

UNIVERSIDAD DE GRANADA

FACULTAD DE FARMACIA

Departamento de Farmacia y Tecnología
Farmacéutica



**TERAPIAS ONCOLÓGICAS: ESTUDIO DE SISTEMAS
TERAPÉUTICOS TRANSDÉRMICOS Y TRANSBUCALES PARA
EL TRATAMIENTO PREVENTIVO Y PALIATIVO DEL CÁNCER**

TESIS DOCTORAL

Programa de Doctorado en Farmacia

Herminia Castán Urbano
Granada, Octubre de 2014

Editor: Editorial de la Universidad de Granada
Autor: Herminia Castán Urbano
ISBN: 978-84-9125-016-6
URI: <http://hdl.handle.net/10481/39533>



Universidad de Granada

Dpto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica
Área Farmacia y Tecnología Farmacéutica

El doctorando D^a. Herminia Castán Urbano y los directores de la tesis D^a. M^a Encarnación Morales Hernández y D^a. Beatriz Clares Naveros. Garantizamos, al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por el doctorando bajo la dirección de los directores de la tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

En Granada, a 23 de Octubre de 2014

Director/es de la Tesis

Doctorando

Fdo.: M^a Encarnación Morales Hernández

Fdo.: Herminia Castán Urbano

Fdo.: Beatriz Clares Naveros

Índice

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

I.1. Introducción	3
I.2. Objetivos	6
I.3. Contribución del trabajo propuesto	7
I.4. Metodología y plan de trabajo	9

CAPÍTULO II: PARTE TEÓRICA

II.1. La piel	13
II.1.1. Anatomía cutánea	14
II.1.2. Histología de la piel	14
II.1.3. Funciones de la piel	24
II.1.4. Vías de absorción percutánea	26
II.1.5. Factores implicados en la absorción percutánea	29
II.1.6. Cinética de paso percutáneo	34
II.2. Queratosis actínica y cáncer de piel	36
II.2.1. Queratosis actínica	37
II.2.2. Cáncer de piel	38
II.2.3. La terapéutica actual	41
II.2.4. 5-Fluorouracilo	49
II.3. Mucosa bucal	54
II.3.1. Estructura de la mucosa bucal	54
II.3.2. Mucus	57
II.3.3. Saliva	57

II.3.4. Bioadhesión y mucoadhesión	59
II.3.4.1. Interacciones en mucoadhesión	60
II.3.4.2. Factores implicados en la mucoadhesión	61
II.3.5. Difusión transbucal	63
II.4. Mucositis oral y dolor orofacial	66
II.4.1. Mucositis oral	67
II.4.2. Dolor orofacial	69
II.4.3. La terapéutica actual	71
II.4.4. Doxepina	80
II.5. Sistemas terapéuticos transdérmicos y transmucosa	83
II.5.1. Ventajas y desventajas	83
II.5.2. Componentes de los sistemas	87
II.5.3. Tipos de sistemas terapéuticos	88
II.5.4. Sistemas terapéuticos transdérmicos	92
II.5.5. Sistemas terapéuticos transbucuales	94
CAPÍTULO III: MATERIALES Y MÉTODOS	
III.1. Materiales	99
III.1.1. Principios activos	99
III.1.2. Materiales de los sistemas terapéuticos propuestos	101
III.1.3. Otros componentes empleados para la realización	
de algunos ensayos	104
III.2. Métodos experimentales	107
III.2.1. Método analítico: Espectrofotometría	107

III.2.2. Coeficiente de partición	107
III.2.3. Estudio de solubilidad	109
III.2.4. Espesor de los parches	109
III.2.5. Determinación del pH	109
III.2.6. Uniformidad de contenido	110
III.2.7. Capacidad de hinchamiento	111
III.2.8. Permeabilidad al vapor de agua	111
III.2.9. Estudio microfotográfico: SEM	112
III.2.10. Análisis calorimétrico	112
III.2.11. Test de adherencia del pulgar	113
III.2.12. Tiempo de residencia <i>in vivo</i>	113
III.2.13. Extensiómetro	115
III.2.14. Estudio de cesión de fármacos	116
III.2.15. Ensayo de permeación	117
III.2.16. Estudio de disolución	118
III.2.17. Ensayo <i>in vivo</i>	120

CAPÍTULO IV: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

IV.1. Validación del método analítico	123
IV.1.1. Validación del 5-fluorouracilo	124
IV.1.2. Validación del clorhidrato de doxepina	129
IV.2. Estudio del coeficiente de partición y coeficiente de distribución	131
IV.2.1. Solubilidad y coeficiente de partición del 5-FU	131

IV.2.2. Coeficiente de partición de la doxepina	132
IV.3. Diseño de fórmulas	134
IV.3.1. Diseño y elaboración de parches transdérmicos	134
IV.3.2. Diseño y elaboración de parches bucoadhesivos	139
IV.3.3. Elaboración de preparaciones semisólidas	143
IV.3.3.1. Pomada 5-fluorouracilo	143
IV.3.3.2. Orabase con doxepina	143
IV.4. Caracterización de los parches	144
a. Espesor de los parches	144
b. Variación del peso	146
c. Determinación del pH	146
d. Uniformidad de contenido	147
e. Capacidad de hinchamiento	151
f. Permeabilidad al vapor de agua	154
g. Estudio microfotográfico: SEM	156
h. Análisis calorimétrico	160
i. Tiempo de residencia <i>in vivo</i>	173
j. Test de adherencia del pulgar	178
IV.5. Estudio de liberación del fármaco	178
IV.5.1. Selección de membrana	179
IV.5.2. Estudio de cesión	182
IV.5.2.1. Cesión del 5-fluorouracilo	182
IV.5.2.2. Cesión de doxepina	187
IV.5.3. Cinéticas de liberación	192

IV.5.3.1. Cinéticas 5-fluorouracilo	193
IV.5.3.2. Cinéticas doxepina	194
IV.6. Estudio de permeación	195
IV.6.1. Permeación 5-fluorouracilo	195
IV.6.2. Permeación doxepina	201
IV.7. Estudio de disolución de los parches	206
IV.7.1. Disolución de los parches transdérmicos	206
IV.7.2. Disolución de los parches bucoadhesivos	210
IV.7.3. Cinéticas de disolución	212
IV.7.3.1. Cinéticas 5-fluorouracilo	213
IV.7.3.2. Cinéticas doxepina	215
IV.8. Ensayo <i>in vivo</i>	216
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES	
Conclusiones	219
CAPÍTULO VI: BIBLIOGRAFÍA	
Bibliografía	225
ANEXO 1	
ANEXO 2	

Capítulo I

Introducción y objetivos

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

I.1. INTRODUCCIÓN

La incidencia de cáncer de piel ha aumentado en los últimos años con efectos significativos en la salud pública siendo un problema internacional que abarca todos los países del mundo. Ante este tipo de situación se deduce, consecuentemente, que existen dos modos eficaces para luchar contra esta enfermedad, en primer lugar, evitar las causas que lo producen (prevención primaria) y en segundo, diagnosticar la enfermedad lo mas tempranamente posible (detección precoz). El melanoma cutáneo destaca por ser uno de los tumores con una evolución más llamativa, para el que las medidas de prevención continúan siendo insuficientes. A pesar de las muchas campañas de información y del incremento de las ventas de cremas protectoras, su incidencia ha aumentado y en la actualidad, una de cada 60 personas lo desarrolla, por ello es de especial importancia encontrar un tratamiento efectivo para esta patología.

La queratosis actínica puede ser la primera etapa en el desarrollo de un cáncer de piel y por consiguiente, se le considera una condición precancerosa de la piel. En este sentido es fundamental el tratamiento de los carcinomas en su fase inicial debido a que, aunque no se pueden considerar melanomas, en el 50 % de los pacientes pueden llegar a serlo en los siguientes 5 años. Por ello, es importante detectar, diagnosticar y tratar esta patología así como su prevención adoptando diferentes medidas como la utilización de cremas protectoras con un factor de protección solar alto y evitando o reduciendo la exposición al sol, especialmente durante las horas en las que la luz solar es más intensa. Se estima que una de cada seis personas desarrollará una queratosis actínica, que puede ser la primera etapa de un cáncer de piel, a lo largo de su vida. El 5-fluorouracilo es un fármaco citostático muy utilizado por su eficacia en diferentes formas de cáncer de piel, como la queratosis actínica o carcinoma cutáneo. Sin embargo, este fármaco es ineficaz en carcinomas invasivos dada su variable y limitada permeación transdérmica. Existen estudios donde se demuestra la eficacia de este principio activo en este tipo de patología y de comparación de eficacia y tolerabilidad de cremas de fluorouracilo al 0,5 % y 5 %

Capítulo I

Introducción y objetivos

en el tratamiento de la queratosis actínica (Levy y col., 2001; Loven y col., 2002; Werschler, 2008) así como otro estudio que evalúa la eficacia de una combinación de 5-fluorouracilo tópico e isotretinoína para dicho tratamiento (Sander y col., 1997) en el que se observa la efectividad de dichos fármacos. Estos estudios demuestran que las cremas con 5-fluorouracilo mejoran la eficacia y tolerabilidad del tratamiento y son preferibles para su administración por su menor potencial de irritación, absorción sistémica y reducción de las lesiones de queratosis actínica. Así mismo, la combinación con isotretinoína es altamente eficaz en el tratamiento de esta patología.

Por otro lado, conocemos que si las lesiones de la queratosis actínica no se diagnostican ni se tratan lo más tempranamente posible puede desarrollarse un cáncer de piel cuyo tratamiento puede dar lugar a la aparición de diferentes reacciones adversas como la mucositis oral, que es una complicación frecuente de la terapia del cáncer; hasta el 40 % de los pacientes con quimioterapia la van a sufrir (Susser y col., 1999; Scully y col., 2006; Raber-Durlacher y col., 2010; Choi, 2011). Existen diferentes estudios donde se demuestra la aparición de complicaciones orofaciales en diferentes tipos de cáncer por ejemplo el de mama (McCarthy y Skillings, 1992), en el cáncer de cabeza y cuello (Scully y Epstein, 1996; Rodríguez y col., 2012), pacientes con leucemia aguda (Barrett, 1987), pacientes con hemopatías malignas (Puyal y col., 2003), trasplante de médula ósea (Coda y col., 1997) y procesos oncohematológicos (López y col., 2005), en todos ellos se refiere la aparición de reacciones mucocutáneas relacionados con agentes terapéuticos utilizados en los tratamientos de cáncer ya que estos agentes tienen un pequeño margen de seguridad estándar y un índice terapéutico bajo dando lugar a frecuentes efectos adversos (Dreno, 1990). Por tanto, la mucositis oral es un efecto adverso de los tratamientos de quimioterapia y radioterapia del cáncer y se trata de una inflamación de los tejidos de la boca y penetración dolorosa de las membranas reproductoras del revestimiento, presentando diferentes síntomas como dolor, infección y sangrado si están recibiendo quimioterapia ya que los pacientes sometidos a radioterapia normalmente no presentan sangrado. Esta complicación afecta a la calidad de vida del paciente e interfiere en la función oral y actualmente no hay intervenciones sencillas que prevengan o traten la mucositis oral, por tanto, la

prevención y el control de las complicaciones orales pueden ayudar al paciente a continuar con el tratamiento del cáncer y tener mejor calidad de vida. Además, un buen cuidado de la boca reduce la frecuencia y severidad de la misma siendo imprescindible una valoración de la boca, una educación en la higiene y un apropiado plan de cuidados (Marlow y Johnson, 2005; Huber, 2010), pero no se puede olvidar el dolor producido y es por ello que para el tratamiento del mismo se suelen utilizar una amplia gama de analgésicos, no obstante en diferentes estudios (Tura y Tura, 1990; Watson, 1994; Korzeniewska-Rybicka y Plaznik, 1998; Onghena y Van Houdenhove, 1998; Sudoh y col., 2003; Micó y col., 2006; McCleane, 2007) se ha comprobado que algunos antidepressivos tricíclicos pueden tener un efecto analgésico gracias a su acción bioquímica molecular ya que son capaces de aumentar la cantidad de noradrenalina y serotonina en el espacio sináptico, dos sustancias que controlan el dolor y las emociones. Este es el caso de la doxepina, principio activo objeto de nuestro estudio. En cuanto al tratamiento del dolor con la utilización de doxepina hay trabajos realizados con un enjuague bucal de este fármaco donde se demuestra el efecto analgésico en pacientes con dolor en la cavidad bucal debido al cáncer o a la terapia oncológica (Epstein y col., 2001) y una crema de doxepina al 5 % donde se demuestra una reducción del dolor en pacientes que padecen dolor neuropático de etiología mixta (McCleane, 2000a; McCleane, 2000b) o un síndrome de dolor regional complejo de tipo I (McCleane, 2002). Además se ha comprobado que una aplicación única de doxepina tópica en los pacientes de cáncer produce analgesia durante al menos 4 horas (Epstein y col., 2007).

Por ello, nos planteamos el desarrollo de un sistema terapéutico transdérmico que controle y facilite la permeación de 5-fluorouracilo en el tratamiento de la queratosis actínica, de modo que dicho fármaco pueda alcanzar las células basales responsables de los carcinomas. Este sistema permitirá, además, reducir la irritación cutánea inherente al uso tópico de este antineoplásico, puesto que se podría delimitar de manera precisa la zona de aplicación y, en ningún caso, la totalidad de la dosis administrada estaría en contacto con la piel sana. Por otro lado, la administración

Capítulo I

Introducción y objetivos

transbucal de clorhidrato de doxepina podría proveer de una potente actividad analgésica en pacientes con dolor orofacial debido al cáncer o a la terapia oncológica.

I.2. OBJETIVOS

La puesta a punto de formulaciones alternativas en el desarrollo e investigación de formas farmacéuticas constituye una de las inquietudes más interesantes en el campo farmacéutico. Así, en los últimos años ha crecido el interés por los sistemas de administración transdérmica y transmucosa en un intento por mejorar la eficacia y seguridad de muchos principios activos.

El presente trabajo de investigación tiene como principal objetivo el diseño de dos formas farmacéuticas, una forma farmacéutica que permita la administración transdérmica del principio activo 5-fluorouracilo para el tratamiento de la queratosis actínica y otra que permita la administración transbucal del principio activo doxepina para el tratamiento del dolor orofacial causado por la quimioterapia en pacientes que llegan a desarrollar el cáncer de piel como consecuencia de no tratar la queratosis actínica previa al desarrollo del cáncer. Con este fin, abordamos el diseño de un parche transdérmico que permita la cesión localizada de 5-fluorouracilo y, en consecuencia, el efecto quimioterápico del mismo en la zona de aplicación y por otra parte el diseño de un parche bucoadhesivo que permita la cesión localizada de doxepina y con ello el efecto analgésico de la misma en la zona de aplicación. Esto supone una novedad tecnológica y farmacológica tanto en sistemas de dosificación de fármacos como en el tratamiento de estas patologías.

La investigación de nuevas formas farmacéuticas así como la utilización de nuevas formas de administración nos obliga a plantearnos objetivos que contribuyan a mejorar los beneficios terapéuticos de las terapias actuales, y del mismo modo, a aumentar el cumplimiento por parte del paciente. En este sentido la administración a través de la piel y de la mucosa bucal ha ganado gran importancia en los últimos años, debido a ventajas como la fácil administración (Lee y col., 2000) de estos sistemas.

En concreto, en este trabajo de investigación se pretenden alcanzar los siguientes objetivos:

- Proponer polímeros bioadhesivos adecuados y compatibles con los principios activos seleccionados para su incorporación en parches transdérmicos y transbucuales.
- Diseñar y desarrollar formulaciones transdérmicas y bucoadhesivas capaces de vehicular con éxito los principios activos propuestos y mantenerse adheridas el tiempo necesario en la piel y en la mucosa bucal.
- Caracterización de los sistemas diseñados con la intención de determinar sus propiedades físicas y mecánicas, así como su estabilidad.
- Comprobar la viabilidad de estos sistemas.
- Estudiar la cinética de liberación de los principios activos desde los sistemas propuestos y su absorción a través de la piel y mucosa oral, llegando así al lugar de acción.
- Dar un paso más en la investigación futura sobre el uso y desarrollo de nuevas formas de dosificación y nuevas indicaciones terapéuticas en el ámbito farmacéutico, lo que supone un objetivo social importante.

I.3. CONTRIBUCIÓN DEL TRABAJO PROPUESTO

En los últimos años, ha surgido un interés creciente en los sistemas terapéuticos transdérmicos y mucoadhesivos que permitan la administración sistémica o el efecto localizado de fármacos citostáticos y el efecto local de fármacos en las mucosas, como demuestra el gran número de publicaciones al respecto (Peh y Wong, 1999; Birudaraj y col., 2005; Smart, 2005; Madhav y col., 2009; Martín del Valle y col., 2009; Maurya y col., 2010; Patel y col., 2011; Giovino y col., 2012; Kianfar y col., 2012; Boateng y col., 2013; Meher y col., 2013).

Capítulo I

Introducción y objetivos

Concretamente, estas formas de administración suponen un amplio abanico de posibilidades para el diseño galénico de sistemas que posibiliten una óptima permeación y absorción de principios activos a través de la piel y de la mucosa bucal. Sin embargo, estas vías de administración conllevan un problema asociado como es la reducida permeabilidad del fármaco y la irritación que causa en la piel sana (Paolino y col., 2007) en el caso de la administración transdérmica y el corto tiempo de residencia de la forma farmacéutica en la mucosa en la administración transmucosa, en ambos casos provocaría un efecto terapéutico insuficiente. Este inconveniente se podría solventar, desde el punto de vista tecnológico, mediante el empleo de formas transdérmicas y mucoadhesivas. Estos sistemas, además de incrementar el tiempo de residencia, permiten un estrecho contacto con el tejido diana por lo que el principio activo se absorbería fácilmente debido al gradiente de concentración que se establece y se evitaría la posible degradación enzimática. Por otro lado, estos sistemas podrían proporcionar una administración sencilla con muy poca o ninguna irritación y de este modo aumentar el cumplimiento de las pautas de dosificación por parte del paciente.

Es por este motivo, que se hace necesario el diseño de estos sistemas terapéuticos que permitan la administración transdérmica de 5-fluorouracilo y el diseño de sistemas bucoadhesivos que permitan la administración transbucal de doxepina. Los parches que proponemos pueden ser de gran utilidad en el tratamiento de la fase inicial de carcinomas así como para paliar los efectos secundarios como consecuencia del cáncer o tratamiento del cáncer.

En definitiva, creemos que nuestra investigación puede contribuir en los siguientes aspectos:

- Tecnología y diseño de parches transdérmicos y mucoadhesivos, lo que supone avanzar en el estudio de nuevas formas farmacéuticas.
- Demostrar que es posible la liberación de los principios activos desde esas formas farmacéuticas.
- La aceptación del paciente a la utilización de estas formas farmacéuticas y con ello favorecer el cumplimiento terapéutico.

I.4. METODOLOGÍA Y PLAN DE TRABAJO

A tenor de los objetivos fundamentales, el presente trabajo de investigación se planificó del siguiente modo:

- 1) Realización de una exhaustiva búsqueda bibliográfica en lo que al tema propuesto se refiere, en base a lo cual se establecen las premisas teóricas recogidas en el capítulo II de nuestro trabajo.
- 2) Selección de polímeros, lo que es de vital importancia por sus implicaciones en el diseño de los parches y las propiedades de los mismos.
- 3) Diseño y puesta a punto de parches transdérmicos y mucoadhesivos, con el fin de que los sistemas permanezcan adheridos el tiempo necesario y que la liberación de los principios activos desde dichas formulaciones sea a su vez la más óptima. En este sentido, es vital estudiar las propiedades físicas y estabilidad de los sistemas propuestos, para lo que recurrimos a estudios microfotográficos, análisis calorimétricos, capacidad de hinchamiento, permeabilidad al vapor de agua y tiempo de residencia *in vivo*.
- 4) Determinación del coeficiente de partición y coeficiente de distribución de los principios activos en el medio de liberación así como la solubilidad en el caso del 5-fluorouracilo.
- 5) Liberación *in vitro* del 5-fluorouracilo desde los parches transdérmicos y de la doxepina desde los parches transbucuales así como comprobar la incorporación de un promotor (limoneno) en la formulación de los parches transdérmicos. Usaremos células de difusión tipo Franz para estudiar el paso de principio activo desde la forma de administración hasta un medio receptor que simula las condiciones de la piel y de la mucosa bucal. Además se ha realizado este ensayo en preparaciones semisólidas, pomadas de 5-fluorouracilo a diferentes concentraciones, 0,7 % y 5 % así como orabase con doxepina al 0,05 % y 5 % con el objetivo de comparar la liberación del principio activo de estas

Capítulo I

Introducción y objetivos

preparaciones con los sistemas terapéuticos transdérmicos y bucoadhesivos objeto de nuestro estudio.

- 6) Permeación a través de la piel y de la mucosa oral. Se trata de un ensayo *ex vivo* en el que se utilizan también las células de Franz, aunque con piel de cerdo y piel de pollo invertida como modelo de tejido de mucosa bucal para realizar un estudio preliminar sobre la absorción del fármaco a través de la misma.
- 7) Disolución de los parches con el objetivo de determinar la velocidad de disolución de los principios activos desde los parches, tanto transdérmicos como bucoadhesivos, utilizando el dispositivo de disolución recogido en la R.F.E. y en U.S.P.
- 8) Ensayo *in vivo* utilizando ratones, con los sistemas transdérmicos y pomadas de 5-fluorouracilo al 0,7 % y 5 %, para determinar la cantidad de principio activo retenido en la piel expuesta a las preparaciones tras un tiempo determinado de aplicación de las mismas.
- 9) Tras el análisis de todos los resultados obtenidos exponer las principales conclusiones del trabajo realizado.

Capítulo II

Parte teórica

CAPÍTULO II: PARTE TEÓRICA

II.1. LA PIEL

El conocimiento de la piel, como zona de aplicación de los sistemas transdérmicos objeto de estudio, es fundamental. De ahí, que dediquemos el siguiente apartado al estudio de sus características y funciones.

Durante mucho tiempo, la piel ha sido considerada como un órgano de protección total, que les servía a los seres vivos para protegerles y aislarles del entorno. Aunque su función principal sigue siendo la de protección contra los factores nocivos del medio exterior, también constituye un complejo metabólico, inmunológico y sensorial (Litter, 1986; Wester y Maibach, 1992; Berti y Lipsky, 1995).

El concepto de la piel como barrera infranqueable, ha ido evolucionando a medida que se iba conociendo la estructura y funciones de la misma, llegándose a la situación actual en la que se considera a este órgano como un sistema de relación con el exterior, aislante de acciones perjudiciales para el cuerpo pero, también, lugar de paso de sustancias exógenas hacia el interior del mismo (Walters y Roberts, 2002).

La piel cubre toda la superficie corporal y continúa, a nivel de los orificios naturales, con el epitelio de los aparatos digestivo, respiratorio y genitourinario. La piel es una membrana de función protectora que interviene con sus anejos (pelos, uñas y glándulas) en un gran número de actividades fisiológicas que tienden a mantener la homeostasis, esto es, la constancia del medio interno. Asimismo, la piel protege al organismo del medio externo de varios modos; es una barrera selectiva frente a microorganismos, sustancias químicas o determinadas formas de energía (calorífica, luminosa...). Además, es un órgano en donde radican numerosos receptores nerviosos que nos permiten recibir información (tacto, temperatura) del medio externo (Torralba, 1978).

Capítulo II

Parte teórica: La piel

II.1.1. ANATOMÍA CUTÁNEA

Aunque la piel puede ser descrita como una sola entidad morfológica funcional, es realmente un órgano heterogéneo que contiene diversos “subórganos” y que varía según las regiones del cuerpo. Para apreciar las variaciones regionales de la piel basta comparar la piel de las palmas de las manos, de la cara o de las axilas. En cada una de estas regiones la piel tiene diferentes características de grosor, flexibilidad, marcas superficiales, pigmentación, actividad glandular y pilosidad.

El órgano más pesado de nuestro cuerpo es la musculatura esquelética, que representa el 40 % de nuestro peso corporal, seguido de la piel de la que no se pueden dar cifras exactas, puesto que su tamaño y peso dependen de la altura y grosor de la persona (Armijo y Camacho, 1998).

La coloración de la piel varía marcadamente según las diversas razas, siendo la coloración la característica fundamental en el establecimiento de las diferencias raciales. La diversa coloración se debe a la existencia de pigmentos en mayor o menor grado, a modificaciones en la circulación y a la presencia de hemoglobina en diversos grados de oxigenación. La piel está siempre más pigmentada en las zonas descubiertas y a nivel de las areolas mamarias y áreas genitales.

La superficie cutánea no es lisa sino que presenta diversos pliegues, estos pliegues son de diversos tipos. Algunos pueden ser claramente visibles y producidos por los movimientos musculares y articulares, que aumentan o disminuyen en relación con el panículo adiposo (pliegues de las muñecas, de los tobillos...). Estos pliegues son de gran importancia cosmética y patológica, ya que en ellos se crean condiciones favorables para la instauración de alteraciones de la piel.

II.1.2. HISTOLOGÍA DE LA PIEL

La piel, nuestra cubierta o membrana externa, indispensable para la vida, consta de cuatro capas bien diferenciadas: capa superficial, epidermis, dermis e hipodermis (Peyrefitte, 1995) (Figura 1). El contacto con el exterior se produce por medio de la epidermis, estrato celular poliestratificado de 200 micras de espesor máximo que,

procedente de una capa basal germinativa, se multiplica rápidamente (“tiempo de regeneración celular” o “turnover rate”) y va queratinizándose mientras asciende para quedar eliminada en la capa más externa. Este epitelio carece de vasos y nervios, pero tiene dos tipos de anejos: unos glandulares (glándulas sebáceas y sudoríparas ecrinas y apocrinas) y, otros queratinizados (pelos y uñas).

Inmediatamente por debajo, y separada por la membrana basal, se encuentra la dermis, estrato conjuntivo 20 a 30 veces mayor que la capa anterior, que alberga en su interior los plexos vasculonerviosos y sirve de sostén a los anejos. Es la capa más importante de nuestro organismo y controla totalmente al epitelio, cuya misión es precisamente proteger a la dermis de traumatismos exteriores, tanto mecánicos (con los queratinocitos) como actínicos (con los melanocitos); por ello, cuando la dermis se altera y se produce lo que conocemos como “degeneración actínica crónica” se pierde el control epitelial, dando lugar a una multiplicación de las células epiteliales de un modo anormal, produciéndose elementos precancerosos y, más adelante, cancerosos.

Por debajo de la dermis se encuentra la hipodermis o tejido celular subcutáneo que, además de contener algunos elementos vasculonerviosos, es un perfecto aislante del calor y sirve de protección a los órganos internos frente a los traumatismos. Debajo, existe una fascia fibrosa profunda, límite cutáneo y, en consecuencia, auténtico límite anatómico de la cirugía dermatológica.

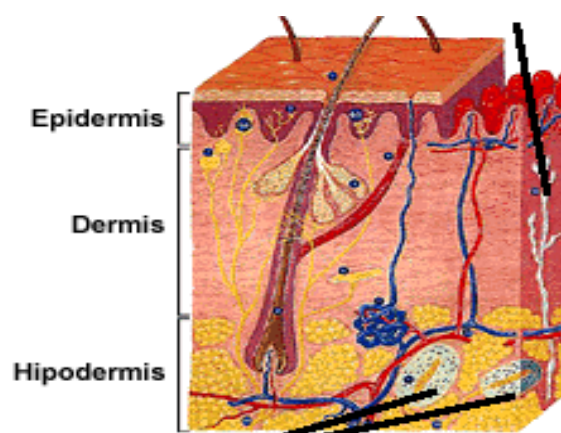


Figura 1: Estructura fundamental de la piel.

Capítulo II

Parte teórica: La piel

La piel no es uniforme en toda la superficie cutánea, pues se adapta a las funciones que tiene que cumplir. Por ejemplo, en palmas y plantas tiene misión de protección y, en consecuencia, muestra una epidermis muy gruesa, con una gran capa córnea y una hipodermis también voluminosa; mientras que, en los párpados, la piel es muy fina y sensible.

II.1.2.1. Capa superficial

Es una cutícula sin estructura aparente que recubre la superficie de la piel, y que está constituida por una mezcla de secreciones lipídicas (sebo) y acuosas (sudor), procedentes de glándulas sebáceas y sudoríparas; engloba además, células descamadas, bacterias y cierta cantidad de suciedad sólida y líquida procedente del exterior.

Es una capa irregular y discontinua, miscible con el agua y de pH ácido (5,2 por término medio, aunque con variaciones zonales), cuya misión es la de proteger, físicamente, a la capa córnea, evitando la pérdida excesiva de agua, pero por otra parte, también proporciona protección química, ya que por su pH ácido representa una defensa eficaz contra las infecciones cutáneas. Desde el punto de vista de penetración, su papel es prácticamente nulo, ya que es englobada o desplazada por los excipientes.

II.1.2.2. Epidermis

La epidermis es el tejido más externo de la piel y tiene numerosas funciones siendo una de las más importantes la generación del estrato córneo, como se verá más adelante. El grosor de la epidermis es de, aproximadamente, 0,2 mm de espesor (Pons y Parra, 1995). Según Jennifer (1994), la epidermis es un tejido epitelial, plano, estratificado y queratinizado, constituida por una serie de células afectadas por un proceso de diferenciación, ordenadas y distribuidas en distintas capas, que por sus características diferenciales se agrupan en dos zonas diferentes:

La más externa es la epidermis muerta que constituye el estrato córneo, formado por corneocitos, células muertas que finalmente serán eliminadas mediante un proceso de descamación imperceptible, y el resto de estratos se agrupan en la denominada

epidermis viva que se encuentra inmediatamente debajo del estrato anterior y que como indica su nombre, está formada por células viables llamadas queratinocitos.

Además, la epidermis contiene melanocitos, células dendríticas (Jimbow y col., 1993), y otro tipo de células minoritarias distribuidas libremente dentro de la capa de queratinocitos, como son las células de Langerhans, importantes en los mecanismos inmunológicos (Stingl y col., 1993) y las células de Merkel, relacionadas con la percepción sensorial.

La descamación normal de los corneocitos más superficiales requiere una renovación celular constante y controlada que tiene su origen en el estrato basal de la epidermis. Las células que nacen en esta capa basal interna o capa germinativa, se prolongan hacia el exterior dando origen primero a la llamada capa espinosa y luego a la denominada capa granulosa, que enlaza con el estrato córneo.

El ritmo de mitosis de los queratinocitos proliferantes es decisivo para que se incorporen nuevas células a la epidermis, ya que su posterior diferenciación debe ser capaz de suplir el número de corneocitos eliminados. Esta situación supone la existencia de un equilibrio entre los tres compartimentos implicados: el proliferante, situado en la zona más profunda de la epidermis; el de las células en tránsito, sometidas a un proceso de diferenciación; y el de las células queratinizadas.

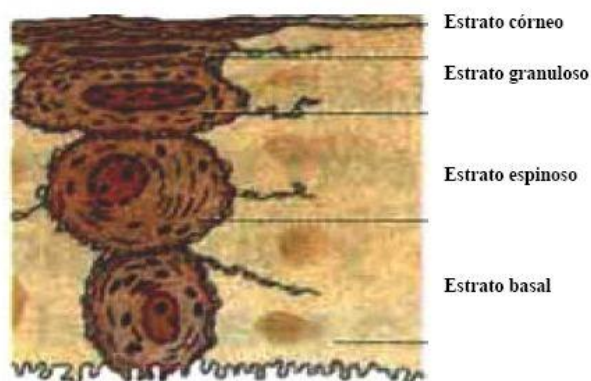


Figura 2: Estructura microscópica de la epidermis.

Capítulo II

Parte teórica: La piel

Por tanto, en función del grado de diferenciación celular, dentro de la epidermis se pueden distinguir varios estratos, que se describen a continuación y que aparecen esquematizados en la Figura 2.

a) Estrato germinativo

El estrato basal, germinativo o proliferante se encuentra en contacto con una membrana constitutiva de la unión dermoepidérmica en la zona de separación entre la epidermis y la dermis. Las células que constituyen este estrato son indiferenciadas, es decir, carecen de marcadores bioquímicos característicos de las células más diferenciadas de las capas superiores y su proliferación está regulada por diversos factores intrínsecos o endógenos como son el factor de crecimiento epidérmico (FCE), enzimas como protein kinasas (PKC) (Kondo y col.,1990; Stoica y col., 2003), y por factores extrínsecos o exógenos como cambios de temperatura, radiaciones UV, etc, que alteran la proliferación celular (Bowman y col., 1997; Berton y col., 2001), vitaminas, como la vitamina D3 (Mommers y col., 1999); y medicamentos como la dexametasona que inhibe al factor de crecimiento epidérmico (FCE) (Kondo y col., 1990).

Tras su proliferación las células del estrato basal ascienden para situarse en posición suprabasal, pierden su capacidad proliferativa e inician el complejo proceso de diferenciación para dar origen al estrato espinoso.

b) Estrato espinoso

Esta capa debe su nombre a la morfología que le confiere la existencia de numerosas estructuras proteicas intra y extracelulares denominadas desmosomas, constituidas por diversas moléculas de adhesión que unen células adyacentes (Jones y Watt, 1993; Burge, 1994).

c) Estrato granuloso

El proceso de diferenciación de las células del estrato espinoso conduce a la formación del estrato granuloso (Wertz y Downing, 1989). En estas células granulosas de la epidermis abundan unas estructuras ovoides bien delimitadas y de reducido

tamaño que poseen un elevado contenido lipídico, denominadas cuerpos lamelares. Estos cuerpos lamelares contienen, además de proteínas estructurales y diversos enzimas, lípidos, de los que cabe destacar vesículas lipídicas aplanadas formadas por bicapas en contacto, constituidas por glicosilceramidas, como componente mayoritario, y acilceramidas, cuya presencia probablemente contribuya a estabilizar esta peculiar disposición.

Cuando las células epidérmicas entran en la última fase de su proceso de diferenciación se llenan, además, de agregados densos de contorno irregular, que permiten identificar a las células que las contienen como pertenecientes al estrato granuloso, llamados gránulos de queratohialina. Estas estructuras contienen proteínas insolubles no queratínicas y aunque no se conocen todos los componentes proteicos, los más representativos se relacionan a continuación:

- profilagrina, proteína rica en histidina que se caracteriza por su elevado grado de fosforilación y por contener numerosas subunidades proteicas iguales, alineadas y enlazadas entre sí por segmentos de unión.

- involucrina, proteína rica en glicina y ácido glutámico (Marekov y Steiner, 1998).

- lorricrina, proteína rica en cisteína, serina y glicina (Michel y col., 1988).

- queratolinina (Takahashi y col., 1992).

- proteína rica en prolina (PRP) (Greco y col., 1995; Hohl y col., 1995; Steinert y col., 1999).

El espacio citoplasmático de la célula granulosa se convertirá en un entramado proteico denso formado por fibras de queratina y filagrina, encargado de ensamblar las queratinas dentro del corneocito (Dale y Holbrook, 1987). Tanto la profilagrina, precursora de las moléculas de filagrina, como la involucrina y la lorricrina, destinadas a formar la envoltura proteica del corneocito, son fundamentales en la función barrera que realiza el estrato córneo.

Capítulo II

Parte teórica: La piel

La célula granulosa se transforma en corneocito a través de un complejo proceso que supone una transformación cualitativa y cuantitativa de los componentes proteicos y lipídicos (Steinert y Marekov, 1997). El primer paso consiste en el desplazamiento de los cuerpos lamelares hacia la cara apical de la célula granulosa, fundiéndose con la membrana plasmática que posee una composición muy parecida. Esto permite además del vertido de los lípidos y proteínas almacenadas al espacio intercelular, la introducción de lípidos de membrana y de ciertas enzimas en la propia membrana plasmática (Swartzendruber y col., 1995). Uno de estas enzimas clave es la transglutaminasa I. Este enzima es necesario para la formación de envolturas proteicas propias de los corneocitos, sustituyendo la membrana plasmática de naturaleza lipídica propia de las células vivas (Nemes y col., 2000).

Los queratinocitos afectados por este proceso desconectan sus desmosomas de las células contiguas, reducen su volumen, condensan su cromatina en una zona próxima a la membrana nuclear y la fragmentan para producir pequeñas masas nucleares de tinción basófila.

d) Estrato córneo

El estrato córneo constituye la principal barrera cutánea al paso de sustancias procedentes del medio ambiente. Por otro lado la eliminación de las capas más superficiales provoca un extraordinario aumento de la permeabilidad al agua (Scheuplein y Blank, 1971) y otros compuestos (Kriwet y col., 1995). Este hecho se explica por la peculiar organización de este estrato, una estructura biológica especial muy diferente de otras barreras biológicas como las membranas celulares.

El estrato córneo, está compuesto por entre 15 y 20 capas de células denominadas corneocitos, embebidas en una matriz formada por lípidos intercelulares.

La organización del estrato córneo puede simplificarse con el modelo denominado “brick and mortar” (ladrillo y cemento) (Elias y col., 1987), según el cual los corneocitos se encuentran dispuestos como ladrillos de una pared (Figura 3). Entre

ellos, y ocupando los espacios intercelulares, hay lípidos que actúan a modo de cemento, asegurando la cohesión de la pared del estrato córneo (Bouwstra y col., 1995).

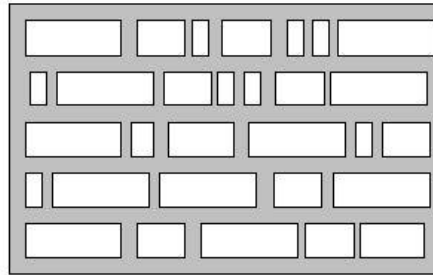


Figura 3: Modelo “brick and mortar”

El corneocito es la unidad celular fundamental del estrato córneo, y a diferencia de las células vivas, son delgadas laminillas poligonales carentes de citoplasma y núcleo, completamente queratinizadas, aplanadas, muertas y cornificadas. En estas células la membrana plasmática ha sido sustituida por una estructura compleja, formada por una envoltura proteica que rodea el entramado de queratina y por una envoltura lipídica (ceramidas, fundamentalmente del tipo I y, en menor medida, ácidos grasos y ω -hidroxiácidos) que se caracteriza por su marcada hidrofobicidad (Swartzendruber y col., 1987; Lazo y col., 1995; Steinert y Marekov, 1997; Norlen y col., 1999).

Los lípidos de los espacios intercelulares constituyen la única región continua del estrato córneo (Fartasch y col., 1993) y presentan una estructura y composición diferente a los que constituyen el resto de membranas biológicas, lo que conduce a una mayor resistencia difusional (Wertz y Downing, 1989; Fartasch, 1997; Pouliot y col., 1999).

De acuerdo con observaciones de microscopía electrónica, los espacios intercelulares poseen unas estructuras lipídicas alargadas, dispuestas de modo constante en los espacios intercelulares, de forma paralela a la superficie cutánea, denominadas lamelas (Figura 4). Estas estructuras presentan un tipo de organización que se ha denominado membrana o unidad de Landman (Madison y col., 1987), y está formada por tres bandas transparentes a la radiación electrónica alternadas con tres bandas

Capítulo II

Parte teórica: La piel

opacas, la primera de ellas discontinua, lo que plantea nuevas cuestiones respecto a la homogeneidad de esta región lipídica (Bouwstra y col., 1991, 1992, 1994, 1995, 1996).

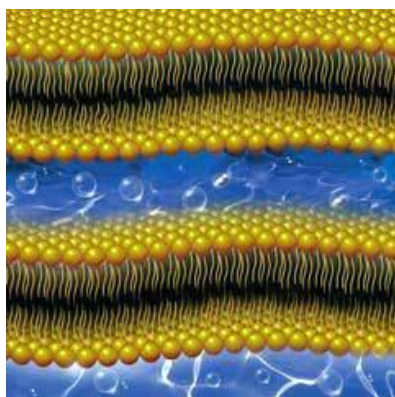


Figura 4: Estructura de las lamelas de los espacios intercelulares del estrato córneo

Los corneocitos y los lípidos intercelulares forman la barrera permeable de la piel, en la que los lípidos rigen las propiedades de retención y recepción de agua, las diferencias de permeabilidad frente a agentes lipófilos e hidrófilos aplicados localmente, así como la cohesión y la descamación del estrato córneo (Stingl y col., 1993).

En los espacios intercelulares del estrato córneo también se encuentran proteínas y aminoácidos resultantes de la degradación de los queratinocitos, así como los constituyentes de la secreción sudoral: agua, sodio, potasio, cloruros, lactatos, urea, amoníaco y otros aminoácidos (Jass y Elias, 1991). Este conjunto de moléculas hidrosolubles constituyen el “factor hidratante natural”, que por su carácter higroscópico es capaz de absorber y retener agua en el estrato córneo.

Otra característica del estrato córneo es su débil hidratación, contiene aproximadamente un 15 % de agua, 70 % de proteínas y 15 % de lípidos. El escaso nivel de hidratación se debe a la hidrólisis y degradación de ácidos nucleicos, proteínas, fosfolípidos y otros compuestos con capacidad higroscópica, y es una de las razones que explican su función como barrera a la penetración de fármacos a través de la piel, ya que los niveles fisiológicos de agua (5-30 %) no alteran la estructura del estrato córneo (Hou y col., 1991); por el contrario, proporciones superiores (30-40 %) ocasionan un hinchamiento de los corneocitos y cambios en los lípidos intercelulares, reduciendo

progresivamente la capacidad de barrera de la piel (Barry, 1983). También influye el escaso espacio intercelular, ya que ese espacio intercelular es del orden de 0,1 μm . Sin embargo, se ha observado que es a través de esos espacios por donde pasan la mayoría de las sustancias.

Otro motivo que explica la función barrera del estrato córneo es la total renovación de células que se produce cada 2-3 semanas.

La capa córnea tiene unas propiedades y funciones bien definidas: función barrera, propiedades mecánicas, flora cutánea y un manto hidrolipídico que regula la hidratación.

En cuanto a la función barrera, el estrato córneo es el responsable del efecto barrera de la piel, que se ejerce tanto desde dentro afuera como desde el exterior al interior. De modo que:

- La capa córnea es impermeable a proteínas, poco permeable a moléculas de bajo peso molecular y parcialmente impermeable al agua, impidiendo así la excesiva evaporación del agua interna y por consiguiente la conservación del agua corporal. Interviene también en la pérdida transcutánea de CO_2 , de ahí que actúe protegiendo el medio interno.

- Protección frente al medio externo; en realidad, el estrato córneo podría considerarse como la zona límite de separación entre el individuo y su medio ambiente.

Su influencia es fundamental en la penetración cutánea cuando se aplica un preparado tópico sobre la piel (Islam y col., 1999).

II.1.2.3. Dermis

La dermis se sitúa a continuación de la epidermis. Tiene un espesor muy superior al de esta última y está vascularizada. Entre ambas capas se encuentra la unión dermoepidérmica, lo que permite la unión entre ellas.

Capítulo II

Parte teórica: La piel

Está compuesta por una matriz densa de tejido conectivo o conjuntivo y posee fibras: colágenas (~70-75 %), elásticas (~4 %), reticulares (~0,4 %), y células (fibroblastos, mastocitos, leucocitos y melanocitos). Esta matriz está embebida en una sustancia mucopolisacárida amorfa.

La dermis es un componente sustancial de nuestro cuerpo, ya que no sólo es el sostén de la epidermis, la que le proporciona nutrientes y sistemas de soporte e inmunológico, sino que además juega un papel importante en la regulación de la temperatura, presión y dolor de nuestro organismo (Walters, 2002).

II.1.2.4. Hipodermis

La hipodermis está constituida fundamentalmente por tejido graso. Se extiende bajo la superficie de la dermis a lo largo de todo el cuerpo, con la excepción del aparato genital masculino y los párpados. Además de sus propiedades mecánicas, como amortiguador de los traumatismos, y de su capacidad para almacenar energía, esta capa es un importante aislante térmico. La mayor parte de las terminaciones nerviosas cutáneas, vasos sanguíneos y órganos de presión sensorial se encuentran en la hipodermis (Williams y Barry, 1992).

II.1.3. FUNCIONES DE LA PIEL

Como citamos anteriormente, se podrían definir, en conjunto, las siguientes:

- **Protección:** Defensa de tipo físico y químico. La dermis y la hipodermis amortiguan los golpes para proteger músculos y órganos. La melanina constituye una protección frente a los rayos ultravioleta del sol. La película hidrolipídica, que se constituye a partir de las secreciones cutáneas, limita las infecciones bacterianas gracias a su acidez. Gracias a la impermeabilidad selectiva que presenta la piel, limita la deshidratación y, además, es capaz de impedir que en el organismo penetren ciertas sustancias químicas.

- **Termorregulación:** La piel es el órgano termorregulador más importante del cuerpo. La piel actúa como un termostato para mantener constante a 37 °C la temperatura del cuerpo. Cuando hace frío los vasos sanguíneos se contraen para evitar pérdida de calor. Un exceso de calor provocará que aumente el flujo sanguíneo en los capilares favoreciendo la pérdida del mismo. Además, el sudor al evaporarse, refresca la superficie de la piel.

- **Metabólica:** Gracias a las radiaciones solares, la piel sintetiza vitamina D, indispensable para el desarrollo y el crecimiento. Es necesario para que se absorba el calcio y se fije en los huesos. Una exposición a la luz solar durante cinco minutos, incluso en días nublados es suficiente para que la piel sintetice la cantidad necesaria de vitamina D al día.

- **Sensación:** Tacto, presión, temperatura, dolor y prurito son captados por receptores sensoriales libres y/o corpúsculos sensoriales que los transmiten al sistema nervioso central por los cordones medulares dorsales.

- **Secreción:** Las glándulas de secreción pueden ser ecrinas, como sucede con las sudoríparas ecrinas y, en este mismo orden, podríamos considerar la citocrinia melánica desde el melanocito; apocrina, propia de las sudoríparas apocrinas y glándula mamaria; y holocrinas, representadas por las glándulas sebáceas y el propio epitelio epidérmico.

- **Excreción:** A través de la piel se eliminan muy pocas sustancias pero no hay que olvidar que, en determinadas situaciones patológicas, al producirse grandes cantidades de capa córnea, se pueden perder elementos constitutivos del epitelio, especialmente azufre y proteínas. En la excreción también debemos considerar la perspiratio insensibilis, que es la pérdida de agua diaria a través de la superficie de la piel, sin relación con la secreción ecrina.

- **Soporte al mantener el sistema vasculo-nervioso y anexial.**

Capítulo II

Parte teórica: La piel

- Almacenamiento tanto en el sistema vascular como, a veces, en la sustancia fundamental.

- Reserva: Sirve de reserva y depósito de calorías por lo que, cuando la alimentación es insuficiente, el tejido adiposo de ciertas zonas disminuye. Las zonas que normalmente no se afectan cuando el individuo está hipoalimentado son las que cumplen misiones de protección como, por ejemplo, palmas y plantas.

II.1.4. VÍAS DE ABSORCIÓN PERCUTÁNEA

La forma farmacéutica objeto de estudio tiene como finalidad la absorción percutánea del fármaco que alberga, lo que implica el paso de fármaco a través de la epidermis hasta las células basales (localizadas entre la dermis y la epidermis). Alcanza así el lugar de acción para el tratamiento de los carcinomas invasivos.

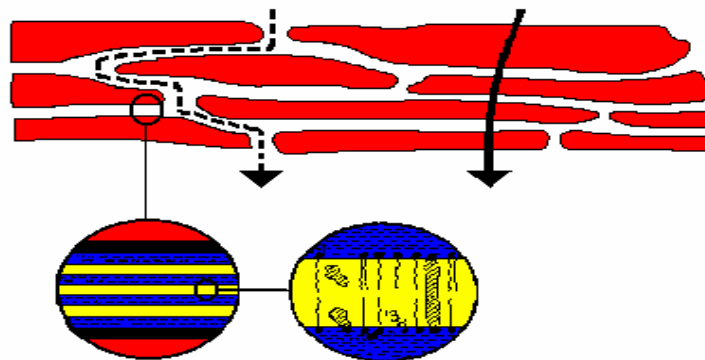
La absorción percutánea puede definirse como el movimiento que efectúa una sustancia química que, aplicada sobre la superficie de la piel, atraviesa la barrera cutánea hasta los capilares que irrigan la dermis. Por lo tanto, en este fenómeno intervienen, esencialmente, el sustrato de la piel y los compuestos activos que se aplican tópicamente.

En el proceso de absorción percutánea es importante considerar los siguientes conceptos:

- a) Penetración: Es el paso de un compuesto al interior de una capa.
- b) Permeación: Es la etapa de difusión a través de una capa, es decir, el fenómeno que tiene lugar cuando atraviesa un compuesto una capa determinada.
- c) Resorción: Es el paso específico de un compuesto al interior del sistema vascular.

Las membranas biológicas son estructuras que cumplen diversas funciones. A pesar de esta diversidad, se ha demostrado que la estructura básica es común a todas ellas, es decir, las membranas propiamente absorbentes no se diferencian estructuralmente del resto de membranas biológicas. De hecho la piel puede considerarse una membrana biológica como tal y de acuerdo con la teoría del mosaico fluido propuesta en 1972 por Singer y Nicholson, están formadas por una bicapa lipídica en la cual se encuentran embebidas una serie de proteínas. La parte polar de los lípidos, en su mayoría fosfolípidos, se encuentra en el exterior, y la cadena de ácidos grasos en el interior, confiriendo naturaleza hidrofóbica al núcleo central. No existen uniones químicas entre los lípidos, de manera que cada molécula puede moverse libremente, dando como resultado un movimiento lateral paralelo a la superficie de la bicapa. Desde un punto de vista funcional, las membranas absorbentes actúan como barreras semipermeables, es decir, dejan pasar a su través el agua, y selectivamente, algunos solutos con determinadas características físico-químicas y de acuerdo con distintos mecanismos. Concretamente, el paso de sustancias a su través puede llevarse a cabo mediante varias vías que se resumen a continuación (Figuras 5 y 6).

1. Transepidérmica.



Vía intercelular

Vía transcelular

Figura 5: Esquema de la vía transepidérmica.

Capítulo II

Parte teórica: La piel

- Transcelular:

La sustancia atraviesa los queratinocitos de las distintas capas del estrato córneo, alternando estructuras hidrófilas y lipófilas.

- Intercelular:

La sustancia difunde a través de los espacios intercelulares (Potts y Francoeur, 1991). Esta ruta es de naturaleza fundamentalmente lipídica (Elías, 1981). Se piensa que esta, aunque es la mayor barrera que se encuentran los fármacos en su paso a través de la piel, es la ruta de penetración que eligen la mayoría de los principios activos lipófilos para acceder a capas más profundas de la epidermis (Stoughton, 1989; Hadgraft, 1996).

2. Transpendicular.

Si el fármaco utiliza esta vía de acceso lo hará a través de los anejos cutáneos: glándulas sudoríparas y sistema pilo-sebáceo. Ambas alternativas, tienen una contribución escasa a la cinética global de la penetración transdérmica.

- Transudorípara:

Las glándulas sudoríparas producen una sustancia de naturaleza acuosa, sudor, que se vierte al exterior a través del canal que conecta la parte más profunda de la glándula con la superficie de la piel. Se ha visto que compuestos hidrófilos, con bajo peso molecular y algunos electrolitos (Pinnagoda y col., 1990), difunden en el seno del líquido acuoso que contiene los conductos sudoríparos y a través de este conducto alcanzan la base de la glándula que se encuentra en contacto con numerosos vasos sanguíneos (dermis), siendo absorbidos. No obstante, esta vía de penetración representa únicamente el 0,1 % de la superficie corporal.

- Transfolicular:

Cada folículo piloso lleva asociado una glándula sebácea, que segrega sebo. Las moléculas difunden a través de la secreción lipófila de los folículos pilosos y poros

sebáceos (Scheuplein y Blanck, 1973). Esta vía sólo representa del 0,15-1,2 % del total del volumen de difusión disponible (Wertz y Downing, 1989).

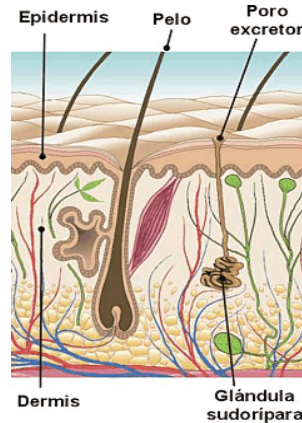


Figura 6: Esquema de la vía transudorípara.

II.1.5. FACTORES IMPLICADOS EN LA ABSORCIÓN PERCUTÁNEA

En la absorción percutánea son muchos los factores implicados pudiéndose clasificar en dos grandes grupos:

A) Factores biológicos:

Están relacionados con la propia naturaleza de la piel, por lo que existe una enorme variabilidad interindividual.

La **edad**, es un factor importante a tener en cuenta, ya que se ha podido comprobar que la permeabilidad de la piel en individuos jóvenes es mayor que en edades más avanzadas (Feldman y Maibach, 1970). En estudios de absorción transdérmica de fenobarbital realizados en fetos, recién nacidos y adultos, se observa que el flujo del fármaco disminuye a medida que se incrementan las semanas de gestación y, a su vez, es mayor en recién nacidos que en adultos (Bonina y col., 1993).

También es importante el **estado de la piel**. Si existen heridas, la piel estará destruida en mayor o menor medida, y no realizará su función de barrera protectora (Le Hir, 1995). Wester y Maibach (1992) afirman que cuando la piel está dañada o enferma,

Capítulo II

Parte teórica: La piel

la absorción percutánea se incrementa y la habilidad para protegerse de la penetración de sustancias químicas disminuye.

Aunque el contenido lipídico de la piel en determinadas zonas del cuerpo es distinto en hombres y mujeres (Cua y col., 1995), no parece que el **sexo** sea un factor determinante en la penetración cutánea de fármacos (McCormick y Abdel-Rahman, 1991).

Del mismo modo, la **raza** también puede ser causa de diferencias en la absorción percutánea de medicamentos. De este modo, la piel de individuos de raza negra presenta una menor permeabilidad debido a la mayor densidad de la misma (Weingand y col., 1980).

La **zona de aplicación** resulta fundamental ya que dependiendo de esta, el espesor de estrato córneo varía, siendo éste mayor en las zonas del cuerpo expuestas a mayor roce, como las palmas de las manos y las plantas de los pies (Treffel y col., 1994).

También tienen especial trascendencia las variaciones de **flujo sanguíneo** (Cross y Roberts, 1995). Al aumentar el flujo sanguíneo se reduce el tiempo de permanencia de las sustancias en la dermis y aumenta el gradiente de concentración de las mismas, favoreciendo su difusión desde la superficie cutánea hacia la dermis. Cuando por alguna causa el flujo disminuye y no puede drenar la sustancia a medida que penetra, este factor se convierte en el factor limitante de la absorción del fármaco (Barry, 1983). De esta forma la utilización de vasoconstrictores puede reducir la absorción de otras sustancias administradas conjuntamente (Riviere y col., 1991).

Otro factor importante, también sujeto a posibles variaciones, es la **hidratación** del estrato córneo, que tiene como consecuencia un incremento en la permeabilidad, particularmente importante cuando se trata de moléculas polares (Sugibayashi y col., 1992; Williams y Barry, 2004) como el glicerol (Taylor y col., 2002; Fluhr y col., 2003; Hara y Verkman, 2003; Nguyen y Kochevar, 2003).

Un incremento de la **temperatura** de la piel también tiene como consecuencia una mayor penetración de las moléculas del fármaco, debido al aumento del coeficiente de difusión de las mismas (Chang y Riviere, 1991).

Con todo, cabe recordar que determinadas **patologías** (como ocurre en algunas dermatitis, eczemas, psoriasis...) cursan con modificaciones de las propiedades de la piel y, por tanto, también ocasionan alteraciones en el grado de permeabilidad de la misma (Blank, 1964). En algunas enfermedades metabólicas, como la diabetes, que originan alteraciones en las membranas basales epidérmicas y en los capilares cutáneos, la difusión de sustancias se encuentra favorecida (Braverman y Keh-Yen, 1984).

B) Factores fisicoquímicos:

Son los que se refieren, fundamentalmente, al fármaco y al vehículo utilizado para su aplicación.

▪ Vehículo

En principio, la finalidad del vehículo debería ser únicamente depositar al fármaco en el lugar donde debe absorberse (estrato córneo), en las condiciones óptimas para que esa absorción tenga lugar, de forma que la misma dependa únicamente de las características físico-químicas del propio fármaco. Sin embargo, el vehículo puede modificar el grado de penetración del fármaco interaccionando con el mismo por afinidad, reteniéndolo y dificultando de ese modo su cesión (Grandjean y col., 1988). También, el vehículo puede interaccionar con los componentes de la membrana modificando su viscosidad y la ordenación de sus constituyentes (Wiechers, 1989).

▪Fármaco

De los aspectos relacionados con el permeante, cabe resaltar como más relevantes en el proceso de absorción: el coeficiente de difusión, el coeficiente de reparto y, en el caso de fármacos ionizables, también debe considerarse la influencia del pH (Figura 7).

Capítulo II

Parte teórica: La piel



Figura 7: Paso de los fármacos a través de la piel.

a) Coeficiente de difusión:

La difusión de una molécula a través de una membrana viene determinada por la resistencia que oponga el medio a su migración. Esta resistencia depende fundamentalmente de las características del penetrante, de las posibles interacciones con moléculas del vehículo o de la membrana, de la viscosidad y de la temperatura del medio.

Si se asume que las moléculas del penetrante son similares entre sí en cuanto a tamaño, y que adoptan una conformación más o menos esférica, el coeficiente de difusión, **D**, se puede calcular aplicando la ley de Stokes-Einstein (Flynn y Yalkowsky, 1972):

$$D = \frac{K \cdot T}{6 \cdot \pi \cdot r \cdot \eta}$$

Donde **K** es la constante de Boltzman, **T** la temperatura absoluta, **r** el radio de la molécula y **η** la viscosidad del medio.

A partir de esta ecuación se puede deducir, como demuestran los estudios realizados por Marzulli, que a medida que aumenta el tamaño o peso molecular de la sustancia, la difusión tendrá lugar con una mayor dificultad (Marzulli y col., 1965). Sin embargo, esto no es cierto en todos los casos, ya que generalmente un incremento del peso molecular se traduce en un aumento del carácter lipófilo de la molécula, y es este

factor el de mayor influencia en la capacidad de difusión de la sustancia a través de una membrana; como demuestran los resultados obtenidos por Scheuplein para la serie homóloga de los alcoholes alifáticos (Scheuplein y Blank, 1973).

Por otro lado, moléculas que presentan grupos polares, como es el caso de los esteroides antiinflamatorios, pueden formar enlaces con los componentes de la membrana, que conduce a la obtención de constantes de difusión pequeñas (Hadgraft, 1979).

b) Coeficiente de reparto:

La lipofilia de un compuesto es un factor relevante en la absorción transdérmica del mismo. Se trata de un parámetro de gran importancia, ya que a la hora de establecer correlaciones absorción-lipofilia, la afinidad relativa que presenta un soluto por el medio acuoso que lo rodea y la membrana cutánea marca su paso a través de la piel (Diez y col., 1993; Beetge y col., 2000).

Para la determinación del coeficiente de reparto (**P**) se recurre a un sistema bifásico, de modo que:

$$P = C_d / C_a$$

En donde C_d y C_a es la concentración de la sustancia en el disolvente orgánico y en el agua, respectivamente.

Existen estudios que demuestran que cuanto mayor lipofilia presenta el compuesto mayor será su permeabilidad a través de la piel (Cordero y col., 1997; Modamio y col., 2000). Sin embargo, un coeficiente de reparto elevado no siempre es indicativo de una mayor permeabilidad, ya que sustancias altamente lipófilas pueden acumularse en el estrato córneo, con lo que se ve dificultada su posterior absorción (Cross y col., 2003).

Capítulo II

Parte teórica: La piel

c) pH:

Puesto que muchos medicamentos son ácidos y bases débiles, es importante tener en cuenta la influencia del pH, ya que la proporción en la que se encuentran ionizados depende tanto del pK_a del compuesto como del pH del líquido biológico en el que se encuentra el fármaco (Crouthamel y col., 1971). Se ha podido observar que la forma no ionizada de un fármaco presenta un mayor coeficiente de reparto lípido-agua que la correspondiente forma ionizada, por lo que cabría esperar una mayor permeabilidad en el estrato córneo para la fracción no ionizada.

II.1.6. CINÉTICA DE PASO PERCUTÁNEO

Resulta complicado establecer un modelo matemático capaz de definir, de modo general, la absorción percutánea de xenobióticos. Ello se debe a la variabilidad biológica inherente en la piel, los procesos patológicos de los que pueda verse afectada, así como otras alteraciones que puedan variar su permeabilidad (Xu y Chien, 1991).

Dado que el transporte de moléculas a través de la piel, bien a través del estrato córneo o de los órganos anexos, ocurre por difusión pasiva (Scheuplein y Blank, 1971) es posible aplicar la ley de Fick para estudiar el proceso. De acuerdo con esta ley, la difusión de una sustancia a través de una membrana semipermeable es proporcional a la diferencia de concentración a ambos lados de la membrana.

$$J = \frac{(D \cdot K \cdot \Delta C)}{L}$$

J = Flujo del fármaco ($\mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{seg}^{-1}$)

K = Coeficiente de partición entre el estrato córneo y el vehículo del fármaco

D = Coeficiente de difusión del fármaco en el estrato córneo ($\text{cm}^2 \cdot \text{seg}^{-1}$)

L = Grosor del estrato córneo (cm)

ΔC = Diferencia de concentración a través de la membrana ($\mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$)

Las unidades de flujo se expresan por unidad de área de la piel. Esto significa que la cantidad de fármaco liberado a través de la piel por unidad de tiempo es dependiente del área que cubre el sistema para la liberación transdérmica (Brown y Langer, 1988; Morimoto y col., 1994; Hadgraft, 1996).

Las leyes de Fick's se expresan más correctamente en términos de potencial químico de difusión, en lugar de concentración (Higuchi, 1960). En un sistema ideal debe haber una relación lineal entre la velocidad de difusión y la concentración del penetrante. El flujo máximo se obtiene cuando la concentración del fármaco se incrementa hasta el límite de su solubilidad.

Los estados supersaturados se pueden obtener por mezclas de cosolventes o por sistemas en los cuales los solventes se evaporen. Para ambos tipos de membranas y para la difusión de la piel se ha demostrado que el flujo del fármaco incrementa en proporción directa al grado de supersaturación (Davis y Hadgraft, 1991; Pellett y col., 1994).

De acuerdo con los estudios realizados por Guy (Guy, 1995), el tamaño molecular y la polaridad de la molécula son factores dominantes que determinan la permeabilidad de la piel.

Por lo tanto, el flujo transcutáneo de compuestos a través del estrato córneo está relacionado, en proporción directa, con el gradiente de concentración, puesto que puede atribuirse a la difusión pasiva. Compuestos altamente lipofílicos, con bajo peso molecular, demuestran que tienen mayor intervalo de flujo a través del estrato córneo. La alta lipofilia del fármaco hace que este difunda a través de los lípidos, "cemento", rápidamente pero es más lento cuando ellos se enriquecen de las capas acuosas de la epidermis. Para los compuestos hidrofílicos polares la barrera primaria es en realidad las capas lipídicas externas del estrato córneo (Berti y Lipsky, 1995).

Capítulo II

Parte teórica: Queratosis actínica y cáncer de piel

II.2. QUERATOSIS ACTÍNICA Y CÁNCER DE PIEL

El cáncer es una de las enfermedades más prevalentes y la primera causa de muerte en España y en la Unión Europea. En nuestro país, provoca aproximadamente unas 90.000 defunciones al año, lo que supone un 25,6 % de todas las muertes y la incidencia anual de nuevos casos se sitúa en torno a los 162.000 (Cueto y col., 2001). En términos de riesgo individual, uno de cada tres españoles y una de cada cinco españolas podrán padecer cáncer en algún momento de su vida.

Se trata de una enfermedad en la que el organismo pierde el control sobre la capacidad de regulación del crecimiento celular, lo que se traduce en una neoplasia o formación de un gran número de células. Se suele generar una masa sólida de células o tumor primario que obstruye vasos y órganos, este tumor puede extenderse a otros lugares del organismo (metástasis), lo que suele ser la causa de muerte del paciente. Por ello, el objetivo de la terapéutica antineoplásica es la eliminación completa de toda célula cancerosa mediante métodos quirúrgicos, radioterápicos y farmacológicos.

El mecanismo que causa el descontrol de la proliferación celular en el cáncer es un cambio de la información o de la expresión de los genes. Este cambio es consecuencia de factores internos y externos. Los factores internos consisten en mutaciones puntuales que afectan a una base, translocaciones, y adición o eliminación de una base durante el proceso de reparación celular. Esto provoca una alteración en la estructura de proteínas relevantes. Los factores externos son los virus, las radiaciones (rompen el ADN mediante la formación de radicales libres) y los compuestos químicos (se unen covalentemente al ADN).

Por tanto, el cáncer continúa siendo un problema internacional que abarca todos los países del mundo. Ante este tipo de situación se deduce, consecuentemente, que existen dos modos eficaces para luchar contra esta enfermedad, en primer lugar, evitar las causas que lo producen (prevención primaria) y en segundo, diagnosticar la enfermedad lo mas tempranamente posible (detección precoz) (Cueto y col., 2008).

La queratosis actínica puede ser la primera etapa en el desarrollo de un cáncer de piel y por consiguiente, se le considera una condición precancerosa de la piel. Por ello, es importante detectar, diagnosticar y tratar esta patología así como su prevención adoptando diferentes medidas como la utilización de cremas protectoras con un factor de protección solar alto y evitando o reduciendo la exposición al sol, especialmente durante las horas en las que la luz solar es más intensa.

II.2.1. QUERATOSIS ACTÍNICA

La queratosis actínica es la presencia de manchas gruesas, con escamas o costras en la piel, la base puede ser clara u oscura, de color tostado, rosado o rojo, o una combinación de ellos, o bien del mismo color que la piel, la escama o costra es dura, seca y áspera y se detecta más fácilmente al tacto que a la vista. En ocasiones, produce una sensación de punzadas o de sensibilidad aumentada. La queratosis actínica evoluciona lentamente y suele aparecer en la cara, orejas, calva, cuello, labios, parte posterior de las manos y antebrazos, su aspecto es plano en la piel de la cabeza y cuello y un poco abultado en los brazos y manos. Por lo tanto, aparecen con mayor frecuencia en áreas fotoexpuestas y a menudo, la persona presenta más de una lesión. Son causadas por la exposición prolongada a los rayos ultravioleta solares y se observa más comúnmente en personas de piel clara, rubias o pelirrojas y de ojos azules, verdes o grises y además en personas que tienen el sistema inmunológico suprimido como consecuencia de la quimioterapia contra el cáncer, del síndrome de inmunodeficiencia adquirida o de un trasplante de órgano ya que las personas que toman medicamentos inmunosupresores, como los pacientes trasplantados, son 250 veces más propensos a desarrollar queratosis actínica, que puede llegar a provocar cáncer de piel. Así mismo, los ancianos son más propensos que los jóvenes a desarrollarla debido a que la exposición acumulada de sol aumenta con la edad.

Estas lesiones inducidas por los rayos ultravioletas son las lesiones cutáneas más comunes con potencial maligno que podrían progresar a un carcinoma de células escamosas. El riesgo de que las lesiones no tratadas progresen a una lesión maligna es muy alto, si bien el reconocimiento y el tratamiento oportunos pueden ayudar a prevenir

Capítulo II

Parte teórica: Queratosis actínica y cáncer de piel

esta progresión. No obstante, estas lesiones no suelen poner a riesgo la vida si se detectan y se tratan en las primeras etapas. Sin embargo, si esto no sucede, pueden aumentar de tamaño e invadir los tejidos circundantes, formar metástasis o extenderse a órganos internos y convertirse en carcinomas de células escamosas.

La queratosis actínica se puede dividir en los siguientes tipos: queratosis actínica hiperqueratósica, queratosis actínica pigmentada, queratosis actínica liquenoide y queratosis actínica atrófica. Es muy común, afectando a la mitad de la población mundial y la prevalencia puede variar con la ubicación geográfica y la edad.

