacos en pacientes inconscientes o incapacitados.

Entrada sostenida de fármaco.

Un relativamente **rápido inicio de acción** en relación con la vía oral, y la formulación se puede eliminar si el tratamiento está obligado a ser interrumpido. Facilidad de administración del fármaco

Aunque es menos permeable que la zona sublingual, la mucosa bucal es así vascularizado, pudiendo los fármacos ser rápidamente absorbidos por el sistema venoso por debajo de la mucosa oral.

En comparación con TDDS, las superficies de la mucosa no tiene un estrato córneo. Así, la capa barrera importante para la administración de fármacos transdérmicos no es un factor en las rutas de la administración transmucosa. **Por lo tanto los sistemas de transmucosa muestran un inicio más rápido que los parches transdérmicos.**

La **respuesta que se produce en transmucosa es menos variable** entre los pacientes, resultando en menor variabilidad interindividual. La gran superficie de contacto de la cavidad bucal contribuye a que los fármacos tengan una absorción rápida y extensa de

Limitaciones de ambas vías

Mucosa

Dependiendo de si Acción Local o sistémica.

- **Para la acción local** a la eliminación rápida de las drogas debido a la acción de lavado de la saliva o la ingestión de alimentos para animales pueden dar lugar a la necesidad de **dosis frecuentes**.
 1. La **distribución no uniforme** de las drogas en la saliva a la salida de un sistema de entrega de sólidos o semisólidos podría significar que algunas zonas de la cavidad oral no puede recibir los niveles efectivos.
 2. Tanto para la acción local y sistémica, la aceptación del paciente en términos de **sabor**, irritación y "sensación en la boca" es un problema.
- **Para la acción sistémica** de la relativa impermeabilidad de la mucosa de la cavidad bucal con respecto a la absorción del fármaco, especialmente para los productos biofarmacéuticos voluminosos hidrofílicos, es una preocupación importante.

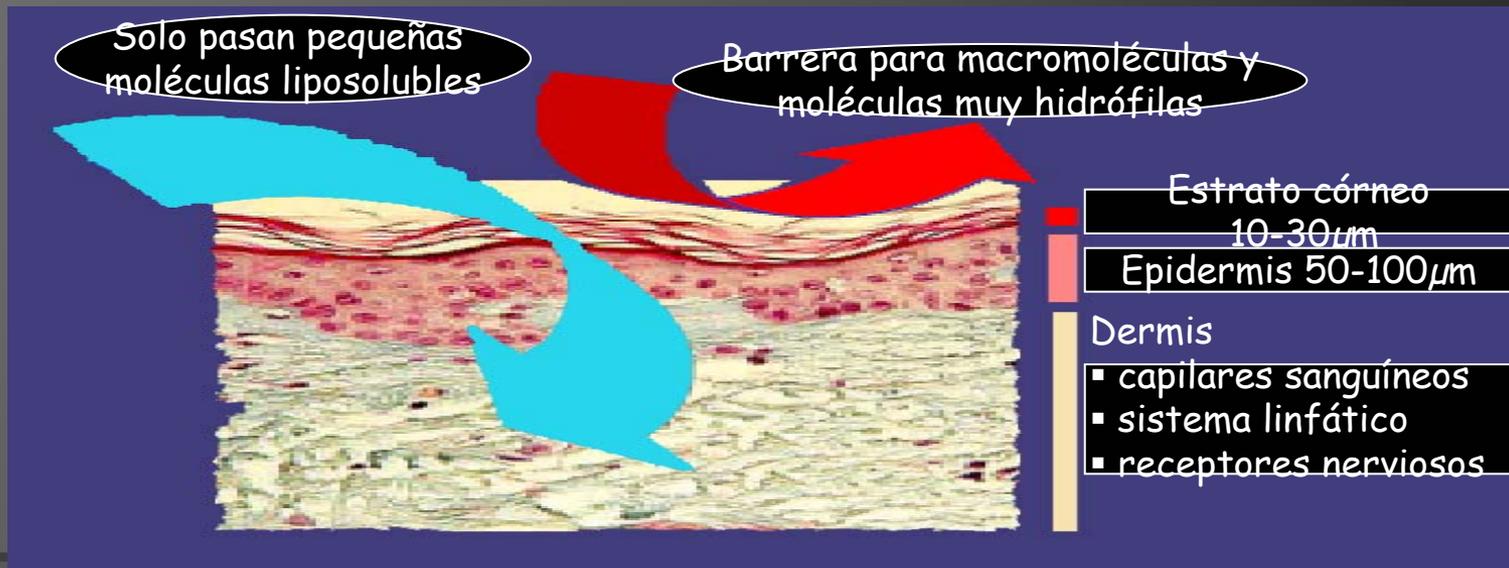
Piel



Limitaciones de la vías

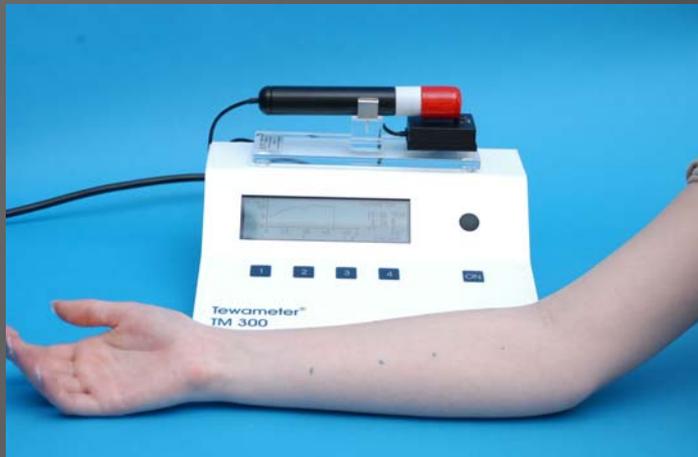
Piel

- No pueden administrarse fármacos que sufran elevado metabolismo cutáneo.
- Pueden causar irritación o sensibilización por parte del fármaco o de la formulación.
- No pueden adherirse a todo tipo de pieles.
- No pueden utilizarse fármacos que requieran dosis elevadas.
- No resulta un sistema de administración económico.

