

Preparaciones dermatológicas

TEMA 19

Calvo B, Esquisabel A, Hernández R, Igartua M

Tecnología Farmacéutica: Formas Farmacéuticas. OCW 2015

Preparaciones líquidas

- Clasificación: lociones, linimentos y leches dérmicas
- Ensayos

Preparaciones semisólidas

- Clasificación : unguentos, cremas, geles, pastas, poultices and medicated plasters
- Excipientes
- Procedimientos de preparación
- Ensayos
- Acondicionamiento
- Conservación

Preparaciones sólidas

- Clasificación : polvos y barras
- Ensayos

Preparaciones transdérmicas

Preparaciones de diferentes viscosidades para conseguir una liberación local o transdérmica de los principios activos. Son soluciones, emulsiones o suspensiones que pueden contener uno o más p.a. en un vehículo adecuado.

Pueden contener conservantes antimicrobianos, antioxidantes y otros excipientes: estabilizantes, emulsificantes y viscosizantes



Fuente: imágenes prediseñadas Office

Lociones

- Soluciones o suspensiones destinadas a ser aplicadas en la superficie de la piel (sin fricción)
- Terminología confusa
 - definiciones se solapan
 - varían según el compendio oficial utilizado
- Preferibles a las preparaciones semisólidas por su carácter no graso y su extensibilidad

Lociones

- Lociones solución
 - Cosolventes: soluciones hidroalcohólicas o glicólicas (PEG, glicerina, propilenglicol)
 - Tensioactivos no iónicos
 - conservantes: der ácido p-hidroxi benzoico
 - Ej. agua de Alibour (descongestionante)

Cloruro sódico	60 g
Sol. alcohólica de alcanfor	10 g
Amoniaco oficial	60 g
Agua purificada	870 g

Lociones

- Lociones suspensión
 - ej. loción de calamina
 - Puede incorporar fármacos como vitaminas o agentes antifúngicos

Calamina	6%
Oxido de zinc	8%
Glicerina	2%
Bentonita	25%
Solución de hidróxido cálcico	59%

Loción de calamina (USP 23)

Linimentos

- Forma líquida con un vehículo oleoso en el que el fármaco está disuelto o en emulsión (W/O)
- Aplicación por frotamiento o masaje, no aplicar sobre lesiones
- Ej. Linimiento oleocalcáreo

Leches dérmicas (body-milks)

- Emulsiones fluidas, muy habituales en cosmética

Peso o volumen vertible (Eur. Pharm. 2.9.28)

- preparaciones líquidas para aplicación cutánea acondicionadas en monodosis
- vaciar completamente el contenido de un envase y determinar la masa o volumen del contenido
- emulsiones y suspensiones → agitar el envase antes de la determinación
- la masa o volumen no debe ser de menor de lo que indica el envase

Esterilidad (Eur. Pharm. 2.6.1)

- si las preparaciones están destinadas a la aplicación sobre una piel dañada deben de ser estériles

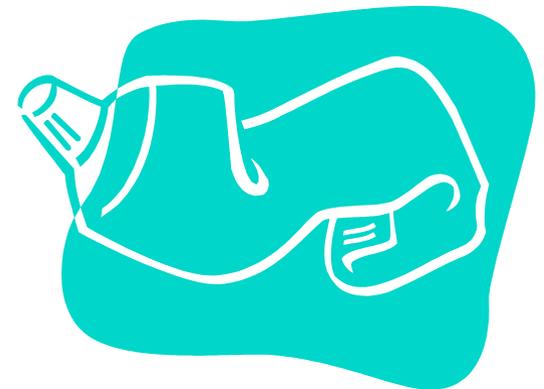
Están constituidas por una base, simple o compuesta, en la que habitualmente están disueltos o dispersos uno o más principios activos, la base puede influir en la actividad de la preparación.

Destinadas a un efecto local o penetración cutánea del principio activo o a ejercer una acción emoliente o protectora.

Tienen un aspecto homogéneo

Tipos

- Pomadas
- Cremas
- Geles
- Pastas
- Cataplasmas
- Parches



Fuente: imágenes prediseñadas Office

Pomadas

consisten en una base monofásica en la que se pueden dispersar sustancias sólidas o líquidas

- pomadas hidrófobas (lipófilas)
- pomadas que absorben agua
- pomadas hidrófilas



Pomadas

- Pomadas hidrófobas (lipófilas): pueden absorber solamente pequeñas cantidades de agua
 - vaselina, parafina líquida, grasas animales, aceites vegetales, glicéridos sintéticos, ceras, polialquilsiloxanos
- Pomadas que absorben agua: pueden absorber mayores cantidades de agua y producen emulsiones W/O ó O/W en función del tipo de emulsificante:
 - emulsificantes W/O : alcoholes de lanolina, ésteres de sorbitano, monoglicéridos y alcoholes grasos
 - emulsificantes O/W : alcoholes grasos sulfatados, polisorbatos, éter cetoestearílico de macrogol o ésteres de ácidos grasos con macrogoles
- Pomadas hidrófilas: las bases están formadas por mezclas que son miscibles con agua
 - mezclas de polietilenglicoles (líquidos y sólidos)

Cremas

preparaciones multifásicas que consisten en una fase lipófila y una fase acuosa

- cremas lipófilas
 - fase continua es una fase lipófila
 - agentes emulsificantes w/o : alcohol de lanolina, ésteres de sorbitano y monoglicéridos
- cremas hidrófilas
 - fase continua es una fase hidrófila
 - agentes emulsificantes o/w : jabones sódicos o de trolamina, alcoholes grasos sulfatados, polisorbatos y ésteres de alcoholes grasos combinados, en caso necesario, con emulsificantes w/o

Geles

líquidos gelificados por medio de agentes gelificantes adecuados

- geles lipófilos (oleogeles): preparaciones cuyas bases son generalmente de parafina líquida con polietileno o aceites grasos gelificados con sílice coloidal o jabones de Al o Zn
- geles hidrófilos (hidrogeles): preparaciones cuyas bases consisten en agua, glicerol o propilenglicol gelificados con agentes gelificantes adecuados como almidón, derivados celulósicos, carbómeros o silicatos de Mg-Al



Pastes

preparaciones semisólidas que contienen una gran proporción de sólidos uniformemente dispersos en una base (de consistencia elevada)

Cataplasma

base hidrófila que retiene el calor en la que están dispersos los PA sólidos o líquidos

- generalmente se extiende en un apósito adecuado y se calienta antes de su aplicación en la piel



Smoobs Publicada en Flickr con licencia Creative Commons Genérica de Atribución/Compartir-Igual 2.0.
<https://www.flickr.com/photos/smoo/530556223> (consultada el 12-05-2015)

Parches

preparaciones flexibles que contienen uno o más PA, destinados a su aplicación en la piel

