

Liberación de fármacos

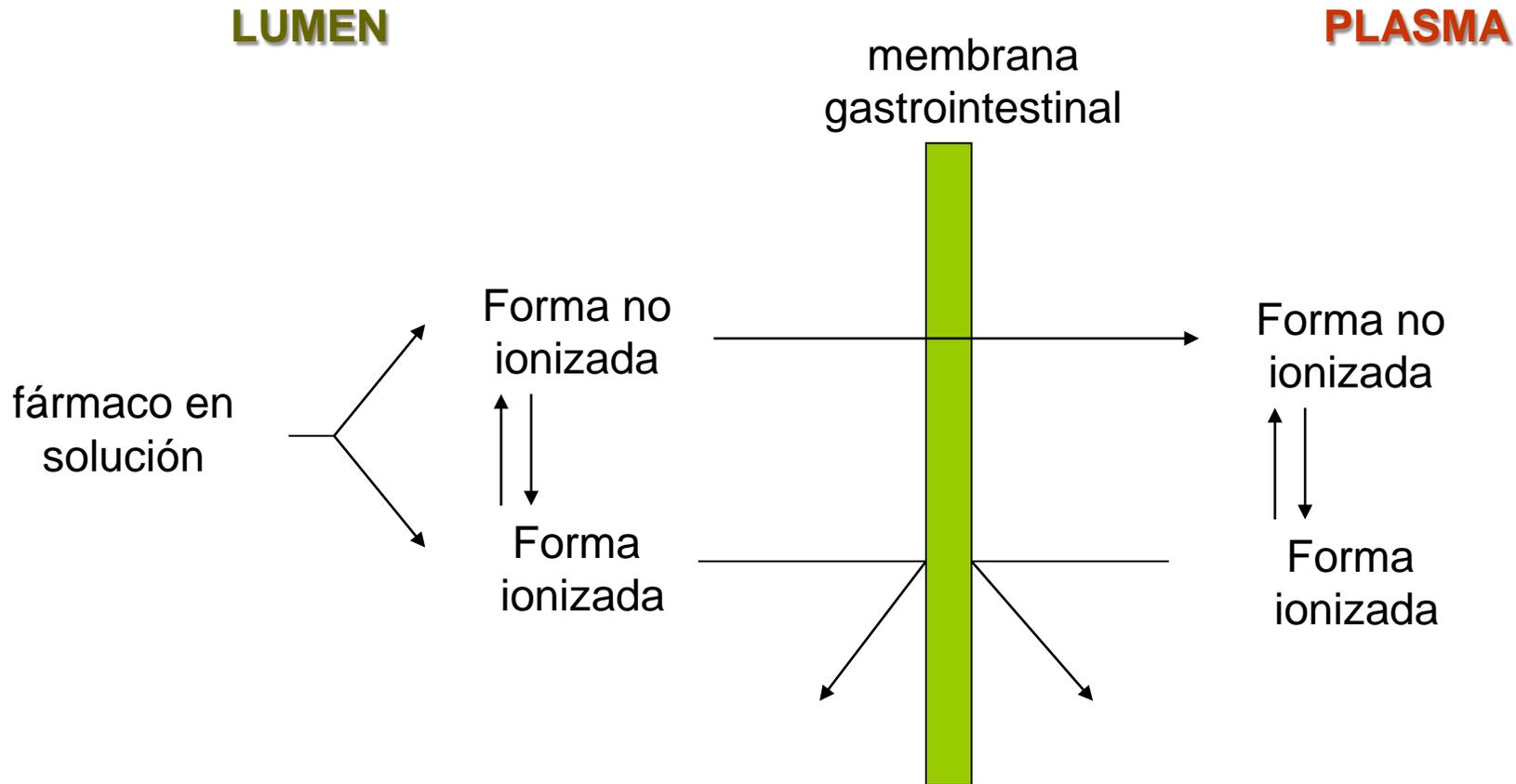


Tema 3

Índice de contenidos

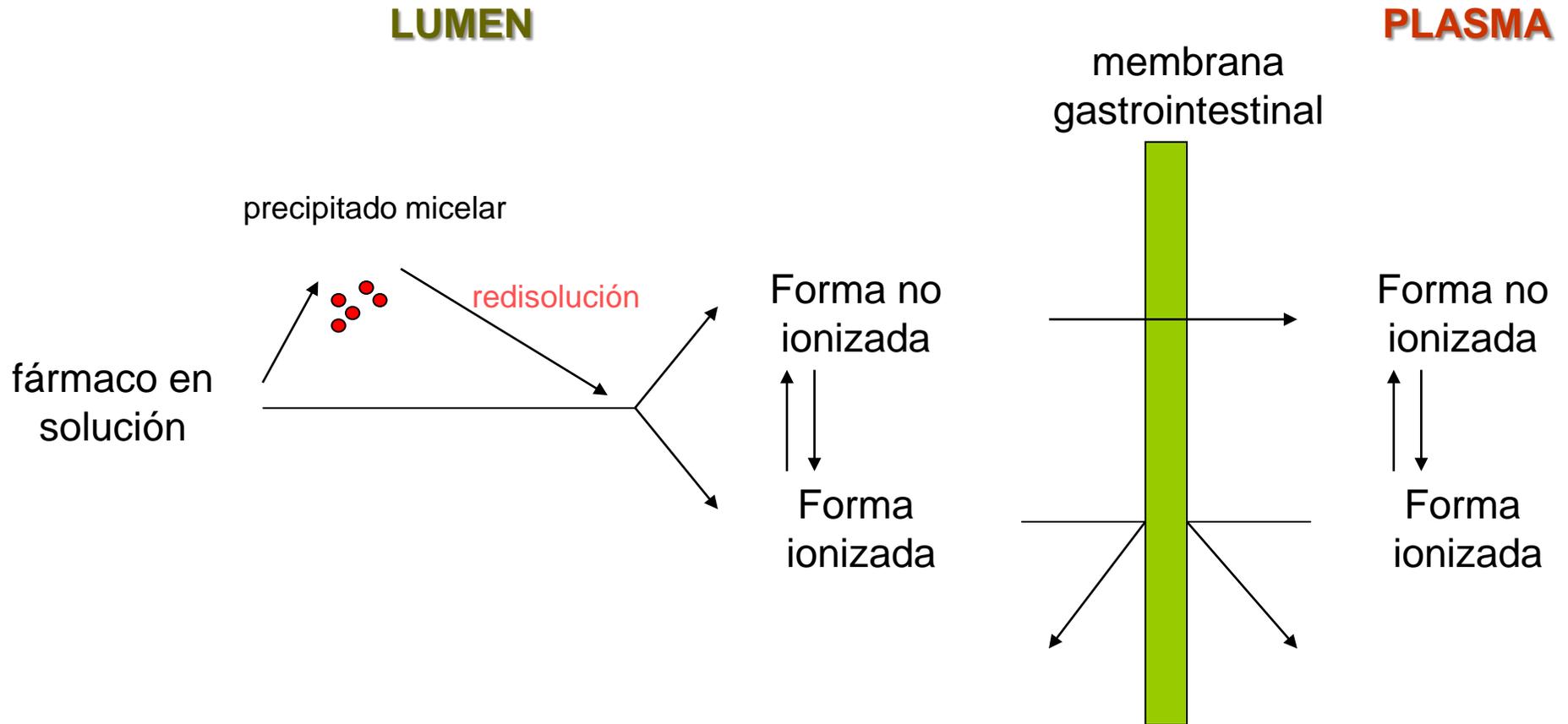
- ❑ Introducción
- ❑ Fases de la liberación
 - ❑ Disgregación
 - ❑ Disolución
 - ❑ Difusión
- ❑ Disolución
- ❑ Factores que afectan a la disolución
- ❑ Relación entre los procesos de disolución y de absorción
- ❑ Ensayos de disgregación
- ❑ Ensayos de disolución
- ❑ Cinética de disolución
- ❑ Formas farmacéuticas de liberación modificada

Liberación de fármacos



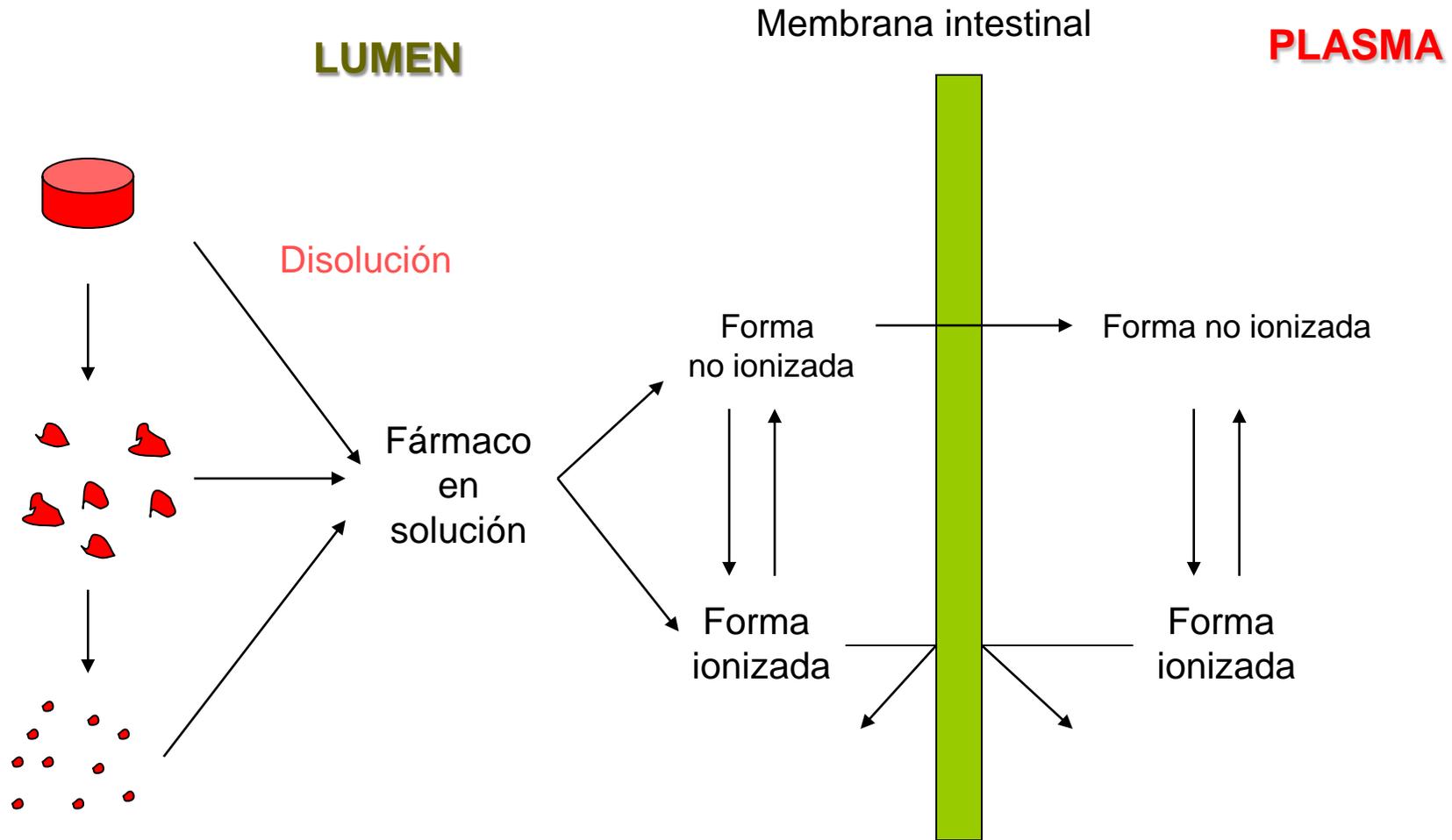
Pasos que intervienen en un proceso de liberación cuando el fármaco se encuentra en **solución**

Liberación de fármacos



Pasos que intervienen en un proceso de liberación cuando el fármaco se administra en **solución** y antes de absorberse **precipita**

Liberación de fármacos

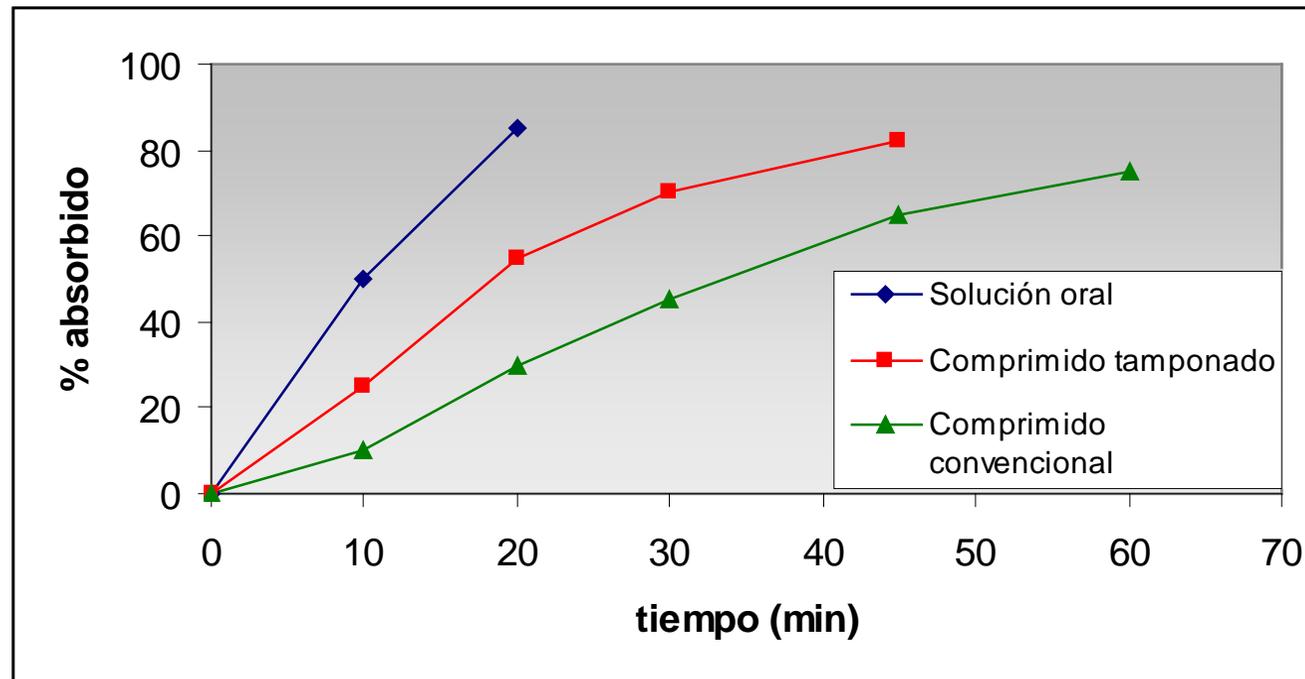


Administración de un fármaco en una **forma de dosificación sólida**

Fases de la liberación de fármacos

- ❑ Disgregación (comprimidos)
- ❑ Disolución
- ❑ Difusión

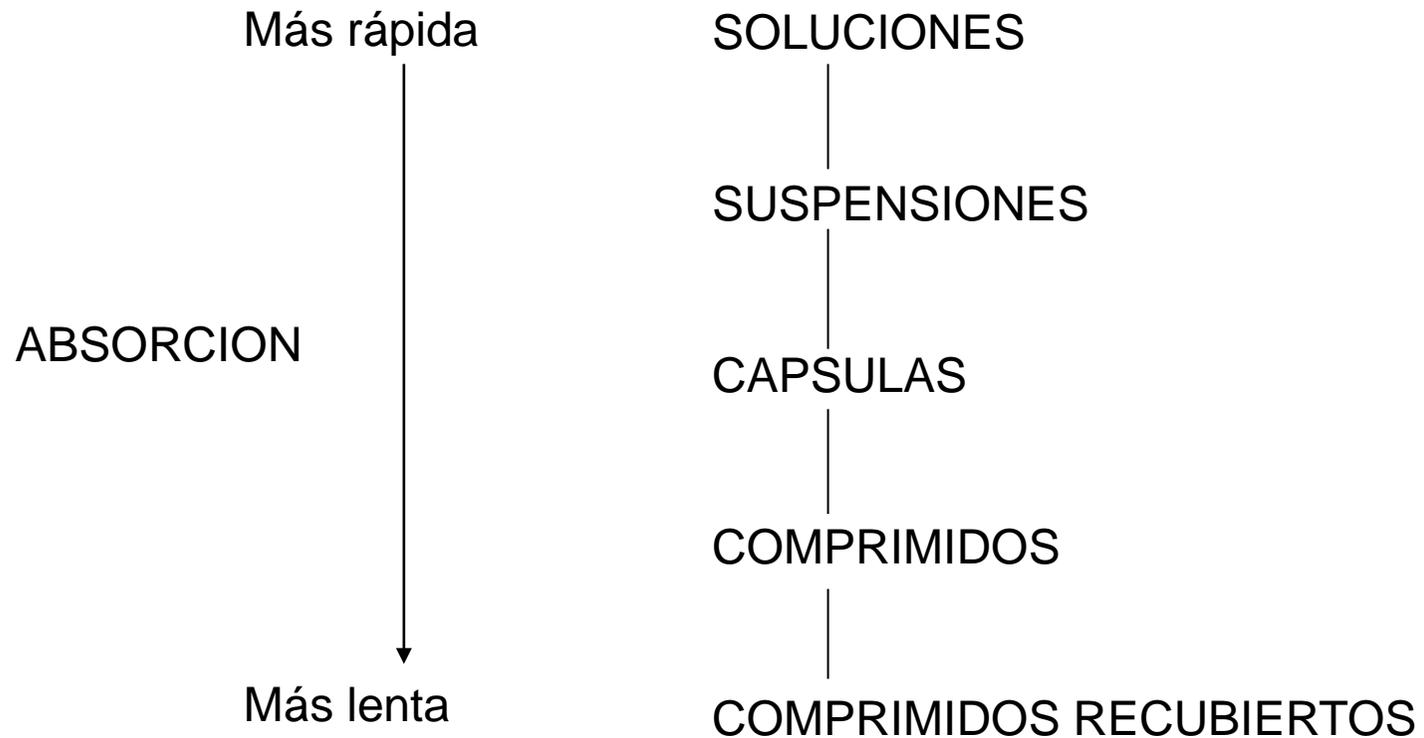
Fases de la liberación de fármacos



Perfil de absorción de aspirina tras la administración de una dosis de 650 mg en forma de solución oral, comprimido convencional y comprimido tamponado

Adaptado de Levy G, Leonards JR, Procknal J.A. Interpretation of in vitro dissolution data relative to the gastrointestinal absorption characteristics of drugs in tablets. *J Pharm Sci* 1967 56(10):1365-7.