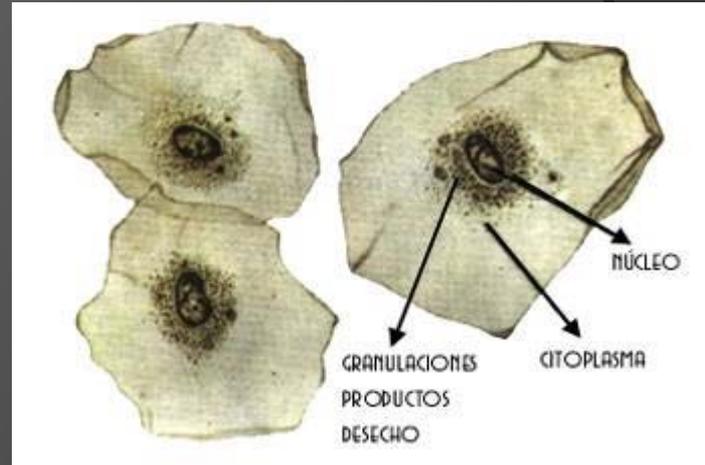


Mediciones de Tewl

- La determinación del parámetro se fundamenta en la estimación de gradiente de presión de vapor según el método de Nilson.
- Se utiliza como medida no invasiva para determinar la eficacia de la piel como barrera, de tal forma que cualquier incremento de los valores de medida del Tewl son indicativos de cambios de la función barrera
- Unidades: **g/cm²/h**



Normativas recomendables de seguir para la estimación del Tewl



- The Standardization Group of European Society of Contact dermatitis (in vivo)
- También es conveniente leer las recomendaciones EEMCO
- **Mucosa tewl <30** **Piel <12**

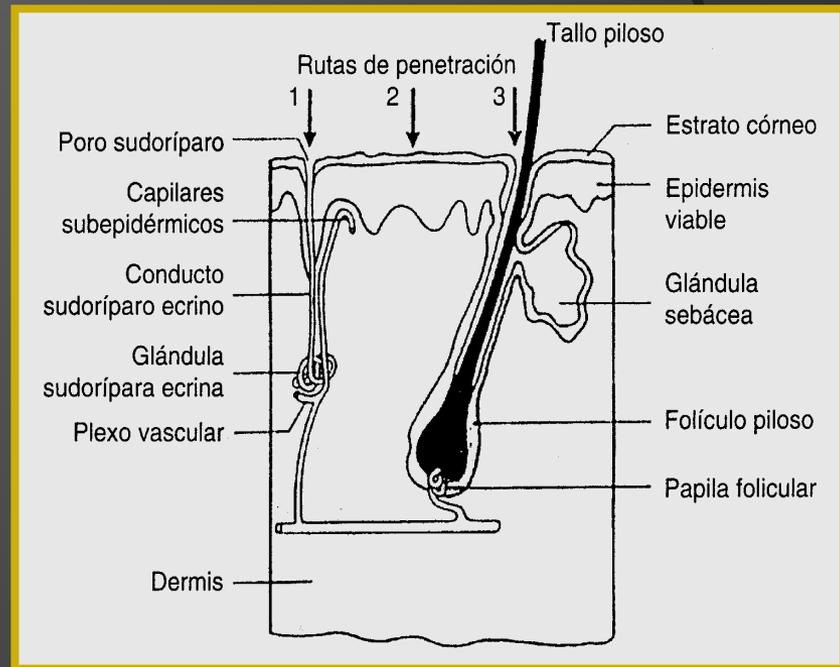


La permeabilidad de fármacos

1. A través mucosa bucal

- Hay dos posibles vías de absorción del fármaco a través del epitelio escamoso estratificado de la mucosa oral:
- **i. Transcellular (intracelular, pasando por la célula) y**
- **ii. Paracellular (intercelular, pasando alrededor de la celda).**
- La penetración a través de la mucosa bucal se ha demostrado que se produce sobre todo por la **vía paracelular** a través de los lípidos intercelulares producidos por gránulos de recubrimiento de membrana.