Se estima que alrededor de 1 de cada 10 adultos en Europa sufren de queratosis actínica, y un máximo de 1 de cada 4 en el Reino Unido sufre en la actualidad de al menos de una lesión queratósica y que una de cada seis personas desarrollará una queratosis actínica a lo largo de su vida, lesión que puede ser la primera etapa en el desarrollo de un cáncer de piel.

II.2.2. CÁNCER DE PIEL

Las enfermedades neoplásicas constituyen un grupo de entidades cuya frecuencia se ha mantenido en ascenso en los últimos 30 años. El cáncer de piel es el más frecuente de todos, y es prevenible tanto por cambios en el modo de vida, como por la detección de lesiones indicativas de transformación maligna a las que se conoce como lesiones precancerosas de la piel (Larrondo y col., 1996).

Existen dos tipos de cáncer de piel: el melanoma, que es el menos común pero el que causa más muertes, y los no melanomas, que incluyen el carcinoma de células basales y el carcinoma de células escamosas. En los últimos años, la incidencia del melanoma ha aumentado discretamente, aunque la mortalidad por este tumor es relativamente pequeña. El melanoma cutáneo, a pesar de ser el tumor con una evolución más llamativa, continúa siendo todavía infrecuente en España. Nuestro país ocupa el antepenúltimo lugar en incidencia y en mortalidad dentro de la Unión Europea, detrás de Grecia y Portugal, probablemente debido a nuestras características pigmentarias cutáneas. En el año 2.000 se registraron en España 698 muertes por esta causa, con tasas

de mortalidad ajustadas por edad de 1,80 casos por 100.000 en hombres y 1,10 en mujeres, mientras que la incidencia estimada para 1998 fue de 5,85 en hombres y 7,50 en mujeres. El melanoma es, en general, un tumor emergente en poblaciones de raza blanca; sin embargo, el incremento en la mortalidad registrado en nuestro país entre 1970 y 1990 fue mucho más intenso que el del resto de los países europeos (Balzi y col., 1997). Al incremento en los casos de melanoma cutáneo se contraponen el descenso de los casos de cáncer de piel no melanomas. Las tres formas más frecuentes de cáncer de piel son:

- **Carcinoma basocelular** (también llamado Epitelioma basocelular).

Es el tipo de cáncer más frecuente en el ser humano y está asociado a pieles muy dañadas por el sol, a pieles muy blancas que no se broncean pero sí se enrojecen/queman y descaman. Muchos pacientes tienen además cabellos rubios y ojos de tonalidades claras. Más del 70 % de estos tumores se asientan en la cara, orejas y cuello, aunque también pueden ubicarse en el tronco y los miembros. Aparece como pequeñas sobreelevaciones de la piel, de color normal, rosadas o más oscuras, de 3 a 5 mm de diámetro o mayores, de superficie brillante y aspecto perlado; como pequeñas heridas cubiertas por costras de sangre que no cicatrizan; como úlceras que crecen muy lentamente, no molestan mayormente al paciente y sangran cuando se las toca o frota (por ejemplo, durante el afeitado).

Los epitelomas o carcinomas basocelulares crecen muy lentamente (pueden tardar meses o años para hacerse notables a la vista) y metastatizan excepcionalmente, pero pueden invadir los tejidos profundos circundantes causando destrucción de cuanto se les antepone. Es por ello muy importante extirpar estos tumores de forma completa en el primer intento terapéutico.

- **Carcinoma espinocelular** (también llamado Epitelioma espinocelular).

Este tipo de carcinoma es el segundo en frecuencia entre los tumores malignos de la piel. También se ve más frecuentemente en pieles blancas que no broncean pero siempre enrojecen, con pecas y daño solar. Se asienta en la cara, el borde de las orejas,

Capítulo II

Parte teórica: Queratosis actínica y cáncer de piel

el cuero cabelludo y los labios, particularmente el labio inferior, más expuesto al sol. Puede crecer en la boca y la región genital y perianal, donde adquiere mayor agresividad. A diferencia del carcinoma basocelular, este tumor puede dar metástasis en los ganglios de la región afectada y en otros órganos, a veces comprometiendo la vida del paciente.

Forma abultamientos sólidos y redondeados en la piel, de tamaño variable (a menudo de 1 cm o más), de color rojizo o piel normal, con escamas o costras adherentes, levemente dolorosos cuando se los toca o frota. Si la superficie se lastima, sangra con facilidad y no tiene tendencia a curarse espontáneamente. Crece lentamente, puede alcanzar gran tamaño y ulcerarse, destruyendo los tejidos circundantes.

Dentro de este tipo de carcinoma destaca la enfermedad de Bowen que constituye una variante superficial del carcinoma siendo una forma de carcinoma de células escamosas confinado a la epidermis que aún no ha invadido la capa dérmica subyacente. La piel afectada es de color rojo-pardusco, escamosa o costrosa, plana y a veces similar a placas de psoriasis, dermatitis o una infección micótica.

La enfermedad de Bowen puede aparecer en áreas expuestas al sol o en zonas protegidas. Existen múltiples etiologías posibles, entre ellas luz UV (actínica), otras formas de radiación, sustancias químicas (arsénico) y papilomavirus humano. Estas dos últimas cobran importancia cuando las lesiones aparecen dentro de áreas protegidas del sol. El comienzo es insidioso: las lesiones son persistentes y crecen con lentitud a lo largo de meses o años. En último término, la progresión lenta puede conducir a invasión. Las lesiones producen síntomas mínimos y es frecuente que los pacientes tarden en solicitar atención médica.

A diferencia de las queratosis actínica (grosor parcial), la enfermedad de Bowen conlleva la sustitución del grosor total de la epidermis por células tumorales. No obstante, ambas son lesiones intraepidérmicas que contienen queratinocitos malignos. Es por ello que para el tratamiento de estas dos enfermedades se emplea el 5-fluorouracilo de forma tópica.

▪ Melanoma maligno

Es el tumor maligno de la piel de mayor gravedad por la capacidad de sus células de desprenderse del lugar de origen, viajar por los vasos linfáticos o capilares sanguíneos y alojarse en los ganglios o en diferentes órganos (metástasis).

Se origina en el melanocito, la célula que produce el pigmento (melanina), que permite el bronceado y determina los colores característicos de las etnias y razas del planeta. La piel tiene melanocitos distribuidos uniformemente en toda su superficie; también pueden encontrarse formando aglomerados de melanocitos en un punto determinado, constituyendo así los lunares (nuevos).

Hay personas que tienen un riesgo aumentado de padecer un melanoma: son aquellas con pieles muy blancas que siempre se enrojecen y nunca se broncean, las que tienen gran número de lunares, las que presentan lunares atípicos y los parientes directos de familiares que han padecido melanoma. Esto se debe a que existen factores hereditarios no definitivamente determinados que contribuyen a la aparición del melanoma, así como otros factores que aún están por determinar.

El factor conocido y prevenible más importante es la exposición solar repetida y desde la infancia, más aún si ocurren quemaduras importantes reiteradas. La importancia de la educación de los padres para que protejan a sus hijos no puede dejar de enfatizarse aquí.

II.2.3. LA TERAPÉUTICA ACTUAL

Las medidas de prevención para evitar el cáncer de piel continúan siendo insuficientes. A pesar de las muchas campañas de información y del incremento de las ventas de cremas fotoprotectoras, su incidencia ha aumentado, especialmente la del tipo de cáncer de piel más agresivo, el melanoma. Actualmente, una de cada 60 personas lo desarrolla, por ello es de especial importancia encontrar un tratamiento efectivo para este tipo de cáncer. En la actualidad existen cuatro alternativas terapéuticas frente al cáncer de piel:

Capítulo II

Parte teórica: Queratosis actínica y cáncer de piel

▪ Cirugía: es la forma principal de tratar los melanomas. Mediante un bisturí se extrae todo el tejido canceroso y un margen de seguridad de la piel circundante.

▪ Agentes biológicos: conocidos también como inmunoterapia, son tratamientos que estimulan o reactivan la capacidad del sistema inmunológico para luchar contra el cáncer. Existen muchas sustancias que estimulan, dirigen o reactivan las defensas inmunológicas normales e incluyen interferones, interleucinas, vacunas y anticuerpos monoclonales.

- Proleukin[®] (Aldesleukina), proteína sintética similar a interleucina-2 aprobado para el tratamiento del melanoma metastásico y el carcinoma metastásico de células renales.
- Alfa interferón, demuestra una actividad anticancerígena en el melanoma metastásico como agente individual, y en combinación con agentes de quimioterapia y Proleukin[®]. La combinación de alfa interferón y Proleukin[®] parece tener una mayor actividad anticancerígena que cualquiera de estos agentes por sí solos.

▪ Radioterapia: La radioterapia es un tratamiento que usa rayos X de alta energía u otros tipos de radiación para eliminar las células cancerosas o impedir que crezcan. Hay dos tipos de radioterapia. La radioterapia externa utiliza una máquina fuera del cuerpo la cual envía radiación al área donde se encuentra el cáncer. La radioterapia interna utiliza una sustancia radiactiva sellada en agujas, semillas, alambres o catéteres que se colocan directamente dentro del cáncer o cerca del mismo. La forma en que se administra la radioterapia depende del tipo y el estadio del cáncer que está siendo tratado.

▪ Quimioterapia: La quimioterapia es un tratamiento que utiliza medicamentos para interrumpir la proliferación de células cancerosas, mediante la eliminación de las células o deteniendo su multiplicación. La quimioterapia se recomienda a aquellos pacientes cuyo cáncer ha progresado después del tratamiento inicial con agentes biológicos como el Proleukin[®] y/ o alfa interferón. La Dacarbazina, es el agente de quimioterapia estándar para el tratamiento del melanoma metastásico, con una tasa de respuesta general cercana al 15-20 %. Ningún experimento clínico en que se compare de

forma directa la Dacarbazina con las diferentes combinaciones de quimioterapia ha demostrado la superioridad de las combinaciones de medicamentos sobre la Dacarbazina sola. La Dacarbazina y Semustina, asociadas constituyen un tratamiento de primera elección para estas neoplasias. El Temodal[®] (Temozolamida), un nuevo medicamento de quimioterapia, puede ser tan o más efectivo que el agente de quimioterapia estándar (Dacarbazina) para mejorar el tiempo de supervivencia y la calidad de vida de los pacientes con melanoma metastásico. El cisplatino se puede usar asociado a la Dacarbazina y a la Vinblastina para el tratamiento del melanoma metastásico combinados con interferón α e interleucina 2.

Por otro lado, entre las opciones de tratamiento para los carcinomas espinocelular y basocelular, destacan los siguientes:

- Cirugía micrográfica de Mohs: Usando una cureta y/o un escalpelo, se extirpa el tumor visible con una capa muy fina de tejido de alrededor. Esta capa se examina bajo un microscopio. Mohs conserva la mayor parte del tejido sano, parece reducir la tasa de recurrencia local, y tiene la tasa de cura general más alta (alrededor del 94 a 99 %) de cualquier tratamiento para carcinoma de células escamosas y de un 98 % o más en el tratamiento del carcinoma basocelular. Frecuentemente se usa en tumores que han reaparecido, que están mal demarcados o que están en áreas críticas y difíciles de tratar.

- Cirugía de extirpación: mediante un escalpelo se extirpa todo el crecimiento, junto con un borde circundante de piel aparentemente normal como margen de seguridad. Luego la herida alrededor del sitio quirúrgico se cierra con suturas.

- Electrocirugía: El crecimiento se raspa con una cureta, y el calor quemante producido por una aguja de electrocauterización destruye el tumor residual y controla el sangrado. Generalmente este procedimiento se repite varias veces; se raspa y se quema cada vez una capa más profunda de tejido para ayudar a asegurar que no queden células tumorales. Eficaz en carcinomas de células escamosas superficialmente invasivos.

- Criocirugía: Se destruye el tejido tumoral congelándolo con nitrógeno líquido, usando un aplicador con una punta de algodón o un dispositivo atomizador. No hay cortes ni sangrado, y no se necesita anestesia. El crecimiento se hace costra y se

Capítulo II

Parte teórica: Queratosis actínica y cáncer de piel

descama, y generalmente se desprende en algunas semanas. No se usa en carcinomas de células escamosas invasivos.

- Radiación: Los rayos X se dirigen al tumor, sin necesidad de cortes o de anestesia. Las tasas de cura varían ampliamente, desde alrededor del 85 a 95 % en el caso de carcinomas espinocelulares. Esta terapia principalmente se usa para tumores que son difíciles de tratar quirúrgicamente, al igual que en pacientes para quienes la cirugía no está recomendada.

- Terapia fotodinámica (TFD): Se aplica a los crecimientos un agente fotosensibilizante, como el ácido 5-aminolevulínico tópico, éste es captado por las células anormales. Posteriormente, esas áreas medicadas se activan por medio de una luz fuerte. El tratamiento aún no ha sido aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para el carcinoma basocelular y espinocelular, y aunque puede ser eficaz en tumores precoces y no invasivos, las tasas generales de recurrencia varían considerablemente (del 0 al 52 %). Por eso, la técnica no es actualmente recomendada para el carcinoma invasivo. Después del tratamiento, los pacientes se vuelven localmente fotosensibles durante 48 horas donde se aplicó el 5-aminolevulínico, debiendo evitar el sol.

- Cirugía laser: Se extirpan la capa exterior de la piel y cantidades variables de piel más profunda usando un láser de dióxido de carbono o de erbio: YAG. Sella los vasos sanguíneos a medida que los corta, haciéndolo útil para los pacientes con trastornos hemorrágicos. La técnica aún no ha sido aprobada por la FDA para el carcinoma de células escamosas ni para el carcinoma basocelular.

- Medicamentos tópicos: Bleomicina, de especial importancia en el tratamiento del carcinoma espinocelular de cabeza y cuello. Se están evaluando el 5-fluorouracilo y el imiquimod, ambos aprobados por la FDA para el tratamiento de la queratosis actínica y los carcinomas superficiales. Se ha informado el tratamiento exitoso de la enfermedad de Bowen, un carcinoma de células escamosas no invasivo. Algunos estudios han demostrado que el imiquimod puede ser efectivo en ciertos carcinomas de células escamosas invasivos, pero aún no ha sido aprobado por la FDA para este propósito.

La mayoría de autores consideran que la queratosis actínica no es un precursor del carcinoma de células escamosas, sino un estadio inicial del mismo, y que por tanto debe ser tratada. En diferentes artículos aparecen las distintas terapias para el tratamiento de la queratosis actínica y de algunas formas de cáncer cutáneo superficial no melanoma (Silapunt y col., 2003; McGillis y Fein, 2004; Barrera y Herrera, 2007; McIntyre y col., 2007; Ceilley y Jorizzo, 2013; Rosen y Lebwohl, 2013). Así mismo, entre las diversas alternativas farmacológicas tópicas se encuentran los retinoides, el 5-fluorouracilo, el diclofenaco, el imiquimod y la terapia fotodinámica.

Retinoides tópicos

Los retinoides son análogos de la vitamina A ya que por su mecanismo de acción se les considera agentes con un cierto efecto de quimioprevención. Han demostrado en algunos estudios tener cierta efectividad en el tratamiento de algunas queratosis actínicas (Einspahr y col., 2002; Jorizzo y col., 2004). Sin embargo en otro estudio (Campanelli y Naldi, 2002) no se consiguió disminuir el número de queratosis actínicas tras el uso de retinoides tópicos. Por ello, parecen tener interés únicamente en la prevención de lesiones precancerosas y como coadyuvantes de otros tratamientos (Xu y col., 2006), y no se recomienda su uso en monoterapia.

Fluorouracilo tópico

El 5-fluorouracilo ha sido considerado durante años el tratamiento tópico de elección de las queratosis actínicas desde que fue aprobado por la FDA en 1970 (Lober y Fenske, 2004). Actúa bloqueando la síntesis del ADN por la inhibición de la enzima timidilato sintetasa. Existen varias formulaciones con este principio activo, tanto en crema (Efudix[®] 5 %, anulado en el año 2013) como en solución formulado al 5, 2 y 1 % así como estudios de cremas al 0,5 % de 5-fluorouracilo y junto con ácido salicílico al 10 % donde se demuestra su eficacia en esta patología (Yentzer y col., 2009; Goldberg, 2010; Schlaak y Simon, 2010). El régimen de tratamiento establecido es de una aplicación dos veces al día durante 2-4 semanas, alcanzando una tasa de curación clínica completa del 82 % (McGillis y Fein, 2004). No se han encontrado diferencias de eficacia entre el fluorouracilo al 1 % y 5 % (Tutrone y col., 2003). Esta terapia permite

Capítulo II

Parte teórica: Queratosis actínica y cáncer de piel

el tratamiento de grandes áreas, así como de las lesiones subclínicas, sin embargo, tiene un inconveniente principal que aparece en todos los estudios revisados, que es la intensa reacción inflamatoria local que genera, con erosiones indeseables y dolorosas, que en muchos casos puede favorecer el incumplimiento terapéutico del paciente y obligar a detener el tratamiento de forma precoz. Para intentar disminuir estos efectos se han propuesto protocolos terapéuticos alternativos, como el empleo concomitante de corticoides tópicos y/o antibióticos, o el uso de la terapia pulsátil (Russo, 2005) aplicando el tratamiento con menor frecuencia durante un mayor periodo de tiempo, de esta manera disminuye la inflamación pero decae la eficacia del tratamiento. Otras desventajas de esta terapia son el periodo de tiempo relativamente largo y la eficacia parcial en las queratosis actínicas profundas o hiperqueratósicas. En el año 2013 se autorizó Actikerall[®] para el tratamiento de la queratosis actínica hiperqueratósica palpable y/o moderadamente gruesa. Es una solución cutánea de 5 mg/g fluorouracilo y 100 mg/g ácido salicílico de fácil aplicación, ya que el fármaco se aplica con un pincel que permite una mayor precisión y reduce el riesgo de aplicación en la piel sana.

Diclofenaco tópico

El diclofenaco al 3 % en ácido hialurónico al 2,5 % (Solaraze[®]) es un antiinflamatorio no esteroideo que ha sido formulado en gel tópico para el tratamiento de la queratosis actínica. Su mecanismo de acción consiste en la inducción de la apoptosis siendo un inhibidor de la enzima COX-2 (Ulrich y Stockfleth, 2009). Se aplica dos veces al día durante un periodo de 60 a 90 días y su eficacia total parece ser menor que la alcanzada con 5-fluorouracilo. Existe un estudio de diclofenaco al 3 % y ácido hialurónico al 2,5 % realizado con 418 pacientes durante un periodo de 3 y 6 meses donde se demuestra que el tratamiento es efectivo y tolerado durante estos periodos de tiempo, además la prolongación del tratamiento no afectó significativamente el resultado del mismo (Pflugfelder y col., 2012). Aunque es un fármaco generalmente bien tolerado genera reacciones locales dando lugar a una inflamación media-moderada, aunque menor que la que se produce tras la aplicación de 5-fluorouracilo, se han descrito también casos de dermatitis de contacto alérgica. Se considera una buena opción terapéutica, fácil de administrar y con mayor probabilidad

de aceptación por los pacientes que el 5-fluorouracilo a pesar de necesitar un periodo de tratamiento largo.

Imiquimod

El imiquimod en crema al 5 % (Aldara[®]) es un modulador de la respuesta inmune con actividad antivírica y antitumoral. Actúa inhibiendo la liberación local del interferón- α , del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y de otras citocinas que estimulan la respuesta inmunitaria tanto innata como celular. Además tiene la capacidad de inducir la apoptosis de las células tumorales. Se ha aprobado su uso para el tratamiento de la queratosis actínica no hiperqueratósica ni hipertrófica de la cara y el cuero cabelludo. Se considera como pauta mas efectiva su aplicación 3 veces a la semana durante 4 semanas, cuanto mayor es la dosis mejor es la respuesta aunque también aumentan los efectos secundarios. En cualquier caso, es conveniente individualizar el tratamiento para conseguir la mayor eficacia con la mejor tolerancia y el mayor cumplimiento terapéutico. Un metaanálisis realizado (Gupta y col., 2005) demuestra que la eficacia del imiquimod en el tratamiento de la queratosis actínica es mayor que la del 5-fluorouracilo, con tasas de curación media total del 70 y 52 %, respectivamente. Además hay un estudio de cremas de imiquimod al 2,5 % y 3,75 % donde se demuestra su eficacia (Swanson y col., 2010). Los efectos secundarios más frecuentes se restringen a la zona de aplicación y pueden ser eritema, ulceración, edema y descamación. En caso de que aparezcan se puede hacer un descanso de varios días, sin que ello parezca interferir en la eficacia del tratamiento.

Terapia fotodinámica

La terapia fotodinámica es una modalidad de tratamiento relativamente reciente que se basa en la aplicación de una sustancia fotosensibilizante y la iluminación posterior de la lesión con luz visible para producir moléculas de oxígeno activado que destruyan de forma selectiva las células diana. Los fotosensibilizantes utilizados son el 5-aminilevulinato tópico (ALA) y su derivado metilaminolevulinato (MAL), este último es el comercializado en Europa (Metvix[®]), posee la ventaja de ser más selectivo y necesitar menor tiempo de absorción. Múltiples estudios (Pariser y col., 2003; Wiegell y

Capítulo II

Parte teórica: Queratosis actínica y cáncer de piel

col., 2012) han constatado la eficacia de dicha terapia mostrando respuestas de hasta el 90 % en queratosis actínicas así como un parche de 5-aminilevulinato con buenos resultados en cuanto a eficacia y seguridad (Smits y Moor, 2009), además otro estudio demuestra que este agente junto con imiquimod presentan mejores resultados de eficacia que cuando se usa monoterapia de imiquimod (Serra-Guillén y col., 2012). En general, es un tratamiento bien tolerado, aunque como efecto adverso más común causa dolor en forma de quemazón en el área tratada. También se ha descrito eritema, edema y formación de costras. Estos efectos adversos se consideran menores que los producidos por el 5-fluorouracilo. Aunque de forma excepcional, se han descrito casos de reacciones alérgicas. Otras ventajas que ofrece la terapia fotodinámica son la posibilidad de repetirse tantas veces como sea necesario no complicando una futura cirugía, o el excelente resultado cosmético con disminución evidente de los signos de envejecimiento, lo que la hace ser bastante bien aceptada por los pacientes. Además, el diagnóstico por fluorescencia permite la delimitación de la lesión cuando ésta presenta márgenes mal definidos, así como la detección de recidiva tras tratamientos previos. Recientemente se han establecido unas guías de aplicación de la terapia fotodinámica (Braathén y col., 2007) en las cuales se recomienda su uso y se considera como primera línea de tratamiento para la queratosis actínica así como tratamiento preventivo de la queratosis actínica y cáncer cutáneo en pacientes transplantados inmunodeprimidos (Perrett y col., 2007). La principal limitación de esta terapia es su baja capacidad de penetración en la piel, lo que dificulta su eficacia en lesiones profundas.

Ingenol mebutate

Ingenol mebutate (ingenol-3-angelate, nombre comercial Picato) es una sustancia que se encuentra en la savia de la planta *Euphorbia peplus* y un inductor de la muerte celular (Ramsay y col., 2011). Una formulación de gel del fármaco ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento tópico de la queratosis actínica y dos concentraciones diferentes del gel están aprobados para su uso en cualquiera de la cara y del cuero cabelludo (0,015 %) o el tronco y las extremidades (0,05 %), respectivamente.

Los estudios han demostrado que ingenol mebutate gel se aplica tópicamente una vez al día durante 2 o 3 días consecutivos siendo eficaz para el tratamiento de la queratosis actínica. La formulación de gel al 0,015 % se usa una vez al día en la cara o cuello cabelludo durante tres días consecutivos mientras que el gel al 0,05 % se usa una vez al día en el tronco o extremidades durante dos días consecutivos. La eficacia de ingenol mebutate implica múltiples mecanismos de acción incluyendo la muerte celular directa de las células tumorales (en concentraciones altas de compuesto) y una compleja respuesta inflamatoria (a concentraciones más bajas de compuesto). Las respuestas cutáneas locales fueron generalmente de leves a moderados y se resolvieron en aproximadamente 2 semanas en la cara o el cuero cabelludo y 4 semanas en el tronco o extremidades. El tratamiento a corto plazo y el perfil de tolerabilidad del régimen ingenol mebutate gel hacen de este agente una adición útil a las terapias de campo para la queratosis actínica (Anderson y col., 2009; Siller y col., 2009; Lebwohl y col., 2012; Martin y Swanson, 2013).

Por tanto, la queratosis actínica se trata comúnmente mediante criocirugía o cremas o geles tópicos, tales como fluorouracilo, imiquimod, diclofenaco o ingenol mebutate. Estos tratamientos destruyen el área afectada de la epidermis, que es la capa más externa de la piel. Destruir simplemente las partes afectadas de la epidermis usualmente cura la queratosis actínica. Otros tratamientos localizados (escisión por afeitado, electrodesecación y curetaje, terapia fotodinámica, cirugía con láser, exfoliación química) también se usan algunas veces.

II.2.4. 5-FLUOROURACILO

Desde su introducción en la década de 1960 como agente quimioterápico tópico, el 5-fluorouracilo ha ido incrementando su importancia dado su eficacia, economía, buenos resultados y la relativa ausencia de efectos secundarios en el tratamiento de muchas condiciones precancerosas, ciertos tumores benignos, malignos y en dermatosis.

El 5-fluorouracilo es un antimetabolito de la uridina que actúa como falso sustrato en el proceso de síntesis de los constituyentes esenciales de los ácidos nucleicos, principalmente en la fase S del ciclo celular, provocando la síntesis de un

Capítulo II

Parte teórica: Queratosis actínica y cáncer de piel

ADN anómalo o incluso la detención del proceso. El uracilo es usado preferentemente por las células neoplásicas; por lo tanto, el antimetabolito es relativamente selectivo para los tumores malignos. Concretamente es el más sencillo de los fármacos análogos del uracilo, incorpora un átomo de flúor en la posición 5 en lugar del hidrógeno.

Este principio activo es usado para diferentes tipos de cáncer: mama, páncreas, estómago, colon, recto, conductos genitourinarios (ano, glandula adrenal, vejiga urinaria, cérvix, endometrio, ovarios, penis, próstata y vulva), esófago, hígado y piel. Este fármaco puede ser aplicado a la piel con una crema para tratar la queratosis actínica y los carcinomas de las células basales que surge en la piel debido a exposiciones prolongadas y crónicas al sol. Estas queratosis proveen a menudo una señal de aviso para el posible desarrollo de un melanoma. Por esta razón, el 5-fluorouracilo puede ser usado como una medida preventiva en estos casos.

Al igual que la mayoría de los agentes quimioterapéuticos, existe una variedad de maneras de recibir el tratamiento con 5-fluorouracilo. Éste puede ser dado intravenosamente, oralmente o tópicamente (crema). Las dosis varían dependiendo de varios factores, incluyendo el tipo y el lugar del cáncer así como la salud y edad del paciente.

El 5-fluorouracilo lesiona las células mediante dos mecanismos de acción, cuya contribución a la acción citotóxica varía según el tipo de tumor:

- La inhibición de la timidilato-sintasa lo que provoca la depleción de timidina monofosfato (d-TMP), un nucleótido indispensable para la síntesis de ADN.
- La incorporación progresiva al ARN, interfiriendo así con su procesamiento y su función específica. Para ello, debe transformarse inicialmente en el desoxirribonucleótido correspondiente, el ácido 5-fluorodesoxiuridílico.

El 5-fluorouracilo pertenece al grupo de prioridad 1 en la clasificación que establece la OMS para los antineoplásicos (Sikora y cols., 1999) en función de criterios avalados científicamente, según su utilidad en el tratamiento de tumores y según la

incidencia global de los tumores que responden a la terapia. Este principio activo se utiliza en la actualidad como monoterapia o como terapia combinada en:

- Tratamiento paliativo (vía parenteral) de cánceres de mama, esófago, estómago, hígado, recto, cabeza y cuello, vejiga, riñón, próstata, cérvix, endometrio y ovario. En pacientes con cáncer de páncreas no curados por cirugía o radioterapia se utiliza como tratamiento paliativo o, como tratamiento coadyuvante a la cirugía o radioterapia.
- Tratamiento (vía tópica) de alteraciones cutáneas precancerosas y cancerosas como la queratosis solar, para la cual es el agente de elección si las lesiones son múltiples, y senil, la enfermedad de Bowen y los epitelomas malignos superficiales o múltiples.

Algunos de los factores que contribuyen al éxito de la terapia con 5-fluorouracilo en el tratamiento de cánceres y lesiones precancerosas superficiales de la piel son: no invasividad, bajo costo, la falta de toxicidad sistémica, la eficacia terapéutica alta, el cumplimiento por parte del paciente, y relativamente pocos efectos adversos locales.

Hay que señalar que el 5-fluorouracilo tópico tiene una utilidad limitada en el tratamiento del carcinoma basal debido a una penetración percutánea variable y limitada. Por esta razón no se puede esperar que el 5-fluorouracilo sea eficaz para erradicar carcinomas invasivos o con afección folicular. Hasta el momento el uso de este principio activo para tratar un carcinoma invasivo tan sólo elimina el componente superficial pero no el componente profundo que quedará enterrado bajo la cicatriz y continuará creciendo hasta que desarrolle una masa subdérmica con una extensa diseminación subclínica.

Si el tratamiento se realiza solo durante 3 semanas, para tratar los carcinomas superficiales o los finos, el curetaje seguido de 5-fluorouracilo tópico en oclusión parece ser más eficaz que dicho principio activo sin oclusión.

Capítulo II

Parte teórica: Queratosis actínica y cáncer de piel

Cuando se utiliza para tratar carcinomas basales superficiales, el 5-fluorouracilo tópico se aplica dos veces al día, durante al menos 6 semanas, sino se utiliza en oclusión o combinado con curetaje. Con frecuencia es necesario realizar tratamientos durante 3 meses para erradicar el tumor, lo que puede suponer importantes molestias.

Junto a su escasa penetración percutánea destaca su toxicidad y su alta capacidad para generar resistencias (aumento de enzimas catabólicas, disminución de las enzimas encargadas de su activación como la uridincinasa o mutaciones de la enzima diana). Es por ello, que el empleo de un sistema transdérmico podría lograr la liberación controlada de 5-fluorouracilo sobre la piel, permitiría una reducción de la cantidad de fármaco en contacto directo con la misma y, así, sus efectos irritantes. También se solucionaría la posible aparición de resistencias al localizarse el anticancerígeno en elevada concentración en las cercanías de la célula tumoral. Sin olvidar que estos sistemas ejercen un cierto efecto oclusivo sobre la piel lo que mejoraría la penetración del principio activo y con ello la eficacia del tratamiento.

Como se comentó anteriormente uno de los aspectos negativos del fármaco es su toxicidad, la aplicación tópica puede producir fotosensibilidad y eritema (100 %), descamación, formación de fisuras, dolor a la palpación, y a menudo se asocia con erosión, ulceración, necrosis y reepitelización como consecuencia de la acción terapéutica, aunque en algunos pacientes en apariencia son resistentes a este efecto. Los efectos secundarios del 5-fluorouracilo tópico cuando se utiliza para tratar los carcinomas basales superficiales son inflamación grave, hiperpigmentación y cicatrices. Alrededor del 3 % de los pacientes desarrollan alergia contra el 5-fluorouracilo especialmente aquellos que tienen múltiples lesiones. Todos estos efectos se pueden paliar con una forma farmacéutica que nos permita controlar la liberación del fármaco.

El 5-fluorouracilo es tóxico y se asocia a signos de toxicidad en alrededor de dos tercios de los pacientes, la tasa de mortalidad asociada a ella es alrededor de un 3 % cuando el tratamiento comienza a dosis diarias. Cuando se administra en forma de bolo intravenoso, el efecto adverso principal es la leucopenia, que por lo general se instala entre los 7 y 14 días de tratamiento, y alcanza el punto más bajo entre el día 21 y 25. La

reducción rápida de la dosis se asocia con la recuperación del recuento de leucocitos. La trombocitopenia es menos frecuente y alcanza el valor más bajo entre los días 7 y 17.

La aparición de estomatitis ulcerosa o diarrea es una indicación para interrumpir de forma transitoria el tratamiento. Otros efectos adversos comprenden náuseas, vómitos, ulceraciones gastrointestinales, alopecia, dermatitis, hiperpigmentación, faringitis, esofagitis, ataxia cerebelosa y epistaxis. Pueden observarse lasitud y astenia, que persisten entre 12 y 35 horas después de la inyección del principio activo. Los pacientes con piridinidemia familiar pueden padecer una depresión severa del sistema nervioso central. Los casos fatales en general se deben a septicemia, de manera que se recomienda la administración concurrente de antibióticos.

Finalmente, y al hilo de los inconvenientes comentados la aplicación tópica controlada de este fármaco citostático podría evitar la aparición de todos los efectos adversos asociados a la administración sistémica del mismo.

Capítulo II

Parte teórica: Mucosa bucal

II. 3. MUCOSA BUCAL

La mucosa consiste en un epitelio (una o más capas de células epiteliales, sustentadas por la lámina basal, que cubren las superficies interiores y exteriores del cuerpo) escamoso estratificado, no queratinizado, que reviste el músculo, hueso o glándulas pero que puede mostrar varios grados de queratinización en localizaciones específicas.

La mucosa oral es la membrana mucosa del epitelio de la boca y se puede dividir en tres categorías:

- 1- Mucosa masticatoria: se encuentra en el dorso de la lengua, paladar duro y unido a la encía.
- 2- Mucosa de revestimiento: se trata de un epitelio no queratinizado, que se encuentra en casi todo el resto de la cavidad oral.
- 3- Mucosa especializada: específicamente en las regiones de los brotes del gusto, en el dorso de la lengua.

La mucosa bucal estructural y embriológicamente tiene una relación con la piel, se encuentra tapizando una cavidad que presenta una biodinámica diversa cumpliendo múltiples funciones como foniatría y digestiva, soporta numerosos traumas de origen físico, químico y mecánico, conforma una barrera selectiva contra diversos microorganismos y constituye parte importante de un órgano sensorial por excelencia, la boca. Pese a sus similitudes con la piel, presenta diferencias estructurales y funcionales que afectan de algún modo a la permeación y absorción de fármacos. Esta es la razón por la que estudiaremos en profundidad la mucosa bucal desde un punto de vista fisiológico.

II.3.1. ESTRUCTURA DE LA MUCOSA BUCAL

La mucosa bucal se encuentra en varias regiones de la cavidad oral. Está constituida por tres capas: epitelio, membrana basal y tejido conectivo (Figura 8). Por tanto, la mucosa bucal está integrada por dos capas, la capa superficial constituida por

tejido epitelial (el epitelio) y la capa subyacente de tejido conectivo (la lámina propia o corion). Ambas capas están conectadas con la membrana basal.

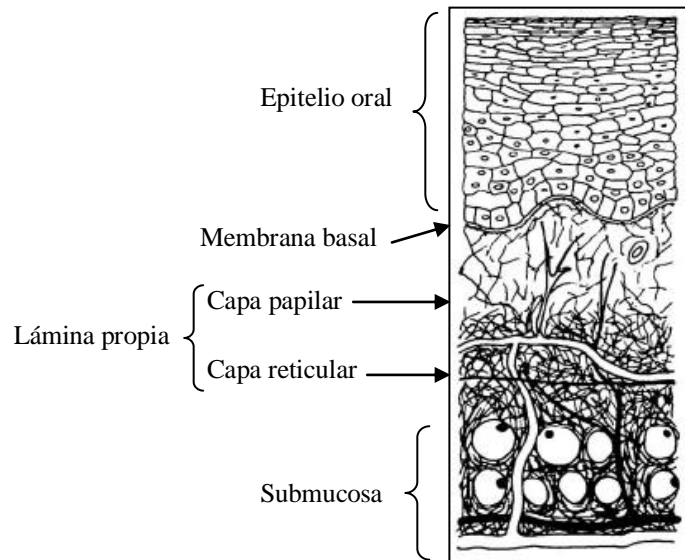


Figura 8: Anatomía de la mucosa bucal con las capas que la conforman.

▪ **Epitelio**

El epitelio es una capa protectora que se divide en tejido no queratinizado (paladar blando, superficie ventral de la lengua, superficie inferior de la boca, labios) y queratinizado (paladar duro y regiones no flexibles de la cavidad oral) (Figura 9). Tiene un grosor de 500-800 μm en humanos (Salamat-Miler y col., 2005).

▪ **Membrana basal**

La separación de la capa superficial constituida por tejido epitelial, el epitelio, y la capa subyacente de tejido conectivo, la lámina propia o corion el cual confiere sostén y nutrición al epitelio, se establece mediante la membrana basal. La membrana basal consiste en una banda acelular estrecha constituida por dos regiones: la lámina basal, sintetizada por las células del epitelio, y la lámina reticular, sintetizada por las células del conectivo. La lámina basal consta de dos estratos, la lámina lúcida y la lámina densa mientras que lámina reticular está constituida por fibras en una matriz.

Capítulo II

Parte teórica: Mucosa bucal

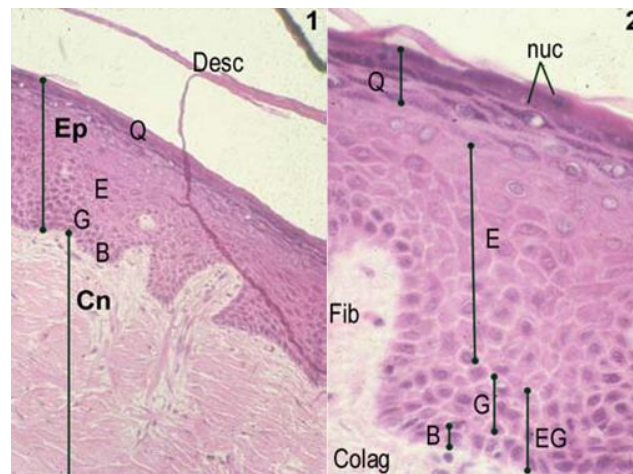


Figura 9: 1) Mucosa bucal constituida por un epitelio (Ep) de recubrimiento y por tejido conectivo (Cn) laxo que lo sostiene y nutre, denominado córium o lámina basal. 2) Muestra desde el interior hacia la superficie de la mucosa, la capa basal (B) de aspecto poliédrico y más oscuro (basófila), que es la zona donde tiene lugar la replicación celular activa. Finalmente se encuentra la capa espinosa (E).

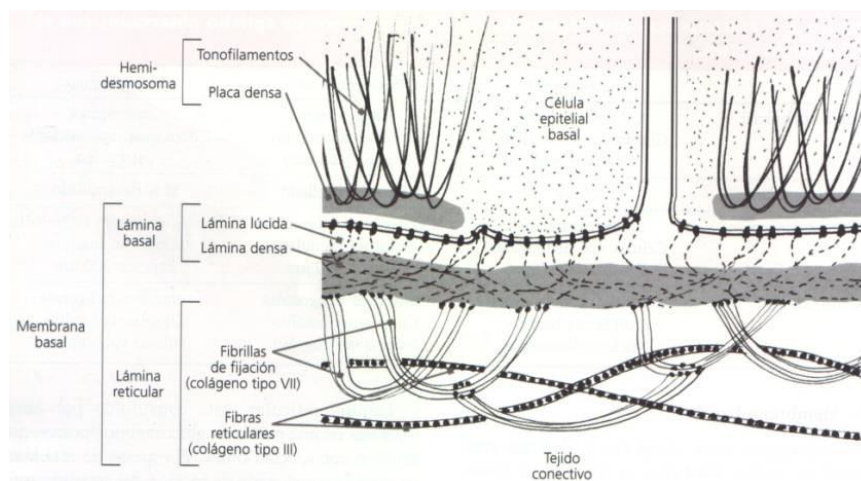


Figura 10: Anatomía y composición de la membrana basal.

▪ Tejido conectivo

El tejido conectivo está formado por abundantes fibras colágenas, fibroblastos, vasos sanguíneos y anexos como pudieran ser glándulas salivales menores y glándulas sebáceas (Gránulos de Fordyce).

II.3.2. MUCUS

El mucus es una secreción viscosa, translúcida que forma una capa continua, delgada, y adherente en la superficie de la mucosa epitelial, cuyo espesor varía desde 50-450 μm en humanos. Las funciones fundamentales son la lubricación y la protección de las células epiteliales subyacentes de agresiones de tipo mecánico o químico y de la degradación bacteriana. Existe un equilibrio dinámico entre la cantidad de mucus que es secretada continuamente por las células y la pérdida debida a la acción mecánica, proteólisis o por la solubilización de las moléculas de mucina, que de forma temporal forma capas externas a las del gel adherente del mucus. Es por ello que el mucus está en constante renovación.

En su composición destacan las mucinas, glicoproteínas de alto peso molecular ($2-14 \times 10^6$ Da) capaces de formar geles viscoelásticos, con un contenido acuoso que puede superar el 95 %. Además, se encuentran sales inorgánicas, proteínas y lípidos, aunque existe una eleva variabilidad interindividual así como intraindividual (según la ubicación anatómica y estado fisiopatológico de la persona). Es decir, la especificidad del polímero mucoadhesivo por la mucina, limitará su adherencia sobre otras superficies y permite un reconocimiento del lugar óptimo que permitiría la forma farmacéutica al blanco, aumentando al máximo la eficacia terapéutica (Tobyn y col., 1996).

La unidad fundamental de la glicoproteína del mucus tiene un peso molecular de 500.000 Da y es un esqueleto peptídico de unos 800 aminoácidos ricos en serina, treonina y prolina. Los restos hidroxílicos de la treonina y serina, por cada cuatro aminoácidos, conforman la “región desnuda”, libre de cadenas laterales, que corresponde a la zona susceptible de ataques enzimáticos con acortamiento de la molécula, y de formación de enlaces reticulados de otras moléculas de mucina o de asociación entre ellas por enlaces disulfuro.

II.3.3. SALIVA

La saliva es una sustancia involucrada en parte de la digestión, se encuentra en la cavidad bucal, producida por las glándulas salivales, compuesto principalmente por agua, sales minerales y algunas proteínas que tienen funciones enzimáticas. Es un

Capítulo II

Parte teórica: Mucosa bucal

líquido transparente y de viscosidad variable, la cual se atribuye al ácido siálico. Por tanto la saliva es viscosa, incolora y opalescente, e hipotónica comparada con el plasma (entre 110 y 220 miliosmoles por litro). Su pH varía entre 6,5 y 7,5 pero la actividad bacteriana sobre los azúcares puede reducir el pH hasta valores de 3 y 4 cerca de los dientes.

Se estima que la boca está humedecida por la producción de entre 1 y 1,5 litros de saliva al día, durante la vida de una persona se generan unos 34.000 litros. Esta cantidad de saliva es variable ya que va disminuyendo conforme avanzan los años y debido a diferentes tratamientos. La producción de saliva no es siempre la misma, de manera que por la noche se segrega una mínima cantidad de saliva y su composición varía en función de los estímulos (como el olor o la visión de la comida) aumentando, por ejemplo, el pH ante estos estímulos (cuando en condiciones normales es de 6,5 a 7,5). Es segregada por las glándulas salivales mayores (parótida, sublingual y submaxilar) y menores.

Composición de la saliva:

Todas las glándulas mayores y menores contribuyen a la composición de la saliva. Esta composición varía de acuerdo con el ritmo de secreción, que es lento durante el sueño y elevado (1ml/min) durante la estimulación. La secreción esta controlada por el centro salivatorio en el encéfalo y el flujo es generado por el sabor (gustativo). El dolor y la irritación bucal y faríngea pueden también inducir secreción.

La saliva tiene menos proteínas e iones que la sangre. No obstante, contiene potasio, cloruro sódico, calcio, magnesio, fósforo, carbonatos, urea y trazas de amoníaco, ácido úrico, glucosa y lípidos. La presencia de iones calcio y fosfato en la saliva aumenta la dureza de la superficie del esmalte de los dientes recién erupcionados y puede ayudar a la remineralización del esmalte.

La principal proteína salivar es la amilasa, que se encuentra en la glándula parótida y en menor cantidad (20 %) en la glándula submandibular mientras que las glándulas sublinguales y glándulas menores no tienen amilasa. La saliva también contiene las proteínas lisozima y albúmina. La naturaleza viscosa de la saliva es el

resultado de la presencia de mucina salivar, que es una mezcla de glucoproteínas. La saliva contiene células epiteliales aportadas por el epitelio bucal, así como leucocitos y linfocitos.

Además la saliva contiene amilasa, una importante enzima que actúa en la degradación de hidratos de carbono e inicia la acción digestiva en la cavidad bucal (Avery y Chiego, 2007).

Funciones de la saliva

El litro y medio de saliva secretado cada día sirve para varias funciones importantes:

- Mantener el pH a 6,5.
- Lavar las superficies de los dientes y reducir la posibilidad de erosión ácida que conduce a la caries dental.
- Mantener los tejidos bucales húmedos y protegerlos contra los irritantes y la desecación.
- Ayudar a la masticación y deglución del alimento.
- Proporcionar acción antibacteriana.
- Ayudar a la formación de la película, que es una membrana protectora en la superficie del diente.
- Proporcionar protección en las acciones de neutralización de ácidos y tamponamiento ácido, que previenen la disolución del esmalte.

II.3.4. BIOADHESIÓN Y MUCOADHESIÓN

Las formas de administración bucales se colocan, generalmente, en las bolsas de las mejillas o entre la encía y el labio. En ambas situaciones, la mucosa bucal es poco compacta y resulta difícil mantener dicha forma en el lugar de administración durante un período de tiempo más o menos largo, en el que se deba evitar hablar, beber o comer,

Capítulo II

Parte teórica: Mucosa bucal

ya que se provoca deglución de la saliva y, con ella, de parte de la dosis. Asimismo, la absorción puede resultar variable. De ahí la importancia de la mucoadhesión de las formas farmacéuticas que proponemos al lugar de aplicación durante el tiempo necesario. A continuación explicamos en qué consiste la mucoadhesión y los factores implicados en el proceso (Doménech y col., 1998).

El término relativamente nuevo de bioadhesión describe la capacidad de ciertas macromoléculas, sintéticas o biológicas, de adherirse a los tejidos del organismo. La bioadhesión real se establece mediante una interrelación entre algunas agrupaciones químicas concretas de los polímeros y los tejidos biológicos o interpenetración de cadenas. En efecto, todo material puede adherirse a un tejido biológico, sobre todo, a las mucosas, gracias a la naturaleza viscosa de la capa que le recubre sin que en ello intervenga ligazones específicos propios del polímero y del tejido. Sin embargo, no habrá bioadhesión real sin que se establezca una interrelación entre algunas agrupaciones químicas concretas de los polímeros y los tejidos biológicos o interpenetración de cadenas.

Pues bien, teniendo en cuenta que la mayoría de las vías de administración de fármacos están revestidas de una capa de mucus, surgió la idea de adaptar el fenómeno de adhesión (unión durante un tiempo suficientemente prolongado de dos superficies por fuerzas interfaciales de tipo físico y/o químico) a la fijación de la forma farmacéutica a una zona concreta del cuerpo, desde donde se liberará el fármaco. Esto corresponde a un fenómeno de bioadhesión (una de las superficies adheridas es de naturaleza biológica) y más específicamente de mucoadhesión, dado que una de las superficies es una membrana mucosa (capa celular), o bien a la capa de mucina que recubre esta membrana superficial. A las correspondientes formas de administración que se fijan a las mucosas se les denominan mucoadhesivas, siendo su objetivo mantenerse fijadas en el lugar donde se realiza la liberación y/o absorción del fármaco prolongando el tiempo de permanencia.

II.3.4.1. INTERACCIONES EN MUCOADHESIÓN

En la mucoadhesión se destacan dos tipos de interacciones:

- *Físicas o mecánicas*: se producen a través del contacto íntimo entre el polímero bioadhesivo (A) y la superficie irregular del mucus (B), según el esquema de la Figura 11. En la interfase de contacto se origina una interpenetración de las moléculas del polímero en el gel del mucus y al contrario, dando lugar a uniones semipermanentes no específicas, que suponen una primera fase que posteriormente promueve la interacción química propiamente bioadhesiva. Además, es tiempo dependiente debido a que requiere la difusión de las moléculas del polímero y la formación de entramados entre las cadenas.

- *Enlaces químicos*: en especial los enlaces de menor energía son los más idóneos debido a su transitoriedad. La interacción atractiva debe ser superior a la repulsiva para que se pueda producir la mucoadhesión. Las interacciones atractivas provienen de las fuerzas de Van der Waals, atracción electrostática, enlaces de hidrógeno e interacción hidrófoba, mientras que las repulsivas ocurren por repulsión electrostática y estérica (Peppas y Buri, 1986; Rodríguez y col., 2000).

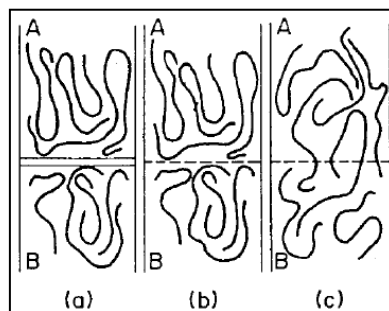


Figura 11: Esquema del proceso de mucoadhesión mediante interacciones físicas o mecánicas.

II.3.4.2. FACTORES IMPLICADOS EN LA MUCOADHESIÓN

En los fenómenos que hacen posible la interacción intervienen tanto factores relacionados con el polímero como factores fisiológicos inherentes a la zona de aplicación.

Capítulo II

Parte teórica: Mucosa bucal

Factores relacionados con el polímero

- Peso molecular: en general el efecto bioadhesivo aumenta cuando el peso molecular del polímero es mayor a 100.000 Da.

- Flexibilidad: la bioadhesión comienza con la difusión de las cadenas del polímero en la región interfacial. La posterior interpenetración y entramado requieren de la flexibilidad de las cadenas de polímero, debido a que a mayor densidad de enlaces cruzados hay menos movilidad de las cadenas y la longitud efectiva que puede penetrar en el mucus se ve disminuida, reduciéndose la fuerza mucoadhesiva.

- Capacidad de formar puentes de hidrógeno: el hecho de que se establezcan uniones entre la mucina y el material mucoadhesivo, es un factor muy importante para la mucoadhesión.

- Densidad de uniones cruzadas: una elevada densidad de las mismas produce una disminución de la interpenetración del agua con la mucina, y esto conlleva una disminución de la eficiencia en la mucoadhesión.

- Carga eléctrica: las moléculas de mucina están cargadas negativamente a pH neutro, por tanto, debido a las fuertes interacciones que se establecen entre electrolitos de carga contraria, los mucoadhesivos policatiónicos podrían ser excelentes mucoadhesivos a pH neutro. Por el contrario, a pH ácido, donde la mucina no se encuentra cargada, los mucoadhesivos policatiónicos serán poco efectivos; a este pH, los polianiónicos son buenos mucoadhesivos por su capacidad de formación de puentes de hidrógeno con numerosos grupos hidroxílicos de los carbohidratos de la mucina. A pH neutro, hasta los polianiónicos débiles están totalmente ionizados, y la interacción con la mucina, electronegativa, es siempre repulsiva.

- Concentración: cuando la concentración del polímero es baja, disminuye el número de penetraciones de las cadenas del polímero por unidad de volumen de mucus, y por tanto la interacción entre el polímero y el mucus es inestable.

- Hidratación: es necesaria para crear un espacio macromolecular donde se pueda expandir el polímero, tener movilidad e interactuar con la mucina.

Factores fisiológicos

- La saliva es un medio de disolución que afecta al comportamiento del polímero. Tiene un pH estimado de 6,5-7,5, que puede afectar a la conformación espacial de las cadenas poliméricas y, en consecuencia, a la mucoadhesión.

- Renovación natural de las moléculas de mucina de la capa del mucus: limita el tiempo de los mucoadhesivos, ya que por más que queden adheridos a la mucina, ésta se desprende del resto de la capa de mucus. Además, esta renovación produce un aumento de las moléculas solubles de mucina que interaccionan con el polímero antes de que lo hagan con la capa de mucus.

- Movimientos de los tejidos bucales al comer, beber o hablar.

II.3.5. DIFUSIÓN TRANSBUCCAL

La permeabilidad media de la mucosa oral es intermedia entre la percutánea y la intestinal y existen diferencias considerables en su permeabilidad debido a las distintas estructuras y funciones de las partes que la integran. La absorción de fármacos es mayor en el tejido sublingual que en el tejido bucal y en el palatal la absorción es menor. Esto es debido a que la mucosa sublingual es la más delgada, la bucal más gruesa y la palatal se encuentra queratinizada.

La barrera más efectiva para la penetración de solutos se cree que está en el cuarto superior del epitelio dependiendo su capacidad del grosor y la queratinización, la membrana basal actúa como barrera únicamente para microorganismos y aunque puede suponer una cierta resistencia a la penetración de compuestos no es el paso limitativo. La lámina propia es insuficientemente densa para oponerse al paso incluso de moléculas grandes.

Los principales mecanismos responsables de la penetración de varias sustancias incluye difusión simple (paracelular y transcelular), difusión mediada por transportador, transporte activo, pinocitosis y endocitosis. Pero la difusión pasiva es el mecanismo mayoritario para el transporte de fármacos a través de la mucosa bucal.

Capítulo II

Parte teórica: Mucosa bucal

La absorción parece que se realiza mayoritariamente por difusión pasiva entre una fase acuosa, la saliva, y otra lipófila, la bicapa lipídica de la membrana. El modelo teórico que mejor describe el mecanismo de absorción corresponde a la teoría hiperbólica de absorción por membranas inespecíficas que se explica como la difusión del soluto en un sistema compuesto por tres compartimentos: la zona mucosa, la bicapa lipídica y una capa acuosa o serosa (Doménech y col., 1998).

La difusión pasiva es el transporte de moléculas gracias a un gradiente de concentración (Figura 12) y se rige por la *Segunda Ley de Fick*. A partir de esta ley, el tratamiento difusional de fármacos a través de membranas biológicas permite obtener la ecuación que relaciona la cantidad de fármaco (Q) que permea a través de las mismas con el tiempo (t). La ecuación resultante del tratamiento difusional es la siguiente:

$$Q = APLC_0 \left[\frac{Dt}{L^2} - \frac{1}{6} - \frac{2}{\pi^2} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{(-1)^n}{n^2} \exp\left(-\frac{Dn^2\pi^2 t}{L^2}\right) \right]$$

Donde A es el área de difusión, P es el coeficiente de reparto del fármaco entre el vehículo y la mucosa, L es el espesor de la membrana, C₀ la concentración inicial de principio activo en el vehículo, D es el coeficiente de difusión del fármaco en la mucosa y n el número de iteraciones en el cálculo de la cantidad de fármaco que permea a través de las membranas biológicas.

Las propiedades físico-químicas del medio de dispersión determinan la ruta dominante. En el caso de compuestos lipófilos la ruta dominante es la transcelular (intracelular), debido a que el fármaco deberá atravesar la bicapa lipídica de la membrana y la matriz celular. Estas dificultades justifican que el proceso de penetración de la mucosa por vía transcelular se considere menos importante. En el caso de fármacos hidrófilos, la ruta principal es la paracelular (intercelular), ya que el fármaco atraviesa la mucosa siguiendo el camino entre los espacios intercelulares.

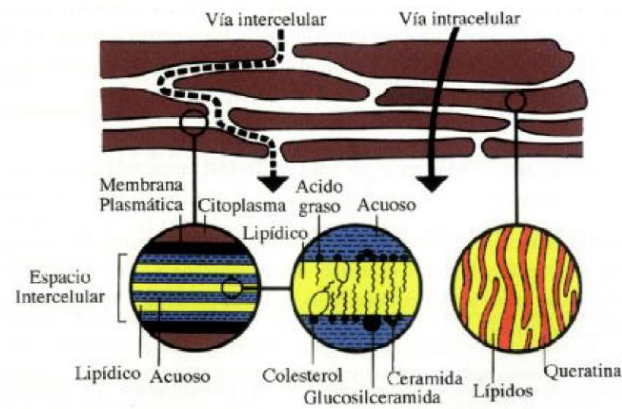


Figura 12: Rutas paracelular y transcelular, principales vías de penetración transmucosa.

El flujo de fármaco a través de la membrana en condición del medio de disolución de la ruta paracelular se puede definir con la siguiente fórmula:

$$J_p = \frac{D_p \xi}{h_p} C_d$$

Donde D_p es el coeficiente de difusión de los espacios intercelulares, h_p es la longitud de la ruta paracelular, ξ es la fracción de área de la ruta paracelular y C_d es la concentración de fármaco donante.

Por otro lado, el flujo de fármaco a través de la membrana en condición del medio de disolución de la ruta transcelular se puede definir con la siguiente fórmula:

$$J_c = \frac{(1 - \xi) D_c K_c}{h_c} C_d$$

Donde K_c es el coeficiente de partición entre la fase acuosa y la membrana de la célula lipófila, D_c es el coeficiente de difusión del fármaco de los espacios transcelulares y h_c la longitud de la ruta transcelular (Chen y col., 2002; Sutariya y col., 2005; Sudhakar y col., 2006).

Capítulo II

Parte teórica: Mucositis oral y dolor orofacial

II.4. MUCOSITIS ORAL Y DOLOR OROFACIAL

Las complicaciones orales son uno de los principales problemas de la terapia de los pacientes con cáncer, por lo que la prevención y el control de estas complicaciones pueden ayudar al paciente a continuar con el tratamiento del cáncer y tener mejor calidad de vida. Un 40 % de los pacientes que reciben quimioterapia y hasta un 76 % de los pacientes trasplantados de médula ósea desarrollan problemas bucales, siendo los más frecuentes: mucositis, infección local, dolor y hemorragia. Además en los pacientes con cáncer de cabeza y cuello, la radioterapia puede dañar irreversiblemente las glándulas salivares, la mucosa oral, la musculatura y el hueso alveolar ocasionando xerostomía (sequedad bucal), enfermedades dentales y osteoradionecrosis. Los agentes quimioterápicos y/o las radiaciones ionizantes, que actúan sobre las células en la fase multiplicativa, afectan de manera importante a la mucosa del tracto digestivo, tejido de rápida proliferación celular, produciendo lesiones como la estomatitis o mucositis. Por tanto, la mucositis oral y el dolor orofacial pueden ser efectos secundarios de la enfermedad o el tratamiento, o pueden tener otras causas como la quimioterapia y radioterapia ya que hacen más lenta o frenan la formación de células nuevas, alteran el equilibrio saludable de las bacterias de la boca así como pueden dañar directamente y descomponer el tejido de la boca, las glándulas salivales y el hueso.

La cavidad oral no sólo es importante para el gusto, hablar y comer, sino que también desempeña un papel importante como sistema inmunitario, ya que es el primero que está expuesto a una variedad de antígenos y patógenos. Como resultado, las complicaciones orales a menudo tienen un efecto perjudicial sobre el bienestar del paciente, la calidad de vida y el estado nutricional. Es, por lo tanto, importante para llevar a cabo una cuidadosa exploración de la cavidad oral durante la evaluación clínica de los pacientes y realizar un diagnóstico adecuado de las lesiones encontradas (Escudier y col., 2011).

II.4.1. MUCOSITIS ORAL

Se denomina mucositis a la inflamación-ulceración de la mucosa del tracto gastrointestinal como consecuencia de tratamientos con quimioterapia o radioterapia. Existen fundamentalmente dos tipos de mucositis: eritematosa y ulcerativa. La eritematosa aparece a los cinco o seis días después de la quimioterapia, aunque en algunos casos puede aparecer antes (tres días). La ulcerosa es más grave y aparece a los siete días del inicio del tratamiento antineoplásico. Aunque puede afectar a cualquier parte del tubo digestivo (estomatitis, glositis, esofagitis, ileítis, colitis, rectitis), en la mayoría de las ocasiones nos referimos, con el término de mucositis, a la estomatitis o mucositis oral por ser la más frecuente, el término mucositis oral se refiere exclusivamente a la inflamación y ulceración de la mucosa bucal. Constituye una complicación común en los tratamientos oncológicos, ya que aparece en un 40 % de los pacientes que reciben quimioterapia estándar, hasta un 76 % de los sometidos a trasplantes de médula ósea y prácticamente en todos los tratados con radioterapia sobre la cabeza y cuello (Berger y Kilroy, 2001). La mucositis empeora la calidad de vida de los pacientes, incrementa la morbilidad, supone un incremento de los costes y afecta a la efectividad de los tratamientos, al ser la segunda causa de reducción de dosis en los pacientes que reciben quimioterapia (Garrido y col., 1998). Incide con mayor frecuencia en los labios, suelo de la boca, mucosa del paladar blando y caras laterales e inferior de la lengua. Los pacientes con mucositis suelen presentar sequedad de boca, dificultad en la deglución, quemazón, hormigueo en los labios, dolor, diarrea, etc. Otra complicación más grave, que ocurre frecuentemente, es el desarrollo de infecciones (principalmente por el virus del herpes simple o por *Candida albicans*), de mayor riesgo en enfermos con neutropenia prolongada y que pueden comprometer la vida del paciente. Los fármacos que con más frecuencia causan mucositis son antimetabolitos como 5-fluorouracilo, metotrexato, antraciclinas como doxorrubicina, antibióticos antitumorales como la actinomicina D, agentes alquilantes como ciclofosfamida y busulfán, taxanos, vinblastina y etopósido (Garrido y col., 1998; Alonso y col., 2001; Peterson y Cariello, 2004). La quimioterapia a dosis elevadas o los fármacos antineoplásicos administrados en infusión continua o en ciclos frecuentes como las terapias con metotrexato, 5-fluorouracilo, doxorrubicina, actinomicina D, etc., son más probables que causen

Capítulo II

Parte teórica: Mucositis oral y dolor orofacial

mucositis que afectan a la cavidad oral que cantidades equivalentes de los mismos fármacos administrados en bolus. El fluorouracilo y el metotrexato además pueden producir enteritis y gastritis. La incidencia de complicaciones orales puede reducirse llevando a cabo evaluaciones de la cavidad oral antes de iniciar la terapia, eliminando las fuentes potenciales de infección o irritación y usando medidas preventivas durante todo el tratamiento. Los factores de mayor riesgo son: una cavidad oral mal cuidada, patología dental y prótesis defectuosas que deberán ser solucionados antes del inicio de la terapia. En el tratamiento de la mucositis ningún principio activo ha demostrado su superioridad respecto a los demás, sin embargo, una correcta higiene bucal como profilaxis reduce su incidencia y gravedad.

La incidencia de mucositis oral y mucositis gástrica en pacientes sometidos a quimioterapia es del 5-15 %. Sin embargo, con 5-fluorouracilo, hasta un 40 % de pacientes presenta mucositis, y el 10-15 % sufre mucositis oral de grado 3-4. Un 75-85 % de los pacientes que reciben trasplantes de médula ósea presentan mucositis, siendo la mucositis oral el efecto adverso más común y debilitante. Los regímenes que incluyen melfalán se asocian a tasas elevadas de mucositis oral.

El diagnóstico se basa en los síntomas que sufre el paciente y en el aspecto de los tejidos bucales tras quimioterapia, trasplantes de médula ósea o radioterapia. La aparición en la boca de llagas o úlceras rojas que se asemejan a una quemadura es suficiente para determinar el diagnóstico de mucositis.

La gravedad de la mucositis oral puede evaluarse utilizando diferentes escalas de valoración. Dos de las más utilizadas son la escala de toxicidad oral de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y los criterios de toxicidad común del Instituto Nacional del Cáncer (NCI-CTC). Mientras que el sistema NCI puntúa el aspecto (eritema y ulceración) y la función (dolor y capacidad de ingerir sólidos, líquidos o nada a través de la boca) por separado, la puntuación de la OMS combina ambos elementos en una única puntuación que valora la gravedad de esta complicación en una escala de 0 a 4 (0: no presenta mucositis oral; 1: eritema; 2: eritema, úlceras, puede comer sólidos; 3: eritema, edema o úlceras, solo admite líquidos; 4: el paciente es incapaz de tragar, por lo que necesita nutrición enteral o parenteral). Otra escala desarrollada en 1999, la escala

de valoración de la mucositis oral (OMAS), ofrece una valoración objetiva de la mucositis oral basada en la evaluación del aspecto y grado de enrojecimiento y ulceración en varias zonas de la boca. Por tanto, clínicamente la mucositis puede presentar diferentes grados de afectación, desde un mínimo eritema, edema o sensación de quemazón hasta grandes y dolorosas úlceras que impiden la administración por vía oral al paciente y necesitan de la administración de derivados opiáceos. Cuando la mucositis es secundaria a la quimioterapia, se localiza fundamentalmente en epitelio no queratinizado (paladar blando, mucosa vesticular, cara interna de los labios, cara ventral de la lengua y suelo de la boca) y si aparece tras la administración de radioterapia, la lesión afectará toda el área de irradiación por lo que no existirían zonas “inmunes” a la mucositis.

El dolor que acompaña a la mucositis puede ser tan intenso, que altera la calidad de vida del paciente limitando funciones bucales básicas como hablar, deglutir saliva o alimentarse.

II.4.2. DOLOR OROFACIAL

El dolor en los pacientes de cáncer puede surgir a partir del establecimiento de la enfermedad y durante la supervivencia y podría deberse al carácter maligno de la enfermedad, a las complicaciones agudas o crónicas del tratamiento o ser coincidental y totalmente independientes del cáncer.

El dolor relacionado con el cáncer ocasiona un aumento en la morbilidad, una disminución del estado funcional, un aumento en la ansiedad y depresión y una disminución en cuanto a la calidad de vida. Las dimensiones del dolor agudo o crónico incluyen los siguientes: sensorial, fisiológico, afectivo, cognoscitivo, conductual y sociocultural.

El tratamiento del dolor de la cabeza y el cuello así como el dolor oral podrían constituir un reto debido a que comer, hablar, deglutir y otras funciones motoras de la cabeza, cuello y orofaringe desencadenan, de manera constante, dolor.

El dolor agudo o crónico debido al cáncer puede deberse a varios factores, como los siguientes:

Capítulo II

Parte teórica: Mucositis oral y dolor orofacial

- Dolor debido al carácter maligno de la enfermedad: cáncer local o regional, compromiso oral en el cáncer sistémico o hematopoyético y enfermedad metastásica.
- Dolor debido al tratamiento: cirugía, radiación y quimioterapia.
- Dolor no relacionado con la enfermedad.

En muchas ocasiones, el dolor en el momento del diagnóstico es de baja intensidad, pero con frecuencia se hace más frecuente y grave conforme avanza la enfermedad. El dolor del cáncer podría ser por efecto de tumores locales o distantes. La invasión directa del cáncer podría ocasionar dolor como resultado de mecanismos neuropáticos e inflamatorios. Para lograr un tratamiento eficaz y preventivo del dolor del cáncer se requiere conocimiento de los factores y mecanismos implicados.

Se estima que entre 45 y 80 % de todos los pacientes de cáncer cuentan con manejo inadecuado del dolor y que del 75 al 90 % de los pacientes con cáncer terminal o avanzado podrían tener dolor. El dolor podría estar presente en hasta 85 % de los pacientes con cánceres de la cabeza y el cuello en el momento del diagnóstico.

El dolor orofacial relacionado con el tratamiento del cáncer es un efecto adverso bien reconocido del tratamiento. Así mismo, el dolor que produce la mucositis oral es el dolor que refieren los pacientes con mayor frecuencia durante el tratamiento del cáncer. La mucositis grave y dolorosa está relacionada con un ingreso hospitalario adicional y durante mayor tiempo, lo que conlleva a una dilación, interrupción o alteración del protocolo terapéutico oncológico que podrían afectar el pronóstico, la calidad de vida y costo del tratamiento. Por ello, el efecto secundario agudo más común de la radioterapia o la quimioterapia contra el cáncer es la mucositis oral. Por tanto, la mucositis oral y los dolores relacionados son los síntomas que causan mayor aflicción a los pacientes que reciben radioterapia y regímenes quimioterapéuticos intensivos que inducen a la neutropenia. La combinación de radioterapia y quimioterapia resultan en un aumento en la frecuencia, gravedad y duración de la mucositis.