- diseñados para mantener el PA en contacto cercano a la piel de forma que éstos pueden absorberse lentamente, o actuar como agentes protectores o queratolíticos
- consisten en una base adhesiva, que puede ser coloreada, contener uno o más PA, distribuidos como una capa uniforme sobre un soporte adecuado elaborado con materiales naturales o sintéticos
- la capa adhesiva se recubre con un revestimiento protector



RegBarc. Publicada en Wikipedia con licencia CC BY 2.5
http://en.wikipedia.org/wiki/Transdermal_patch#/media/File:Nicoderm.JPG (consultada el 14-05-2015)

soporte del PA, pueden influir en la penetración

características

- ser bien tolerados (no irritantes, ni sensibilizantes)
- estables física y químicamente
- inertes, compatibles con PA
- consistencia adecuada para facilitar extensibilidad, adaptabilidad a la piel y dispensación en tubos
- esterilizables (pomadas oftálmicas, aplicación en heridas abiertas)
- cesión del p.a.
- pH neutro ó ligeramente ácido
- caracteres organolépticos agradables

Clasificación

- Lipófilos (hidrofóbos)
 - Acción oclusiva y emoliente
 - Permanecen más tiempo en la piel
 - Inducen la hidratación en el lugar de aplicación (suprimen la pérdida de agua transepidérmica TEWL)

- Hidrófilos
 - Acción no oclusiva
 - No facilitan la penetración del PA

Lesión/ Proceso	Sintomatología	Características	Tratamiento
AGUDA	<ul style="list-style-type: none"> • Lesiones húmedas • Procesos eritematosos y exudativos • Seborrea 	<ul style="list-style-type: none"> • Eritema • Vesículas • Ampollas • Exudación 	<p>Prep. de tipo acuoso. El agua al evaporarse enfría (menor prurito y tensión) e induce vasoconstricción local (menor flujo sanguíneo)</p>
CRONICA	<ul style="list-style-type: none"> • Lesiones secas • Lesiones encostradas y fisuradas • Psoriasis, Eczemas 	<ul style="list-style-type: none"> • Xerosis • Liquenificación • Descamación • Costras 	<p>Tratamientos oclusivos, favorezcan rehidratación zona afectada. Actúan por maceración (ablandamiento estrato córneo) y minimizando pérdida agua endógena por evaporación</p>
SUBAGUDA	<ul style="list-style-type: none"> • Intermedias 		

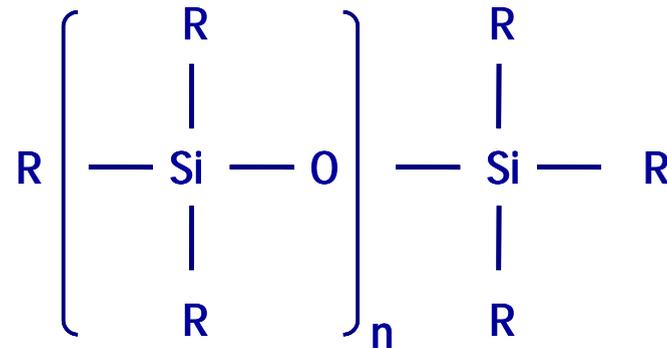
VEHICULO	Efecto hidratante		Actividad propia	Tipo de lesión
Apósitos oclusivos Lipogeles Pastas grasas Bases de absorción Bases emulgentes	Evitan pérdidas de agua. Efecto hidratante acusado.	↑ Mayor oclusividad	Aumento de la inflamación (emoliencia). Penetrantes. Alta untuosidad. Extensibilidad media o baja.	Dermatitis crónicas: <ul style="list-style-type: none"> • Xerosis • Liquenificación • Descamación • Costras
Emulsiones A/O	Retrasan la pérdida de agua. Efecto hidratante considerable.			Dermatitis subagudas (sintomatología intermedia).
Emulsiones O/A	Pueden ceder agua. Bajo efecto hidratante.			
Hidrogeles Polvos Pastas acuosas Lociones suspensión Soluciones	Ayudan a la evaporación. Rebajan la hidratación.	↓ Mayor efecto penetrante	Refrescantes. Buena extensibilidad. Buena adherencia. Reducción de la inflamación.	Dermatitis agudas: <ul style="list-style-type: none"> • Eritema • Vesículas • Ampollas • Exudación

1. Vaselinas y parafinas

- mezclas purificadas de hidrocarburos semisólidos obtenidos del petróleo
- sistema bifásico con estructura de gel
 - fase líquida: 50-80% del total → parafinas, isoparafinas líquidas y olefinas
 - fase sólida: componente cristalino (n-parafinas) y componente microcristalino (isoparafinas)
- buenas propiedades: plasticidad y tixotropía, extensibilidad en la piel (funde a 38-60°C)
- desventaja: altamente oclusivos
- PLASTIBASE® (mezcla seleccionada y altamente purificada de hidrocarburos : 5 partes de polietileno y 95 partes de parafina líquida)
 - consistencia invariable a diferentes temperaturas: de -15°C a 60°C

2. Siliconas

- polímeros sintéticos cuya estructura básica consisten en cadenas de oxígeno y silicio, con sustituyentes orgánicos variables



- dimeticonas (dimetilsiloxanos)
- líquidos fluidos o sólidos consistentes dependiendo del grado de polimerización
- propiedades
 - hidrófobas (repelen agua)
 - elevada inercia química (estabilidad)
 - atóxicas y no irritantes para la piel
 - afinidad especial en la piel (peliculas adherent es)

3. Ceras

- excipientes no-hidrófobos (más polares que los anteriores)
- más utilizadas: cera blanca (en farmacia) ➔ cera de abejas limpia y purificada
- generalmente se mezclan con parafinas líquidas y semisólidas
- ceratos
 - pomadas con una alta proporción de ceras

4. Glicéridos naturales y semisintéticos

- grasas obtenidas de semillas y frutos de diferentes vegetales (triglicéridos, y una baja proporción de ácidos grasos libres y fracción insaponificable)
 - pomadas: aceites de oliva, almendras y cacahuete
- glicéridos sintéticos:
 - mediante esterificación de glicerol con ácidos grasos saturados de C12-C18
 - ésteres de ácidos grasos con diferentes alcoholes
 - miristato de isopropilo
 - oleato de cetilo (Cetiol®)

5. Bases de absorción (anhidras)

- excipientes sin agua, generalmente vehículos anhidros compuestos de una base de hidrocarburos con una sustancia miscible con grupos polares (funciona como un emulsificante w/o)
- pueden incorporar agua para formar emulsiones w/o al mismo tiempo que retienen su consistencia semisólida ➔ medida mediante el “índice de agua”
 - cantidad de agua que puede ser absorbida de forma estable por 100 g de base a T^a ambiente
- emolientes e hidratantes, se eliminan con dificultad de la piel (fase externa oleoginosa)