1. A través de la piel

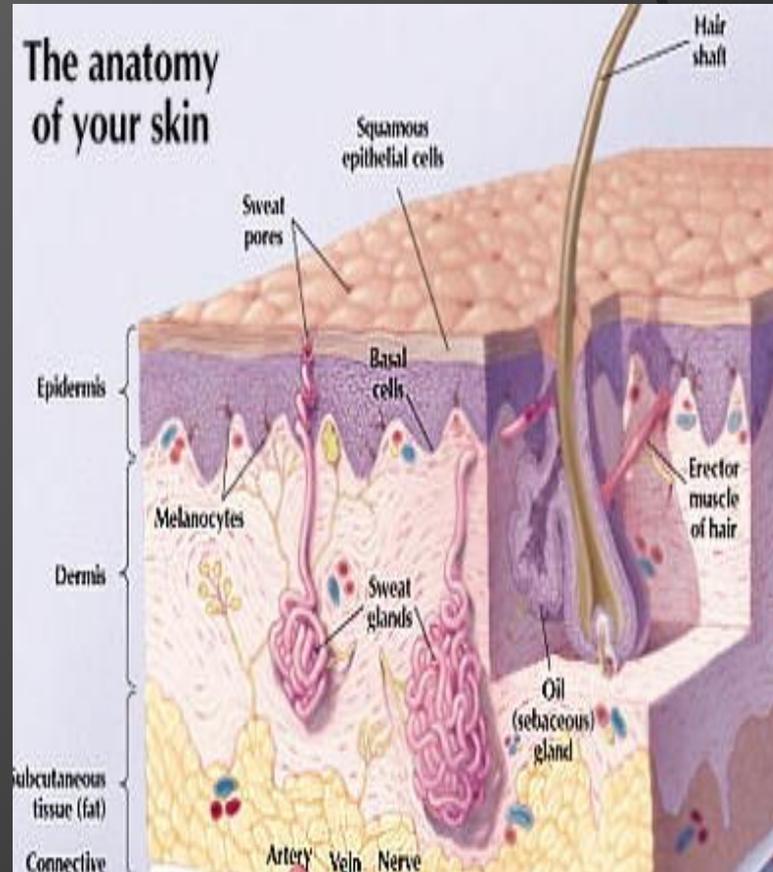


1 y 3: Transapendicular (minoritaria)

2: Transepidérmica
Transcelular
Intercelular

Rutas de penetración y sus implicaciones en las formulaciones

REGION ANATOMICA	VIAS DE PENETRACION	APLICACIONES
<p>Liberación, disolución y difusión en el vehículo</p> 		
SUPERFICIE EPIDERMICA		Repelentes de insectos Antibióticos/ antimicóticos Protectores
ESTRATO CORNEO EPIDERMICO	TRANSEPIDERMICA Reparto / Difusión en el estrato córneo	Emoliente Exfoliante
ESTRUCTURAS ANEJAS	TRANSAPENDICULAR Estructuras pilosebáceas Glándulas sudoríparas	Antitranspirante Exfoliante Antibióticos/ antimicóticos Depilatorio
EPIDERMIS VIABLE	<p>Reparto / Difusión</p> 	
DERMIS		Antiinflamatorio Anestésico Antiprurito Antihistamínico
CAPILARES SANGUINEOS	Difusión capilar, paso a la circulación sistémica	Sistemas transdérmicos (acción sistémica)



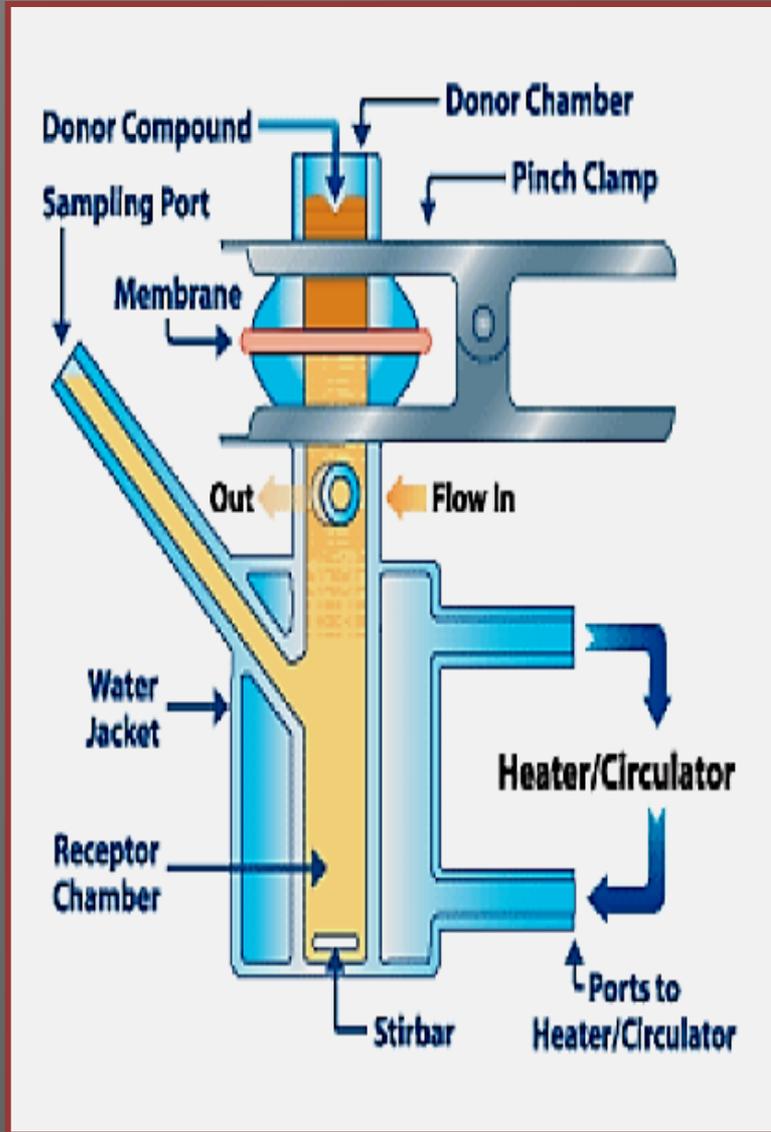
Factores que influyen en el paso de fármacos/activos a través de la piel y la mucosa