El dolor provocado por la mucositis podría interferir con las actividades cotidianas en por lo menos un tercio de los pacientes e interfiere con las actividades sociales y el humor en más de la mitad. El dolor de la mucosa puede persistir mucho

tiempo después de desaparecer la mucositis. Hay informes que dan cuenta de sensibilidad en la mucosa al año, durante el examen de seguimiento lo que indica que los síntomas crónicos podrían estar relacionados con el cambio en los tejidos, como la atrofia epitelial o neuropatía.

II.4.3. LA TERAPÉUTICA ACTUAL

El tratamiento del dolor se debe dirigir al diagnóstico de los factores etiológicos, los mecanismos del dolor implicados y la gravedad del dolor. El mecanismo del dolor en el cáncer incluye lo siguiente:

- **Inflamación:** enfermedad maligna, complicaciones del tratamiento e infección.
- **Invasión tumoral,** presión en las estructuras o ulceración en la superficie de la mucosa.
- **Dolor nociceptivo.** El dolor nociceptivo se produce cuando se irritan ciertas terminaciones nerviosas llamadas nociceptores. Es una sensación de dolor sordo o intenso y puede ser de intensidad media o fuerte. Este tipo de dolor normalmente puede controlarse si se elimina la causa de la irritación, o bien se la trata médicamente. El dolor nociceptivo puede ser un estado temporal pero a veces puede ser un estado crónico. El dolor derivado del cáncer y la artritis son tipos habituales de dolor crónico nociceptivo.
- **Dolor neuropático.** El dolor neuropático está provocado por un comportamiento inadecuado del sistema nervioso debido a una lesión, enfermedad o trauma, circunscrito a una zona pequeña (por ejemplo, el trauma provocado por una intervención quirúrgica). El dolor neuropático puede ser punzante, intenso, chocante o penetrante. También resulta ser muy persistente ya que no suele responder tan bien como el dolor nociceptivo a las terapias convencionales contra el dolor, tales como ácido acetil salicílico, paracetamol o ibuprofeno.

Las estrategias para el tratamiento del dolor dirigidas al mecanismo del diagnóstico y el dolor incluyen las siguientes:

Capítulo II

Parte teórica: Mucositis oral y dolor orofacial

- Anestésicos o analgésicos tópicos.
- Tratamiento tópico antes que sistémico; si los tópicos son eficaces, continuar al tiempo que se añaden analgésicos sistémicos.
- Analgésicos sistémicos.
- Medicamentos adyuvantes (relajantes musculares, antiinflamatorios, medicamentos ansiolíticos, antidepresivos y anticonvulsivos).
- Terapia adyuvante (fisioterapia, relajación, terapia conductual cognoscitiva).
- Radioterapia paliativa.

Entre las técnicas oncológicas adicionales no farmacológicas para el manejo del dolor tenemos por ejemplo estimulación nerviosa eléctrica transcutánea y compresas húmedas frías y calientes.

Las pautas de actuación o el manejo de las complicaciones bucales del tratamiento oncológico se pueden dividir en tres apartados:

- 1- Antes de iniciar el tratamiento oncológico.
- 2- Durante el tratamiento oncológico.
- 3- Después del tratamiento oncológico.

Antes de iniciar el tratamiento oncológico.

En esta fase, es fundamental la eliminación de todos los focos sépticos tanto dentales como periodontales. Las exodoncias simples deben realizarse como mínimo unos 15 días antes de la quimiorradioterapia. Si las exodoncias son quirúrgicas se deberían practicar de 4 a 6 semanas antes. Asimismo, deben obturarse las caries y ajustarse las prótesis removibles para eliminar los posibles factores traumáticos. También será imprescindible instruir y motivar al paciente para que realice una cuidadosa higiene de su cavidad bucal que puede complementarse con enjuagues fluorados o antisépticos sin alcohol (Borowski y col., 1994; Puyal y col., 2003).

Durante el tratamiento oncológico.

En este período, el paciente suele presentar ya algunas manifestaciones orales, principalmente en forma de mucositis. En función de la gravedad de las mismas, existen diversos protocolos que incluyen diferentes fármacos y soluciones antisépticas y anestésicas. Estas soluciones son utilizadas como agentes preventivos y/o terapéuticos en la mayoría de hospitales oncológicos (Alonso y col., 2001; Demarosi y col., 2002; Epstein y col., 2003; Epstein y Schubert, 2003).

La higiene oral es importante para reducir la incidencia y gravedad de los efectos del tratamiento oncológico ya que un buen estado bucodental y una buena higiene oral durante el tratamiento oncológico se relaciona con una menor incidencia y gravedad de la mucositis. El paciente debe mantener una correcta higiene bucal con cepillado diario de los dientes, lengua y encías, después de las comidas y al acostarse utilizando un dentífrico no irritante, un cepillo suave y seda dental para la limpieza interdental. Posteriormente deberá realizar enjuagues orales con colutorios. Los enjuagues eliminan las partículas de alimentos que se pueden acumular ocasionando crecimiento bacteriano. Se utilizarán preferentemente solución salina, bicarbonato sódico o una mezcla de ambos y se deberán evitar aquellos que contienen alcohol, ya que resecan la mucosa.

También es importante mantener una buena hidratación de la mucosa oral mediante una ingesta hídrica adecuada y de los labios con soluciones a base de carboximetilcelulosa, cremas labiales (de cacao), crema hidratante o aceite de oliva. Evitar la utilización de vaselina o glicerina, por los efectos deshidratantes que producen sobre el tejido labial, por su intenso efecto de sequedad posterior. Las prótesis removibles deben mantenerse fuera de la boca hasta que la mucositis haya cicatrizado y están totalmente prohibidos los colutorios con excipiente alcohólico.

Con el fin de tratar y prevenir la mucositis así como el dolor, se han utilizado una gran variedad de tratamientos:

- Antisépticos bucales: clorhexidina y bencidamina. La clorhexidina es un antiséptico que presenta un amplio espectro antimicrobiano. Es bacteriostático, con especial actividad sobre gram positivos, esporostático y fungistático (actividad sobre

Capítulo II

Parte teórica: Mucositis oral y dolor orofacial

cándida). Su acción es rápida, presentando además una considerable persistencia y adherencia residual. Por sus características catiónicas posee la propiedad de unión a la mucosa oral. Se han utilizado enjuagues de clorhexidina al 0,12 % 15 ml 2-3 veces al día, al 0,1 % 10-15 ml 2-4 veces al día y al 0,2 % 15 ml 2-4 veces al día. Diversos ensayos clínicos, todos ellos randomizados, doble ciego y controlados con placebo, concluyen que los enjuagues de clorhexidina, usados profilácticamente en pacientes que reciben quimioterapia intensiva y/o radioterapia, reducen significativamente la incidencia y severidad de la mucositis y la carga microbiana oral (McGaw y Belch, 1985; Ferretti y col., 1987; Ferretti y col., 1990; Rutkauskas y Davis, 1993). La clorhexidina sería útil como profilaxis de la mucositis ya que disminuiría la carga microbiana oral tanto bacteriana como fúngica. La bencidamina es una sustancia antiinflamatoria no esteroídica que posee también propiedades analgésicas y anestésicas locales. Para su uso tópico como colutorio se utiliza a una concentración del 0,15 %, 15 ml cada 2-3 horas. Diversos ensayos clínicos, a doble ciego controlados con placebo, demuestran la eficacia de los enjuagues con bencidamina, para aliviar el dolor producido por la mucositis y reducir el área y la severidad de ésta. (Solomon y col., 1996; Epstein y Stevenson-Moore, 1986). La bencidamina tópica es un fármaco que ha mostrado en estudios aleatorizados, reducir el dolor en la mucositis oral y reducir la necesidad de analgésicos sistémicos (Kazemian y col., 2009).

- Nistatina. La nistatina es un antifúngico (fungistático) de amplio espectro. La dosis usual es de 250.000-500.000 U.I. cada 6 horas. La nistatina en suspensión ha sido estudiada para la profilaxis de candida en pacientes tratados con fármacos antineoplásicos y/o inmunosupresores. La adherencia a la cavidad bucal depende de muchos factores, como: movimientos bucales, salivación, ingesta de alimentos y bebidas, etc. Se suele aplicar después de las principales comidas. Diversos estudios clínicos concluyen que no se recomienda el uso profiláctico de nistatina suspensión. Sin embargo, en candidiasis ya instaurada el uso de nistatina ha demostrado ser eficaz. La nistatina tópica es uno de los antifúngicos tópicos más utilizados aunque también puede aplicarse miconazol en gel que en ocasiones es mejor tolerado (Knox y col., 2000).

- Anestésicos locales. Para el tratamiento del dolor bucal, clásicamente se han administrado anestésicos locales en forma de soluciones orales de aplicación tópica,

principalmente clorhidrato de lidocaína viscosa al 2 % cada 4-6 h. Con ella, el paciente experimentaría un alivio temporal de su sintomatología que le permitiría alimentarse. Sin embargo, la administración de lidocaína presenta una serie de efectos secundarios (quemazón al aplicarla, náuseas, alteración del gusto y del reflejo nauseoso y absorción sistémica entre otros) que limitan su uso en algunos pacientes (Elad y col., 1999). La lidocaína es un anestésico local de tipo amida ampliamente utilizado, tanto por vía tópica como por vía parenteral. En el manejo de la mucositis puede ser útil para el tratamiento del dolor, aunque no existen estudios bien diseñados que demuestren su eficacia en esta patología (Gutiérrez y col., 1997; Wilkes, 1998). Se administra localmente en forma de gel o solución. La concentración del preparado puede oscilar entre el 1 % hasta el 5 %, teniendo en cuenta que no se recomienda sobrepasar la dosis equivalente a 1,75 mg de lidocaína base en 24 horas, debido a que, aunque la administración sea por vía tópica en la mucosa, puede absorberse parcialmente y producir efectos sistémicos. También debe considerarse que es un agente de acción corta, lo que obliga a una administración frecuente (cada 4-6 horas), esto podría producir ulceraciones traumáticas secundarias. La difenhidramina y la benzocaína, agentes con efectos anestésicos sobre la mucosa oral son empleados con mucha menor frecuencia y no han demostrado su eficacia en cuanto a la incidencia de mucositis. Los anestésicos tópicos con frecuencia se hayan mezclados con sustancias de recubrimiento microbianas como la leche de magnesia, difenhidramina o nistatina pero no han sido objetos de estudios controlados. Sin embargo, estas mezclas resultan en la dilución de cada componente, que podría limitar el efecto terapéutico. Además, varias sustancias en la mezcla podrían interactuar, reduciendo los efectos de los componentes.

- La aplicación de algunos protectores de la mucosa para disminuir el dolor bucal asociado a la mucositis (sucralfato, hidróxido de magnesio) ha mostrado resultados dispares (Epstein y Wong, 1994). Recientemente, algunos autores (Innocenti y col., 2002) han ensayado un protector de la mucosa oral formado fundamentalmente por polivinilpirrolidona (PVP) y ácido hialurónico que se mostraría eficaz tanto en la disminución del dolor bucal como en la reducción del grado de mucositis. Su mecanismo de acción es local formando una barrera protectora que evitaría la estimulación de las terminaciones nerviosas expuestas. Además dado que no presenta

Capítulo II

Parte teórica: Mucositis oral y dolor orofacial

absorción sistémica, sus efectos secundarios serían locales y de baja prevalencia. Su administración se recomendaría en fases precoces de mucositis (grados I-II de la OMS) tres veces/día, una hora antes de las comidas. Sin embargo son necesarios más estudios, que confirmen estos resultados. Hay ciertas sustancias tópicas para reducir el dolor de la mucositis.

- Analgésicos. Para aliviar el dolor bucal, además de los preparados tópicos, suelen administrarse analgésicos por vía oral o parenteral de forma escalonada. Una de las pautas a seguir consistiría en paracetamol o metamizol, cambiando si no existe mejoría, a antiinflamatorios no esteroideos (si no hay contraindicación hematológica ni alteraciones gástricas). Si éstos no son suficientes, se administraría morfina por vía parenteral controlando al máximo los efectos secundarios (Cerchietti y col., 2002). La ciclooxigenasa-2 (COX-2) es regulada en sentido ascendente en la mucositis; por tanto, los inhibidores de la COX-2 son antiinflamatorios no esteroideos y representan fármacos potenciales que podrían incidir en el dolor y evolución de la mucositis.

- Capsaicina. La capsaicina es el componente activo de los pimientos picantes (*capsicum*). Estimula los nociceptores polimodales produciendo una disminución de los neurotransmisores que actúan sobre los receptores predominantes del dolor de la piel y membranas mucosas. Desensibiliza algunas neuronas y alivia el dolor moderado cuando se aplica por vía tópica. La capsaisina tópica se ha estudiado en el control del dolor que provoca la mucositis oral, existen unos caramelos de capsaicina, los cuales no suprimen totalmente el dolor pero lo alivian. Parece ser que altas concentraciones de capsaicina podrían suprimir el dolor, pero están asociadas a una quemazón inicial muy elevada. Los pacientes pueden ser desensibilizados de forma progresiva empezando con soluciones de capsaicina a bajas concentraciones, o combinándolo con anestésicos tópicos (Berger y col., 1995; Wachtel, 1999).

- Una aplicación única de doxepina tópica, un antidepresivo tricíclico, en los pacientes de cáncer produce analgesia durante al menos 4 horas (Epstein y col., 2007). Además de producir alivio al dolor por un tiempo prolongado, la aplicación de doxepina a la mucosa dañada no causa ardor.

- **Crioterapia.** La crioterapia, que consiste en masticar suavemente trocitos de hielo, ha sido usada para la prevención de la mucositis inducida por quimioterapia. Esta técnica produce vasoconstricción local disminuyendo así el flujo sanguíneo de la mucosa oral y con ello la exposición del citostático a la misma. Es simple, económica y generalmente bien tolerada. Diversos estudios realizados en pacientes tratados con 5-fluorouracilo demuestran que la administración de crioterapia iniciada 5 minutos antes del bolus de 5-fluorouracilo y durante un total de 30 minutos reduce significativamente la mucositis (Mahood y col., 1991; Cascinu y col., 1994; Baydar y col., 2005; Katranci y col., 2012). Existe un estudio que incluye 178 pacientes, donde se compara la administración de crioterapia durante 30 y 60 minutos en enfermos tratados con 5-fluorouracilo en bolus. Se obtuvieron resultados semejantes en los dos grupos concluyendo que la administración de crioterapia durante 30 minutos era suficiente (Rocke y col., 1993). También existen estudios piloto con pacientes tratados con melfalán y edatrexato donde dicha técnica parece ser efectiva en la prevención de la mucositis (Meloni y col., 1996; Edelman y col., 1998). En conclusión, la crioterapia parece ser efectiva en la prevención de la mucositis inducida por quimioterapia y en concreto por los fármacos 5-fluorouracilo, melfalán y edatrexato.

- **Láser.** Las radiaciones láser aceleran la regeneración celular de los miofibroblastos, favoreciendo la cicatrización de las lesiones de la mucosa oral. Existen varios estudios, uno de ellos randomizado y doble ciego, donde muestran que la aplicación de radiaciones láser puede reducir el grado de severidad de la mucositis oral inducida por altas dosis de quimioterapia, en trasplante de médula ósea (Barasch y col., 1995; Cowen y col., 1997).

- **Modificaciones en la dieta.** En cuanto a la alimentación, recordar que durante las fases de neutropenia, la dieta debe contener una baja carga microbiana. En este sentido, no pueden ingerirse alimentos crudos (ensalada, frutas, verduras), ni frescos (quesos, yogures) y el agua debe ser embotellada. Tampoco están permitidos alimentos picantes, ácidos ásperos o salados que contribuirían aumentar la alteración mucosa (Gudiol y col., 2000).

Capítulo II

Parte teórica: Mucositis oral y dolor orofacial

• Opioides. La morfina tópica ha mostrado eficacia en el alivio al dolor (Epstein y col., 2007), pero existe preocupación sobre dispensar volúmenes grandes de este medicamento. El fentanilo transcutáneo se usa ampliamente para el tratamiento de duración prolongada para el manejo del dolor en el entorno ambulatorio. El fentanilo es un agonista narcótico sintético opioide utilizado en analgesia y anestesia, con una potencia aproximada 100 veces mayor que la morfina. El fentanilo tópico, preparado en forma de una pastilla para chupar mostró aliviar el dolor ocasionado por la mucositis en un ensayo controlado mediante placebo. Entre las sugerencias para el uso de opiodes para el dolor de cáncer tenemos los siguientes:

- Usar la dosis eficaz más baja.
- Fundamentar las recetas relacionadas con la duración sobre la características del medicamento.
- Administrar analgésicos en caso de dolor intercurrente.
- Combinar con analgésicos no opioides.
- Proveer tratamiento profiláctico para el estreñimiento.
- Evaluar con regularidad el tratamiento del dolor y modificarlo dependiendo del control del dolor.
- Seguir las pautas de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre la escalera analgésica. La Escalera analgésica de la OMS es una estrategia de tres pasos para el manejo del dolor en los pacientes de cáncer (Meuser y col., 2001). El tratamiento del dolor debe enfocarse en la gravedad del dolor; para un mejor control del dolor, usar la dosis más baja con los opioides más fuertes (paso 3 en el escalafón de la OMS) en vez de opiodes ligeros (Benedetti y col., 2000; Eisenberg y col., 2005).

La adicción en el tratamiento opioideo no constituye una preocupación para los pacientes de cáncer, su utilización debe ser en ir escalando hacia opioides más fuertes según se necesite (con base en la evaluación) y usar medicamentos adyuvantes para proveer un alivio adecuado del dolor. Sin embargo, los médicos siempre deben estar al tanto para reconocer una conducta en la que potencialmente el paciente solo quiere más medicamento.

La tolerancia y los efectos físicos secundarios como el estreñimiento, náusea, vómito, obnubilación mental se presentan con opioides y debe tratarse, de ser posible, de forma profiláctica. Los ablandadores de las heces fecales así como otros enfoques para el tratamiento de los intestinos, deben iniciarse conjuntamente con la receta inicial de opioides. Se debe evaluar con regularidad que tan adecuado es este enfoque.

Los analgésicos se deben administrar a fin de proveer un estado continuo de analgesia; cuando se hace necesario, el medicamento debe estar disponible para manejar el dolor intercurrente. Se deben tomar en cuenta medicamentos adyuvantes como los antidepressivos tricíclicos, gabapentina y otros medicamentos analgésicos de acción central, particularmente en los mecanismos neuropáticos comunes comprometidos con el dolor de cáncer (Benedetti y col., 2000; Ripamonti y Dickerson, 2001; Rankin y col., 2008). Se hace necesaria la evaluación regular del dolor y la modificación de los medicamentos del dolor. Los medicamentos adyuvantes aunque no son analgésicos cuando se administran aisladamente, potencian la acción de cualquier analgésico en asociación y aumentan la eficacia analgésica de los opioides. Por tanto, los medicamentos adyuvantes se deben administrar además de los analgésicos. Los pacientes que presentan cáncer con dolor neuropático y reciben amitriptilina además de morfina, se estudiaron en un ensayo aleatorizado controlado (Mercadante y col., 2002) y se observó una limitación en los efectos analgésicos adicionales y un aumento de la somnolencia, confusión y sequedad bucal; sin embargo, la acción central de la amitriptilina, antidepressivo triciclico con acción analgésica, podría mejorar el sueño. La gabapentina se usa en el manejo del dolor, especialmente de origen neuropático y podría mejorar el control del dolor cuando se usa junto a la morfina en los pacientes de cáncer. Los medicamentos que afectan los receptores N-metil-D-aspartato podrían afectar el dolor neuropático; la gabapentina es uno de estos y es bien tolerada. Otros fármacos que se pueden usar en el tratamiento del dolor son canabinoides, agonistas de los receptores adrenérgicos α -2, nicotina, lidocaína y ketamina.

Después del tratamiento oncológico

Tras la finalización del tratamiento oncológico, no debe olvidarse el cuidado y mantenimiento de la cavidad bucal ya que determinados efectos secundarios se

Capítulo II

Parte teórica: Mucositis oral y dolor orofacial

manifiestan más tardíamente. En los pacientes irradiados por neoplasias de cabeza y cuello, la intensa sequedad bucal remanente y muchas veces definitiva, aumenta el riesgo de caries sobre todo cervicales y radiculares, dificulta el ajuste de las prótesis y puede ser una de las causas de necrosis en tejidos blandos. Asimismo la xerostomía convierte a la mucosa oral en más susceptible a irritaciones traumáticas e infecciones. Para paliar la sequedad bucal, debe mantenerse una ingesta hídrica mínima de 1,5 litros de agua diarios. Se dispone de sustitutos salivales en formulaciones magistrales a base de carboximetilcelulosa, glicerol y sorbitol, pero suelen ser mal tolerados por el paciente a causa de su viscosidad produciendo náuseas. En algunos casos estaría indicada la administración de pilocarpina aunque controlando los posibles efectos secundarios (5-10 mg por vía oral 2 veces al día).

II.4.4. DOXEPINA

Hay evidencia significativa de que muchos antidepresivos, especialmente los tricíclicos (ATC), pueden disminuir el dolor neuropático, incluso en ausencia de depresión asociada. Las dosis de antidepresivos utilizadas en el tratamiento del dolor crónico son habitualmente menores que las dosis antidepresivas normales. El alivio del dolor puede hacerse evidente en 4-5 días, mientras que la mejoría en el estado de ánimo deprimido puede requerir varias semanas. Hay numerosos antidepresivos entre los que se puede escoger. Inicialmente se prueban los antidepresivos tricíclicos si el paciente tiene dolor neuropático. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) como la paroxetina o la sertralina se prefieren en las situaciones siguientes: dolor sin componente neuropático, contraindicación para el uso de antidepresivos tricíclicos y pacientes ancianos.

La selección de un antidepresivo tricíclico debe hacerse teniendo en cuenta las circunstancias individuales del paciente: insomnio, alteraciones cardiovasculares, sedación diurna...

Las aminor terciarias como amitriptilina, doxepina o imipramina tienen efectos significativos sedantes, antimuscarínicos y antihistamínicos.

Concretamente, varios antidepresivos tricíclicos (imipramina, clomipramina y amitriptilina) se emplean con éxito en el tratamiento de dolores neurogénicos (neuralgia postherpética, dolor de miembro fantasma, etc.), en el dolor oncológico, en el dolor artrítico y en cefaleas. En esta indicación se utilizan tanto por vía oral como parenteral, intravenosa o intramuscular, a dosis que, en el caso de la imipramina, pueden llegar a los 150 o 200 mg/día, respectivamente.

Los antidepresivos tricíclicos, que bloquean en mayor o menor grado la recaptación de las aminas biógenas noradrenalina y serotonina, de los que el prototipo es la imipramina o la amitriptilina, amina terciaria a partir de la cual mediante modificaciones químicas se originaron otros antidepresivos tricíclicos con diferentes perfiles farmacológicos.

Con posterioridad se han ido desarrollando nuevos compuestos en los que no se mantiene la estructura de tres ciclos condensados sino que pueden ser monocíclicos hasta tetracíclicos, pero que bloquean también más o menos selectivamente la recaptación de algunas aminas biógenas.

Los antidepresivos tricíclicos son un grupo de medicamentos antidepresivos que reciben su nombre de su estructura química, que incluye una cadena de tres anillos. Los tricíclicos son uno de los grupos de fármacos más importantes usados en el tratamiento de los trastornos del estado de ánimo, junto con los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) y los inhibidores selectivos de la recaptación de monoaminas (neurotransmisores del sistema nervioso).

Estos antidepresivos impiden la recaptación de la serotonina y la noradrenalina, lo que da lugar, por tanto, a un aumento de sus niveles en el encéfalo. Además, el volumen de distribución es bastante grande como resultado de la alta unión proteica y la relativamente alta solubilidad lipídica de estos medicamentos.

Clasificación de los antidepresivos tricíclicos

Existen características estructurales comunes a los antidepresivos tricíclicos clásicos utilizando la estructura del prototipo: imipramina. En función de la naturaleza del ciclo central, de siete eslabones, se clasifican en:

Capítulo II

Parte teórica: Mucositis oral y dolor orofacial

- a) Ciclo sin heteroátomos: amitriptilina, nortriptilina, butriptilina, protiptilina (derivados de dibenzociclohepteno), amineptina, noxiptilina (derivados de dibenzocicloheptenamina) y melitraceno (ciclo central hexagonal).
- b) Ciclo con un heteroátomo, que preferentemente es Nitrógeno: imipramina, desipramina, clomipramina, lofepramina, trimipramina, opipramol (derivados de dibenzoazepina), o también oxígeno: doxepina, o azufre: dosulepina.
- c) Ciclo con más de un heteroátomo: dibenzepina (una diazepina), amoxapina (una oxazepina) y tianeptina (una tiazepina).

Los antidepresivos, como grupo terapéutico, presentan diferentes aplicaciones terapéuticas: depresión, ansiedad, hiperactividad, dolor y otras aplicaciones.

La doxepina es un antidepresivo tricíclico derivado de las dibenzazepinas inhibidor no selectivo de la recaptación de noradrenalina y serotonina.

El mecanismo de acción se debería, en parte, a su influencia sobre la actividad adrenérgica en la sinapsis al evitar el reingreso de la noradrenalina a las terminaciones nerviosas. Estudios en animales sugieren que posee efectos anticolinérgicos, serotoninérgicos y antihistamínicos sobre el músculo liso. La doxepina ejerce un efecto antipruriginoso debido a que se une a los receptores histaminérgicos H₁ e inhibe su activación.

La absorción por vía gastrointestinal es buena; se metaboliza en el hígado a un metabolito farmacológicamente activo, la desmetildoxepina. Después de la glucuronidación, tanto el fármaco inicial como los metabolitos se excretan por vía renal. La doxepina se distribuye ampliamente en los tejidos, incluidos pulmón, corazón, cerebro e hígado. Atraviesa la barrera hematoencefálica y placentaria y además se excreta en la leche materna.

La doxepina está especialmente indicada en síndromes depresivos aislados o asociados a ansiedad, psiconeurosis, alteraciones del sueño, psicopatías, pruritos leves y síndromes pruriginosos.

II.5. SISTEMAS TERAPÉUTICOS TRANSDÉRMICOS Y TRANSMUCOSA

Durante los últimos años se ha producido un incremento tanto en la administración transdérmica como transmucosa de principios activos. Esto se debe a tres razones fundamentales:

- La piel y mucosas son lugares de fácil acceso.
- La administración de activos a través de estas vías elimina el metabolismo hepático y sus riesgos.
- Se garantiza el mantenimiento de niveles terapéuticos.

II.5.1. VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LOS SISTEMAS TERÁPEUTICOS TRANSDÉRMICOS Y TRANSMUCOSA

En la actualidad está plenamente comprobado que la piel humana y mucosa intacta resulta, en muchos casos, una vía de administración eficaz para fármacos destinados a ejercer una acción sistémica. De hecho, se están multiplicando los estudios dirigidos a investigar y seleccionar fármacos para su administración transdérmica y transmucosa, como lo demuestra el elevado número de trabajos publicados en la bibliografía especializada.

Por otra parte, estos estudios han cristalizado, en el campo de la terapéutica, en la comercialización y aplicación clínica de distintos fármacos formulados en “sistemas de aplicación transdérmica y transmucosa”, que presentan las máximas garantías en cuanto a comodidad de uso, eficacia y seguridad, y se comportan favorablemente respecto a las formas farmacéuticas convencionales del fármaco, para la casi totalidad de sus indicaciones terapéuticas.

Tras la administración de un medicamento, se pretende cumplimentar la premisa general básica: obtener del fármaco el máximo rendimiento terapéutico con los mínimos efectos secundarios. En general, la administración de la mayoría de los fármacos que se utilizan en terapéutica, se realiza por vía oral pero dada la posibilidad de que los

Capítulo II

Parte teórica: Sistemas terapéuticos transdérmicos y transmucosa

fármacos administrados por vía transdérmica y transmucosa acceden a la circulación sistémica, esta vía de administración se presenta como una alternativa a la vía oral y a la parenteral. Así, los objetivos de la administración transdérmica de fármacos son, por una parte, modular la actividad tópica de los fármacos y, por otra, alcanzar niveles plasmáticos del fármaco, en estado de equilibrio estacionario, dentro de su margen terapéutico.

En este sentido, podemos destacar las numerosas ventajas que caracterizan estas formas farmacéuticas (Barry, 1987; Jennifer, 1994; Berti y Lipsky, 1995; Guy, 1995):

1. El fármaco entra en la circulación sistémica sin sufrir el efecto del primer paso hepático, evitando así su posible destrucción y la formación de metabolitos causantes de efectos secundarios. Adicionalmente, el medicamento evita las enzimas presentes en la pared del intestino.
2. Se consigue una correcta dosificación por parte del paciente, ya que solo necesita aplicar el fármaco diaria o semanalmente en lugar de hacerlo varias veces al día como ocurre con la administración oral. También se consigue un buen cumplimiento cuando hay que aplicar una posología que implique dosis no muy habituales e infrecuentes; con los sistemas transdérmicos y transbucuales lo podemos conseguir ya que proporcionan tratamiento para períodos de entre uno y siete días, reduciendo la frecuencia y magnitud de la dosis a administrar.
3. Mediante la administración percutánea y transmucosa se puede conseguir que el fármaco llegue, por vía sistémica, al tejido u órgano donde queremos que ejerza su efecto terapéutico. Por esta vía los niveles de fármaco en el cuerpo se mantienen constantes, prolongados y efectivos.
4. En la administración percutánea y transmucosa se pueden utilizar fármacos con bajo índice terapéutico, es decir, principio activo en los que la concentración plasmática tóxica está próxima a los niveles clínicos. Los fármacos con pequeña ventana terapéutica que se administran oralmente causan efectos desagradables y amplias fluctuaciones en los niveles plasmáticos.

5. También se pueden conseguir niveles plasmáticos controlados de fármacos potentes y cuando se presenta la toxicidad puede interrumpirse la administración. Con estos sistemas se tiene el control total de la cesión del fármaco, ya que hay la posibilidad de eliminación del sistema de administración de forma instantánea, en caso de que fuese necesario. Sin embargo se continúa con la liberación de moléculas a los tejidos por algún tiempo después de retirarse el sistema.
6. Es la ruta efectiva en pacientes que sienten náuseas al ingerir medicamentos o en pacientes con medicación crónica.
7. Se evita la inactivación gastrointestinal por el cambio de pH, comidas, enzimas digestivas, motilidad variable y tiempo de tránsito.
8. La terapéutica cutánea y transmucosa suele ser de interés como coadyuvante de otros tipos de medicación y, en otras ocasiones, es la única vía para paliar dichas manifestaciones patológicas.
9. Se pueden utilizar principios activos de semivida muy corta empleados en tratamientos de larga duración con lo que se favorece el cumplimiento de la posología por parte del paciente, posibilita la eliminación del sistema de administración de forma instantánea si fuese necesario.
10. La administración cutánea y transmucosa también presenta ventajas frente a la administración intravenosa, ya que no necesita de personal especializado para su administración, evita los riesgos derivados de la administración intravenosa. Además si se produce algún efecto adverso, éste se puede suprimir rápidamente, con la retirada del parche.

Entre las principales desventajas de la administración transdérmica y transbucal están (Guy y Hadgraft, 1987; Jennifer, 1994; Berti y Lipsky, 1995):

1. Los sistemas de liberación transdérmicos y transbucales pueden presentar reacciones adversas, que pueden ser sistémicas, intrínsecas al fármaco, o locales, en el sitio de aplicación como dermatitis, eritema, quemaduras y reacciones escematosas en el caso de la piel, también se puede presentar sensibilidad por

Capítulo II

Parte teórica: Sistemas terapéuticos transdérmicos y transmucosa

contacto como alergias y reacciones específicas de cada fármaco. En el caso de los sistemas bucoadhesivos la absorción de los fármacos puede crear problemas de sensibilidad de la mucosa como irritación y daño de la membrana.

2. Además el uso del parche puede resultar incómodo y poco económico.
3. Los principios activos deben tener un coeficiente de reparto lipofilia/hidrofilia tal que les permita atravesar, en cantidad razonable, el estrato córneo y la mucosa.
4. El tamaño molecular debe ser del orden de 600 Dalton.
5. El fármaco debe tener una gran actividad ya que las dosis diarias no sobrepasaran los 10 mg, prefiriéndose, incluso, aquellas que sólo necesitan 5 mg.
6. En los sistemas transdérmicos otra limitación importante es lo que se ha llamado efecto de primer paso a través de la piel, debida a la biotransformación de los fármacos por los microorganismos presentes en la superficie de la piel y a las enzimas de la epidermis.
7. Una de las principales limitaciones asociadas a la administración bucal es la baja permeabilidad de los agentes terapéuticos a través de la mucosa. Varias sustancias han sido estudiadas para aumentar el flujo y absorción de fármacos a través de la mucosa, pero la irritación, daño a la membrana, y la toxicidad se asocia siempre con ellos y limitan su uso. Hasta la fecha, la información disponible en la administración de la mucosa oral es que la penetración es mucho menor que en la transdérmica, a pesar de que la mucosa oral es más resistente a los daños que otras membranas mucosas (Sohi y col., 2010). Además esta vía no puede utilizarse para fármacos que necesiten altos niveles sanguíneos, debido a la poca absorción que se produce a través de la mucosa y solo un pequeño número de principios activos pueden emplearse con posibilidad de atravesar la mucosa.

Antes del desarrollo de los parches transdérmicos y transbucales para la terapia transepidermal y transmucosa, el método empleado para la administración de principios activos a través de la piel y mucosa oral consistía en la aplicación de pomadas sobre la piel o mucosa intacta, con o sin masaje. Con esta forma de administración, se obtenían

grandes variaciones en la magnitud y duración del efecto farmacológico, así como niveles sanguíneos muy variables, debido a las diferencias en la permeabilidad intrínseca de la piel y mucosa, tanto como a la influencia de otros factores como la naturaleza del vehículo y otros inherentes a la piel y mucosa como la condición de la propia piel o mucosa (edad, sexo, temperatura y metabolismo).

II.5.2. COMPONENTES DE LOS SISTEMAS

Un sistema transdérmico y transbucal está constituido por una serie de capas consecutivas, cada una de las cuales posee una función específica:

- Cubierta externa protectora, impermeable al agua y a los componentes del sistema.
- Reservorio de principio activo en forma de gel, suspensión, emulsión, film rígido, etc.
- Membrana (facultativa) que controla la liberación del principio activo contenido en el reservorio. El término membrana se puede definir como una fase que actúa como barrera al flujo de especies moleculares o iónicas presentes en los líquidos o vapores que están en contacto con sus dos caras. Esta definición pone de manifiesto las dos características principales de las membranas, su diferente resistencia al flujo de moléculas o iones que da lugar a diferentes velocidades de transporte y la necesaria existencia de potenciales de distinta índole que actúan como fuerzas impulsoras para que exista un flujo. Las membranas se pueden clasificar, por su estado físico, por la morfología de sus poros, etc.
- Módulo de liberación: El módulo de liberación consta de un depósito de principio activo y un sistema controlador de la liberación del fármaco y está constituido generalmente, por un material polimérico. El polímero en unos casos adopta la forma de membrana o barrera de difusión, que puede ser de muy diferentes tipos: microporosas, semipermeables, ultraporosas, no porosas, elastoméricas, etc. y en otros casos actúa como matriz, realizándose la difusión del principio activo a través del polímero; desde ahí se cede el principio activo a la superficie de la mucosa bucal, en función de un gradiente de concentración.

Capítulo II

Parte teórica: Sistemas terapéuticos transdérmicos y transmucosa

A continuación, se citan algunos de los polímeros utilizados en la elaboración de sistemas terapéuticos (Kydonieus, 1987):

- Polímeros Naturales: carboximetilcelulosa (CMC), acetoftalato de celulosa (CAP), etilcelulosa, gelatina, goma arábiga, metilcelulosa, almidón, etc.
 - Elastómeros sintéticos: polibutadieno, poliisopreno, neopreno, polisiloxano, etc.
 - Polímeros de síntesis: alcohol polivinílico (PVA), polietileno, poliestireno, poliuretano, polivinil pirrolidona (PVP), etc.
- Capa adhesiva hipoalergénica: El sistema afianzador es un adhesivo situado en la parte del sistema destinada a contactar con la piel o mucosa, que permite su fijación mediante presión. En algunos casos actúa como membrana de difusión o incluso lleva incorporado el principio activo y sustituye a la matriz. En los sistemas provistos de auténtica membrana, ocupa la totalidad de la superficie (disposición frontal) y en los sistemas matriciales, está situado sólo en los bordes (disposición periférica). Los agentes más usados en la actualidad son los polímeros acrílicos, silicona hipoalérgica, resinas, aceites minerales, poliisobutileno, etc.
 - Lámina protectora interna, que se retira antes de aplicar el sistema sobre la piel o mucosa.

II.5.3. TIPOS DE SISTEMAS TERAPÉUTICOS

Estos sistemas terapéuticos son formas de dosificación ideados para conseguir el aporte percutáneo de principios activos a una velocidad programada, o durante un periodo de tiempo establecido. Se pueden considerar emplastes constituidos por varias capas o varios estratos unidos. De la parte externa a la parte interna que contacta con la piel y mucosas, se pueden distinguir una lámina de recubrimiento impermeable, un reservorio de principio activo o módulo de liberación, una capa adhesiva o sistema afianzador sobre la piel y, protegiendo a esta, una lámina plástica desprendible que debe retirarse antes de la aplicación (Figura 13).

La diferencia principal entre los distintos parches transdérmicos y transmucosa, radica en el tipo de reservorio y el control de la liberación del fármaco. Según la existencia o no de una membrana que controle la liberación del principio activo, estos sistemas pueden ser de tipo matricial (carentes de membrana) o de tipo reservorio. De acuerdo con esto, existen varios tipos de parches transdérmicos, aunque se pueden clasificar en dos grupos principales (Suñe, 2000):

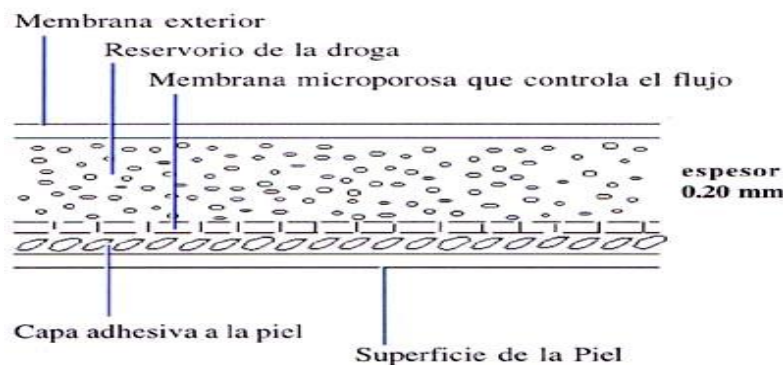


Figura 13: Diagrama esquemático de un parche.

- ✓ Sistemas reservorio: el fármaco se mantiene dentro de un reservorio con una membrana de permeabilidad selectiva. La membrana controlará la liberación del fármaco y difusión a través de la piel. El estrato córneo no es el factor limitante de la penetración, la membrana creará un sistema de liberación de orden cero.
- ✓ Sistemas matriciales: estos sistemas monolíticos están constituidos por un disco polimérico de grosor y área definidas, en el cual está uniformemente dispersado el fármaco. El polímero puede estar constituido por un entramado hidrofílico o hidrofóbico. La liberación es controlada mediante el entramado polimérico, de acuerdo a los excipientes involucrados en la formulación.

Nos encontramos con varios tipos:

Sistema controlado de permeación con membrana

Este sistema consiste en una capa posterior impermeable y una membrana polimérica porosa que contienen un depósito con los principios activos (Figura 14). La cesión de los principios activos a la piel o mucosa se realiza a través de la membrana y a

Capítulo II

Parte teórica: Sistemas terapéuticos transdérmicos y transmucosa

una velocidad preestablecida. La capa de polímero asegura un buen contacto del parche con la piel o mucosa.

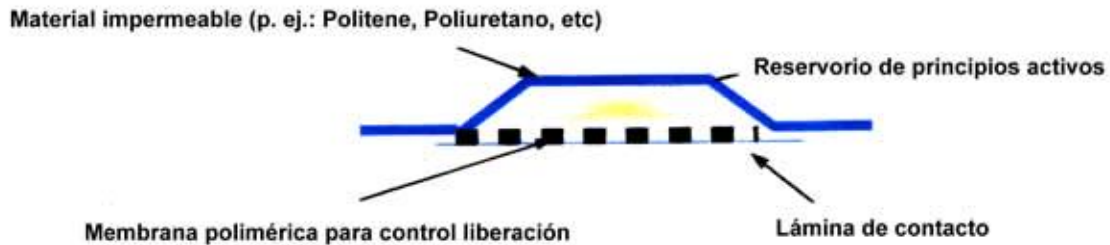


Figura 14: Sistema controlado de permeación con membrana

Sistema de dispersión mediante polímeros de contacto

Este sistema se basa en que los principios activos van directamente en la capa de contacto bajo un film impermeable (Figura 15). Se pueden añadir otras capas, pero sin principios activos. En este caso, puesto que los principios activos llegan a la piel o mucosa a través de la capa de contacto, deben ser química y físicamente compatibles.

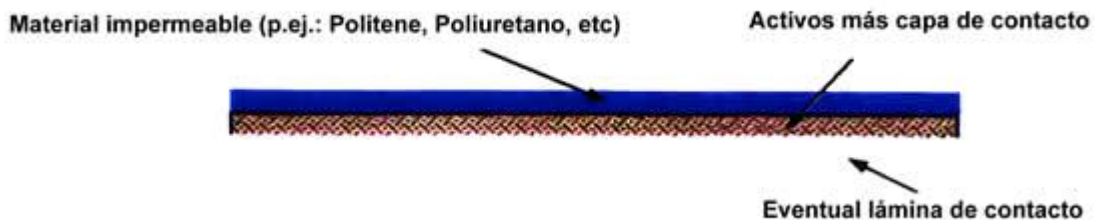


Figura 15: Sistema de dispersión mediante polímeros de contacto

Sistema de difusión controlada vía matriz

En este sistema, los principios activos están dispersos en un polímero hidrófilo o lipófilo y después situados bajo un disco de material impermeable y oclusivo (Figura 16). La capa de contacto recorre el perímetro del disco impermeable, al contrario del sistema anterior. La liberación de los principios activos es regulada por la matriz polimérica.

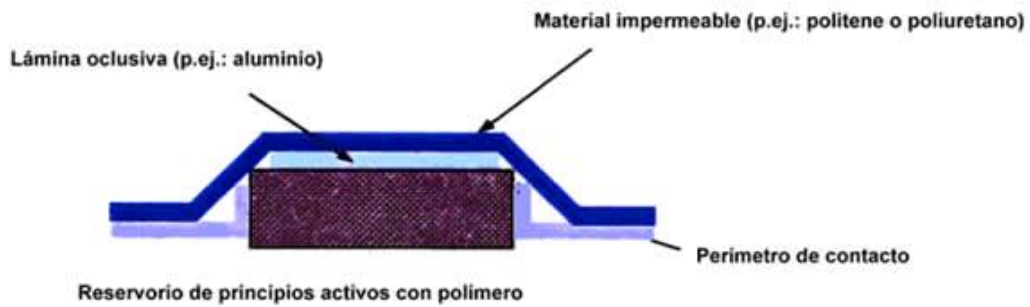


Figura 16: Sistema de difusión controlada vía matriz

Sistema de disolución controlada mediante microdepósitos

En este sistema, la administración está suspendida en una solución soluble en agua. A continuación, la suspensión es homogeneizada en un polímero que forma miles de esferas microscópicas (Figura 17). El polímero lipofílico es después recortado y modelado en un disco impregnado. El disco se aplica bajo una lámina oclusiva y una lámina impermeable. A continuación se encuentra la capa de contacto, que permite mantener el dispositivo unido a la piel o mucosa. La liberación de los principios activos está programada por las diferentes fases de su formulación: lipófila, hidrófila y polimérica.

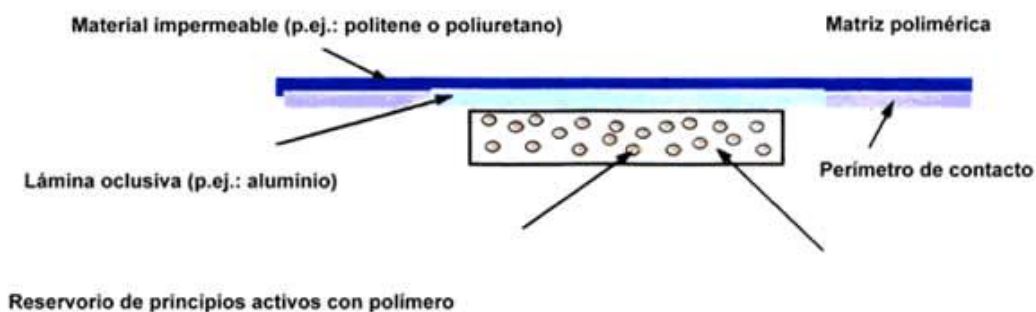


Figura 17: Sistema de disolución controlada mediante microdepósitos.

En los tipos de parches explicados, no figura la capa de protección por cuanto su función es exclusivamente la de permitir la conservación del producto y, antes de su utilización, es eliminada. No obstante, la elección de un tipo de capa de protección u otra es muy importante ya que si ésta es errada puede comprometer la estabilidad y, por consiguiente, la eficacia del parche.

Capítulo II

Parte teórica: Sistemas terapéuticos transdérmicos y transmucosa

II.5.4. SISTEMAS TERAPÉUTICOS TRANSDÉRMICOS

Para poder satisfacer las necesidades expuestas anteriormente tendremos que seguir unas premisas en el diseño de la forma farmacéutica que implica el conocimiento de las características del fármaco, ya que estas influyen, en mayor o menor medida, en la permeación del mismo a través de la piel y, por tanto, en la biodisponibilidad.

Durante los últimos años, se ha producido, a nivel mundial, un fortísimo incremento en la administración transdérmica de productos farmacéuticos. Este hecho se explica por tres razones fundamentales: la piel es el órgano de más fácil acceso del cuerpo humano, la administración de activos a través de la piel elimina el metabolismo hepático y garantiza el mantenimiento de niveles terapéuticos. Una de las formas farmacéuticas más utilizada en este tipo de administración, son los sistemas de administración transdérmicos.

Para evitar los inconvenientes de estos sistemas citados anteriormente y aprovechar al máximo las ventajas de la piel como vía de ingreso de principios activos a la circulación sistémica, se han realizado intensivas investigaciones, las mismas que en 1981 dieron lugar al advenimiento de los sistemas transdérmicos. El primer sistema de este tipo fue ideado para la administración de escopolamina para controlar el mareo en los viajes. En la actualidad, son varios los medicamentos administrados por esta vía, como por ejemplo la nicotina, la nitroglicerina, los estrógenos, etc. y, en general, todos los que cumplen las condiciones requeridas para esta forma de administración en lo que se refiere a su magnitud molecular y propiedades físico-químicas. Estas propiedades son importantes debido a que el transporte de medicamentos a través de la piel se efectúa mediante una difusión pasiva por los tortuosos espacios intercelulares y en función del gradiente de concentración.

Aplicación de los sistemas de administración transdérmica

Las formulaciones dermatológicas incluyen el uso de fármacos destinados a tratar afecciones situadas en diversas capas de la estructura cutánea. Las distintas alteraciones patológicas situadas en el interior o debajo de la piel podrían clasificarse como sigue:

- a) Alteraciones en la superficie de la piel.
- b) Alteraciones situadas en el estrato córneo.
- c) Alteraciones situadas a distintos niveles de la epidermis.
- d) Alteraciones situadas en la zona avascular debajo de la dermis.
- e) Alteraciones situadas en otras regiones de la dermis.
- f) Alteraciones de las glándulas pilosebáceas.
- g) Alteraciones de las glándulas ecrinas y apocrinas.
- h) Alteraciones patológicas instauradas en distintas zonas anatómicas del organismo (fármacos destinados a tratamientos sistémicos).

Desde un punto de vista biofarmacéutico, en general, para los fármacos formulados para el tratamiento de alteraciones dérmicas incluidas en los apartados del a) al g) deberá estudiarse la liberación del principio activo por parte del vehículo y su posterior disolución y difusión a través de las zonas anatómicas de la piel a las que está destinado el tratamiento. Respecto al último apartado, deberá estudiarse el flujo idóneo de fármaco que suministra la formulación para alcanzar concentraciones plasmáticas terapéuticas en estado de equilibrio estacionario.

En el primer caso, se pretende obtener formulaciones para su aplicación sobre la piel que permitan mantener al fármaco el mayor tiempo posible en el estrato córneo (tratamientos antimicóticos, por ejemplo) o que, la formulación permita conseguir un flujo lento de fármaco a través de la piel para tratamientos de alteraciones patológicas instauradas en la dermis (por ejemplo, tratamientos antiinflamatorios).

En el segundo caso, el objetivo que se persigue es que la vía transdérmica pueda considerarse como alternativa a la vía oral: desde un punto de vista farmacocinético se trata de conseguir que el sistema terapéutico transdérmico suministre un flujo de fármaco equivalente a la velocidad de entrada de fármaco en el organismo necesaria para alcanzar una meseta terapéutica.

Capítulo II

Parte teórica: Sistemas terapéuticos transdérmicos y transmucosa

II.5.5. SISTEMAS TERAPÉUTICOS TRANSBUCALES

La administración de medicamentos a través de la mucosa bucal con la finalidad de conseguir un efecto local o sistémico, ha conducido al desarrollo de unas formas de dosificación conocidas con el nombre de sistemas terapéuticos transbucales o transmucosa. Esta nueva forma de administración ha sido definida como un sistema destinado a su aplicación sobre la mucosa bucal, que sirve de soporte o vehículo para uno o varios principios activos destinados a ejercer un efecto local o general después de su liberación y paso a través de la mucosa.

En cuanto a los sistemas transmucosa existen diferentes formas de dosificación bucoadhesiva entre las que destacan (Hao y Heng, 2003):

- **Comprimidos bioadhesivos:** se han diseñado diferentes modelos. La mayoría concebidos como comprimidos de liberación controlada, modificados en su formulación para permitir la bioadhesión (Ali y col, 1998).

- **Geles mucoadhesivos:** se han formulado geles tanto para la mucosa sublingual como gingival, con el fin de incrementar el tiempo de permanencia en la mucosa oral y mejorar la absorción, al tiempo se consigue un cierto grado de liberación sostenida del fármaco (Shin y col, 2000).

- **Parches mucoadhesivos:** se presentan como sencillos discos adhesivos o bien sistemas compuestos por láminas superpuestas, que serán convenientemente fijados a la membrana mucosa durante un tiempo prolongado (Anders y Merkle, 1989).

Sin embargo son los parches los que hasta el momento ofrecen mejores garantías de flexibilidad y confort al paciente.

La vía bucal ofrece una alternativa atractiva para la administración de fármacos sistémicos debido a un mejor cumplimiento del paciente, facilidad de eliminación de la forma de dosificación en casos de emergencia y buena accesibilidad. El uso de la mucosa bucal para la absorción del fármaco se intentó por primera vez por Sobrero en 1847, y desde entonces en la investigación se ha hecho mucho para administrar los principios activos a través de esta vía. Hoy en día, la investigación se centra más en el

desarrollo de una administración adecuada, mejora de la permeabilidad y la administración bucal de principios activos que experimentan un efecto de primer paso, como los fármacos cardiovasculares, analgésicos y los péptidos. Además, se han realizado estudios sobre el desarrollo de los sistemas de control o de liberación lenta para la terapia sistémica y local de las enfermedades en la cavidad oral (Birudaraj y col., 2005; Bruschi y de Freitas, 2005), siendo esto último el objetivo de nuestro trabajo.

Los sistemas terapéuticos transbucales han dado lugar a la forma farmacéutica denominada parche transbucal que, oportunamente perfeccionada, se aproxima al sistema terapéutico ideal: liberación constante del principio activo controlada por el sistema, así como regulación simple de la duración del tratamiento por mera adherencia y retirada de la mucosa oral.

Frente a las clásicas formas de dosificación, los sistemas transbucales permiten un control de la posología y el mantenimiento constante de los niveles plasmáticos del medicamento durante el tiempo de aplicación del sistema. Por ello, resultan particularmente interesantes para aquellos principios activos que se utilizan en tratamientos prolongados, que requieren unos bajos niveles plasmáticos que deben mantenerse constantes durante largos periodos de tiempo.

En definitiva, los parches mucoadhesivos se presentan como sencillos discos adhesivos o bien sistemas compuestos por láminas superpuestas que serán fijados a la membrana mucosa durante un tiempo determinado. No obstante, el diseño del parche influye en el modo de liberación del fármaco pudiendo ser éste uni o bidireccional. En el caso de un sistema de liberación unidireccional, el principio activo es cedido solo hacia la zona de la mucosa bucal a la que esta adherida consiguiendo así una acción sistémica. Existe también un sistema de liberación bidireccional, el cual permite la liberación del fármaco en dos sentidos, es decir hacia la zona mucosa ocupada por el bioadhesivo y en dirección opuesta hacia la cavidad oral o la saliva permitiendo una acción localizada. La incorporación del fármaco a la saliva puede conducir a pérdidas sustanciales debido a la involuntaria deglución de la saliva, aunque de esta manera toda la superficie de la cavidad oral está disponible para la absorción. Los sistemas

Capítulo II

Parte teórica: Sistemas terapéuticos transdérmicos y transmucosa

unidireccionales disminuyen la pérdida de fármaco en la saliva por la presencia de capas protectoras adhesivas o impermeables.

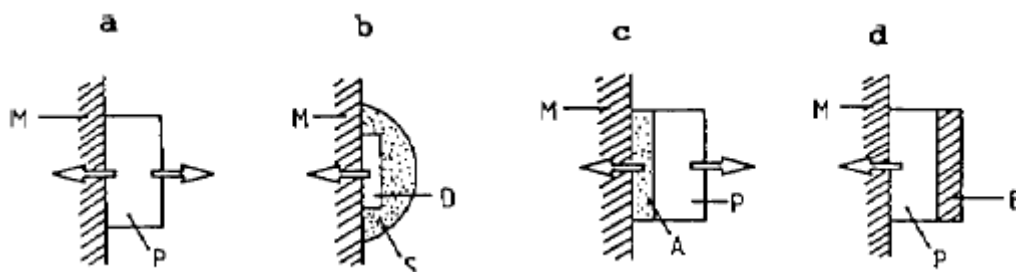


Figura 18: Esquema de cuatro tipos de parches adhesivos para liberación bucal de péptidos. M, mucosa. P, polímero con péptido. D, depósito de fármaco. S, protector adhesivo. A, capa adhesiva. B, capa impermeable de refuerzo.

Existen diferentes disposiciones de parches adhesivos bucales para liberación de péptidos (Figura 18). El tipo a es un disco de polímero con el péptido de liberación bidireccional desde el parche adhesivo por disolución o difusión. El tipo b es de liberación unidireccional desde el depósito de fármaco que se encuentra dentro de la capa protectora adhesiva. El tipo c está constituido por la superposición de dos capas, la adhesiva que lo fija a la mucosa y la capa externa portadora de fármaco, siendo su liberación bidireccional. El tipo d es una bicapa que adhiere la capa polimérica que sustenta el péptido a la mucosa y por medio de una lamina protectora convierte el parche en un sistema de liberación unidireccional (Ishida y col., 1982; Merkle y col., 1986; Lenaerts y Gurny, 1990).

El polímero adhesivo puede desempeñar la función de portador de fármaco (tipo a y d), actuar como vínculo adhesivo entre la capa con el fármaco y la mucosa (tipo c) o, bien, el disco que contiene el fármaco puede estar fijado a la mucosa por medio de una capa protectora adhesiva (tipo b). El polímero utilizado como mucoadhesivo puede ser alguno de los habituales para comprimidos o geles (hidroxipropilcelulosa, ácido poliacrílico, combinación de ambos, polimetacrilatos y otros derivados de la celulosa).

Capítulo III

Materiales y métodos

CAPÍTULO III: MATERIALES Y MÉTODOS

III.1. MATERIALES

En este apartado se describirán los principales materiales utilizados para la preparación de las diferentes formulaciones en las que se ha vehiculado el 5-fluorouracilo y la doxepina.

III.1.1. Principios activos

- **5-fluorouracilo:** 5-Fluoropirimidina-2,4-diona.

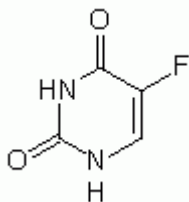


Figura 19: Estructura química del 5-fluorouracilo.

Se presenta como un polvo cristalino blanco o casi blanco, prácticamente inodoro. Estable al aire. Su pK_a es de 8.

Propiedades fisicoquímicas:

- Solubilidad: bastante soluble en agua, poco soluble en alcohol y prácticamente insoluble en éter.
- Fórmula molecular: $C_4H_3FN_2O_2$.
- Peso molecular: 130,1 g/mol.
- Punto de fusión: aproximadamente 282 °C con descomposición, virando a marrón a 230 °C.
- Incompatibilidades: las preparaciones de 5-fluorouracilo suelen ajustarse a pH alcalino, mostrando problemas de incompatibilidad con fármacos ácidos, por este motivo, se han observado incompatibilidades con citarabina, diazepam, doxolubrina y, presumiblemente, con otras antraciclina inestables a pH básico.

Capítulo III

Materiales y métodos

- Condiciones de conservación: almacenar en recipientes herméticamente cerrados y protegido de la luz. Las preparaciones de 5-fluorouracilo deben conservarse a una temperatura entre 10 y 30 °C.

Este principio activo ha sido suministrado por Sigma (Madrid, España).

- **Clorhidrato de doxepina:** Clorhidrato de 3-(dibenz [b, e] oxepina-11(6H)-ilideno)-N, N-dimetil-1-propanamina.

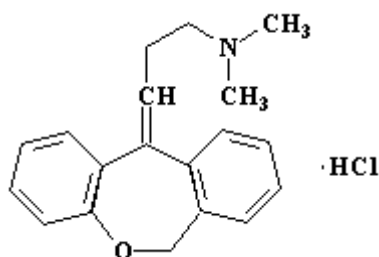


Figura 20: Estructura química de la doxepina.

El clorhidrato de doxepina es una mezcla de isómeros geométricos trans (E) y cis (Z), contiene el equivalente de no menos del 85 % y no más del 92 % de C₁₉H₂₁NO (doxepina), calculado en relación con el producto seco. Este fármaco contiene no menos del 12 % y no más del 16 % del isómero (Z) y no menos del 72 % y no más del 78 % del isómero (E).

La doxepina es una sustancia cristalina blanca, inodora y amarga que se descompone lentamente en presencia de la luz y relativamente estable al calor. Su pK_a es de 9.

Propiedades fisicoquímicas:

- Solubilidad: un gramo de este fármaco es soluble en 1 ml de agua, 2 ml de alcohol o 10 ml de cloroformo. Por tanto, la doxepina es fácilmente soluble en agua y en alcohol.
- Fórmula molecular: C₁₉H₂₂ClNO.
- Peso molecular: 315,84 g/mol.
- Punto de fusión: funde alrededor de 188 °C.

- Interacciones: potenciación con depresores centrales y alcohol, potencia la acción de aminas simpaticomiméticas de acción directa, bloquea la acción de aminas simpaticomiméticas de acción indirecta y pueden interrumpir los inhibidores de la monoaminooxidasa dos semanas antes de iniciar el tratamiento.
- Condiciones de conservación: en envase bien cerrado y protegido de la luz.

Este principio activo ha sido suministrado por Fagron Iberica (Barcelona, España).

III.1.2. Materiales empleados en la elaboración de los sistemas terapéuticos propuestos.

- **Plastoid:** Es un agente adhesivo, usado en la fórmula con dicha finalidad. En su composición se incluye:
 - Eudragit[®] E100: Es un copolímero de polimetacrilatos de ésteres neutros de ácido metacrílico y metacrilato de dimetil aminoetilo (Handbook of pharmaceutical excipients, 1986). Ha sido suministrado por Degussa (Darmstadt, Alemania).
 - Ácido Láurico: Sólido de color blanco o ligeramente amarillento de olor característico, insoluble en agua y soluble en alcohol. Suministrado por Panreac Química (Barcelona, España).
 - Ácido Adípico: Sustancia sólida de color blanco e inodora, con una solubilidad de 15 g/l en agua a 20 °C. Fue suministrado por Panreac Química (Barcelona, España).
 - Glicerol o glicerina: Se presenta como un líquido higroscópico, transparente, incoloro, inodoro y viscoso. Es miscible con agua, alcohol y metanol. Tiene varias aplicaciones en tecnología farmacéutica, ya que se puede utilizar como agente emoliente, humectante, disolvente, conservante, etc (Handbook of pharmaceutical excipients, 1986). Fue suministrado por Fagron Iberica (Barcelona, España). Este

Capítulo III

Materiales y métodos

compuesto también es usado como plastificante en la elaboración de los sistemas bucoadhesivos.

- **Chitosan:** Polímero suministrado por Sigma-Aldrich (Valencia, España) y cumple los requisitos de la Farmacopea Europea. Es un polímero iónico y se produce mediante la desacetilación de la quitina, que es un elemento estructural en el exoesqueleto de los crustáceos.
- **Carboximetilcelulosa sódica:** Suministrado por Guinama (Valencia, España) y cumple los requisitos de la Farmacopea Europea. Es un polímero iónico derivado de la celulosa y es la sal de sodio de un poliéter carboximetílico de la celulosa.
- **Hidroxipropilmetilcelulosa:** Methocel® K-15M. Este polímero fue suministrado por EP Palex (Jaén, España) y cumple con los requisitos de la Farmacopea Europea. Es un polímero no iónico derivado de la celulosa.
- **Alcohol polivinílico (PVA):** Polvos granulares o gránulos de color blanco a crema, inodoros. Son esencialmente solubles en agua caliente o fría. En cuanto a su seguridad, mencionar que no presenta toxicidad cuando se aplica en los ojos o la piel. Su función en la fórmula transdérmica es la de actuar como agente viscosizante (Handbook of pharmaceutical excipients, 1986). Suministrado por Guinama (Valencia, España).
- **Polivinilpirrolidona (PVP):** Kollidon® 30 ha sido suministrado por Basf (Barcelona, España). Es un polímero soluble en agua y otros solventes polares, formado por cadenas de múltiples vinilpirrolidonas. Es usado como plastificante ya que este material presenta propiedades adhesivas.
- **Acido acético:** Este ácido es utilizado al 99,5 % de riqueza y suministrado por Panreac Química (Barcelona, España).

- **Agua destilada:** El agua utilizada en la preparación, fue destilada y desionizada en un lecho mixto de intercambio iónico en cuya salida existe un filtro de 0,2 μm (Milli-Q Reagent Water System, Millipore, USA).

Se han elaborado parches transdérmicos con la incorporación de un promotor en la formulación. En el caso de los parches de plastoid sólo es necesario el promotor (limoneno). Sin embargo, para los parches elaborados con chitosan se han utilizado los siguientes componentes:

- **Limoneno:** El limoneno es una sustancia natural que se extrae del aceite de las cáscaras de los cítricos y que da el olor característico a los mismos. Pertenece al grupo de los terpenos, en concreto al de los limonoides, que constituyen una de las más amplias clases de alimentos funcionales y fitonutrientes, actuando como antioxidantes. Posee un centro quiral, concretamente un carbono asimétrico. Por lo tanto existen dos isómeros ópticos: el d-limoneno y el l-limoneno. La nomenclatura IUPAC (Unión Internacional de Química Pura y Aplicada) correcta es R-limoneno y S-limoneno, respectivamente, pero se emplean más los prefijos d y l. En nuestro caso, hemos utilizado el d-limoneno (R-limoneno) suministrado por Aldrich (Steinheim, Alemania). El limoneno es un líquido incoloro a temperatura ambiente. La pureza del d-limoneno comercial es aproximadamente del 90-98 %, las impurezas son principalmente monoterpenos. Al tratarse de dos isómeros, sus olores son distintos ya que el d-limoneno huele a limón mientras que el l-limoneno huele a pino. Esta sustancia es inflamable a una temperatura superior a 48 °C, pero no tóxico. Su solubilidad en agua es muy baja, siendo su densidad de 0,84 g/ml. Debe mantenerse en un lugar fresco, seco y bien ventilado, fuera de la luz solar directa y el envase perfectamente cerrado para evitar su oxidación. El limoneno está encontrando un amplio uso en la industria de productos de limpieza del hogar, industria alimentaria y cosmética, en parte, porque su aroma es agradable.
- **Tween 80 o polisorbato 80:** Es un tensioactivo no iónico y el emulsionante derivado de sorbitán polietoxilado y ácido oleico, y se utiliza a menudo en los alimentos. Es un líquido viscoso, soluble en agua, de color amarillo y con olor característico. Los

Capítulo III

Materiales y métodos

grupos hidrófilos en este compuesto son poliéteres también conocidos como grupos polioxietileno que son polímeros de óxido de etileno. En la nomenclatura de los polisorbatos, la siguiente designación numérica se refiere al grupo lipófilo, en este caso el ácido oleico. Fue suministrado por Guinama (Valencia, España).

- **Propilenglicol:** El propilenglicol (propano-1,2-diol) es un compuesto orgánico incoloro, insípido e inodoro. Es un líquido viscoso claro, higroscópico y miscible con agua, acetona y cloroformo. Se obtiene por hidratación del óxido de propileno. Tiene muchas aplicaciones, entre ellas se usa como humectante en productos farmacéuticos, cosmética y alimentos. Las principales aplicaciones del propilenglicol son como disolvente o cosolvente en soluciones orales, parenterales, tópicas y en aerosoles, como humectante en formas farmacéuticas tópicas y como conservador en soluciones semisólidas ya que presenta ciertas propiedades conservantes y potencia la acción de otros conservantes (parabenes). En nuestro caso se utiliza como cosolvente, ha sido suministrado por Fagron Iberica (Barcelona, España).

III.1.3. Otros componentes empleados para la realización de algunos ensayos.

- **Tampón fosfato pH 5,5:** elaborado según recomendaciones de la R.F.E.
- **Tampón fosfato pH 6,8:** elaborado según recomendaciones de la R.F.E.
- **n-octanol:** Alcohol primario cuya cadena carbonada es lineal con ocho átomos de carbono y cuya fórmula molecular es $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{OH}$. Es un disolvente inmiscible con el agua, capaz de reproducir el carácter lipófilo de las membranas biológicas absorbentes. Este alcohol fue suministrado por Panreac Química (Barcelona, España).
- **Agar al 2 %:** Se han elaborado placas de agar al 2 % para llevar a cabo el ensayo de capacidad de hinchamiento descrito en métodos experimentales.
- **Dióxido de titanio:** Es un compuesto químico cuya fórmula es TiO_2 . Entre otras aplicaciones, es utilizado en procesos de oxidación avanzada fotocatalizada. Además se

usa como pigmento blanco. Codificado como CI 77891 cuando se utiliza en cosmética, y como E 771 cuando se utiliza en la industria alimentaria ya que también se utiliza como conservante. Este compuesto es completamente insoluble en agua, ácidos diluidos o solventes orgánicos y presenta su punto de fusión a 1850 °C.

▪ ***Aceite de ricino:*** El aceite de ricino, en muchas ocasiones mal traducido como *aceite de castor* por su denominación en inglés (*castor oil*), se obtiene a partir de la planta *Ricinus communis*, que contiene aproximadamente un 40-50 % del aceite. El aceite a su vez contiene el 70-77 % de los triglicéridos del ácido ricinoleico. A diferencia de las propias semillas, no es tóxico. Es un líquido espeso, viscoso, amarillo-verdoso, ligeramente opalescente con ligero olor suministrado por Acofarma (Barcelona, España).

▪ ***Vaselina:*** Masa blanquecina de aspecto graso, untuosa al tacto, inodora, translúcida, con ligero viso grisáceo. La vaselina filante ha sido suministrada por Acofarma (Barcelona, España).