5. Bases de absorción (anhidras)

- lanolina: similar a las ceras pero más hidrófila
 - obtenida mediante purificación de la sustancia ceruginosa que hace hidrófuga la lana de las ovejas (triglicéridos del sebo y ceras)
 - ésteres de diferentes ácidos grasos y alcoholes de elevado PM (90-95%) + ácidos libres y alcoholes (4%) + hidrocarburos (4%)
- vaselina + ácidos grasos alifáticos (ácido cetílico o estearílico) (vaselina y aceites vegetales)
- comerciales: Base 2230, Base WL2586, Coldbase 15, Emulgol, NeoPCL W/O

5. Bases de absorción (anhidras)

- emulsiones W/O
 - estos excipientes, solos o combinados, forman emulsiones w/o tras la adición de agua
- uso principal
 - para preparar *cold-creams*
 - como vehículos para la administración tópica de fármacos

cold-cream

cera blanca	13.0 g
aceite de almendras	53.5 g
agua de rosas destilada	33.0 g
borax	0.5 g

Base de absorción

Colesterol	3%
Alcohol estearílico	3%
Cera blanca	8%
Parafina blanca	86%

Excipientes hidrófilos

- en presencia de agua pueden adquirir consistencia semisólida
- no tienen propiedades oclusivas
- no facilitan por sí mismas la penetración de PA

1. Anhidras: PEG (Macrogols®)

- líquidos: PM bajo 200-600
- semisólidos: PEG 800, 1200, 1500
- sólidos: PEG 3000-20000
- adecuados para la aplicación en piel seborreica y para el secado de heridas

2. Hidrogeles

obtenidos mediante hinchamiento limitado de macromoléculas orgánicas o combinación de sustancias inorgánicas

- inorgánicos:
 - dióxido de silicio coloidal altamente dispersable (Aerosil®)
 - bentonita (Veegum®): montmorillonita
- orgánicos:
 - carbohidratos de elevado PM (alginato)
 - celulosa y sus derivados (Avicel®, MC, EC, CMC)
 - ácido poliacrílico y derivados (carbómeros, Carbopol®)
 - alcohol polivinílico (PVA) (Poliviol®, Rhodoviol®)
 - polivinil pirrolidona (PVP, Kollidon®)

Gelificante	Concentración (%)
Sustancias inorgánicas	
Bentonita (Veegum®)	15-20
Dioxido silicio (Aerosil®)	15-20
Sustancias orgánicas	
Eteres de celulosa	
metilcelulosa	3-10
etilcelulosa	3-10
hidroxietilcelulosa	10-15
Carboximetilcelulosa sódica	6-12
Acido poliacrílico (Carbopol®)	1-5
Alcohol polivinílico (Polyviol®)	12-15
Polivinilpirrolidona (Kollidon®)	10-15

2. Hidrogeles

- consideraciones prácticas en la formación y estabilidad de hidrogeles

Gelificante	margen pH	Incompatibilidad y otras características
Bentonita (Veegum®)	4.5-10.5	Formación de gel facilitada en presencia de electrolitos. Geles opalescentes.
Dioxido silicio (Aerosil®)	Wide	Formación de gel facilitada en presencia de electrolitos. Geles opalescentes.
Eteres de celulosa	Wide	Carácter no ionógeno. Geles casi transparentes.
Carboximetilcelulosa sódica	4-10	Carácter aniónico. Incompatibilidades propias.
Acido poliacrílico (Carbopol®)	6-10	Carácter aniónico. Geles transparentes.
Alcohol polivinílico (Polyviol®)	4-10	Incompatible con Carbopol®
Polivinilpirrolidona (Kollidon®)	4-10	Forma complejos con diversos medicamentos: procaína y anestésicos locales del grupo, sulfatiazol.

3. Bases emulsificantes O/W (anhidras)

- bases anhidras (vehículos lipófilos) que contienen agentes emulsificantes o/w que las hacen miscibles con agua, limpiables o “autoemulsionables”
- forman fácilmente emulsiones o/w tras la adición de agua
- no son tan oclusivas
- necesitan conservantes y polioles para evitar la pérdida de agua por evaporación
- contienen tensioactivos: facilitan un mayor contacto del fármaco con la piel
- se mezclan con secreciones acuosas, se eliminan fácilmente de la piel: adecuados para tratamientos en el cuero cabelludo

3. Bases emulsificantes O/W (anhidras)

- preparaciones comerciales
 - mezclas de vehículos oleosos y emulsificantes (alcohol cetílico y estearílico)
 - no-iónicas: base L-200, Isoderm C, Lactobase N, Neo PCL O/W
 - iónicas: cera Lanette N, Sedefos 75, Tesal

Componentes	Aniónicas			Catiónica	No iónica
	Cera emulsiva (BP)	Pomada emulsiva (BP)	Cera Lanette (Lanette N®)	Pomada de Cetrimida (BP)	Base de emulsión no iónica
Alcohol cetoestearílico (Lanette O®)	90	27	90	27	30
Cetoestearil sulfato sódico (Lanette E®)			10		
Cetrimida				3	
Lauril sulfato sódico (Texapon Z®)	10	3			
Parafina líquida		20		20	10
Polisorbato 80 (Tween 80®)					10
Vaselina blanca		50		50	50

emulsiones O/W descritas en la Farmacopea

Componentes		Aniónicas		No iónica
		Ungüento hidrófilo (USP)	Base de Beeler	Ungüento hidrófilo (Helv.)
Fase grasa	alcohol estearílico	25		10
	alcohol cetílico		15	
	cera blanca		1	20
	aceite de cacahuete hidrogenado			
	vaselina blanca	25		
Emulgente	lauril sulfato sódico	1	2	5
	polysorbato 80 (Tween 80®)			
Fase acuosa	propilenglicol	12	10	10
	agua purificada	37	72	55

base emulsión O/W (pomada hidrófila)

lauril sulfato sódico	1.0%
propilenglicol	12.0%
alcohol estearílico	25.0%
vaselina blanca	25.0%
agua purificada	37.0%