FACTORES FISICOQUÍMICOS

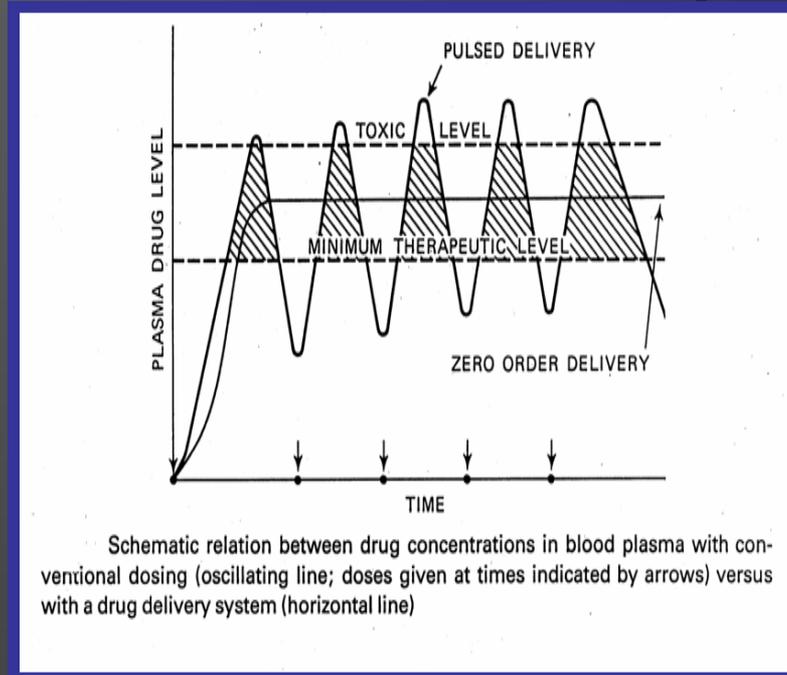
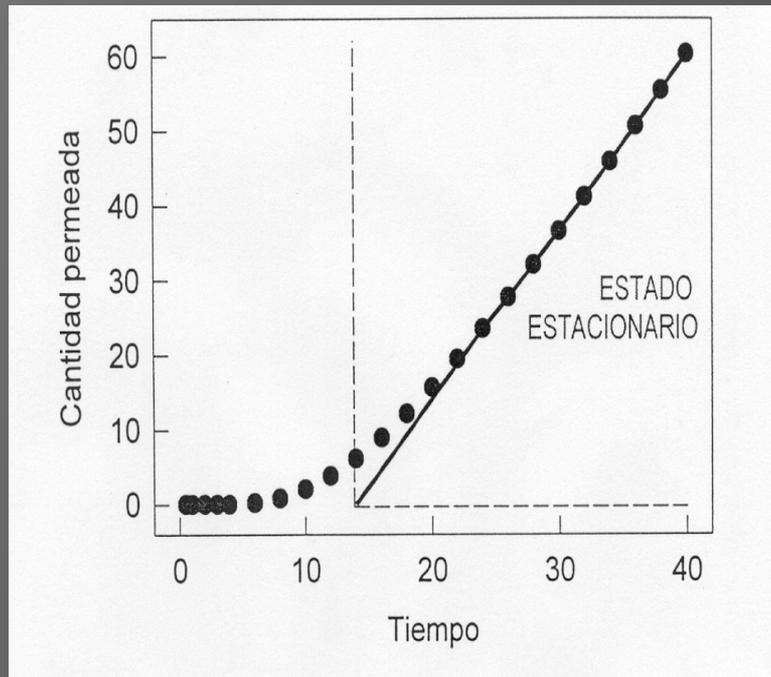
- Constante de permeabilidad

$$K_p = D \cdot P / L$$

- Coeficiente de reparto (P)
- Concentración de fármaco/activo
- Vehículo

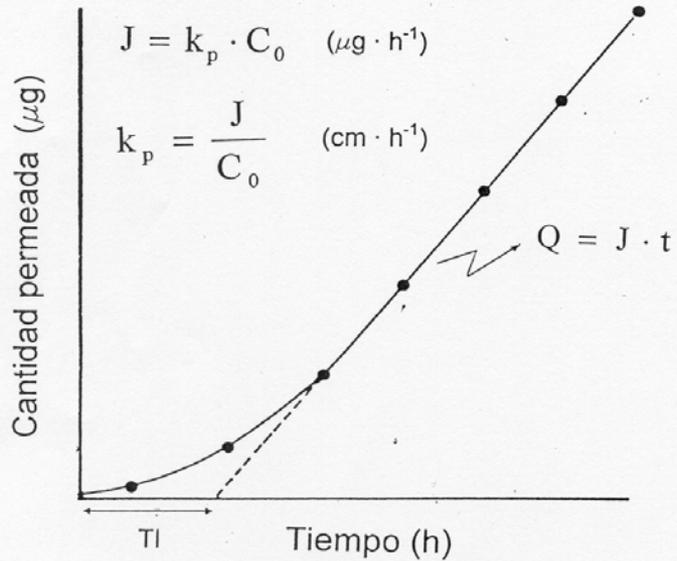


MODELO DE PERMEACIÓN DE DOSIS INFINITAS



Schematic relation between drug concentrations in blood plasma with conventional dosing (oscillating line; doses given at times indicated by arrows) versus with a drug delivery system (horizontal line)

CALCULO DE PARÁMETROS



TI = intersección eje de abscisas

- **Constante de permeabilidad**

$$k_p \text{ (cm} \cdot \text{h}^{-1}\text{)}$$

- **Flujo**

$$J \text{ (}\mu\text{g} \cdot \text{h}^{-1}\text{)}$$

- **Periodo de latencia**

$$Tl \text{ (h)}$$

Predicciones de niveles terapéuticos

$$C_{ss} = \frac{J \cdot S_{TTS}}{Cl}$$

C_{ss} = concentración de fármaco en estado de equilibrio estacionario.

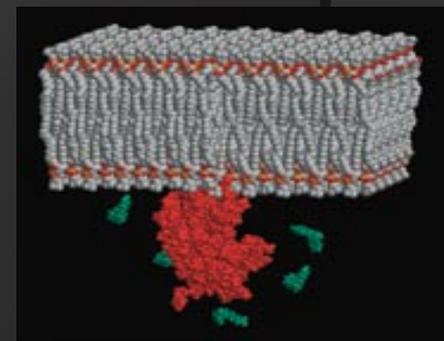
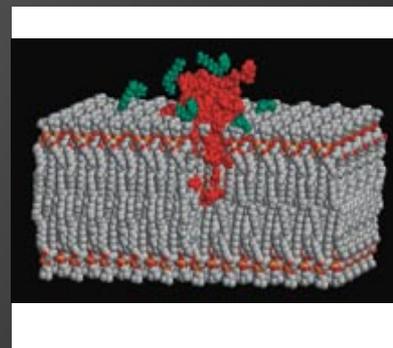
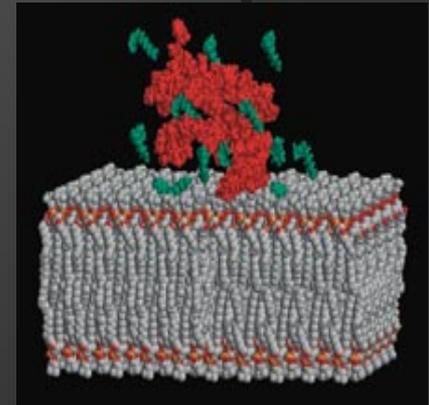
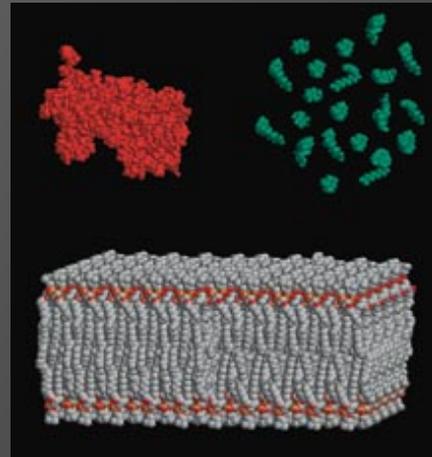
J = flujo determinado experimentalmente.

S_{TTS} = superficie del SAT que se desea formular.

Cl = aclaramiento plasmático del fármaco.

Promotores de la permeación transdérmica (vehículos)

- Solventes orgánicos:
 - Etanol
 - Propilenglicol
 - Dimetilsulfóxido
 - Dimetiloctamida
- Otras sustancias:
 - Alquilsulfóxidos
 - Ésteres de azúcares
 - Tensioactivos
 - Terpenos
 - Ácidos grasos



Promotores de la permeación transdérmica, *¿cómo actúan?*

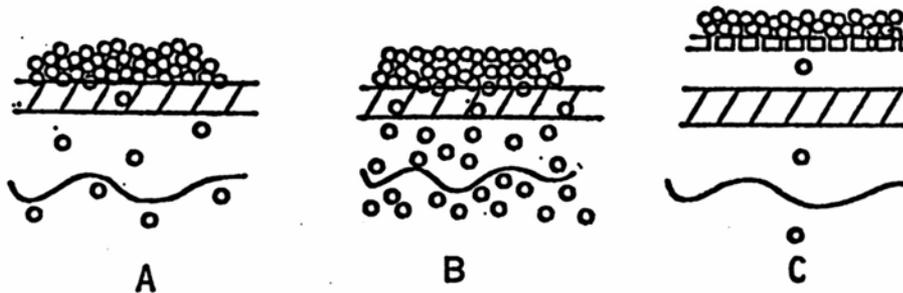
- ❑ Incrementan la **permeabilidad** a través de la piel.
- ❑ Incrementan la **actividad termodinámica** de los fármacos.
- ❑ Incrementan el **coeficiente de reparto** del fármaco.
- ❑ Actúan sobre el estrato córneo para favorecer la **difusión** del fármaco.
- ❑ Promueven la penetración y el establecimiento de un **reservorio** de fármaco en el estrato córneo.

Potenciadores

Absorción en la mucosa

- ⦿ Los potenciadores de la absorción han demostrado su eficacia en compuestos de alto peso molecular, tales como **péptidos**, que generalmente presentan bajos índices de absorción bucal.
- ⦿ Estos pueden actuar por varios mecanismos, como el **aumento de la fluidez** de la membrana celular, la extracción de lípidos inter / intracelular, alterando las proteínas celulares o alterar la superficie de mucina.
- ⦿ Los promotores de la absorción más comunes son los **ácidos, grasos, Azona, sales biliares y tensioactivos como dodecil sulfato de sodio**.