▪ ***Parafina líquida:*** La parafina líquida es una mezcla de alcanos pesados; tiene diversos nombres y presentaciones, incluyendo nuyol, aceite de adepsina, albolin, glimol, parafina medicinal, saxol o aceite mineral. La parafina líquida medicinal se utiliza para ayudar al movimiento del intestino en las personas que sufren el estreñimiento crónico, pasa a través del tubo digestivo sin ser asimilada por el cuerpo, pero limita la cantidad de agua excretada. En la industria alimentaria, donde puede ser llamada "cera", es utilizada como lubricante en mezclas mecánicas, también se aplica sobre artículos que requieren un aspecto "brillante", en farmacia es de amplia utilización. Ha sido suministrada por Guinama (Valencia, España).

▪ ***Plastibase:*** Bases grasas formadas por mezclas de hidrocarburos cuyo peso medio es del orden de 1300. Está constituido por 5 partes de polietileno (P.M. 21000) y 95 partes de parafina líquida. Por sus propiedades es igual a la vaselina, pero a diferencia de esta última su consistencia permanece prácticamente invariable entre -15 y 60 °C y no se modifica apreciablemente cuando se le adiciona una proporción elevada de sólidos. Este

Capítulo III

Materiales y métodos

componente puede prepararse con polietileno y parafina líquida o, como en nuestro caso, obtenerlo ya elaborado. Es proporcionado por Guinama (Valencia, España).

- ***Pectina:*** La pectina es una mezcla compleja de polisacáridos que constituye aproximadamente un tercio de las paredes celulares de las plantas superiores. Por tanto, las pectinas son un tipo de heteropolisacáridos. Una mezcla de polímeros ácidos y neutros muy ramificados que en presencia de agua forman geles. Se trata de un polvo blanco amarillento o marrón claro, prácticamente inodoro, sabor mucilaginoso. Fue suministrado por Guinama (Valencia, España).

- ***Gelatina:*** Láminas translúcidas, escamas, gránulos o polvo ligeramente amarillo a pardo-amarillento claro prácticamente insípido suministrado por Fagron Iberica (Barcelona, España). La gelatina es una proteína compleja, es decir, un polímero compuesto por aminoácidos. Como sucede con los polisacáridos, el grado de polimerización, la naturaleza de los monómeros y la secuencia en la cadena proteica determinan sus propiedades generales. Una notable propiedad de las disoluciones de esta molécula es su comportamiento frente a temperaturas diferentes: son líquidas en agua caliente y se solidifican en agua fría.

- ***Orabase[®]:*** Excipiente adhesivo oral, masa untuosa, inodora, amarillenta y soluble en agua suministrada por Guinama (Valencia, España). Este excipiente está constituido por pectina, gelatina, carboximetilcelulosa sódica y plastibase, por lo que además de obtenerlo comercializado puede ser elaborado con estos componentes. Es un vehículo adhesivo protector, hidrófobo, anhidro, especialmente adaptado para la aplicación de principios activos sobre la mucosa bucal. Se adhiere a la mucosa bucal por periodos que varían de 15 minutos a 2 horas, dicha duración depende del grado de movilidad de los tejidos orales y de la acción salivar. Sus propiedades físicas confieren a este excipiente ciertas ventajas como incremento del tiempo de duración de contacto del principio activo por permanecer la concentración adecuada en el lugar exacto y gran actividad protectora.

III.2. MÉTODOS EXPERIMENTALES

III.2.1. Método Analítico: Espectrofotometría

El método analítico utilizado es la espectrofotometría ultravioleta-visible. Estas medidas se han llevado a cabo utilizando un espectrofotómetro Pelkin-Elmer UV/Vis Lambda 40.

III.2.2. Coeficiente de partición y coeficiente de distribución

El **coeficiente de partición** es un parámetro fisicoquímico (P) característico de los fármacos e indicador de su lipofilia, determinan la capacidad de permeación a través de las membranas biológicas (Qin y col., 2002; Kweon y col., 2003). Se define como la relación entre la concentración de fármaco en un solvente orgánico (fase oleosa) y la concentración del mismo en un solvente acuoso (fase acuosa). El cálculo del coeficiente de partición se basa en considerar que las moléculas de soluto en la fase acuosa están en forma no ionizada o que la fracción ionizada y no ionizada se mantienen constantes independientemente del pH de la fase acuosa. Para el cálculo del coeficiente de partición se utiliza la siguiente ecuación:

$$P = \frac{[\text{fármaco}]_{\text{fase oleosa}}}{[\text{fármaco}]_{\text{fase acuosa}}}$$

Siendo la fase oleosa n-octanol y la fase acuosa tampón fosfato a pH 5,5 para el 5-fluorouracilo y tampón fosfato a pH 6,8 para el clorhidrato de doxepina.

El **coeficiente de distribución** (D) es un parámetro fisicoquímico característico de la lipofilia de los fármacos, el cual es variable en función del pH de la fase acuosa. En cambio el coeficiente de partición es un parámetro constante y característico de cada fármaco. En estas condiciones el parámetro que se estima es el coeficiente de distribución D pues en el medio acuoso utilizado el principio activo presenta una fracción de fármaco ionizada y otra (aunque más pequeña) no ionizada.

Capítulo III

Materiales y métodos

Así pues, el coeficiente de reparto se estima a partir del coeficiente de distribución para lo cual se adiciona a cada replicado 1 ml de solución de 5-fluorouracilo en tampón fosfato a una concentración de 250 µl/ml y en el caso del clorhidrato de doxepina se adicionan 10 mg del activo a las soluciones en equilibrio elaboradas a partes iguales en ambas fases. Estas soluciones se mantienen durante 24 horas en un baño termostatzado a 25 °C y 60 rpm. A continuación, fue separada la fase acuosa mediante centrifugación a 5200 rpm durante 15 minutos y analizado espectrofotométricamente el contenido en 5-fluorouracilo y clorhidrato de doxepina respectivamente (Takahashi y col., 2001; Sutariya y col., 2005; Melero y col., 2008).

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

$$D = [(C_i)_i - (C_f)_f / (C_f)_f] \cdot V_o / V_a$$

En la que C_i representa la concentración de fármaco existente en la fase octanólica antes de alcanzar el estado de equilibrio, C_f la concentración de fármaco en la solución reguladora pH 5,5 en el caso del 5-fluorouracilo y pH 6,8 para clorhidrato de doxepina al final de la experiencia, V_o es el volumen en la fase orgánica y V_a es el volumen en la fase acuosa, ambos se consideran constantes durante el proceso de equilibrio.

El cálculo del coeficiente de partición se realiza en función del carácter ácido o básico del principio activo y por aplicación directa de las siguientes expresiones:

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

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

La primera ecuación se utiliza cuando el principio activo es de carácter ácido y la segunda cuando tiene carácter básico.

III.2.3. Estudio de solubilidad

La concentración a saturación del 5-fluorouracilo fue determinada en agua y en tampón fosfato pH 5,5. Para ello un exceso del principio activo fue añadido a volúmenes conocidos de los sistemas solventes. Las muestras se sonicaron durante 5 minutos y, posteriormente, fueron introducidas en un baño a temperatura ambiente durante 24 horas. Transcurrido este tiempo, las disoluciones fueron filtradas y diluidas apropiadamente, siendo determinada espectrofotométricamente la concentración de 5-fluorouracilo en el filtrado (Thomas y Panchagnula, 2003).

Este ensayo no se ha realizado con el hidrocloreto de doxepina puesto que al ser una sal presenta una elevada solubilidad.

III.2.4. Espesor de los parches

Para medir el espesor de los parches transdérmicos y mucoadhesivos se ha utilizado un calibrador digital POWERFIX, modelo Z22855, versión 06/2007.

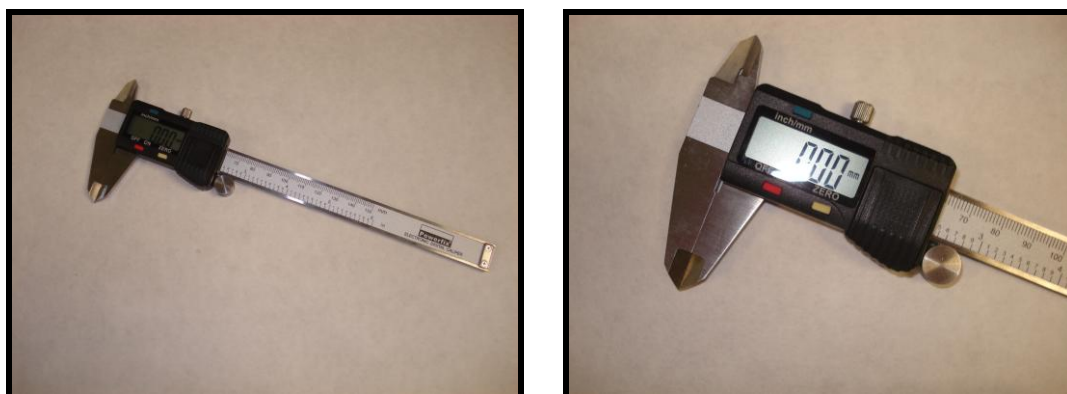


Figura 21: Calibrador digital utilizado para medir el espesor de los parches.

III.2.5. Determinación del pH

Para medir el pH utilizamos un pH Crison, mod. PH/mv-meter digit 501, usando un electrodo para líquidos.

Capítulo III

Materiales y métodos

Para determinar el pH de los parches, las muestras fueron previamente disueltas en agua destilada. Las medidas se realizaron por triplicado.

III.2.6. Uniformidad de contenido

Este ensayo se realiza para determinar la cantidad de principio activo que hay en una determinada cantidad de parche, tanto transdérmico como mucoadhesivo, y si existe uniformidad de la dosis en todos los sistemas.

Para realizar el ensayo en los sistemas elaborados con plastoid se cortan y pesan 0,3 gramos de parche de diferentes zonas de la lámina obtenida tras la extensión de la dispersión del material polimérico. Las piezas se introdujeron en tubos con 10 ml de disolución tampón fosfato pH 5,5 y sonicaron durante 2 horas. En el caso de los parches transdérmicos elaborados con quitosan se pesan 0,5 gramos de muestras que se sonicaron 1 hora y se mantienen en un baño a 25 °C y 100 rpm durante 24 horas. En ambos casos, transcurrido este tiempo, se procedió a centrifugar durante 15 minutos a 5200 rpm. La disolución se filtró y se analizaron las muestras por espectrofotometría a 267 nm para determinar el contenido de fármaco de las mismas, utilizando como blanco una película sin fármaco.

Para los parches mucoadhesivos, se pesa 0,5 gramos de muestra y se adiciona 10 ml de tampón fosfato pH 6,8. Una vez preparados, las muestras se someten a sonicación durante un tiempo variable en función del tipo de parche (hidroxipropilmetilcelulosa 30 minutos, quitosan 60 minutos y carboximetilcelulosa sódica 150 minutos). A continuación, se mantienen en un baño termostático a 25 °C y agitación a 100 rpm durante 24 horas, salvo para los sistemas de carmelosa ya que, en este caso, es suficiente con 4 horas. Finalmente, las muestras se filtran y se analizan espectrofotométricamente. Los sistemas elaborados con quitosan y methocel tienen que ser centrifugados a 5200 rpm durante 15 minutos, antes de ser filtrados. En todos los casos se realizaron 6 replicados.

III.2.7. Capacidad de hinchamiento

Después de analizar el peso y diámetro del parche original, se procedió a determinar la capacidad de hinchamiento de los mismos en la superficie de una placa de agar preparado al 2 % (m/m) y mantenida en estufa a 37 °C. El aumento de peso y diámetro de los parches se determinó en intervalos de tiempo predeterminados. El porcentaje de hinchamiento fue calculado utilizando la siguiente ecuación:

$$\% \text{ de hidratación} = (W_2 - W_1) \times 100/W_2$$

Donde W_2 es el peso del parche después de permanecer en la estufa un tiempo determinado y W_1 es el peso del parche inicial (Nafee y col., 2003; Perioli y col., 2004; Don y col., 2008; Derle y col., 2009).

Todas las determinaciones se realizaron por triplicado.

III.2.8. Permeabilidad al vapor de agua

Para la realización de este ensayo se utilizaron tubos de vidrio del mismo tipo y tamaño, siempre con una sola apertura circular. Los tubos fueron llenados con 20 ml de agua destilada y la apertura fue cubierta con las películas de los sistemas estudiados del tamaño de la apertura del tubo. Todos los tubos fueron mantenidos a la temperatura de 37 °C durante 24 horas. El peso de cada uno de los tubos se registró una hora antes del comienzo de la prueba y una hora después de su final. La permeabilidad al vapor de agua fue calculada usando la siguiente ecuación:

$$WVP = W/A \text{ (g/m}^2 \text{ x 24 h)}$$

Donde W es la pérdida media del peso (g) de los tubos y A (m^2) es el área de la superficie expuesta (Minghetti y col., 1997; Padula y col., 2003).

La superficie disponible para la permeabilidad al vapor de agua, es decir, el diámetro de cada tubo fue de 7,5 cm, por ello el radio de cada tubo fue de 3,37 cm y con este valor se calculó el área de los tubos.

Capítulo III

Materiales y métodos

$$A = \pi \times R^2 \quad A = \pi \times (0,0375)^2 \text{ m} = 4,418.10 \text{ m}^2$$

Todas las determinaciones se realizaron por triplicado.



Figura 22: Tubos con las películas de los sistemas estudiados para el ensayo de permeabilidad al vapor de agua.

III.2.9. Estudio microfotográfico: microscopía electrónica de barrido

La caracterización de los parches transdérmicos y mucoadhesivos, así como la determinación de sus características de superficie, se ha realizado mediante microscopía electrónica de barrido (SEM). Para ello se ha utilizado un microscopio de barrido, Hitachi S-5-10, usando metalización de oro.

III.2.10. Análisis calorimétrico

La Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) es una técnica que nos permite entre otras cosas, medir la temperatura y la entalpía asociada a las transiciones de los materiales. La técnica nos proporciona información cuantitativa y cualitativa sobre los cambios físicos y químicos asociados a procesos endotérmicos o exotérmicos y sus cambios en capacidad calorífica.

El análisis se ha realizado en un dispositivo Mettler FP 85, en un rango de temperatura establecido dependiendo de la sustancia a analizar y tomando medidas a intervalos de 5 °C/minuto. El peso de las muestras se encuentra comprendido entre 5-7 mg.

En primer lugar se procedió a realizar este ensayo sobre el principio activo puro y cada uno de los componentes de la formulación por separado. Asimismo se prepararon dispersiones sólidas del fármaco para evaluar el efecto de la matriz como soporte sobre las características físicas del fármaco. Las mezclas físicas con la misma composición que las dispersiones sólidas se prepararon mezclando los componentes en un mortero hasta la obtención de una mezcla homogénea. Por último, se estudiaron mezclas físicas binarias de los excipientes y el principio activo.

III.2.11. Test de adherencia del pulgar

Para examinar la adherencia de los sistemas terapéuticos transdérmicos estudiados realizamos el test de adherencia del pulgar (Hammond, 1989; Minghetti y col, 1997). Este ensayo consiste en presionar ligeramente con el dedo pulgar una muestra de la lámina durante un corto espacio de tiempo (10 segundos), para retirarlo rápidamente transcurrido este tiempo. De este modo, podemos comprobar la rapidez, facilidad y firmeza con la que el material bioadhesivo que constituye la película del parche se fija a la piel.

Uno de los principales inconvenientes de esta prueba es su subjetividad y el hecho de que los datos son difíciles de cuantificar. Sin embargo, es una prueba sencilla que nos permite la evaluación de la adhesión a la piel. Concretamente, las propiedades adhesivas del sistema se expresan de acuerdo con el siguiente rango de valores: buena adherencia, mala adherencia y no adherencia.

III.2.12. Tiempo de residencia *in vivo*

El ensayo se llevó a cabo en humanos voluntarios sanos, con edades comprendidas entre 20 y 55 años. Para los sistemas transdérmicos el parche se colocó en

Capítulo III

Materiales y métodos

el antebrazo, por encima del codo, humedeciendo previamente la zona de aplicación y presionando el parche con los dedos para facilitar su adhesión a la piel. En el caso de los parches elaborados con quitosan la zona se humedece con una solución de alcohol polivinílico al 3 % para aumentar el tiempo de adherencia en el lugar de aplicación. A los voluntarios se les pidió controlar el tiempo de residencia del parche en la piel y la observación de cualquier sensación de malestar, picor o escozor e irritación en la zona de aplicación. Estos síntomas fueron valorados mediante un cuestionario que se muestra en el trabajo como anexo 1.

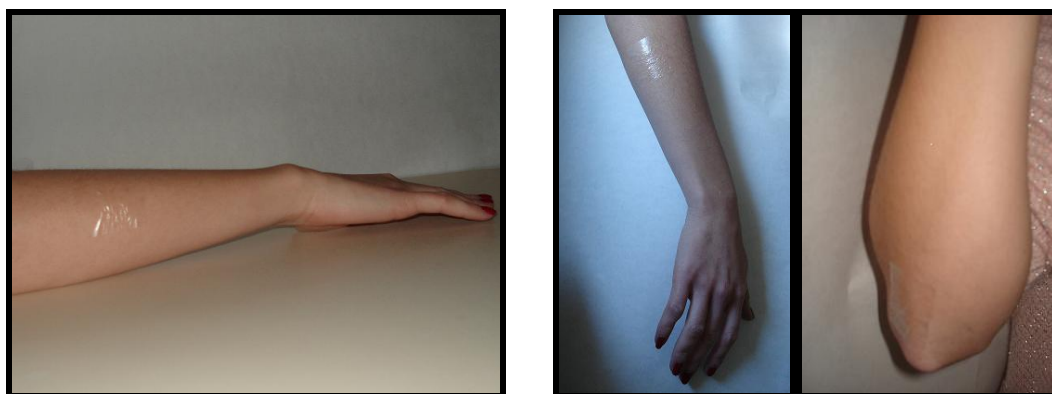


Figura 23: Colocación del parche transdérmico en el brazo para el ensayo de tiempo de residencia *in vivo*.

En el caso de los sistemas bucoadhesivos, el parche se colocó en la mucosa bucal entre la mejilla y la encía en la región del canino superior presionando suavemente sobre la mucosa durante 30 segundos. Previamente, se recomienda a los voluntarios humedecer la zona de aplicación evitando así la adherencia del parche al labio, mediante el enjuague con agua (Sudhakar y col., 2006). A los voluntarios se les pidió vigilar la facilidad con que el sistema se mantiene en la mucosa y la percepción de cualquier tendencia al desprendimiento. El tiempo necesario para la completa erosión del parche era a la vez supervisado por la observación cuidadosa del polímero residual en la mucosa. En adición, las quejas tales como malestar, mal gusto, sequedad de boca, aumento del flujo salival, dificultad para hablar e irritación fueron cuidadosamente registrados ya que a cada voluntario se le entregó un cuestionario a tal efecto, que se

adjunta en la presente memoria como anexo 2. La aplicación repetida de los parches sólo se permite después de un periodo de dos días para el mismo voluntario.



Figura 24: Colocación del parche mucoadhesivo en la mucosa bucal para el ensayo del tiempo de residencia *in vivo*.

III.2.13. Extensiómetro

Es un dispositivo de acero inoxidable constituido por lados que podríamos definir como asimétricos; es decir, que cada pared lateral permite ceder el producto bajo una determinada altura -100, 200, 300, 400 μm - permitiendo la extensión de una capa de parche de espesor uniforme. Este dispositivo se ha utilizado para la laminación de los parches transdérmicos elaborados con plastoid ya que la extensión de los parches bucoadhesivos así como los sistemas transdérmicos elaborados con chitosan se ha realizado en placas petri.

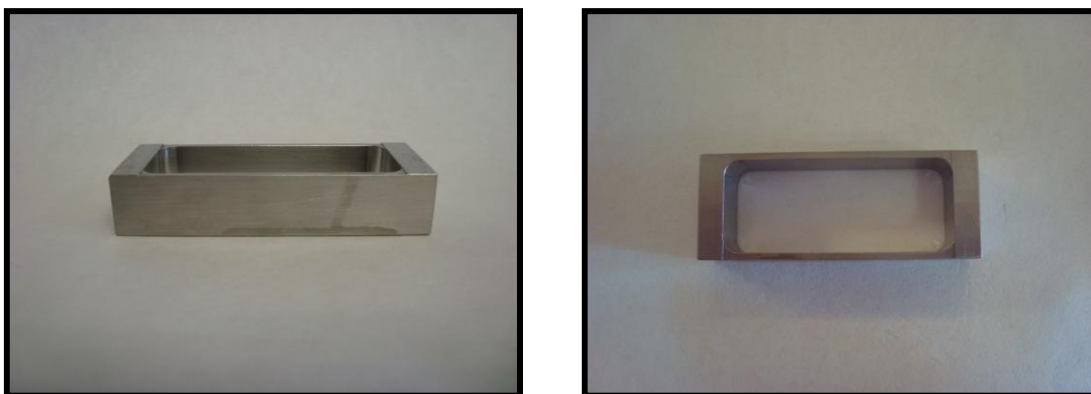


Figura 25: Extensiómetro utilizado para el laminado de los parches transdérmicos.

III.2.14. Estudio de cesión de fármacos

Para los estudios de cesión de fármacos, una de las metodologías más empleadas consiste en la utilización de células de difusión tipo Franz (Franz, 1975; Kierstan y col., 2001; Morales, 2003). En este trabajo, se han utilizado células de Franz (FDC-400) de 1 cm de diámetro, suministradas por la firma Vidra-Fox (Barcelona, España).

Estas celdas de difusión de Franz tienen dos compartimentos: uno dador y otro receptor, que se separan mediante una membrana sintética. Debe trabajarse con un tipo de membrana que minimice al máximo la resistencia al paso de fármaco, con objeto de determinar con fiabilidad la influencia del parche en la cesión del mismo. En el compartimento dador, se coloca una muestra representativa de la formulación en estudio y en el receptor una solución que permita solubilizar la sustancia que difunde. En nuestro caso se trata de tampón fosfato pH 5,5 para reproducir el pH de la piel y tampón fosfato a pH 6,8 para reproducir el pH de la mucosa bucal.

Se toman alícuotas del compartimento receptor, 600 μ l, a diferentes tiempos durante un periodo establecido y el volumen extraído se repone con solución receptora. A continuación se mide el principio activo mediante el método analítico adecuado. De esta manera se obtienen cinéticas de difusión, a partir de las cuales se puede predecir la velocidad de cesión del activo de las distintas formulaciones.

Se han realizado los ensayos para las formulaciones de parches transdérmicos elaborados con plastoid y chitosan, formas semisólidas (pomadas) de 5-fluorouracilo al 0,7 % y 5 % así como en parches transdérmicos elaborados con el promotor limoneno. Por otro lado, el ensayo se ha llevado a cabo en las formulaciones de parches con carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilmetilcelulosa y chitosan así como en preparaciones semisólidas de orabase con doxepina clorhidrato al 0,05 % y 5 %. En todos los casos, se realizan replicados de cada uno de ellos, lo que resulta aconsejable debido a la gran dispersión de los resultados que puede generar este tipo de estudios.



Figura 26: Células de Franz utilizadas para los ensayos de cesión de fármacos.

III.2.15. Ensayo de permeación

El estudio de permeación de los parches transdérmicos y bucoadhesivos se realizó igualmente en células de difusión de Franz, descritas en el apartado anterior. Para ello, en el caso de los sistemas transdérmicos utilizamos piel de cerdo desprovista de su contenido graso con la ayuda de un dermatomo (Dermatome 75mm, Nou Vag AG, Suiza) y para los sistemas bucoadhesivos como modelo de tejido de mucosa se utilizó piel de pollo invertida tras la eliminación de su contenido graso superficial. Los panículos de piel de pollo fueron conservados a 4 °C en tampón fosfato salino a pH 6,9 durante un tiempo nunca superior a 2 días (Wong y col., 1999).



Figura 27: Dispositivo Dermatome 75 mm.

Los fragmentos de piel obtenidos de la piel del cerdo, de 500 μm de espesor, así como los panículos de piel de pollo invertida se colocan en las células de difusión con la

Capítulo III

Materiales y métodos

parte dérmica y mucosa en contacto con la solución receptora. Para ello, utilizamos como soporte unos discos de acero inoxidable de 4 cm de diámetro y una abertura central de 2 cm, abertura que coincide con la superficie de difusión de las células utilizadas. Estos discos están constituidos por dos partes de modo que la piel queda perfectamente sujeta por dicho soporte para su correcta utilización en el ensayo propuesto.

Al igual que la cesión, este ensayo se ha realizado en las diferentes formulaciones de parches, formas semisólidas de pomada de 5-fluorouracilo y orabase con doxepina clorhidrato así como la solución de fámaco, tanto del 5-fluorouracilo como la doxepina.



Figura 28: Discos con piel de pollo antes de la realización del ensayo y células de Franz con el disco colocado sobre el compartimento receptor sujetado con las pinzas.

III.2.16. Estudio de disolución (SOTAX)

Este ensayo tiene como objetivo determinar la velocidad de disolución de los principios activos desde los sistemas transdérmicos y bucoadhesivos. Usaremos el dispositivo SOTAX AT 7 Smart (Figura 29) y el procedimiento del aparato de disco (Figura 30) descrito en la U.S.P., según el cual, el disco sostiene el parche en el fondo del recipiente de tal modo que el volumen muerto en dicho fondo se reduzca al mínimo. Durante el ensayo el borde inferior de la paleta se mantiene a una distancia de la superficie del disco de 25 ± 2 mm. La temperatura se mantiene a $32 \pm 0,5$ °C para los sistemas transdérmicos y $37 \text{ °C} \pm 0,5$ °C para los sistemas transbucales. El recipiente puede taparse para reducir al mínimo la evaporación.

Se introduce en el recipiente el volumen indicado del medio de disolución prescrito, en nuestro caso 900 ml de tampón fosfato pH 5,5 para 5-fluorouracilo y 500 ml de tampón fosfato a pH 6,8 para clorhidrato de doxepina y se equilibra el medio a una temperatura de 32 °C y 37 °C, respectivamente. Se sitúa el parche transdérmico sobre el disco, de manera que la superficie de liberación quede lo más plana posible. Se presiona el parche transdérmico, con la superficie de liberación hacia arriba, sobre la cara adhesiva del disco. Una vez el parche se encuentre en su lugar, su superficie no debe sobrepasar los bordes del disco.



Figura 29: Dispositivo para realizar el ensayo de disolución.

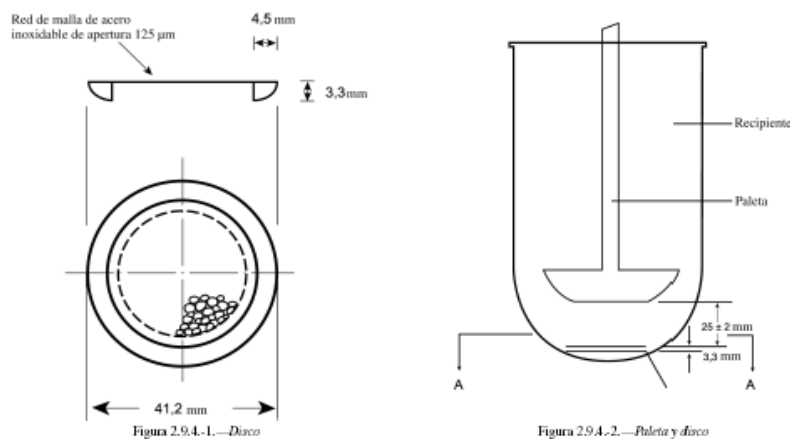


Figura 30: Dispositivo de disolución, aparato de disco.

Capítulo III

Materiales y métodos

Inmediatamente se pone en marcha el agitador de paleta a 50 r.p.m. A continuación se irán tomando muestras de 1 ml de acuerdo con los intervalos de tiempo predeterminados. La muestra se toma de una zona situada a mitad de distancia sobre la superficie del medio de disolución y el borde superior de la paleta y al menos a 1 cm de la pared del recipiente. Finalmente, se procede al análisis espectrofotométrico de cada una de las muestras.

III.2.17. Ensayo *in vivo*

Para la realización de este ensayo se sedaron los ratones en una cámara con gas isofluorano y se les afeitó el lomo. Las muestras a probar fueron los parches transdérmicos con 5-fluorouracilo y pomadas de 5-fluorouracilo al 0,7 % y 5 %, además de las correspondientes formulaciones sin principio activo utilizadas como control. Como muestras para la aplicación, se han utilizado parches de forma circular de 2 cm de diámetro y en el caso de las pomadas se pesó 0,3 gramos y se aplicó en una zona similar a la ocupada por el parche. Tras 4 horas de aplicación de los parches y pomadas, se sacrificaron los ratones por dislocación cervical y se cortó una superficie de la piel correspondiente a la ocupada por el parche, o en el caso de las cremas, una similar a la anterior. La piel se colocó en eppendorf con 250 μ l de agua destilada y se congeló a -20 °C.

Para determinar la cantidad de principio activo se miden las muestras espectrofotométricamente. Para ello, se descongelan las muestras y se sonicen durante 15 minutos con la intención de liberar el principio activo retenido en la piel. De todas las muestras estudiadas se han realizado 6 replicados.

Capítulo IV

Resultados y discusión

CAPITULO IV: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

IV.1. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO

El método analítico utilizado ha sido la espectrofotometría UV. Dicho método se ha empleado:

- Para la determinación del espectro de absorción del principio activo, obteniendo así la longitud de onda donde se produce la máxima absorción. En el caso del 5-fluorouracilo la longitud de onda de máxima absorción es 267 nm (Figura 31) y en la doxepina es 293 nm (Figura 32).
- Para obtener las rectas de calibrado de los principios activos.
- Para determinar la absorbancia de las muestras obtenidas en los ensayos de uniformidad de contenido, estudio de cesión y disolución de los parches transdérmicos y mucoadhesivos así como las medidas de las muestras del coeficiente de partición de los principios activos.

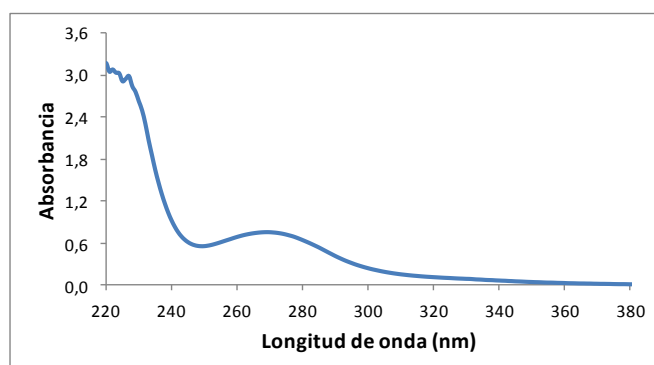


Figura 31: Espectro donde se observa la longitud de onda de máxima absorción del 5-fluorouracilo.

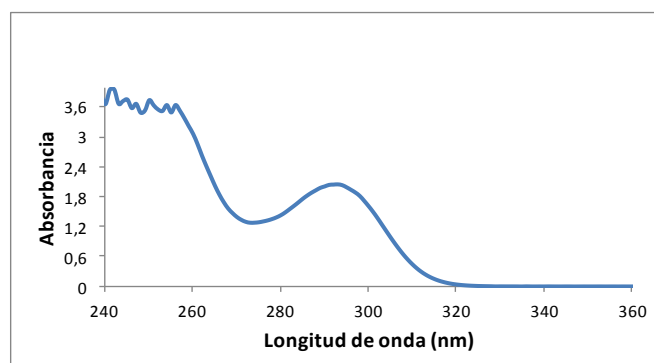


Figura 32: Espectro donde se observa la longitud de onda de máxima absorción de la doxepina.

Capítulo IV

Resultados y discusión

Con la validación del método analítico se pretende demostrar, de forma documentada, que dicho método es fiable dentro de unos intervalos definidos. Los criterios considerados son: linealidad, precisión y exactitud (Caraballo y col., 1998). El método utilizado en este trabajo para medir y cuantificar la cantidad de fármaco presente en las muestras es la espectrofotometría. Por tanto, hemos procedido a su validación a la longitud de onda utilizada, 267 y 293 nm, para el 5-fluorouracilo y doxepina respectivamente.

Linealidad

Se puede definir como la proporcionalidad entre la concentración de analito y la respuesta en el intervalo de concentraciones de producto utilizadas para las cuales el método es satisfactorio. A la hora de realizar los ajustes lineales, hemos recurrido al método de los mínimos cuadrados, de acuerdo con el cual obtenemos rectas de la forma: $y = a + bx$.

Exactitud

Es el error sistemático e indica la capacidad del método analítico para dar resultados lo más próximos posible al valor real. Se calcula a partir del error relativo y del coeficiente de variación para cada una de las concentraciones de las rectas. Se acepta un error relativo de un orden de magnitud menor y un coeficiente de variación entre 5-10 %.

Precisión

Es la medida del grado de reproducibilidad de un método analítico o, dicho de otro modo, el grado de dispersión de los datos de los distintos replicados. Por consiguiente, se puede considerar como el error aleatorio y se determina a partir del coeficiente de variación de cada una de las concentraciones de las rectas de calibrado, aceptándose entre un 5-10 %.

IV.1.1. VALIDACIÓN DEL 5-FLUOROURACILO

Linealidad

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos (reflejados en las Tablas 1 y 3), podemos decir que el resultado del estudio de linealidad para la primera recta de

calibrado, desde 6,72 µg/ml hasta 28 µg/ml, es $y = (0,15890 \pm 0,03120) + (0,05580 \pm 0,00242) x$, $r = 0,99985 \pm 0,00028$ y según los resultados obtenidos para las concentraciones comprendidas entre 1,25 µg/ml y 10 µg/ml (reflejados en las Tablas 2 y 4) podemos decir que el resultado del estudio de linealidad en este caso es $y = (0,00368 \pm 0,00269) + (0,05314 \pm 0,00059) x$, $r = 0,99998 \pm 0,00001$. En consecuencia, podemos considerarlo lineal en ambos rangos de concentraciones.

	R 1	R 2	R 3	R 4	R 5	R 6
a	-0,0157	-0,0403	-0,0065	-0,0015	-0,0839	-0,0110
b	0,0546	0,0547	0,0546	0,0547	0,0607	0,0558
r	1	0,9999	1	1	0,9993	1

Tabla 1: Valores de la ordenada en el origen (a), la pendiente (b) y el coeficiente de correlación lineal (r) para seis rectas de calibrado de 5-fluorouracilo en un rango de concentraciones comprendido entre 6,72 µg/ml y 28 µg/ml.

	R1	R2	R3	R4	R5
a	0,0017	-0,0037	-0,0043	-0,0050	-0,0037
b	0,0522	0,0529	0,0537	0,0534	0,0535
r	1	1	1	1	1

Tabla 2: Valores de la ordenada en el origen (a), la pendiente (b) y el coeficiente de correlación lineal (r) para cinco rectas de calibrado de 5-fluorouracilo en un rango de concentraciones comprendido entre 1,25 µg/ml y 10 µg/ml.

	Media	D.E.
a	0,15890	0,03120
b	0,05580	0,00242
r	0,99985	0,00028

Tabla 3: Media y desviación estándar de la ordenada en el origen (a), la pendiente (b) y el coeficiente de correlación lineal (r) para las seis rectas de calibrado de concentraciones comprendidas entre 6,72 µg/ml y 28 µg/ml.

Capítulo IV

Resultados y discusión

	Media	D.E.
a	0,00368	0,00269
b	0,05314	0,00059
r	0,99998	0,00001

Tabla 4: Media y desviación estándar de la ordenada en el origen (A), la pendiente (B) y el coeficiente de correlación lineal (r) para las cinco rectas de calibrado de concentraciones comprendidas entre 1,25 µg/ml y 10 µg/ml.

Exactitud

El error relativo es menor que las concentraciones experimentales en, al menos, un orden de magnitud y el coeficiente de variación no supera en ningún caso el 10 %. Por tanto, este método es exacto para el principio activo ensayado.

C.Teóricas (µg/ml)	R1	R2	R3	R4	R5	R6
6,72	6,701	6,864	6,691	6,716	7,033	6,745
9,6	9,616	9,570	9,546	9,567	9,570	9,598
13,72	13,758	13,538	13,793	13,770	13,541	13,723
19,6	19,549	19,610	19,668	19,600	19,176	19,535
28	28,016	28,058	27,942	27,988	28,320	28,038

Tabla 5: Concentraciones teóricas frente a experimentales de las seis rectas de calibrado de concentraciones comprendidas entre 6,72 µg/ml y 28 µg/ml para el 5-fluorouracilo.

C.Teóricas (µg/ml)	R1	R2	R3	R4	R5
1,25	1,231	1,240	1,254	1,236	1,209
2,5	2,533	2,487	2,484	2,491	2,535
5	4,984	5,037	5,018	5,039	5,019
10	10,002	9,986	9,984	9,985	9,987

Tabla 6: Concentraciones teóricas frente a experimentales de las cinco rectas de calibrado de concentraciones comprendidas entre 1,25 µg/ml y 10 µg/ml para el 5-fluorouracilo.

C.Teóricas (µg/ml)	Error Relativo	C.V. (%)
6,72	1,050	1,973
9,6	0,232	0,258
13,72	0,242	0,850
19,6	0,396	0,905
28	0,215	0,475

Tabla 7: Concentraciones teóricas frente al error relativo y el coeficiente de variación de las concentraciones experimentales de las seis rectas de calibrado para el 5-fluorouracilo en el rango de concentraciones comprendido entre 6,72 µg/ml y 28 µg/ml.

C.Teóricas (µg/ml)	Error Relativo	C.V. (%)
1,25	1,301	1,317
2,5	0,231	1,031
5	0,389	0,436
10	0,092	0,073

Tabla 8: Concentraciones teóricas frente al error relativo y el coeficiente de variación de las concentraciones experimentales de las cinco rectas de calibrado para el 5-fluorouracilo en el rango de concentraciones comprendido entre 1,25 µg/ml y 10 µg/ml.

Precisión

El coeficiente de variación de las absorbancias de las rectas de calibrado para todas las concentraciones de principio activo no es, en ningún caso, mayor del 10 %, por tanto, podemos decir que este método es preciso.

C.Teóricas (µg/ml)	R1	R2	R3	R4	R5	R6
6,72	0,350	0,335	0,359	0,366	0,343	0,365
9,6	0,509	0,483	0,515	0,522	0,497	0,524
13,72	0,735	0,700	0,747	0,752	0,738	0,754
19,6	1,051	1,032	1,068	1,071	1,080	1,078
28	1,513	1,494	1,520	1,530	1,635	1,552

Tabla 9: Concentraciones teóricas frente a las absorbancias de las seis rectas de calibrado para el 5-fluorouracilo en el rango de concentraciones comprendido entre 6,72 µg/ml y 28 µg/ml.

Capítulo IV

Resultados y discusión

C.Teóricas (µg/ml)	R1	R2	R3	R4	R6
1,25	0,066	0,062	0,063	0,061	0,061
2,5	0,134	0,128	0,129	0,128	0,132
5	0,262	0,263	0,265	0,264	0,265
10	0,524	0,525	0,532	0,528	0,531

Tabla 10: Concentraciones teóricas frente a las absorbancias de las cinco rectas de calibrado para el 5-fluorouracilo en el rango de concentraciones comprendido entre 1,25 µg/ml y 10 µg/m.

C.Teóricas (µg/ml)	D.E.	Media	C.V. (%)
6,72	0,013	0,353	3,545
9,6	0,016	0,508	3,108
13,72	0,020	0,737	2,702
19,6	0,018	1,063	1,738
28	0,050	1,540	3,248

Tabla 11: Concentraciones teóricas frente a la media, desviación estándar y coeficiente de variación de las absorbancias de las seis rectas de calibrado con 5-fluorouracilo en el intervalo de concentraciones comprendido entre 6,72 µg/ml y 28 µg/ml.

C.Teóricas (µg/ml)	D.E.	Media	C.V. (%)
1,25	0,002	0,063	3,314
2,5	0,003	0,130	2,061
5	0,001	0,264	0,494
10	0,004	0,528	0,67

Tabla 12: Concentraciones teóricas frente a la media, desviación estándar y coeficiente de variación de las absorbancias de las cinco rectas de calibrado con 5-fluorouracilo en el intervalo de concentraciones comprendido entre 1,25 µg/ml y 10 µg/ml.

En definitiva, el método analítico utilizado es lineal, preciso y exacto en el rango de concentraciones estudiadas para el 5-fluorouracilo.

IV.1.2. VALIDACIÓN DEL CLORHIDRATO DE DOXEPINA

Linealidad

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos (reflejados en la Tabla 13) podemos decir que el resultado del estudio de linealidad es $y = (0,00939 \pm 0,00543) + (0,01112 \pm 0,00019) x$, $r = (0,99909 \pm 0,00117)$. En consecuencia, podemos considerarlo lineal.

	R 1	R 2	R 3	R 4	R 5	R 6
a	0,0064	0,0208	0,0072	0,0103	0,0069	0,0102
b	0,0111	0,0107	0,0112	0,0112	0,0112	0,0112
r	0,9996	0,9967	0,9996	0,9996	0,9996	0,9994

Tabla 13: Valores de la ordenada en el origen (a), la pendiente (b) y el coeficiente de correlación lineal (r) para las seis rectas de calibrado de la doxepina.

Exactitud

C.Teóricas (µg/ml)	R1	R2	R3	R4	R5	R6
133,3	131,639	127,647	131,287	131,462	131,392	130,863
100	102,379	106,888	102,367	102,243	102,048	102,811
50	49,961	51,778	50,685	50,396	51,208	51,084
25	24,290	25,060	25,335	25,541	25,075	25,086
12,5	12,981	11,469	12,125	11,822	11,874	12,043
6,25	5,800	4,208	5,252	5,586	5,452	5,164

Tabla 14: Concentraciones teóricas frente a las concentraciones experimentales de las seis rectas de calibrado para la doxepina.

C.Teóricas (µg/ml)	Error Relativo	C.V. (%)
133,3	1,945	1,1669413
100	3,109	1,8054797
50	1,697	1,2647969
25	0,246	1,69341
12,5	3,651	4,2213342
6,25	16,529	10,671941

Tabla 15: Concentraciones teóricas frente al error relativo y el coeficiente de variación de las concentraciones experimentales de las seis rectas de calibrado de la doxepina.

Capítulo IV

Resultados y discusión

El error relativo, como se muestra en la Tabla 15, es menor que las concentraciones experimentales en, al menos, un orden de magnitud y el coeficiente de variación sólo supera en un caso el 10 %. Por tanto, este método es exacto.

Precisión

El coeficiente de variación (reflejado en la Tabla 17) de las absorbancias de las rectas de calibrado para todas las concentraciones, no es en ningún caso, mayor del 10 %, por tanto, podemos decir que este método es preciso.

C.Teóricas (µg/ml)	R1	R2	R3	R4	R5	R6
133,3	1,473	1,392	1,478	1,486	1,48	1,475
100	1,147	1,169	1,154	1,158	1,151	1,161
50	0,563	0,577	0,575	0,576	0,581	0,582
25	0,277	0,29	0,291	0,297	0,288	0,291
12,5	0,151	0,144	0,143	0,143	0,14	0,145
6,25	0,071	0,066	0,066	0,073	0,068	0,068

Tabla 16: Concentraciones teóricas frente a las absorbancias de las seis rectas de calibrado de la doxepina.

C.Teóricas (µg/ml)	D.E.	Media	C.V. (%)
133,3	0,036	1,4636306	2,4294656
100	0,008	1,1566447	0,6756194
50	0,007	0,5756329	1,181649
25	0,007	0,2889363	2,285289
12,5	0,004	0,144295	2,5431899
6,25	0,003	0,0686195	4,0874039

Tabla 17: Concentraciones teóricas frente a la media, desviación estándar y coeficiente de variación de las absorbancias de las seis rectas de calibrado con doxepina.

En conclusión, se trata de un método lineal, preciso y exacto en el rango de concentraciones estudiadas para la doxepina.

IV.2. ESTUDIO DEL COEFICIENTE DE PARTICIÓN Y COEFICIENTE DE DISTRIBUCIÓN

Las variaciones del coeficiente de distribución (D) y partición (P) del 5-fluorouracilo y de la doxepina dependen de su valor de pKa y de su comportamiento como ácido o base en el medio acuoso utilizado. En el caso que nos ocupa, ambos principios activos se comportan como una base y, por tanto, la ecuación utilizada para el cálculo de este coeficiente fue la siguiente (Earll, 1999):

$$\log D = \log P - \log (1 + 10^{(\text{pH}-\text{pKa})})$$

El coeficiente de partición fue determinado tras 5 replicados usando n-octanol como disolvente orgánico saturado de fase acuosa y como fase acuosa tampón fosfato saturada de la fase octanólica, tampón pH 5,5 para el 5-fluorouracilo y pH 6,8 para el clorhidrato de doxepina, ya que estas son las condiciones más representativas del equilibrio entre la solución donadora y el estrato córneo (Takahashi y col., 2001; Sutariya y col., 2005; Melero y col., 2008).

IV.2.1. SOLUBILIDAD Y COEFICIENTE DE PARTICIÓN DEL 5-FLUOROURACILO

El valor de pKa del 5-fluorouracilo es de 8 y el pH del medio acuoso de trabajo ha sido de 5,5, utilizando estos valores se obtiene el valor del logaritmo decimal del coeficiente de distribución (log D).

$$\log D = \log P - \log (1 + 10^{(5.5-8)}); \log D = \log P - \log (1 + 0,00316);$$

$$\log D = \log P - \log 1.00316 = \log P - 0,00137.$$

Como se puede observar en el caso del citostático a pH = 5,5, el valor de log D para este fármaco equivale al log P, es decir, el valor del coeficiente de distribución del 5-fluorouracilo equivale al valor del coeficiente de partición.

En base a este valor, los resultados individuales obtenidos en la determinación experimental del coeficiente de reparto expresado en valor absoluto y como logaritmo decimal se recogen en la Tabla 18.

Capítulo IV

Resultados y discusión

Replicados	P	log P
1	0,26	-0,58
2	0,27	-0,57
3	0,27	-0,58
4	0,27	-0,57
5	0,27	-0,57
	Media	-0,57
	D. E.	0,005

Tabla 18: Valores de coeficiente de partición de 5-fluorouracilo (octanol: tampón pH 5,5).

El valor del coeficiente de partición (log P) del 5-fluorouracilo resultó ser $-0,57 \pm 0,005$. De acuerdo con la bibliografía consultada (Hadgraft y Wolff, 1993; Beetge y col., 2000; Yener y col., 2010), este valor podría ser una ventaja ya que la velocidad de absorción de los fármacos se ve incrementada para valores de log P por debajo de 2,5.

La concentración a saturación del 5-fluorouracilo fue determinada en agua y en tampón fosfato pH=5,5. Para ello un exceso de 5-fluorouracilo fue añadido a volúmenes conocidos de los sistemas solventes. Las muestras se sonicaron durante unos minutos y, posteriormente, fueron introducidas en un baño a temperatura ambiente durante 24 horas. Transcurrido este tiempo, las disoluciones fueron filtradas y diluidas apropiadamente, siendo determinada espectrofotométricamente la concentración de 5-fluorouracilo en el filtrado (Thomas y Panchagnula., 2003). Obteniéndose una concentración a saturación del 5-fluorouracilo en el tampón fosfato pH=5,5 de 0,711 mg/ml, mientras que en el agua fue superior, 12,4 mg/ml, valor que coincide con lo recogido en bibliografía (Rudy y Senkowski, 1973).

IV.2.2. COEFICIENTE DE PARTICIÓN DE LA DOXEPINA

El valor de pKa de la doxepina es de 9 y el pH del medio acuoso de trabajo ha sido de $6,8 \pm 0,1$, utilizando estos valores se obtiene el valor del logaritmo decimal del coeficiente de distribución (log D).

$$\log D = \log P - \log (1 + 10^{(6,8-9)}); \log D = \log P - \log (1 + 0,0063096);$$

$$\log D = \log P - \log 1,0063096 = \log P - 0,0027316$$

Como se puede observar en el caso del clorhidrato de doxepina a pH = 6,8, el valor de log D para este fármaco equivale al log P, es decir, el valor del coeficiente de distribución de la doxepina equivale al valor del coeficiente de partición. En los estudios de permeación transbucal el coeficiente de reparto del fármaco entre el vehículo que lo contiene y los lípidos de la mucosa es uno de los factores que modulan el paso de fármaco a través de la mucosa bucal. Los resultados publicados en los últimos años ponen de manifiesto al octanol como el vehículo más representativo de la estructura lipídica (Melero y col., 2008).

En base a este valor, los resultados individuales obtenidos en la determinación experimental del coeficiente de reparto expresado en valor absoluto y como logaritmo decimal se recogen en la Tabla 19.

Replicados	P	log P
1	14,1	1,15
2	13,6	1,13
3	13,2	1,12
4	12,9	1,11
5	12,1	1,08
	Media	1,12
	D. E.	0,02

Tabla 19: Valores de coeficiente de reparto del clorhidrato de doxepina (octanol: tampón pH 6,8).

El valor del coeficiente de reparto de la doxepina resultó ser $1,12 \pm 0,02$. Aunque al límite, este valor se sitúa dentro del margen adecuado para fármacos con potencial para atravesar la fase lipídica de la membrana bucal (Dearden y Bresnen, 1988; Taylor, 1990; Earll, 1999; Asbill y col., 2000; Yener y col., 2010). Al igual que en el caso anterior, el coeficiente de permeación obtenido se encuentra por debajo de 2,5, lo que resulta adecuado para la administración propuesta evitando, además, el acúmulo de fármaco en el epitelio oral y permitiendo su paso hacia capas más profundas.

Capítulo IV

Resultados y discusión

IV.3. DISEÑO DE LAS FORMULACIONES

IV.3.1. DISEÑO Y ELABORACIÓN DE PARCHES TRANSDÉRMICOS

En el presente trabajo, se han elaborado parches matriciales, esto es, un sistema formado por una única lámina constituida por un polímero que actúa como reservorio del principio activo, además de proporcionarle la bioadhesividad necesaria para su fijación a la piel. Por lo tanto, el componente clave, en cualquier formulación de este tipo, es el material polimérico que debe poseer buenas propiedades filmógenas y bioadhesivas, no producir irritación en el lugar de aplicación y ser estable e inerte respecto al principio activo utilizado. Asimismo, y como cualquier otra forma de dosificación, para la puesta a punto de los sistemas terapéuticos este trabajo incluye el estudio de factores como la velocidad de liberación, pH, conveniencia de uso, seguridad, compatibilidad entre los componentes, etc.

Teniendo en cuenta todas y cada una de las consideraciones expuestas anteriormente, procedimos al diseño y elaboración de las fórmulas que han sido objeto de estudio. Los métodos utilizados y las formulaciones propuestas se describen a continuación.

Formulación transdérmica 1 (FT 1)

Para la elaboración de este tipo de sistemas y como componente principal de la formulación se utilizó el Eudragit[®] E100. La selección de este polímero se llevó a cabo en base a los buenos resultados obtenidos en trabajos realizados por otros autores (Padula y col., 2003) y sus propiedades bioadhesivas.

Este polímero necesita un pH de $2,5 \pm 0,1$ para su adecuada dispersión en agua, lo que se consigue mediante la adición de ácido láurico y ácido adípico. A la mezcla resultante se la conoce como Plastoid[®] E35H (Tabla 20). Seguidamente, se detalla el método de preparación seguido:

- Se dispersa el polímero bioadhesivo, Eudragit[®]E100 al 15,9 % (m/m), en una solución de ácido láurico 9,2 % (m/m) y ácido adípico 1,8 % (m/m) a $80 \text{ °C} \pm 0,1 \text{ °C}$. La mezcla se agitó a 450 rpm durante 45 minutos, tiempo suficiente para obtener una dispersión clara.

- La solución se enfrió hasta 60 °C y, posteriormente, se añadió, como humectante, glicerol al 1 % (m/m).
- Finalmente, se enfrió hasta temperatura ambiente bajo agitación continua.

Eudragit E100	15,9%
Ácido Láurico	9,2%
Ácido Adípico	1,8%
Glicerol	1%
Agua destilada	72,1%

Tabla 20: Composición del Plastoid® E35H.

Una vez preparado el material bioadhesivo, se procedió a la elaboración de FT 1 propiamente dicho. Para ello, se dispersó alcohol polivinílico (PVA) en el agua de la fórmula, se le adicionó el Plastoid® E35H (27 % m/m) y glicerol al 1 % (m/m), como plastificante. Esta operación se llevó a cabo bajo agitación continua y dicha agitación se mantuvo durante 24 horas, para lo que utilizamos un agitador magnético. La dispersión formada se vertió en el interior de un extensiómetro y se procedió a la laminación del parche sobre papel siliconado colocado, previamente, sobre una superficie lisa de modo que se pueda formar la película del parche (Figura 33). Con la finalidad de potenciar la resistencia y manejabilidad del parche, elaboramos películas de un espesor mayor a las anteriores, para lo que se procedió a una segunda laminación tras la desecación de la primera transcurridas 24 horas.

Una vez comprobada que la película resultante reunía las propiedades que nos planteamos en un principio, se procedió a la elaboración de parches incorporando el fármaco a la fórmula propuesta (Tabla 21). El 5-fluorouracilo se adicionó al agua de la formulación en una concentración del 0,7 %, bajo agitación magnética y protegido de la luz, dado su carácter fotosensible. Una vez disuelto, se añadieron progresivamente el resto de componentes. Esta concentración se seleccionó considerando la concentración a saturación del principio activo en el sistema terapéutico propuesto.

Capítulo IV

Resultados y discusión

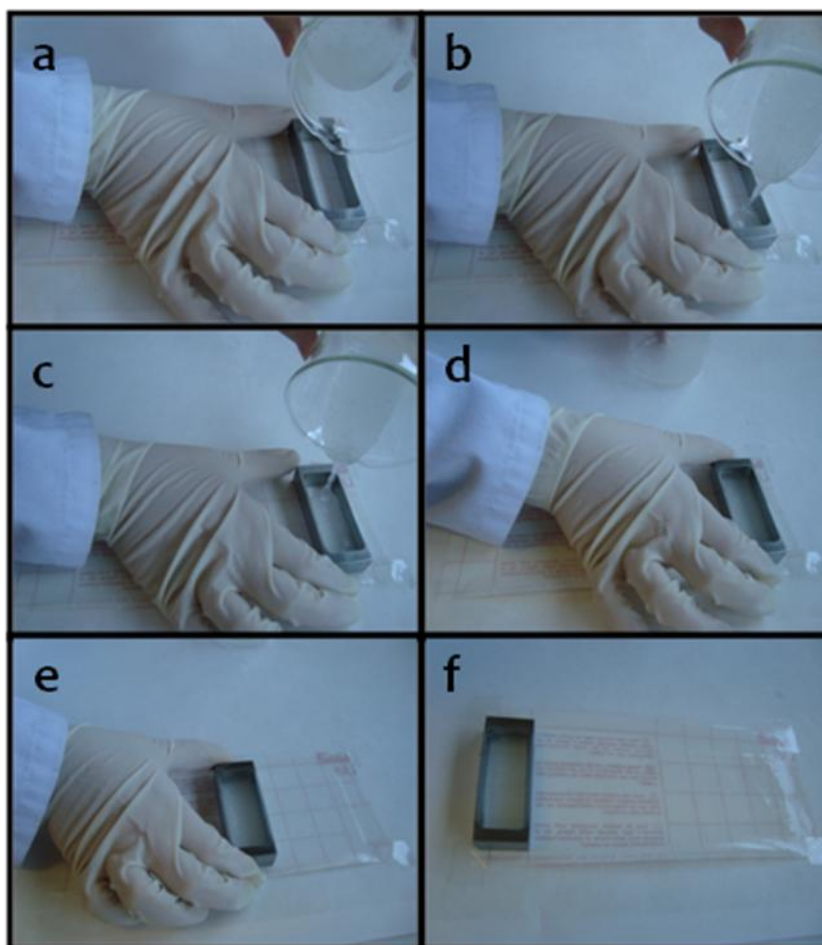


Figura 33: Proceso de laminación del parche: a-c vertido de la dispersión en el extensiómetro y d-f laminado de la película.

Finalmente, tras el proceso de síntesis, la desecación es un paso básico en la técnica de elaboración de los sistemas de administración transdérmica. Este proceso se lleva a cabo a temperatura ambiente durante 24 horas y se basa en que la pérdida de humedad conduce a la obtención de películas fácilmente manipulables, como se muestra en la Figura 34.

Esta película no es adhesiva *per se*, sino que es necesario aplicarla sobre la piel previamente humedecida para que la fijación de la misma sea óptima y duradera, como se comprueba en los ensayos de bioadhesión *in vivo* descritos más adelante.

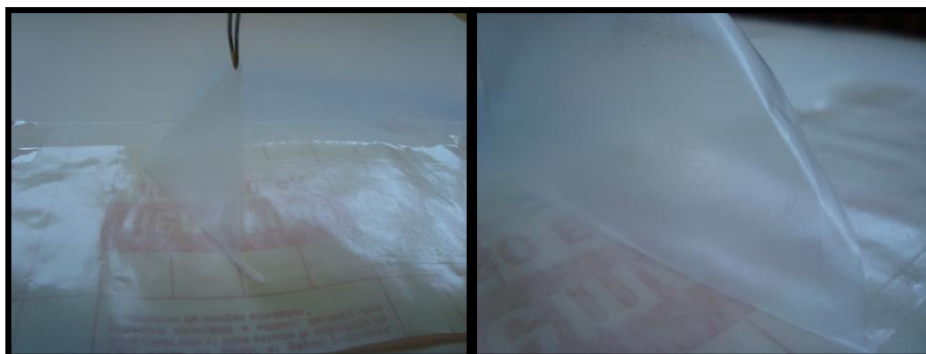


Figura 34: Parche transcurridas 24 horas desde la laminación.

Formulación transdérmica FT 1 con promotor (FTP 1)

En la elaboración de la formulación FT 1 con promotor (FTP 1) se sigue la misma metodología descrita anteriormente. La composición de estos sistemas se muestra en la Tabla 21, la diferencia con el anterior es la incorporación de un promotor al 5 %, en nuestro caso, limoneno. Este componente se adiciona al agua de la fórmula siendo el responsable de que la preparación resultante presente aspecto blanquecino a diferencia de FT 1 (Figura 35). Sin embargo, tras el laminado y secado el sistema resultante es similar al de la formulación sin promotor, como se observa en la Figura 34.



Figura 35: Resultado de la formulación FTP 1.

Formulación transdérmica 2 (FT 2)

Para la elaboración de estos sistemas el polímero se dispersó en agua (Sawayanaga y col., 1982). No obstante, para la completa dispersión de este polímero es necesario un pH ligeramente ácido ($\text{pH } 2,7 \pm 0,1$), para lo que se utiliza una solución de ácido acético (Rinaudo, 2006). De este modo, las cadenas de quitosán presentan una

Capítulo IV

Resultados y discusión

elevada densidad de carga positiva debido a que el grupo amino tiene un valor de pKa alrededor de 6,5. Por tanto, el chitosan es un bioadhesivo que puede ligarse a través de su carga positiva a las superficies cargadas negativamente tales como las membranas mucosas (Sudhakar y col., 2006) o el estrato córneo. Tras obtener una mezcla homogénea se adicionó el glicerol y la solución de polivinilpirrolidona. La operación tuvo lugar bajo agitación mecánica a 200-300 rpm, debido a la cual queda interpuesta una gran cantidad de aire. Sin embargo, este se elimina del gel fácilmente, dejando la dispersión en reposo 24 horas a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, se extiende la dispersión en placas (5g/ placa) y se mantienen 24 horas a 4 °C y, por último, otras 24 horas a temperatura ambiente.

La incorporación del 5-fluorouracilo se realiza en la solución de ácido acético inicial. Una vez disuelto se añaden el resto de componentes del sistema. Como se observa en la Figura 36 tras el secado se obtienen parches uniformes, transparentes y libres de burbujas.



Figura 36: Placas de FT 2 tras el laminado y secado de los parches.

Formulación transdérmica FT 2 con promotor (FTP 2)

Al igual que los parches elaborados con Plastoid[®] E35H, para la elaboración de estos sistemas se sigue la misma metodología descrita en los parches de FT 2. Como muestra la Figura 37 los parches resultantes presentan un aspecto blanquecino debido al promotor, no se obtienen sistemas transparentes como en los parches descritos anteriormente.



Figura 37: Parches de quitosán con promotor.

	FT 1	FTP 1	FT 2	FTP 2
Plastoid	27% (m/m)	27% (m/m)	-	-
PVA	12,4% (m/m)	12,4% (m/m)	-	-
Chitosan	-	-	2% (m/v)	2% (m/v)
PVP	-	-	5% (m/v)	5% (m/v)
Glicerol	1% (m/m)	1% (m/m)	5% (m/m)	5% (m/m)
Medio de disolución	Agua destilada	Agua destilada	Solución acuosa de ácido acético 1,5% (v/v)	Solución acuosa de ácido acético 1,5% (v/v)
Principio activo	5-fluorouracilo 0,7%	5-fluorouracilo 0,7%	5-fluorouracilo 0,7%	5-fluorouracilo 0,7%
Limoneno	-	5%	-	5%

Tabla 21: Composición de los parches transdérmicos propuestos.

La Tabla 21 muestra los componentes utilizados en la elaboración de los diferentes sistemas transdérmicos propuestos y descritos anteriormente. En todos los casos se incorpora la misma cantidad de principio 0,7% (m/m).

IV.3.2. DISEÑO Y ELABORACIÓN DE PARCHES BUCOADHESIVOS

De acuerdo con el objetivo fundamental del presente trabajo, nos planteamos el diseño de tres sistemas bucoadhesivos para el tratamiento del dolor causado por la mucositis oral, un efecto adverso muy común como consecuencia de las terapias

Capítulo IV

Resultados y discusión

oncológicas. La diferencia fundamental entre ellos estriba en el polímero seleccionado como base de la formulación. Concretamente, hemos seleccionado tres polímeros ampliamente utilizados en la elaboración de geles de adecuada bioadhesividad y los hemos utilizado en la elaboración de sistemas terapéuticos mucoadhesivos para su aplicación en la cavidad oral. Uno de los principales inconvenientes de este tipo de formas farmacéuticas es su elevado coste en comparación con otras formulaciones de liberación controlada. Además del proceso tecnológico, una de las razones que más encarece estos sistemas es la utilización de polímeros sintéticos relativamente caros. Por este motivo, nos planteamos elaborar las distintas formulaciones a partir de materiales poliméricos naturales y semisintéticos de uso común en tecnología farmacéutica (Kotiyani y Vavia, 2002). Este es el caso del quitosán, la carboximetilcelulosa sódica y el hidroxipropilmetilcelulosa. Por tanto, para la elaboración de estos sistemas hemos utilizado polímeros iónicos como la carboximetilcelulosa sódica y quitosán (Andrews y col., 2009) y un polímero no iónico como el hidroxipropilmetilcelulosa. En cuanto a la tecnología y al igual que en los sistemas transdérmicos, se trata, en todos los casos, de un sistema matricial en una sola lámina elaborada a partir de un hidrogel, donde el material polimérico, además de constituir el reservorio del fármaco, también es responsable de la fijación del sistema a la mucosa oral. A continuación se detalla el método utilizado en la elaboración de cada uno de los sistemas propuestos así como los componentes utilizados en la elaboración de los mismos (Tabla 22).

Formulación bucoadhesiva (B 1)

Para la elaboración de los parches con carboximetilcelulosa sódica (B 1), se dispersó el polímero en 2/3 del agua de la fórmula, para lo que es necesario calentar a 60 °C durante 8 minutos (Tsutsumi y col., 1994). Una vez obtenida una dispersión homogénea se deja en reposo hasta alcanzar la temperatura ambiente.

Posteriormente, se adicionó el glicerol al 5 % (m/m) y la cantidad necesaria de una solución de polivinilpirrolidona bajo agitación continua. De este modo se obtiene un gel homogéneo, transparente y de viscosidad adecuada que se deja en reposo durante 5 horas a temperatura ambiente. Por último, llevamos a cabo el proceso de laminado mediante la extensión de 5 g de gel por placa (de 8,5 cm de diámetro), que se desecaron en estufa a 37 °C durante 3 horas (Figura 38).

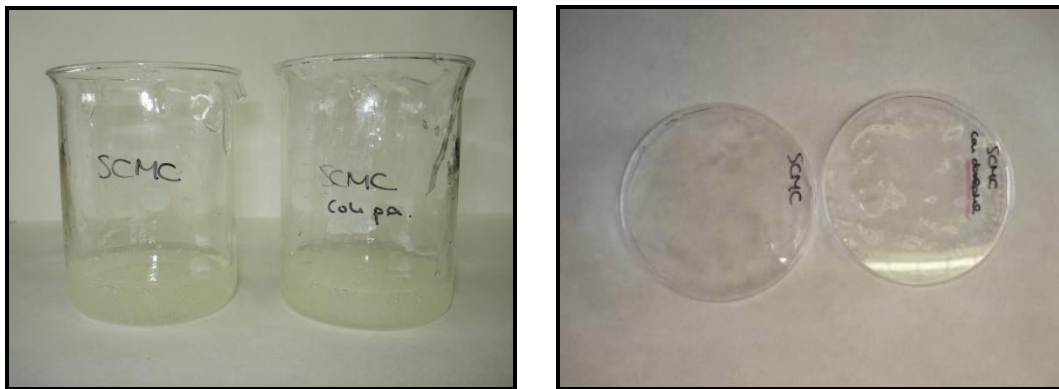


Figura 38: Resultado de la formulación B 1 y placas tras el laminado del gel.

Formulación bucoadhesiva (B 2)

Los parches bucoadhesivos de hidroxipropilmetilcelulosa (B 2) se elaboran a partir de una dispersión del polímero en las 2/3 partes del agua de la fórmula bajo agitación mecánica a 200 rpm (Kumar y Himmelstein, 1995). A continuación, se adiciona el glicerol y una solución de polivinilpirrolidona. La mezcla resultante se mantuvo bajo una agitación suave (200-300 rpm) durante 2 horas. De este modo, se obtuvo una dispersión homogénea.

Para la laminación de los parches se procedió como se describe para la formulación anterior, extendiendo 6 g de dispersión por placa. A continuación fue necesaria una desecación a 37 °C durante 24 horas. El resultado se muestra en la Figura 39, parches uniformes y homogéneos.



Figura 39: Resultado de la formulación B 2 y placas tras el laminado del gel.

Capítulo IV

Resultados y discusión

Formulación bucoadhesiva (B 3)

La formulación utilizada para los sistemas bucoadhesivos, B 3, coincide con la fórmula propuesta para los sistemas transdérmicos FT 2. Por tanto, el tercer sistema propuesto se sintetizó a partir de quitosán y de modo similar a los anteriores. A diferencia del sistema transdérmico FT 2, el principio activo utilizado en este caso fue el clorhidrato de doxepina. No obstante, el resultado tras la laminación y desecación, fue igualmente láminas transparentes y homogéneas.



Figura 40: Resultado de la formulación B 3 y placas tras el laminado del gel.

FORMULACIÓN	B 1	B 2	B 3
Polímero	SCMC 4% (p/v)	HPMC 3% (p/v)	Chitosan 2% (p/v)
Plastificante 1	PVP 5% (p/v)	PVP 5% (p/v)	PVP 5% (p/v)
Plastificante 2	Glicerol 5%	Glicerol 5%	Glicerol 5%
Medio de disolución	Agua destilada	Agua destilada	Solución acuosa de ácido acético 1,5% (v/v)
Principio activo	Clorhidrato de doxepina 0,05%	Clorhidrato de doxepina 0,05%	Clorhidrato de doxepina 0,05%

Tabla 22: Composición de los parches bucoadhesivos propuestos.

La finalidad de estos parches bucoadhesivos es vehicular clorhidrato de doxepina como fármaco destinado a conseguir un efecto analgésico localizado en el lugar de aplicación. Por ello, es fundamental la adecuada inclusión del mismo en las fórmulas descritas anteriormente (Tabla 22).

IV.3.3. ELABORACIÓN DE PREPARACIONES SEMISÓLIDAS: POMADA Y ORABASE

Con el fin de comparar los resultados de la cesión y permeación del principio activo de estos sistemas terapéuticos transdérmicos y transbucuales con otras formas farmacéuticas semisólidas de aplicación tópica. En concreto, hemos elaborado dos preparaciones: pomada de 5-fluorouracilo y orabase con clorhidrato de doxepina, ambas son comercializadas y utilizadas actualmente en la piel y mucosa bucal, respectivamente.