2.2. Propiedades de los excipientes

	Oleaginous ointment bases	Absorption ointment bases	w/o emulsion ointment bases	o/w emulsion ointment bases	Water-miscible ointment bases
Composition	oleaginous compounds	oleaginous base + w/o surfactant	oleaginous base + water (< 45% w/w) + w/o surfactant (HLB ≤ 8)	oleaginous base + water (> 45% w/w) + o/w surfactant (HLB ≥ 9)	Polyethylene Glycols (PEGs)
Water Content	anhydrous	anhydrous	hydrous	hydrous	anhydrous, hydrous
Affinity for Water	hydrophobic	hydrophilic	hydrophilic	hydrophilic	hydrophilic
Spreadability	difficult	difficult	moderate to easy	easy	moderate to easy
Washability	nonwashable	nonwashable	non- or poorly washable	washable	washable
Stability	oils poor; hydrocarbons better	oils poor; hydrocarbons better	unstable, especially alkali soaps and natural colloids	unstable, especially alkali soaps and natural colloids; nonionics better	stable
Drug Incorporation Potential	solids or oils (oil soluble only)	solids, oils, and aqueous solutions (small amounts)	solids, oils, and aqueous solutions (small amounts)	solid and aqueous solutions (small amounts)	solid and aqueous solutions
Drug Release Potential*	poor	poor, but > oleaginous	fair to good	fair to good	good
Occlusiveness	yes	yes	sometimes	no	no
Uses	protectants, emollients (+/-), vehicles for hydrolysable drugs	protectants, emollients (+/-), vehicles for aqueous solutions, solids, and non-hydrolysable drugs	emollients, cleansing creams, vehicles for solid, liquid, or non-hydrolysable drugs	emollients, vehicles for solid, liquid, or non-hydrolysable drugs	drug vehicles
Examples	White Petrolatum, White Ointment	Hydrophilic Petrolatum, Anhydrous Lanolin, Aquabase™, Aquaphor®, Polysorb®	Cold Cream type, Hydrous Lanolin, Rose Water Ointment, Hydrocream™, Eucerin®, Nivea®	Hydrophilic Ointment, Dermabase™, Velvachol®, Unibase®	PEG Ointment, Polybase™

Pomadas en solución

- PA soluble en el excipiente
 - alcanfor, mentol o timol son solubles en vaselina y algunas grasas
 - preparación en caliente, en ocasiones solubilización en exceso
- disolver el PA en un vehículo adecuado (alcohol o éter) y eliminarlo mediante evaporación

Pomadas en suspensión

- tamaño de partícula ($\leq 50 \mu\text{m}$)
- cuando la proporción de sólidos es elevada: PASTAS

- mortero
- mezcladora de cuchillas sigma
- refinadora de cilindros

mortero

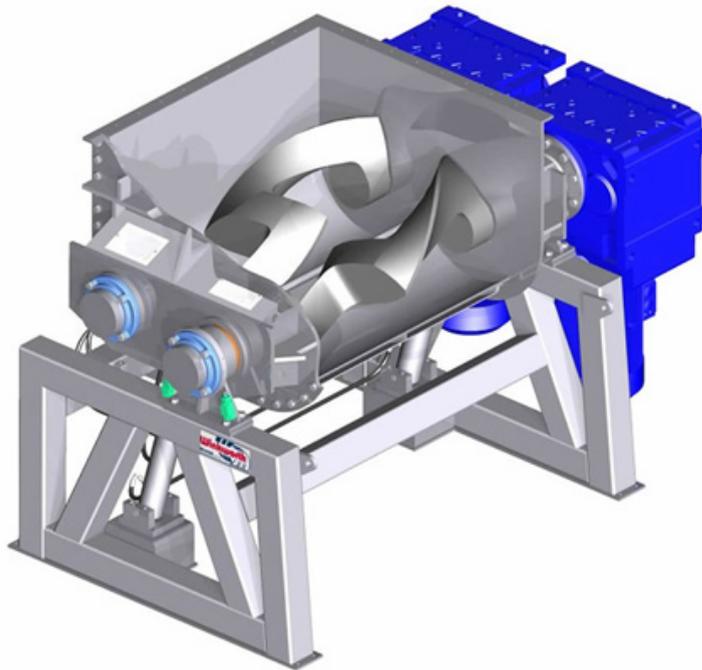


Florriebassingbourn Publicada en Flickr con licencia Creative Commons Genérica de Atribución/No uso comercial/Compartir igual
<https://www.flickr.com/photos/75166820@N00/17490861731> (consultada el 17-05-2015)

unguator



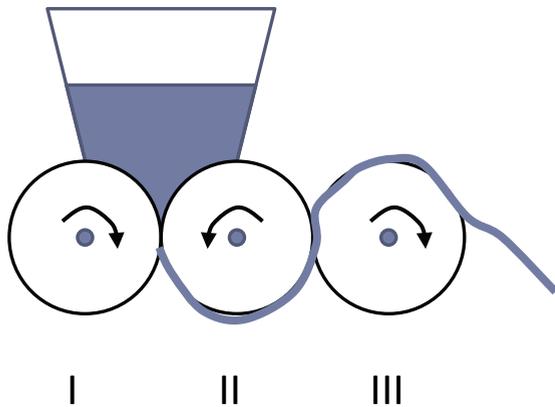
mezcladora de cuchillas sigma



Lanhang Machinery http://lanhang.en.alibaba.com/productshowimg/1751778616-50137671/NH_2000_Vacuum_Sigma_Z_Blade_Kneader_Mixer_China.html (consultada el 17-05-2015)

Mikrons <http://www.sigmamixer.in/> (consultada el 27-05-2015)

refinadora de cilindros



Amaia Esquisabel® 2015



Con permiso de Hwa Maw Machine Industrial Co. <http://www.hwamaw.com/?f=Fully-Hydraulic-Three-Roll-Mill> (consultado el 17-05-2015)

Cremas

- mezclar juntos los componentes inmiscibles con el agua (aceites y ceras) y calentar a baño María a unos 70 - 75 °C
- preparar y calentar a la misma T^a una solución acuosa de los componentes solubles en agua, termoestables
- mezclar ambas fases
 - añadir las dos fases a un mezclador al mismo tiempo
 - la fase interna se añade a la fase externa
 - la fase externa se añade lentamente a la fase interna (inversión de fases)
- enfriar gradualmente bajo agitación hasta alcanzar T^a ambiente

Método	Proceso	Comentarios
1. Continuo-simple	Adición simultánea al mezclador de ambas fases (externa e interna), con el fin de obtener la emulsión	Requiere el uso de bombas de dosificación para conseguir la adición simultánea y proporcional de ambas fases
2. Directo	Adición de la fase interna sobre la fase externa	Útil en emulsiones que presentan una baja proporción de fase interna (W/O)
3. Indirecto o inversión de fases	Adición de la fase continua o externa sobre la discontinua o externa	El sistema sufre una inversión de la emulsión durante la adición de la fase continua, dando lugar a un tamaño de gota mucho menor

Cremas

- a escala industrial, la preparación se realiza en tanques con camisa de calor



Con permiso de GEA Pharma Systems <http://www.ipaper.geap.com/07Pharma/GEAPharmaSmaScaleBROSolidDosage/> y <http://www.geaps.com/NPSPORTAL/cmsdoc.nsf/webdoc/webb7h5gdc> (consultado el 17-05-2015)



Con permiso de Hwa Maw Machine Industrial Co. Equipments <http://www.hwamaw.com/?f=Mixer-Equipments> y <http://www.hwamaw.com/?f=Reactor> (consultado el 17-05-2015)

Video

<http://www.silverson.com/us/resource-library/videos/batch-animation-us>

Hidrogeles

- agua. agente gelificante (a concentración adecuada) y sustancia higroscópica (evita una rápida evaporación tras su aplicación en la piel)
 - también conservantes
- disolver el PA y el resto de excipientes en agua y embeber lentamente el agente gelificante
 - si agita enérgicamente el proceso de formación será más rápido ⇔ se pueden incorporar burbujas al gel
 - si la viscosidad es adecuada, el aire incorporado puede eliminarse dejando reposar el gel

1. Características organolépticas (macroscópicas)

- visual: aspecto, consistencia, homogeneidad (separación de fases, formación de exudados)
- olfativas: olor típico, anormal o ausencia de olor
- táctil: tacto, sensación

2. Características microscópicas y distribución de tamaño

- tamaño de partícula: máximo 50 μm
- consecuencia de crecimiento cristalino o cambios a formas polimórficas más estables
 - microscopía
 - contador electrónico

3. Propiedades reológicas

- medida de la consistencia mediante penetrometría (Eur. Pharm. 2.9.9)
- viscosidad (viscosidad aparente): viscosímetro Brookfield (Eur. Pharm. 2.2.10)

penetrometro



viscosimetro



Con permiso de Cole Palmer http://static.coleparmer.com/large_images/5986030.jpg
(consultado el 17-05-2015)

Con permiso de Brookfield
<http://www.brookfieldengineering.com/products/viscometers/laboratory-cap-2000.asp>
(consultado el 17-05-2015)

3. Propiedades reológicas

- más ensayos de consistencia
 - fuerza de extrusión
 - poder adhesivo
 - extensibilidad: superficie sobre la que una preparación semisólida puede extenderse cuando se aplica una fuerza
 - tiempo de flujo: tiempo necesario para pasar a través de un agujero (USP)

Fuerza de extrusión

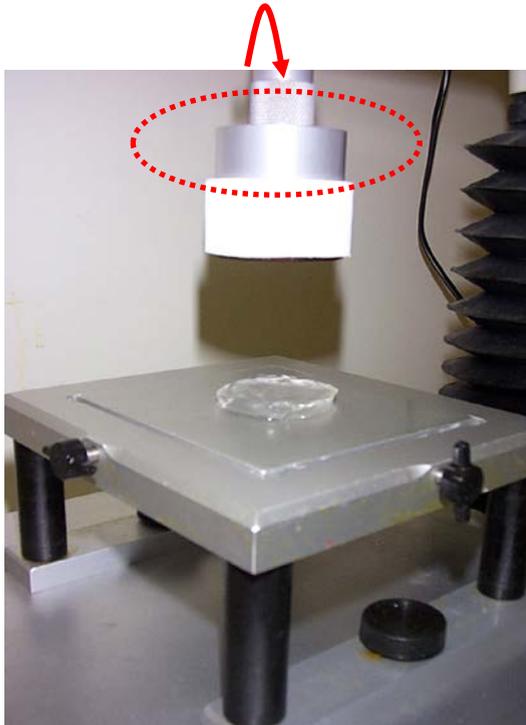
fuerza requerida para expulsar una cantidad determinada de un tubo flexible



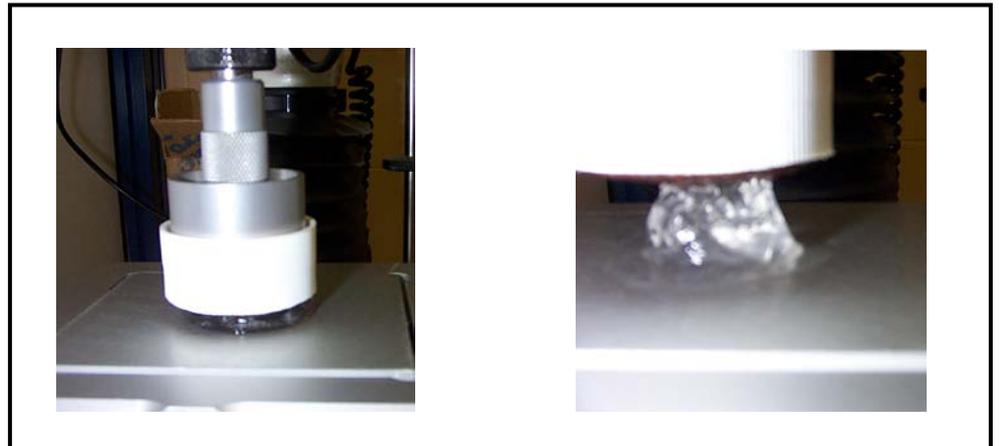
Con permiso de Stable Microsystems <http://www.stablemicrosystems.com/frameset.htm?http://www.stablemicrosystems.com/MedicalDeviceTestingAttachments.htm> (consultado el 17-05-2015)

Poder adhesivo

tiempo requerido para separar dos superficies sólidas unidas o cubiertas por una cantidad determinada de la preparación, bajo el efecto de un peso determinado

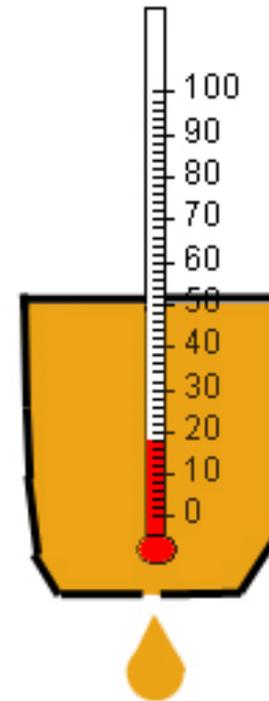
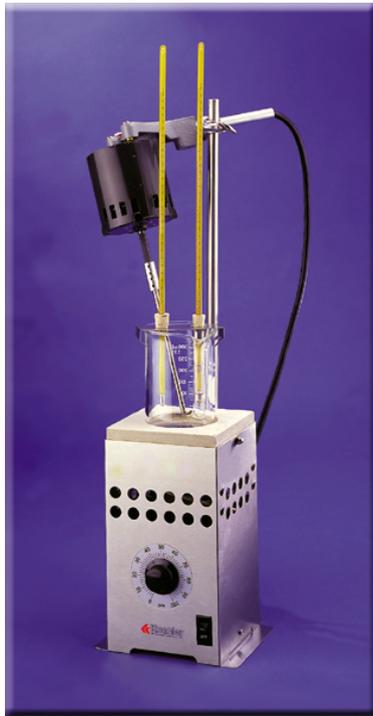


Texturómetro



4. Ensayo del punto de gota

- T^a a la cual la preparación pasa de un estado semisólido a un estado líquido bajo condiciones de ensayo específicas
- mide la resistencia al calor de una grasa



Con permiso de Koehler Instrument Company Inc.
<http://www.koehlerinstrument.com/images/kicproductsbig/K19490.jpg> (consultado el 17-05-2015)