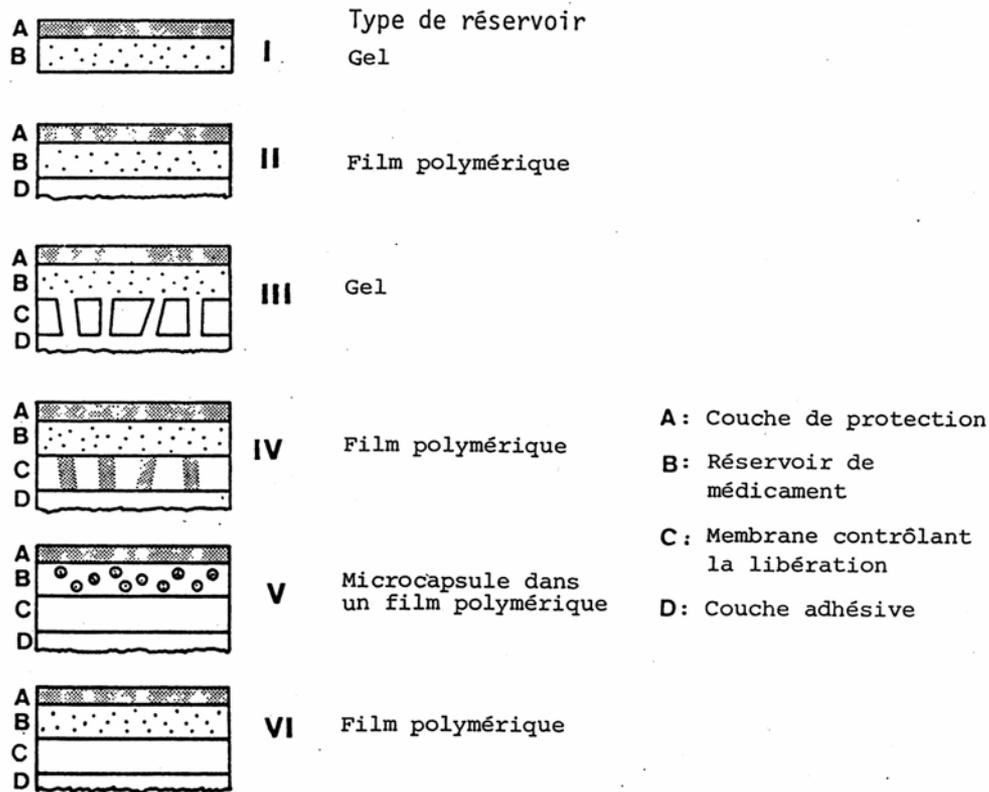
Control del flujo a través de distintos tipos de piel o SAT



- A : Flux contrôlé par la peau de la cuisse ($1-10 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)
B : Flux contrôlé par la peau postauriculaire ($10-30 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)
C : Système contrôlant le flux, tout type de peau ($0,1 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$).

*Représentation schématique du flux de médicament à travers la peau
(d'après Shaw et Chandrasekaran)*

SAT: reservorio, matricial o mixto



Représentation schématique de divers systèmes thérapeutiques (adaptée d'après Knoch et Merkle)

Fármacos comercializados en forma de sistema transdérmico

Indicaciones terapéuticas

Fármaco

Duración

Sistema

Escopolamina	2 días	Reservorio
Nitroglicerina	1 día	Reservorio o matricial
Fentanilo	3 días	Reservorio
Estradiol	3 días	Reservorio
	7 días	Matricial
Testosterona	1 día	Reservorio o matricial
Nicotina	1 día	Matricial

Tipos de matrices

- **Membranas poliméricas impregnadas**

- Membranas Poroplastic®
- Testosterona TTS

- **Hidrogeles**

- Nitro-Dur ®

- **Elastoméricas**

- **Adhesivos**

- Nitro-Dur II ®
- Deponit®

Estructura y diseño de la forma farmacéutica bucal

- Forma de dosificación Bucal

Tipo Matricial:

- El parche bucal diseñado en una matriz de configuración contiene fármacos, adhesivos, aditivos y mezclas entre sí

Tipo Reserorio:

- El parche bucal diseñado en un sistema de depósito contiene una cavidad con el fármaco y los aditivos por separado del adhesivo. Se aplica un forro impermeable para controlar la dirección de entrada del fármaco, para reducir la deformación de parches y la desintegración mientras permanezca en la boca, y así la pérdida del mismo.

- Figura 1: Revisión bucal diseñado para la liberación del fármaco bidireccional

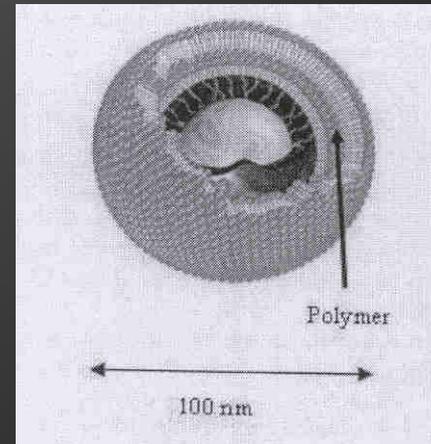
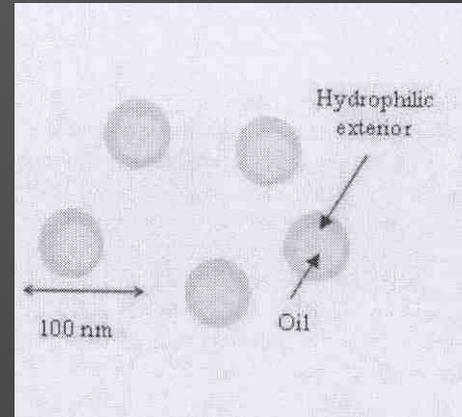
- Figura 2: Revisión bucal diseñado para la liberación del fármaco unidireccional

- El parche puede ser construido para someterse a una mínima degradación en la boca, o pueden ser diseñado para disolverse casi de inmediato