IV.3.3.1. POMADA 5-FLUOROURACILO

Para la elaboración de esta pomada se pesa el principio activo, hemos elaborado esta preparación a dos concentraciones diferentes, al 5 % y a la concentración utilizada en la preparación de los parches, 0,7 %. Una vez pesado el principio activo se pulveriza finamente, se añade unas gotas de vaselina líquida y, por último, se procede a la incorporación de la vaselina filante homogeneizando con la ayuda del pistilo.

IV.3.3.2. ORABASE CON DOXEPINA

El orabase es un excipiente bioadhesivo de administración en la cavidad oral que se caracteriza por ser una masa untuosa, incolora e inodora sin sabor especial y soluble en agua. Por tanto, es un vehículo adhesivo protector, hidrófobo, anhidro, especialmente adaptado para la aplicación de principios activos sobre la mucosa bucal, a la cual se adhiere por periodos que varían entre 15 minutos y 2 horas, duración que depende del grado de movilidad de los tejidos orales y de la acción salivar. Sus propiedades físicas confieren a este excipiente ciertas ventajas como incremento del tiempo de duración de contacto del fármaco por permanecer la concentración adecuada en el lugar exacto y gran actividad protectora. Por ello, es usado para retener o aplicar tópicamente los medicamentos en la mucosa bucal e incluso puede usarse sin ningún principio activo buscando únicamente una acción protectora.

Para su elaboración se pulveriza la gelatina, se mezcla íntimamente con la pectina y la carboximetilcelulosa sódica. En un mortero se añade sobre el polvo el plastibase poco a poco hasta formar una pasta. En este caso hemos utilizado el

Capítulo IV

Resultados y discusión

plastibase elaborado, pero podemos prepararlo utilizando polietileno (5 %) y parafina líquida (95 %). Para elaborar el orabase con doxepina, se mezcla en el mortero el principio activo con un poco de vaselina u otra grasa líquida y se añade posteriormente el orabase previamente elaborado. Hemos utilizado esta preparación a dos concentraciones diferentes de principio activo, al 5 % y a la concentración utilizada en la elaboración de los parches bucoadhesivos, 0,05 %.

IV.4. CARACTERIZACIÓN DE LOS SISTEMAS TRANSDÉRMICOS Y BUCOADHESIVOS

a. Espesor de los sistemas

El espesor de los parches transdérmicos FT 1 se determinó con un calibrador digital (Murthy y Hiremath, 2002), registrándose una media de diez determinaciones (Tabla 23). La película resultante de la síntesis se caracteriza por ser transparente, homogénea y flexible, con un grosor de $47 \pm 6,8 \mu\text{m}$. Propiedades que le otorgan al sistema objeto de estudio unas características organolépticas adecuadas en virtud de su vía de administración.

Nº de muestra	Espesor (μm)
1	50
2	40
3	50
4	40
5	50
6	50
7	50
8	60
9	40
10	40

Media	D.E.
47	0,68

Tabla 23: Medidas, media y desviación estándar del espesor de la formulación FT 1.

El sistema transdérmico (FT 2), coincide con el anterior en las propiedades organolépticas de la película. En la tabla 26 aparecen recogidos los resultados obtenidos

tras medir el espesor de 3 placas realizando 6 mediciones de cada una de ellas en puntos diametralmente opuestos. El espesor es adecuado a la finalidad propuesta. Además, dicho espesor no varía para FT 1 ni FT 2 con la adición del promotor a la formulación.

Por otro lado, las películas bucoadhesivas (B1, B2, y B3) obtenidas en todos los casos fueron homogéneas, transparentes, brillantes con un espesor comprendido entre 92 y 94 μm . En las Tablas 24-26 aparecen reflejados los datos de espesor de las distintas formulaciones, obtenidos como en el caso de FT 2.

B1	Espesor (μm)						Media	DE
Placa 1	80	80	90	90	100	110	91,67	11,69
Placa 2	80	80	80	90	110	110	91,67	14,72
Placa 3	90	90	100	100	110	110	100	8,94

Total	94,44	4,81
--------------	-------	------

Tabla 24: Medidas, media y desviación estándar del espesor de los parches B 1.

B2	Espesor (μm)						Media	DE
Placa 1	80	90	90	90	100	110	93,33	10,33
Placa 2	80	80	90	90	100	110	91,67	11,69
Placa 3	80	80	90	100	100	110	93,33	12,11

Total	92,78	0,96
--------------	-------	------

Tabla 25: Medidas, media y desviación estándar del espesor de los parches B 2.

B3 y FT2	Espesor (μm)						Media	DE
Placa 1	80	80	90	90	100	100	90	8,94
Placa 2	80	90	90	90	100	100	91,67	7,53
Placa 3	90	90	90	100	100	100	95	5,48

Total	92,22	2,54
--------------	-------	------

Tabla 26: Medidas, media y desviación estándar del espesor de los parches FT 2 y B3.

En base a estos resultados, podemos observar que la media del espesor de los parches es prácticamente la misma en todos los casos ya que no existen diferencias

Capítulo IV

Resultados y discusión

estadísticamente significativas ($p < 0,005$). Además, este espesor es adecuado para su aplicación en la cavidad bucal (Perioli y col., 2004).

b. Variación del peso

La Tabla 27 muestra la media del peso de los diferentes sistemas objeto de estudio. Para ello, se han utilizado seis muestras de cada uno de los sistemas con un tamaño determinado (1 x 2cm) y de diferentes zonas de la lámina o de diferentes placas según el método de laminación de cada uno de los sistemas.

Formulación	Variación del peso (mg)	
	Media	DE
FT 1	10,25	3,39
FT 2	37,40	3,48
B 1	32,13	6,67
B 2	29,07	4,28
B 3	25,20	1,02

Tabla 27: Media y desviación estándar del peso de los parches transdérmicos y bucoadhesivos.

De acuerdo con los valores de las desviaciones estándar, podemos afirmar que existe una mínima variabilidad entre lotes y que dicha variabilidad se encuentra dentro de lo permitido al respecto.

c. Determinación del pH

La determinación del pH es una propiedad de gran interés en aquellos sistemas que estarán en contacto con mucosas o tejidos del organismo, dado que es fundamental que exista compatibilidad entre ambos. En nuestro caso hemos determinado el pH de las películas con y sin principio activo, recogiendo la media y desviación estándar que se muestran en la Tabla 28.

Como se puede observar en los parches FT 1 no existen diferencias significativas ($p < 0,05$) entre las formulaciones, siendo en ambos casos el pH muy parecido al de la piel ($\text{pH } 5,5 \pm 0,1$), por lo que no habría problemas de incompatibilidad cutánea. Los parches elaborados con quitosán (FT 2 y B 3) presentan un pH más ácido, debido probablemente al ácido acético utilizado en la elaboración de estos sistemas. Al igual que los parches de hidroxipropilmetilcelulosa (B 2), aunque en

este caso no se utiliza ácido en su elaboración. En los parches B 1 no existen diferencias significativas entre las formulaciones, siendo un pH muy similar el de la mucosa (pH 6,8). Por tanto, no existen diferencias de pH entre las formulaciones sin principio activo y con principio activo, siendo todos adecuados para la administración a la que están destinados.

Determinación del pH	Sin fármaco		Con fármaco	
	Media	DE	Media	DE
FT 1	5,03	0,0529	5,12	0,0153
FT 2	4,04	0,0265	4,25	0,0529
B 1	6,60	0,0208	6,70	0,1217
B 2	5,18	0,0651	4,68	0,0693
B 3	4,04	0,0265	4,06	0,0231

Tabla 28: Valores de pH obtenidos para las diferentes formulaciones con y sin principio activo.

d. Uniformidad de contenido

La homogeneidad en la distribución del fármaco es fundamental para garantizar la adecuada dosificación de estos sistemas. Con la finalidad de estudiar la uniformidad de contenido, se realizó el ensayo descrito en el apartado de métodos experimentales.

Las Figuras 41-45 representan los datos obtenidos a 267 nm en el caso de las formulaciones transdérmicas elaboradas con 5-fluorouracilo y 293 nm en los sistemas bucoadhesivos elaborados con doxepina clorhidrato, longitud de onda de máxima absorción en cada caso. A partir de estos valores, se determina la dosis de fármaco en cada una de las formulaciones (Tablas 29-33).

Las Tablas 29 y 30 muestran los replicados realizados para llevar a cabo el ensayo de uniformidad de contenido en los parches transdérmicos. Como se puede apreciar el método elegido para la elaboración y laminación de los parches es apropiado para la obtención de sistemas homogéneos en cuanto a la distribución de principio activo, obteniendo dosis de $0,269 \pm 0,009$ mg por gramo de sistema terapéutico transdérmico en FT 1 y $44,08 \pm 3,88$ mg por gramo de sistema terapéutico transdérmico en FT 2, cuya desviación estándar en cada caso cumple la normativa recogida en los distintos formularios (DE de ± 10 %) ya que estas representan el 3,35 % y 8,80 %, respectivamente.

Capítulo IV

Resultados y discusión

Formulación FT 1

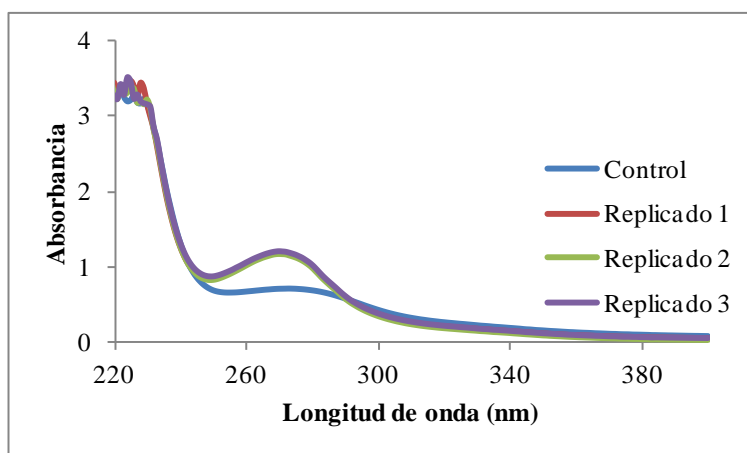


Figura 41: Absorbancias de las películas FT 1.

Replicados	Absorbancia	C ($\mu\text{g/ml}$)	Q (mg)	Q (mg)/ gramo STT
Replicado 1	0,4617	8,72	0,087	0,264
Replicado 2	0,4593	8,68	0,087	0,263
Replicado 3	0,4898	9,24	0,092	0,280

	Q (mg)	Q(mg)/ gramo STT
Media	0,089	0,269
DE	0,003	0,009

Tabla 29: Resultados de uniformidad de contenido de la formulación FT 1.

Formulación FT 2

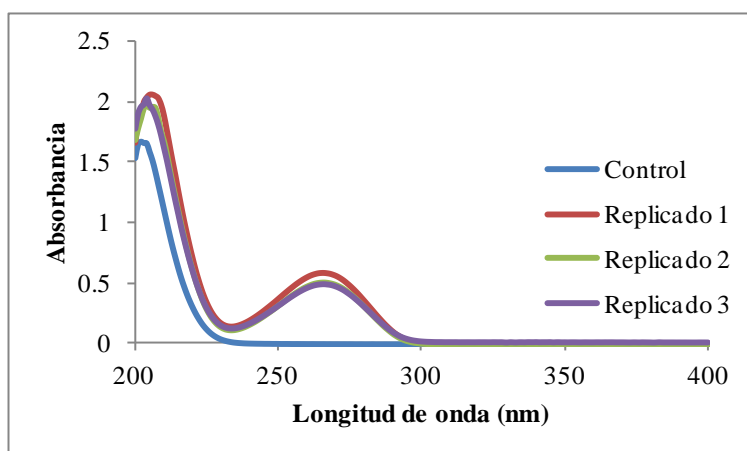


Figura 42: Absorbancias de las películas FT 2.

Replicados	Absorbancia	C (µg/ml)	Q (mg)	Q (mg)/ gramo STT
Replicado 1	0,5733	2488,37	24,88	48,19
Replicado 2	0,5060	2202,65	22,03	43,59
Replicado 3	0,4800	2092,58	20,93	40,48

	Q (mg)	Q(mg)/ gramo STT
Media	22,61	44,08
DE	2,04	3,88

Tabla 30: Resultados de uniformidad de contenido de la formulación FT 2.

Formulación B 1

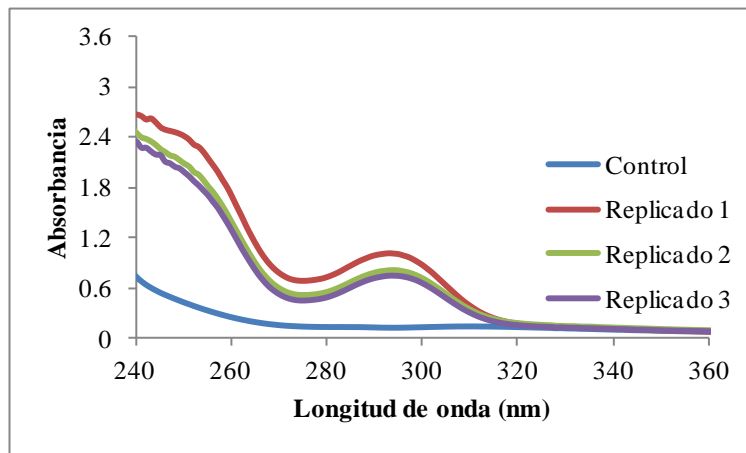


Figura 43: Absorbancias de las películas B 1.

Replicados	Absorbancia	C (µg/ml)	Q (mg)	Q (mg)/ gramo STT
Replicado 1	0,6784	60,32	0,60	1,20
Replicado 2	0,6920	61,54	0,61	1,23
Replicado 3	0,6267	55,68	0,56	1,11

	Q (mg)	Q(mg)/ gramo STT
Media	0,59	1,18
DE	0,03	0,06

Tabla 31: Resultados de uniformidad de contenido para las láminas B 1.

Capítulo IV

Resultados y discusión

Formulación B 2

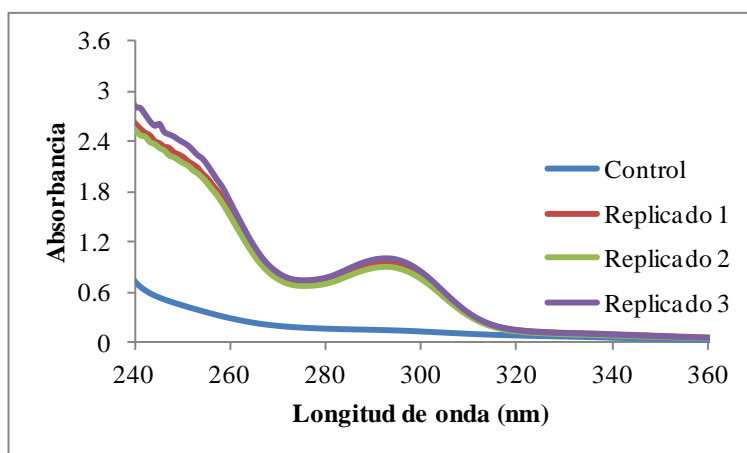


Figura 44: Absorbancias de las películas B 2.

Replicados	Absorbancia	C ($\mu\text{g/ml}$)	Q (mg)	Q (mg)/gramo STT
Replicado 1	0,7834	139,48	1,39	2,77
Replicado 2	0,7499	133,47	1,33	2,66
Replicado 3	0,8477	151,03	1,51	3,00

	Q (mg)	Q (mg)/ gramo STT
Media	1,41	2,81
DE	0,09	0,17

Tabla 32: Resultados de uniformidad de contenido para las láminas B 2.

Formulación B 3

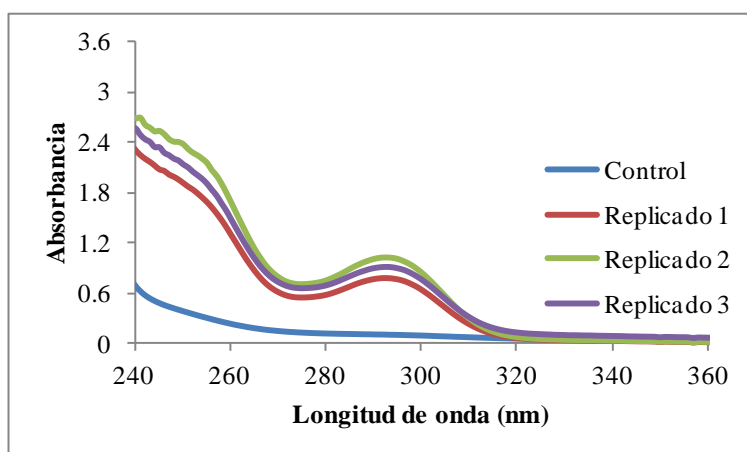


Figura 45: Absorbancias de las películas B 3.

Replicados	Absorbancia	C (µg/ml)	Q (mg)	Q (mg)/ gramo STT
Replicado 1	0,848	149,89	1,49	2,99
Replicado 2	0,9176	163,58	1,63	3,27
Replicado 3	0,8093	144,14	1,44	2,88

	Q (mg)	Q (mg)/ gramo STT
Media	1,52	3,05
DE	0,10	0,20

Tabla 33: Resultados de uniformidad de contenido para las láminas B 3.

De acuerdo con los resultados obtenidos (Tablas 31-33), la dosis de doxepina por gramo de sistema transbucal es de $1,18 \pm 0,06$ mg, $2,80 \pm 0,17$ mg y $3,05 \pm 0,20$ mg para B 1, B 2 y B 3, respectivamente. Existe, por tanto, uniformidad en la distribución de contenido ya que la desviación estándar de la dosis obtenida en cada tipo de parche bucoadhesivo cumple la normativa recogida en los distintos formularios, dónde se admite una desviación máxima del 10 % y las desviación en cada caso representa el 5,08 %, 6,05 % y 6,56 %, respectivamente.

e. Capacidad de hinchamiento

El análisis de la capacidad de hinchamiento de todos los sistemas se realizó en gel de agar al 2 %. Los parches elaborados con plastoid mostraron cambios relevantes en su aspecto y forma en un tiempo significativamente corto, signos que denotan la disolución del sistema y no el hinchamiento del mismo debido a la captación de la humedad del medio. Observamos una disolución completa de la película en $5 \pm 0,5$ minutos.

En las Tablas 34-36 aparecen los datos obtenidos en la realización del ensayo de capacidad de hinchamiento para las distintas formulaciones estudiadas de parches bucoadhesivos. Estos resultados son tratados de acuerdo con el método descrito en el capítulo anterior, lo que nos permite analizar el porcentaje de hidratación o hinchamiento para cada sistema (Tabla 37). No obstante, las películas elaboradas a partir de derivados de celulosa se mantuvieron en el agar al 2 % (m/m) durante 90 segundos, debido a que más tiempo provoca la disolución parcial de estos sistemas por la humedad del medio. En cambio, aunque el chitosan también es un polímero hidrófilo,

Capítulo IV

Resultados y discusión

no se disuelve sino que da lugar a la formación de un gel en presencia de humedad por lo que el ensayo se realiza durante 30 minutos. Al finalizar este tiempo, observamos que la película presenta un aspecto menos homogéneo y un incremento en el tamaño de la misma del 50 %, aunque esta sigue manteniendo su forma inicial.

Replicados	Peso inicial parche	Peso final parche	Hinchamiento (% hidratación)
1	0,09 g	0,27 g	66,67
2	0,08 g	0,26 g	69,23
3	0,08 g	0,23 g	65,22

Tabla 34: Resultados obtenidos tras la realización del ensayo de la capacidad de hinchamiento en los parches bucoadhesivos B 1.

Replicados	Peso inicial parche	Peso final parche	Hinchamiento (% hidratación)
1	0,06 g	0,13 g	53,85
2	0,05 g	0,12 g	58,33
3	0,04 g	0,09 g	55,56

Tabla 35: Resultados obtenidos tras la realización del ensayo de la capacidad de hinchamiento en los parches bucoadhesivos elaborados con B 2.

Replicados	Peso inicial parche	Peso final parche	Hinchamiento (% hidratación)
1	0,06 g	0,20 g	70
2	0,08 g	0,24 g	66,67
3	0,08 g	0,23 g	65,22

Tabla 36: Resultados obtenidos tras la realización del ensayo de la capacidad de hinchamiento en los parches bucoadhesivos B 3.

Formulación	% hidratación \pm DE
B 1	67,04 \pm 2,03
B 2	55,91 \pm 2,26
B 3	67,30 \pm 2,45

Tabla 37: Porcentaje de hidratación de cada formulación bucoadhesiva y su desviación estándar.

El porcentaje de humedad encontrado en todos los casos ha sido bajo. Ello se debe a que los sistemas transbucales se han elaborado a partir de hidrogeles a los que se somete a un proceso de laminado y desecación. No obstante, en algunos casos las

cadena de polímero pueden absorber agua e hincharse sin llegar a disolverse gracias a la conformación tridimensional que adoptan las mismas en el seno de la matriz. Sin embargo, para que los sistemas bucoadhesivos resulten cómodos, el hinchamiento no debe ser excesivo ya que es importante que el sistema mantenga su forma y tamaño, así como su adhesión a la mucosa para garantizar la buena aceptación por parte del paciente.

Los porcentajes de la Tabla 37 muestran que los parches elaborados con hidroxipropilmetilcelulosa presentan menor tendencia a captar agua (55,91 %) y que esta da lugar a la disolución del sistema en un tiempo máximo de 3 minutos. En cambio, en los sistemas de carboximetilcelulosa sódica y chitosan no hay una diferencia significativa ($p > 0,05$) en cuanto al porcentaje de hidratación, 67,04 % y 67,30 %, respectivamente, aunque el primero se disuelve en un tiempo máximo de 5 minutos. En el caso del chitosan los sistemas no se disuelven produciéndose un aumento de peso y tamaño del 150 %. El hinchamiento de estas películas es debido a sus propiedades fisicoquímicas tales como ser catiónico, hemostático e insoluble a pH alto. El chitosan es insoluble en la mayoría de disolventes orgánicos, es fácilmente soluble en soluciones ácidas diluidas con un pH por debajo de 6, debido a la cuaternización de los grupos amino, con un valor de pKa de 6,3 presentan un polielectrolito catiónico soluble en agua. La presencia de los grupos amino indica que el pH altera sustancialmente el estado y propiedades de este polímero cargado. A pH bajo, estas aminas están de forma protonada y convertido en carga positiva el chitosan es soluble en agua. Por otro lado, cuando el pH aumenta por encima de 6, las aminas se presentan en forma desprotonada y el polímero pierde su carga y se vuelve insoluble. A medida que el valor de pKa depende en gran medida el grado de N-desacetilación, la solubilidad del chitosan es dependiente del grado de desacetilación y el método de desacetilación utilizado. Por tanto, el grado de desacetilación y el peso molecular son parámetros importantes que afectan significativamente a la solubilidad (Dasha y col., 2011). Teniendo en cuenta que las placas de agar utilizadas en el ensayo presentan un pH de 6,8-7, se podría explicar la insolubilidad del chitosan en este medio y por consiguiente el hinchamiento obtenido de estos sistemas.

Capítulo IV

Resultados y discusión

Por otro lado, debemos considerar que, la saliva también puede actuar como medio de disolución. Los resultados obtenidos muestran que los polímeros carboximetilcelulosa sódica e hidroxipropilmetilcelulosa forman matrices hidrófilas que absorben agua cuando se coloca en un medio acuoso. Las formulaciones bioadhesivas son a menudo solubles en agua y en su forma seca atraen el agua de las superficies biológicas que conducen a una interacción fuerte. Estos materiales también forman líquidos viscosos cuando se hidratan produciendo un aumento de su tiempo de retención sobre las superficies mucosas, lo que puede conducir a interacciones adhesivas (Batchelor, 2004). Asimismo, la duración de la adhesión depende de la cantidad de agua en la interfase entre la película y la mucosa bucal. El exceso de agua reduce la duración de la adhesión (Sudhakar y col., 2006) por lo que una absorción de agua rápida puede causar la reducción de la duración de la adhesión. No obstante, algunos autores defienden el hecho de que cuanto más rápido se produce la absorción de agua, más corto es el tiempo requerido para la adhesión inicial del material (Batchelor, 2004; Sudhakar y col., 2006). En consecuencia, podemos concluir que cuanto más rápido se hidrata el sistema más rápidamente se adhiere, aunque se reduce el tiempo de adhesión.

f. Permeabilidad al vapor de agua

Mediante este ensayo se pretende obtener la permeabilidad de los parches cuantificando el índice de movimiento de vapor de agua a través de la película mediante los cambios de peso experimentados por la transferencia de humedad, obteniéndose los resultados que se muestran en la Tabla 38 para FT 1 y Tabla 39 para FT 2.

Replicados	Peso inicial tubo	Peso final tubo	Permeabilidad al vapor de agua
1	59,95 g	59,78 g	38,48 g/m ² · 24h
2	60,41 g	60,26 g	33,95 g/m ² · 24h
3	60,20 g	60,04 g	36,22 g/m ² · 24h

Tabla 38: Permeabilidad al vapor de agua de la formulación FT 1.

La permeabilidad al vapor de agua de las películas preparadas se evaluó mediante el método recogido por la British Pharmacopea (BP). De acuerdo con este método, la película resultó “poco permeable al vapor de agua”, ya que muestra una media de la tasa de penetración de agua de $36,22 \pm 2,27 \text{ g/m}^2 \cdot 24 \text{ h}$ y el límite que

propone la BP a partir del cual un material se considera permeable es de $500 \text{ g/m}^2 \cdot 24 \text{ h}$.

Por otra parte, este valor de permeabilidad al agua es menor que la cantidad media de agua transepidermica de la piel sana ($0,5 \mu\text{l/cm}^2 \cdot \text{h}$), que corresponde a $120 \text{ g/m}^2 \cdot 24\text{h}$. Por lo tanto, la película bioadhesiva utilizada como parche cutáneo para la administración transdérmica es oclusiva en la piel. Una de las características principales que presentan los parches es la oclusividad, propiedad con la que se incrementa el transporte transdérmico de fármaco, debido al incremento en el contenido acuoso del estrato córneo (Treffel y col., 1994). Sin embargo, también es el motivo principal de que se produzca irritación a este nivel (Zhai y Maibach, 2002), lo que causaría el rechazo por parte del paciente. Por este motivo, realizamos un test de irritación en piel con la intención de asegurar la falta de irritabilidad del sistema que proponemos, resultados que se muestran más adelante.

Los resultados de permeabilidad de la formulación FT 2 se muestran en la Tabla 39 y, como en el caso anterior, se trata de una película oclusiva dada su poca permeabilidad al agua.

Replicados	Peso inicial tubo	Peso final tubo	Permeabilidad al vapor de agua
1	60,17 g	59,84 g	$74,69 \text{ g/m}^2 \cdot 24\text{h}$
2	60,45 g	60,13 g	$72,43 \text{ g/m}^2 \cdot 24\text{h}$
3	60,06 g	59,70 g	$81,48 \text{ g/m}^2 \cdot 24\text{h}$
4	60,03 g	59,71 g	$72,43 \text{ g/m}^2 \cdot 24\text{h}$
5	60,46 g	60,10 g	$81,48 \text{ g/m}^2 \cdot 24\text{h}$
6	60,38 g	60,05 g	$74,69 \text{ g/m}^2 \cdot 24\text{h}$

Tabla 39: Resultados obtenidos en el ensayo de permeabilidad al vapor de agua realizado con los parches FT 2 elaborados con chitosan.

Formulación	Permeabilidad al vapor de agua \pm DE
FT 1	$36,22 \pm 2,27 \text{ g/m}^2 \cdot 24 \text{ h}$
FT 2	$76,20 \pm 4,21 \text{ g/m}^2 \cdot 24\text{h}$

Tabla 40: Permeabilidad al vapor de agua de cada formulación.

En relación a los resultados obtenidos (Tabla 40), podemos afirmar que FT 2 es más permeable ($76,20 \pm 4,21 \text{ g/m}^2 \cdot 24\text{h}$) debido a que presentan un valor más elevado del parámetro analizado, aunque en ambos casos y de acuerdo con el método propuesto

Capítulo IV

Resultados y discusión

por la British Pharmacopea, los dos sistemas estudiados resultan poco permeables al vapor de agua, puesto que el límite a partir del cual un material se considera permeable es de $500 \text{ g/m}^2 \cdot 24 \text{ horas}$. No obstante, estos resultados corroboran los obtenidos en el ensayo de capacidad de hinchamiento, en los que observamos un mayor porcentaje de hidratación en las películas de quitosan.

g. Estudio microfotográfico: SEM

Las Figuras 46-55 muestran las fotografías realizadas mediante microscopía electrónica de barrido (SEM) y que constituyen la base de un exhaustivo estudio microfotográfico con la finalidad de observar la superficie de los parches transdérmicos y bucoadhesivos. Este estudio, como se muestra en las figuras, se ha llevado a cabo para los diferentes tipos de sistemas, tanto sin principio activo como con principio activo.

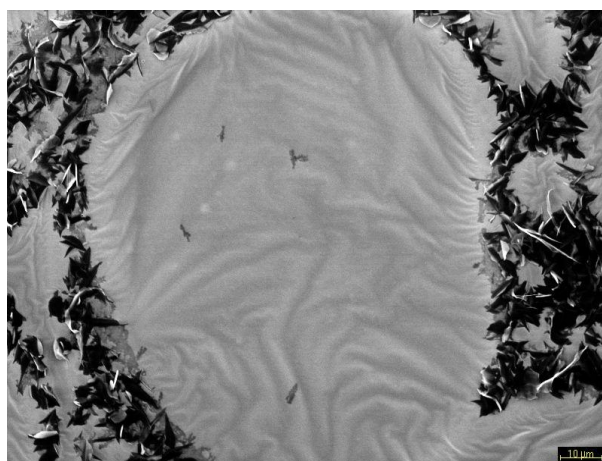


Figura 46: SEM del sistema FT 1 sin principio activo.

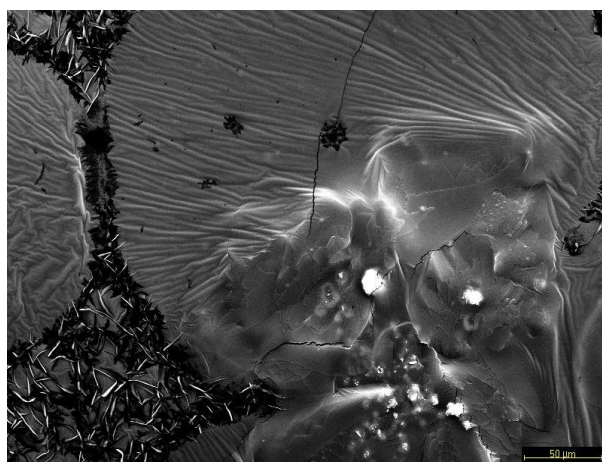


Figura 47: SEM del sistema FT 1 con 5-FU.

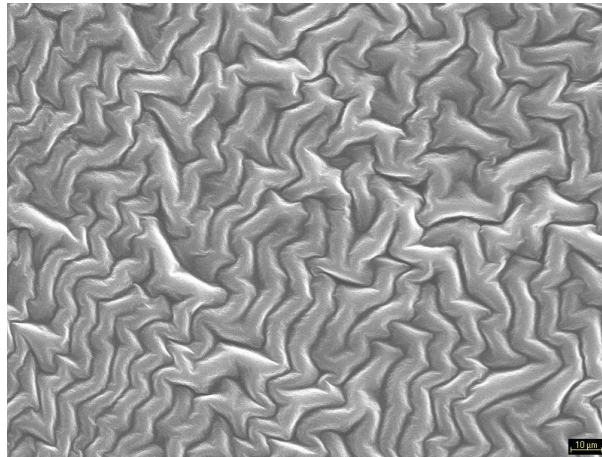


Figura 48: SEM del sistema FT 2 y B 3 sin principio activo.

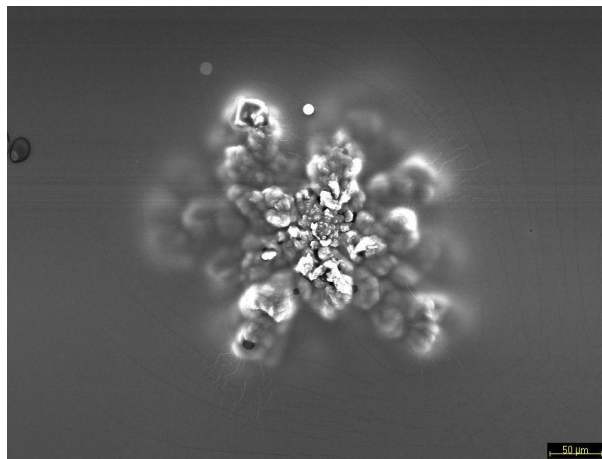


Figura 49: SEM del sistema FT 2 con 5-fluorouracilo.

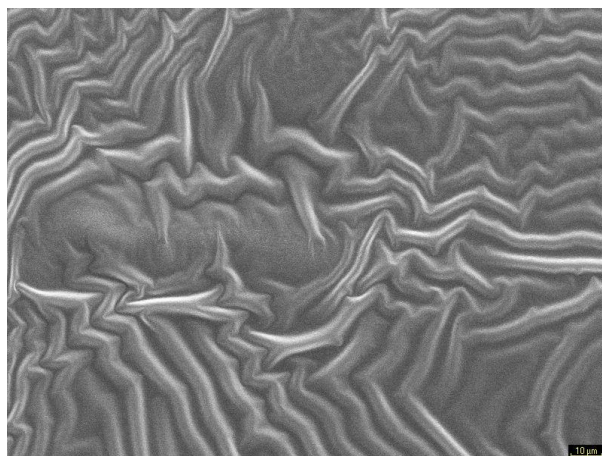


Figura 50: SEM del sistema B 1 sin principio activo.

Capítulo IV

Resultados y discusión

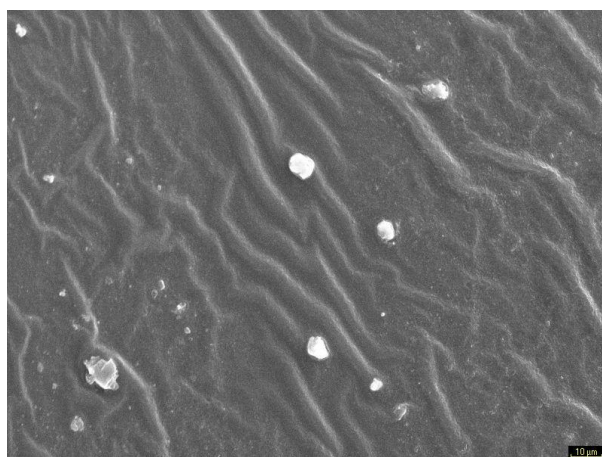


Figura 51: SEM del sistema B 1 con doxepina.

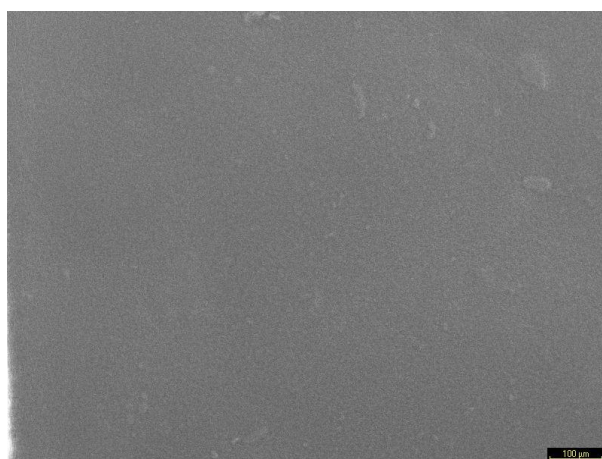


Figura 52: SEM del sistema B 2 sin principio activo.



Figura 53: SEM del sistema B 2 con doxepina (10 μm).

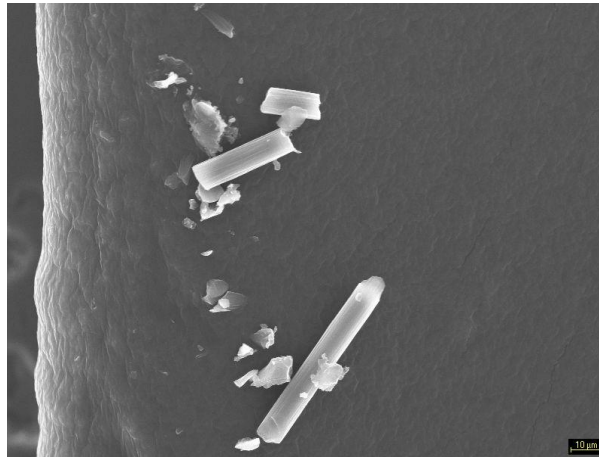


Figura 54: SEM del sistema B 2 con doxepina (10 μm).

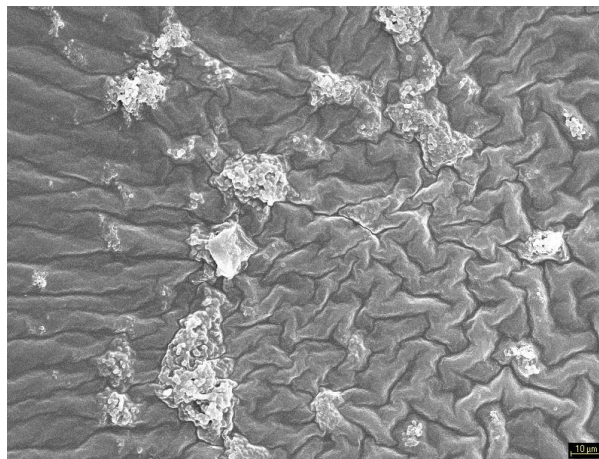


Figura 55: SEM del sistema B 3 con doxepina.

En todos los casos, observamos una lámina homogénea, uniforme e íntegra, sin que existan poros o grietas en su estructura, además del entramado polimérico característico de estos sistemas (Figuras 46 y 48). Si se comparan con muestras conteniendo 5-fluorouracilo (Figuras 47 y 49) observamos la misma estructura, la diferencia con respecto a las muestras sin principio activo es la aparición de cristales de fármaco adheridos a la superficie de las láminas.

Con respecto a los parches bucoadhesivos, en las Figuras 50-55 se aprecia el entramado polimérico característico de los sistemas matriciales, al que dan lugar los hidrogeles una vez laminados y desecados. Este armazón tridimensional es semejante para las láminas de B 1 y B 3, aunque la estructura es más densa en el segundo. Ambos polímeros son de naturaleza iónica a diferencia de la hidroxipropilmetilcelulosa (B 2), de naturaleza no iónica, razón por la que su estructura muestra un aspecto distinto en la

Capítulo IV

Resultados y discusión

microfotografía que aparece en las Figuras 52-54. Observamos como en la película B 2 sin principio activo aparece una estructura homogénea y continua (Villalobos y col., 2005; Sánchez-González y col., 2009) y la incorporación de doxepina dio lugar a la formación de una estructura quebrada (no continua), donde parece apreciarse algunas zonas cristalinas (Figuras 53 y 54).

En definitiva y tras analizar muestras con y sin doxepina para comprobar si esta introduce algún cambio en la estructura de la matriz, salvo en el caso de B 2 dónde queda afectada ligeramente la integridad de la membrana. En base a los resultados obtenidos, podemos afirmar que la estructura permanece invariable para B 1 y B3, aunque aparecen pequeños cristales del fármaco en superficie, debido, probablemente, a que la matriz no ha incorporado el 100 % de la cantidad de fármaco añadido a la dispersión acuosa del polímero.

h. Análisis calorimétrico

Es preciso hacer notar que los termogramas de las figuras están evaluados tomando como criterio las transiciones exotérmicas y endotérmicas. En las Figuras 56-76 se muestra el perfil calorimétrico de los principios activos y el efecto que los excipientes tienen sobre ellos con la intención de detectar posibles incompatibilidades físicas.

Termogramas de cada uno de los componentes

El 5-fluorouracilo (Figura 56) mostró un solo pico endotérmico correspondiente al punto de fusión a 284,1 °C.

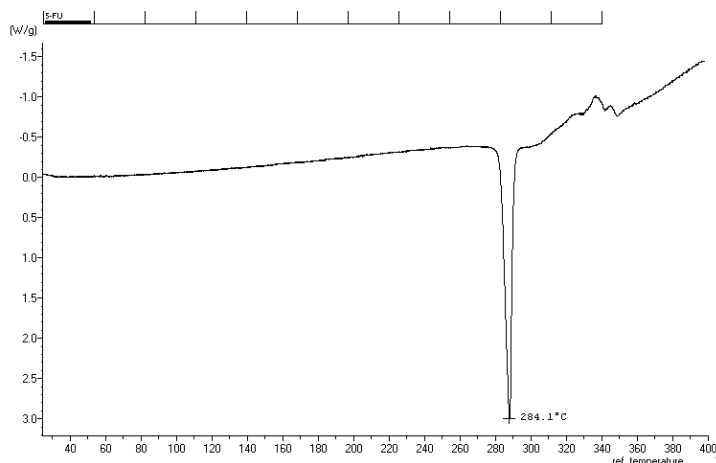


Figura 56: Termograma del 5-fluorouracil

El hidrocloreuro de doxepina (Figura 57) mostró un solo pico endotérmico correspondiente al punto de fusión a 191,1 °C, así como un pico exotérmico correspondiente a su descomposición.

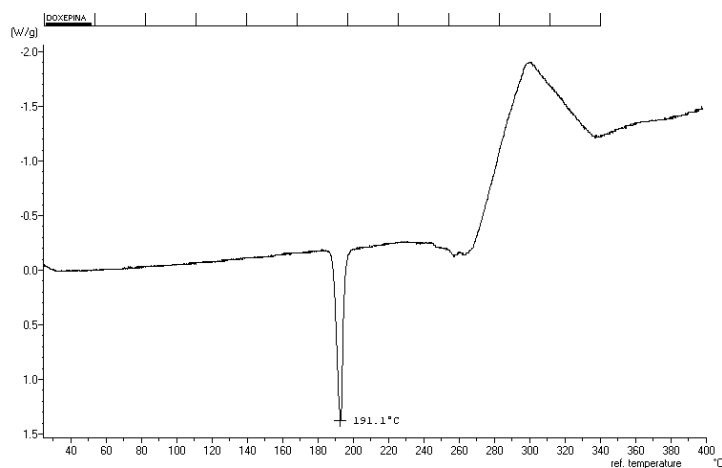


Figura 57: Termograma de hidrocloreuro de doxepina.

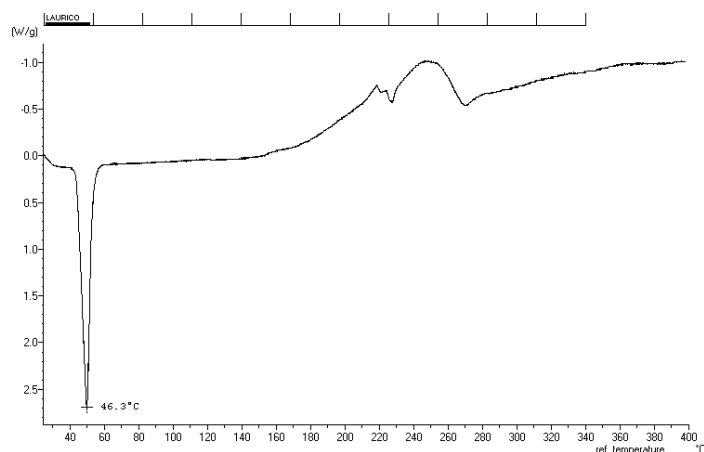


Figura 58: Termograma del ácido láurico.

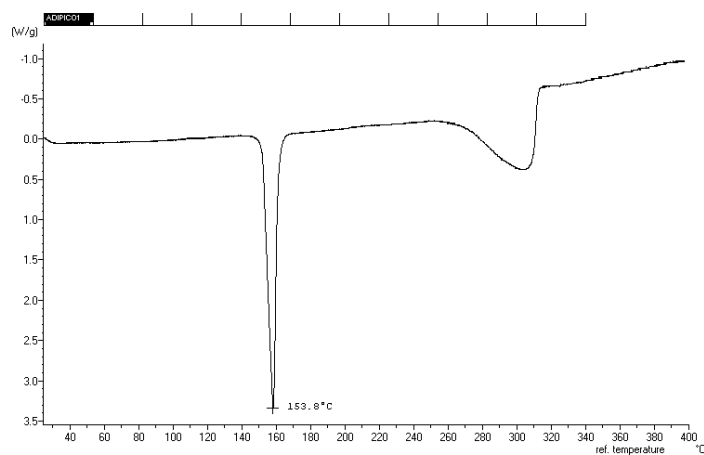


Figura 59: Termograma del ácido adípico.

Capítulo IV

Resultados y discusión

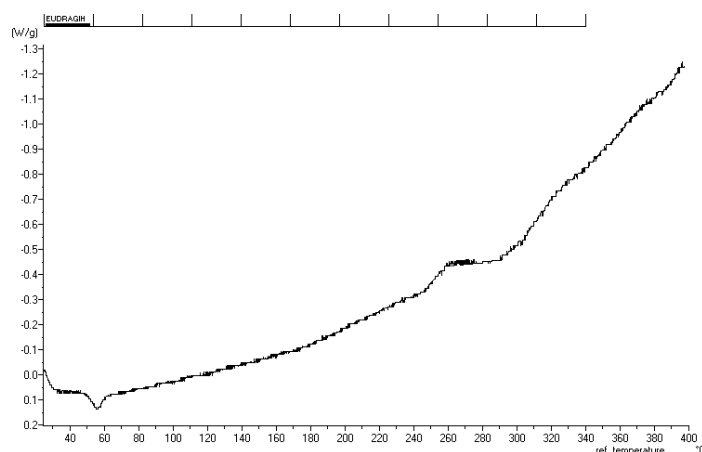


Figura 60: Termograma del Eudragit[®] E100.

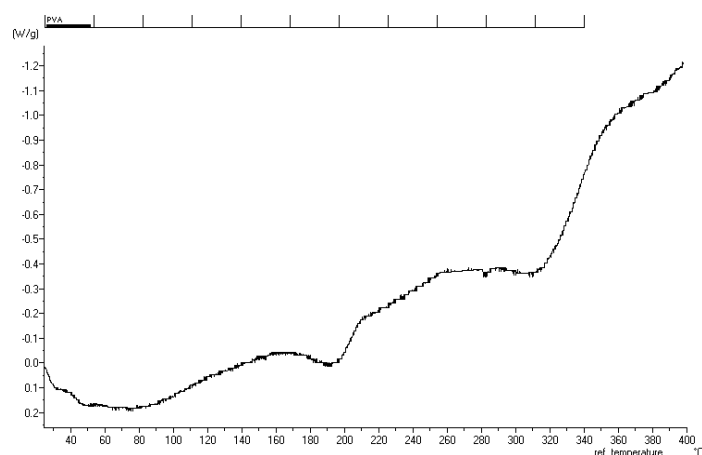


Figura 61: Termograma del PVA.

En los termogramas correspondientes a los componentes individuales del Plastoid (Figuras 58-60) se observan transiciones endotérmicas a 46,3 °C, y 153,8 °C para el ácido láurico y adípico, respectivamente, que se pueden atribuir a la fusión. Ambos termogramas también presentaron una transición vítrea (T_g) entre 250 y 320 °C. El Eudragit[®] E100 es un polímero con temperatura de transición vítrea de 53,7 °C. Precisamente esta temperatura, al no ser muy elevada, permitirá junto a la adición de PVA un sistema flexible a temperaturas corporales. Este hecho facilita su aplicación y la aceptación del paciente, prerequisites imprescindibles para facilitar la adhesión del parche.

Es bien sabido que las fases cristalinas y amorfas coexisten en la mayoría de los materiales poliméricos (Tager, 1978). En este sentido el PVA es un polímero parcialmente cristalino que exhibe tanto la temperatura de transición vítrea, T_g (característica de la fase amorfa) como la temperatura de fusión, T_m (característica de la

fase cristalina). Esto se evidenció también en el DSC de la Figura 61. El espectro de PVA mostró una temperatura de transición vítrea entre 40 y 60 °C seguida de dos relajaciones, la primera a 194,9 °C y la segunda a 300,6 °C, correspondientes a su fusión y descomposición. Los datos obtenidos se encuentran en las proximidades de los resultados de Gong y Cai (1989). Asimismo, en cuanto a su descomposición, otros autores denotan diferentes mecanismos de degradación a similares temperaturas (Barrera y cols., 2007).

Las temperaturas de fusión y transición de los productos estudiados coinciden con los datos existentes en la bibliografía si se tienen en cuenta las variaciones debidas a los dispositivos. En los termogramas correspondientes a los polímeros (Figuras 62-64), carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilmetilcelulosa y chitosan, se observan transiciones endotérmicas entre los 40 y 130 °C que se pueden atribuir a la pérdida de agua, así como un pico exotérmico próximo a los 300 °C propio de su descomposición.

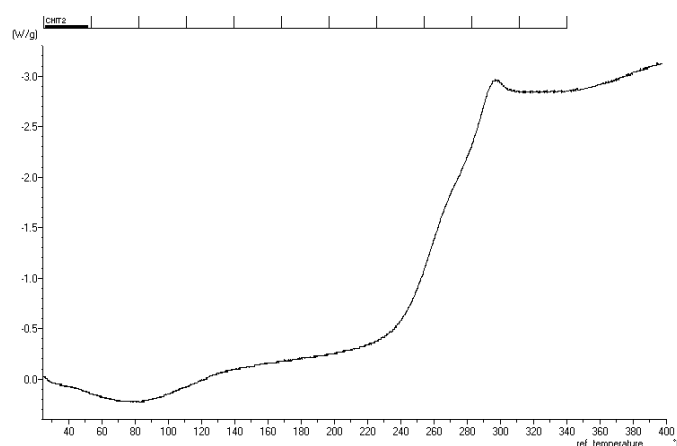


Figura 62: Termograma del polímero chitosan.

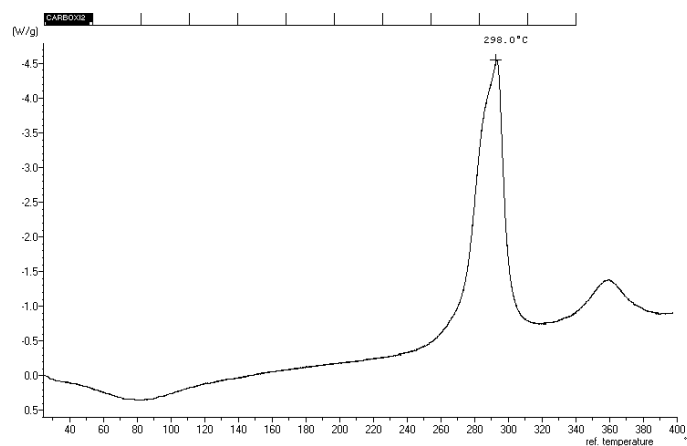


Figura 63: Termograma del polímero carboximetilcelulosa sódica.

Capítulo IV

Resultados y discusión

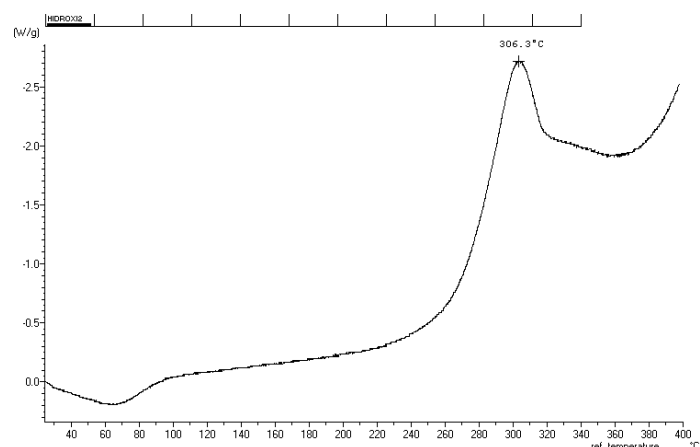


Figura 64: Termograma del polímero hidroxipropilmetilcelulosa.

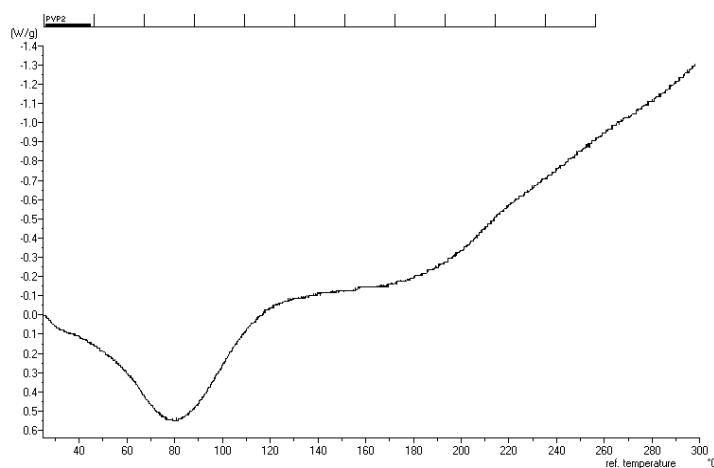


Figura 65: Termograma de polivinilpirrolidona.

La polivinilpirrolidona (PVP) es un polímero semicristalino con una temperatura de transición vítrea comprendida entre 54 y 175 °C según el peso molecular y la cantidad de agua que presente la PVP estudiada, de acuerdo con los límites marcados por Tan (Tan, 1976). El termograma del plastificante polivinilpirrolidona (Figura 65) presenta una zona endotérmica, de transición vítrea, bien definida entre 40 y 110 °C.

La temperatura de transición vítrea (T_g) es una característica importante de los polímeros y, en particular, es de gran interés en la aplicación de éstos en el diseño de sistemas de liberación modificada (Siepmanna y Peppas, 2001). Por debajo de esta temperatura, la movilidad de las macromoléculas es muy baja debido a que se encuentran en su estado vítreo (*glassy state*) y presenta una velocidad de difusión muy baja. En contraste, por encima de la temperatura de transición vítrea, la movilidad de las cadenas del polímero se ve notablemente incrementada, pues se muestra en un estado

parecido al de la goma (*rubbery state*), conduciendo así a una velocidad mucho mayor de transferencia de masa y agua. En este sentido, tras la imbibición del agua o bien la saliva se verá reducida la temperatura de transición vítrea lo que permitirá un sistema flexible a temperaturas corporales facilitando, por tanto, su aplicación y la aceptación del paciente prerequisites imprescindibles para facilitar la adhesión del parche.

Termogramas de los sistemas terapéuticos transdérmicos y transbucales

Tras el análisis de las películas resultantes de la desecación de dispersiones de las formulaciones transdérmicas (FT 1 y FT 2), no se observaron ni el punto de fusión del fármaco ni los picos correspondientes al resto de componentes de la fórmula (Figura 66). No obstante, según se muestra en el DSC, se da una transición de tipo endotérmico, en el intervalo de temperaturas entre los 30-120 °C y 30-100 °C en los parches elaborados con plastoid (FT 1) y chitosan (FT 2), respectivamente. Estas transiciones se atribuyen a la pérdida de las uniones con las moléculas de agua por deshidratación. La ausencia de otras señales en el termograma podría indicar que la muestra sometida al calentamiento se funde perdiendo su estructura.

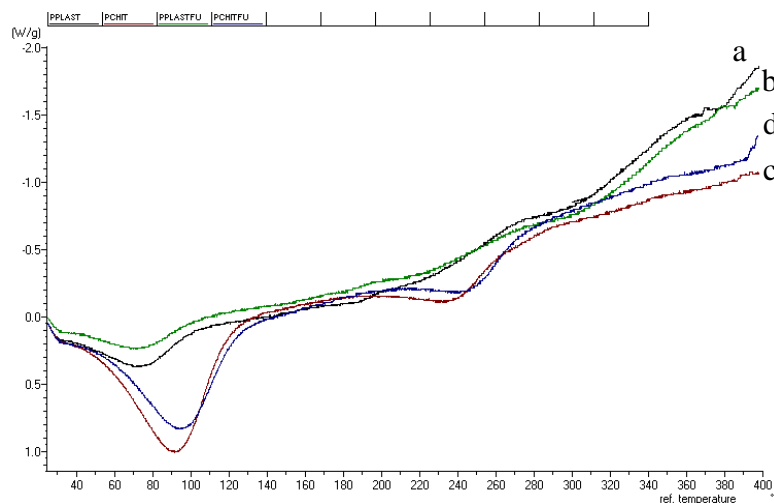


Figura 66: Termograma de los sistemas transdérmicos FT 1 y FT 2 con y sin fármaco: (a) termograma de FT 1; (b) termograma de FT 1 con fármaco; (c) termograma de FT 2; (d) termograma de FT 2 con fármaco.

Por otra parte, si desecamos estos sistemas hasta peso constante (Figura 67) observamos que los termogramas son similares a los anteriores, la diferencia con respecto a la figura anterior es que la transición de tipo endotérmico en los parches con chitosan (FT 2) es menos pronunciada y en los sistemas de plastoid (FT 1) dicha

Capítulo IV

Resultados y discusión

transición desaparece. Este hecho corrobora que las transiciones observadas en la Figura 66 corresponden a la deshidratación por la pérdida de uniones con las moléculas de agua de estos sistemas.

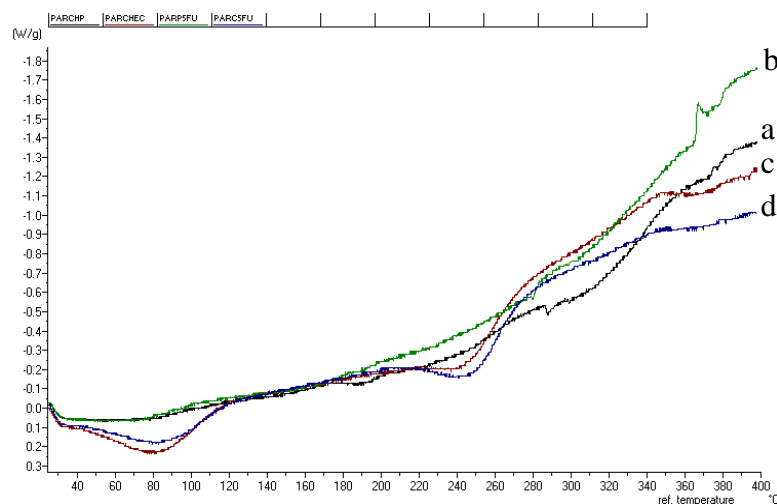


Figura 67: Termograma de los sistemas transdérmicos FT 1 y FT 2 desecados hasta peso constante: (a) termograma de FT 1; (b) termograma de FT 1 con fármaco; (c) termograma de FT 2; (d) termograma de FT 2 con fármaco.

En relación con los sistemas transbucales (B 1, B 2 y B3), cabe mencionar que los termogramas obtenidos de las películas (Figura 68) resultantes de la desecación de las dispersiones de las formulaciones no mostraron los mismos efectos térmicos que los termogramas individuales. Algunos autores (Arvanitoyanis y col., 1997) señalan que es difícil detectar la transición vítrea en sistemas muy complejos. Es probable también que por el procedimiento e intervalo de temperaturas no se haya detectado dicha transición ya que, según referencias publicadas, la fusión endotérmica de geles celulósicos se produce entre 0 y 20 °C (Rajabi-Siahboomi y col., 1996) o que, posiblemente, estos parches sean amorfos.

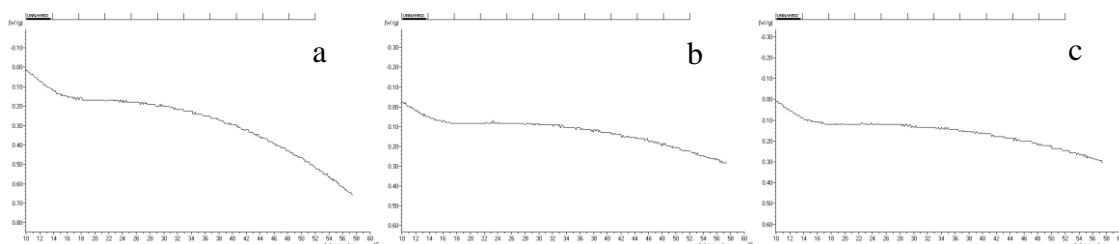


Figura 68: Termogramas de los sistemas B 1 (a), B 2 (b) y B 3 (c) con doxepina de 10 a 60 °C.

No obstante, las temperaturas de fusión y transición de los productos estudiados coinciden con los datos existentes en la bibliografía si se tienen en cuenta las variaciones debidas a los dispositivos.

Según se muestra en el DSC de cada sistema (Figura 69), se da una transición de tipo endotérmico, en el intervalo de temperaturas entre 30 y 120 °C, lo cual se atribuye nuevamente a la pérdida de las uniones con las moléculas de agua por deshidratación. Al final de la curva calorimétrica, se evidencia otro proceso térmico a partir de los 140 °C, el cual se atribuye a la descomposición de los biopolímeros.

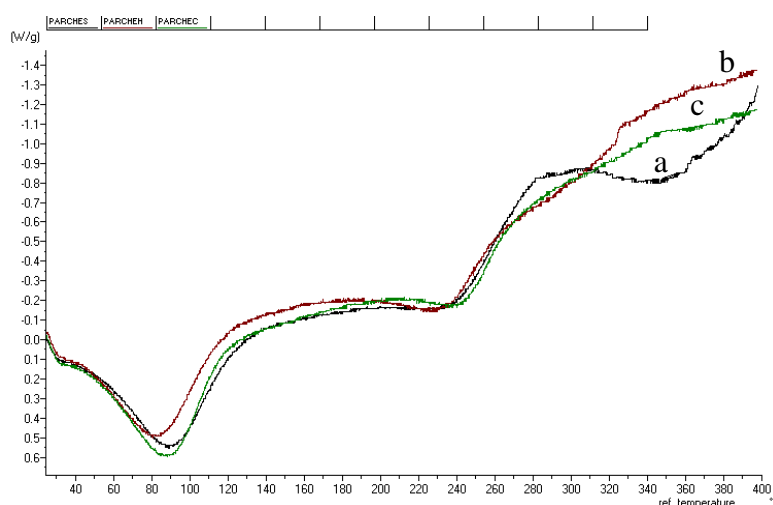


Figura 69: Termograma de los sistemas B 1 (a), B 2 (b) y B 3 (c) con doxepina hasta 400 °C.

Parche	Entalpia (ΔH)
B 1	281 J/g
B 2	251 J/g
B 3	281 J/g

Tabla 41: Entalpía (ΔH) de los sistemas de carboximetilcelulosa sódica (B 1), hidroxipropilmetilcelulosa (B 2) y chitosan (B 3).

La Tabla 41 muestra los valores de entalpía entre los 40 y 140 °C para cada uno de los parches, en la que se observan entalpías de deshidratación similares para los polímeros de carboximetilcelulosa sódica y chitosan. Estas películas presentan una tendencia mayor respecto a la entalpía, lo que indica que se suministró una energía menor para eliminar el agua de la película de hidroxipropilmetilcelulosa. Este hecho confirma como las películas de carboximetilcelulosa sódica y chitosan poseen una

Capítulo IV

Resultados y discusión

mayor capacidad de absorción de moléculas de agua en su estructura, obteniendo esta misma tendencia en el análisis de hinchamiento (Ford, 1999; Ritthidej y col., 2002).

Termogramas de las mezclas físicas de los componentes que constituyen los sistemas estudiados

De manera similar, las mezclas físicas con las mismas proporciones que los sistemas objeto de estudio no muestran el pico característico del principio activo, debido muy probablemente a su escasa relación con el resto de excipientes. Por este motivo, realizamos un estudio calorimétrico a diferentes mezclas físicas binarias en proporciones 1:1 ó 1:2 (Figuras 70-74).

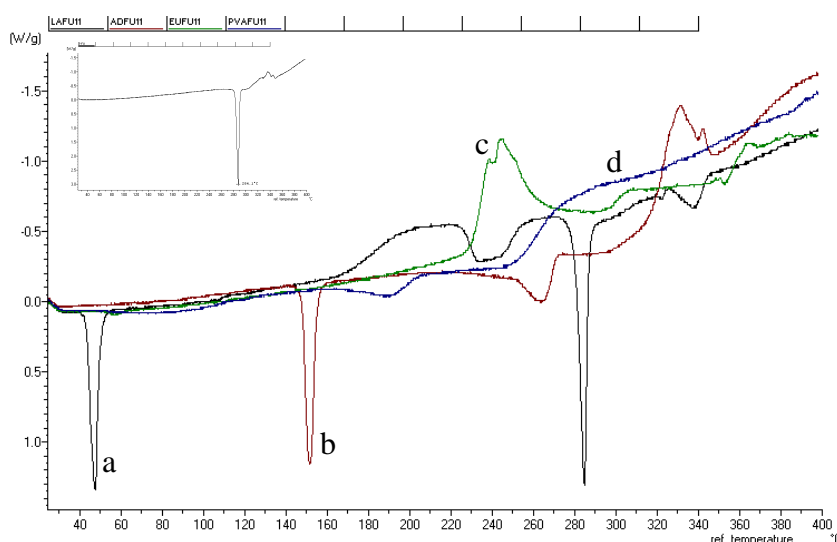


Figura 70: Termograma mezclas físicas en relación 1:1 de los componentes de los parches transdérmicos y 5-fluorouracilo: (a) mezcla física de ácido láurico y fármaco; (b) mezcla física de ácido adípico y fármaco; mezcla física de Eudragit y fármaco; (d) mezcla física de PVA y fármaco.

Las mezclas de 5-fluorouracilo con el ácido láurico así como las mezclas de 5-fluorouracilo con el ácido adípico, presentaban los mismos efectos térmicos observados en los termogramas individuales. Además, los valores de las temperaturas de fusión y transición no difieren significativamente. En el caso de las mezclas de Eudragit con 5-fluorouracilo se observan picos exotérmicos a 245,1 °C y 239,2 °C (relación 1:1) y 248,9 °C (relación 1:2). Por último, en el caso de las mezclas de alcohol polivinílico y 5-fluorouracilo se aprecia picos exotérmicos a 285,2 °C y 276,2 °C en las mezclas físicas binarias en relación 1:2. Sin embargo son apreciables las diferencias con el resto

de los excipientes (Figuras 70 y 71). De forma que las mezclas binarias con el polímero y plastificantes deberían ser contrastadas mediante otras técnicas que dilucidaran su interacción física.

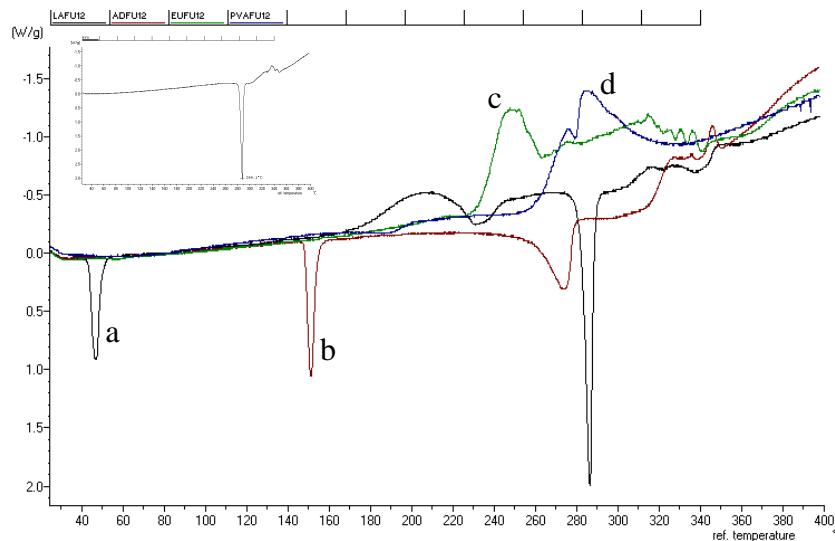


Figura 71: Termograma mezclas físicas en relación 1:2 de los componentes de parches transdérmicos y 5-fluorouracilo: (a) mezcla física de ácido láurico y fármaco; (b) mezcla física de ácido adípico y fármaco; mezcla física de Eudragit y fármaco; (d) mezcla física de alcohol polivinílico y fármaco.