Amaia Esquisabel© 2015

5. Tipo de emulsión

- Conductivity
- Dilution method
- Colorant method

6. pH

- Potentiometry (Eur. Pharm.): pH-meter

7. Pérdida de agua por evaporación

- Loss: changes in consistency, influence stability, not suitable packaging

8. Ensayos microbiológicos

- Efficacy of preservatives

9. Identificación de PA

10. Contenido de PA

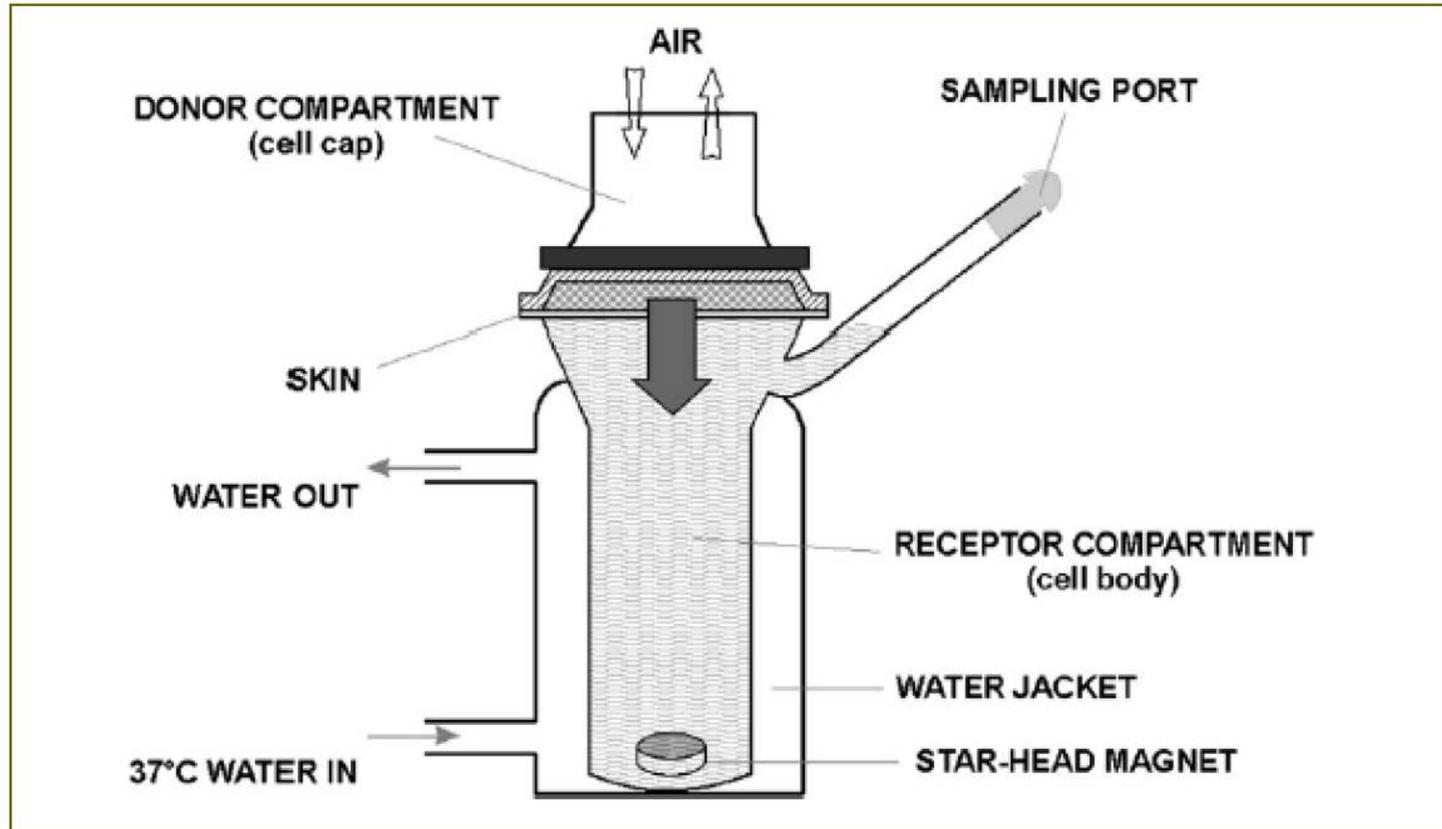
11. Peso o volumen vertible(Eur. Pharm. 2.9.28)

- en preparaciones semisólidas acondicionadas como monodosis
- vaciar el envase completamente
- el peso o volumen del envase no debe de ser menor que la cantidad declarada

12. Esterilidad (Eur. Pharm. 2.6.1)

- si fuera necesario (en preparados para aplicar sobre heridas)
- en placas de ágar

13. Cesión de PA



celdas de Franz

generalmente se envasan en frascos de plástico o vidrio o en tubos flexibles



la estabilidad de la formulación mejora si se añaden
conservantes

la elección depende del tipo de preparación

2.6. Conservación de preparaciones semisólidas

Tipo	Compuestos	Conc (%)	pH óptimo	Comentarios
Alcoholes	fenilpropanol alcohol diclorobencílico alcohol (Myacid®) bromonitropropanol (Bronopol®)	0.1-0.3 0.01-0.05 0.01-0.05	Medio ácido	Amplio espectro antimicrobiano Compuestos clorados pueden adsorberse en materiales elásticos
Acidos	benzoico sorbico	0.1-0.2	Medio ácido (pH < 4.5)	Activos frente a hongos
Der. organomercuriales	sales de fenilmercurio (acetate, borate and nitrate) Thimerosal®	0.001-0.002	Medio básico Medio ácido (pH < 7)	Incompatibles con agentes aniónicos Precipitan con nitrato de Ag y sales de metales pesados
Der. amonio cuaternario	cloruro de benzalconio bromuro de cetrimonio	0.002-0.01	Medio básico	Amplio espectro antimicrobiano Efecto sinérgico con Na EDTA Incompatibles con agentes aniónicos
p-hidroxi-benzoatos	metilparabenos(Nipagin®) propilparabenos (Nipazol®)	0.1-0.2 0.03-0.08	Amplio margen de pH	Activos frente a hongos y bacterias gram + Baja solubilidad en agua Inactivados por compuestos no-iónicos y proteínas
Otros	5-bromo-5-nitro-1,3-dioxano (Bronidox® L) imidazolidinil urea (Germall® 115) 1-(3-chloroallyl)-3,5,7-triaza-adamantane chloride (Dowicil®)	0.2-0.5 0.1-0.5 0.1-0.2	Amplio margen de pH	Soluble en medio acuoso Amplio espectro antimicrobiano

se pueden añadir también **antioxidantes** para mejorar la estabilidad

Compuestos	Conc habitual (%)	Sinergias	Comentarios
Butil hidroxil anisol (BHA)	0.005-0.01	Acido cítrico y ácido fosfórico, BHT y NDGA	Conservación de grasas y origen animal y vegetal
Butil hidroxil tolueno (BHT)	0.01	Acido cítrico y ácido fosfórico	Especialmente activo para la conservación de vitamina A y carotenos
Galato de propilo	0.005-0.1	Acido cítrico y ácido fosfórico	Estabilización de grasas de origen animal
α-tocoferoles	0.01-0.1	Acido cítrico y ácido fosfórico	Conservación de aceites éteres y vitamina A
Acido nordihidroguay-arético (NDGA)	0.001-0.01	Acidos ascórbico, fosfórico y cítrico (0.005-0.01%)	Estabilización de grasas de origen animal
Hidroquinona	0.05-0.01	Lecitina, ácidos cítrico y fosfórico, BHA y BHT	Incorporación a sistemas no acuosos
Acido ascórbico	0.01-0.05	-	Antioxidante para formas de dosificación hidrófilas