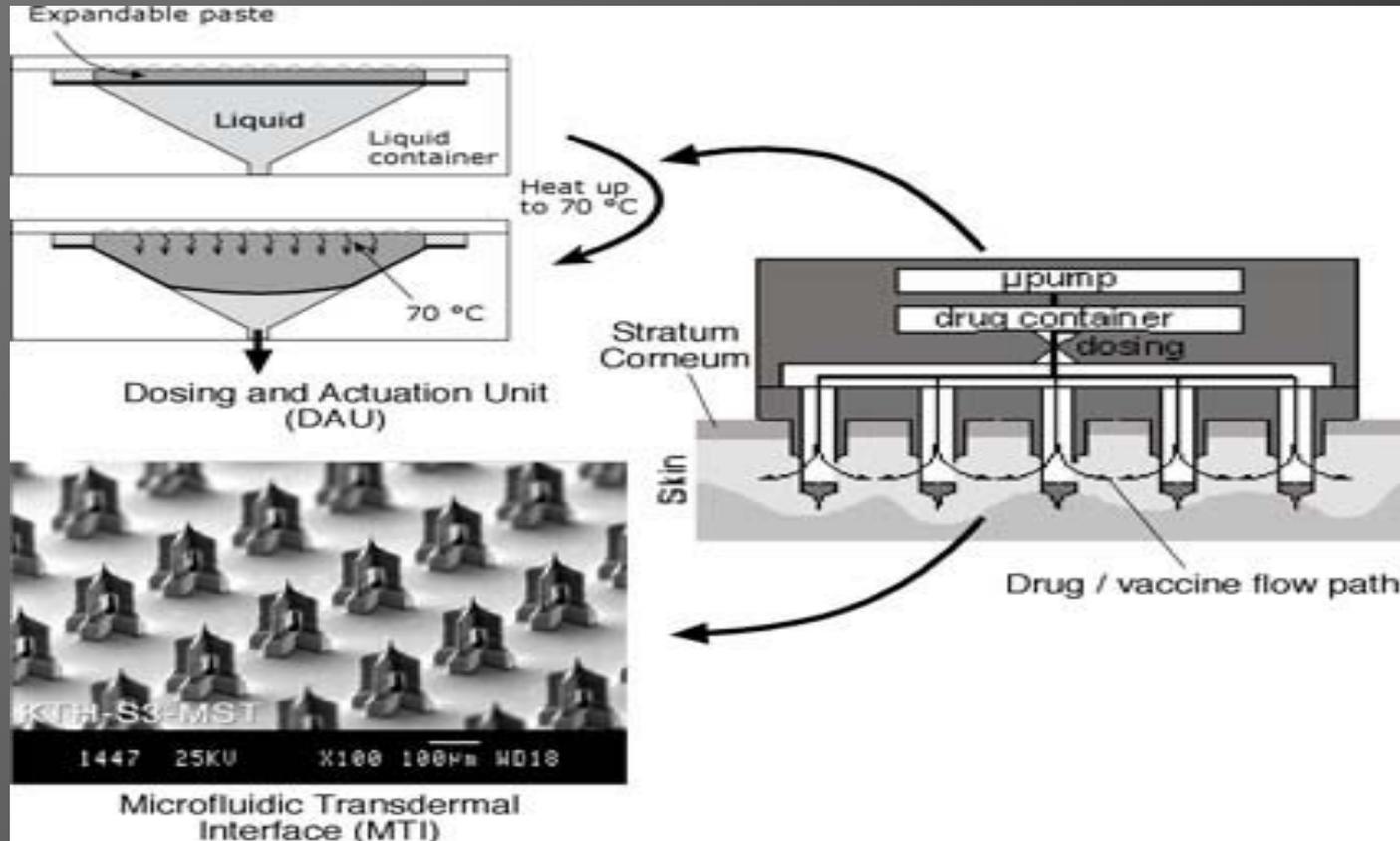


NANOTECNOLOGIA

- Les **nanoparticules** (nanocapsules o nanoesferes) es defineixen com partícules amb un diàmetre inferior a 100 nm
- Les **nanocapsules** estan formades per parets rígides de diferents polímers que contenen productes oliosos.
- Les **nanoesferes** estan formades per diferents polímers on trobem dispersada la substància que volem vehiculitzar

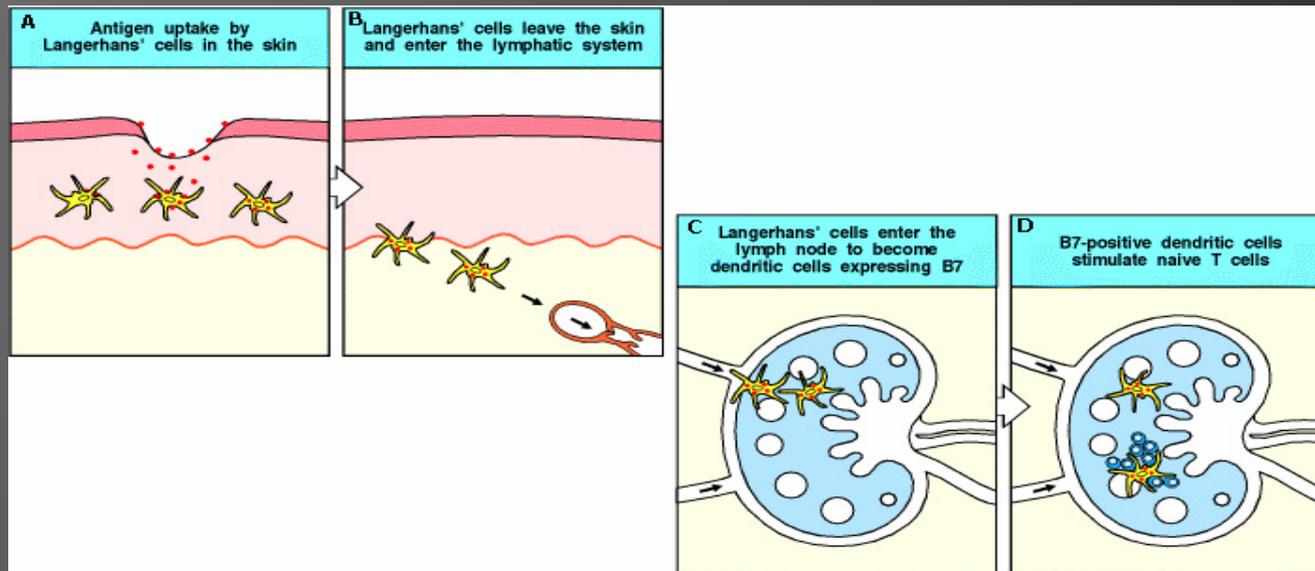


Microsistema tecnológico

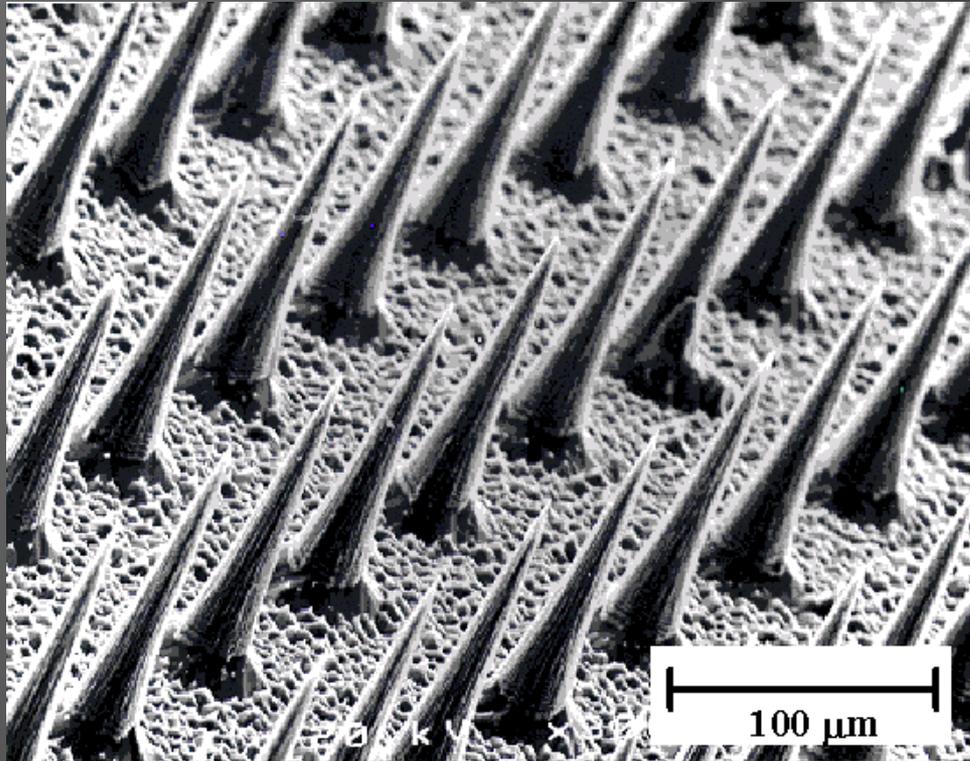


Respuesta inmune- Vacunas.....

- Permite aumentar la permeabilidad de la piel y por tanto incrementa la liberación de macromoléculas.
- Son indoloras
- Es un método menos invasivo

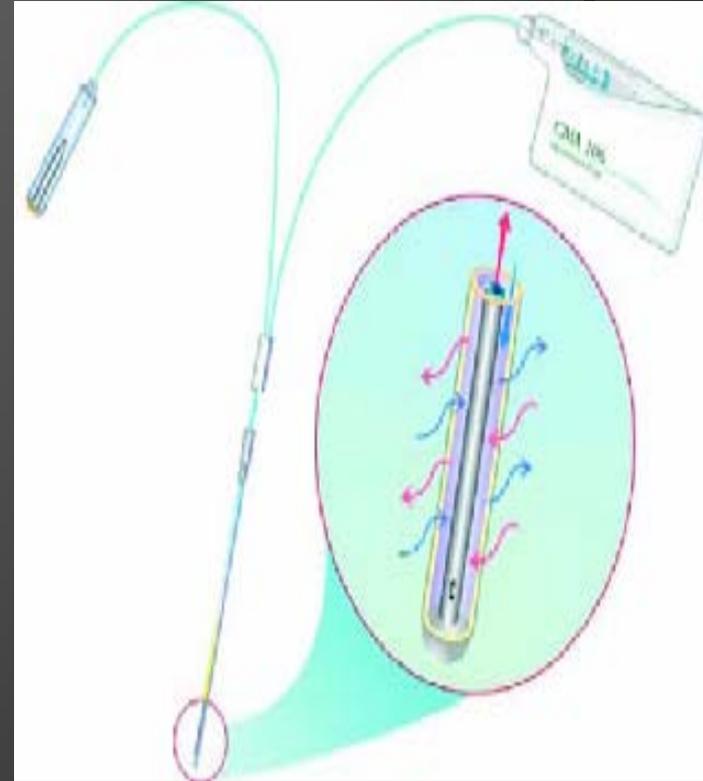


Microagujas: Sistemas de liberación transdérmica



Microdialysis

Bioequivalencia



Agradecimientos y colaboraciones



- Dpto. Físicoquímica
- Dpto. Química Orgánica
- Universidad de Granada
- Universidad UAEM