Como se observa en la Figura 72 las mezclas de polivinilpirrolidona con 5-fluorouracilo muestran una transición endotérmica entre los 40 y 110 °C correspondiente al plastificante así como el pico endotérmico del principio activo, en el caso de la mezcla en proporción 1:2 este pico endotérmico es más pronunciado y definido apareciendo a 278,7 °C.

Capítulo IV

Resultados y discusión

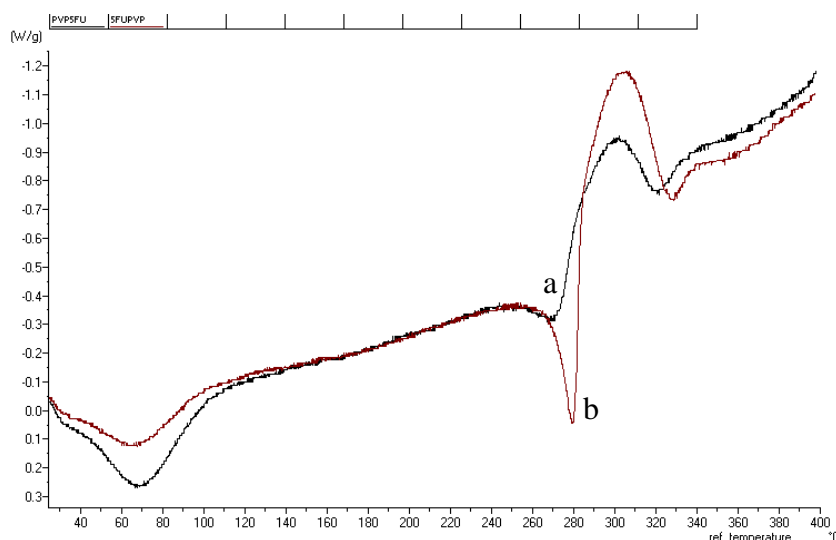


Figura 72: Termogramas mezclas físicas de PVP y 5-fluorouracilo en relación 1:1 (a) y 1:2 (b).

La Figura 73 muestra los termogramas de las mezclas físicas de chitosan con 5-fluorouracilo en relación 1:1, 1:2, 1:3 y 1:4, en todos ellos se observa un pico exotérmico a 273,2 °C, 276,5 °C, 276,7 °C y 276,8 °C, respectivamente. Además en las mezclas físicas en proporción 1:3 y 1:4 se observa otro pico endotérmico a 282,7 °C y 285,5 °C. Estos picos corresponden al principio activo, la diferencia es que en el termograma del principio activo el pico es endotérmico y en las mezclas con chitosan exotérmico, esto se puede explicar porque se produce una interacción entre estos dos componentes, por lo que se debería contrastar con otras técnicas.

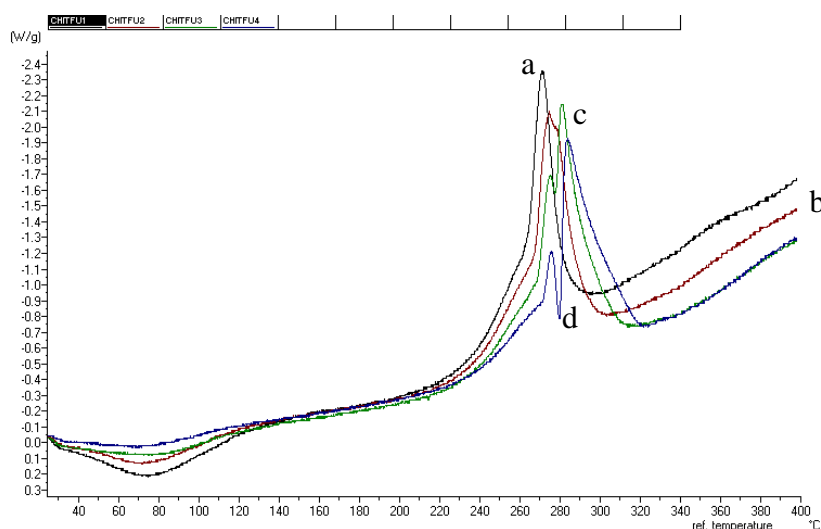


Figura 73: Termogramas mezclas físicas de chitosan y 5-fluorouracilo en relación 1:1 (a), 1:2 (b), 1:3 (c) y 1:4 (d).

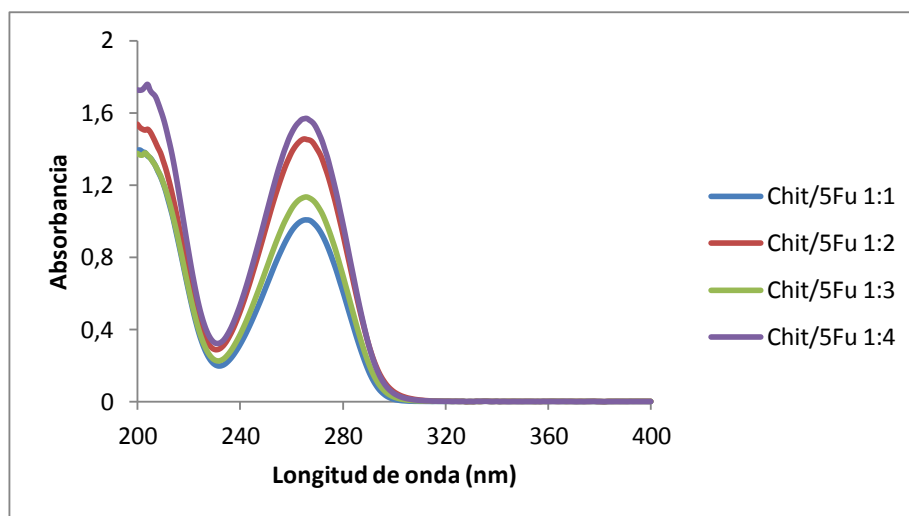


Figura 74: Barrido de las soluciones de las mezclas físicas de quitosano y 5-fluorouracilo.

Además esas mezclas elaboradas para realizar los termogramas se han medido en el espectro y tras realizar diferentes diluciones se observa absorbancia a la longitud de onda del principio activo, 267 nm (Figura 74).

En el caso de los componentes utilizados para la elaboración de los parches bucoadhesivos las mezclas físicas con las mismas proporciones que los parches no muestran el pico característico del principio activo (Figura 75), debido muy probablemente a su escasa relación con el resto de excipientes. Por este motivo, se realizaron mezclas binarias en la misma proporción (relación 1:1) entre principio activo y excipiente de forma que se pudiera confirmar que la ausencia del pico característico de la doxepina se debía a su escasa presencia en la formulación (Figura 76).

En las mezclas binarias del principio activo con los excipientes evaluados no se detectaron desplazamientos significativos de las transiciones, ni formación de picos adicionales, así como tampoco se observó la desaparición de las transiciones características de cada sustancia estudiada, lo que indica que las transiciones físicas características de cada uno de los excipientes empleados no fueron modificadas por la presencia del principio activo (Figura 76).

Capítulo IV

Resultados y discusión

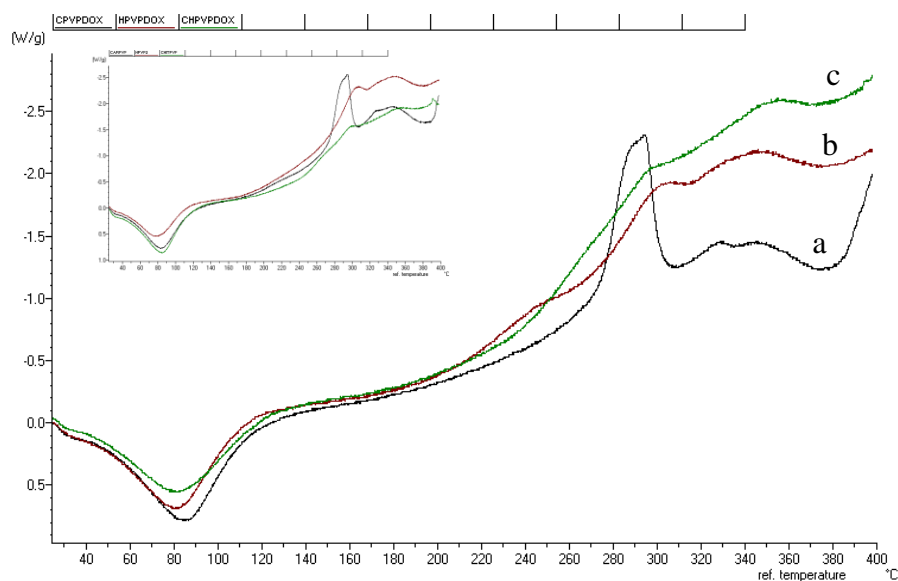


Figura 75: Termogramas de las mezclas de polímero, polivinilpirrolidona y doxepina en las proporciones en las que se encuentran en el parche: (a) termograma de la mezcla de carboximetilcelulosa sódica; (b) termograma de la mezcla de hidroxipropilmetilcelulosa y (c) termograma de la mezcla de chitosan.

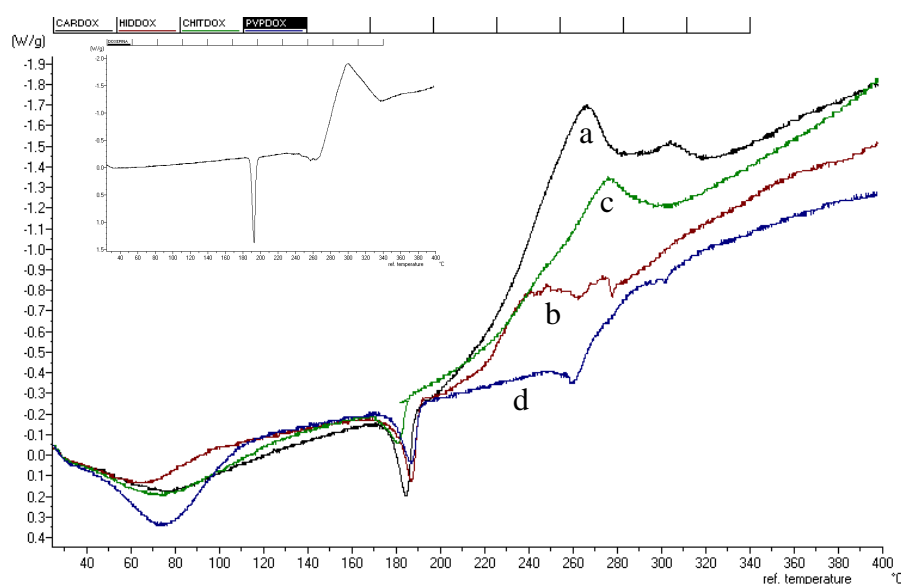


Figura 76: Termograma de la mezcla física de doxepina y cada polímero: (a) termograma de la mezcla de carboximetilcelulosa sódica y doxepina; (b) termograma de la mezcla de hidroxipropilmetilcelulosa y doxepina; (c) termograma de la mezcla de chitosan y doxepina; (d) termograma de la mezcla de polivinilpirrolidona y doxepina.

i. Tiempo de residencia *in vivo*

El tiempo de residencia *in vivo* se determinó a partir de la información obtenida en voluntarios sanos con edades comprendidas entre 20 y 55 años mediante los cuestionarios que se recogen en el anexo 1 y 2 y siguiendo la metodología descrita en el apartado métodos experimentales. Estos datos se muestran en las Figuras 77-81 para cada formulación estudiada. Todos los síntomas analizados por los voluntarios se valoran de acuerdo con una escala del 0 (ausencia de síntoma) al 5 (grado máximo).

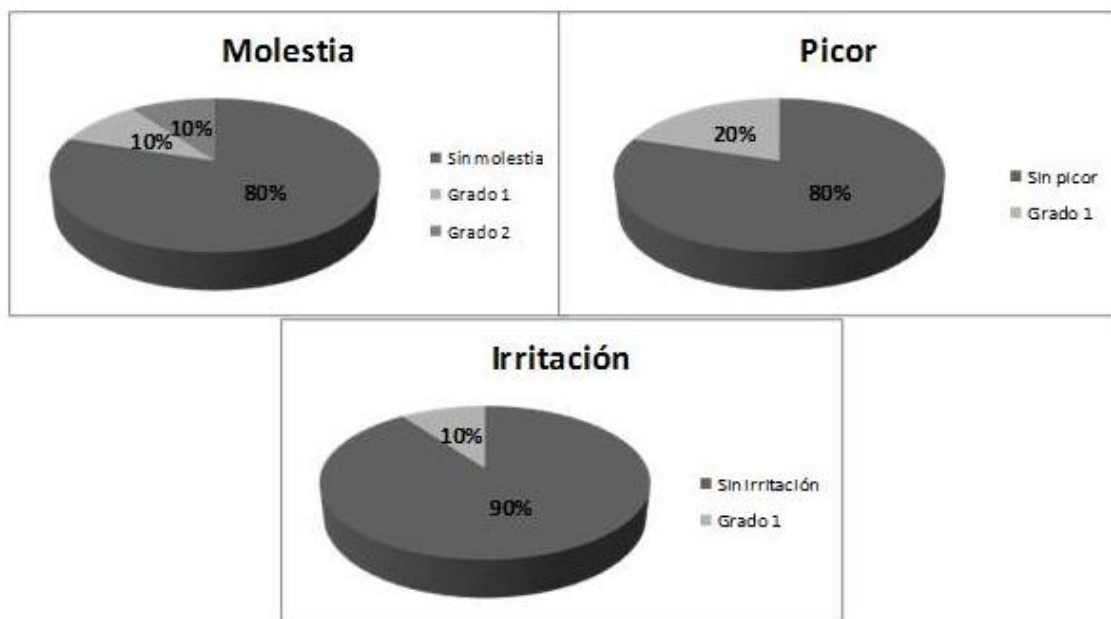


Figura 77: Porcentaje de voluntarios que perciben algún síntoma (molestia, picor e irritación en la zona de aplicación del parche) en diferentes grados para los parches transdérmicos FT 1.

Para los sistemas transdérmicos de plastoid (FT 1), el 80 % de los participantes en el ensayo no percibió ninguna sensación en la zona de aplicación, mientras que el 20 % restante manifestó percibir cierta sensación de picor, irritación o molestia en la zona de aplicación (Figura 77). Entre los voluntarios que manifestaron cierta sensación molesta, el 10 % la consideran en grado 1 y el 10 % restante en grado 2. En cuanto a la sensación de picor, sólo aparece en grado 1 en el 20 % de los casos, así como la irritación en el 10 %. Por lo tanto, no se observaron signos de irritación en un porcentaje del 90 % y sólo en el 10 % restante apareció un eritema mínimo escasamente

Capítulo IV

Resultados y discusión

perceptible. No obstante, este 10 % pertenece a voluntarios previamente diagnosticados con piel sensible.

Los resultados obtenidos con los parches de chitosan (FT 2) se muestran en la Figura 78. En ningún caso los voluntarios manifestaron molestia ni irritación y en cuanto a la sensación de picor solo aparece en grado 1 en el 13,3 % de los casos.

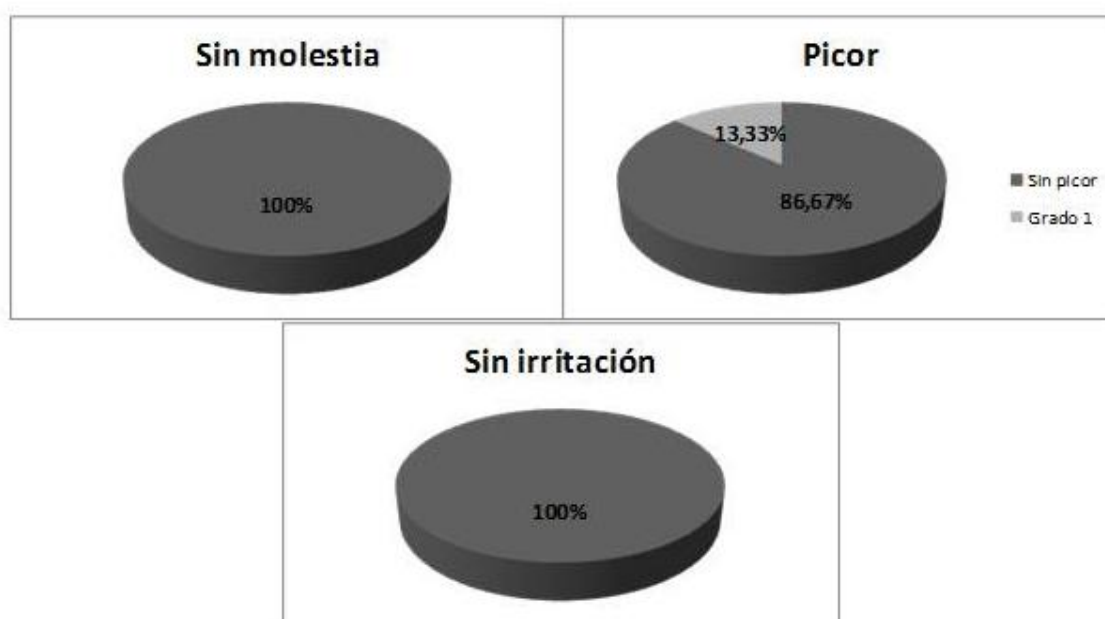


Figura 78: Porcentaje de voluntarios que perciben algún síntoma (molestia, picor e irritación en la zona de aplicación del parche) en diferentes grados para los parches transdérmicos FT 2.

Finalmente, estas encuestas sirvieron para evaluar el tiempo de residencia “in vivo” del parche en la zona de aplicación. Con respecto a FT 1, todos los voluntarios coinciden en que el sistema se mantiene intacto y adherido a la piel, sólo presentando erosión y disolución tras el contacto con el agua. Este hecho corrobora los resultados obtenidos en el ensayo de la capacidad de hinchamiento, donde se pone de manifiesto la disolución de los mismos en un tiempo máximo de 5 minutos. En el caso de FT 2, el 13,33 % de los voluntarios detectan erosión del parche tras el contacto con el agua mientras que en el 86,67 % de los voluntarios se produce el desprendimiento del mismo. Teniendo esto en cuenta, el tiempo de permanencia “in vivo” ha sido de $214,27 \pm 163,88$ minutos, no por disolución del sistema en la piel, sino por desprendimiento.

En consecuencia, podemos afirmar que los sistemas propuestos son cómodos y compatibles con la piel y a tenor de los resultados expuestos anteriormente en cuanto a espesor, pH y adherencia. Además, pese a su carácter oclusivo, es representativo el bajo porcentaje de irritabilidad que presentan, lo que es fundamental para la buena aceptación de estos sistemas por parte del paciente.

A continuación, se muestran los resultados de los test realizados a voluntarios tras probar los sistemas bucoadhesivos. Podemos afirmar que el sistema bucoadhesivo B1 (Figura 79) no produce molestias o estas se manifiestan en grado 1 en el 69,3 % de los casos y no genera mal gusto en el 61,5 %. Provoca un aumento del flujo salival en el 53,9 % de los voluntarios, aunque en diferente medida y sólo presenta cierta dificultad (grado 3) para hablar en el 15,4 % de los casos. Asimismo, el tiempo de permanencia “in vivo” ha sido de 95 ± 4 minutos, no por desprendimiento de la mucosa bucal, sino por disolución del sistema.

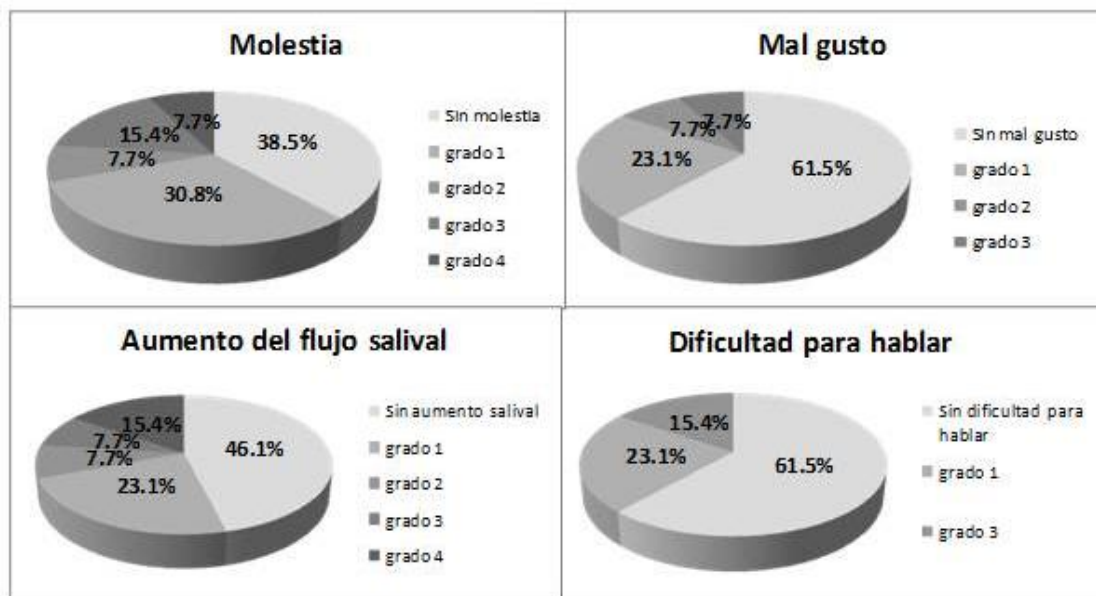


Figura 79: Porcentaje de voluntarios que perciben algún síntoma (molestia, mal gusto, aumento del flujo salival y dificultad para hablar) en diferentes grados para los parches bucoadhesivos B 1.

En el 100 % de los voluntarios las películas transbucles B 2 (Figura 80) no producen molestias o esta se manifiesta en grado 1 y no se detecta mal gusto para el 40 % o este es de grado 1 en otro 40 %. Por otro lado, sólo para un 10 % el aumento del

Capítulo IV

Resultados y discusión

flujo salival es en grado 3, porcentaje que coincide con la dificultad para hablar en grado 2. Estos sistemas, al igual que B 1, se disuelven y no se desprenden de la mucosa bucal, lo que es indicativo de unas adecuadas propiedades bioadhesivas. Sin embargo, el tiempo de permanencia de estos sistemas es significativamente más corto, 10 ± 1 minutos.

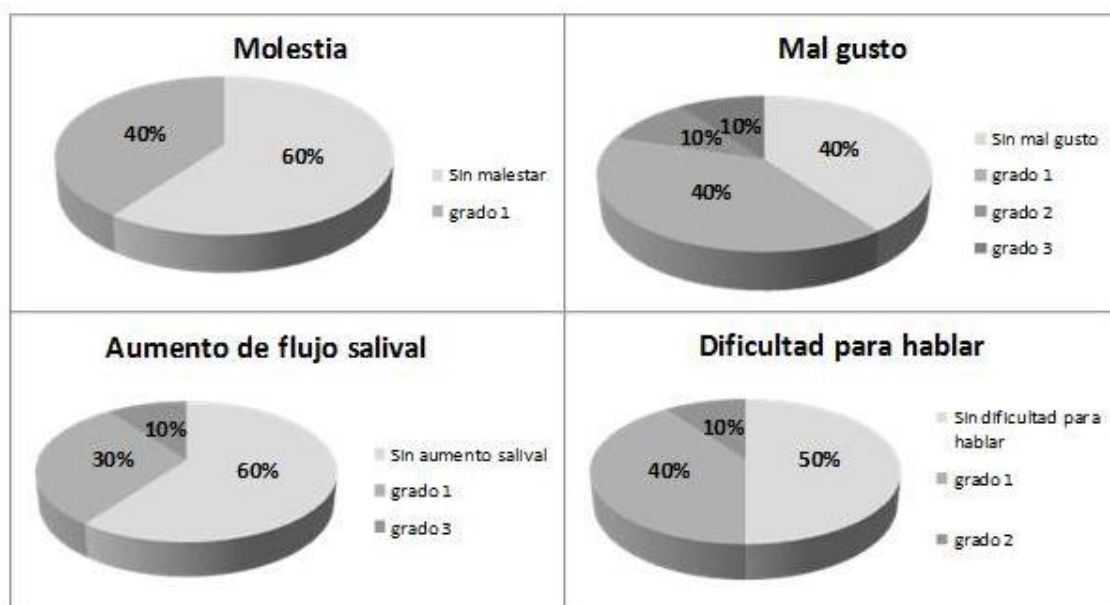


Figura 80: Porcentaje de voluntarios que perciben algún síntoma (molestia, mal gusto, aumento del flujo salival y dificultad para hablar) en diferentes grados para los parches bucoadhesivos B 2.

Finalmente, para los sistemas de quitosán B 3 (Figura 81) sólo el 25 % no manifiesta molestias, aunque para el 50 % de los voluntarios estas son en grado 1. Sin embargo, los porcentajes observados en la ausencia de síntomas como el mal gusto o el aumento del flujo salival son significativamente más altos que en los sistemas anteriores, 75 y 87,5 %, respectivamente. En cambio la dificultad para hablar es notablemente más elevada debido a la considerable hidratación de estos sistemas transcurridos 15 minutos, como se pone de manifiesto en el ensayo de hinchamiento. Los voluntarios observan una menor bioadhesión de estos sistemas y el desprendimiento de los mismos de la mucosa bucal después de 30 ± 2 minutos.

En ningún caso, los voluntarios han manifestado irritación, hinchazón o cualquier tipo de reacción alérgica en el lugar de aplicación.

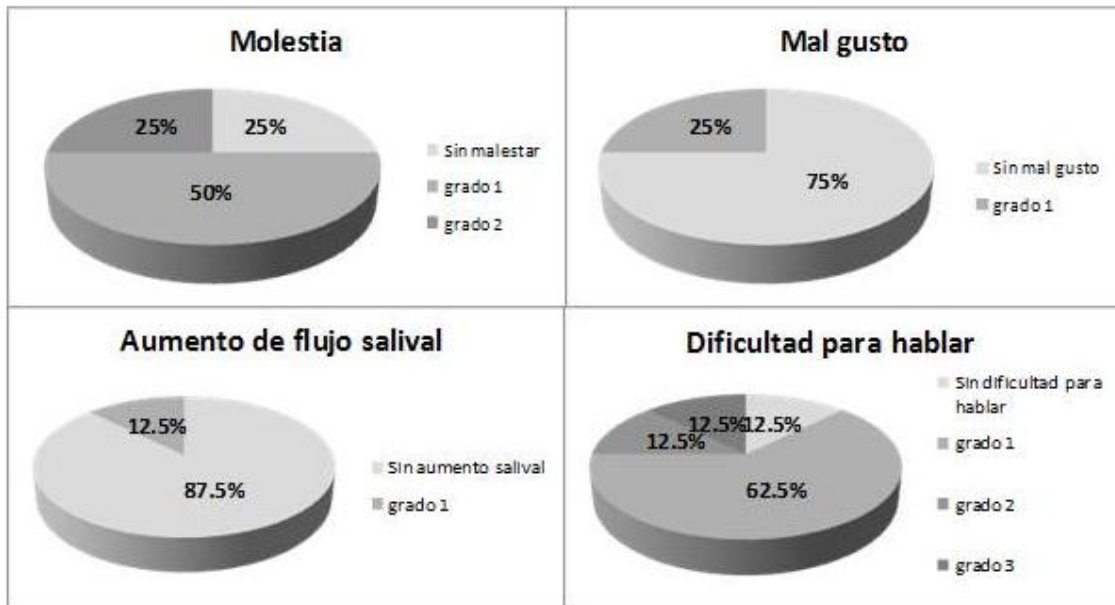


Figura 81: Porcentaje de voluntarios que perciben algún síntoma (molestia, mal gusto, aumento del flujo salival y dificultad para hablar) en diferentes grados para los parches bucoadhesivos B 3.

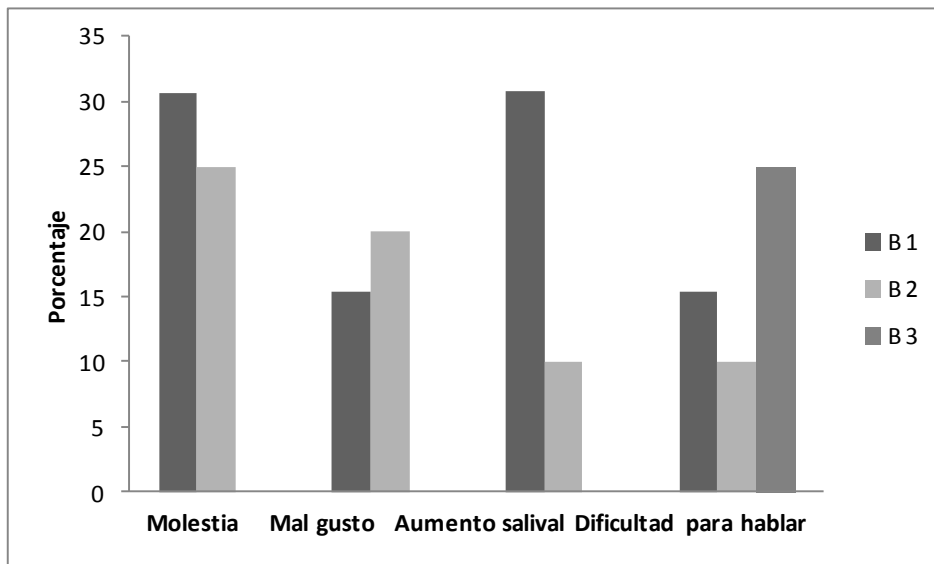


Figura 82: Porcentaje de voluntarios que denotan los síntomas estudiados en grado 2, 3 y 4 para los tres sistemas bucoadhesivos estudiados.

La Figura 82 muestra, a modo de resumen, los porcentajes de voluntarios que denotan en grado 2, 3 y 4 los cuatro síntomas y las tres formulaciones bucoadhesivas estudiadas, por ser estos los valores más representativos. De este modo, podemos

Capítulo IV

Resultados y discusión

extraer como conclusión que es el sistema B 2 el que presenta una mayor aceptación puesto que no es molesto en absoluto y el resto de los síntomas se manifiestan en un porcentaje relativamente bajo de voluntarios, sin embargo su tiempo de permanencia es excesivamente corto de acuerdo con la finalidad que perseguimos. Por este motivo, pensamos que los sistemas B 1 resultan más convenientes ya que permanecen más tiempo adheridos a la mucosa y resultan más cómodos para el paciente que los B 3.

j. Test de adherencia del pulgar

Este ensayo se ha realizado con los sistemas transdérmicos elaborados con plastoid (FT 1) y los parches de quitosán (FT 2), ya que son los destinados a su aplicación en piel; de modo que, podemos comprobar la rapidez, facilidad y firmeza con la que el material bioadhesivo que constituye la película del parche se fija a la piel. Concretamente, las propiedades adhesivas del sistema se expresan de acuerdo con el siguiente rango de valores: buena adherencia, mala adherencia y no adherencia. En base a este método y desde un punto de vista cualitativo, podemos concluir que el sistema elaborado con plastoid se caracteriza por presentar una “buena adherencia”, a diferencia del sistema elaborado con quitosán, con una “mala adherencia” ya que en este caso permanece poco tiempo adherido a la piel. No obstante, hemos conseguido solventar este inconveniente aplicando sobre la superficie de la piel una solución de polivinilpirrolidona al 10% (p/v), como paso previo a la colocación del parche.

IV.5. ESTUDIO DE LIBERACIÓN DEL FÁRMACO

Como es sabido, para que un principio activo se absorba en el organismo una vez administrado con una determinada forma de dosificación el primer proceso que se produce es la liberación del principio activo desde esa forma farmacéutica. Por tanto, es necesario el empleo de dispositivos donde se verifique la liberación y absorción *in vitro* de los fármacos utilizados, este es el caso de las células de difusión de Franz (Franz, 1975). Los primeros ensayos, de liberación, están destinados a determinar la cinética con la que la formulación cede el principio activo, mientras que los segundos, de permeación, nos ayudan a predecir lo que ocurriría en situaciones *in vivo*, por lo que requieren el empleo de piel humana (Smith e Irwin, 2000) o animal dermatomizada (Santoyo, 1996) en lugar de membranas sintéticas.

Las propiedades físico-químicas tanto del vehículo como de la droga ejercen una notable influencia en la velocidad de liberación del fármaco desde una preparación de administración tópica. De hecho, el perfil cinético de liberación está determinado por las interacciones vehículo-fármaco. La absorción transdérmica de fármacos administrados por vía tópica depende tanto de la velocidad de cesión como de la permeabilidad de tales moléculas a través de la piel, por este motivo es interesante someter el sistema propuesto a ambos tipos de estudios.

IV.5.1. SELECCIÓN DE MEMBRANA

Se ha llevado a cabo un estudio de selección de membrana previo a los ensayos de cesión de fármaco ya que una consideración importante a tener en cuenta antes de iniciar un estudio de este tipo es elegir la membrana que favorezca en mayor medida el paso del fármaco hacia la solución receptora, es decir, que no constituya una barrera. También es importante que no haya interacción, física o química entre la membrana y la formulación, ya que los componentes de la fórmula pueden afectar la integridad de la misma. En definitiva, la membrana no debe contener ningún elemento que pueda causar interferencias en el ensayo (Thakker y Chern, 2003).

Para realizar el estudio de selección de membrana, se utilizó una solución de 5-fluorouracilo en el compartimento donador, que fue preparada disolviendo el fármaco en una cantidad apropiada de solución tampón fosfato pH= 5,5, siendo la concentración resultante 450 µg/ml. En el caso de la doxepina el ensayo se realizó con una solución de doxepina de concentración 1600 µg/ml y preparada en tampón fosfato pH 6,8, en el compartimento donador. Asimismo, probamos dos membranas de naturaleza hidrofílica comúnmente usadas en dispositivos de difusión de Franz: metilcelulosa y nylon. Estas membranas se mantuvieron inmersas en solución tampón durante 30 minutos previos al montaje de las células y $16 \pm 0,2$ ml del mismo tampón se usaron como solución receptora. El dispositivo se mantuvo a 32 ± 1 °C en el caso del 5-fluorouracilo y a $37 \pm 0,5$ °C en el caso de la doxepina bajo agitación magnética continua, para evitar la saturación de fármaco bajo la membrana y garantizar que se cumplan las condiciones *sink*. El compartimento receptor tiene una capacidad de $16 \pm 0,1$ ml. En todo momento se evitó la presencia de burbujas de aire que impidieran el contacto entre la membrana y la solución receptora. Del compartimento receptor, se extrajeron 600 µl de muestra en

Capítulo IV

Resultados y discusión

función del intervalo de tiempo preestablecido y se analizaron espectrofotométricamente, como se explica en el apartado anterior.

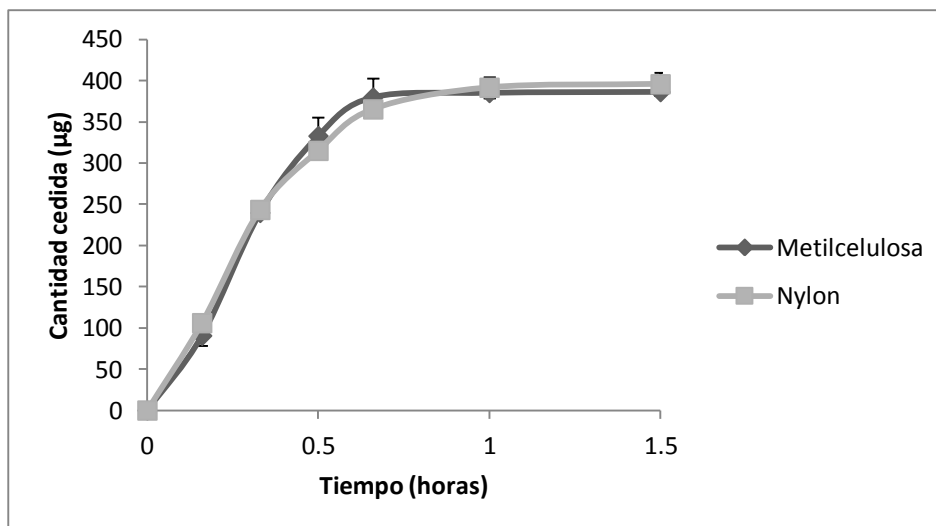


Figura 83: Cantidades acumuladas de 5-fluorouracilo frente al tiempo para los dos tipos de membranas estudiadas: metilcelulosa y nylon.

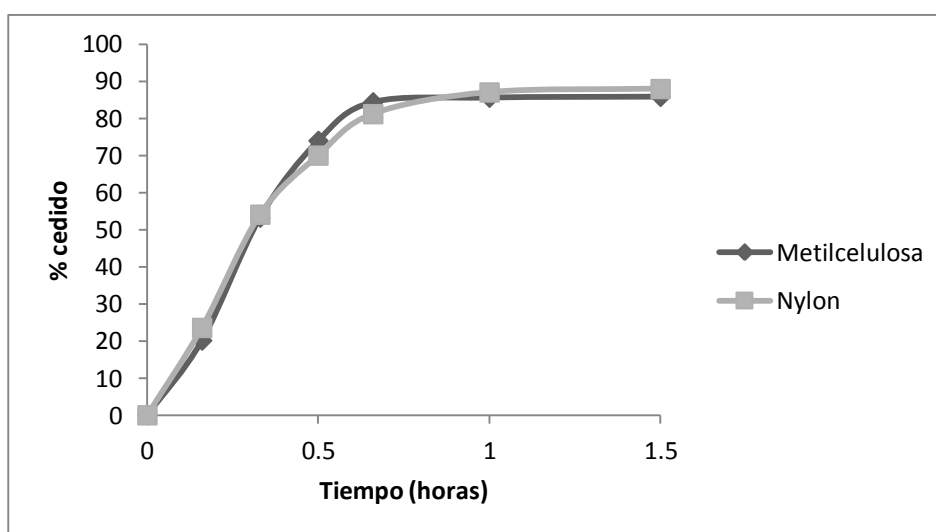


Figura 84: Porcentaje cedido de 5-fluorouracilo frente al tiempo para los dos tipos de membranas estudiadas: metilcelulosa y nylon.

La liberación del fármaco a través de sendas membranas se produjo rápidamente hasta alcanzar un punto máximo de liberación, a partir del cual el fármaco se libera de forma constante. La diferencia en la liberación de 5-fluorouracilo a través de ambas membranas no es estadísticamente significativa, como se observa en las Figuras 83 y

84. No obstante, con las membranas de nylon se consigue una liberación del 87,99 %, mientras que con las de metilcelulosa el porcentaje cedido es del 85,88 %, motivo por el que seleccionamos las primeras como las más idóneas para realizar los estudios de cesión de los parches.

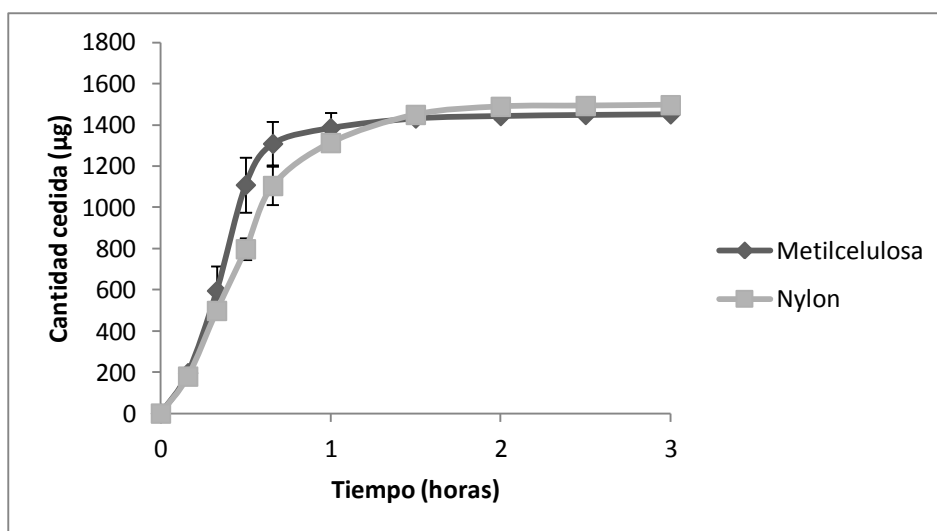


Figura 85: Cantidades acumuladas de clorhidrato de doxepina frente al tiempo para los dos tipos de membranas estudiadas: metilcelulosa y nylon.

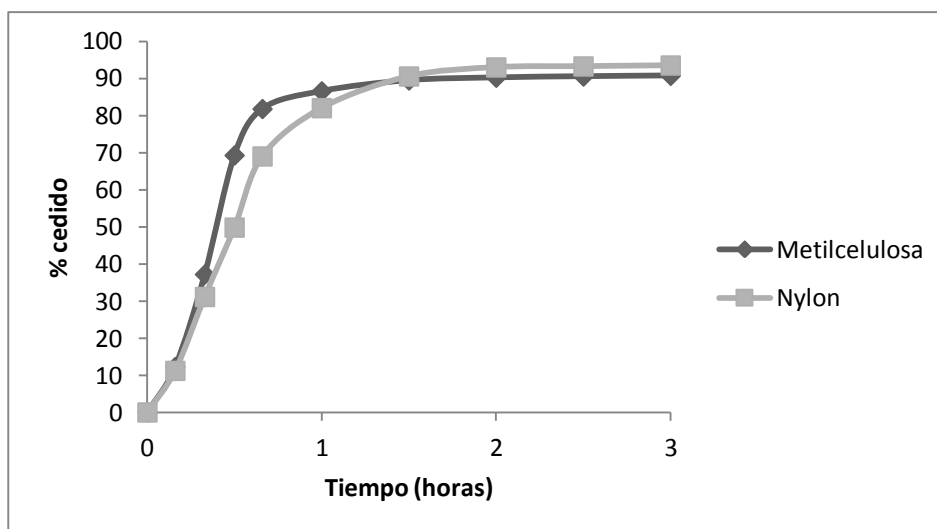


Figura 86: Porcentaje cedido de clorhidrato de doxepina frente al tiempo para los dos tipos de membranas estudiadas: metilcelulosa y nylon.

Al igual que en el caso anterior la liberación de fármaco a través de las membranas se produjo rápidamente alcanzando una meseta de liberación máxima. No

Capítulo IV

Resultados y discusión

obstante, esta meseta se alcanza a los 40 minutos para las membranas de metilcelulosa y a los 90 minutos para las de nylon. Finalmente, como se observa en las Figuras 85 y 86, la cantidad total de doxepina que atraviesa las membranas es ligeramente mayor en el caso del nylon (93,58 % frente a 90,79 %), por lo que seleccionamos esta membrana para la realización de los estudios de liberación desde las formulaciones estudiadas que se explican a continuación, por ser estas las que menos resistencia ofrecen al paso total del principio activo propuesto.

IV.5.2. ESTUDIO DE CESIÓN

IV.5.2.1. CESIÓN DEL 5-FLUOROURACILO

El ensayo de cesión de la formulación se llevó a cabo en células de difusión de Franz empleando membranas artificiales de nylon con objeto de estudiar la influencia que sobre la liberación in vitro puede tener la formulación. La liberación del fármaco desde parches transdérmicos es controlada por las propiedades químicas del fármaco, la forma de administración y las propiedades fisiológicas y fisicoquímicas de la membrana biológica (Rao y col., 2000). Por este motivo, se realizaron ensayos de cesión en los que se estudió la influencia de la formulación y de permeación en los que se tiene en cuenta, además, la influencia de la piel.

Para el experimento de cesión se depositaron muestras de parche de 30 mg en el caso de FT 1 y 55 mg de parches FT 2 sobre cada membrana en el compartimento donador con una dosis de 625 µg y 2500 µg de 5-fluorouracilo, respectivamente. En el caso de las pomadas se utilizaron muestras de 300 mg. El medio receptor del fármaco fue una solución tampón fosfato a pH 5,5 que se mantuvo en agitación magnética durante el tiempo de ensayo para evitar el efecto de saturación bajo la membrana y así asegurar las condiciones sink. Las membranas se sumergieron en solución tampón durante 20 minutos previos al ensayo. La temperatura de los dos compartimentos fueron ajustadas a 32 ± 1 °C gracias a la recirculación de agua procedente de un baño termostático a través de la doble cámara de cristal de la célula de difusión.

En los tiempos prefijados, se tomaron del medio receptor alícuotas de 600 µl con posterior reposición de tampón, hasta un tiempo total de duración del ensayo de 24 horas en los parches transdérmicos y de 6 horas en las pomadas. Las muestras han sido

valoradas espectrofotométricamente a la longitud de onda de máxima absorción de 5-fluorouracilo, $\lambda_{\text{máx}}$ de 267 nm.

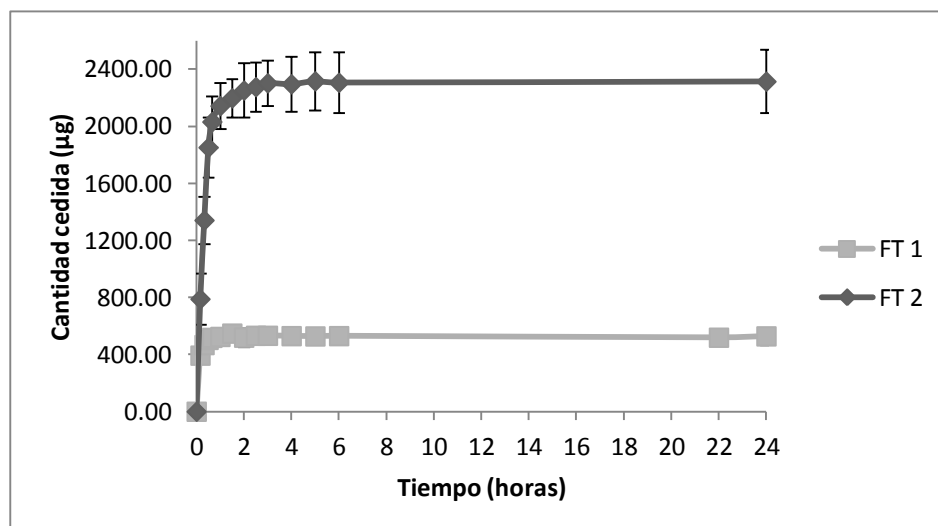


Figura 87: Cantidad acumulada de 5-fluorouracilo desde los sistemas transdérmicos objeto de estudio durante 24 horas.

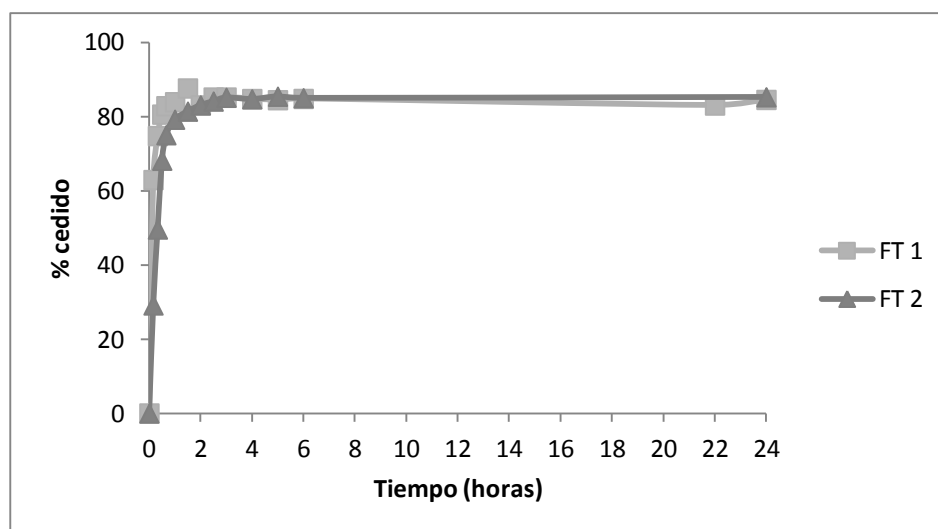


Figura 88: Cantidad acumulada de 5-fluorouracilo desde los sistemas objeto de estudio durante 24 horas.

Las Figuras 87 y 88 muestran las cantidades acumuladas de fármaco y el porcentaje cedido a las 24 horas para los parches transdérmicos objeto de estudio. Los parches FT 1 liberan prácticamente la totalidad del 5-fluorouracilo a las 24 horas, 84,56 % de la misma. No obstante, se observa una cesión rápida de fármaco durante la

Capítulo IV

Resultados y discusión

primera hora del ensayo, 524,67 μg y 83,94 %. Para los parches FT 2 se observa una liberación rápida del principio activo en las dos primeras horas del ensayo (2252,21 μg), a partir de este momento se alcanza una meseta que se mantiene hasta el final del ensayo con una liberación de 2314,63 μg de 5-fluorouracilo. Además observamos que no se produce una liberación del 100 % del principio activo ya que el porcentaje de fármaco cedido es 85,28 % al finalizar el ensayo.

Sin embargo, en las dos situaciones se produce un efecto explosivo de difusión durante la primera hora lo que es muy común en diferentes tipos de vectores poliméricos (McCarron y col., 2000) y está, posiblemente, originado por la relajación de las cadenas poliméricas que se hinchan en presencia de humedad.

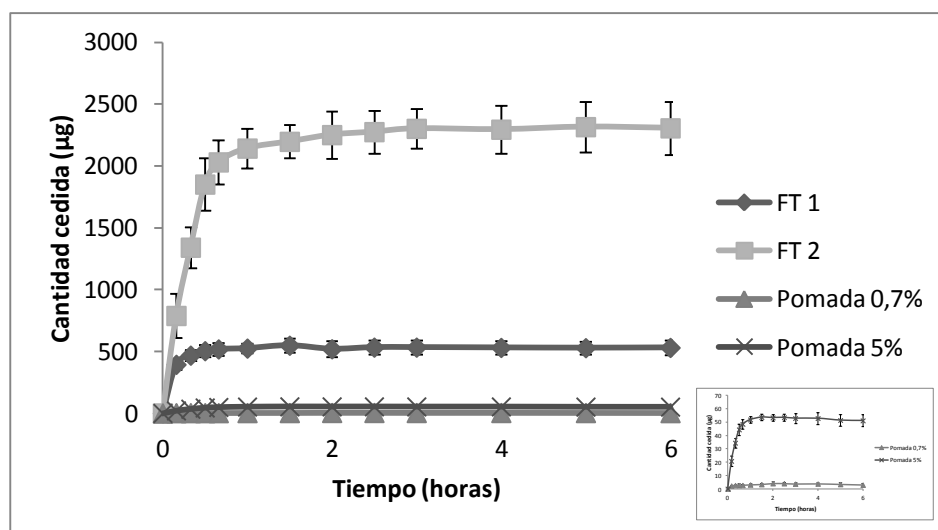


Figura 89: Cantidad acumulada de 5-fluorouracilo desde los sistemas terapéuticos transdérmicos y las pomadas durante 6 horas.

Las Figuras 89 y 90 muestran las cantidades acumuladas de fármaco a las 6 horas para los parches transdérmicos y pomadas. Para la pomada al 0,7 % se observa una liberación máxima del principio activo en las dos primeras horas del ensayo (4,027 μg) y una liberación de 2,967 μg de 5-fluorouracilo al final del ensayo siendo el porcentaje de fármaco cedido de 0,141 %. En el caso de la pomada al 5 % se observa una liberación rápida del principio activo a las 1,5 horas de iniciarse el ensayo (53,639 μg), a partir de este momento se alcanza una meseta que se mantiene hasta el final del ensayo con una liberación de 51,124 μg de 5-fluorouracilo siendo el porcentaje cedido de 0,3408 % al finalizar el ensayo. Como se observa en la Figura 90 el porcentaje

cedido de los parches de plastoid y chitosan es 84,83 % y 85,03 %, respectivamente. En ambos casos, el porcentaje cedido es mayor en los sistemas terapéuticos transdérmicos que en las pomadas, preparaciones semisólidas utilizadas actualmente.

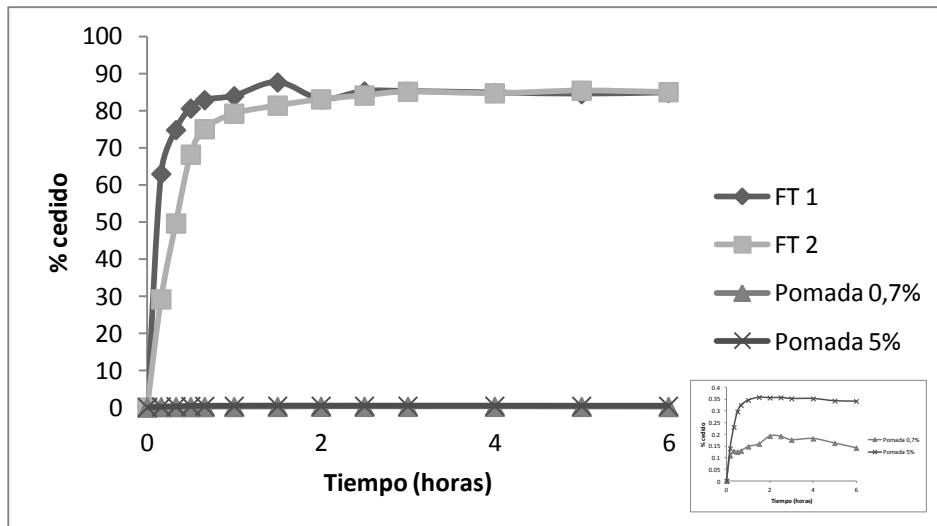


Figura 90: Porcentajes cedidos de 5-fluorouracilo desde los sistemas terapéuticos transdérmicos y las pomadas durante 6 horas.

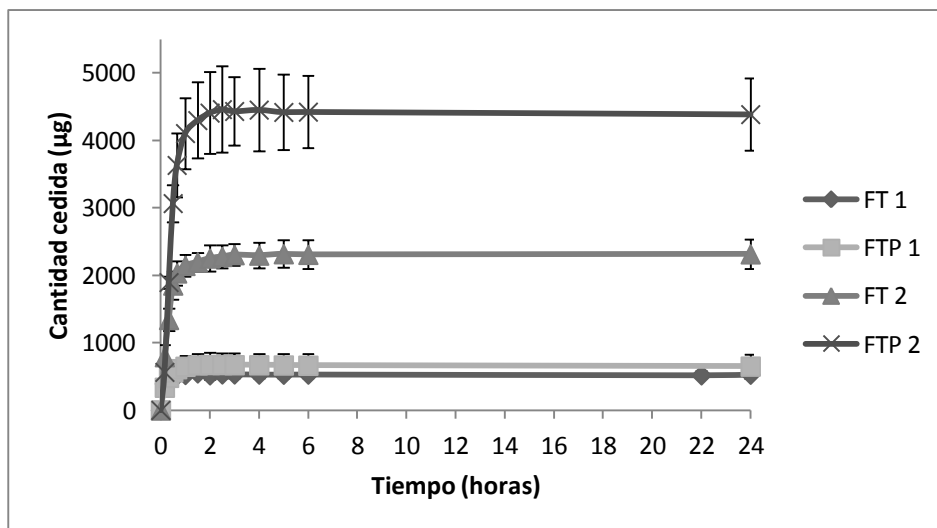


Figura 91: Cantidad acumulada de 5-fluorouracilo desde las diferentes formulaciones de sistemas transdérmicos durante 24 horas.

Capítulo IV

Resultados y discusión

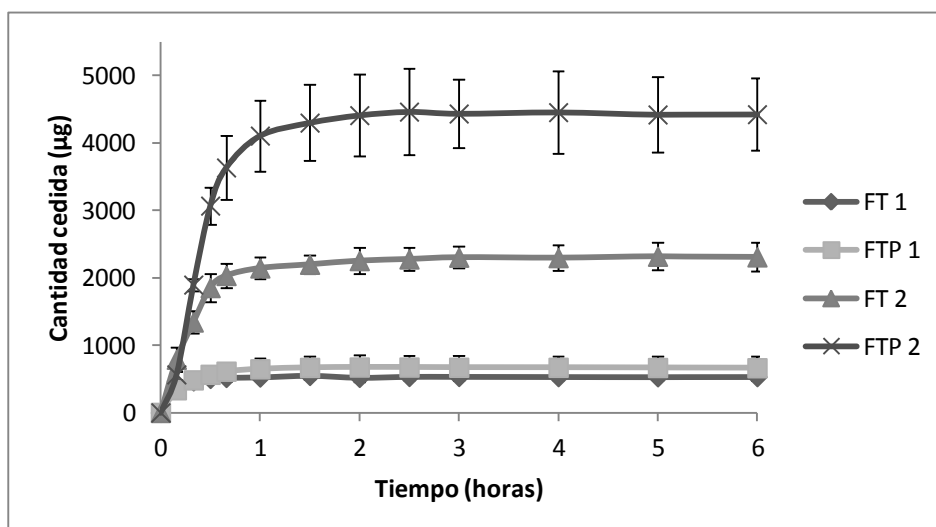


Figura 92: Cantidad acumulada de 5-fluorouracilo desde las diferentes formulaciones de sistemas transdérmicos durante 6 horas.

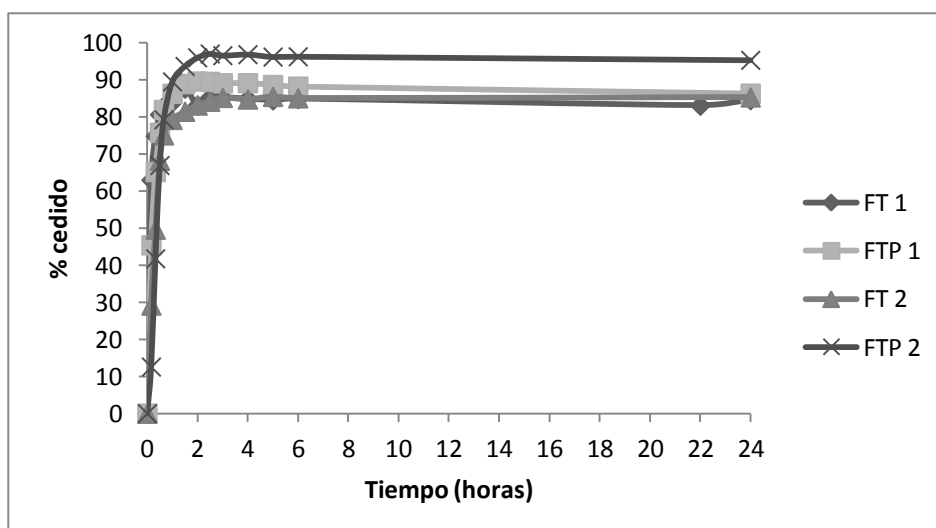


Figura 93: Porcentaje cedido de 5-fluorouracilo desde las diferentes formulaciones de sistemas transdérmicos durante 24 horas.

Las Figuras 91 y 92 muestran las cantidades acumuladas de fármaco a las 24 y 6 horas para las diferentes formulaciones elaboradas incluyendo el promotor en su formulación. Para los parches de FTP 1 se observa una liberación rápida del principio activo en las dos primeras horas del ensayo (672,87 µg), a partir de este momento se alcanza una meseta que se mantiene hasta el final del ensayo con una liberación de 648,98 µg de 5-fluorouracilo. Además observamos que no se produce una liberación del 100 % del principio activo ya que el porcentaje de fármaco cedido es 86,29 % al

finalizar el ensayo (Figura 93). En el caso de los parches FTP 2 se observa una liberación rápida del principio activo en las dos primeras horas del ensayo (4409,36 μg), a partir de este momento se alcanza una meseta que se mantiene hasta el final del ensayo con una liberación de 4387,21 μg de 5-fluorouracilo. Además observamos que se produce una liberación de casi el 100 % del principio activo ya que el porcentaje de fármaco cedido es 92,95 % al finalizar el ensayo (Figura 93). En ambos casos, el porcentaje cedido es mayor en las preparaciones que incluyen el promotor en la formulación.

IV.5.2.2. CESIÓN DE DOXEPINA

El estudio de cesión de clorhidrato de doxepina se llevó a cabo para los tres tipos de parches bucoadhesivos propuestos y la preparación semisólida de orabase con doxepina a diferentes concentraciones. Para ello, se han empleado células de difusión de Franz y membranas de nylon con objeto de estudiar la influencia que sobre la liberación *in vitro* de la sustancia activa puede tener la naturaleza y características propias de los sistemas matriciales.

Para el experimento de cesión se han depositado muestras de los sistemas transbucuales de 50 mg de peso sobre cada membrana en el compartimento donador y para la realización del ensayo con el orabase se ha utilizado 300 mg de preparación en cada membrana. Se ha utilizado, como medio receptor, solución tampón fosfato a pH $6,8 \pm 0,1$. De acuerdo con los intervalos de tiempo prefijados, se extraen muestras de 600 μl del compartimento receptor, reponiendo el volumen extraído con solución receptora. Las cantidades de fármaco estimadas espectrofotométricamente se corrigen en función del número de muestras precedentes. El ensayo se ha realizado durante 24 horas en los parches bucoadhesivos y en el caso del orabase la duración del ensayo es de 6 horas. Debemos tener en cuenta que alguno de los componentes puede ser soluble en el tampón y, al igual que la doxepina, atravesar la membrana. Por ello, realizamos el ensayo de cesión a fórmulas control (sin fármaco) y comprobamos si en ella existen componentes que atraviesan la membrana y contribuyen a la absorbancia de las muestras a la longitud de onda de máxima absorción del principio activo, 293 nm. En el caso de que en el control aparezca absorción, este dato se tiene en cuenta y así nos aseguramos que las cantidades obtenidas corresponden únicamente a fármaco cedido.

Capítulo IV

Resultados y discusión

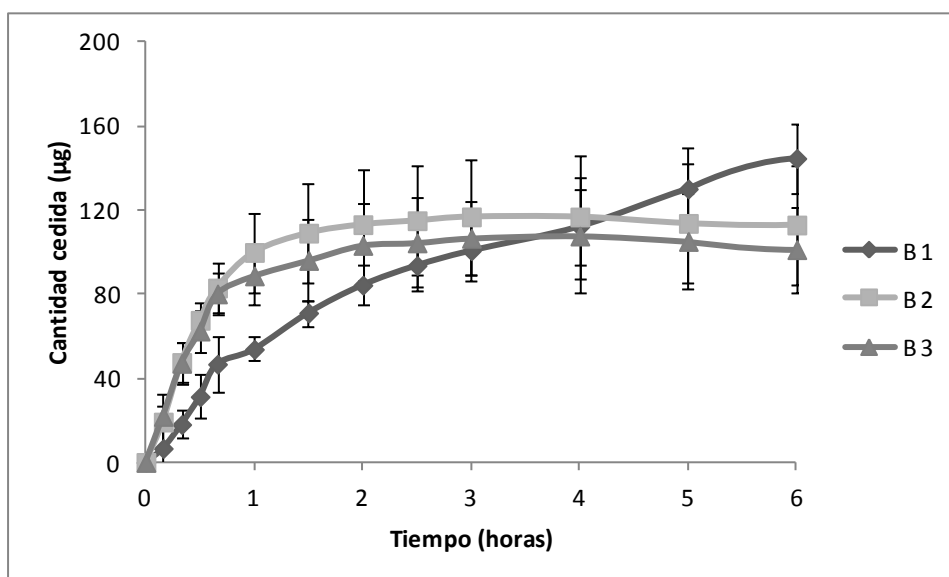


Figura 94: Cantidades acumuladas de doxepina para los tres sistemas bucoadhesivos estudiados durante 6 horas.

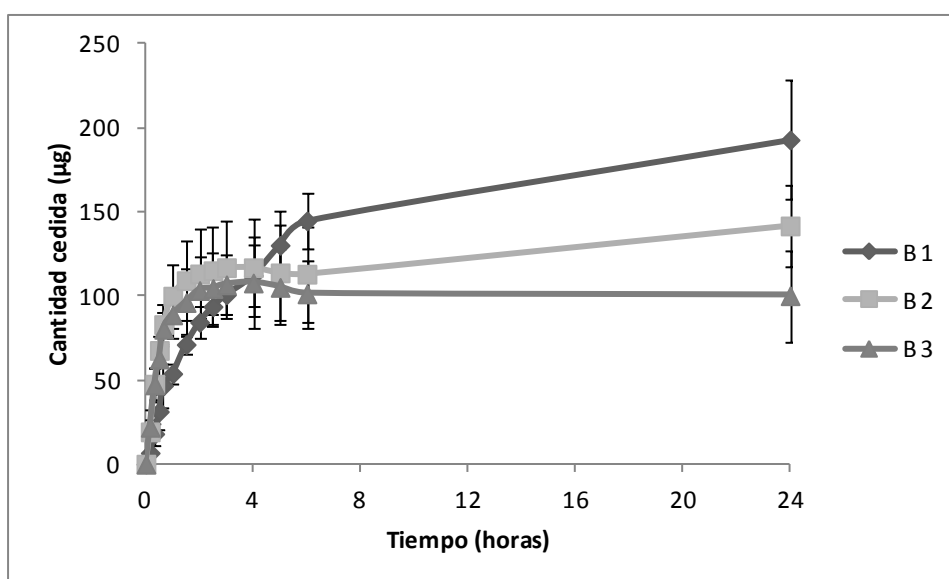


Figura 95: Cantidades acumuladas de doxepina para los tres sistemas bucoadhesivos estudiados durante 24 horas.

Las Figuras 94 y 95 muestran las cantidades acumuladas de doxepina cedidas por las tres formulaciones estudiadas transcurridas 6 y 24 horas. Se observa que los perfiles de liberación de los sistemas B2 y B3 son similares (sin que existan diferencias estadísticamente significativas) durante las primeras 6 horas del ensayo. Se produce una liberación rápida durante la primera hora del mismo, a partir de este momento se alcanza una meseta que se mantiene hasta el final en el caso del quitosan y hasta las 6

horas para la película de hidroxipropilmetilcelulosa. Esto se explica, probablemente, por el efecto explosivo de difusión característico en los vectores poliméricos, debido a la relajación de las cadenas poliméricas que se hinchan en presencia de humedad. Sin embargo, en ambos casos no llega a cederse el 100% de la dosis, sino el $58,21 \pm 0,57$ y $53,57 \pm 0,66$, respectivamente (Figura 96).

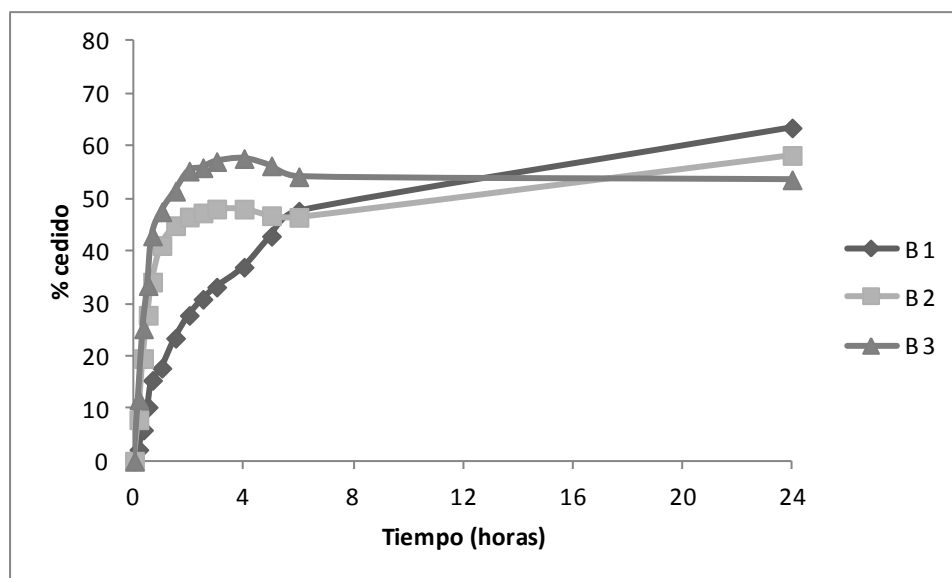


Figura 96: Porcentaje cedido de doxepina para los tres sistemas bucoadhesivos estudiados durante 24 horas.