1. Polvos para aplicación cutánea

- preparaciones que consisten en partículas sólidas y secas de diversos grados de finura
- contienen una o más sustancias activas, con o sin excipientes y, si es necesario, colorantes.
- se presentan como polvos unidosis o multidosis
 - multidosis: dispensados en envase espolvoreadores o envases con dispositivo pulverizador mecánico o en contenedores presurizados

1. Polvos para aplicación cutánea

- libres de aglomerados palpables
- estériles si son destinados a una aplicación en amplias heridas abiertas o sobre la piel dañada
- ejemplos
 - polvos suavizantes o lubricantes (talc)
 - polvos secantes o medicinales
 - alivio de congestión y proporcionan una sensación refrescante
 - sustancias antisépticas o antipruriginosas para tratamientos superficiales

1. Polvos para aplicación cutánea - Ensayos

- Finura
 - determinado mediante tamización (2.9.12)
- Uniformidad de contenido (2.9.6)
 - preparaciones monodosis que contienen menos de 2 mg de PA (test B)
- Uniformidad de peso (2.9.5)
 - menos de 300 mg: 10%
 - 300 mg o más: 7.5%
- Esterilidad(2.6.1)
 - si es un requisito

2. Barritas o lapiceros

- preparados con forma de bastón o cónica, compuestos por uno o más principios activos disueltos o dispersos en una base adecuada que puede disolverse o fundirse a temperatura corporal
 - polimeros, sustancias lipídicas o mezclas (moldes)
- ejemplos
 - nitrato de Ag : caustico para el tratamiento de verrugas
 - antisépticos o PA para tratamientos superficiales (barras uretrales)
- Ensayos
 - Esterilidad (2.6.1): en el caso de barras que van a insertarse en heridas

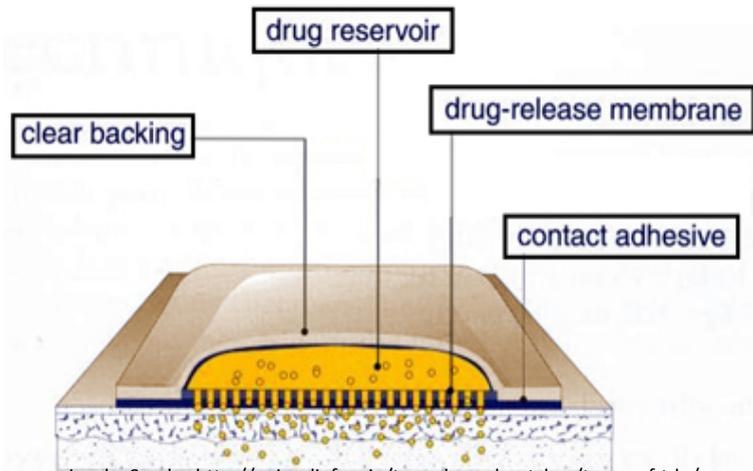
Preparaciones flexibles de tamaño variable, que contienen uno o más PA(s)

Destinados a ser aplicados sobre la piel intacta para liberar y difundir el PA en la circulación general después de atravesar la barrera cutánea

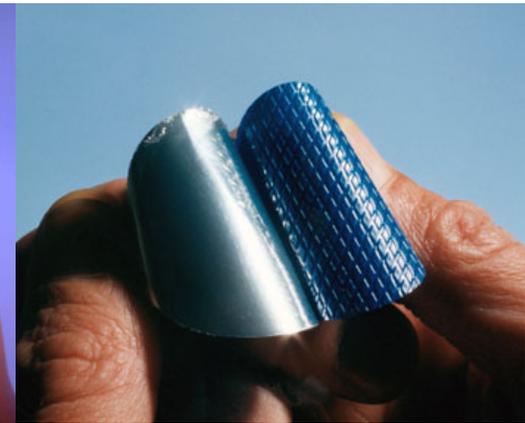
Se componen de una cubierta externa que sirve de soporte a una preparación que contiene el PA. Los parches están recubiertos en la cara que corresponde a la superficie de liberación de los PA con una película protectora, que se retira antes de aplicar el parche a la piel

La cubierta externa es una lámina de soporte impermeable al PA(s), y normalmente al agua, destinada a soportar y proteger la preparación

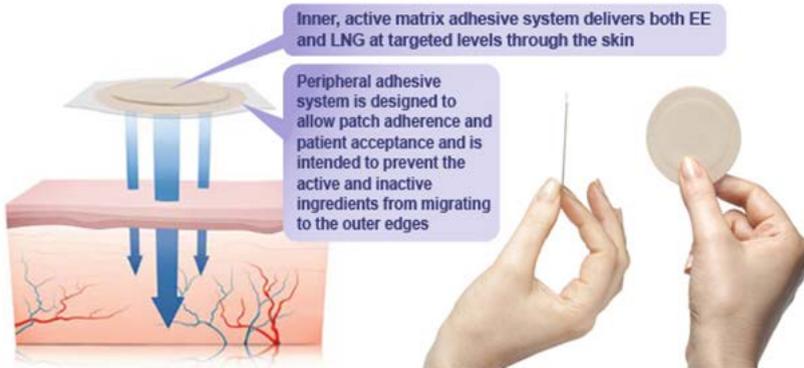
4. Sistemas transdérmicos (TTS)



Con permiso de Sandor <http://painrelief.co.in/transdermal-patches/types-of-tdp/> (consultada el 14-05-2015)



Imágenes facilitadas por cortesía de Dow Corning



BioTuesdays <http://biotuesdays.com/2014/07/29/agile-readies-new-confirmatory-pivotal-trial-of-contraceptive-patch/> (consultado el 27-05-2015)



Ansari et al., Advances in Sexual Medicine 3 (3), 2013 <http://file.scirp.org/Html/2-1990035/ac05909b-6752-4a25-b911-2429594458eb.jpg> (consultada el 27-05-2015)

-
- Comodidad de uso
 - Eficacia
 - Seguridad

1. Control Posológico
2. Liberación constante, sostenida o controlada del fármaco
3. Alternativa a la vía oral

Modular la actividad tópica de los fármacos sobre la piel

- antimicóticos, antiinflamatorios

Alcanzar niveles plasmáticos sostenidos del fármaco dentro del margen terapéutico

- nitroglicerina, clonidina, escopolamina, estradiol, fentanilo



Con permiso de Dow Corning
<http://www.dowcorning.com/content/healthcare/healthadhesive/default.asp> (consultado el 12-05-2015)

1. Evita el entorno químico agresivo del medio gástrico
2. No presenta las contraindicaciones fisiológicas de la vía oral
(vaciado gástrico, motilidad intestinal, interaccs. fco-alimento)
3. Evita el efecto de primer paso hepático
4. Permite el uso de fármacos de estrecho margen terapéutico
5. < Efectos secundarios debidos a niveles plasmáticos elevados
6. Puede interrumpirse su acción en cualquier momento
7. Aumenta el grado de cumplimiento por el paciente
8. Administración sencilla, no invasiva

1. No para fármacos que necesitan dosis altas
2. No se adhiere a todos los tipos de piel
3. Metabolismo cutáneo posible
4. Irritación o sensibilización de la piel

Sistemas reservorio

- membrana que controla la liberación del PA (constante: cinética de orden 0)
- Nitroderm[®] TTS (Ciba-Geigy)

Sistemas matriciales

- sin membrana (no hay liberación constante)
- Nitrodisc (Searle-Monsanto)



Reservoir system



Matrix-dispersion system

POLIMEROS

Etil celulosa, carboxivinilo
Poliisobutileno, silicona, EVA, HEMA,
HPMC



Nitroglicerina

- Nitrodisc

Estradiol

- Estraderm MATRIX-25, Estraderm MATRIX-50, Estraderm MATRIX-100.

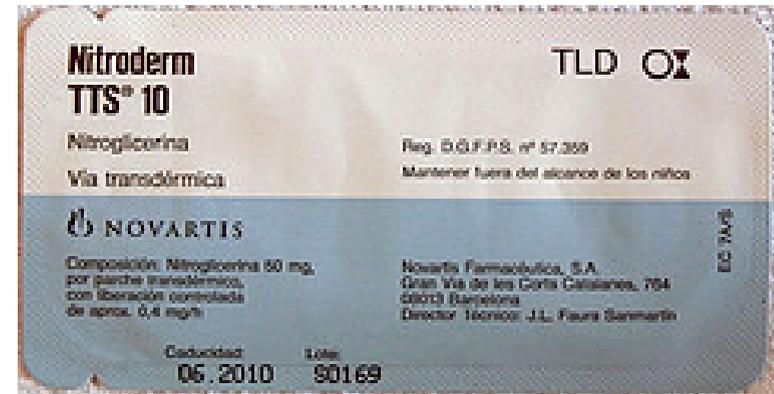
Fentanilo

Nicotina

- Nicodisc, Nicomax, Nicorette, and Nicotinel.

Otros fármacos:

- escopolamina y clonidina



Laura Iniesta Publicada en Flickr con licencia Creative Commons Genérica de

Atribución/Compartir-Igual 2.0

<https://www.flickr.com/photos/53700554@N08/4982663715/in/photolist-> (consultada el 17-05-15).

4. Sistemas transdérmicos (TTS) – ejemplos

Product	Type of System	Drug Reservoir	Backing	Membrane	Adhesive	Release Liner
Epinitril (nitroglycerine) Rotta Research	Drug in adhesive		Polypropylene		Acrylate- vinylacetate copolymer and poly(butyl butane)	Aluminized and siliconized polyethylene terephthalate foil
Estraderm (estradiol) Alza/Ciba- Geigy	Reservoir	Drug and alcohol gelled with hydroxypropyl cellulose	Polyester– polyethylene composite	EVA copolymer with 5% vinyl acetate	Light mineral oil and PIB	Siliconized polyethylene terephthalate
Nitro-Dur-I (nitroglycerin) Key Pharma	Drug in adhesive	Hydrogel from copolymer of PVP– PVA, glycerol as plasticizer	Paper–foil combination		Acrylic adhesive	Paper– polyethylene foil pouch
Testoderm TTS (testosterone) Alza	Reservoir	Drug and alcohol gelled with hydroxy- propyl cellulose	Polyester/EVA copolymer	EVA copolymer	PIB	Silicone- coated polyester
Transderm- Nitro (nitroglycerin) Alza/Ciba-Geigy	Reservoir	Drug adsorbed on lactose, colloidal silica, and silicone oil	Flesh-colored polyfoil	EVA copolymer	Silicone adhesive	Fluorocarbon polyester film
Transderm- Scop (scopolamine) Alza/Ciba-Geigy	Reservoir	Scopolamine, light mineral oil, and polyisobutylene	Aluminized polyester film	Microporous polypropylene	Mineral oil, polyisobutylene	Siliconized polyester
Vivelle (estradiol) Noven/Novartis	Drug in adhesive			EVA copolymer film and polyurethane film	PIB, EVA copolymer	Polyester

1. Uniformidad de contenido (Eur. Ph. 2.9.6, test C)

- 10 parches
- determinar el contenido individual de PA en cada parche utilizando una técnica analítica adecuada
- calcular el contenido medio

Resultados (ensayo C)

- cumple
 - si el contenido medio de 10 unidades está entre el 90-110% del contenido indicado en el envase
 - el contenido individual de cada unidad está comprendido entre el 75-125% del contenido medio

2. Ensayo de disolución (Eur.Ph. 2.9.4)

6 parches

condiciones de ensayo recogidas en la monografía de la Farmacopea

$T^{\circ} 32 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$

3 métodos, la elección depende de la composición, dimensiones y forma del parche

- Procedimiento del aparato de disco
- Método de la célula
- Método del cilindro rotatorio

Criterios L1, L2 y L3 criteria

cantidad de PA por superficie y por unidad de tiempo están dentro de los límites establecidos



Amaia Esquisabel® 2000



Procedimiento del aparato de disco



Método del cilindro rotatorio



Con permiso de Copley Scientific <http://www.copleyscientific.com/home/pharmaceutical-testing/dissolution-testing/special-applications/transdermal-patch-testing-drug-release> (consultado el 17-05-2015)

Criteria	Number of units tested	Specifications
L_1	6	No individual value lies outside each of the stated ranges and no individual value is less than the stated amount at the final test time
L_2	6	The average value of 12 units ($L_1 + L_2$) lies within each of the stated ranges and is not less than the stated amount at the final test time; none is more than 10% of the labelled content outside each of the stated ranges; and none is more than 10% of the labelled content below the stated amount at the final test time
L_3	12	The average value of the 24 units ($L_1 + L_2 + L_3$) lies within each of the stated ranges, and is not less than the stated amount at the final test time; not more than 2 of the 24 units are more than 10% of the labelled content outside each of the stated ranges; not more than 2 of the 24 units are more than 10% of the labelled content below the stated amount at the final test time; and none of the units is more than 20% of labelled content outside each of the stated ranges or more than 20% of labelled content below the stated amount at the final test time