Fases de la liberación de fármacos



Disgregación

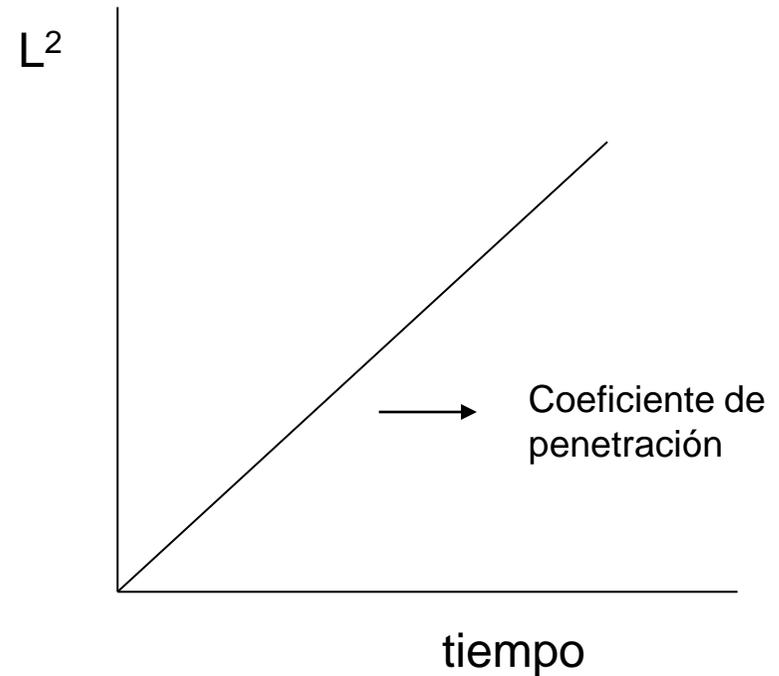
Ecuación de Peek Mc Lean o de Washburn

$$L^2 = r \gamma \cos\theta t / 2\eta$$

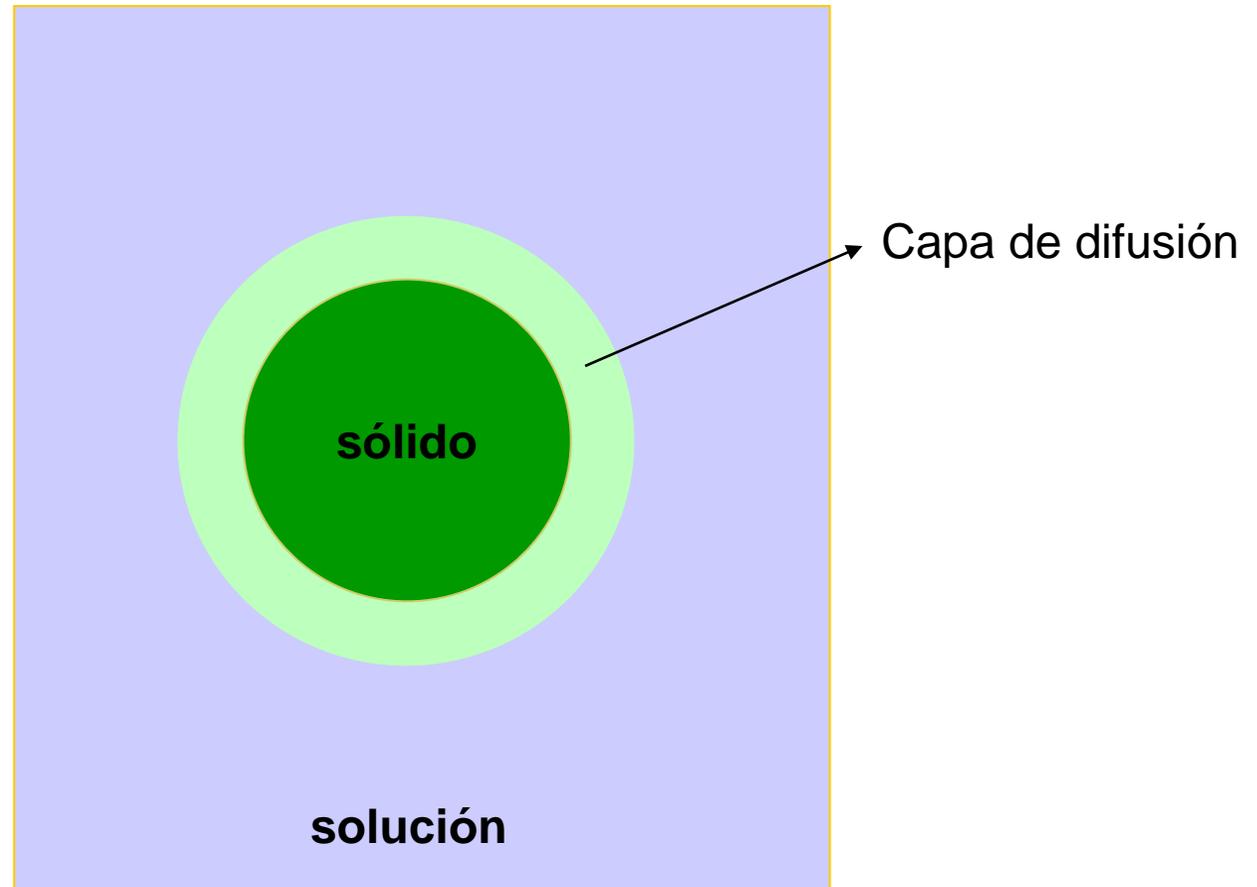
$$L^2 = K t$$

Siendo:

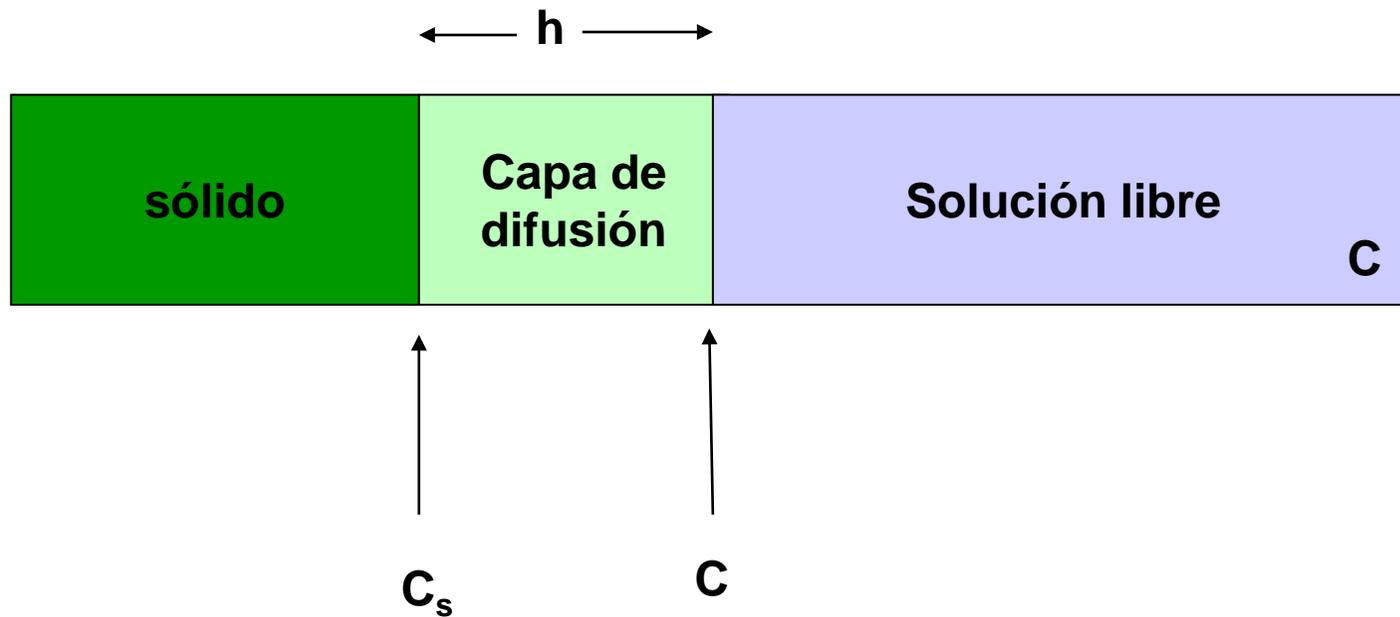
- L = longitud del capilar
- r = radio del capilar
- θ = ángulo de contacto líquido/sólido
- γ = tensión interfacial en líquido/sólido
- η = viscosidad
- t = tiempo de acción del disgregante
- K = coeficiente de penetración



Velocidad de disolución



Velocidad de disolución



Velocidad de disolución

Ecuación de Noyes-Withney modificada

$$dC/dt = K A (C_s - C)$$

$$dC/dt = D A (C_s - C)/h$$

A: superficie

C_s : concentración de saturación (solubilidad)

C: concentración

D: coeficiente de difusión

K: constante

h: espesor de la capa de difusión

En condiciones “sink”:

$$dC/dt = D A C_s/h = K' C_s$$

Velocidad de disolución

THE RATE OF SOLUTION OF SOLID SUBSTANCES IN THEIR OWN SOLUTIONS.

BY ARTHUR A. NOYES AND WILLIS R. WHITNEY.

Received October 12, 1897.

This is then the law which is first to be tested. Its mathematical expression is:

$$\frac{dx}{dt} = C(S - x),$$

where S represents the solubility of the substance, or the concentration of its saturated solution; x the concentration at the expiration of the time t , and C a constant.

As this is the case with two substances of so widely different chemical nature and physical properties as benzoic acid and lead chloride, it is safe to assume that the law is a general one. It may be expressed as follows: The rate at which a solid substance dissolves in its own solution is proportional to the difference between the concentration of that solution and the concentration of the saturated solution.

MASSACHUSETTS INSTITUTE OF TECHNOLOGY,
BOSTON, MAY, 1897.

Factores que afectan a la velocidad de disolución

1. Factores relacionados con el **medio de disolución**:
 1. pH
 2. Viscosidad
 3. Temperatura
2. Factores relacionados con las **propiedades físico-químicas del fármaco**:
 1. Forma cristalina
 2. Formación de complejos
 3. Tamaño de partícula y superficie específica
3. Factores relacionados con la **formulación**:
 1. Excipientes
 2. Tensoactivos
4. Factores relacionados con el **proceso tecnológico**:
 1. Procedimiento de fabricación
 2. Fuerza de compresión
 3. Disgregación
 4. Almacenamiento

Factores que afectan a la velocidad de disolución

1. Factores relacionados con el medio de disolución:
 1. pH
 2. Viscosidad
 3. Temperatura
2. Factores relacionados con las propiedades físico-químicas del fármaco:
 1. Forma cristalina
 2. Formación de complejos
 3. Tamaño de partícula y superficie específica
3. Factores relacionados con la formulación:
 1. Excipientes
 2. Tensoactivos
4. Factores relacionados con el proceso tecnológico:
 1. Procedimiento de fabricación
 2. Fuerza de compresión
 3. Disgregación
 4. Almacenamiento

Disolución y pH

La solubilidad de un **ácido débil**, C_s viene dada por:



$$C_s = [\text{HA}] + [\text{A}^-]$$

[HA]: solubilidad intrínseca de la forma ácida no ionizada (C_o)

[A⁻]: concentración del anión: infinitamente soluble

$$C_s = C_o + \frac{C_o \cdot K_a}{[\text{H}^+]}$$

Para una **base débil**:

$$C_s = C_o + \frac{C_o \cdot [\text{H}^+]}{K_a}$$

Disolución y pH

Sustituyendo en la ecuación de Noyes-Withney:

Para un **ácido débil**

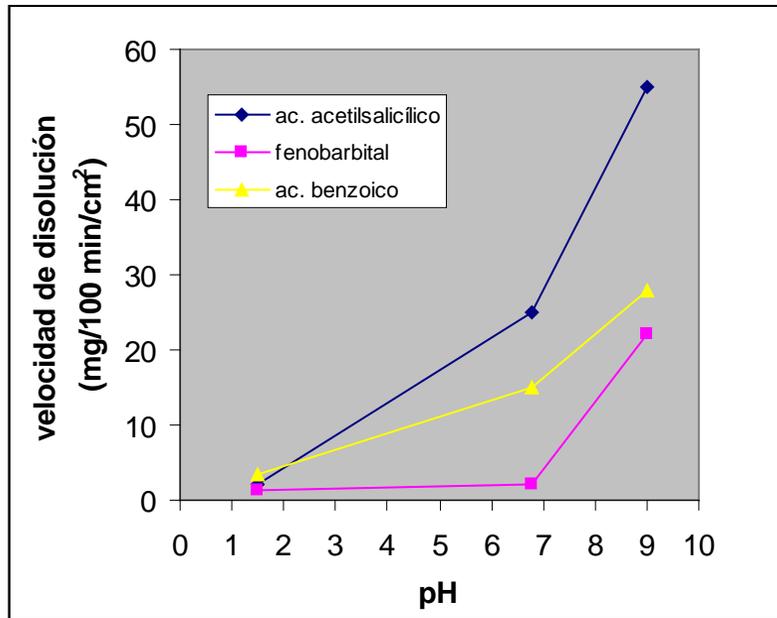
$$\frac{dC}{dt} = K' \left[C_o + \frac{K_a \cdot C_o}{[H^+]} \right]$$

Para una **base débil**

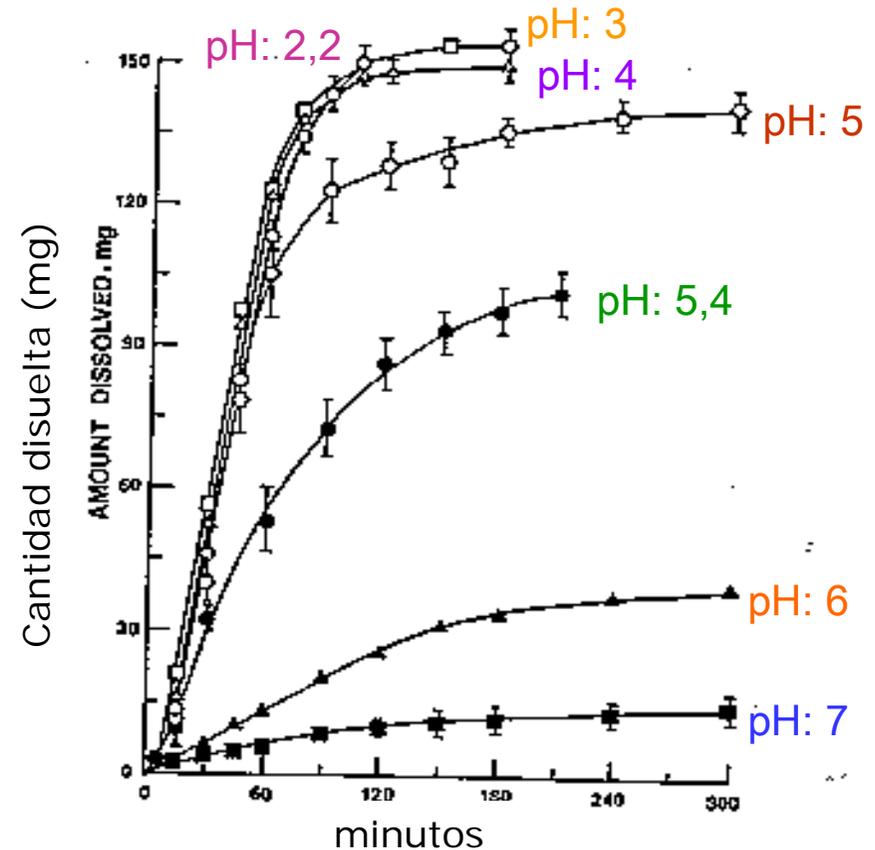
$$\frac{dC}{dt} = K' \left[C_o + \frac{C_o \cdot [H^+]}{K_a} \right]$$

$$K' = D A/h$$

Disolución y pH



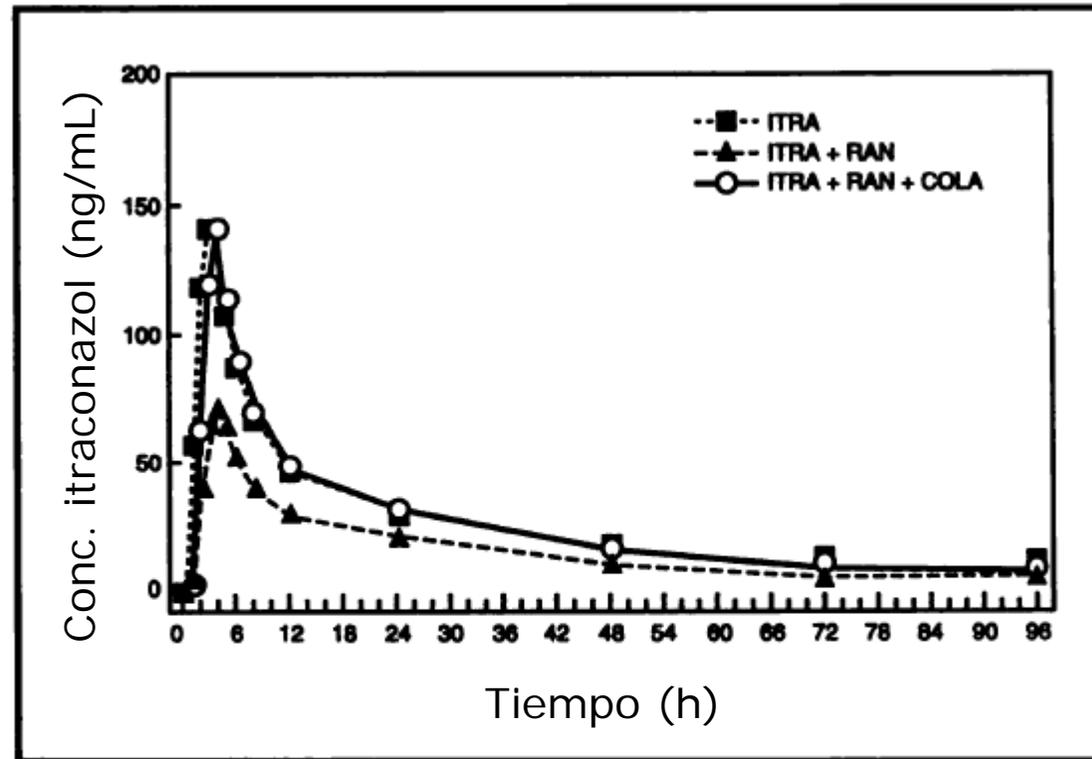
Perfil de disolución de ac. acetilsalicílico, fenobarbital y ac. benzoico en función del pH



Perfiles de disolución de papaverina HCl a partir de pellets en diferentes pH's

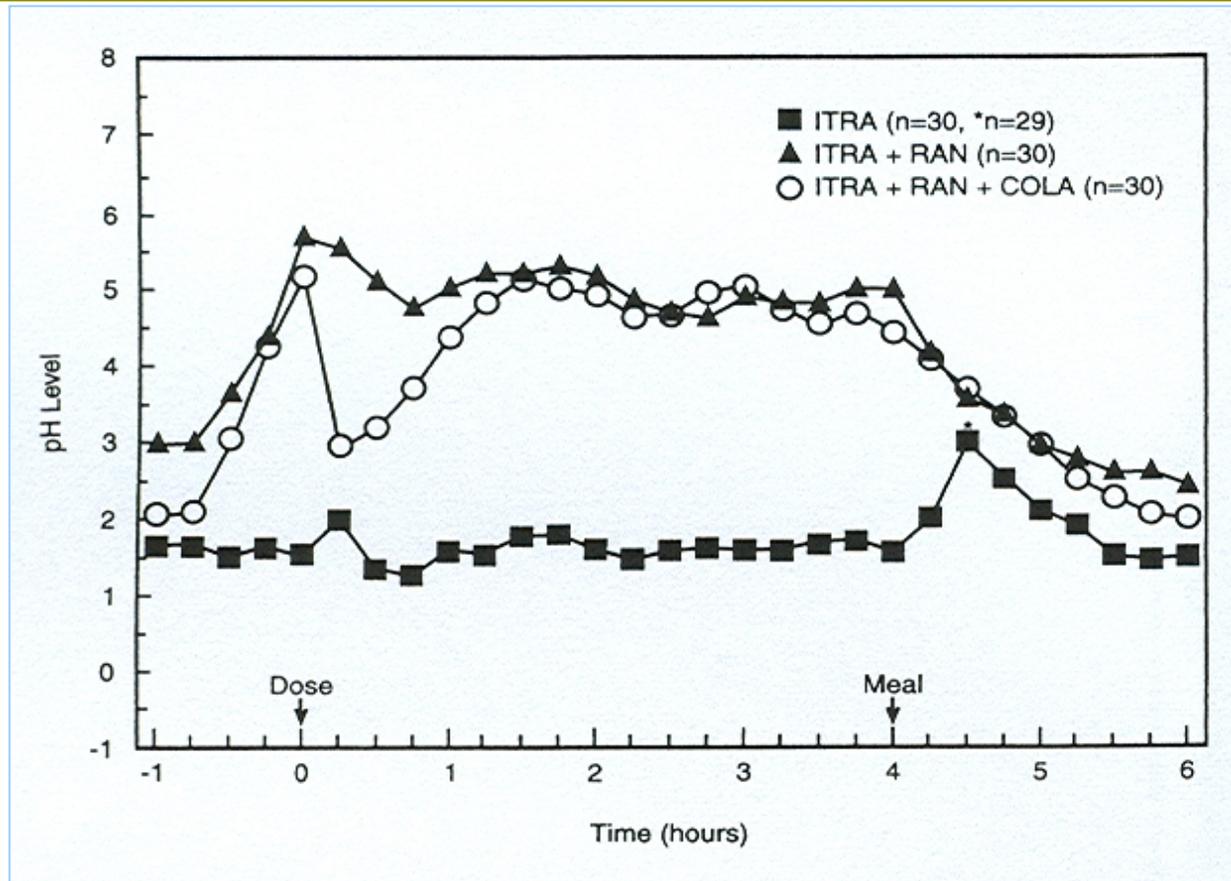
Seraiuddin AT, Rosoff M. pH-Solubility profile of papaverine hydrochloride and its relationship to the dissolution rate of sustained-release pellets. *J Pharm Sci.* 1984;73(9):1203-8.

Disolución y pH



Niveles plasmáticos medios de itraconazol cuando se administra solo o conjuntamente con ranitidina y con ranitidina+bebida de cola

Disolución y pH



Evolución del pH gástrico después del tratamiento con itraconazol, itraconazol + ranitidina e itraconazol+ranitidina+bebida de cola

Lange D y cols. J Clin Pharmacol 1997;37(6):535-40.