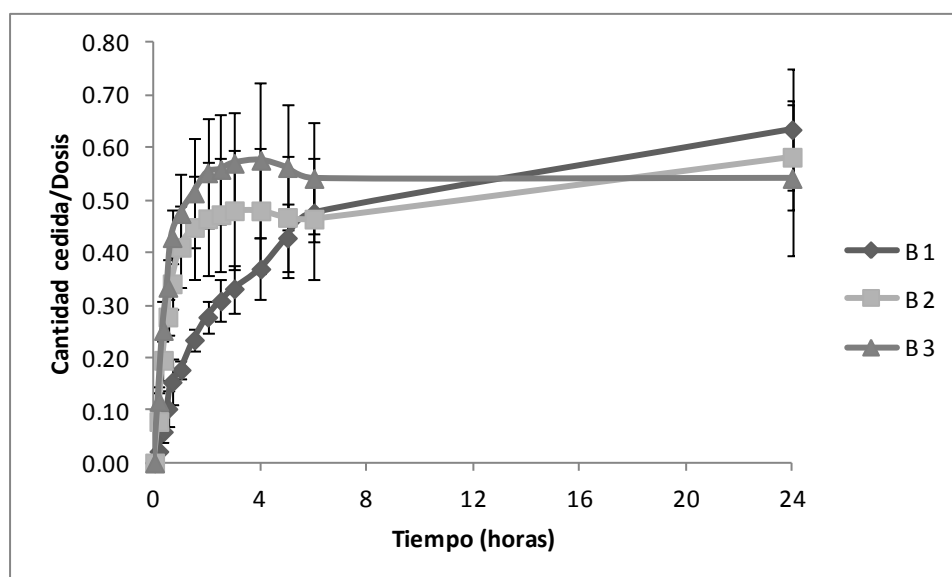


Figura 97: Cantidad cedida normalizada por la dosis para los tres sistemas bucoadhesivos estudiados durante 24 horas.

Capítulo IV

Resultados y discusión

En cuanto a los sistemas bioadhesivos B 1, observamos una liberación sostenida durante las 24 horas del ensayo y el porcentaje de fármaco cedido es más alto que los sistemas anteriores, alcanzando el 63,45 %. No se produce, en consecuencia, un efecto explosivo de difusión al inicio del ensayo, pese a la elevada capacidad de hinchamiento de las cadenas de carboximetilcelulosa sódica, equiparable a la del chitosan. Hecho que puede deberse a la interacción electrostática que tiene lugar entre las cadenas poliméricas aniónicas y el fármaco que se ioniza al pH del medio con carga positiva, puesto que es una base.

Es importante tener presente que las dosis de doxepina vehiculizadas por los sistemas son distintas, por este motivo hemos comparado las cantidades acumuladas cedidas normalizadas por la dosis correspondiente en cada caso (Figura 97). De este modo, se pone de manifiesto que el comportamiento cinético de los parches B 1 es diferente a las otras dos formulaciones y, transcurridas 13 horas, la cantidad y porcentaje cedidos es mayor.

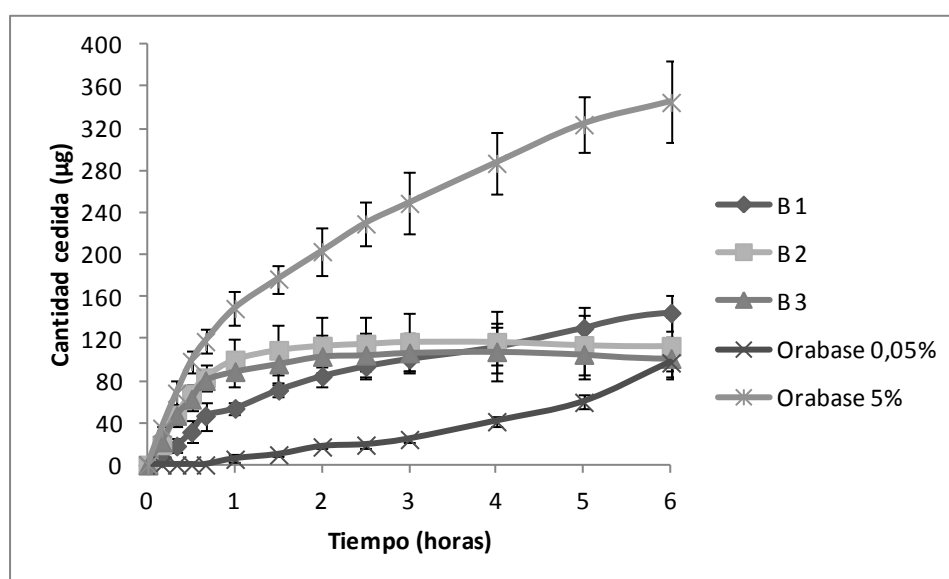


Figura 98: Cantidad acumulada de principio activo desde los parches bucoadhesivos y orabase con doxepina al 0,05 % y 5 % durante 6 horas.

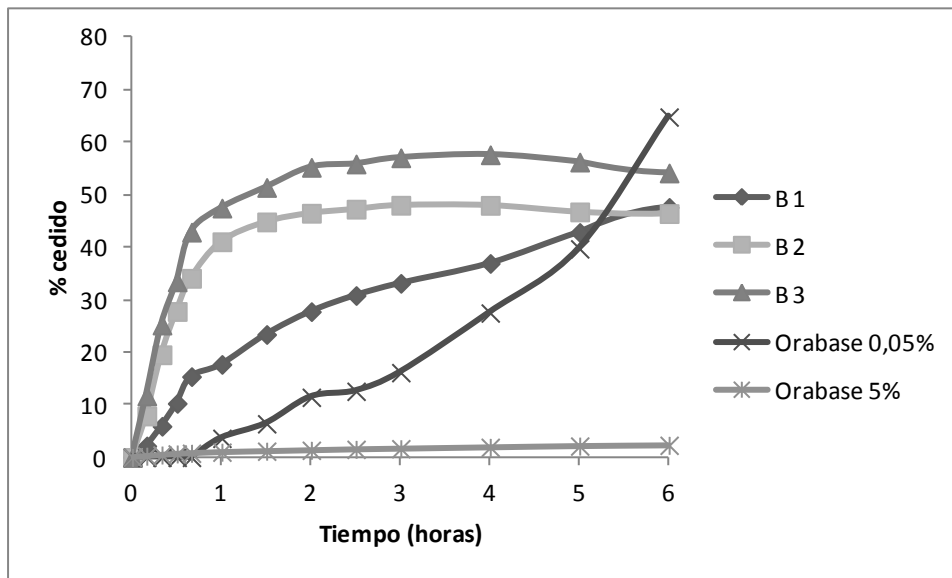


Figura 99: Porcentaje cedido de principio activo desde los parches bucoadhesivos y orabase con doxepina al 0,05 % y 5 % durante 6 horas.

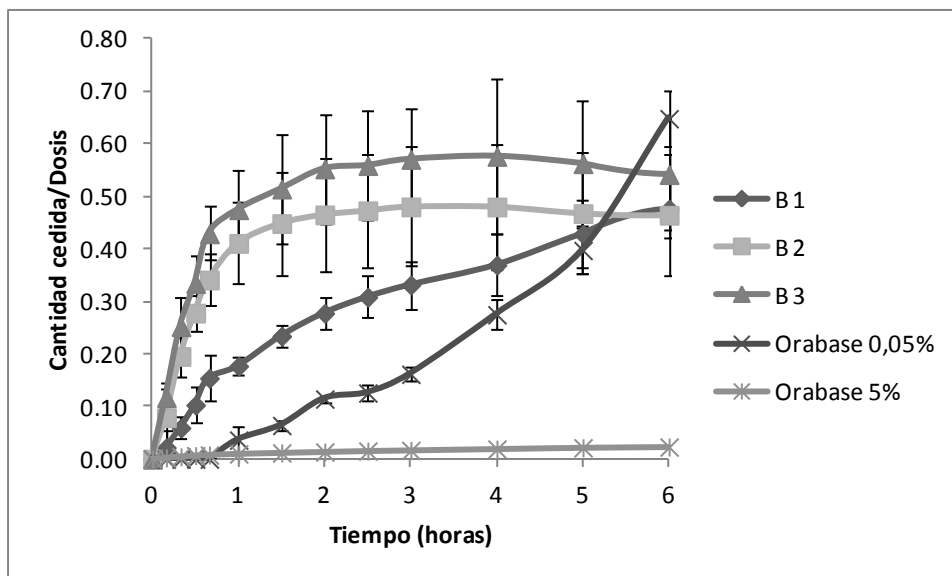


Figura 100: Cantidad acumulada de principio activo normalizada por la dosis desde los parches bucoadhesivos y orabase con doxepina al 0,05 % y 5 % durante 6 horas.

La Figura 98 muestra las cantidades cedidas de las diferentes formulaciones estudiadas, los parches bucoadhesivos y orabase a diferentes concentraciones durante 6 horas. Observamos que la preparación semisólida orabase al 5 % es el sistema que presenta mayor cantidad de principio activo cedido siendo el orabase al 0,05 % la preparación que cede menor cantidad de doxepina. Por el contrario, en cuanto al porcentaje cedido se observa que el orabase al 0,05 % es el que presenta mayor

Capítulo IV

Resultados y discusión

porcentaje cedido de principio activo (64,8 %) presentando un perfil de liberación y semejante a los parches de carboximetilcelulosa sódica y diferente a los parches de hidroxipropilmetilcelulosa y chitosan, no presentando la meseta característica de estos sistemas (Figura 99). Por tanto, los tres sistemas bucoadhesivos presentan menor porcentaje cedido. Con el fin de comparar todas las formulaciones se ha calculado la cantidad cedida individualizada por la dosis (Figura 100) donde se pone de manifiesto que el comportamiento cinético del orabase al 5 %, 0,05 % y parches B 1 son diferentes a los parches B 2 y B 3.

IV.5.3. CINÉTICAS DE LIBERACIÓN

Se han estudiado diferentes modelos matemáticos con la finalidad de elegir el que con mayor fiabilidad sea capaz de explicar la cinética de cesión del fármaco a partir de la forma de dosificación propuesta en este trabajo. El ajuste cinético de los perfiles de cesión de 5-fluorouracilo y doxepina en el tiempo se ha procesado en el programa informático Excel 2007. El principio discriminatorio de la función de ajuste sigue siendo el criterio de información de Akaike.

Por tanto, se ha tratado de determinar la cinética seguida por el proceso de cesión en cada caso, para lo que han ajustado los datos experimentales a modelos matemáticos que intentan describir el curso evolutivo del proceso de difusión. Hemos recurrido, por considerarlas las más adecuadas, a funciones de orden cero, uno, raíz cuadrada y raíz cúbica, cuyas expresiones matemáticas correspondientes son:

- Función de orden cero: $Q_t = k_d (t - t_0)$

Q_t : cantidad cedida

K_d : constante de disolución

- Función de orden uno: $Q_t = Q_\infty (1 - e^{-(t-t_0)})$

Q_∞ : cantidad máxima cedida

- Función de raíz cuadrada: $Q_t = kc \sqrt{(t-t_0)}$
- Función de raíz cúbica: $Q = Q_\infty - [Q_\infty^{1/3} - kc(t - t_0)]^3$

Los ajustes a las funciones mencionadas se han realizado mediante hojas de cálculo de Microsoft Excel adaptadas a las condiciones requeridas por los mismos.

Como criterio discriminativo, se ha utilizado el criterio de información de Akaike (AIC):

$$AIC = n \ln SSQ + 2p$$

n: número de pares de valores experimentales

SSQ: suma de los cuadrados de los residuales

p: número de parámetros de la función de ajuste

Este criterio se basa en el hecho de que los valores residuales deben estar distribuidos aleatoriamente y la suma de sus cuadrados (SSQ) tiene que ser mínima. Además, tiene en cuenta que cuanto mayor es el número de parámetros de la función de ajuste (p), mayor será la posibilidad de que sea menor el valor de SSQ.

IV.5.3.1. CINÉTICAS 5-FLUOROURACILO

Para la interpretación del AIC de cada uno de los ajustes de las cinéticas estudiadas (Tabla 42), se ha considerado que la función que presente el menor valor de dicho parámetro es la que, estadísticamente, explica mejor el proceso de cesión estudiado. En base a los resultados podemos observar que los sistemas FT 1 y FT 2 presentan una cinética de raíz cúbica.

FÓRMULA	ORDEN 1		RAIZ 2		RAIZ 3		ORDEN 0	
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE
FT 1	60,68	4,23	63,66	0,39	51,94	1,04	54,02	1,04
FT 2	60,302	1,018	68,802	0,357	50,356	0,486	62,626	0,819

Tabla 42: Valores del AIC obtenidos del estudio estadístico de los residuales del perfil de cantidades acumuladas en el tiempo para los sistemas transdérmicos estudiados.

La Tabla 43 muestra los resultados de los parámetros modelo independientes, eficiencia de disolución (EF) y tiempo medio de residencia o de cesión (MDT), cuyas expresiones matemáticas han sido detalladas anteriormente, obtenidos tras el análisis estadístico de los datos de cantidades acumuladas en el tiempo en este ensayo. En base a los parámetros amodelísticos (Tabla 43), la eficiencia es menor para los sistemas FT 1

Capítulo IV

Resultados y discusión

(96,30 % frente a 98,27 %), así como el tiempo medio de cesión es mayor que en los sistemas FT 2 (19,36 minutos frente a 0,07 minutos).

FÓRMULA	EF (%)		MDT (minutos)	
	Media	DE	Media	DE
FT 1	96,30	2,13	19,36	0,18
FT 2	98,27	0,82	0,07	0,11

Tabla 43: Parámetros modelo-independientes: eficiencia (EF, %) y tiempo medio de disolución (MDT, min), calculados para los sistemas estudiados.

IV.5.3.2. CINÉTICAS DOXEPINA

Como se ha indicado anteriormente la función que presente el menor valor de AIC es la que, estadísticamente, explica mejor el proceso de difusión estudiado. Los valores de AIC correspondientes a cada formulación ensayada quedan reflejados en la Tabla 44. A la vista de estos resultados, podemos afirmar que los sistemas transbucuales elaborados con hidroxipropilmetilcelulosa (B 2) y chitosan (B 3) siguen la misma cinética en el proceso de liberación del principio activo que vehiculizan, la representada por el modelo de raíz cúbica. Sin embargo, para el sistema B 3 no existen diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$) entre las cinéticas de orden cero y raíz cúbica. Por último, los parches de carboximetilcelulosa sódica (B 1) siguen una cinética de orden uno de acuerdo con el valor de AIC, aunque no existen diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$) entre orden uno y raíz cúbica.

FÓRMULA	ORDEN 1		RAIZ 2		RAIZ 3		ORDEN 0	
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE
B 1	142,96	7,36	204,16	3,66	162,49	4,16	204,32	7,11
B 2	152,98	6,85	189,76	4,66	136,55	4,76	164,09	7,30
B 3	164,91	4,13	187,24	5,02	154,22	25,23	135,63	20,55

Tabla 44: Valores del AIC obtenidos del estudio estadístico de los residuales del perfil de cantidades acumuladas en el tiempo para los parches bucoadhesivos.

FÓRMULA	EF (%)		MDT (minutos)	
	Media	DE	Media	DE
B 1	78,18	3,80	1,87	0,67
B 2	85,44	3,79	1,93	0,61
B 3	80,13	3,35	0,13	0,02

Tabla 45: Parámetros modelo-independientes: eficiencia (EF, %) y tiempo medio de disolución (MDT, min), calculados para las formulaciones estudiadas.

La Tabla 45 muestra los parámetros amodelísticos de los sistemas bucoadhesivos objeto de estudio, en base a los cuales podemos concluir que los sistemas B 3 presentan una eficiencia de liberación del $80,13 \pm 3,35$ % en un tiempo medio de $0,13 \pm 0,02$ minutos, debido al efecto explosivo de difusión por el que liberan todo el principio activo que son capaces al inicio del ensayo. En cambio, los otros sistemas son capaces de liberar fármaco durante las 24 horas que dura el experimento, aunque el porcentaje de doxepina cedido por el sistema B 2 entre las 6 y 24 horas es considerablemente bajo, 11,79 %. Se ha comprobado que no existen diferencias estadísticamente significativas en la eficiencia de cesión de los parches B 1 y B 3, por el contrario existen tales diferencias entre estos sistemas y B 2, $p= 0,01772$ y $p= 0,03994$, respectivamente.

IV.6. ESTUDIO DE PERMEACIÓN

IV.6.1. PERMEACIÓN 5-FLUOROURACILO

El estudio de permeación transdérmica en células de difusión de Franz requiere el empleo de piel humana o animal a través de la cual se verifique el paso del fármaco al interior de la misma. Se utiliza el cerdo como modelo de experimentación animal por tratarse de la especie animal cuya piel presenta mayor analogía con la humana para, después, poder extrapolar los valores de absorción percutánea al hombre.

La bibliografía describe diversos métodos de obtención de piel tanto humana como animal (Pons y Parra, 1995; Doliwa y col., 2001) en los que es frecuente el empleo de dermatomos manuales o automáticos. La técnica de dermatomización de piel de cerdo con dermatomo automático nos permite obtener piel dermatomizada, es decir,

Capítulo IV

Resultados y discusión

exenta de dermis, de 500 μm de grosor establecido por el aparato, idónea para los estudios de permeación “in vitro” en celdas de difusión de Franz. Una vez obtenida la carne de cerdo, se deposita sobre una superficie lisa y con el dermatomo, se procede al corte de la superficie de la piel. Se observa al trasluz por transparencia la homogeneidad en el espesor del corte. Debe ser homogéneo para asegurar durante el ensayo en las celdas de Franz la misma capacidad de difusión del fármaco en todos los puntos de piel. La piel dermatomizada se congela envuelta en papel de aluminio hasta su utilización.

Los experimentos de permeación y acumulación en la piel se llevaron a cabo empleando piel de cerdo extraída del dorso del animal, a pesar de las limitaciones que comporta la extrapolación de los resultados a la piel humana (Ostacolo y col., 2004).

Se ha determinado, por tanto, la capacidad de permeación de 5-fluorouracilo durante el tiempo del ensayo (24 horas) y su acumulación en la epidermis y dermis. El ensayo se realizó con una solución de fármaco elaborada con 5-fluorouracilo y tampón a una concentración de 450 $\mu\text{g/ml}$ para observar si el principio activo podía atravesar la piel así como para comparar el porcentaje permeado con los sistemas objeto de nuestro estudio. De esta manera se observa que la cantidad permeada por cm^2 de piel de principio activo es de 107,76 μg (Figura 101) no produciéndose una permeación del 100 % ya que el porcentaje permeado fue de 60,83 % (Figura 102).

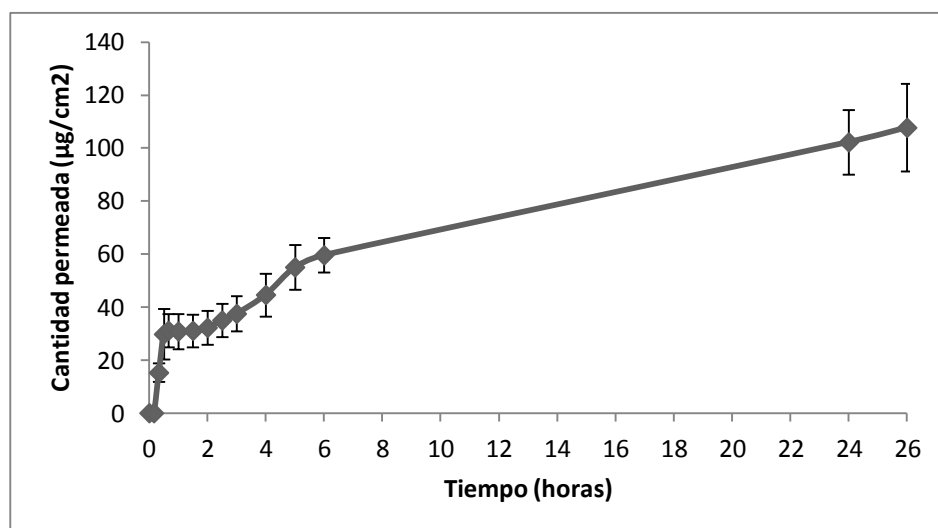


Figura 101: Cantidad permeada de 5-fluorouracilo desde la solución de fármaco a través de la piel de cerdo en función del tiempo (horas).

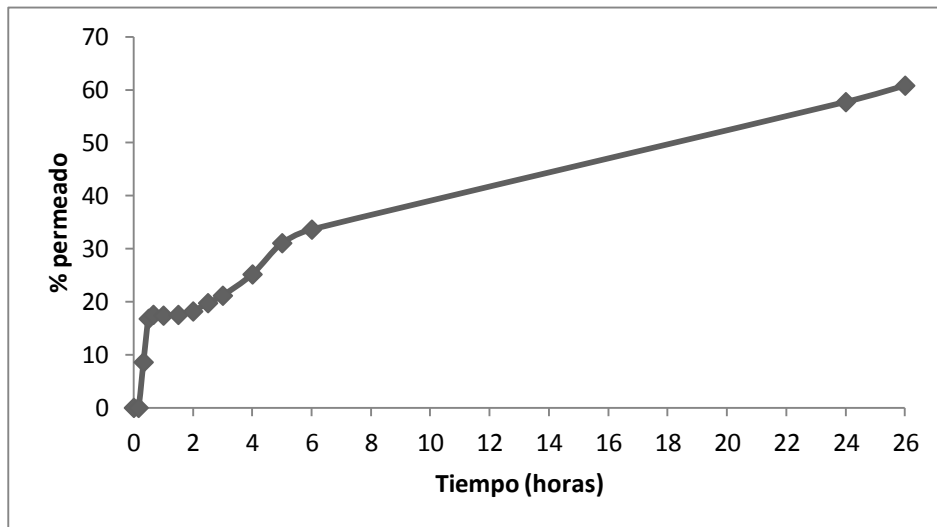


Figura 102: Porcentaje permeado de 5-fluorouracilo de la solución de fármaco a través de la piel de cerdo en función del tiempo (horas).

Las Figuras 103 y 104 muestran la permeación de los parches transdérmicos durante 26 horas. Podemos observar que la cantidad permeada por cm^2 de piel de principio activo en los parches FT 1 es de $222,94 \mu\text{g}$ y para los parches FT 2 es $334,69 \mu\text{g}$, no produciéndose en ningún caso una permeación del 100 % ya que el porcentaje permeado fue de 78,94 % y 42,98 %, respectivamente.

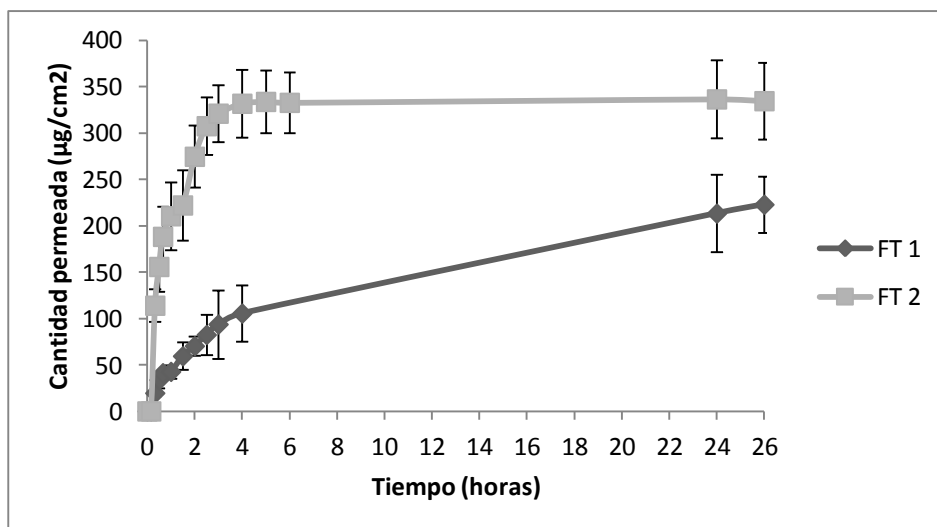


Figura 103: Cantidad permeada de 5-fluorouracilo en $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ de los parches transdérmicos a través de la piel de cerdo en función del tiempo (horas).

Capítulo IV

Resultados y discusión

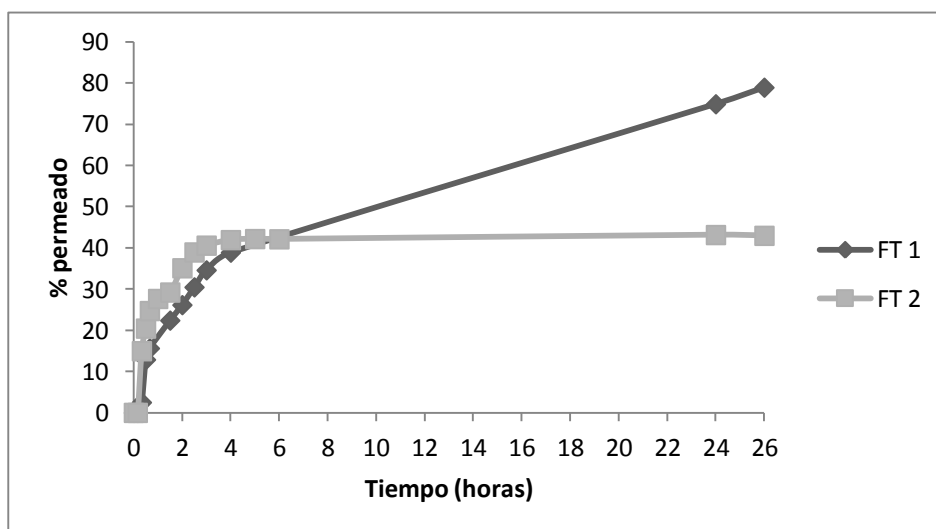


Figura 104: Porcentaje permeado de 5-fluorouracilo de los parches transdérmicos en función del tiempo (horas).

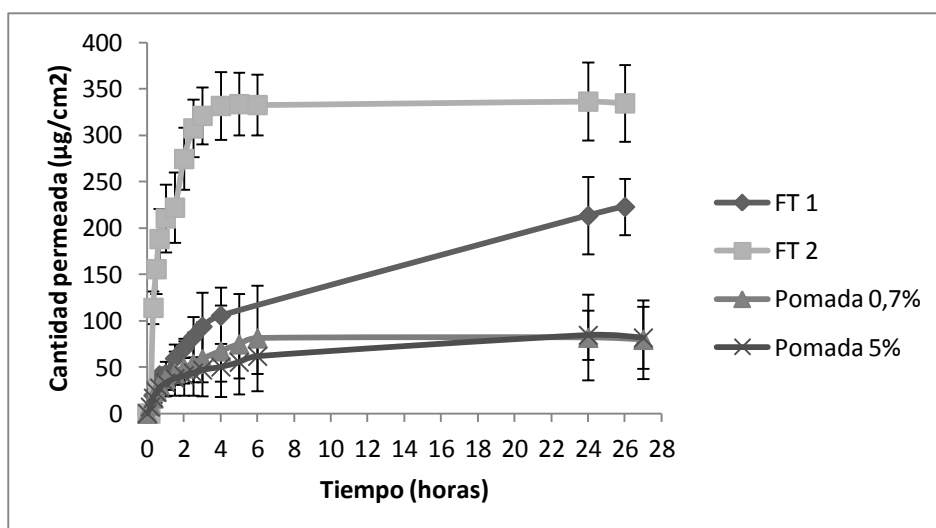


Figura 105: Cantidad permeada de 5-fluorouracilo en $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ de los parches transdérmicos y pomadas al 0,7 % y 5 % en función del tiempo (horas).

Si comparamos la permeación de los parches transdérmicos y pomadas de 5-fluorouracilo a diferentes concentraciones observamos que tanto la cantidad permeada como el porcentaje permeado de principio activo en las pomadas es menor que en los parches siendo la cantidad permeada de $79,64 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ en la pomada al 0,7 % y $81,65 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ en la pomada al 5 % (Figura 105), produciéndose una permeación de 9,63 % y 1,38 % (Figura 106), resultados mucho menores que los obtenidos con los parches.

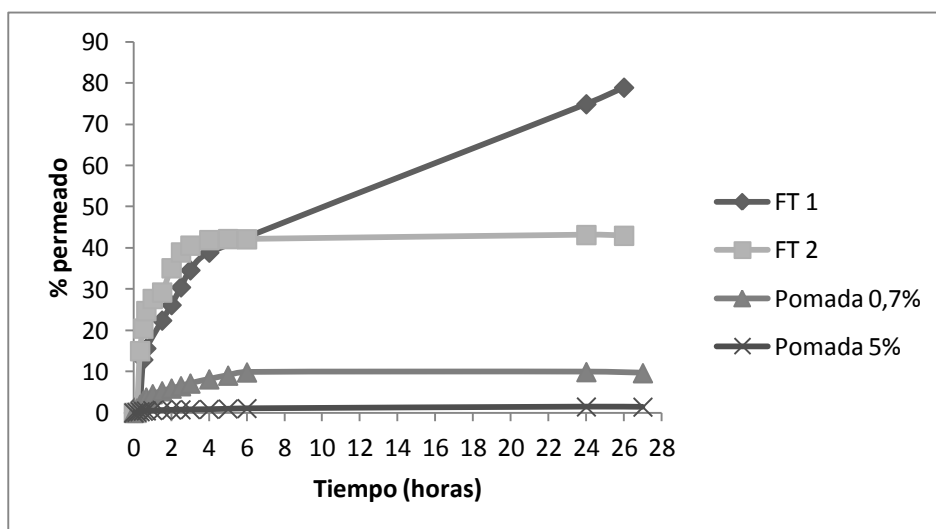


Figura 106: Porcentaje permeado de 5-fluorouracilo de los parches transdérmicos y pomadas al 0,7 % y 5 % en función del tiempo (horas).

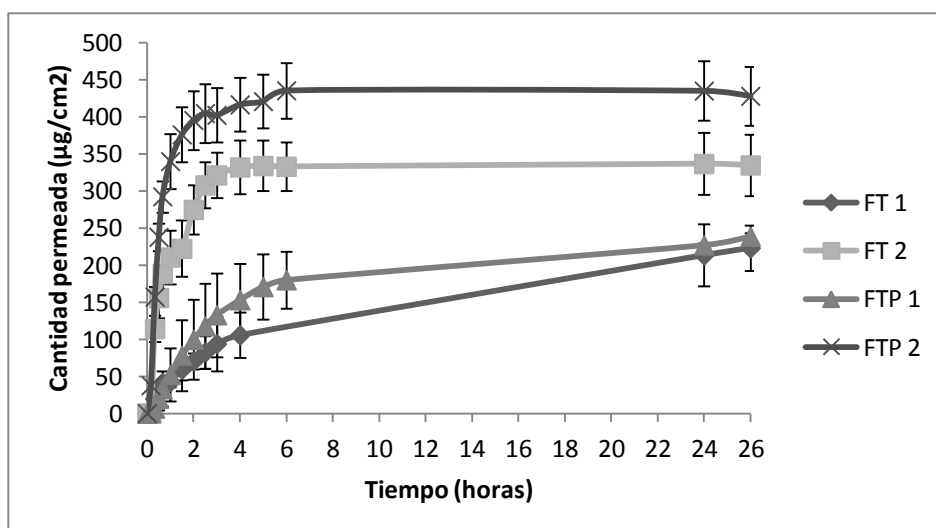


Figura 107: Cantidad permeada de 5-fluorouracilo en $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ de los parches transdérmicos en función del tiempo (horas).

En cuanto a los parches transdérmicos sin promotor y aquellos que contienen promotor en su formulación podemos concluir que las formulaciones con promotor presentan mayor cantidad y porcentaje permeado. En el caso de los parches FTP 1 la cantidad permeada de principio activo es de $238,52 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ y para los parches FTP 2, $427,87 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ (Figura 107). No produciéndose, en ningún caso, una permeación del 100 % ya que el porcentaje permeado fue de 82,30 % y 54,68 % (Figura 108). Sin

Capítulo IV

Resultados y discusión

embargo presentan mayor porcentaje permeado que las formulaciones que no contienen promotor en su formulación.

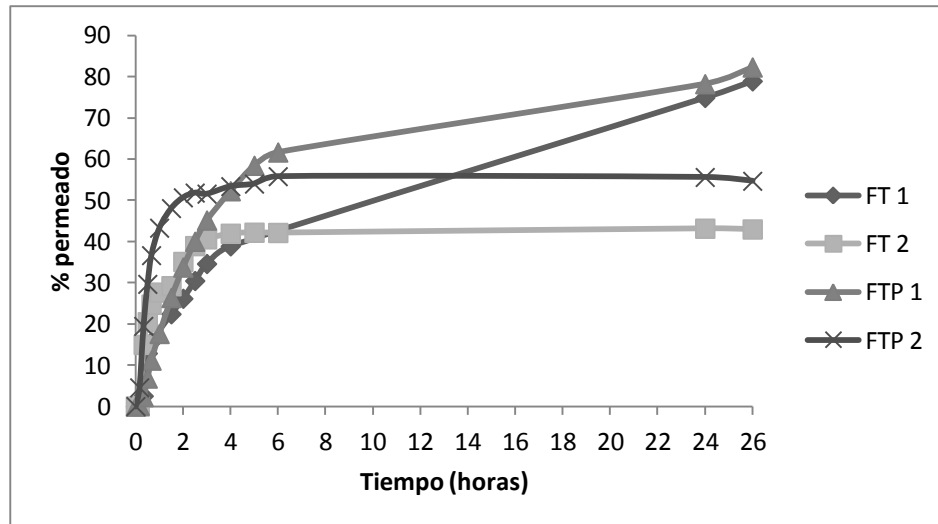


Figura 108: Porcentaje permeado de 5-fluorouracilo de los parches transdérmicos en función del tiempo (horas).

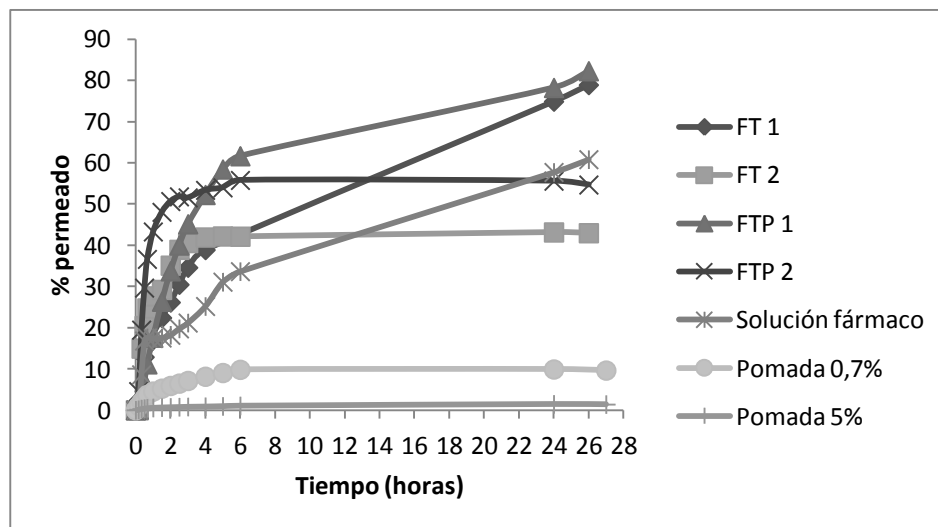


Figura 109: Porcentaje permeado de 5-fluorouracilo de todas las formulaciones transdérmicas elaboradas en función del tiempo (horas).

Por último, la Figura 109 muestra el porcentaje permeado de todas las formulaciones transdérmicas elaboradas. Se observa que la formulación que presenta mayor porcentaje permeado es el parche de plastoid con promotor (FTP 1) presentando la pomada al 5 % la preparación que presenta menor permeación.

IV.6.2. PERMEACIÓN DOXEPINA

El estudio de permeación y acumulación en la piel se ha llevado a cabo para los tres tipos de parches bucoadhesivos con el principio activo doxepina, empleando la misma metodología que en el estudio de cesión, con la diferencia de que el tiempo del ensayo se ha reducido a 6 horas y de la utilización de piel de pollo invertida como modelo de mucosa bucal en lugar de membranas sintéticas. Este hecho justifica la dificultad del ensayo y los resultados obtenidos.

El ensayo se realizó con una solución de fármaco para observar si el principio activo podía atravesar el modelo de tejido de mucosa utilizado, es decir la piel de pollo invertida (Figura 110). De esta manera se observa qué cantidad de principio activo atraviesa dicha membrana y qué perfil de liberación presenta.

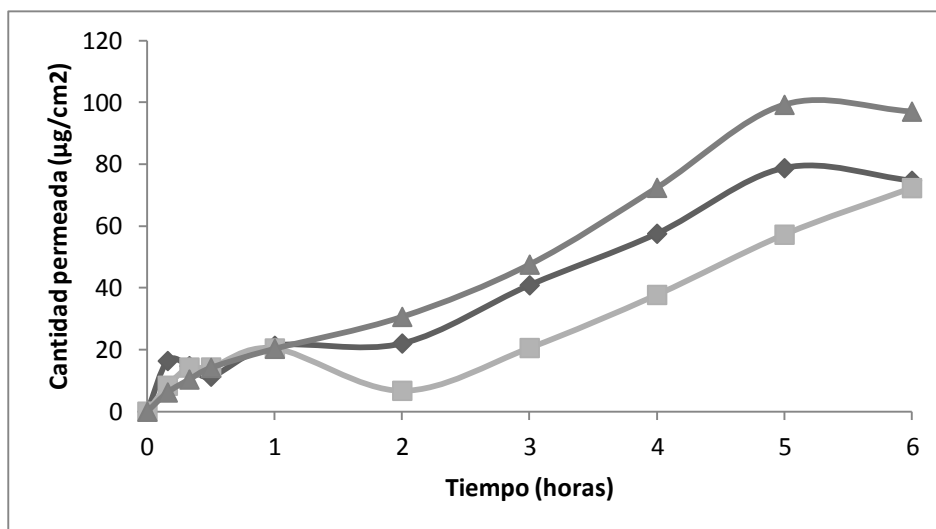


Figura 110: Cantidad acumulada de doxepina permeada por tres replicados a partir de una solución de tampón fosfato del principio activo.

Como podemos observar en la Figura 110 existe cierta variabilidad entre los replicados realizados para el ensayo de permeación de la solución de doxepina. Ante estos resultados, pensamos que la variabilidad es inherente a la piel utilizada en la realización del mismo. Debido a ello realizamos otro ensayo utilizando sólo piel de pollo para observar si este tejido presenta componentes que absorben a la misma longitud de onda del principio activo, 293 nm. Los valores recogidos en la Figura 112 demuestran que, efectivamente, la piel da lugar a una absorbancia y variabilidad elevadas que debemos tener en cuenta para la correcta interpretación de los resultados.

Capítulo IV

Resultados y discusión

Asimismo, el porcentaje de fármaco permeado es del 8,26 %, de acuerdo con los valores recogidos en la Figura 111.

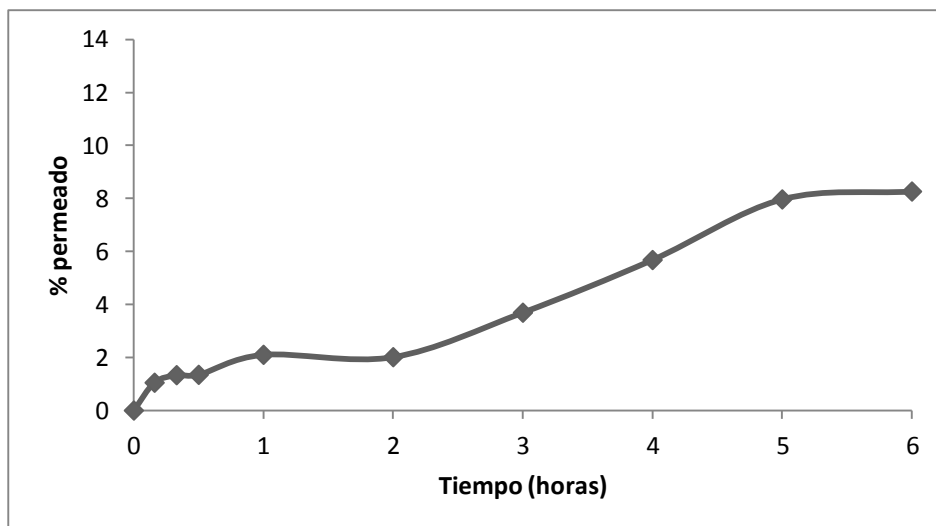


Figura 111: Porcentaje de doxepina permeado de la solución de principio activo en tampón fosfato.

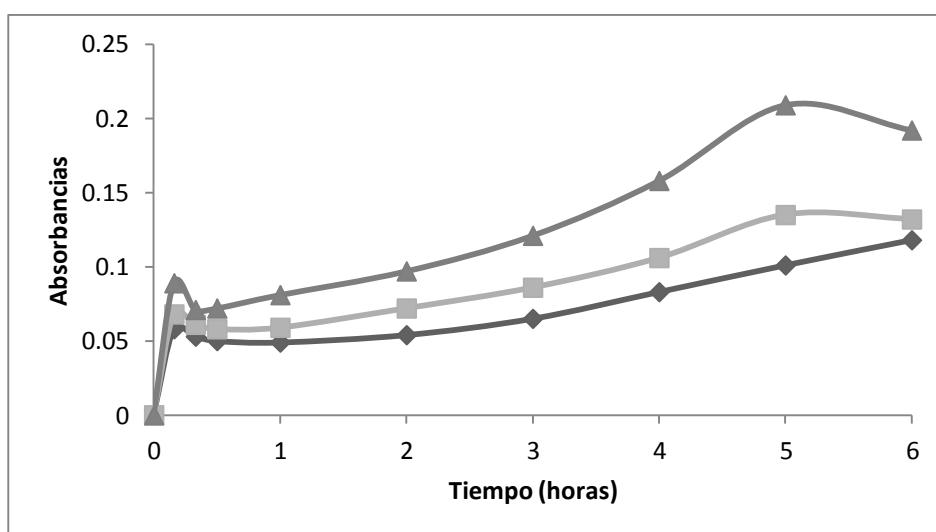


Figura 112: Absorbancias debidas a la piel de pollo utilizada en el ensayo de permeación.

En cuanto a la permeación de doxepina desde las distintas formulaciones (Figuras 113-116), podemos concluir que no existen diferencias estadísticamente significativas entre las cantidades de doxepina permeadas por cm^2 de mucosa para los sistemas B 1 ($17,76 \pm 1,31 \mu\text{g}/\text{cm}^2$) y B 3 ($10,98 \pm 0,26 \mu\text{g}/\text{cm}^2$). En cambio, se

observan diferencias relevantes con respecto a las películas B 2, siendo este el que aportó mayores cantidades de doxepina permeada ($49,27 \pm 4,47 \mu\text{g}/\text{cm}^2$).

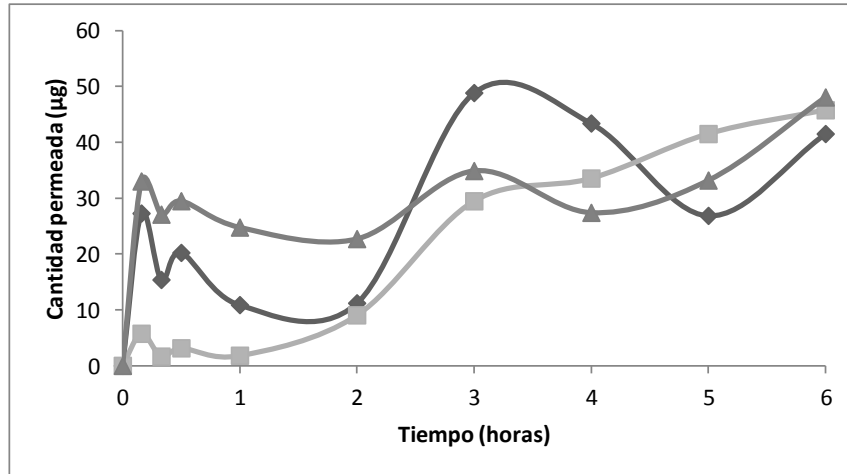


Figura 113: Cantidad permeada de doxepina (μg) por cada replicado de B 1.

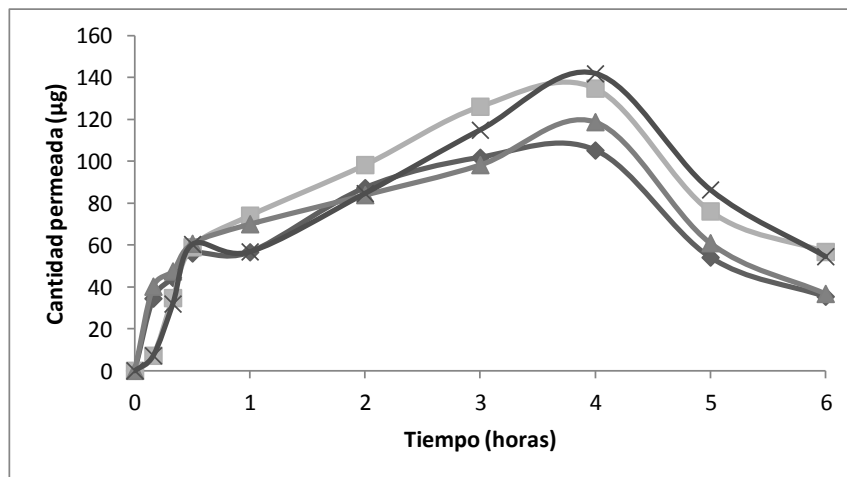


Figura 114: Cantidad permeada de doxepina (μg) por cada replicado de B 2.

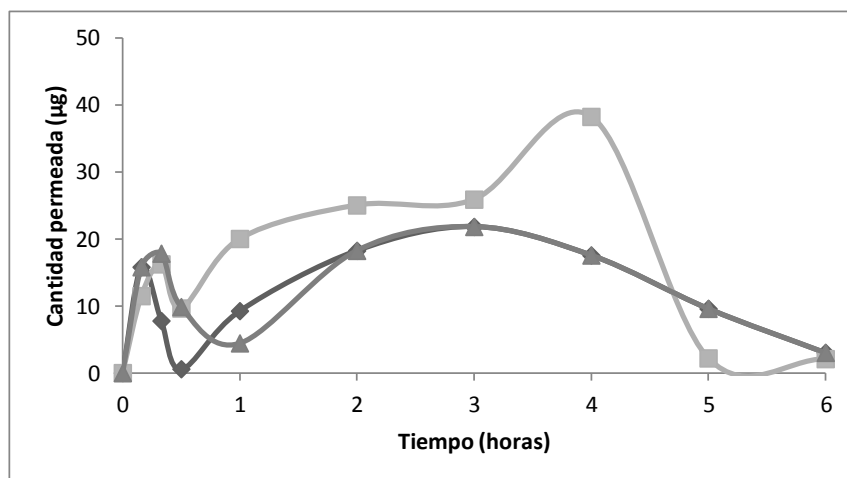


Figura 115: Cantidad permeada de doxepina (μg) por cada replicado de B 3.

Capítulo IV

Resultados y discusión

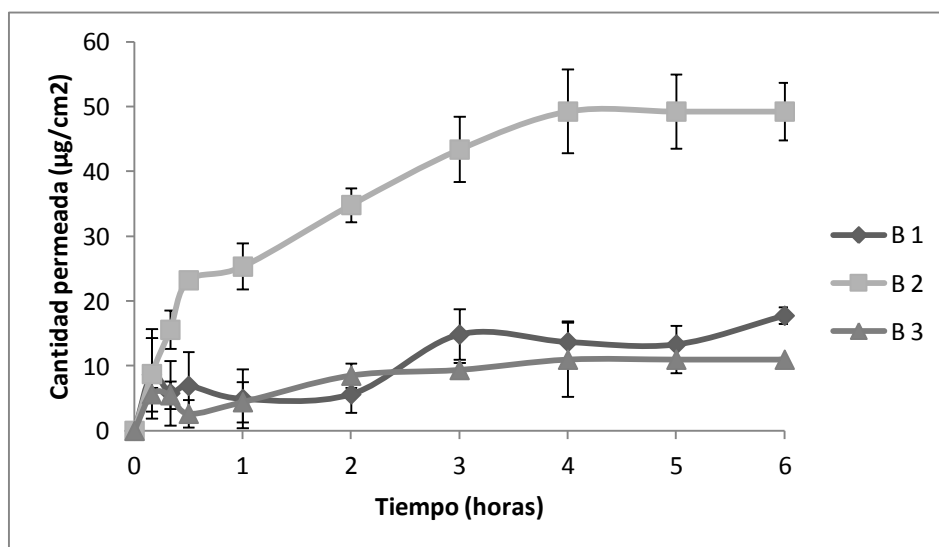


Figura 116: Cantidad permeada de doxepina por cm^2 de piel en los tres tipos de parches bucoadhesivos en el ensayo de permeación.

No obstante, como se observa en la Figura 117, se consigue incrementar el porcentaje de fármaco permeado con respecto a la solución de este (8,26 %) desde las tres formulaciones estudiadas, B 1 (19,91 %), B 2 (69,5 %) y B 3 (24,17 %).

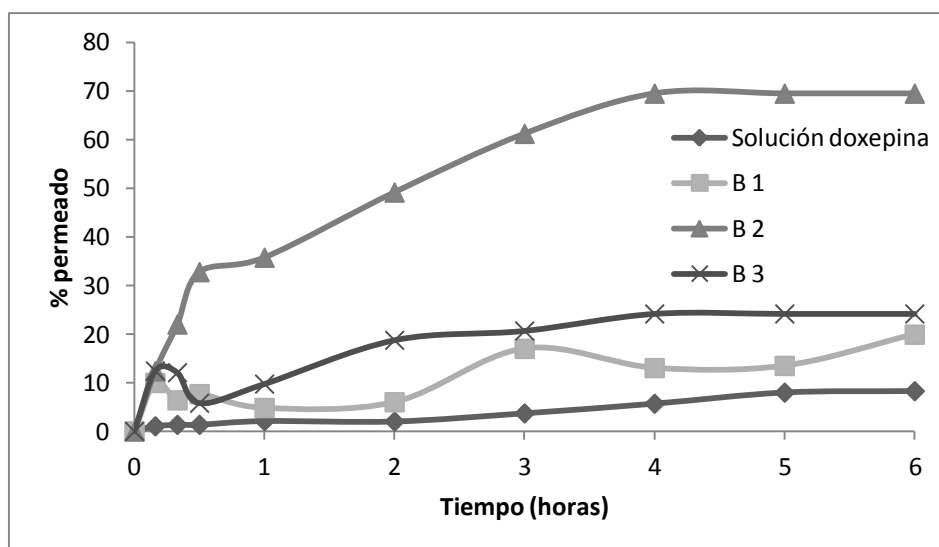


Figura 117: Porcentaje permeado de la solución de doxepina y de los tres tipos de parches durante 6 horas.

Las Figuras 118 y 119 muestran la cantidad y el porcentaje permeado de orabase al 0,05 % y 5 %, se observa que el porcentaje permeado a las 24 horas es de 72,92 % y 13,54 %, lo que corresponde a 43,06 μg y 799,58 μg por cm^2 de piel respectivamente.

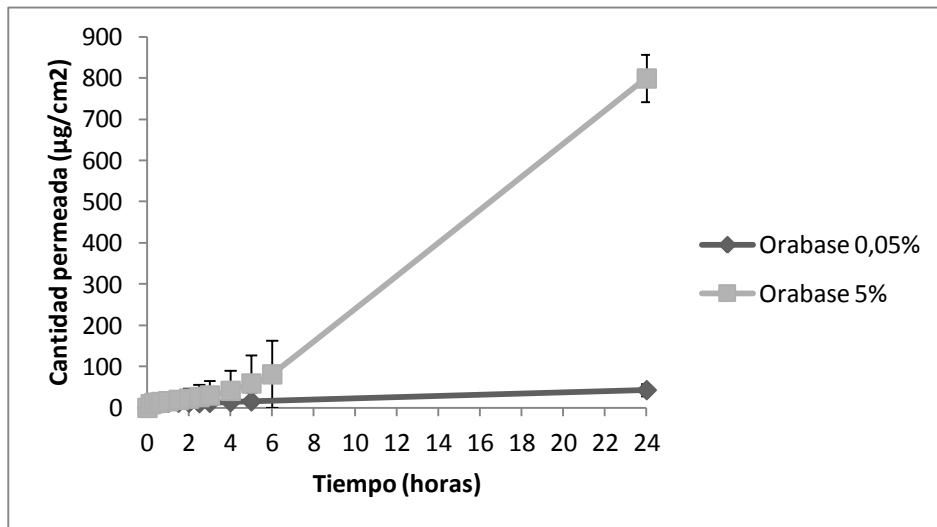


Figura 118: Cantidad permeada desde el orabase con doxepina al 0,05 % y 5 % en $\mu\text{g}/\text{cm}^2$.

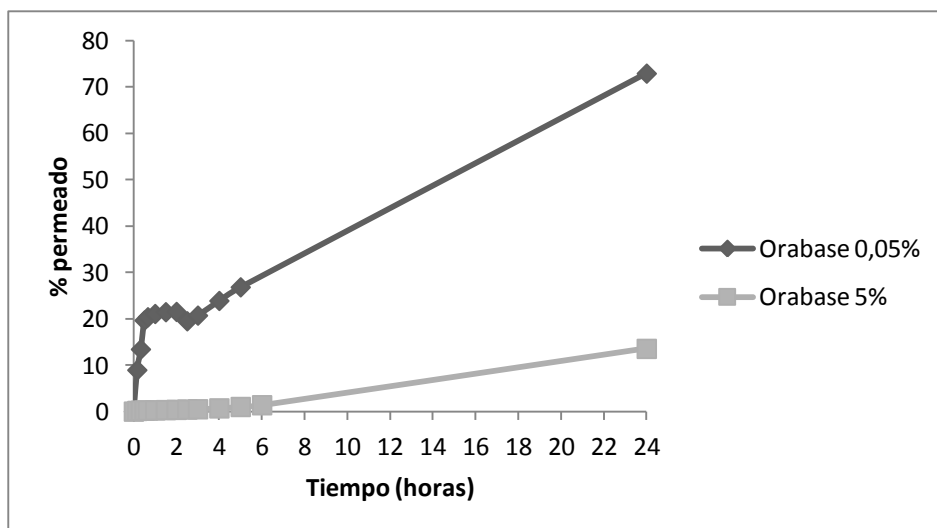


Figura 119: Porcentaje permeado desde el orabase con doxepina al 0,05 % y 5 % en función del tiempo (horas).

Finalmente, la Figura 120 muestra el porcentaje permeado de todas las preparaciones bucoadhesivas elaboradas, tanto los parches como el orabase. Se observa que el sistema de hidroxipropilmetilcelulosa (B 2) es el que presenta mayor porcentaje permeado siendo el orabase al 5 % la preparación que presenta menor porcentaje permeado.

Capítulo IV

Resultados y discusión

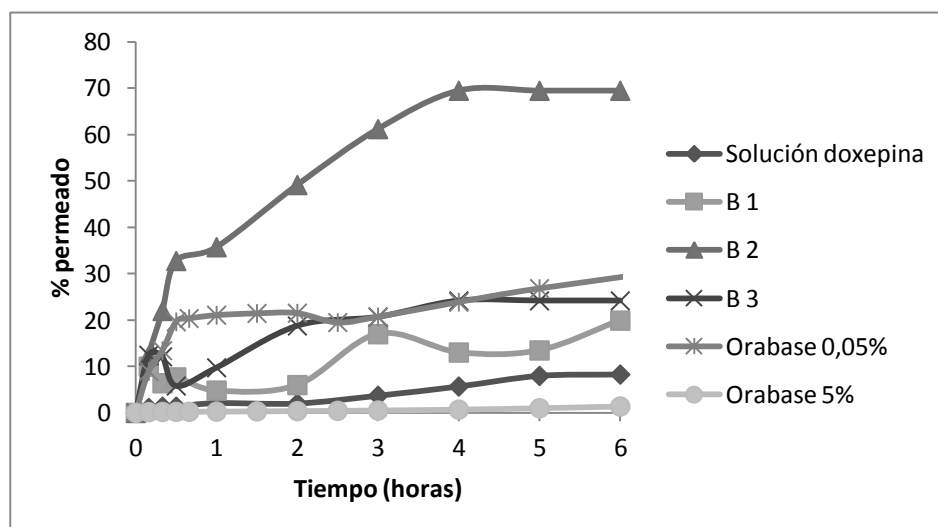


Figura 120: Porcentaje permeado desde los diferentes parches y orabase con doxepina al 0,05 % y 5 %.

IV.7. ESTUDIO DE DISOLUCIÓN DE LOS PARCHES

Se estudió el perfil de liberación de la fórmula usando el procedimiento del aparato de disco descrito en la U.S.P. con el objetivo de orientarnos acerca del tipo de cinética de liberación que presenta el sistema.

IV.7.1. DISOLUCIÓN DE LOS PARCHES TRANSDÉRMICOS

Para ello, se utilizaron parches de 0,6 g de peso para los sistemas de plastoid y de 0,3 g en el caso de los parches de quitosan, un volumen de solución receptora (tampón fosfato pH 5,5) de 900 ml y se extrajeron muestras de 1 ml en los intervalos de tiempo preestablecidos, que se repusieron con tampón. Finalmente, estas muestras se analizaron espectrofotométricamente con la finalidad de determinar la cantidad acumulada de fármaco en cada una de ellas (Prabu y col., 2008; Yener y col., 2010). Los parches de plastoid contienen $21023,44 \pm 677,28 \mu\text{g}$ de principio activo mientras que los parches de quitosan contienen una dosis de $13325,572 \pm 572,87 \mu\text{g}$. En cuanto a los parches elaborados de plastoid y quitosan con promotor la dosis es de $17339,06 \pm 1469,06 \mu\text{g}$ y de $14363,75 \pm 2515,72 \mu\text{g}$ respectivamente.

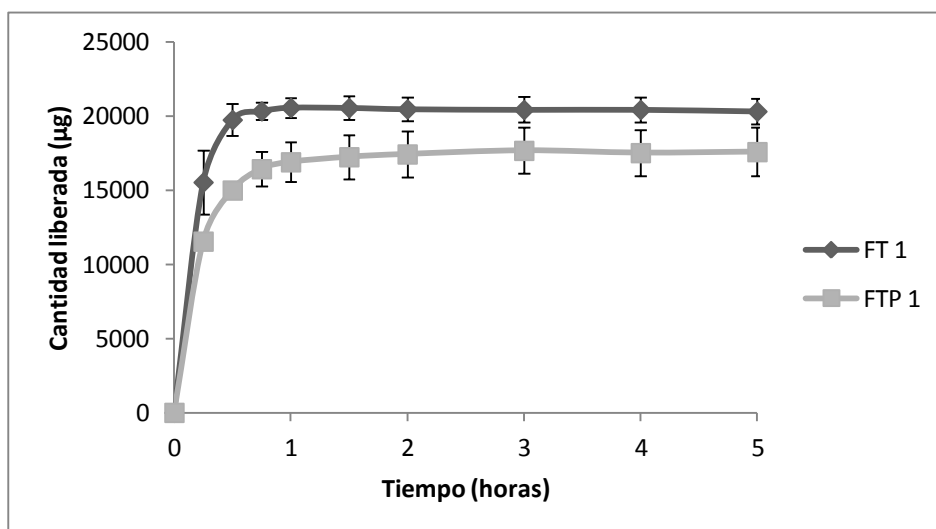


Figura 121: Cantidad acumulada liberada de fármaco por el sistema (µg) en función del tiempo (horas) desde los sistemas FT 1 y FTP 1.

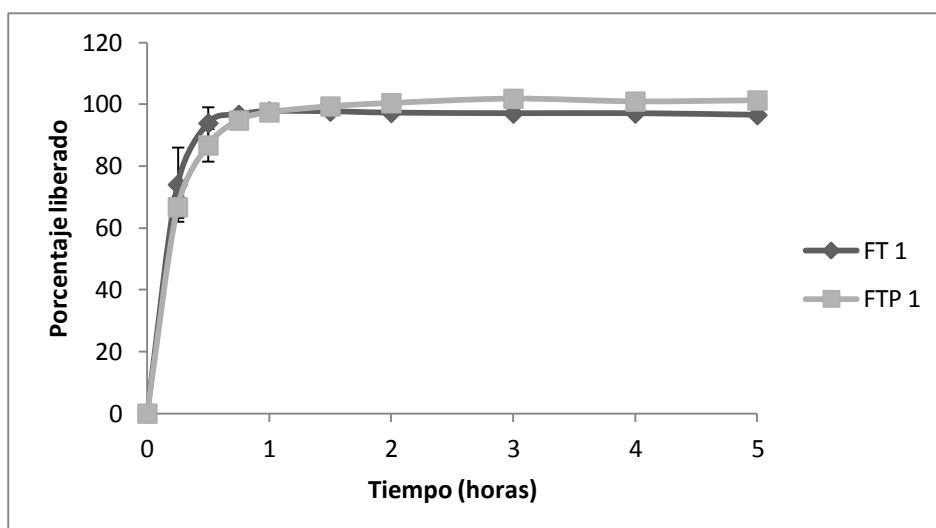


Figura 122: Porcentaje de fármaco liberado por el sistema en función del tiempo en horas desde los sistemas elaborados FT 1 y FTP 1.

Como se puede observar en las Figuras 121 y 122, el sistema terapéutico FT 1 libera prácticamente la totalidad del principio activo a los 60 minutos de iniciarse el ensayo, 20562,92 µg/ml, lo que equivale al 97,81 % de la dosis. Esto se explica por la disolución parcial del sistema en un tiempo relativamente corto, como se observaba en los ensayos de capacidad de hinchamiento. Así mismo, el sistema elaborado incorporando el promotor limoneno en la formulación (FTP 1), libera la totalidad del

Capítulo IV

Resultados y discusión

principio activo a los 90 minutos de iniciarse el ensayo, 17236,17 $\mu\text{g/ml}$, lo que equivale al 100 % de la dosis.

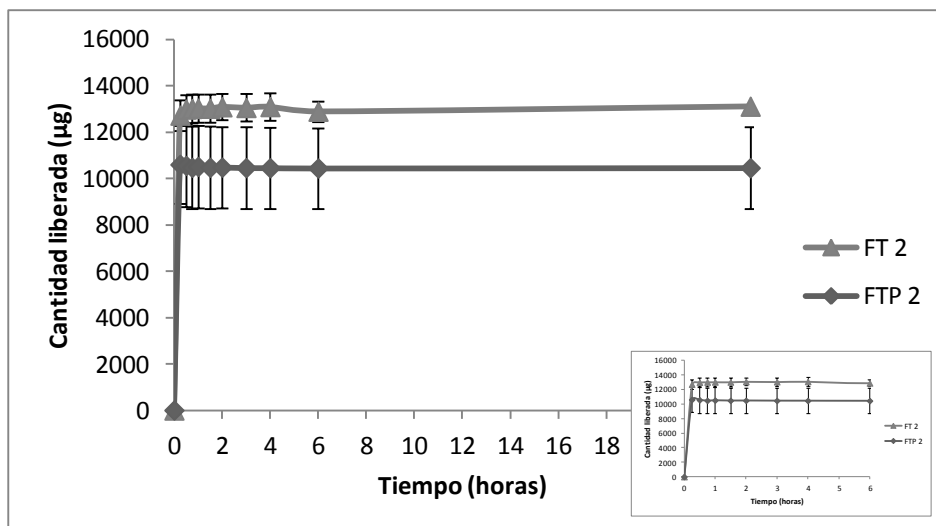


Figura 123: Cantidad acumulada liberada de fármaco por el sistema (μg) en función del tiempo (horas) desde los sistemas FT 2 y FTP 2 durante 24 horas.

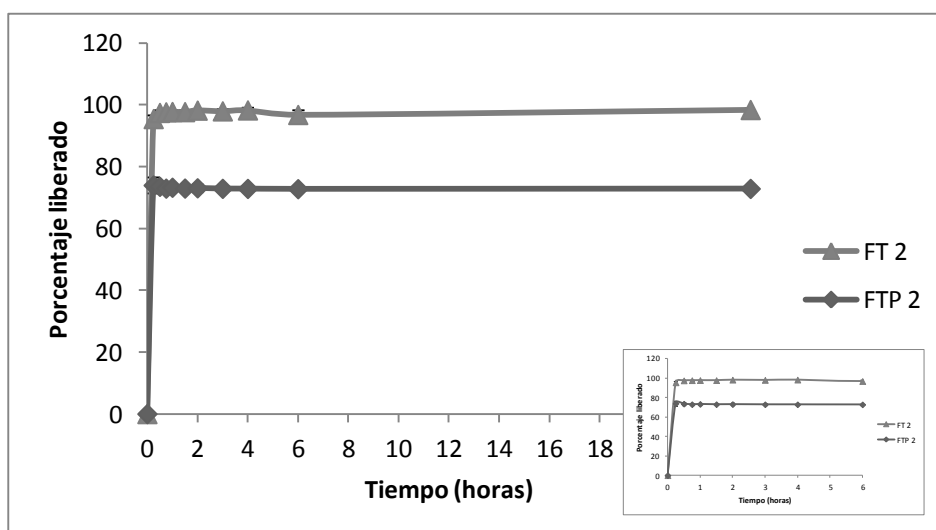


Figura 124: Porcentaje de fármaco liberado por el sistema en función del tiempo (horas) desde los sistemas FT 2 y FTP 2.

La Figura 123 muestra las cantidades liberadas de principio activo desde los sistemas terapéuticos elaborados con quitosán donde se observa que el sistema libera prácticamente la totalidad del principio activo a los 60 minutos de iniciarse el ensayo, 13029,84 $\mu\text{g/ml}$ en los parches FT 2 y 10513,04 $\mu\text{g/ml}$ en los parches que tienen

incorporados el promotor en la formulación (FTP 2), lo que equivale al 97,77 % y 73,25 % de la dosis, respectivamente (Figura 124).

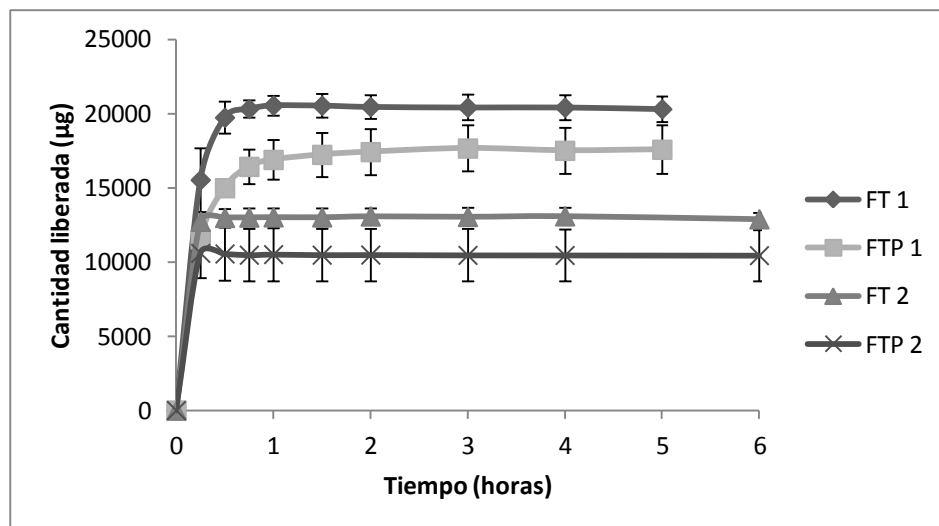


Figura 125: Cantidad acumulada liberada de fármaco por el sistema (µg) en función del tiempo (horas) desde los diferentes sistemas transdérmicos.

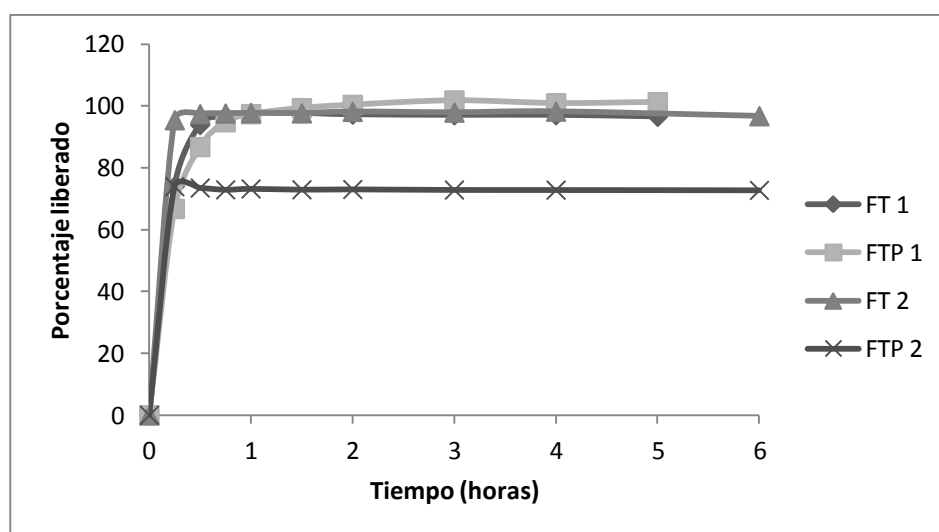


Figura 126: Porcentaje de fármaco liberado por el sistema en función del tiempo en horas desde los diferentes sistemas transdérmicos.

Como muestra la Figura 125 las cantidades liberadas de fármaco son mayores en los sistemas elaborados sin el promotor limoneno así como el porcentaje liberado en el parche FT 2 siendo similar en los parches FT 1 (Figura 126). Si comparamos los diferentes sistemas transdérmicos observamos que presentan un perfil de liberación

Capítulo IV

Resultados y discusión

similar así como el porcentaje liberado de todos ellos, excepto el parche FTP 2 que presenta un porcentaje menor.

IV.7.2. DISOLUCIÓN DE LOS PARCHES BUCOADHESIVOS

Para realizar este ensayo en los parches bucoadhesivos, se utilizaron parches de carboximetilcelulosa sódica de 0,8 g de peso y 0,3 g de parches de hidroxipropilmetilcelulosa y chitosan sobre cada membrana en el compartimento donador, un volumen de solución receptora (tampón fosfato pH 6,8) de 500 ml, ya que 900 ml era demasiada cantidad de medio de disolución para obtener muestras medibles en el espectrofotómetro y se extrajeron muestras de 1 ml en los intervalos de tiempo preestablecidos, que se repusieron con tampón. Finalmente, estas muestras se analizaron espectrofotométricamente con la finalidad de determinar la cantidad acumulada de fármaco en cada una de ellas. Los sistemas contienen $111180,14 \pm 7451,34 \mu\text{g}$, $55447,22 \pm 9636,41 \mu\text{g}$ y $56885,08 \pm 8300,90 \mu\text{g}$ de dosis en los parches de carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilmetilcelulosa y chitosan respectivamente.

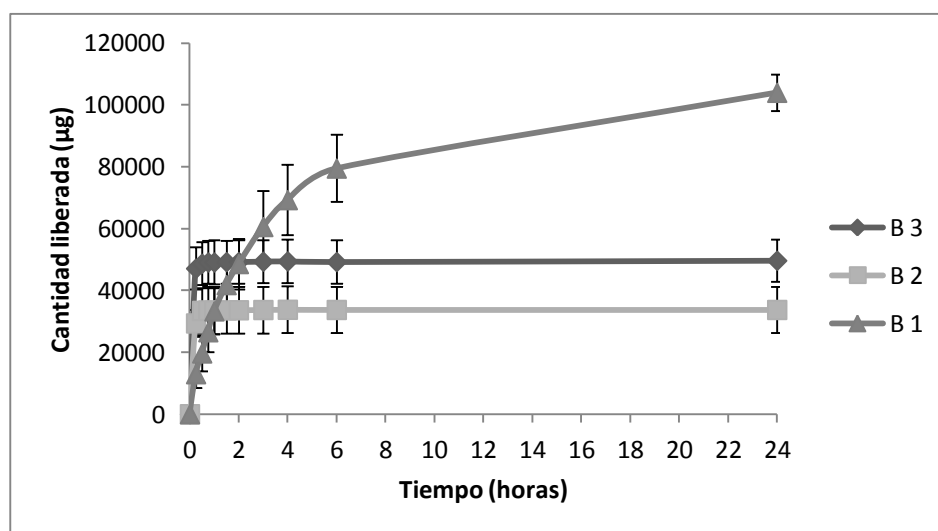


Figura 127: Cantidad acumulada liberada de fármaco por el sistema (μg) en función del tiempo (horas) desde los parches bucoadhesivos durante 24 horas.

Las Figuras 127 y 128 muestran las cantidades acumuladas liberadas de principio activo desde los sistemas bucoadhesivos a las 24 y 6 horas del ensayo. Como se puede observar, en los sistemas B 1 no se alcanza una meseta de liberación del principio activo siendo la cantidad acumulada liberada de $79502,24 \mu\text{g}$ a las 6 horas del

ensayo y 104029 μg al final del ensayo. En los parches B 2 y B 3 el sistema libera prácticamente la totalidad del principio activo a los 30 minutos de iniciarse el ensayo, 33448,33 $\mu\text{g/ml}$ y 48714,28 $\mu\text{g/ml}$, respectivamente.

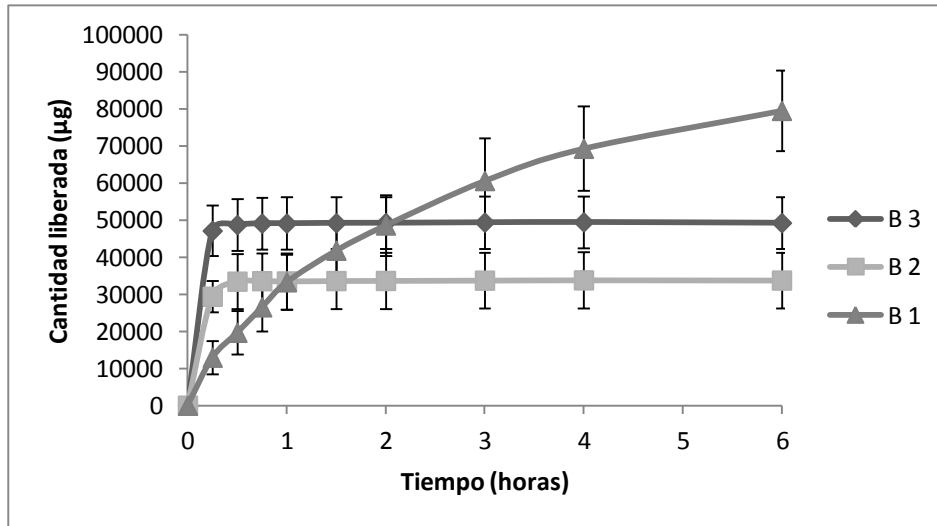


Figura 128: Cantidad acumulada liberada de fármaco por el sistema (μg) en función del tiempo (horas) desde los parches bucoadhesivos durante 6 horas.

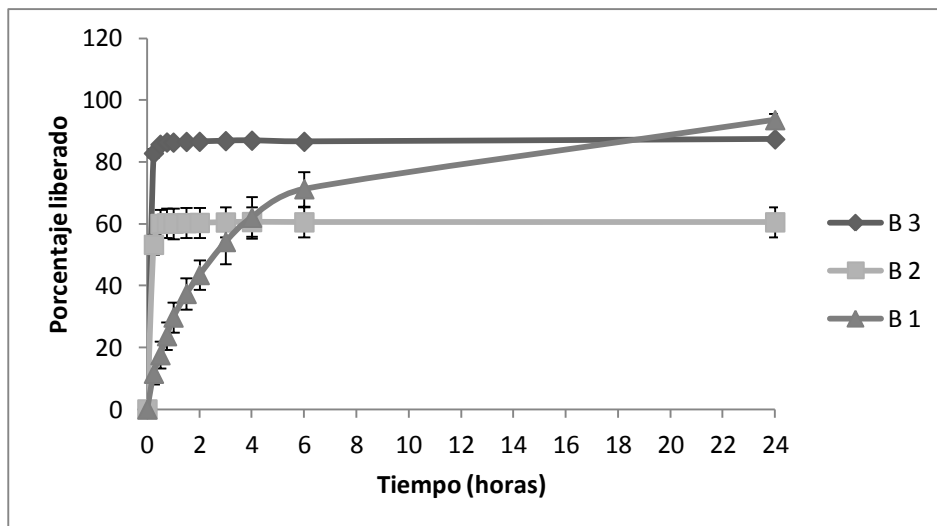


Figura 129: Porcentaje liberado de fármaco por el sistema en función del tiempo (horas) desde los parches bucoadhesivos durante 24 horas.

En cuanto al porcentaje liberado observamos que a las 24 horas del ensayo es de 93,63 %, 60,55 % y 87,39 % para los parches de B 1, B 2 y B 3 (Figura 129) siendo a las 6 horas de 71,27 %, 60,55 % y 86,61 %, respectivamente (Figura 130), presentando

Capítulo IV

Resultados y discusión

el parche de carboximetilcelulosa sódica (B 1) el sistema que presenta mayor porcentaje liberado al finalizar el ensayo.

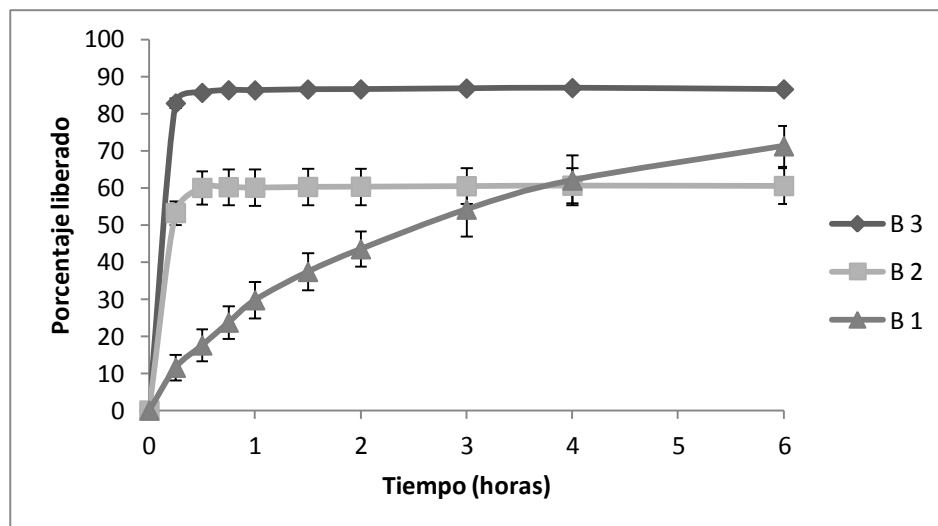


Figura 130: Porcentaje liberado de fármaco por el sistema en función del tiempo (horas) desde los parches bucoadhesivos durante 6 horas.

IV.7.3. CINÉTICAS DE DISOLUCIÓN

A partir de los valores obtenidos en el ensayo de disolución, procedimos a la parametrización de las curvas mediante dos tipos de análisis, uno amodelístico y otro modelo dependiente. Se trató de determinar la cinética seguida por el proceso de disolución, para ello se ajustaron los perfiles de las cantidades disueltas corregidas en función del tiempo a distintos modelos matemáticos que intentan describir el curso evolutivo de dicho proceso.

Función de orden cero: $Q_t = k_d (t - t_0)$

Q_t : cantidad cedida

K_d : constante de disolución

Función de orden uno: $Q_t = Q_\infty (1 - e^{-(t-t_0)})$

Q_∞ : cantidad máxima cedida

Función de raíz cuadrada: $Q_t = kc \sqrt{(t-t_0)}$

Función de raíz cúbica: $Q = Q_\infty - [Q_\infty^{1/3} - kc (t - t_0)]^3$

Estos ajustes se llevaron a cabo atendiendo al criterio de información de Akaike (*AIC*), cuya ecuación matemática se muestra a continuación, según el cual el menor valor de *AIC* corresponde a la ecuación cinética que mejor se adapta a los resultados.

$$AIC = n \cdot \ln SSQ + 2p$$

Siendo *n*= número de pares de valores experimentales (*Q/t*), *SSQ*= suma de los cuadrados de los residuales y *p*= número de parámetros de la función de ajuste.

Por otra parte, como parámetros modelo-independientes, se han determinado la eficiencia de disolución (*EF*) y el tiempo medio de residencia o de disolución (*MDT*), que se calcula a partir de las curvas acumulativas de fármaco disuelto según las expresiones matemáticas que se muestran a continuación.

$$EF (\%) = \frac{AUC_0^T}{Q_\infty \cdot T} \cdot 100$$

$$MDT = \frac{\sum[(t_1) \cdot \Delta Q_i]}{Q_\infty}$$

Siendo:

AUC= Área bajo la curva

*Q*_∞= Cantidad máxima cedida

*Q*_{*i*}= Cantidad máxima cedida en un intervalo de tiempo

T= Tiempo en el que se cede la totalidad de la dosis

IV.7.3.1. CINÉTICAS 5-FLUOROURACILO

La Tabla 46 muestra los valores de *AIC* correspondiente al ajuste cinético realizado de acuerdo con cinéticas de orden cero, uno, raíz cuadrada y raíz cúbica. A la vista de estos resultados, podemos concluir que la cinética de disolución del 5-fluorouracilo de las diferentes formulaciones transdérmicas estudiadas a partir del sistema corresponde a un modelo de raíz cúbica.

Capítulo IV

Resultados y discusión

FÓRMULA	ORDEN 1		RAIZ 2		RAIZ 3		ORDEN 0	
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE
FT 1	157	21,53	221,64	0,51	107,08	2,60	185,79	3,80
FT 2	243,81	15,97	239,51	0,89	132,20	3,61	194,97	0,63
FTP 1	137,77	3,68	218,16	1,34	98,42	0,92	188,38	3,32
FTP 2	248,45	15,41	235,02	3,28	165,73	23,95	187,82	3,82

Tabla 46: Valores de *AIC* obtenidos del estudio estadístico de los residuales del perfil de cantidades acumuladas de fármaco de las diferentes formulaciones en el tiempo en ensayo de disolución.

FÓRMULA	EF (%)		MDT (minutos)	
	Media	DE	Media	DE
FT 1	96,74	1,07	0,122	0,002
FT 2	98,69	0,49	0,245	0,096
FTP 1	94,18	1,02	0,132	0,003
FTP 2	99,48	0,15	0,131	0,029

Tabla 47: Parámetros modelo-independientes: eficiencia (*EF*, %) y tiempo medio de disolución (*MDT*, min), calculados para las formulaciones propuestas.

En la Tabla 47, se presentan los valores obtenidos correspondientes a los parámetros citados anteriormente. La eficiencia de disolución de los parches FT 1 es del $96,74 \pm 1,07$ % y el tiempo medio de disolución es de $0,122 \pm 0,002$ minutos, valor que corrobora los resultados obtenidos en el ensayo de hinchamiento. En el caso de los parches FT 2 la eficiencia de disolución es del $98,69 \pm 0,49$ % y el tiempo medio de disolución es de $0,245 \pm 0,096$ minutos. Para los parches elaborados con el promotor limoneno la eficiencia de disolución es del $94,18 \pm 1,02$ % y $99,48 \pm 0,15$ % siendo el tiempo medio de disolución de $0,132 \pm 0,003$ minutos y $0,131 \pm 0,029$ minutos para los parches de FTP 1 y FTP 2 respectivamente. En todos los casos, la eficiencia de disolución es muy similar así como el tiempo medio de disolución.

IV.7.3.2. CINÉTICAS DOXEPINA

La Tabla 48 muestra los valores de *AIC* correspondiente al ajuste cinético realizado de acuerdo con cinéticas de orden cero, uno, raíz cuadrada y raíz cúbica. A la vista de estos resultados, podemos concluir que la cinética de disolución de la doxepina de las diferentes formulaciones bucoadhesivas estudiadas a partir del sistema corresponde a un modelo de raíz cúbica.

FÓRMULA	ORDEN 1		RAIZ 2		RAIZ 3		ORDEN 0	
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE
B 1	146,75	3,12	266,11	3,07	98,24	4,01	271,62	0,65
B 2	172,51	16,27	230,57	3,93	106,95	2,19	193,65	5,27
B 3	232,36	9,99	265,88	3,00	133,84	2,59	222,52	2,24

Tabla 48: Valores de *AIC* obtenidos del estudio estadístico de los residuales del perfil de cantidades acumuladas de fármaco de las diferentes formulaciones en el tiempo en ensayo de disolución.

FÓRMULA	EF (%)		MDT (minutos)	
	Media	DE	Media	DE
B 1	79,09	4,07	2,364	0,606
B 2	97,27	0,43	0,126	0,003
B 3	98,89	0,28	0,199	0,042

Tabla 49: Parámetros modelo-independientes: eficiencia (*EF*, %) y tiempo medio de disolución (*MDT*, min), calculados para las formulaciones propuestas.

En la Tabla 49, se presentan los valores obtenidos correspondientes a los parámetros citados anteriormente. La eficiencia de disolución de los parches B 1 es del $79,24 \pm 4,06$ % y el tiempo medio de disolución es de $2,34 \pm 0,605$ minutos. En el caso de los parches B 2 y B 3 la eficiencia de disolución es del $96,05 \pm 0,37$ % y $99,06 \pm 0,26$ % siendo el tiempo medio de disolución de $0,139 \pm 0,005$ minutos y $0,175 \pm 0,039$ minutos respectivamente siendo ambos parámetros muy similares en estos dos tipos de sistemas.

Capítulo IV

Resultados y discusión

IV.8. ENSAYO *IN VIVO*

La Tabla 50 muestra los resultados obtenidos, de los parches elaborados con plastoid y las pomadas a diferentes concentraciones, en el ensayo *in vivo* realizado en ratones. En el caso de los parches de chitosan no se ha podido llevar a cabo dicho ensayo ya que la colocación del parche en los ratones no ha sido posible. Esto se explica por la baja adhesividad del mismo así como el hinchamiento que se produce tras la adhesión del parche en la piel.

	Cantidad (μg)	Porcentaje cedido	Cantidad ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
Parche Plastoid	103,17	16,51	40,62
Pomada 5FU 0,7%	49,15	2,34	19,35
Pomada 5FU 5%	37,56	0,25	14,79

Tabla 50: Cantidades y porcentaje cedido de las diferentes formulaciones en el ensayo *in vivo* realizado en ratones.

Con estos resultados se observa que la cantidad y el porcentaje cedido es mayor en los parches que en las pomadas así como la cantidad cedida por cm^2 de piel. La cantidad cedida es $40,62 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ en los parches, en la pomada al 0,7 % y 5 % de $19,35 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ y $14,79 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, respectivamente, siendo muy similar la cantidad cedida en ambas pomadas aunque en el porcentaje cedido se presenta mayor diferencia (2,34 % frente al 0,25 %) siendo en los parches 16,51 % el porcentaje cedido.

Capítulo V

Conclusiones

CAPÍTULO V. CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en el desarrollo experimental de los sistemas terapéuticos transdérmicos de la presente Tesis Doctoral, nos permiten establecer las conclusiones que se detallan a continuación.

1. El método analítico propuesto, espectrofotometría ultravioleta, es lineal, preciso y exacto en el intervalo de concentraciones estudiadas, de 6,72 $\mu\text{g/ml}$ hasta 28 $\mu\text{g/ml}$ y entre 1,25 $\mu\text{g/ml}$ y 10 $\mu\text{g/ml}$, para el medio utilizado, tampón fosfato pH 5,5.
2. Los métodos de elaboración así como las formulaciones propuestas han permitido obtener un sistema matricial, inerte y compatible con 5-fluorouracilo. Estos sistemas se caracterizan por ser una lámina homogénea, transparente, delgada, de adecuada bioadhesividad y con una distribución uniforme del principio activo, como muestran los diferentes ensayos realizados con la finalidad de estudiar sus propiedades físicas y tecnológicas.
3. Las láminas matriciales obtenidas de los parches elaboradas con plastoid son oclusivas dada su escasa permeabilidad al vapor de agua, aunque altamente hidrosolubles. Los sistemas propuestos son cómodos y compatibles con la piel y, pese a su carácter oclusivo, es representativo el bajo porcentaje de irritabilidad que presentan, lo que es fundamental para la buena aceptación por parte del paciente.
4. El estudio de cesión muestra que el porcentaje cedido de los sistemas elaborados con plastoid y quitosan es similar, 83,94 % y 85,28 %, respectivamente. Así mismo, el porcentaje cedido es mayor en los sistemas terapéuticos transdérmicos que en las pomadas, preparaciones semisólidas utilizadas actualmente. En cuanto a las formulaciones con el promotor, observamos que el porcentaje cedido es mayor en las preparaciones que incluyen el promotor, 86,29 % y 92,95 %.

Capítulo V

Conclusiones

5. Tras los estudios de permeación podemos afirmar que el porcentaje de fármaco permeado es mayor en los parches elaborados con plastoid, 78,94 % frente al 42,98 % de los parches de quitosan. Además, los sistemas con promotor presentan mayor cantidad y porcentaje de fármaco permeado, 82,30 % y 54,68 %, respectivamente. En cuanto a las pomadas, el porcentaje de fármaco permeado de las mismas es menor que en los sistemas terapéuticos transdérmicos.
6. El estudio de disolución de los parches muestran que todas las formulaciones presentan un perfil de liberación similar así como el porcentaje de fármaco liberado de todos ellos, 97,8 %, excepto el parche de quitosan con promotor que presenta un porcentaje menor, 73,25 %.
7. Con el ensayo *in vivo* realizado en ratones observamos que la cantidad y el porcentaje permeado es mayor en los parches que en las pomadas.

Finalmente, en base a todos los resultados que preceden, de los sistemas matriciales transdérmicos propuestos en la presente Tesis Doctoral consideramos más adecuados en cuanto a características tecnológicas, biofarmacéuticas, así como de compatibilidad *in vivo* para la administración transdérmica de 5-fluorouracilo los sistemas elaborados con plastoid.

Por otro lado, los resultados obtenidos en el desarrollo experimental de los sistemas terapéuticos transbucales de la presente Tesis Doctoral, nos permiten establecer las siguientes conclusiones.

1. El método analítico utilizado para la valoración de la doxepina clorhidrato es lineal, preciso y exacto en el rango de concentraciones comprendido entre 6,25 µg/ml a 133,3 µg/ml.
2. Los métodos de elaboración así como las formulaciones propuestas han sido idóneos para la obtención de láminas transbucales homogéneas desde el punto de vista de su espesor, peso, pH, uniformidad e integridad, tal como corroboran los estudios tecnológicos realizados. En cuanto al índice de hinchamiento las

matrices con mayores valores, también fueron las que presentaron mayor tiempo de residencia.

3. Los ensayos de reacción en mucosa y tiempo de residencia *in vivo* muestran la biocompatibilidad de estos sistemas ya que no han producido irritación alguna y permaneciendo en todos los casos el tiempo necesario para la cesión y permeación del principio activo. No obstante, los sistemas de hidroxipropilmetilcelulosa presentaron la mejor aceptación por los voluntarios y menor tiempo de residencia.
4. El estudio de cesión muestran que el perfil de liberación de los sistemas de hidroxipropilmetilcelulosa y quitosan es similar durante las primeras 6 horas del ensayo con un porcentaje cedido de doxepina de 58,21 y 53,57, respectivamente tras 24 horas. En cambio, los sistemas de carboximetilcelulosa sódica presentan una liberación sostenida durante las 24 horas del ensayo y el porcentaje de fármaco cedido es mayor que en los sistemas anteriores, 63,45 %. Así mismo, las cantidades acumuladas cedidas normalizadas por la dosis ponen de manifiesto que el comportamiento cinético de estos sistemas es diferente a las otras dos formulaciones. En cuanto a la cinética de liberación del principio activo desde los sistemas propuestos, podemos concluir que los parches de carboximetilcelulosa sódica siguen un modelo de orden uno, mientras que los de hidroxipropilmetilcelulosa y quitosan se corresponden con raíz cúbica y orden cero respectivamente. Si comparamos estos sistemas con orabase observamos que el porcentaje cedido de orabase al 0,05 % es mayor, 64,8 %, presentando un perfil de liberación diferente a los sistemas bucoadhesivos propuestos.
5. Tras los estudios de permeación podemos afirmar que no existen diferencias estadísticamente significativas en la absorción transbucal de doxepina para las formulaciones de carboximetilcelulosa sódica y quitosan, siendo estas inferiores a las cantidades de doxepina permeadas desde hidroxipropilmetilcelulosa.
6. El estudio de disolución de los parches muestran que los sistemas que presentan mayor porcentaje de fármaco disuelto son los parches elaborados con

Capítulo V

Conclusiones

carboximetilcelulosa sódica y quitosan, 93,63 % y 87,39 %, respectivamente, frente al 60,55 % de hidroxipropilmetilcelulosa. Sin embargo, el perfil de liberación de carboximetilcelulosa sódica es diferente a los otros dos sistemas, cuyo perfil de liberación es similar. Tras realizar el ajuste cinético observamos que en las diferentes formulaciones bucoadhesivas estudiadas la cinética de disolución de la doxepina clorhidrato a partir del sistema corresponde a un modelo de raíz cúbica.

Finalmente y dados los resultados presentados en la presente Tesis Doctoral se podría seleccionar el parche de hidroxipropilmetilcelulosa como la película más idónea para la administración transbucal de doxepina clorhidrato en base a los datos tecnológicos, de compatibilidad *in vivo* y biofarmacéuticos obtenidos.

Capítulo VI

Bibliografía

CAPITULO VI: BIBLIOGRAFÍA

Ali, J., Khar, R.K. y Ahuja, A. (1998). Formulation and characterization of a buccoadhesive erodible tablet for the treatment of oral lesions. *Pharmazie*, 53, 329-334.

Alonso, P., Basté, M.A., Creus, M., Del pino, B., Gómez, C., Gómez, A., Gorgas, M.Q., Muro, N., Pellicer, M.A., Sotoca, J.M., Trullàs, M. y Vallés, R. (2001). Prevención y tratamiento de la mucositis en el paciente onco-hematológico. *Farmacia Hosp. (Madrid)*, 25(3), 139-149.

Anders, R. y Merkle, H.P. (1989). Evaluation of laminated muco-adhesive patches for buccal drug delivery. *Int. J. Pharm.*, 49(3), 231-240.

Anderson, L., Schmieder, G.J., Werschler, W.P., Tschén, E.H., Ling, M.R., Stough, D.B. y Katsamas, J. (2009). Randomized, double-blind, double-dummy, vehicle-controlled study of ingenol mebutate gel 0.025% and 0.05% for actinic keratosis. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 60(6), 934-943.

Andrews, G.P., Lavery, T.P. y Jones, D.S. (2009). Mucoadhesive polymeric platforms for controlled drug delivery. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 71, 505-518.

Armijo, M. y Camacho, F. (1998). *Tratado de Dermatología*, Libros Princeps. Biblioteca Aula Médica (Eds). (Vol 1), 3. Madrid, España.

Arvanitoyannis, I.S., Psomiadou, E., Nakayama, A., Aiba, S. y Yamamoto, N. (1997). Edible films made from gelatin, soluble starch and polyols, Part 3. *Food Chem.*, 60(4), 593-604.

Asbill, C.S., El-Kattan, A.F. y Michniak, B. (2000). Enhancement of transdermal drug delivery products: Chemical and Physical approaches. *Crit. Rev. Ther. Drug*, 17(6), 621-658.

Avery, J.K. y Chiego, D.J. (2007). *Principios de histología y embriología bucal con orientación clínica*. (3ª Ed.), 177-200. Madrid, España: Elsevier.

Capítulo VI

Bibliografía

Balzi, D., Carli, P. y Geddes, M. (1997). Malignant melanoma in Europe: changes in mortality rates (1970-90) in European Community countries. *Cancer Cause Control*, 8(1), 85-92.

Barasch, A., Peterson, D.E., Tanzer, J.M., D'Ambrosio, J.A., Nuki, K., Schubert, M.M., Franquin, J.C., Clive, J. y Tutschka, P. (1995). Helium-Neon laser effects on conditioning-induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients. *Cancer*, 76(12), 2550-2556.

Barrera, J.E., Rodriguez, J.A., Perilla, J.E. y Algecira, N.A. (2007). Estudio de la degradación térmica de poli (alcohol vinílico) mediante termogravimetría y termogravimetría diferencial. *Ing. Investig.*, 27(2), 100-105.

Barrera, M.V. y Herrera, E. (2007). Topical chemotherapy for actinic keratosis and nonmelanoma skin cancer: current options and future perspectives. *Actas Dermosifiliogr.*, 98(8), 556-562.

Barrett, A.P. (1987). Clinical characteristics and mechanisms involved in chemotherapy-induced oral ulceration. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 63(4), 424-428.

Barry, B.W. (1983). Properties that influence percutaneous absorption. En: *Dermatological formulations percutaneous absorption*, 160-172. New York, United States: Marcel Dekker.

Barry, B.W. (1987). Rheology of dermatological vehicles. En: *Dermatological formulations percutaneous absorption*, 351-407. New York, United States: Marcel Dekker.

Barry, B.W., Johnson, P. y Lloyd-Jones, J.G. (1987). Transdermal drug delivery fundamentals and techniques. En: *Drug delivery systems*, 200-223. Chichester, UK: Ellis Horwood Publishers.

Batchelor, H. (2004). Novel bioadhesive formulations in drug delivery, the drug delivery companies report. *Tech Ind Overviews*, 17, 1-4.

- Baydar, M., Dikilitas, M., Sevinc, A. y Aydogdu, I. (2005). Prevention of oral mucositis due to 5-fluorouracil treatment with oral cryotherapy. *J. Natl. Med. Assoc.*, 97(8), 1161-1164.
- Beetge, E., du Plessis, J., Muller, D.G., Goosen, C. y van Rensburg, F.J. (2000). The influence of the physicochemical characteristics and pharmacokinetic properties of selected NSAID's on their transdermal absorption. *Int. J. Pharm.*, 193(2), 261-264.
- Benedetti, C., Brock, C., Cleeland, C., Coyle, N., Dubé, J.E., Ferrell, B., Hassenbusch, S., Janjan, N.A., Lema, M.J., Levy, M.H., Loscalzo, M.J., Lynch, M., Muir, C., Oakes, L., O'Neill, A., Payne, R., Syrjala, K.L., Urba, S. y Weinstein, S.M. (2000). National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Practice Guidelines for Cancer Pain. *Oncology (Williston Park)* 14 (11A): 135-150.
- Berger, A., Henderson, M., Nadoolman, W., Duffy, V., Cooper, D., Saberski, L. y Bartoshuk, L. (1995). Oral capsaicin provides temporary relief for oral mucositis pain secondary to chemotherapy/radiation therapy. *J. Pain Symptom Manag.*, 10(3), 243-248.
- Berger, A.M. y Kilroy, T.J. (2001). Adverse effects of treatment: oral complications. En: De Vita, V.T., Hellman, S., Rosenberg, S.A. *Cancer Principles & Practice of Oncology*. (6ª Ed.), 2881-2893. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers.
- Berti, J.J. y Lipsky, J.J. (1995). Transcutaneous drug delivery: A practical review. *Mayo Clin. Proc.*, 70(6), 581-586.
- Berton, T.R., Pavone, A. y Fischer, S.M. (2001). Ultraviolet-B irradiation alters the cell cycle machinery in mouse epidermis in vivo. *J. Invest. Dermatol.*, 117(5), 1171-1178.
- Birudaraj, R., Mahalingam, R., Li, X. y Jasti, B.R. (2005). Advances in buccal drug delivery. *Crit. Rev. Ther. Drug*, 22(3), 295-330.
- Blank, I.H. (1964). Penetration of low-molecular-weight alcohols into skin. I. Effect of concentration of alcohol and type of vehicle. *J. Invest. Dermatol.*, 43, 415-420.

Capítulo VI

Bibliografía

Boateng, J., Mani, J. y Kianfar, F. (2013). Improving drug loading of mucosal solvent cast films using combination of hydrophilic polymers with amoxicillin and paracetamol as model drugs. *Bio Med Res Int.*, 1-8.

Bonina, F.P., Montenegro, L., Micali, G., West, D.P., Palicharla, P. y Koch, R.L. (1993). In vitro percutaneous absorption evaluation of phenobarbital through hairless mouse, adult and premature human skin. *Int. J. Pharm.*, 98(1-3), 93-99.

Borowski, B., Benhamou, E., Pico, J.L., LapJanche, A., Mairgainaud, J.P. y Hayat, M. (1994). Prevention of oral mucositis in patients treated with high-dose chemotherapy and bone marrow transplantation: a randomized controlled trial comparing two protocols of dental care. *Eur. J. Cancer B Oral Oncol.*, 30(2), 93-97.

Bouwstra, J.A., Cheng, K., Gooris, G.S., Weerheim, A. y Ponec, M. (1996). The role of ceramides 1 and 2 in the stratum corneum lipid organization. *Biochim. Biophys. Acta*, 1300(3), 177-186.

Bouwstra, J.A., Gooris, G.S., Salomons-de Vries, M.A., van der Spek, J.A. y Bras, W. (1992). Structure of human stratum corneum as a function of temperature and hydration: A wide-angle X-ray diffraction study. *Int. J. Pharm.*, 84(3), 205-216.

Bouwstra, J.A., Gooris, G.S., van der Spek, J.A. y Bras, W. (1991). Structural investigations of human stratum corneum by small-angle X-ray scattering. *J. Invest. Dermatol.*, 97, 1005-1012.

Bouwstra, J.A., Gooris, G.S., van der Spek, J.A., Lavrijsen, S. y Bras, W. (1994). The lipid and protein structure of mouse stratum corneum: A wide and small angle diffraction study. *Biochim. Biophys. Acta*, 1212(2), 183-192.

Bouwstra, J.A., Gooris, G.S., Weerheim, A., Kempenaar, J. y Ponec, M. (1995). Characterization of stratum corneum structure in reconstructed epidermis by X-ray diffraction. *J. Lipid. Res.*, 36, 496-504.

Bowman, P.D., Schuschereba, S.T., Lawlor, D.F., Gilligan, G.R., Mata, JR. y DeBaere, D.R. (1997). Survival of human epidermal keratinocytes after short-duration high temperature: synthesis of HSP70 and IL-8. *Am. J. Physiol.*, 272(6)(1), 1988-1994.

Braathen, L., Szeimies, R.M., Basset-Seguín, N., Bissonnette, R., Foley, P., Pariser, D., Roelandts, R., Wennberg, A.M. y Morton, C.A. (2007). Guidelines on the use of photodynamic therapy for nonmelanoma skin cancer: An international consensus. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 56(1), 125-143.

Braverman, I.M. y Keh-Yen, A. (1984). Ultrastructural abnormalities of the microvasculature and elastic fibers in the skin of juvenile diabetics. *J. Invest. Dermatol.*, 82, 270-274.

Brown, L. y Langer, R. (1988). Transdermal delivery of drugs. *Annu. Rev. Med.*, 39, 221-229.

Bruschi, M.L. y de Freitas, O. (2005). Oral bioadhesive drug delivery systems. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 31(3), 293-310.

Burge, S. (1994). Cohesion of the epidermis. *Brit. J. Dermatol.*, 131(2), 153-159.

Campanelli, A. y Naldi, L. (2002). A retrospective study of the effect of long-term topical application of retinaldehyde (0.05 %) on the development of actinic keratosis. *Dermatology*, 205(2), 146-152.

Caraballo, I., Álvarez-Fuentes, J., Melgoza, L.M., Millán, M., Holgado, M.A., Tabasco, A.M. y Fernández-Árevalo, M. (1998). Validation study of the conductometrical analysis. Application to the drug release studies from controlled release systems. *J. Pharmaceut. Biomed.*, 18(1-2), 281-285.

Cascinu, S., Fedeli, A., Fedeli, S.L. y Catalano, G. (1994). Oral cooling (Criotherapy), an effective treatment for prevention of 5-fluorouracil induced mucositis. *Eur. J. Cancer B Oral Oncol.*, 30B(4), 234-236.

Ceilley, R.I. y Jorizzo, J.L. (2013). Current issues in the management of actinic keratosis. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 68(1), 28-38.

Capítulo VI

Bibliografía

Cerchietti, L.C.A., Navigante, A.H., Bonomi, M.R., Zaderajko, M.A., Menéndez, P.R., Pogany, C.E. y Roth, B.M.C. (2002). Effect of topical morphine for mucositis-associated pain following concomitant chemoradiotherapy for head and neck carcinoma. *Cancer*, 95(10), 2230-2236.

Chang, S.K. y Riviere, J.E. (1991). Percutaneous absorption of parathion in vitro in porcine skin: effects of dose, temperature, humidity, and perfusate composition on absorptive flux. *Fund. Appl. Toxicol.*, 17(3), 494-504.

Chen, L., Hui-Nan, X. y Xiao-Ling, L. (2002). In vitro permeation of tetramethylpyrazine across porcine buccal mucosa. *Acta Pharmacol. Sin.*, 23(9), 792-796.

Choi, J.N. (2011). Chemotherapy-induced iatrogenic injury of skin: New drugs and new concepts. *Clin. Dermatol.*, 29(6), 587-601.

Coda, B.A., O'Sullivan, B., Donaldson, G., Bohl, S., Chapman, C.R. y Shen, D.D. (1997). Comparative efficacy of patient-controlled administration of morphine, hydromorphone, or sufentanil for the treatment of oral mucositis pain following bone marrow transplantation. *Pain*, 72(3), 333-346.

Cordero, J.A., Alarcon, L., Escribano, E., Obach, R. y Domenech, J. (1997). A comparative study of the transdermal penetration of a series of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J. Pharm. Sci.*, 86(4), 503-508.

Cowen, D., Tardieu, M., Schubert, M., Peterson, D., Resbeut, M., Faucher, C. y Franquin, J.C. (1997). Low energy Helium-Neon laser in the prevention of oral mucositis in patients under going bone marrow transplant: results of a double blind randomized trial. *Int. J. Radiat. Oncol.*, 38(4), 697-703.

Cross, S.E. y Roberts, M.S. (1995). Importance of dermal blood supply and epidermis on the transdermal iontophoretic delivery of monovalent cations. *J. Pharm. Sci.*, 84(5), 584-592.

Cross, S.E., Magnusson, B.M., Winckle, G., Anissimov, Y. y Roberts, M.S. (2003). Determination of the effect of lipophilicity on the in vitro permeability and tissue reservoir characteristics of topically applied solutes in human skin layers. *J. Invest. Dermatol.*, 120(5), 759-764.

Crouthamel, W.G., Tan, G.H., Ditter, L.W. y Doluisio, J.T. (1971). Drug absorption IV. Influence of pH on absorption kinetics of weakly acidic drugs. *J. Pharm. Sci.*, 60(8), 1160-1163.

Cua, A.B., Wilhelm, K.P. y Maibach, H.I. (1995). Skin surface lipid and skin friction: relation to age, sex and anatomical region. *Skin Pharmacol.*, 8(5), 246-251.

Cueto, A., López, M.L., Lana, A. y Martín, J.M. (2008). Estrategias de prevención y control del Cáncer. En: Piédrola, G. *Medicina Preventiva y Salud Pública*. (11ª Ed.), 852-863. Barcelona, España: Masson.

Cueto, A., Tardón, A. y Delgado, M. (2001). Epidemiología del Cáncer. En: Piédrola, G. *Medicina Preventiva y Salud Pública*. (10ª Ed.), 689-702. Barcelona, España: Masson.

Dale, B.A. y Holbrook, K.A. (1987). Developmental expression of human epidermal keratins and filaggrin. *Curr. Top. Dev. Biol.*, 22, 127-151.

Dasha, M., Chiellini, F., Ottenbriteb, R.M. y Chiellini, E. (2011). Chitosan—A versatile semi-synthetic polymer in biomedical applications. *Progress in Polymer Science*, 36, 981-1014.

Davis, A.F. y Hadgraft, J. (1991). Effect of supersaturation on membrane transport: 1. Hydrocortisone acetate. *Int. J. Pharm.*, 76(1-2), 1-8.

Dearden J.C. y Bresnen G.M. (1988). The measurement of partition coefficients. *Quant. Struct.-Act. Relat.*, 7(3), 133-144.

Del pozo, A. (1993). Pomadas, lipogeles, cremas y pastas. En: Faulí i Trillo, C. *Tratado de Farmacia Galénica*, 625-633. Madrid, España: Luzán 5 S.A.de Ediciones.

Capítulo VI

Bibliografía

Demarosi, F., Bez, C. y Carrassi, A. (2002). Prevention and treatment of chemo-and radiotherapy-induced oral mucositis. *Minerva Stomatol.*, 51(5), 173-186.

Derle, D., Joshi, O., Pawar, A., Patel, J. y Perdeshi, V. (2009). Effect of tablet excipients on mucoadhesive properties of polyoxyethylene and carbopol 971 P. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.*, 1(1), 198-205.

Díez, O., Pérez, E., Martín, A. y Herráez, M. (1993). The prediction of percutaneous absorption: I. Influence of the dermis on in vitro permeation models. *Int. J. Pharm.*, 100(1-3), 1-7.

Doliwa, A., Santoyo, S., Campanero, M.A. e Ygartua, P. (2001). Sensitive LC determination of piroxicam alter in vitro transdermal permeation studies. *J. Pharmaceut. Biomed.*, 26(4), 531-537.

Doménech, J., Martínez, J. y Plá, J.M. (1998). *Biofarmacia y farmacocinética*, volumen II: Biofarmacia, 349-356. Madrid, España: Síntesis.

Don, T.M., Huang, M.L., Chiu, A.C., Kuo, K.H., Chiu, W.Y. y Chiu, L.H. (2008). Preparation of thermo-responsive acrylic hydrogels useful for the application in transdermal drug delivery systems. *Mater. Chem. Phys.*, 107, 266-273.

Dreno, B. (1990). Mucocutaneous side effects of chemotherapy. *Biomed. Pharmacother.*, 44(3), 163-167.

Earll, M. (1999). A guide to Log P and pKa measurements and their use.

Edelman, M.J., Gandara, D.R., Perez, E.A., Lau, D., Lauder, I., Turrell, C., Uhrich, M. y Meyers, F. (1998). Phase I trial of edatrexate plus carboplatin in advanced solid tumors: amelioration of dose-limiting mucositis by ice-chip cryotherapy. *Invest. New Drugs*, 16(1), 69-75.

Einspahr, J.G., Stratton, S.P., Bowden, G.T. y Alberts, D.S. (2002). Chemoprevention of human skin cancer. *Crit. Rev. Oncol. Hemat.*, 41(3), 269-285.

Eisenberg, E., Marinangeli, F., Birkhahn, J., Paladini, A. y Varrassi, G. (2005). Time to modify the WHO analgesic ladder?. *Pain: Clinical Updates*, 13(5), 1-4.

Elad, S., Cohen, G., Zylber-Katz, E., Findler, M., Galili, D., Garfunkel, A.A. y Or, R. (1999). Systemic absorption of lidocaine after topical application for the treatment of oral mucositis in bone marrow transplantation patients. *J. Oral Pathol. Med.*, 28(4), 170-172.

Elias, P.M. (1981). Epidermal lipids, membranes and keratinization. *Int. J. Dermatol.*, 20(1), 1-19.

Elias, P.M., Feingold, K.R., Menon, G.K., Grayson, S., Williams, M.L. y Grubauer, G. (1987). The stratum corneum two compartment model and its functional implications. En: *Skin Pharmacokinetics*, 1-9. Basel, Suiza: Karger.

Epstein, J.B. y Schubert, M.M. (2003). Oropharyngeal mucositis in cancer therapy. Review of pathogenesis, diagnosis and management. *Oncology*, 17(12), 1767-1779.

Epstein, J.B. y Stevenson-Moore, P. (1986). Benzidamine hydrochloride in prevention and management of pain in mucositis associated with radiation therapy. *Oral Surg. Oral Med. O.*, 62(2), 145-148.

Epstein, J.B. y Wong, F.L.W. (1994). The efficacy of sucralfate suspension in the prevention of oral mucositis due to radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol.*, 28(3), 693-698.

Epstein, J.B., Elad, S., Eliav, E., Jurevic, R. y Benoliel, R. (2007). Orofacial pain in cancer: Part II-clinical perspectives and management. *J. Dent. Res.*, 86(6), 506-518.

Epstein, J.B., Hancock, P.J. y Nantel, S. (2003). Oral candidiasis in hematopoietic cell transplantation patients: an outcome-based analysis. *Oral Surg. Oral Med. O.*, 96(2), 154-163.

Epstein, J.B., Hong, C., Logan, R.M., Barasch, A., Gordon, S.M., Oberle-Edwards, L., McGuire, D., Napenas, J.J., Elting, L.S., Spijkervet, F.K. y Brennan, M.T. (2010). A

Capítulo VI

Bibliografía

systematic review of orofacial pain in patients receiving cancer therapy. *Support. Care Cancer*, 18(8), 1023-1031.

Epstein, J.B., Truelove, E.L., Oien, H., Allison, C., Le, N.D. y Epstein, M.S. (2001). Oral topical doxepin rinse: analgesic effect in patients with oral mucosal pain due to cancer or cancer therapy. *Oral Oncol.*, 37(8), 632-637.

Escudier, M., Nunes, C. y Sanderson, J.D. (2011). Disorders of the mouth. *Medicine*, 39(3), 127-131.

Fartasch, M. (1997). Epidermal barrier in disorders of the skin. *Microsc. Res. Techniq.*, 38(4), 361-372.

Fartasch, M., Bassukas, I.D. y Diepgkn, T.L. (1993). Structural relationship between epidermal lipid lamellae, lamellar bodies and desmosomes in human epidermis: an ultrastructural study. *Brit. J. Dermatol.*, 128(1), 1-9.

Feldman, R.J. y Maibach, H.I. (1970). Absorption of some organic compounds through the skin in man. *J. Invest. Dermatol.*, 54(5), 399-404.

Ferretti, G.A., Hansen, I.A., Whittenburg, K., Brown, A.T., Lillich, T.T. y Ash, R.C. (1987). Therapeutic use of chlorhexidine in bone marrow transplant patients: Case studies. *Oral Surg. Oral Med. O.*, 63(6), 683-687.

Ferretti, G.A., Raybould, T.P., Brown, A.T., Macdonald, J.S., Greenwood, M., Maruyama, Y., Geil, J., Lillich, T.T. y Ash, R.C. (1990). Chlorhexidine prophylaxis for chemotherapy and radiotherapy-induced stomatitis: A randomized double-blind trial. *Oral Surg. Oral Med. O.*, 69(3), 331-338.

Fluhr, J.W., Mao-Qiang, M., Brown, B.E., Wertz, P.W., Crumrine, D., Sundberg, J.P., Feingold, K.R. y Elias, P.M. (2003). Glycerol regulates stratum corneum hydration in sebaceous gland deficient (asebia) mice. *J. Invest. Dermatol.*, 120(5), 728-737.

Flynn, G.L. y Yalkowsky, S.H. (1972). Correlation and prediction of mass transport across membranes I: Influence of alkyl chain length on flux determining properties of barrier and diffusant. *J. Pharm. Sci.*, 61(6), 838-852.

Ford, J.L. (1999). Thermal analysis of hydroxypropylmethylcellulose and methylcellulose: powders, gels and matrix tablets. *Int. J. Pharm.*, 179, 209-228.

Franz, T.J. (1975). Percutaneous absorption. On relevance of in vitro data. *J. Invest. Dermatol.*, 64(3), 190-195.

Garrido, P., García, J.L. y González, A. (1998). Toxicidad de la quimioterapia. En: González Barón, M., Ordóñez, A., Feliu, J., Zamora, P., Espinosa, E., De Castro, J. (eds). *Oncología Clínica, fundamentos y patología general (Vol. 1)*, 467-485. McGraw-Hill Interamericana de España.

Giovino, C., Ayensu, I., Tetteh, J. y Boateng, J.S. (2012). Development and characterisation of chitosan films impregnated with insulin loaded PEG-b-PLA nanoparticles (NPs): a potential approach for buccal delivery of macromolecules. *Int. J. Pharm.*, 428(1-2), 143-151.

Goldberg, D.J. (2010). Case-based experience in the use of 5-fluorouracil cream 0.5% as monotherapy and in conjunction with glycolic acid peels for the treatment of actinic keratosis. *J. Cosmet. Laser Ther.*, 12(1), 42-46.

Gong, K.C. y Cai, H.S. (1989). En: Wazari, G., Huggins, R.A. y Shriver, D.F. (eds.). *Solid state ionics. Materials Research Society Symposium Proceeding, Pittsburgh (Vol. 135)*, 377.

Grandjean, P., Berlin, A., Gilbert, M. y Penning, W. (1988). Preventing percutaneous absorption of industrial chemical: the “skin” denotation. *Am. J. Ind. Med.*, 14(1), 97-107.

Greco, M.A., Lorand, L., Lane, W.S., Baden, H.P., Paramsewaran, K.N. y Kvedar, J.C. (1995). Pancornullins: a group of small proline rich-related cornified envelope precursors with bifunctional capabilities in isopeptide bond formation. *J. Invest. Dermatol.*, 104, 204-210.

Capítulo VI

Bibliografía

Gudiol, F., Berenguer, J., Lisazoain, M., Carratalá, J. y Capdevila, J.A. (2000). Infecciones en el paciente neutropénico. En: Aguado, J.M., Almirante, B. y Fortún, J. *Protocolos Clínicos SEIMC*, 5-27.

Gupta, A.K., Davey, V. y Mcphail, H. (2005). Evaluation of the effectiveness of imiquimod and 5-fluorouracil for the treatment of actinic keratosis: Critical review and meta-analysis of efficacy studies. *J. Cutan. Med. Surg.*, 9(5), 209-214.

Gupta, R.R., Jain, S.K. y Varshney, M. (2005). AOT water-in-oil microemulsions as a penetration enhancer in transdermal drug delivery of 5-fluorouracil. *Colloid Surface B*, 41(1), 25-32.

Gutiérrez, R., Ruano, M., Herrero, A. y Jiménez, E. (1997). Prevención y tratamiento de las lesiones de la mucosa oral secundarias a quimioterapia. *Farm Clin.*, 14(9), 588-598.

Guy, R.H. y Hadgraft, J. (1987). Transdermal drug delivery: A perspective. *J. Control. Release*, 4(4), 237-251.

Guy, R.H. (1995). A sweeter life for diabetics?. *Nat. Med.*, 1(11), 1132-1133.

Hadgraft, J. (1979). Calculations of drug release rates from controlled release devices. The slab. *Int. J. Pharm.*, 2(3-4), 177-194.

Hadgraft, J. (1996). Recent developments in topical and transdermal delivery. *Eur. J. Drug Metab. Ph.*, 21(2), 165-173.

Hadgraft, J. y Wolff, M. (1993). Physicochemical and Pharmacokinetic Parameters Affecting Percutaneous Absorption. En: *Dermal and Transdermal Drug Delivery*, 161-172. Eds. Gurny R., Teubner A., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, Alemania.

Hammond, F.H. (1989). *Handbook of Pressure Sensitive Adhesive Technology*. En: Satas, D. (Eds) (2ª Ed.), 38-60. New York, United States: Van Nostrand Reinhold.

Handbook of Pharmaceutical Excipients (1986). American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Society of Great Britain, 123-124, 231. Washington y London: The pharmaceutical Press.

Hao, J. y Heng, P.W.S. (2003). Buccal delivery systems. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 29(8), 821-832.

Hara, M. y Verkman, A.S. (2003). Glycerol replacement corrects defective skin hydration, elasticity, and barrier function in aquaporin-3-deficient mice. *P. Natl. Acad. Sci. USA.*, 100(12), 7360-7365.

Higuchi, T. (1960). Physical chemical analysis of percutaneous absorption process from creams and ointments. *J. Soc. Cosmet. Chem.*, 11, 85-97.

Hohl, D., de Viragh, P.A., Amiguet-Barras, F., Gibbs, S., Backendorf, C. y Huber, M. (1995). The small proline-rich proteins constitute a multigene family of differentially regulated cornified cell envelope precursors proteins. *J. Invest. Dermatol.*, 104(6), 902-909.

Hou, S.Y., Mitra, A.K., White, S.H., Menon, G.K., Ghadially, R. y Elias, P.M. (1991). Membrane structures in normal and essential fatty acid-deficient stratum corneum: characterization by ruthenium tetroxide staining and X-ray diffraction. *J. Invest. Dermatol.*, 96(2), 215-223.

Huber, M.A. (2010). White oral lesions, actinic cheilitis, and leukoplakia: confusions in terminology and definition: Facts and controversies. *Clin. Dermatol.*, 28(3), 262-268.

Innocenti, M., Moscatelli, G. y Lopez, S. (2002). Efficacy of gelclair in reducing pain in palliative care patients with oral lesions: preliminary findings from an open pilot study. *J. Pain Symptom Manag.*, 24(5), 456-457.

Ishida, M., Nambu, N. y Nagai, T. (1982). Mucosal dosage form of lidocaine for toothache using hydroxypropyl cellulose and carbopol. *Chem. Pharm. Bull.*, 30(3), 980-984.

Capítulo VI

Bibliografía

Islam, M.S., Zhao, L., McDougal, J.N. y Flynn, G.L. (1999). Uptake of chloroform by skin on brief to the neat liquid. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, 60(1), 5-15.

Jass, H.E. y Elias, P.M. (1991). The living stratum corneum: Implications for cosmetic formulation. *Cosmet. Toiletries*, 106, 47-53.

Jennifer, K. (1994). Understanding transdermal medication. *J. Prof. Nurs.*, 10(2), 121-125.

Jimbow, K., Quevedo, W.C., Fitzpatrick, T.B. y Szabo, G. (1993). Biology of melanocytes. En: *Dermatology in General Medicine*, 261-288. New York, United States: McGraw-Hill.

Jones, P.H., y Watt, F.M. (1993). Separation of human epidermal stem cells from transit amplifying cells on the basis of differences in integrin function and expression. *Cell*, 73(4), 713-724.

Jorizzo, J., Carney, P., Ko, W., Robins, P., Weinkle, S.H. y Werschler, W.P. (2004). Treatment options in the management of actinic keratosis. *Cutis*, 74(6), 9-17.

Katraci, N., Owayolu, N., Owayolu, O. y Sevinc, A. (2012). Evaluation of the effect of cryotherapy in preventing oral mucositis associated with chemotherapy - A randomized controlled trial. *Eur. J. Oncol. Nurs.*, 16(4), 339-344.

Kazemian, A., Kamian, S., Aghili, M., Hashemi, F.A. y Haddad, P. (2009). Benzydamine for prophylaxis of radiation-induced oral mucositis in head and neck cancers: a double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. *Eur. J. Cancer Care (Engl)*, 18(2), 174-178.

Kianfar, F., Chowdhry, B.Z., Antonijevic, M.D. y Boateng, J.S. (2012). Novel films for drug delivery via the buccal mucosa using model soluble and insoluble drugs. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 38(10), 1207-1220.

Kierstan, K.T., Beeper, A.E., Mitchell, J.C., Hadgraft, J., Raghavan, S.L. y Davis, A.F. (2001). UV-spectrophotometry study of membrane transport processes with a novel diffusion cell. *Int. J. Pharm.*, 229(1-2), 87-94.

Knox, J.J., Puodzinas, A.L.V. y Feld, R. (2000). Chemotherapy-induced oral mucositis. Prevention and management. *Drugs Aging*, 17(4), 257-267.

Kondo, S., Hozumi, Y. y Aso, K. (1990). Long-term organ culture of rabbit skin: effect of EGF on epidermal structure in vitro. *J. Invest. Dermatol.*, 95(4), 397-402.

Korzeniewska-Rybicka, I. y Plaznik, A. (1998). Analgesic effect of antidepressant drugs. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 59(2), 331-338.

Kotiyani, P.N. y Vavia, P.R. (2002). Synthesis and characterization of an acrylate pressure sensitive adhesive for transdermal drug delivery. *Polym. Advan. Technol.*, 13(2), 137-143.

Kriwet, K. y Müller-Goymann, C.C. (1995). Diclofenac release from phospholipids drug systems and permeation through excised human stratum corneum. *Int. J. Pharm.*, 125(2), 231-242.

Kumar, S. y Himmelstein, K.J. (1995). Modification of in situ gelling behavior of carbopol solution by hydroxypropylmethyl cellulose. *J. Pharm. Sci.*, 84(3), 344-348.

Kweon, D.K., Song, S.B. y Park, Y.Y. (2003). Preparation of water-soluble chitosan/heparin complex and its application as wound healing accelerator. *Biomaterials*, 24, 1595-1601.

Kydonieus, A.F. (1987). Fundamentals of transdermal drug delivery. En: Kydonieus, A.F. y Berner, B. (Eds.). *Transdermal Delivery of Drugs*, 4-6. Boca Raton, Florida: CRC Press.

Larrondo, R.J., Hernández, L.M., Angulo, A.R. y Larrondo, R.P. (1996). Consideraciones sobre la prevención del cáncer de piel. *Rev. Cubana Med Gen Integr* [on line] 12(3), 284-288, ISSN 1561-3038.

Lazo, N.D., Meine, J.G. y Downing, D.T. (1995). Lipids are covalently attached to rigid corneocyte protein envelopes existing predominantly as beta-sheets: a solid-state nuclear magnetic resonance study. *J. Invest. Dermatol.*, 105(2), 296-300.

Capítulo VI

Bibliografía

- Le Hir, A. (1995). *Farmacología Galénica*, 69-73. Barcelona, España: Masson, S.A.
- Lebwohl, M., Swanson, N., Anderson, L.L., Melgaard, A., Xu, Z. y Berman, B. (2012). Ingenol mebutate gel for actinic keratosis. *New. Engl. J. Med.*, 366(11), 1010-1019.
- Lee, J.W., Park, J.H. y Robinson, J.R. (2000). Bioadhesive-based dosage forms: the next generation. *J. Pharm. Sci.*, 89(7), 850-866.
- Lenaerts, V. y Gurny, R. (1990). *Bioadhesive drug delivery systems*, 105-112. Florida, EEUU: CRC Press, Inc.
- Levy, S., Furst, K. y Chern, W. (2001). A comparison of the skin permeation of three topical 0.5% fluorouracil formulations with that of 5% formulation. *Clin. Ther.*, 23(6), 901-907.
- Litter, M. (1986). *Farmacología experimental y clínica*, 1367-1396. Florida, Buenos Aires: El Ateneo.
- Lober, B. y Fenske, N. (2004). Optimum treatment strategies for actinic keratosis (intraepidermal squamous cell carcinoma). *Am. J. Clin. Dermatol.*, 5(6), 395-401.
- López, F., Oñate, R.E., Roldán, R. y Cabrerizo, M.C. (2005). Measurement of secondary mucositis to oncohematologic treatment by means of different scale. *Med. Oral Patol. Oral*, 10(5), 412-421.
- Loven, K., Stein, L., Furst, K. y Levy, S. (2002). Evaluation of the efficacy and tolerability of 0.5% fluorouracil cream and 5% fluorouracil cream applied to each side of the face in patients with actinic keratosis. *Clin. Ther.*, 24(6), 990-1000.
- Madhav, N.V.S., Shakya, A.K., Shakya, P. y Singh, K. (2009). Orotransmucosal drug delivery systems: A review. *J. Control. Release*, 140, 2-11.
- Madison, K.C., Swartzendruber, D.C., Wertz, P.W. y Downing, D.T. (1987). Presence of intact intercellular lipid lamellae in the upper layers of the stratum corneum. *J. Invest. Dermatol.*, 88(6), 714-718.

Mahood, D., Dose, A., Loprinzi, C.L., Veeder, M.H., Athmann, L.M., Therneau, T.M., Sorensen, J.M., Gainey, D.K., Mailliard, J.A. y Gusa, N.L. (1991). Inhibition of fluorouracil-induced stomatitis by oral criotherapy. *J. Clin. Oncol.*, 9(3), 449-452.

Marekov, L.N. y Steinert, P.M. (1998). Ceramides are bound to structural proteins of the human foreskin epidermal cornified cell envelope. *J. Biol. Chem.*, 273, 17763-17770.

Marlow, C. y Johnson, J. (2005). A guide to managing the pain of treatment-related oral mucositis. *Int. J. Palliat. Nurs.*, 11(7), 338-345.

Martin, G. y Swanson, N. (2013). Clinical findings using ingenol mebutate gel to treat actinic keratoses. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 68(1)(1), 39-48.

Martín del Valle, E.M., Galan, M.A. y Carbonell, R.G. (2009). Drug delivery technologies: the way forward in the new decade. *Ind. Eng. Chem. Res.*, 48, 2475-2486.

Marzulli, F.N., Callahan, J.F. y Brown, D.W.C. (1965). Chemical structure and skin penetrating capacity of a short series of organic phosphates and phosphoric acid. *J. Invest. Dermatol.*, 44(5), 339-344.

Maurya, S.K., Pathak, K. y Bali, V. (2010). Therapeutic potential of mucoadhesive drug delivery systems - An updated patent review. *Recent Pat. Drug Deliv. Formul.*, 4(3), 256-265.

McCarron, P.A., Woolfson, A.D. y Keating, S.M. (2000). Sustained release of 5-fluorouracil from polymeric nanoparticles. *J. Pharm. Pharmacol.*, 52(12), 1451-1459.

McCarthy, G.M. y Skillings, J.R. (1992). Orofacial complications of chemotherapy for breast cancer. *Oral Surg. Oral Med. O.*, 74(2), 172-178.

McCleane, G. (2007). Analgésicos por vía tópica. *Anesthesiol. Clin. N. A.*, 25, 825-839.

McCleane, G.J. (2000). Topical application of doxepin hydrochloride, capsaicin and a combination of both produces analgesia in chronic human neuropathic pain: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *Brit. J. Clin. Pharmacol.*, 49(6), 574-579.

Capítulo VI

Bibliografía

McCleane, G.J. (2000). Topical doxepin hydrochloride reduces neuropathic pain: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *The Pain Clinic.*, 12(1), 47-50.

McCleane, G.J. (2002). Topical application of doxepin hydrochloride can reduce the symptoms of complex regional pain syndrome: a case report. *Injury*, 33(1), 88-89.

McCormick, K. y Abdel-Rahman, M.S. (1991). The role of testosterone in trichloroethylene penetration *in vitro*. *Environ. Res.*, 54(1), 82-92.

McGaw, W.T. y Belch, A. (1985). Oral complications of acute leukemia: Prophylactic impact of a chlorhexidine mouth rinse regimen. *Oral Surg. Oral Med. O.*, 60(3), 275-280.

McGillis, S. y Fein, H. (2004). Topical treatment strategies for non-melanoma skin cancer precursor lesions. *Semin Cutan Med. Surg.*, 23, 174-183.

McIntyre, W.J., Downs, M.R. y Bedwell, S.A. (2007). Treatment options for actinic keratoses. *Am. Fam. Physician*, 76(5), 667-671.

Meher, J.G., Tarai, M., Yadav, N.P., Patnaik, A., Mishra, P. y Yadav, K.S. (2013). Development and characterization of cellulose-polymethacrylate mucoadhesive film for buccal delivery of carvedilol. *Carbohydr Polym.*, 96(1), 172-180.

Melero, A., Garrigues, T.M., Almudever, P., Martín Villodre, A., Lehr, C.M. y Schäfer, U. (2008). Nortriptyline hydrochloride skin absorption: Development of a transdermal patch. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 69(2), 588-596.

Meloni, G., Capria, S., Proia, A., Trisolini, S.M. y Mandelli, F. (1996). Ice pops to prevent melphalan-induced stomatitis. *The Lancet*, 347(9016), 1691-1692.

Mercadante, S., Arcuri, E., Tirelli, W., Villari, P. y Casuccio, A. (2002). Amitriptyline in neuropathic cancer pain in patients on morphine therapy: a randomized placebo-controlled, double-blind crossover study. *Tumori*, 88(3), 239-242.

Mercadante, S., Fulfaro, F. y Casuccio, A. (2002). A randomised controlled study on the use of anti-inflammatory drugs in patients with cancer pain on morphine therapy:

effects on dose-escalation and a pharmacoeconomic analysis. *Eur. J. Cancer*, 38(10), 1358-1363.

Merkle, H.P., Anders, R., Sanow, J. y Schurr, W. (1986). Drugs delivery of peptides: the bucal route. En: Davis, S.S., Illum, L. y Tomlinson, E. (eds). *Delivery systems for peptide drugs (NATO ASI Series A) (Vol. 125)*, 159. New York, United States: Plenum.

Meuser, T., Pietruck, C., Radbruch, L., Stute, P., Lehmann, K.A. y Grond, S. (2001). Symptoms during cancer pain treatment following WHO-guidelines: a longitudinal follow-up study of symptom prevalence, severity and etiology. *Pain*, 93(3), 247-257.

Michel, S., Schmidt, R., Shroot, B. y Reichert, U. (1988). Morphological and biochemical characterization of the cornified envelopes from human epidermal keratinocytes of different origin. *J. Invest. Dermatol.*, 91(1), 11-15.

Micó, J.A., Ardid, D., Berrocoso, E. y Eschalier, A. (2006). Antidepressants and pain. *Trends Pharmacol. Sci.*, 27(7), 348-354.

Minghetti, P., Cilurzo, F., Liberti, V. y Montanari, L. (1997). Dermal therapeutic systems permeable to water vapour. *Int. J. Pharm.*, 158(2), 165-172.

Modamio, P., Lastra, C.F. y Mariño, E.L. (2000). A comparative in vitro study of percutaneous penetration of beta-blockers in human skin. *Int. J. Pharm.*, 194(2), 249-259.

Moffat, A.C., Jackson, J.V., Moss, M.S. y Widdop, B. (1986). *Clarke's Isolation and Identification of Drugs in pharmaceuticals, body fluids, and post-mortem material*. (2^a Ed.), 573-574. London, England: The Pharmaceutical Press.

Mommers, J.M., ter Meulen, A.C., van Erp, P.E. y van de Kerkhof, P.C. (1999). Influence of tacalcitol on cell cycle kinetics of human keratin following standardized injury. *Skin Pharmacol. Appl. Skin Physiol.*, 12(4), 174-181.

Morales, M.E. (2003). *Diseño y puesta a punto de formas farmacéuticas orales líquidas de liberación controlada de morfina*. Universidad de Granada.

Capítulo VI

Bibliografía

Morimoto, Y., Sugibayashi, K. y Natsume, H. (1994). The transdermal drug delivery systems and transcutaneous absorption. *Acta Derm. Venereol. Suppl. (Stockh)*, 185, 15-17.

Murthy, S.N. y Hiremath, S.R. (2002). Preformulation studies of transdermal films of hydroxypropyl methylcellulose and sodium carboxymethyl cellulose. *Int. J. Pharm. Excip.*, 1, 34-38.

Nafee, N.A., Ismail, F.A., Boraie, N.A. y Mortada, L.M. (2003). Mucoadhesive buccal patches of miconazole nitrate: in vitro/in vivo performance and effect of ageing. *Int. J. Pharm.*, 264(1-2), 1-14.

Nemes, Z., Demeny, M., Marekov, L.N., Fesus, L. y Steinert, P.M. (2000). Cholesterol 3-sulfate interferes with cornified envelope assembly by diverting transglutaminase I activity from the formation of cross-links and esters to the hydrolysis of glutamine. *J. Biol. Chem.*, 275(4), 2636-2646.

Nguyen, B.C. y Kochevar, I.E. (2003). Influence of hydration on dihydroxyacetone-induced pigmentation of stratum corneum. *J. Invest. Dermatol.*, 120(4), 655-661.

Norlén, L., Engblom, J., Andersson, M. y Forslind, B. (1999). A new computer-based evaporimeter system for rapid and precise measurements of water diffusion through stratum corneum in vitro. *J. Invest. Dermatol.*, 113(4), 533-540.

Ongheña, P. y Van Houdenhove, B. (1998). The antidepressant-induced analgesic effects. *Baillière Clin. Anaes.*, 12(1), 53-68.

Ostacolo, C., Marra, F., Laneri, S., Sacchi, A., Nicoli, S., Padula, C. y Santi, P. (2004). α -Tocopherol pro-vitamins: synthesis, hydrolysis and accumulation in rabbit ear skin. *J. