

## Sistemas Terapéuticos Transdérmicos Consideraciones Generales

E. GRENÉIRO, V. TARIZZO y S.M. ALBONICO

*Instituto Nacional de Farmacología y Bromatología,  
Caseros 2161, Buenos Aires 1264, Argentina*

**RESUMEN.** Un sistema terapéutico transdérmico es una forma farmacéutica que se aplica sobre la piel y libera una o más drogas continuamente, de acuerdo a un patrón predeterminado por un período de tiempo fijo. Se analizan las ventajas que presentan respecto de otras formas farmacéuticas convencionales. De acuerdo a la cinética de la liberación, a los sistemas terapéuticos transdérmicos se los clasifica en dos grupos: los sistemas de liberación de drogas controladas por una matriz de difusión y que responden a una cinética de orden un medio, y los sistemas de liberación de drogas controlados por una membrana, cuya cinética de liberación es de orden cero.

**SUMMARY.** "Transdermal therapeutic systems. General considerations". A transdermal therapeutic system is a dosage form to be applied on to the skin, performing a continuous release of one or more drugs in a predetermined pattern along a fixed period. Some advantages when compared with conventional pharmaceutical forms are discussed. Transdermal therapeutic systems are classified in two groups according to their release kinetics: drugs releasing systems which are matrix diffusion controlled and kinetically behave as one half order reaction rates and drugs releasing systems which are membrane controlled and kinetically behave as zero order reaction rates.

### INTRODUCCION

Las formas farmacéuticas convencionales liberan las drogas al fluido o tejido circundante a una velocidad que varía con el tiempo, siendo inicialmente alta, para luego decrecer continuamente. Este modelo de liberación de drogas plantea dos problemas desde el punto de vista terapéutico: a) el requerimiento de una administración frecuente de la droga, b) la imposibilidad del uso de principios activos valiosos pero de vida media

corta. Estos inconvenientes son superados con los sistemas terapéuticos de liberación controlada de la droga. Un sistema terapéutico de liberación controlada de la droga es una forma farmacéutica que libera una o más drogas continuamente de acuerdo a un patrón predeterminado por un período de tiempo fijo, sistémicamente o a un órgano blanco específico<sup>1</sup>.

La liberación controlada de drogas incluye no sólo la noción de una dura-

**PALABRAS CLAVE:** sistemas terapéuticos transdérmicos; sistemas de liberación controlada  
**KEY WORDS:** transdermal therapeutic systems; controlled release systems.

ción prolongada, sino que además ofrece predecibilidad y reproductibilidad, es decir, la posibilidad de programar la cinética de liberación.

En los últimos años se han desarrollado numerosos sistemas terapéuticos, para ser administrados por diferentes vías.

La piel fue raramente considerada como una vía de administración adecuada para introducir una droga a la circulación sistémica<sup>2-4</sup>. Estudios recientes de los factores que controlan la permeabilidad de la piel y de las condiciones que pueden mejorar el transporte de drogas a través de la misma condujeron al desarrollo de sistemas terapéuticos transdérmicos.

Estos presentan las siguientes ventajas:

a) Se evita el primer paso del metabolismo hepático y la incompatibilidad gastrointestinal de la droga.

b) Minimiza las vibraciones inter e intra paciente.

c) Mantiene concentraciones plasmáticas estables de la droga.

d) Libera la droga en forma predecible y por un tiempo prolongado.

e) Aumenta la eficacia terapéutica.

f) Reduce la frecuencia de administración de la droga.

g) Mejora la aceptación del tratamiento por parte de los pacientes.

h) Posibilita la suspensión rápida de la entrada de la droga al organismo removiendo el sistema de su sitio de aplicación.

i) Mejora selectivamente la relación riesgo/beneficio de la droga.

#### CLASIFICACION DE LOS SISTEMAS TERAPEUTICOS TRANSDERMICOS

De acuerdo a la cinética de liberación los sistemas terapéuticos transdérmicos

se pueden clasificar en dos grandes grupos:

1) *Sistemas de liberación de drogas controlados por una matriz de difusión.*

Estos sistemas consisten básicamente en un reservorio de una droga, el cual se encuentra dentro de un soporte formado por una lámina impermeable. El soporte expone una superficie de la matriz que permite una liberación continua de la droga.

El reservorio puede consistir:

a) En una dispersión de partículas sólidas de la droga en un gel o polímero. Un ejemplo de este sistema es el Nitrodur<sup>5,6</sup> (Liberador de nitroglicerina, Figura 1).

b) En una dispersión estable y homogénea de millones de compartimientos líquidos microscópicos en una matriz polimérica sólida (elastómero de silicona). Los compartimientos líquidos están formados por una suspensión de partículas de la droga sólida en un polímero soluble en agua. Un ejemplo de estos sistemas llamados microsellados es el Nitrodisc<sup>5-7</sup> (Liberador de nitroglicerina, Figura 2).

2) *Sistemas de liberación de drogas controlados por una membrana:* Este tipo de sistemas está compuesto básicamente por un reservorio de la droga, el cual puede estar formado por partículas sólidas de la misma dispersas en una matriz polimérica. El reservorio se encuentra dentro de un soporte formado por una lámina impermeable y está cerrado por una membrana polimérica, microporosa o no porosa, que controla la velocidad de liberación de la droga (Figura 3).

Ejemplos de estos sistemas son: el Transderm-Nitro<sup>5,8,9</sup> (liberador de nitroglicerina), el Transderm-V<sup>5,10,11</sup> (liberador de escopolamina) y el Clonidina-TTS<sup>12</sup> (liberador de clonidina).

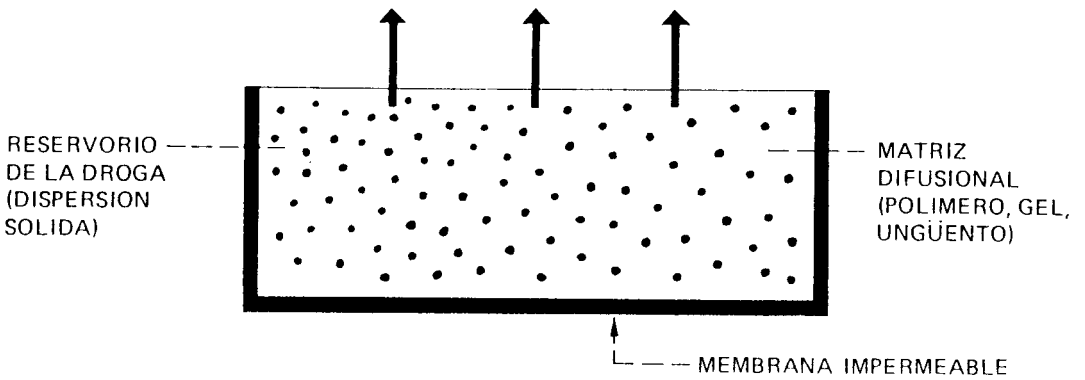


Figura 1. Esquema de un sistema terapéutico transdérmico de liberación controlada por una matriz de difusión.

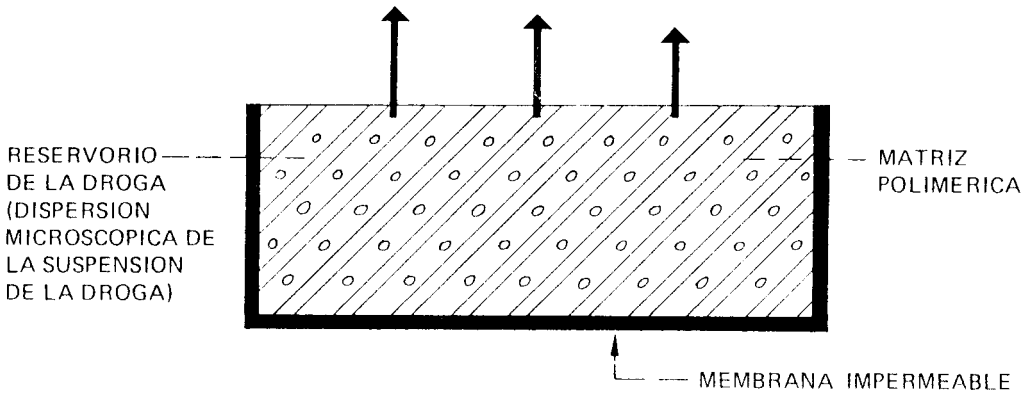


Figura 2. Esquema de us sistema terapéutico transdérmico microsellado.

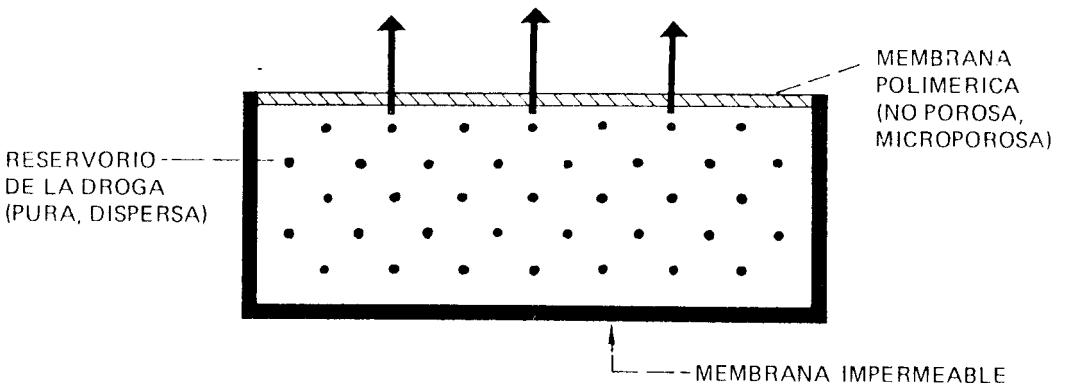


Figura 3. Esquema de un sistema terapéutico transdérmico de liberación controlada por una membrana.

CINETICA DE LA LIBERACION DE UNA DROGA DESDE UNA MATRIZ DE DIFUSION

Higuchi<sup>13,14</sup> propuso un modelo para la liberación de una droga desde una delgada plancha polimérica. Aplicando la ley de difusión de Fick, dedujo la siguiente cinética de liberación:

$$Q = A [D (2W - C_s)C_s t]^{1/2} \quad (1)$$

donde  $Q$  es la cantidad de droga liberada en un tiempo  $t$ ,  $A$  es el área del sistema,  $D$  es la constante de difusión de la droga en la matriz,  $W$  es la carga de la droga en masa por unidad de volumen del sistema y  $C_s$  es la solubilidad de la droga en la matriz.

Derivando la ecuación (1) con respecto al tiempo se obtiene la velocidad de liberación de la droga:

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{A}{2} \frac{[D C_s (2W - C_s)]^{1/2}}{t} \quad (2)$$

donde  $dQ/dt$  es la velocidad de liberación.

Si la carga total de la droga  $W$  es mucho mayor que la solubilidad de la droga en la matriz  $C_s$  las ecuaciones (1) y (2) se simplifican a las siguientes formas:

$$Q = A (2 D W C_s t)^{1/2}, \text{ para } W \gg C_s \quad (3)$$

$$\frac{dQ}{dt} = A \frac{(D C_s W)^{1/2}}{2t}, \text{ para } W \gg C_s \quad (4)$$

Las ecuaciones (2) y (4) muestran que la velocidad de liberación varía inversamente con la raíz cuadrada del tiempo.

Para usar esta cinética de liberación hay que asegurarse que se cumplan las siguientes condiciones:

a) Que la liberación de la droga ocurra en un estado cuasi-estacionario.

b) Que el tamaño de las partículas de la droga sea pequeño en relación al promedio del espesor de la matriz.

c) Que las partículas de la droga estén uniformemente dispersas.

d) Que se forme un agudo gradiente entre la zona parcialmente agotada y la zona intacta.

e) Que la piel sea inmisible con la matriz y se comporte como un reservorio infinito para el soluto liberado.

Este modelo propuesto por Higuchi para la liberación de un soluto o agente terapéutico desde una matriz de difusión, donde la carga inicial del soluto es mayor que el límite de solubilidad, fue extensamente aplicado con resultados favorables. Sin embargo, hay casos en los cuales la cinética de liberación de la droga no está adecuadamente descripta por el mismo.

La liberación de una droga desde una matriz involucra dos pasos:

a) Solubilización de las moléculas de la droga en la matriz polimérica.

b) Difusión de las moléculas de la droga en la matriz.

Dado que en el modelo de Higuchi se considera sólo el proceso de difusión, cuando la velocidad de disolución es menor que la velocidad de difusión, la velocidad de disolución influencia marcadamente la velocidad de liberación de la droga y por lo tanto no se cumple la cinética propuesta por Higuchi.

Chandrasekaran y Paul<sup>15</sup> desarrollaron un modelo matemático simplificado para matrices dispersas, donde el transporte de masa está descripto en función de los fenómenos de disolución y de difusión. De acuerdo a este modelo, en el límite donde la difusión controla el transporte de masa, la ecuación se reduce a una forma donde la fracción de droga

liberada depende de la raíz cuadrada del tiempo:

$$\frac{Q}{Q_{\infty}} = 4 \frac{C_s}{W} \left( \frac{Dt}{\pi l^2} \right)^{1/2} \quad (5)$$

donde  $Q_{\infty}$  es la cantidad total de droga en el reservorio.

Cuando la disolución del soluto ofrece la resistencia limitante al transporte de masa, la ecuación se reduce a una forma donde la fracción de droga liberada varía directamente con el tiempo:

$$\frac{Q}{Q_{\infty}} = 2 \frac{C_s}{W} \sqrt{\frac{DK}{l^2} \left( \frac{l}{2K} + t \right)} \quad (6)$$

donde  $K$  es la constante de velocidad de disolución;  $l$  es el espesor. Bajo estas condiciones, la velocidad de liberación del soluto ( $dQ / dt$ ) es independiente del tiempo.

#### FACTORES QUE INFLUENCIAN LA LIBERACION DE UNA DROGA DESDE UNA MATRIZ DE DIFUSION

##### I) Naturaleza de la droga:

Las velocidades de liberación relativas para diferentes drogas desde matrices poliméricas de composiciones similares, depende de la solubilidad de la droga y de las características difusionales de la misma<sup>16,17</sup>, como se deduce de las ecuaciones (4) a (6).

a) *Solubilidad de la droga:* Esta propiedad está relacionada con la polaridad. Cuando mayor similitud haya entre la polaridad de la droga y el polímero, mayor será la solubilidad de la misma en el polímero.

b) *Difusión:* Esta propiedad está vinculada con la forma y el tamaño de la molécula. Una molécula plana difunde

más rápidamente que una molécula esférica de diámetro similar y una molécula ramificada difunde más lentamente que la lineal de igual peso molecular.

Dado que el coeficiente de difusión es inversamente proporcional a la raíz cúbica del peso molecular, las moléculas de mayor tamaño difundirán más lentamente.

##### II) Tamaño de las partículas:

Al incrementar el tamaño de las partículas de la droga<sup>15</sup> dispersas en el reservorio, el control de la cinética de liberación se desplaza desde el proceso de difusión al proceso de disolución, como se mencionó anteriormente.

##### III) Naturaleza del polímero:

La cristalinidad y el entrecruzamiento<sup>17</sup> restringen la movilidad de las cadenas del polímero y por lo tanto son factores que disminuyen la velocidad de liberación de un soluto o una droga.

##### IV) Agregado de aditivos:

Mediante el agregado de aditivos se puede modificar la hidrofiliidad de la matriz afectando la velocidad de liberación de acuerdo a la naturaleza de la droga<sup>18</sup>.

#### CINETICA DE LIBERACION DE UNA DROGA DESDE UN SISTEMA CONTROLADO POR UNA MEMBRANA POROSA

El uso de membranas microporosas permite transformar la cinética de liberación desde una matriz de difusión (reservorio) de  $Q$  versus  $t^{1/2}$  en una cinética de orden cero; es decir, permite obtener una velocidad de liberación constante en función del tiempo. Esto último es muy conveniente en sistemas terapéuticos de liberación controlada.

La ecuación fundamental que gobierna el transporte de una droga a través de una membrana<sup>10</sup> es la siguiente:

$$J = \frac{\epsilon D \Delta C}{\tau l} \quad (7)$$

- J = flujo, masa/unidad de área/unidad de tiempo.
- D = coeficiente de difusión
- $\Delta C$  = gradiente de concentración a través de la membrana
- $\epsilon$  = porosidad de la membrana
- $\tau$  = tortuosidad de la membrana
- l = espesor de la membrana

Si la concentración de la droga en la membrana del lado del adhesivo es pequeña comparada con la concentración de la droga saturada en el reservorio:

$$\Delta C = C_s \quad (C_s : \text{solubilidad de la droga})$$

la ecuación (7) se transforma en la (8):

$$J = \frac{\epsilon D C_s}{\tau l} \quad (8)$$

El sistema en contacto con la membrana microporosa presenta una capa de un gel adhesivo que contiene, además, una dosis inicial de la droga. Dicha capa cumple con las siguientes finalidades:

- a) Lograr un estrecho contacto entre la piel y el sistema.
- b) Alcanzar rápidamente el estado estacionario en la circulación sistémica.

Esta capa es la que gobierna la liberación en la etapa inicial y sigue la cinética propuesta por Higuchi para matrices de difusión, es decir el flujo de la droga varía con  $t^{1/2}$ . Esta etapa se extiende hasta el punto de agotamiento (tiempo en que se disolvió toda la droga en la capa adhesiva).

El punto de agotamiento(T) puede ser calculado como:

$$T = \frac{W^2 l^2}{8 D C_s} \quad (9)$$

A partir del punto de agotamiento de la droga en la capa adhesiva, la cinética es controlada por la membrana y por lo tanto la liberación es constante en función del tiempo.

La Fig. 4 muestra la velocidad de liberación de escopolamina *in vitro* en función del tiempo, desde un sistema transdérmico hacia un reservorio infinito<sup>19</sup>.

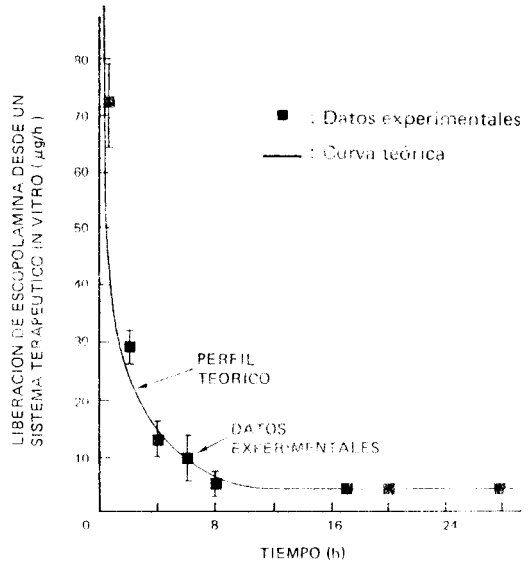


Figura 4. Velocidad de liberación de escopolamina *in vitro* desde un sistema terapéutico transdérmico.

Puede observarse que el perfil teórico se corresponde con los datos experimentales, es decir en la primera parte de la curva la liberación de la droga es controlada por la capa adhesiva y varía con  $t^{1/2}$ ; cuando la velocidad de liberación de la droga se hace constante (segunda parte de la curva), la cinética de liberación está gobernada por la membrana microporosa.

#### CONSIDERACIONES FUTURAS

Si bien la administración de drogas por vía transdérmica presenta una serie de ventajas sobre otras formas farma-

céuticas, posee una gran limitación: la necesidad de encontrar drogas que sean terapéuticamente potentes en dosis de pocos miligramos por día. La mayoría de las drogas no tienen una velocidad de penetración de la piel suficiente como para alcanzar niveles terapéuticos eficaces.

Este inconveniente motivó la búsqueda de sustancias que incrementen la permeabilidad de las drogas a través de la piel para ser posible su aplicación por vía transdérmica.

Entre estas sustancias la más estudiada ha sido el dimetil sulfóxido (DMSO)<sup>2</sup>. Para producir un cambio apreciable en la absorción percutánea se requieren concentraciones mayores de 50% de DMSO. A estas concentraciones se producen irritación dérmica y cambios estructurales importantes de la piel.

Recientemente se ha descripto otra

sustancia: la azona<sup>20</sup>. Este compuesto actúa en concentraciones del 2 al 10% aumentando la penetración de la mayoría de las drogas en el orden de 100 veces sus valores controles.

En cuanto a su toxicidad parece ser un compuesto seguro (LD<sub>50</sub>: 8 g/kg en ratas y ratones). No obstante, deberá requerirse un estudio más completo sobre la duración y reversibilidad del efecto para poder ser incluido en un sistema terapéutico transdérmico.

Otra posibilidad que se está considerando es el desarrollo de prodrogas para mejorar la absorción percutánea de ciertas drogas. Una droga con baja permeabilidad en la piel podría transformarse en una pro-droga permeable, la cual a su vez, sería convertida por el metabolismo cutáneo en la especie activa de la droga<sup>21</sup>.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Heilman, K. (1978) "*Therapeutic systems pattern-specific drug delivery: Concept and development*"; (G. Thieme, ed.) Stuttgart, Germany, págs. 29-41
2. Kats, M. y B. Poulsen (1971) en "*Handbuk der Experimentell en Pharmacologie. Concepts in Biochemical Pharmacology*". Part 1. (B.B. Brodie y J.R. Gillet, eds.). Springer-Verlag, New York, págs. 102-74
3. Kligman, A. (1983) *Dr. Dev. Ind. Pharm.*, 9: 521-60
4. Shaw, J., L. Taskovich y S. Chandrasekaran (1980) en "*Current Concepts in Cutaneous Toxicity*". Academic Press, Inc., New York, págs. 127-33
5. Chien, Y. (1983) *Dr. Dev. Ind. Pharm.* 9: 497-520
6. Dasta, J. y D. Geraets (1982) *Am. Pharm. NS* 22: 29-35
7. Karim, A. (1983) *Dr. Dev. Ind. Pharm.* 9: 671-89
8. Good, W. (1983) *Dr. Dev. Ind. Pharm.* 9: 647-70
9. Shaw, J. (1983) "*Transdermal Nitrates in Ischaemic Heart Disease*", International Congress and symposium disease series of Royal Society of Medicine (R. Elsdon-Dew y F. Birdwood, eds.), London, 58: 33-5
10. Chandrasekaran, S. y J. Shaw (1977) en "*Contemporary Topics in Polymers Science*" (E.M. Pearce y J.R. Schaefgen, eds.) Plenum, New York, 2: 291-308
11. Shaw, J. y J. Urquhart (1980) *Trends Pharmacol. Sci.*, 1: 208-11
12. Shaw, J., D. Ensore y L. Chu (1984) en "*Mild Hypertension*", (M.A. Weber y C.J. Mathias, eds.) Steinkoff, Darmstadt, págs.: 134-42
13. Higuchi, T. (1981) *J. Pharm. Sci.*, 50: 874-5
14. Higuchi, T. (1963) *J. Pharm. Sci.*, 52: 1143-9

15. Chandrasekaran, S. y D. Paul (1982) *J. Pharm. Sci.*, **71**: 1399-1402
16. Yasuda, H. y H. Clark (1964) en "*Polymers Science and Technology*", (N. Bitalis, ed.), New York, págs.: 794-807
17. Borodokin, S. y F. Tucker (1975) *J. Pharm. Sci.*, **64**: 1289-94
18. Samuelov, Y. (1979) *J. Pharm. Sci.*, **68**: 326-9
19. Chandrasekaran, S. (1983) *Dr. Dev. Ind. Pharm.*, **9**: 627-46
20. Stoughton, R. y W. Mc Clure (1983) *Dr. Dev. Ind. Pharm.*, **9**: 725-44
21. Higuchi, W., N. Gordon, J. Fox y N. Ho (1983) *Dr. Dev. Ind. Pharm.*, **9**: 691-706