Viscosidad y temperatura

Viscosidad

Inversamente proporcional al coeficiente de difusión (D)

Temperatura

La solubilidad (Cs) depende de la temperatura del medio

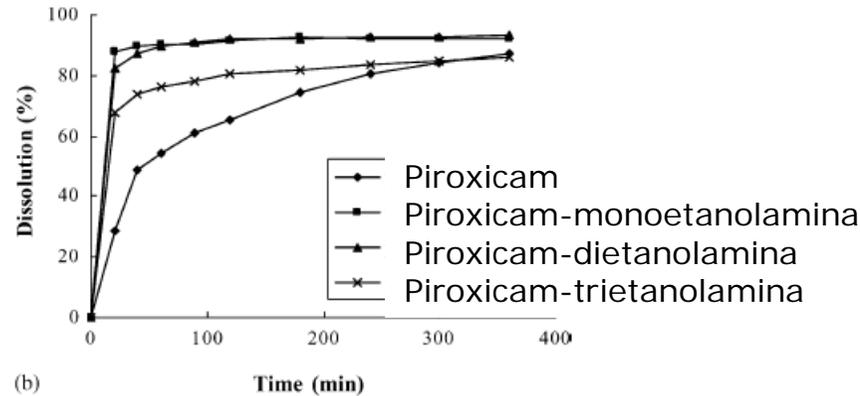
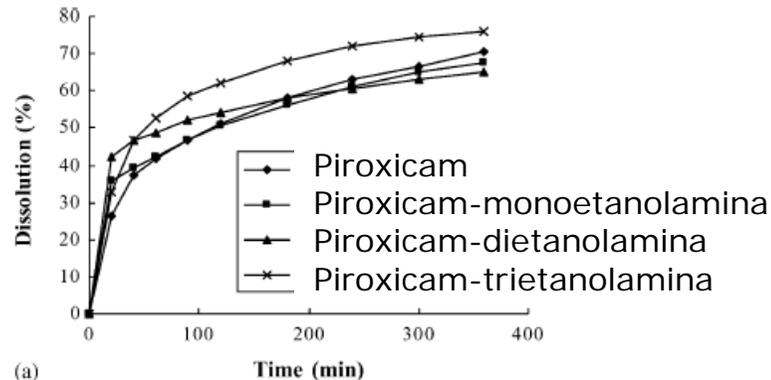
Factores que afectan a la velocidad de disolución

1. Factores relacionados con el medio de disolución:
 1. pH
 2. Viscosidad
 3. Temperatura
2. Factores relacionados con las **propiedades físico-químicas del fármaco**:
 1. Forma cristalina
 2. Formación de complejos
 3. Tamaño de partícula y superficie específica
3. Factores relacionados con la formulación:
 1. Excipientes
 2. Tensoactivos
4. Factores relacionados con el proceso tecnológico:
 1. Procedimiento de fabricación
 2. Fuerza de compresión
 3. Disgregación
 4. Almacenamiento

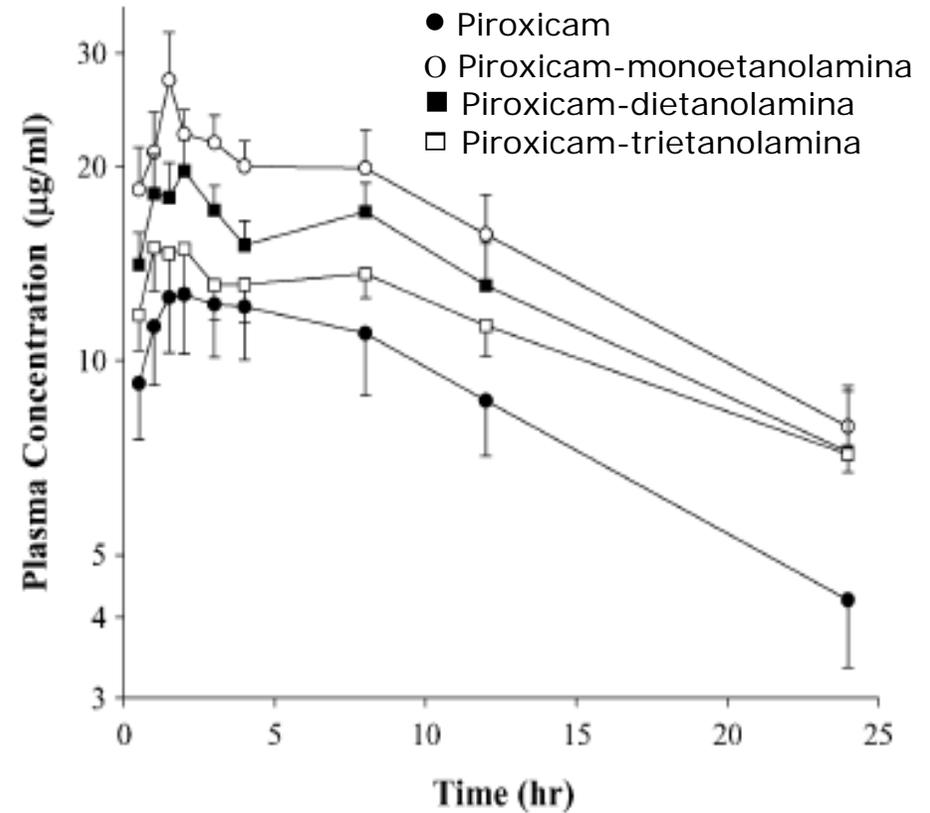
Formación de sales

		Velocidad de disolución (mg/100 min/cm ²)		
	pK _a	HCl 0,1N pH 1,5	Fosfato 0,1M pH6,5	Borato 0,1 M pH 9,0
Ac. benzoico	4,2	2,1	14	28
Sal sódica		980	1770	1600
Fenobarbital	7,4	0,24	1,2	22
Sal sódica		≈200	820	1430
Ac. salicílico	3,0	1,7	27	52
Sal sódica		1870	2500	2420
Sulfatiazol	7,3	<0,1	0,5	8,5
Sal sódica		550	810	1300

Formación de sales



Perfil de disolución de piroxicam a pH 1.2 (a) y 6.8 (b)



Niveles plasmáticos de piroxicam tras la administración por vía oral a ratas

Gwak HS y cols. *Int J Pharmaceut* 2005;297:156-61.

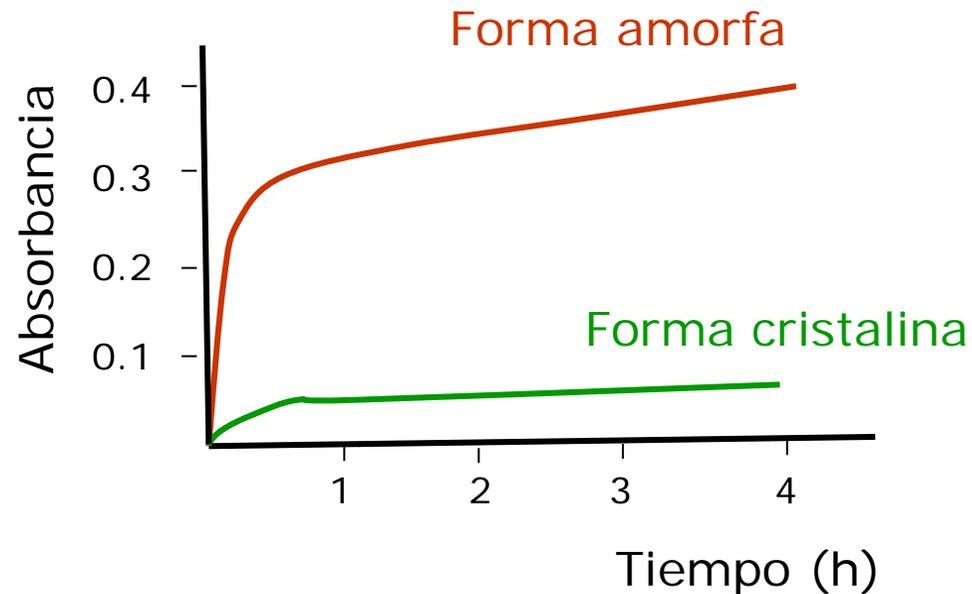
Forma cristalina

Forma amorfa



Forma cristalina

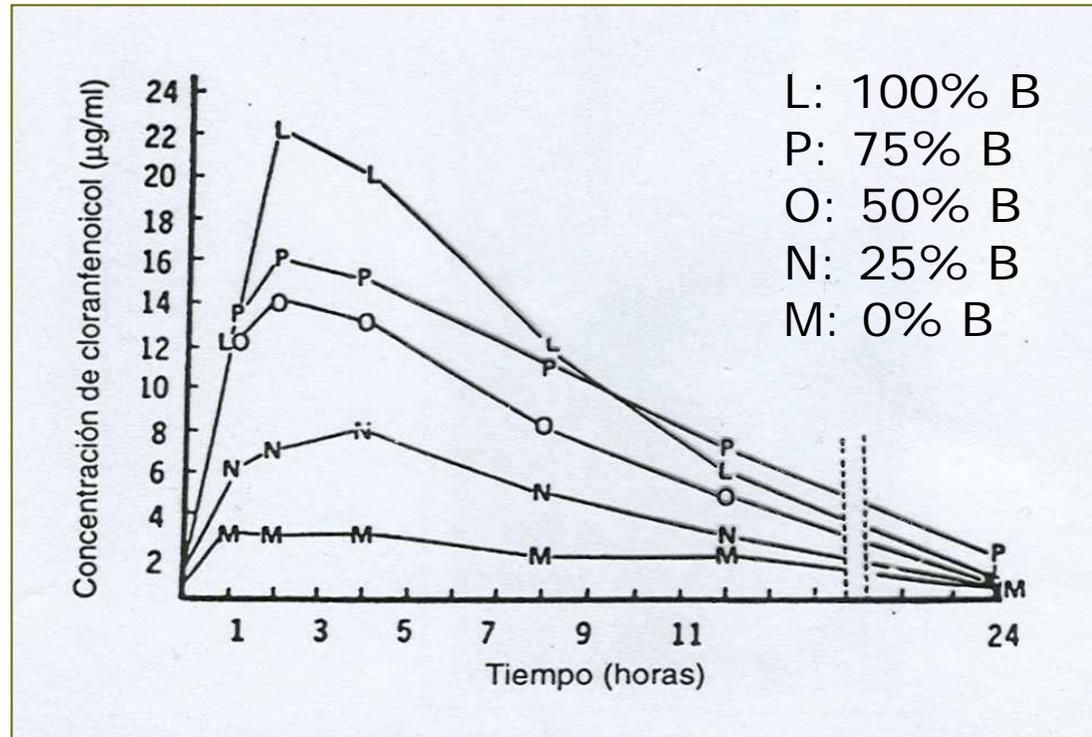
Forma cristalina



Perfil de disolución (expresado como valores de absorbancia) de dos formas de novobiocina: estado amorfo y estado cristalino

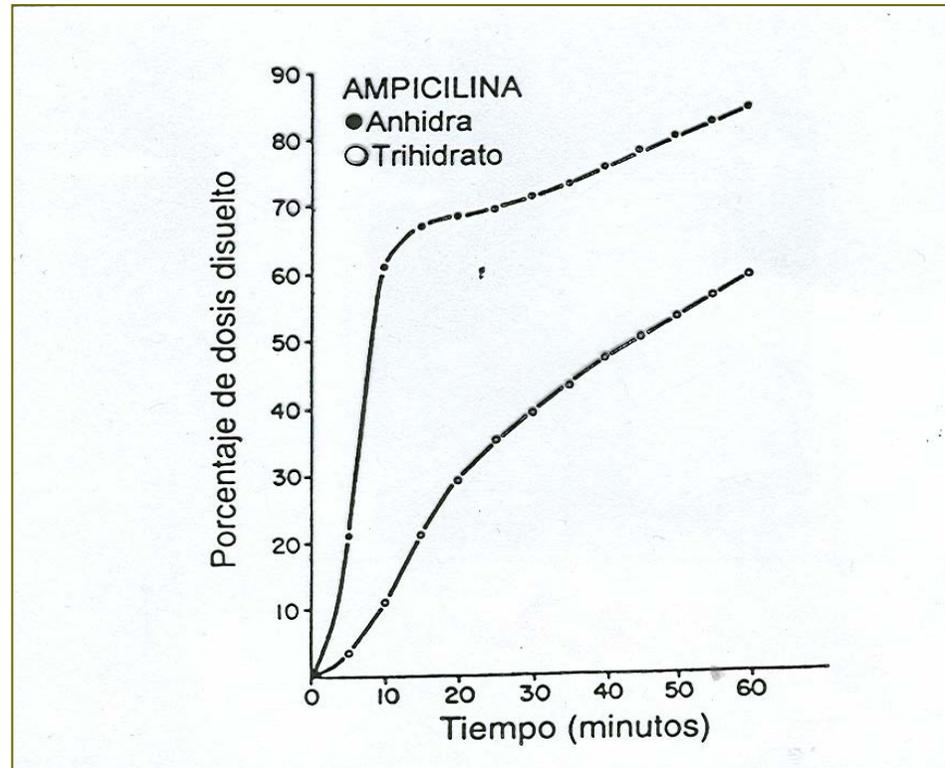
Adaptado de Mullins J, Macek T. Am Pharm Assoc Sci Ed. 49: 245 (1960)

Forma cristalina



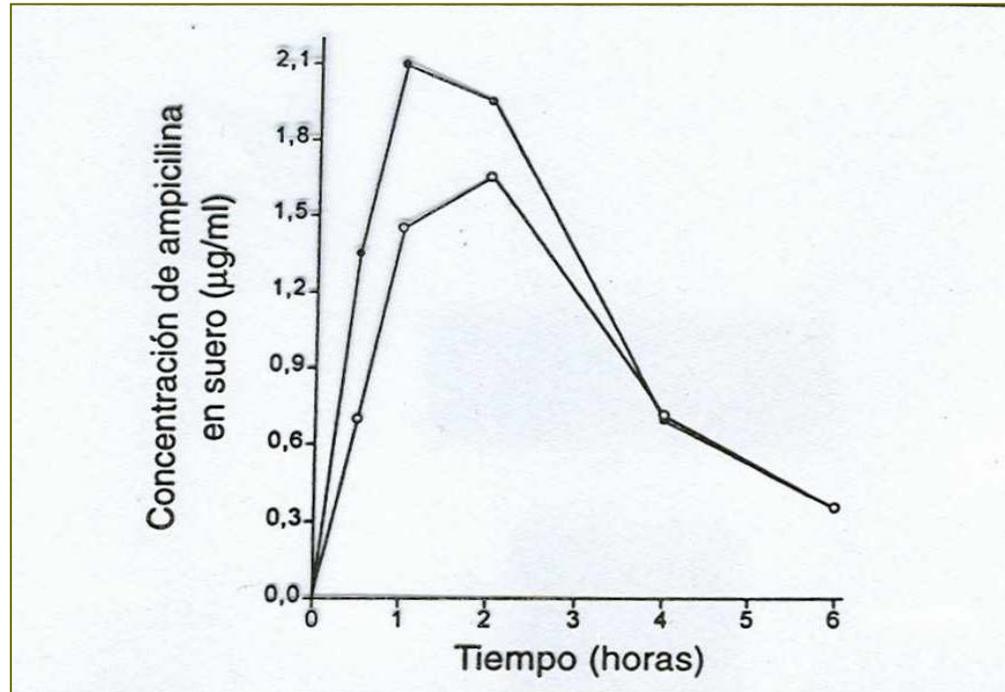
Comparación de niveles séricos de clorfenicol tras la administración de suspensiones de palmitato de clorfenicol conteniendo diversas proporciones de polimorfos A y B.

Formación de solvatos



Disolución de cápsulas de ampicilina anhidra y ampicilina trihidrato en agua destilada a 37 °C.

Formación de solvatos



Concentraciones séricas medias de ampicilina en humanos tras la administración de suspensiones orales que contienen una dosis de 250 mg de ampicilina:

●: anhidra; ○: trihidrato.

Formación de complejos

- Con compuestos endógenos
- Con alimentos
- Con excipientes (derivados celulósicos, PEG)
- Con otros fármacos

**Estrategia para incrementar la velocidad
de disolución**

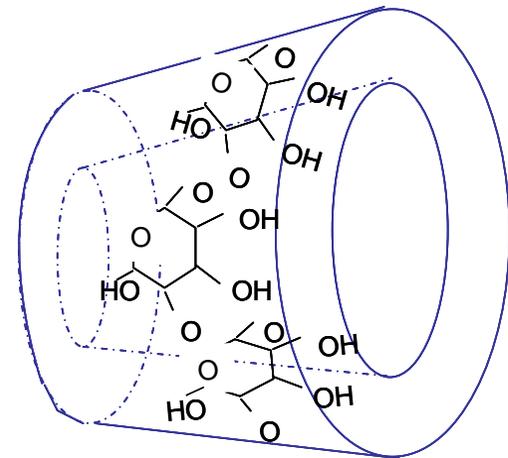
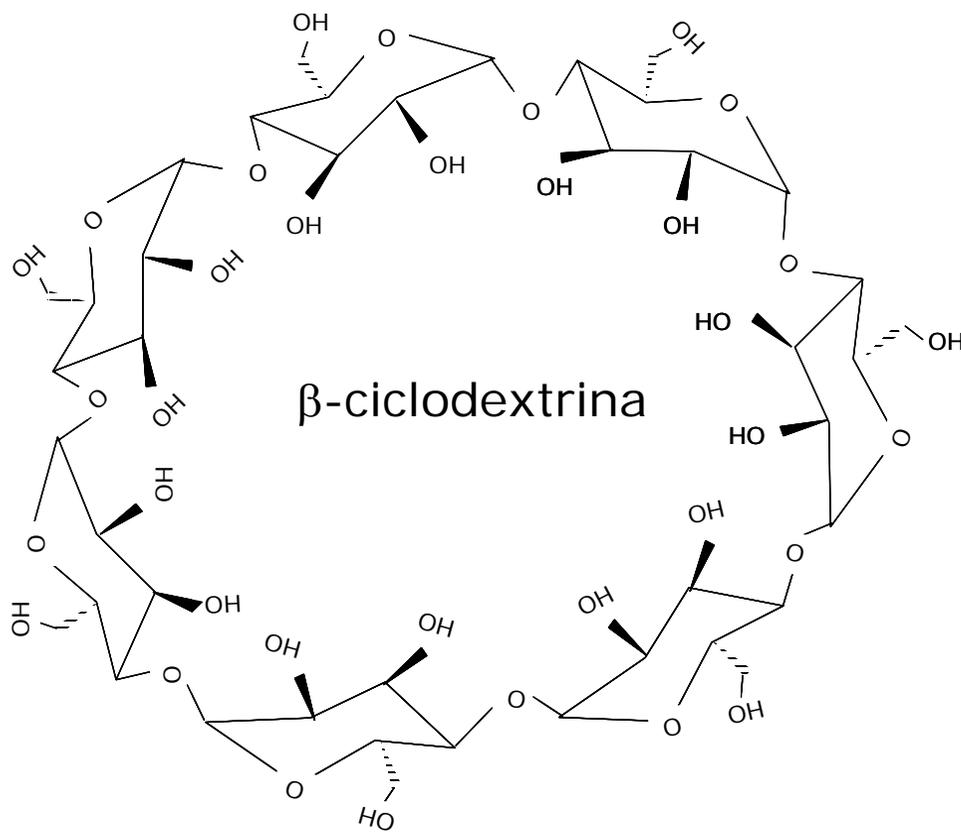
```
graph TD; A[Estrategia para incrementar la velocidad de disolución] --> B[MEZCLAS EUTECTICAS (urea, ac. succínico)]; A --> C[Complejos de inclusión con ciclodextrinas];
```

MEZCLAS EUTECTICAS
(urea, ac. succínico)

**Complejos de inclusión con
ciclodextrinas**

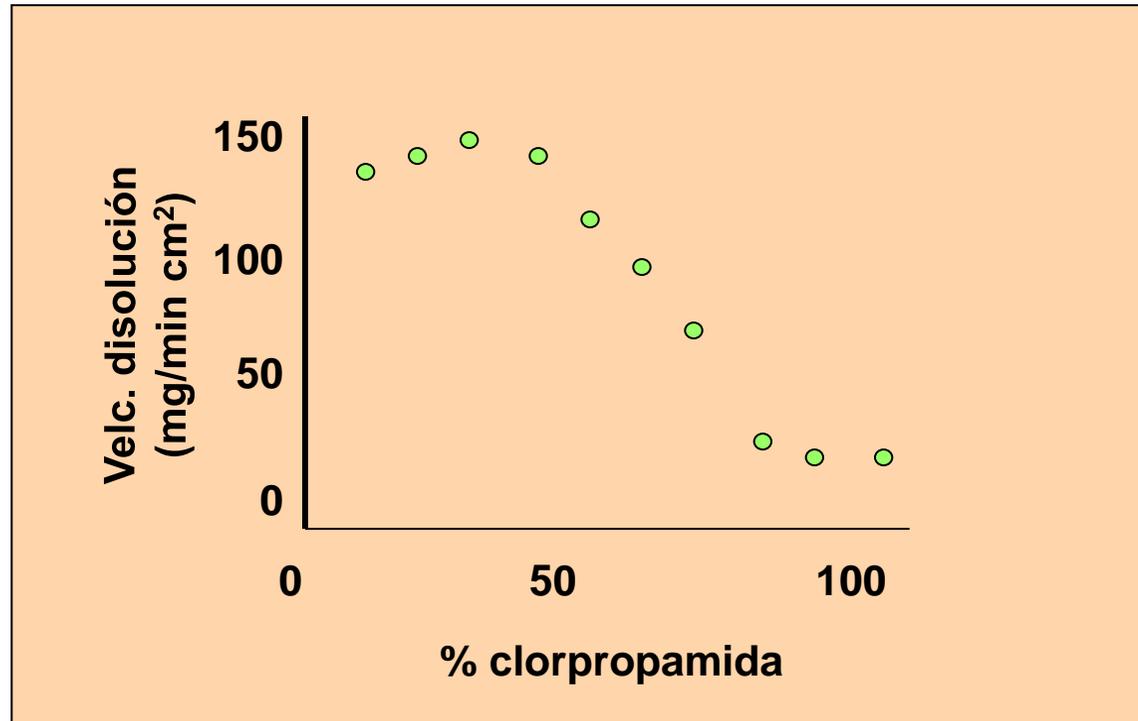
Formación de complejos

Complejos de inclusión con ciclodextrinas



Ciclodextrina	nº glucosas
α	5
β	6
γ	7

Formación de complejos

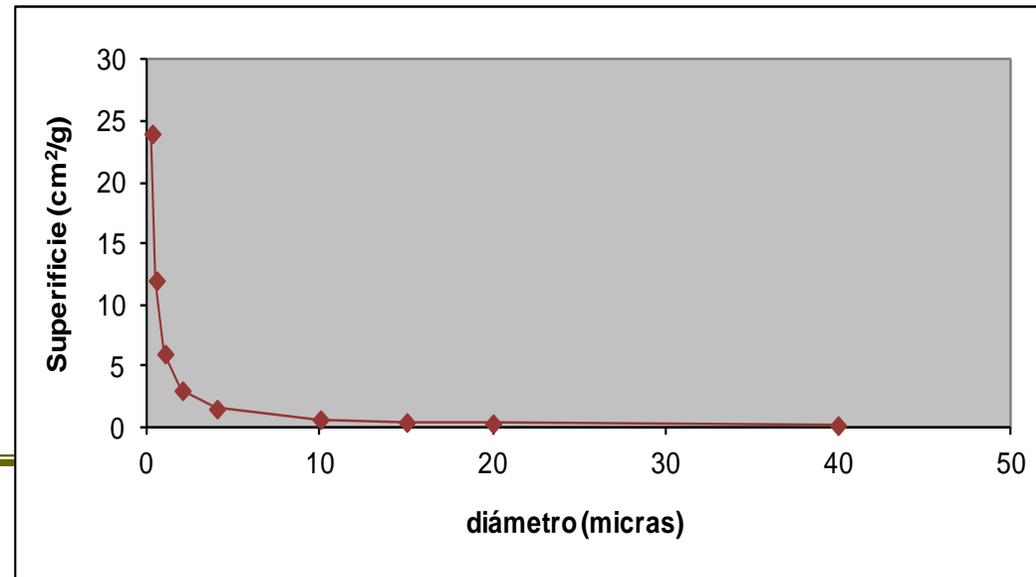


Velocidad de disolución relativa de mezclas eutécticas de clorpropamida y urea en función del porcentaje de fármaco.

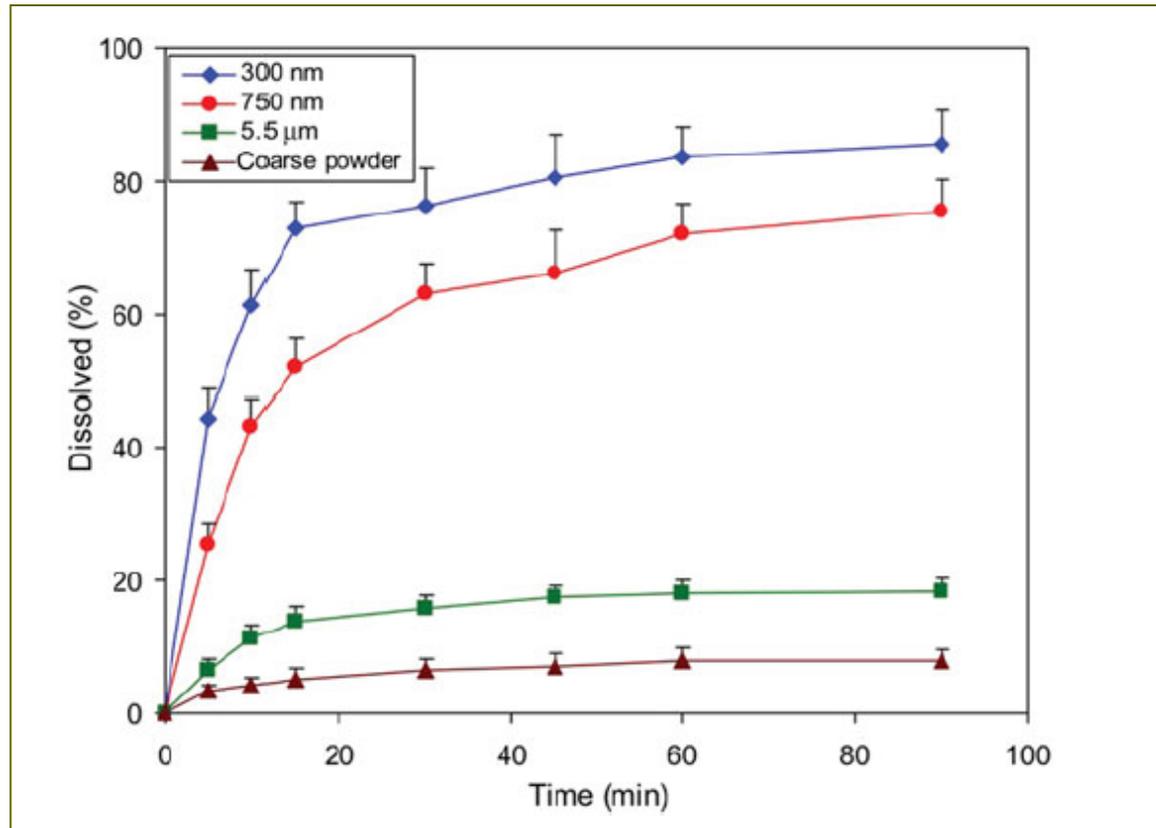
Tamaño de partícula

Diámetro de partícula (micras)	Superficie específica (m ² /g)
-----------------------------------	--

0,25	24
0,50	12
1	6
2	3
4	1,5
10	0,63
15	0,4
20	0,3
40	0,15

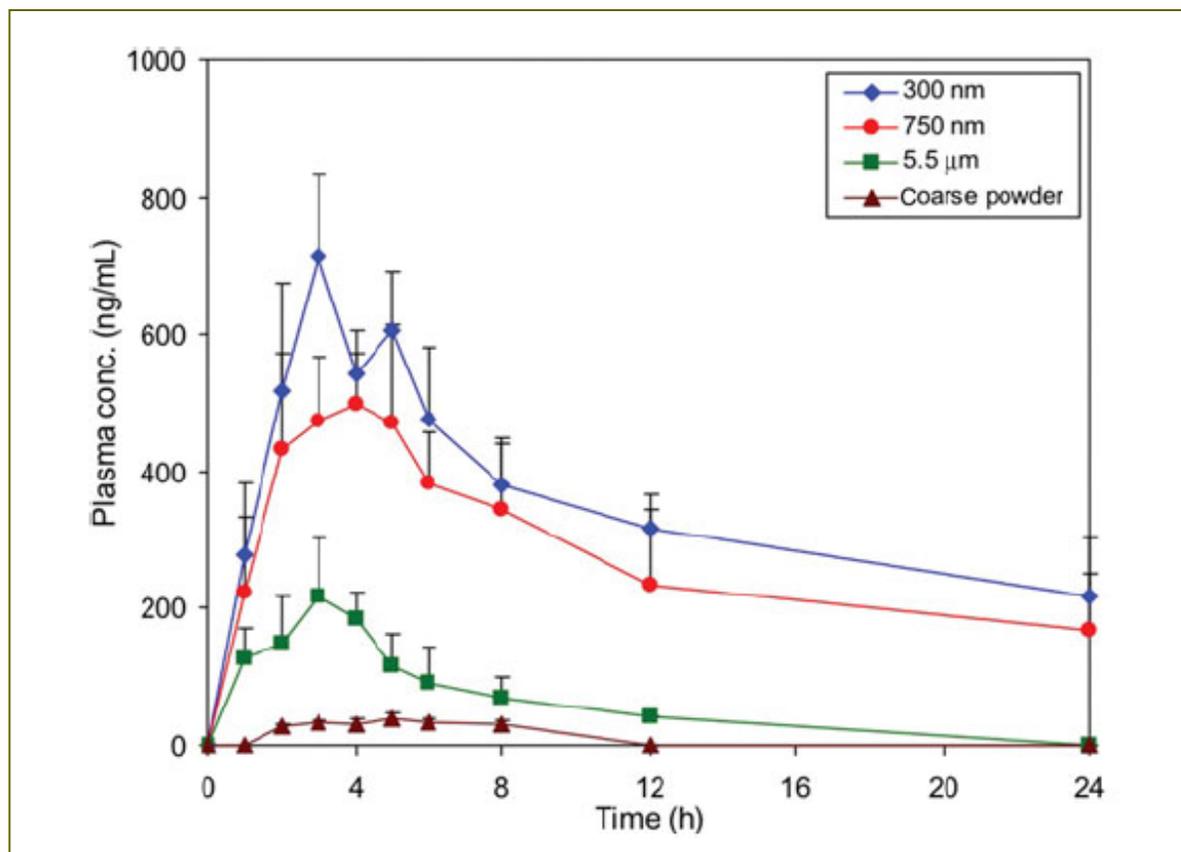


Tamaño de partícula



Perfil de disolución en HCl 0.1 M de itraconazol en función del tamaño de partícula

Tamaño de partícula

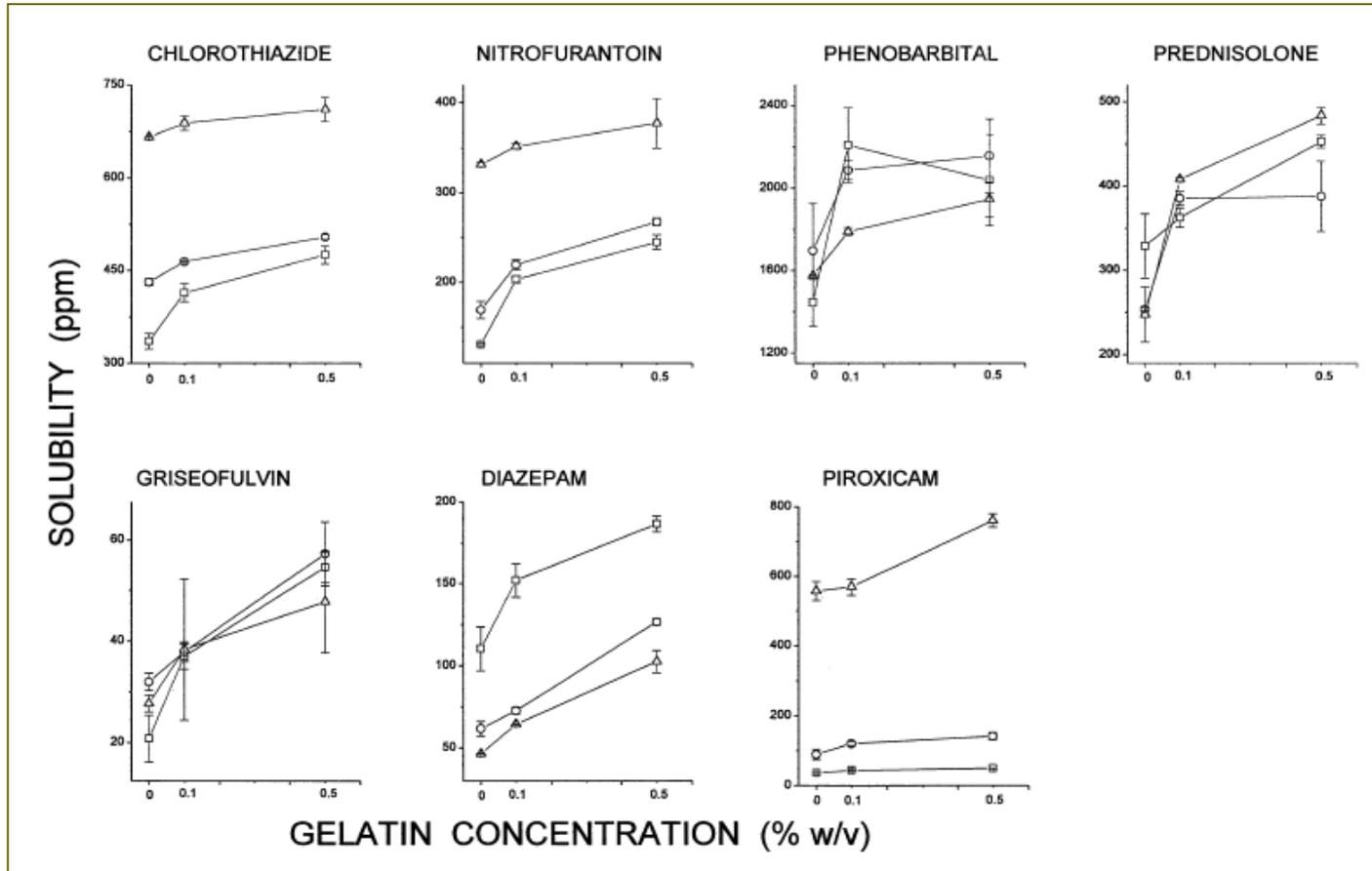


Perfil de niveles plasmáticos de itraconazol tras la administración a ratas por vía oral (30 mg/Kg)

Factores que afectan a la velocidad de disolución

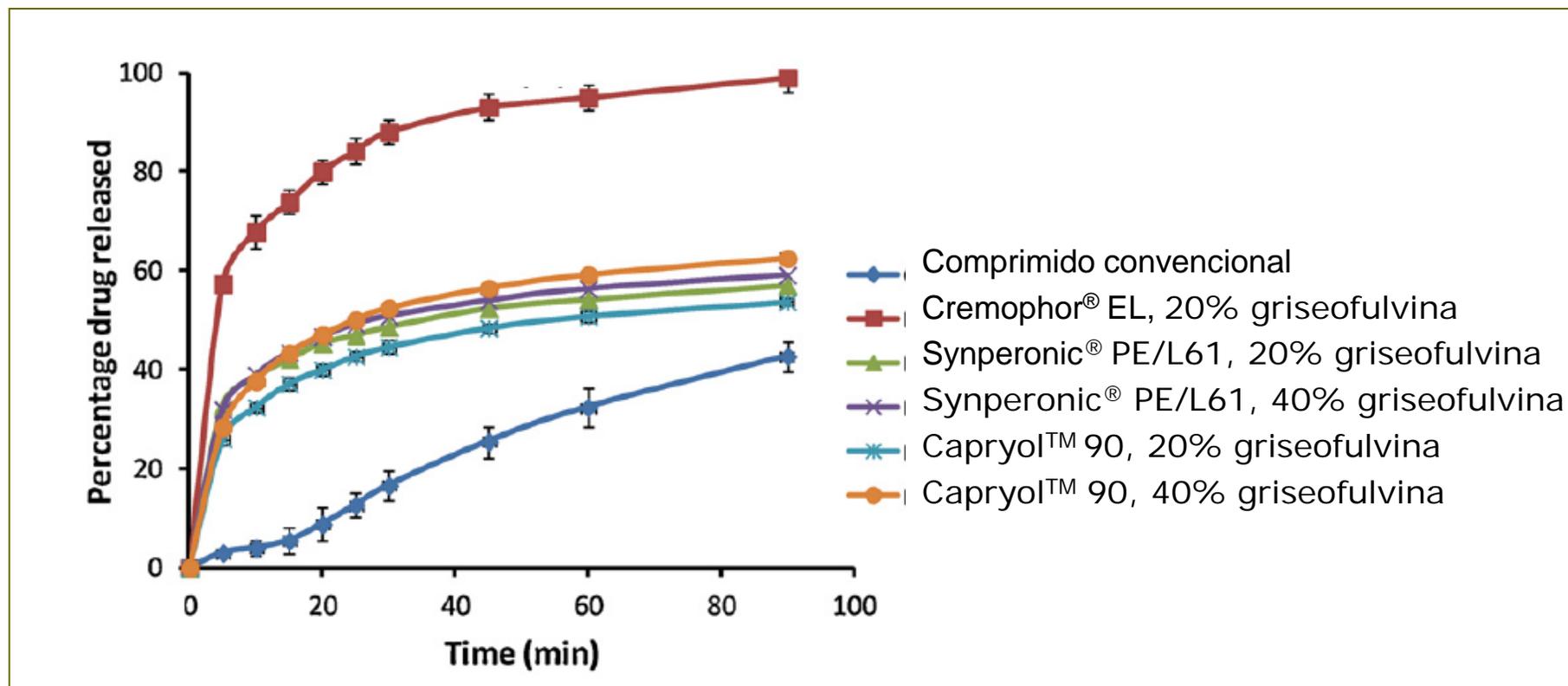
1. Factores relacionados con el medio de disolución:
 1. pH
 2. Viscosidad
 3. Temperatura
2. Factores relacionados con las propiedades físico-químicas del fármaco:
 1. Forma cristalina
 2. Formación de complejos
 3. Tamaño de partícula y superficie específica
3. Factores relacionados con la **formulación**:
 1. Excipientes
 2. Tensoactivos
4. Factores relacionados con el proceso tecnológico:
 1. Procedimiento de fabricación
 2. Fuerza de compresión
 3. Disgregación
 4. Almacenamiento

Efecto de los excipientes



Solubilidad de diferentes fármacos en función de la concentración de gelatina
(cuadrado:pH: 3.7, círculo:pH: 5.0, triángulo: pH: 7.0)

Efecto de los excipientes

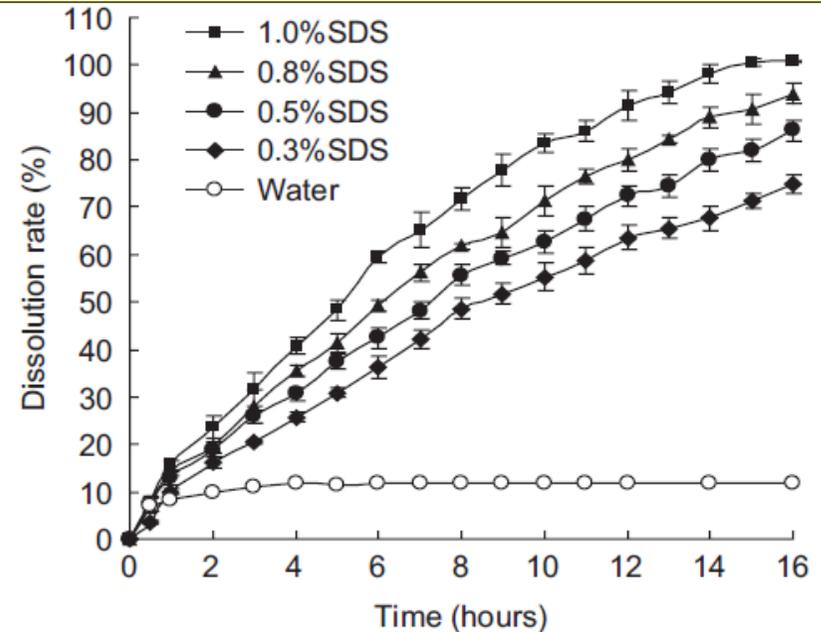


Velocidad de disolución de griseofulvina a partir de comprimidos elaborados con diferentes excipientes

Efecto de los tensoactivos

SDS	Solubility of nimodipine ($\mu\text{g/mL}$)
0%	3.5
0.1%	18.8
0.3%	147.6
0.5%	464.6
0.8%	955.5
1.0%	2087.0

Solubilidad de nimodipino en agua con diferentes concentraciones de laurilsulfato sódico (SDS)

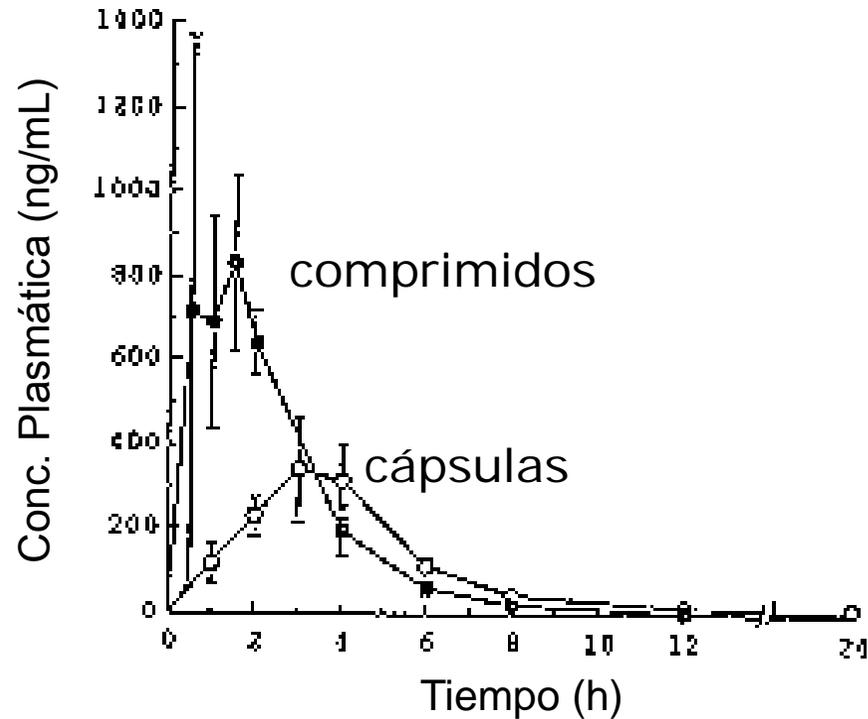


Perfil de disolución de nimodipino a partir de comprimidos elaborados con diferentes proporciones de laurilsulfato sódico (SDS)

Factores que afectan a la velocidad de disolución

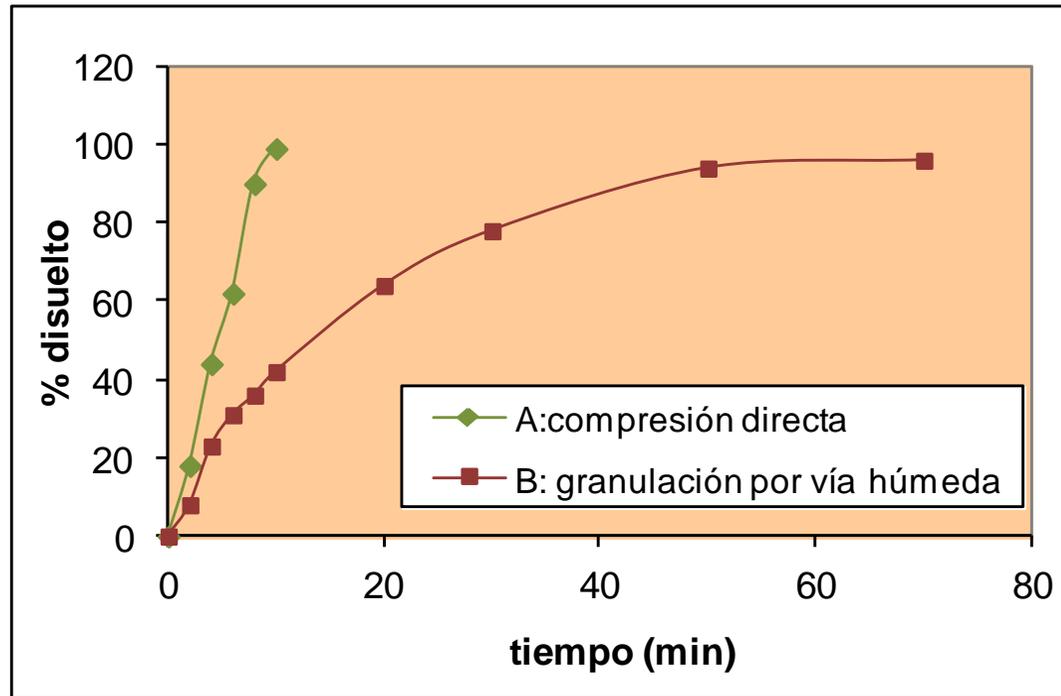
1. Factores relacionados con el medio de disolución:
 1. pH
 2. Viscosidad
 3. Temperatura
2. Factores relacionados con las propiedades físico-químicas del fármaco:
 1. Forma cristalina
 2. Formación de complejos
 3. Tamaño de partícula y superficie específica
3. Factores relacionados con la formulación:
 1. Excipientes
 2. Tensoactivos
4. Factores relacionados con el **proceso tecnológico**:
 1. Procedimiento de fabricación
 2. Fuerza de compresión
 3. Disgregación
 4. Almacenamiento

Proceso tecnológico



Concentraciones plasmáticas de furosemida tras la administración de dos formulaciones orales de 40 mg (comprimidos y cápsulas de liberación retardada)

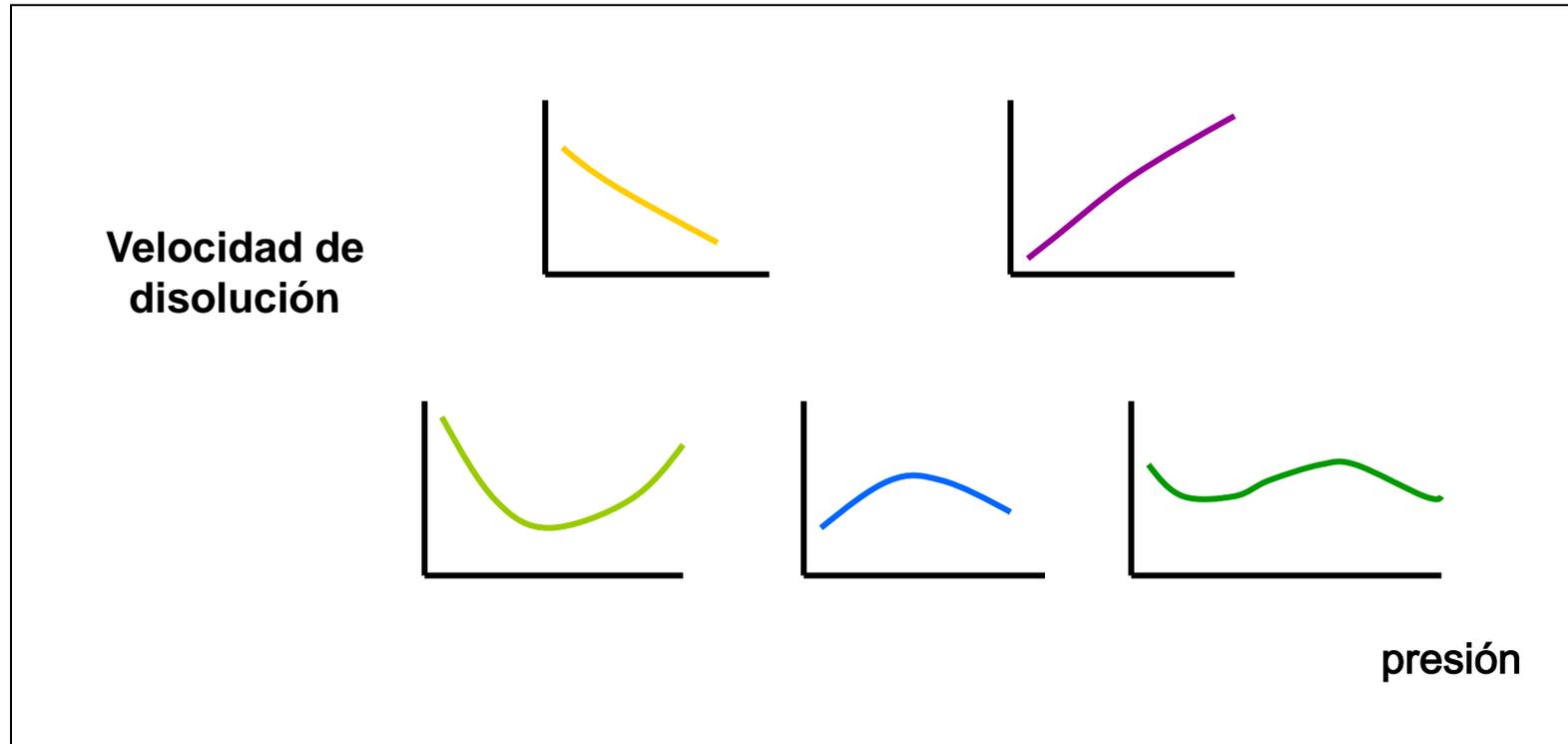
Proceso tecnológico



Influencia del proceso de fabricación (método de granulación) sobre el perfil de disolución de comprimidos:

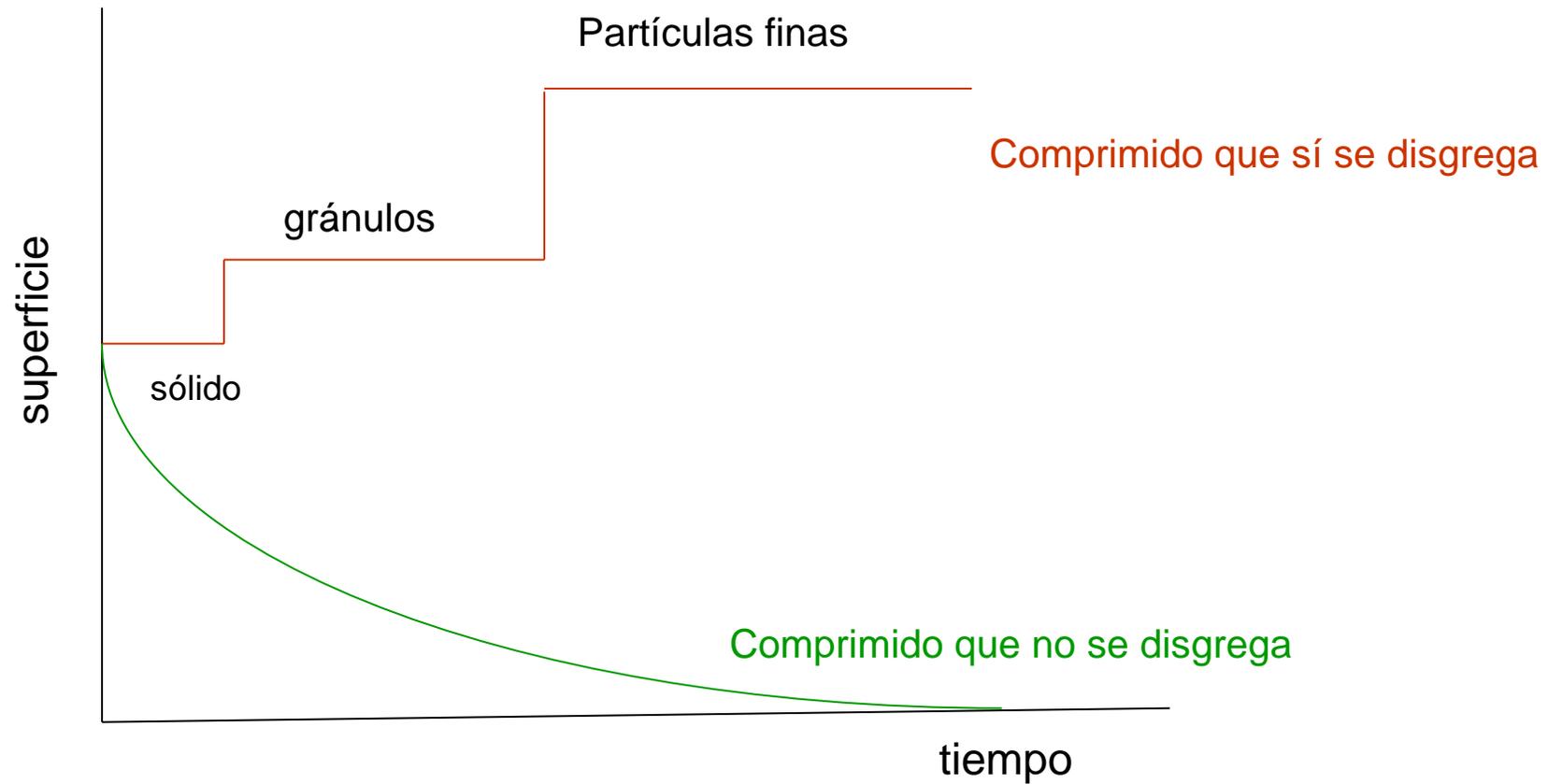
- A: compresión directa con lactosa
- B: granulación con etilcelulosa y lactosa

Proceso tecnológico

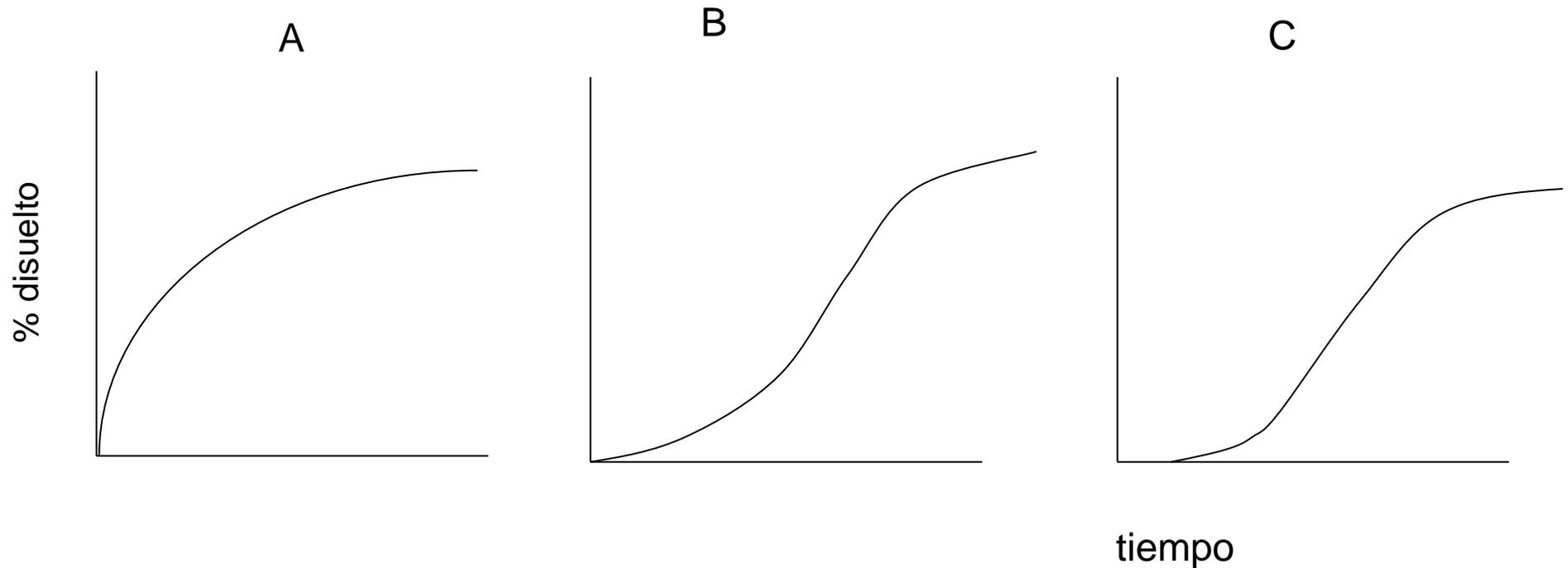


Tipos de relación observada entre la fuerza de compresión y la velocidad de disolución

Disgregación

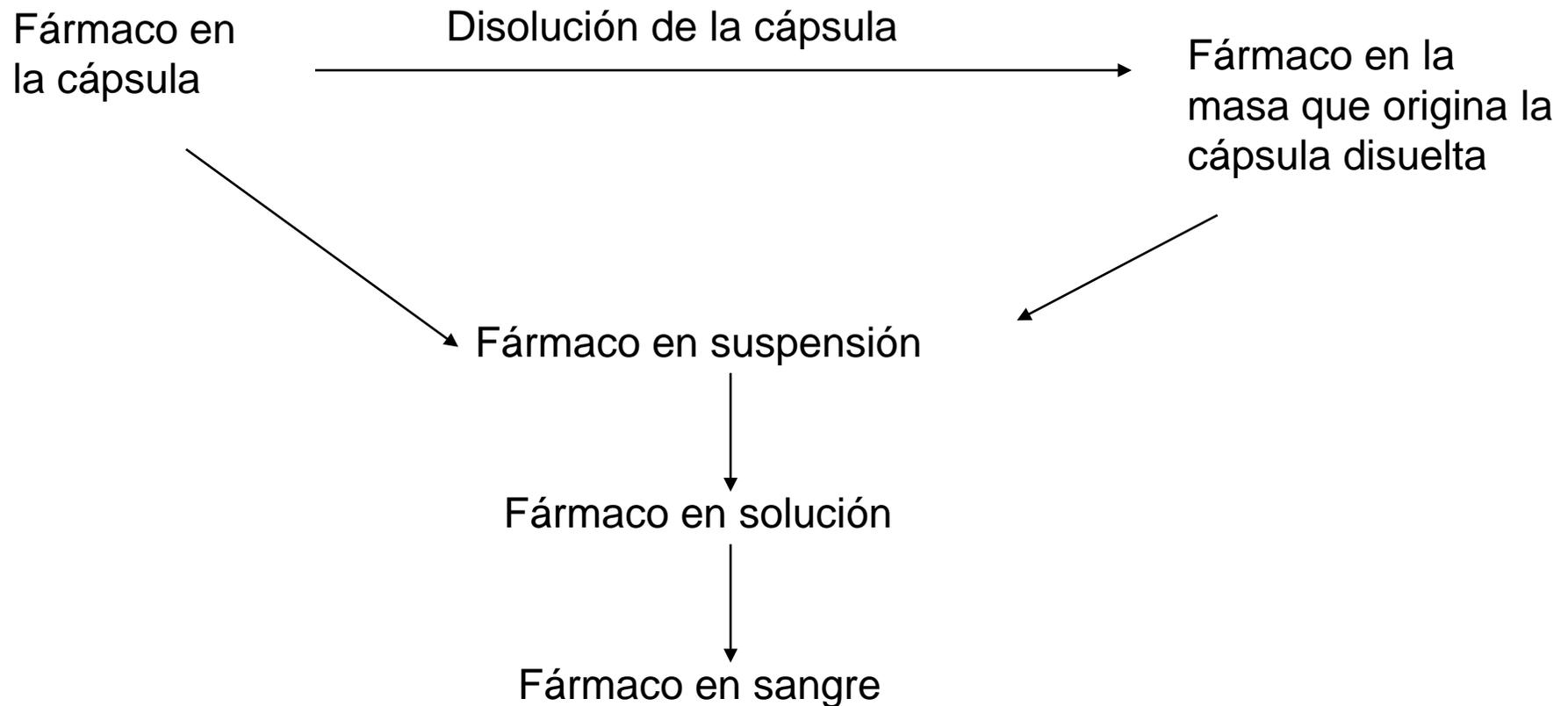


Disgregación

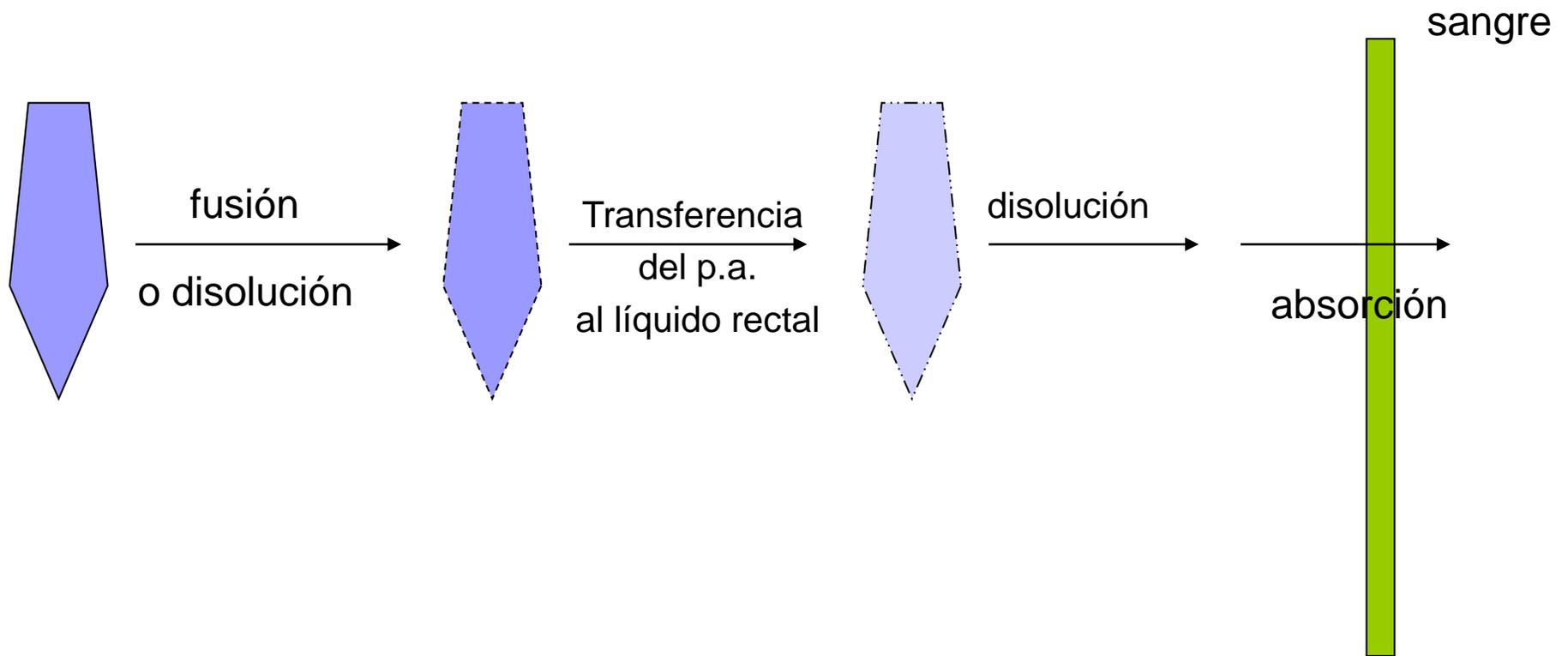


Perfiles de disolución de comprimidos. A. Comprimido que no se disgrega. B. Comprimido que se disgrega rápidamente. C. Comprimido que se disgrega lentamente.

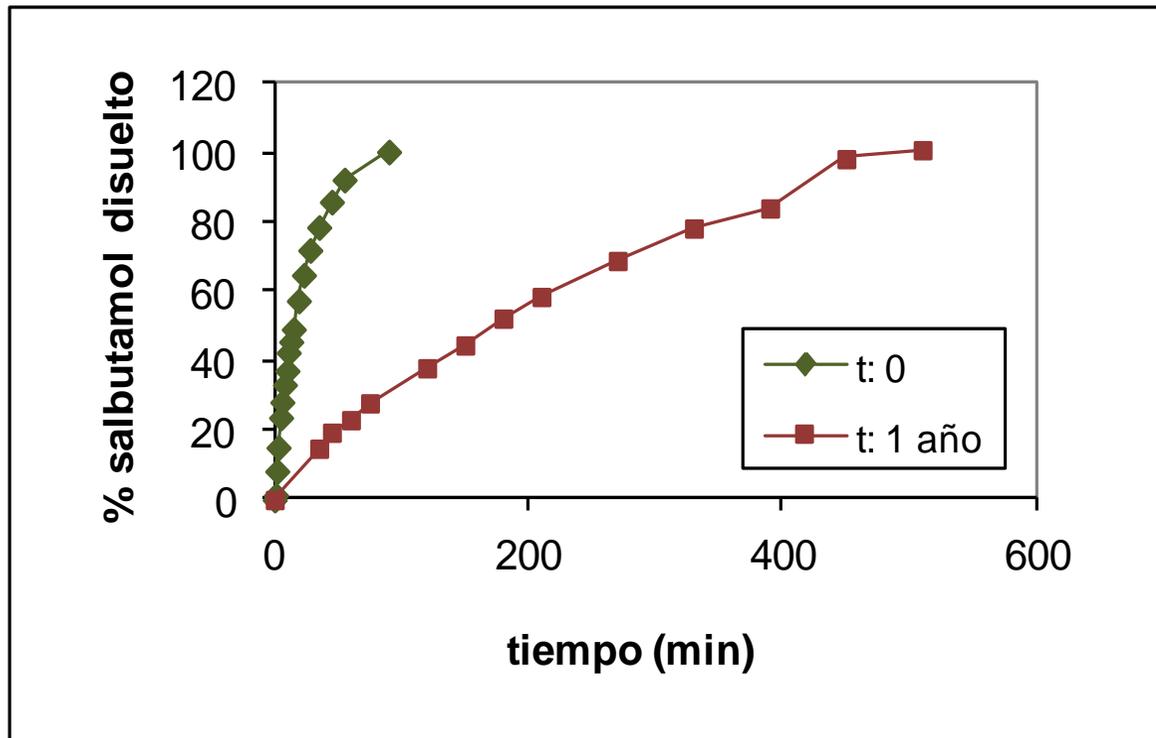
Disolución a partir de cápsulas



Disolución a partir de supositorios



Almacenamiento



Influencia del almacenamiento en la liberación de salbutamol a partir de cápsulas elaboradas con Gelucire

Factores que afectan a la velocidad de disolución

1. Factores relacionados con el **medio de disolución**:

- v 1. pH
- 2. Viscosidad
- 3. Temperatura

2. Factores relacionados con las **propiedades físico-químicas del fármaco**:

- v 1. Forma cristalina
- 2. Formación de complejos
- 3. Tamaño de partícula y superficie específica

3. Factores relacionados con la **formulación**:

- v 1. Excipientes
- 2. Tensoactivos

4. Factores relacionados con el **proceso tecnológico**:

- v 1. Procedimiento de fabricación
- 2. Fuerza de compresión
- 3. Disgregación
- 4. Almacenamiento

Fases de la liberación

- ❑ Disgregación
- ❑ Disolución
- ❑ Difusión

Relación entre los procesos de disolución y de absorción

MODELO DINÁMICO DE DISOLUCIÓN

1. La permeabilidad del fármaco a través de la membrana es constante
2. Las partículas de fármaco están en movimiento en el seno de un líquido, que circula con un flujo determinado
3. No se producen interacciones partícula-partícula
4. El tamaño de las partículas es el que presenta la máxima solubilidad

$$Q_t = P_{ef} S C_d$$

Q_t : cantidad de fármaco que atraviesa la membrana

Q : cantidad total de fármaco en el TGI

Q_t/Q = fracción de dosis que atraviesa la membrana

C_d : concentración

S : superficie

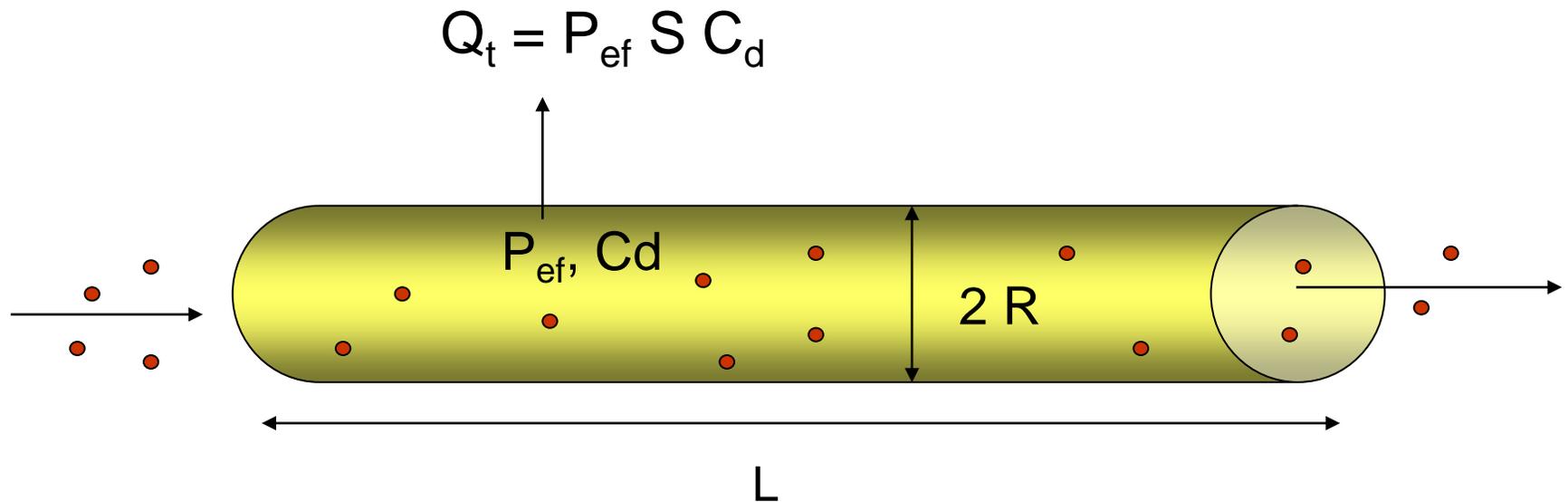
α = parámetro que correlaciona los valores de coeficiente de permeabilidad y fracción de dosis absorbida

$$Q_t = Q \cdot \left(1 - e^{-\alpha \cdot P_{ef}}\right)$$

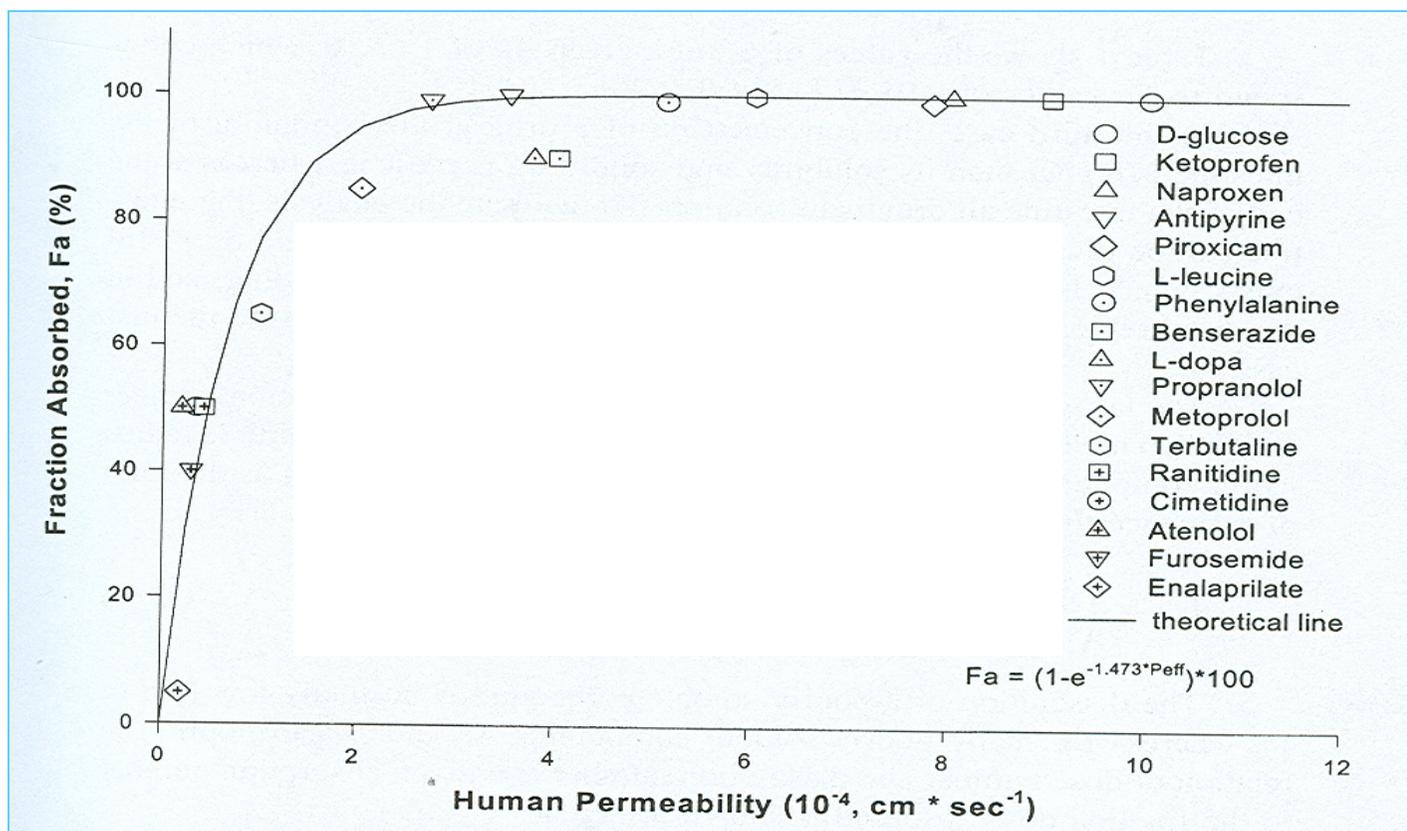


$$\frac{Q_t}{Q} = \left(1 - e^{-\alpha \cdot P_{ef}}\right)$$

Relación entre los procesos de disolución y de absorción



Relación entre los procesos de disolución y de absorción y de absorción



Correlación entre la permeabilidad en humanos y la fracción de dosis absorbida.

Relación entre los procesos de disolución y de absorción

Parámetros adimensionales que definen el modelo:

Número de dosis

$$D_o = \frac{D/V_o}{C_s}$$

Número de disolución

$$D_n = \frac{T_{re}}{T_{dis}}$$

Número de absorción

$$A_n = \left(\frac{P_{ef}}{R} \right) \times T_{res} = \frac{T_{res}}{T_{abs}}$$

D_o = número de dosis

D = dosis administrada

V_o = volumen de agua que administramos con la dosis

D_n = número de disolución

T_{res} = tiempo de tránsito intestinal

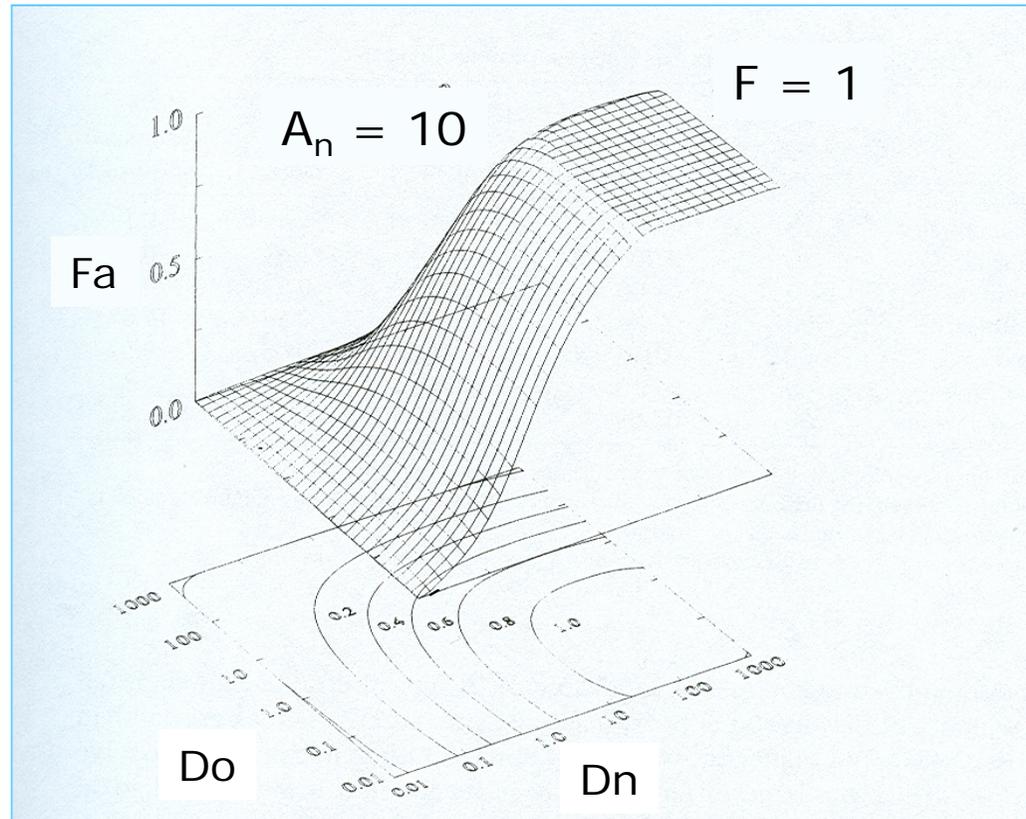
T_{dis} = tiempo que necesita el fármaco para disolverse

A_n = número de absorción

R = radio del intestino delgado

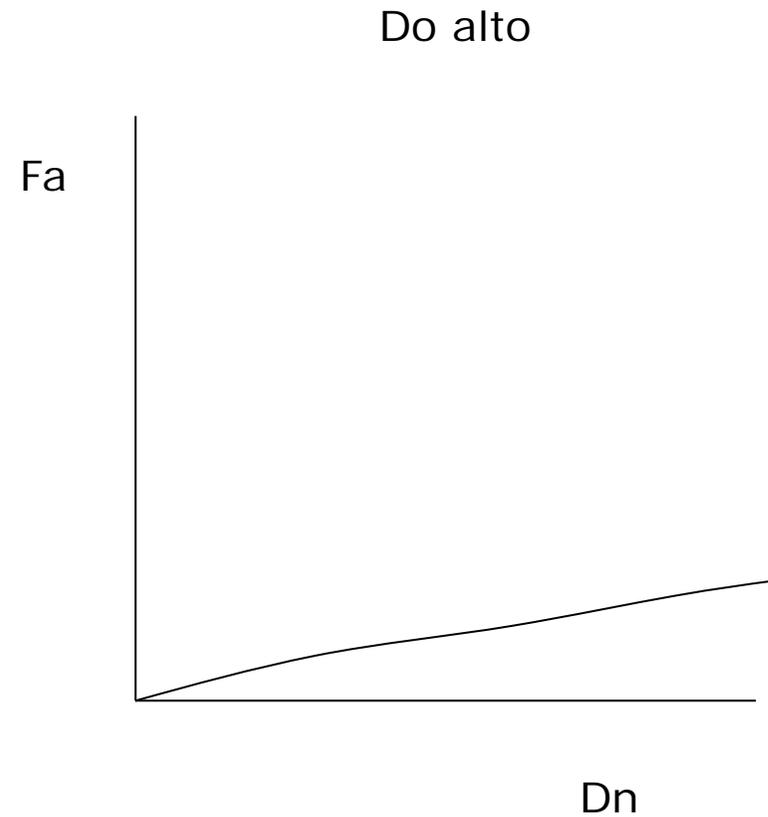
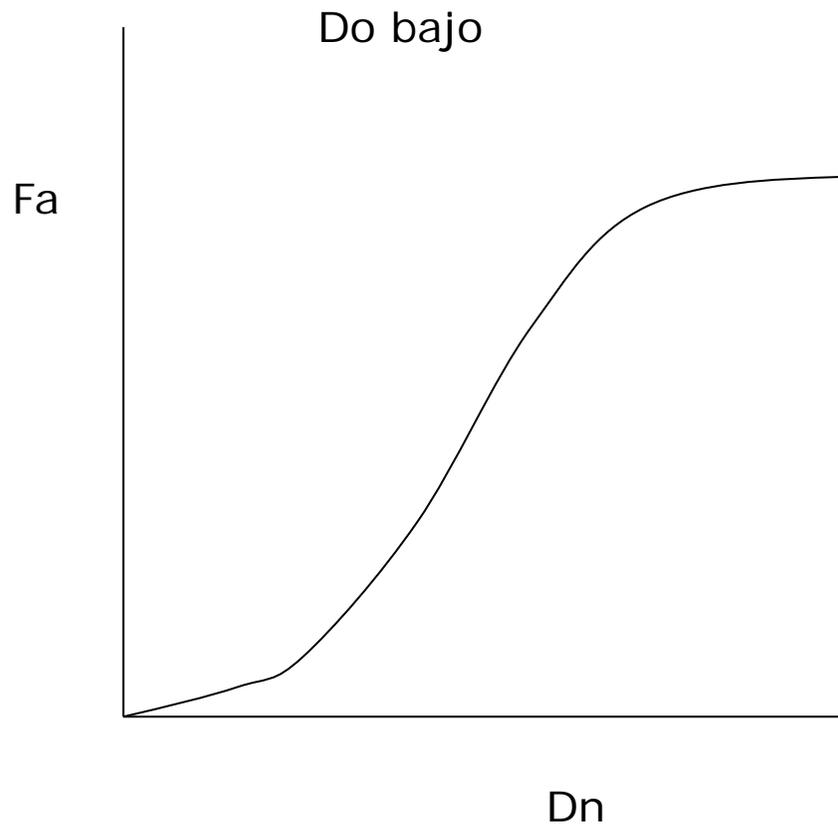
T_{abs} = tiempo necesario para la absorción

Relación entre los procesos de disolución y de absorción



Fracción de dosis absorbida (F_a) vs D_0 y D_n para un fármaco de alta permeabilidad ($A_n:10$)

Relación entre los procesos de disolución y de absorción



Relación entre los procesos de disolución y de absorción

FARMACO	DOSIS (mg)	C _s (mg/mL)	V* (mL)	Do	Dn
Piroxiam	20	0,007	2.867	11,40	0,15
Gliburide	10	0,003	2.907	11,60	0,07
Cimetidina	800	6,000	133	0,53	129
Clorotiazida	500	0,786	636	2,54	17
Digoxina	0,5	0,024	20,80	0,08	0,52
Griseofulvina	500	0,015	33.333	133	0,32
Carbamazepina	200	0,260	769	3,08	5,61

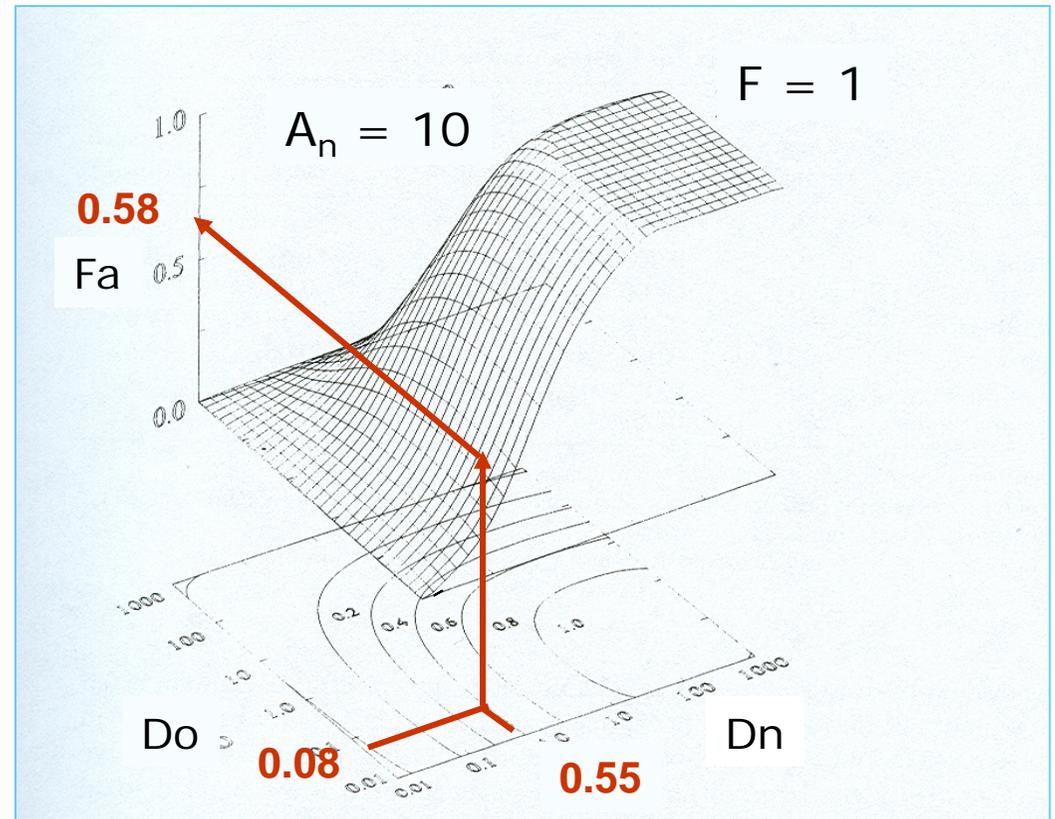
*V = volumen requerido para disolver completamente la dosis a la solubilidad fisiológica mínima

Relación entre los procesos de disolución y de absorción

Digoxina:

- $A_n = 9.6$
- $D_0 = 0.08$
- $D_n = 0.55$

De acuerdo con el gráfico, la fracción de dosis absorbida estimada es de 0.58 (58%)

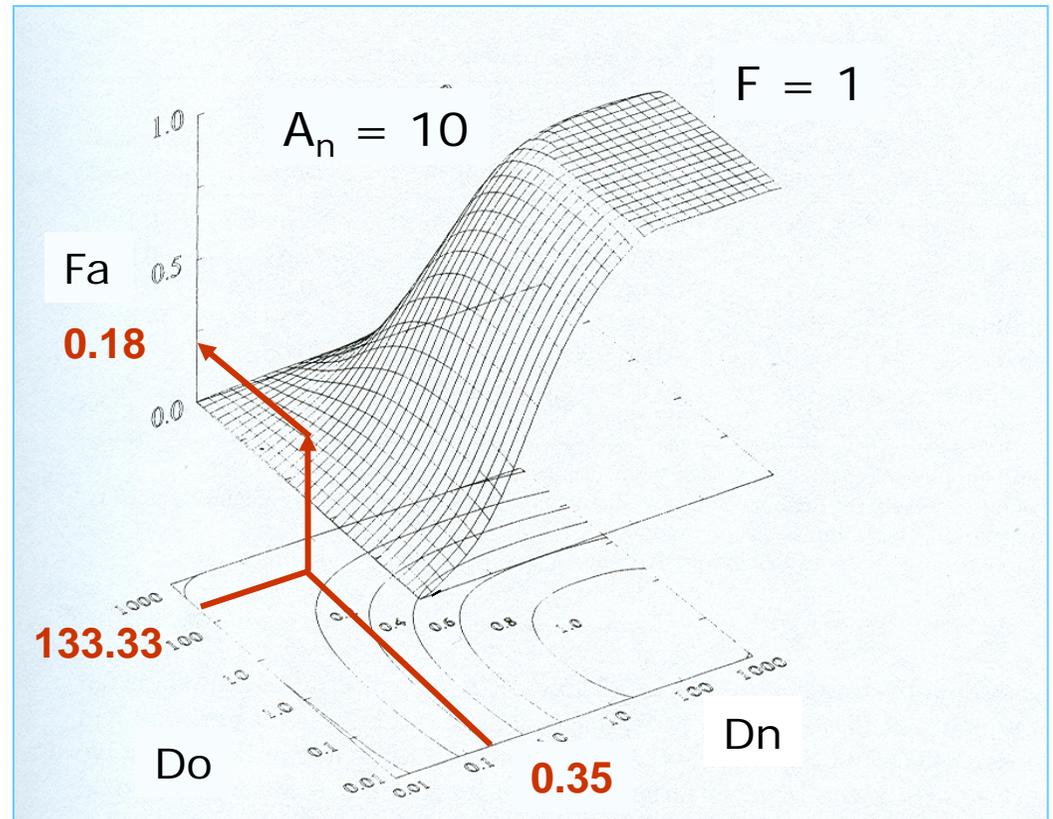


Relación entre los procesos de disolución y de absorción

Griseofulvina

- $A_n = 9.6$
- $D_0 = 133.33$
- $D_n = 0.35$

De acuerdo con el gráfico, la fracción de dosis absorbida estimada es de 0.18 (18%)



Clasificación biofarmacéutica

CLASE	SOLUBILIDAD	PEMEABILIDAD	Correlación IV-IV
1	Alta	Alta	Sólo si la velocidad de disolución es inferior al vaciado gástrico
2	Baja	Alta	Sólo si la velocidad de disolución <i>in vitro</i> es similar a la velocidad de disolución <i>in vivo</i>
3	Alta	Baja	La absorción depende de la permeabilidad. No hay correlación con la disolución
4	Baja	Baja	No es de esperar correlación

Clasificación biofarmacéutica

FARMACO	PERMEABILIDAD	SOLUBILIDAD
Naproxeno	Alta	Alta
Fenitoína	Alta	Baja
Ac. Salicílico	Alta	Alta
Clorotiazida	Baja	Baja
Propranolol	Alta	Alta
Diltiazem	Alta	Alta
Efedrina	Alta	Alta
Cimetidina	Baja	Alta

Ensayos de disgregación



<http://www.sotax.com/Disintegration-Manual.134.0.html>

Ensayos de disolución

- ❑ **Disolución intrínseca:** se utiliza para determinar la velocidad intrínseca de disolución de las sustancias sólidas puras después de compactación
- ❑ Disolución del principio activo en la **forma de dosificación**

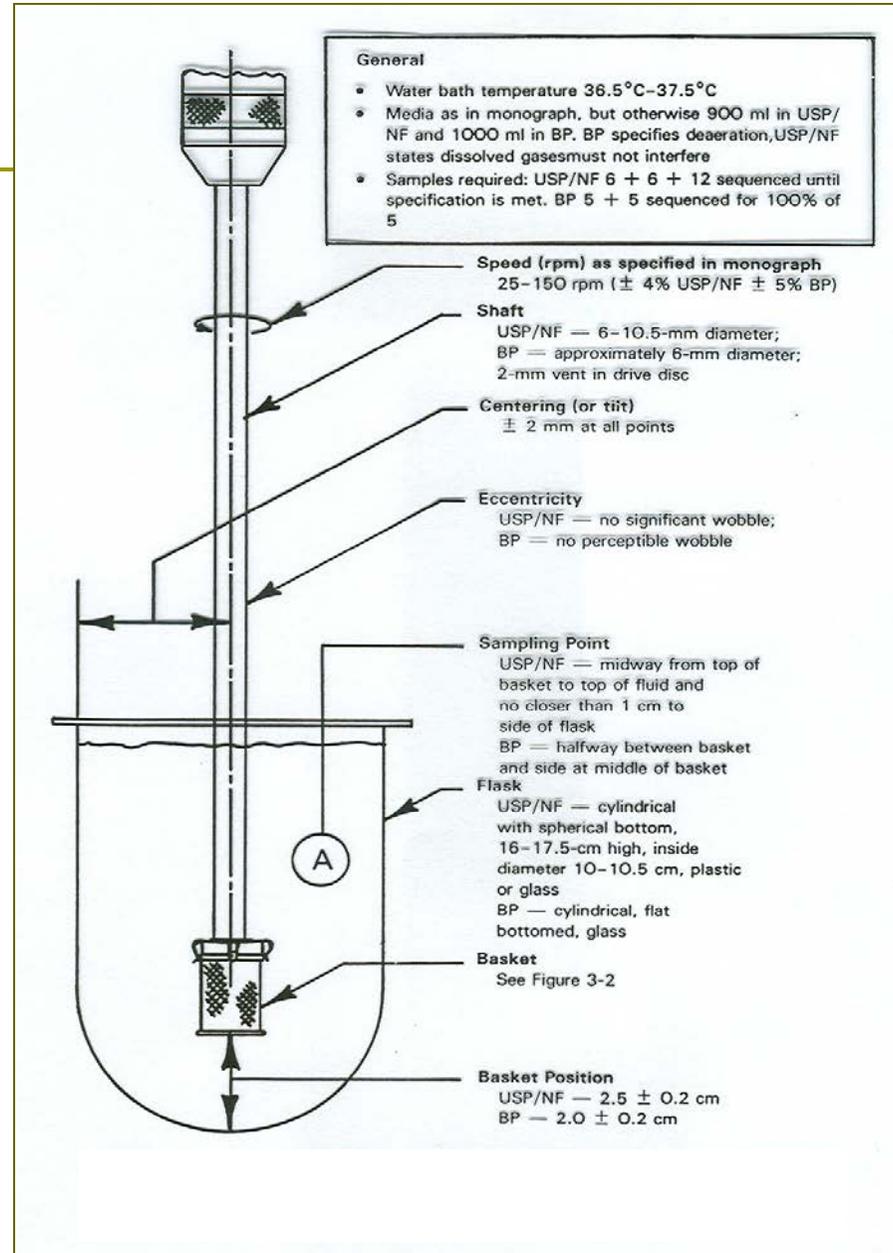
Equipo de velocidad de disolución



<http://www.sotax.com/USP-1-2-5-6.87.0.html>

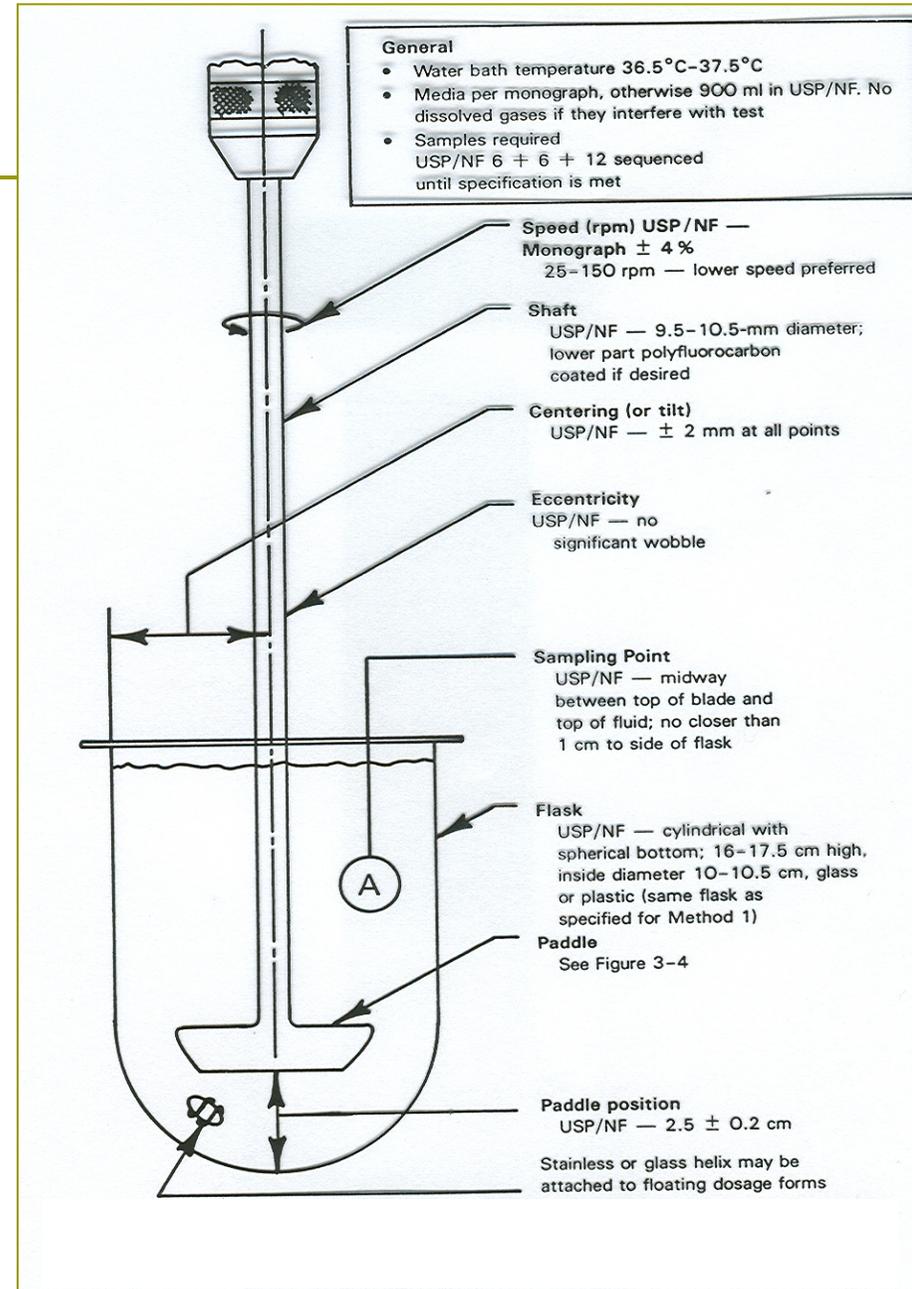
Ensayos de velocidad de disolución

Equipo n° 1 (Cestillos)



Ensayos de velocidad de disolución

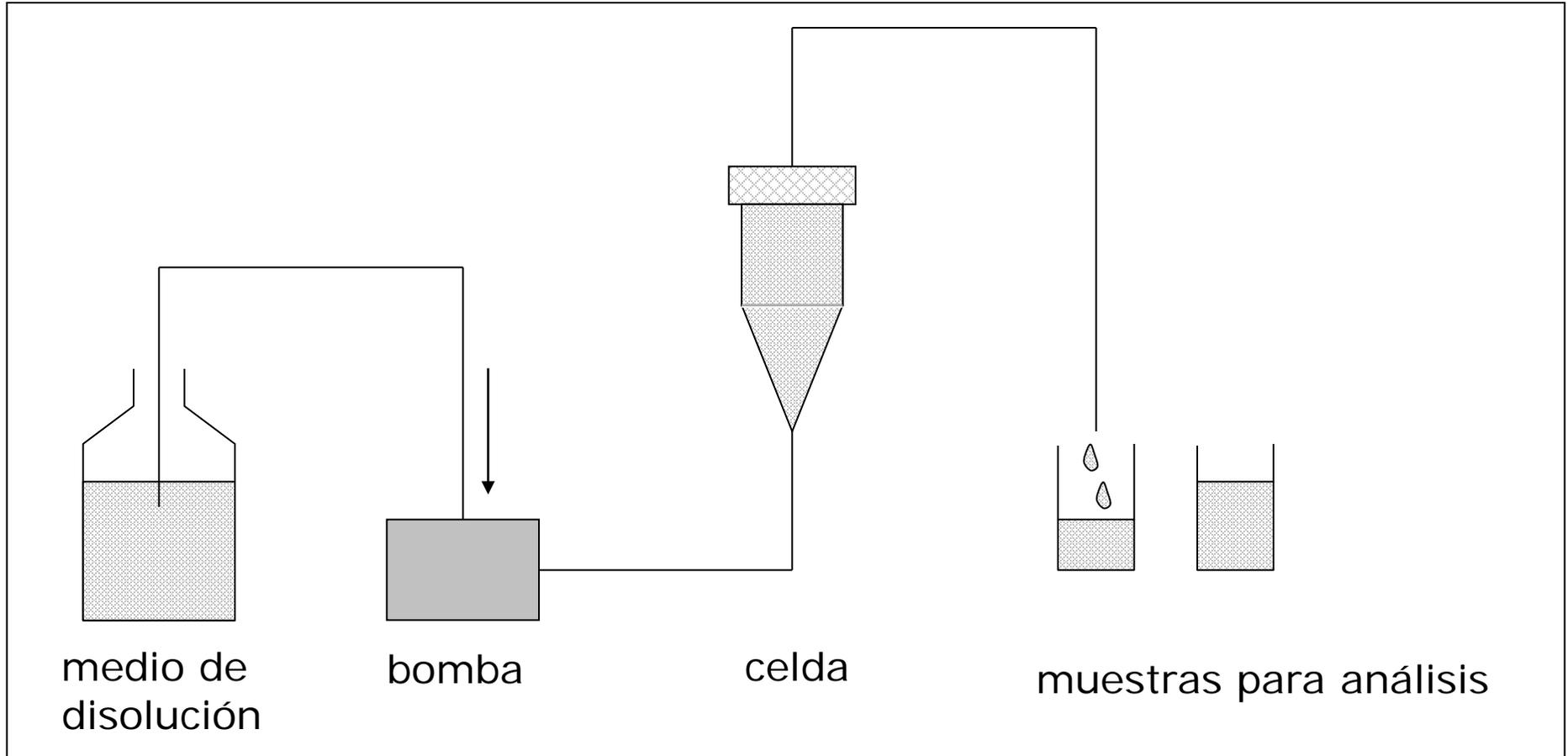
Equipo n° 2 (Paletas)



Equipo automatizado de velocidad de disolución



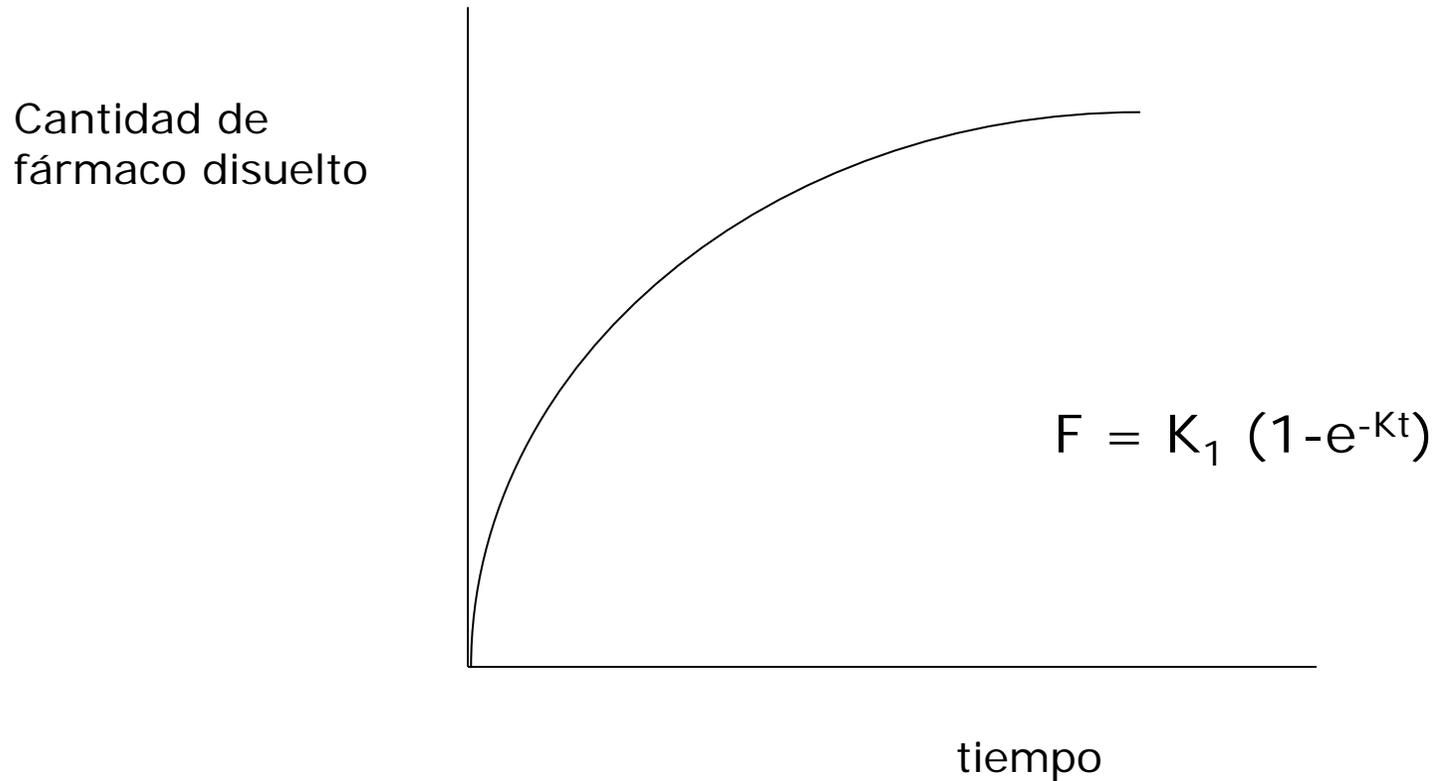
Equipo de disolución de flujo continuo



Celdas de flujo continuo



Cinética de disolución



Cinética de disolución

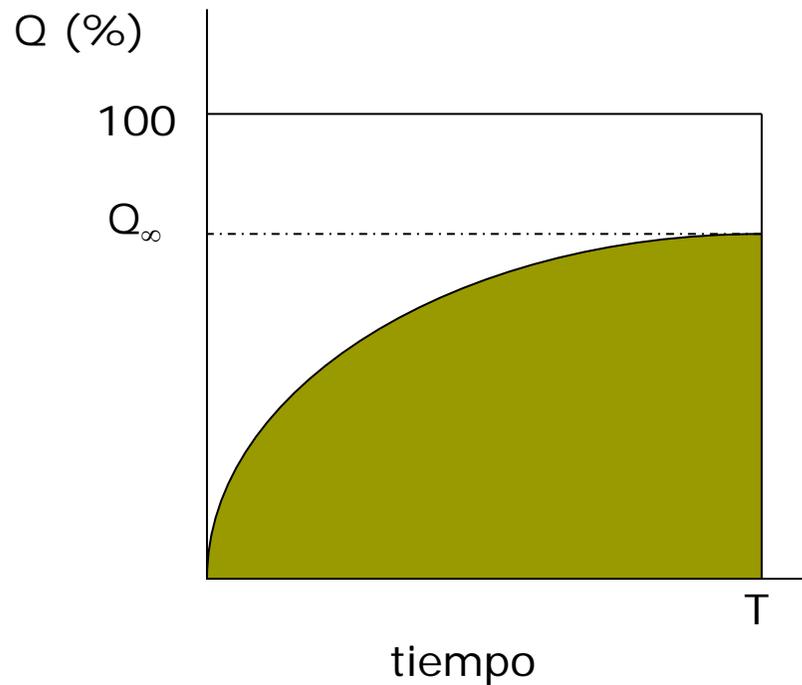
PARÁMETROS

1. Parámetros puntuales empíricos
2. Parámetros funcionales
 1. Con base físico-química:
 1. Orden cero
 2. Orden uno
 3. Ecuación de la raíz cuadrada
 4. Ecuación de la raíz cúbica
 2. Sin base físico-química:
 1. Ecuación de Weibull

Parámetros empíricos

A) t_{d50} , t_{d90}

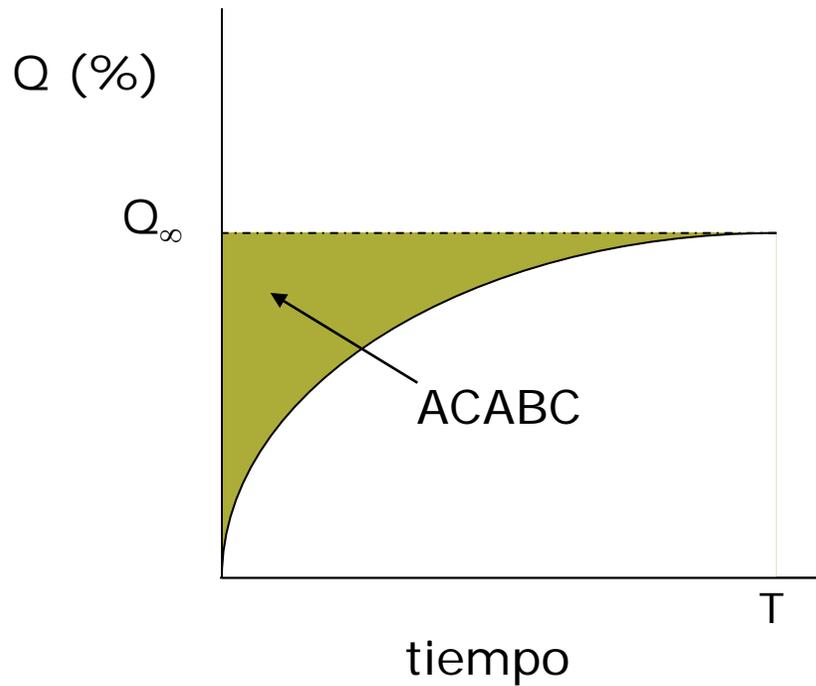
B) Eficiencia de disolución (ED)



$$E(\%) = \frac{ABC_0^T}{Q_\infty \cdot T} \cdot 100$$

Parámetros empíricos

C) Tiempo medio de disolución (MDT)



$$\text{MDT} = \text{ACABC}/Q_{\infty}$$

Parámetros funcionales

1.- Con base físico-química:

$$\frac{d(Q_{\infty} - Q)}{dt} = -K_d \cdot S$$

Q_{∞} : cantidad máxima de fármaco susceptible de disolverse (no siempre equivale a la dosis)

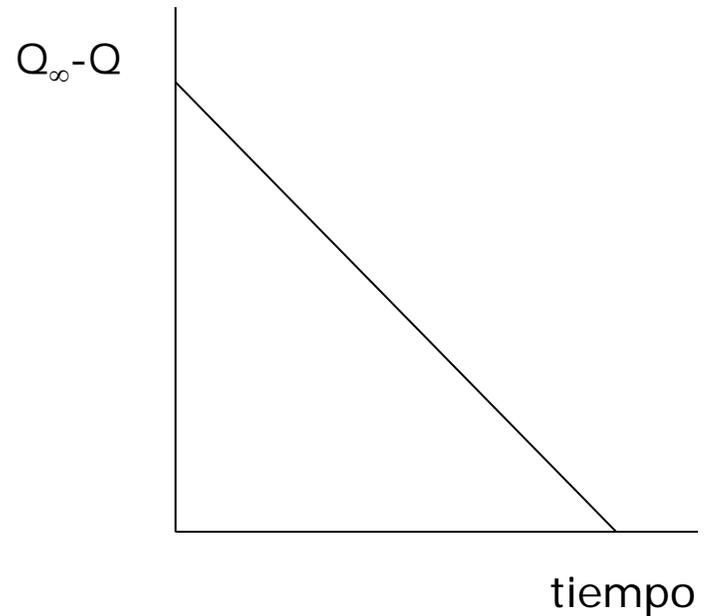
Q : cantidad disuelta a un tiempo t

Orden 0

$$\frac{d(Q_{\infty} - Q)}{dt} = -K_d$$

$$(Q_{\infty} - Q) = Q_{\infty} - (K_d \cdot t)$$

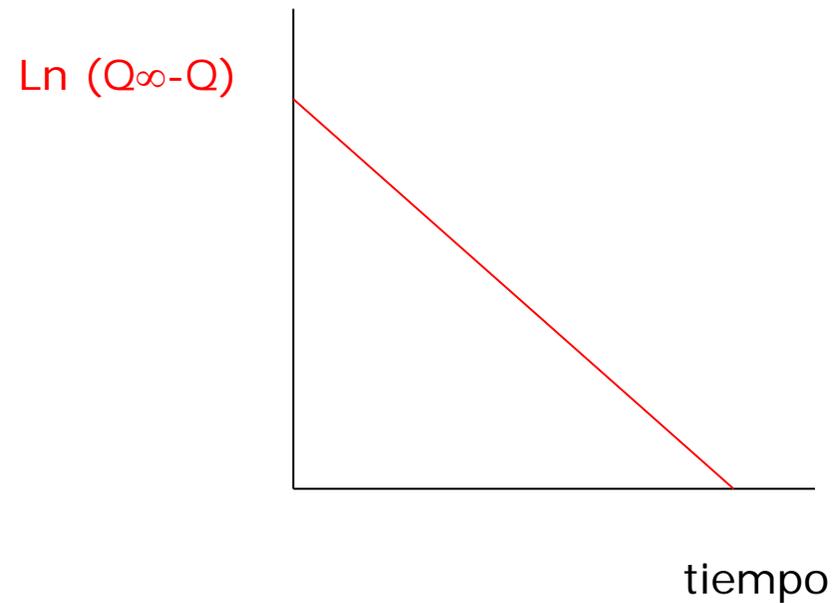
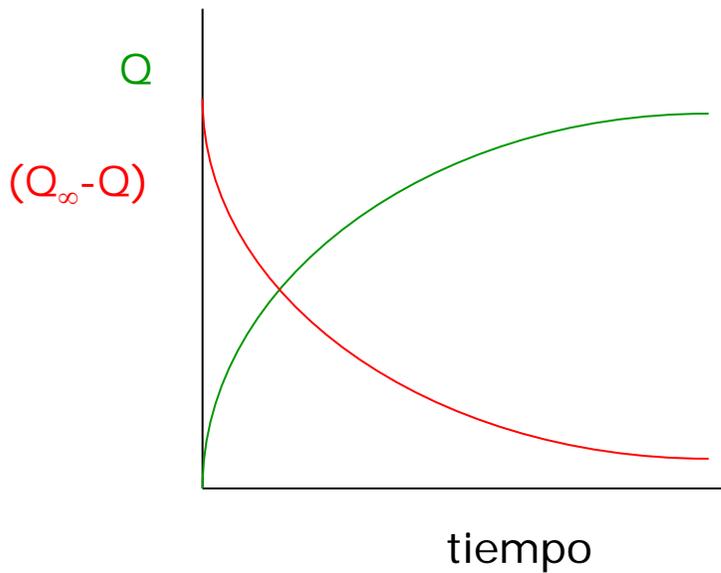
$$Q = K_d \cdot t$$



Orden 1

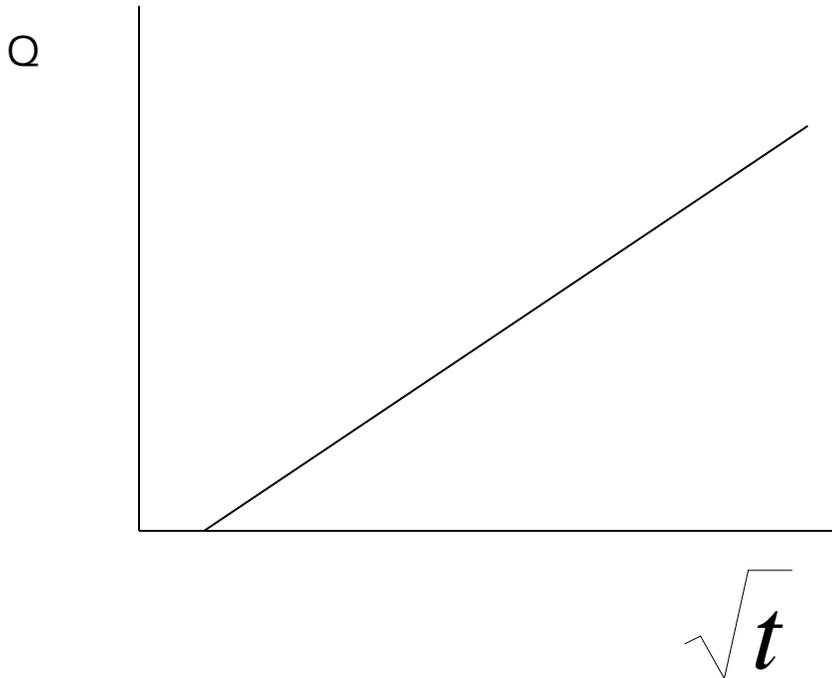
$$\frac{d(Q_{\infty} - Q)}{dt} = -K_d \cdot (Q_{\infty} - Q)$$

$$(Q_{\infty} - Q) = Q_{\infty} \cdot e^{-K_d \cdot t}$$
$$\ln(Q_{\infty} - Q) = -K_d \cdot t + \ln Q_{\infty}$$



Modelo de la raíz cuadrada

$$Q = K_d \cdot \sqrt{t}$$



Modelo de la raíz cúbica

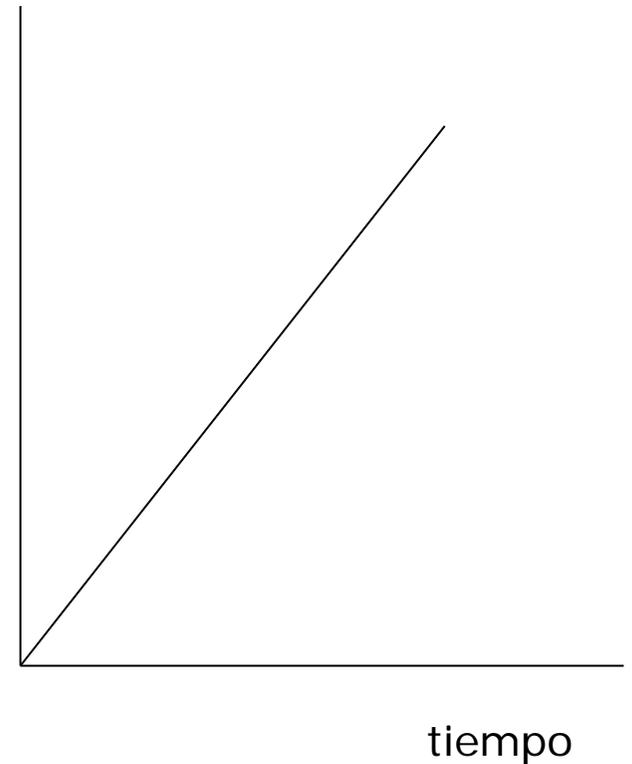
$$S = K \cdot \sqrt[3]{V^2}$$

$$\sqrt[3]{Q_\infty} - \sqrt[3]{Q_\infty - Q}$$

$$S = K' \cdot \sqrt[3]{(Q_\infty - Q)^2}$$

$$\frac{d(Q_\infty - Q)}{dt} = -K_d \cdot \sqrt[3]{(Q_\infty - Q)^2}$$

$$\sqrt[3]{Q_\infty} - \sqrt[3]{(Q_\infty - Q)} = K_d \cdot t$$



Modelo matemático sin base físico-química: ecuación de Weibull

$$Q_t = Q_{\max} \left[1 - e^{-\left(\frac{t}{t_D}\right)^\beta} \right]$$

t_D : tiempo que tarda en disolverse el 63,2% de la cantidad máxima de fármaco que es susceptible de disolverse

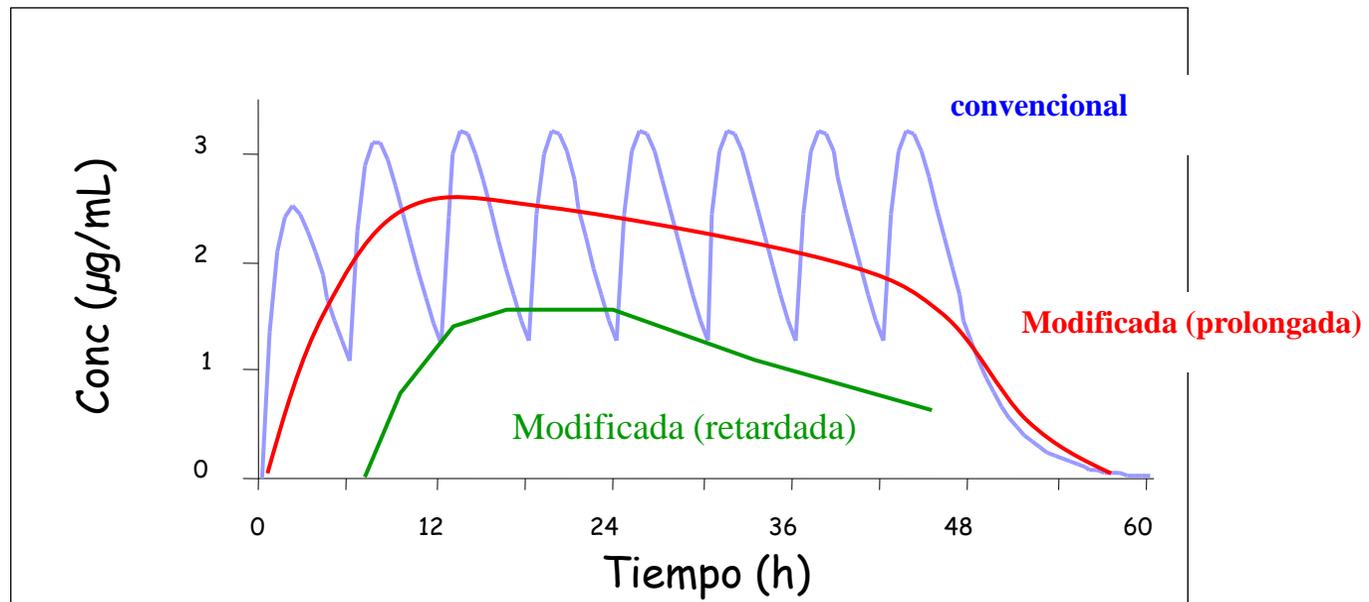
β : parámetro de forma (adimensional)

Formas farmacéuticas de liberación modificada

Concepto

Forma farmacéutica oral “convencional”: diseñada para liberar con rapidez toda la dosis de fármaco inmediatamente después de la administración

Formas farmacéuticas de liberación modificada: sistemas de liberación de fármacos en los que se modifica su velocidad de liberación y/o el lugar donde se liberan, de forma que con ellos se alcanzan los objetivos terapéuticos que no pueden conseguirse con los sistemas convencionales.



Terminología

FORMAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA

1. Sistemas de liberación retardada: no liberan el fármaco inmediatamente después de su administración. (ej: comprimidos recubiertos con cubierta gastrorresistente)
2. Sistemas de liberación prolongada: permiten la reducción de al menos dos veces la frecuencia de dosificación
3. Liberación pulsátil: el principio activo se libera en varias fases

Ventajas liberación prolongada

1. Reducción de la frecuencia de la administración
2. Disminución de la fluctuación en los niveles plasmáticos (eficacia y seguridad)
3. Aumento del cumplimiento
4. Efecto terapéutico más uniforme
5. Reducción de la irritación del TGI

Inconvenientes

1. Coste elevado
2. Correlaciones in vitro/in vivo impredecibles
3. “Dose dumping” (NO MASTICAR NI TROCEAR)
4. Disminución de la fracción de dosis absorbida
5. Influencia del tránsito gastrointestinal
6. Baja reproducibilidad

Requisitos que deben cumplir los fármacos para ser formulados en formas de liberación modificada

1. Físico-químicos:

1. Influencia mínima del pH en la velocidad de liberación
2. Solubilidad de al menos 0,1 mg/mL (pH: 1-8)
3. Coeficiente de reparto adecuado

2. Farmacocinéticos:

1. Eliminación rápida del organismo ($t_{1/2}$: 1-8 h)

3. Requisitos biofarmacéuticos:

1. Buenas características de absorción
2. Biodisponibilidad alta y con poca variabilidad

4. Terapéuticos:

1. Rango terapéutico amplio

Sistemas de administración

1. **Sistemas matriciales:** dispersiones uniformes del principio activo en un sistema polimérico que resiste a la disgregación y regula la liberación
2. **Sistemas reservorio:** el fármaco está rodeado por una membrana que es la que controla la liberación
3. **Sistemas osmóticos**
4. **Otros (micro/nanopartículas)**

Vías y sistemas de administración

1. Vía oral
2. Vía subcutánea e intramuscular
 - Implantes
 - Micro/nanopartículas
3. Vía transdérmica
 - Parches (nicotina, clonidina)
4. Vía Ocular
 - Ocusert
 - Lentes de contacto
5. Vía intrauterina
 - DIU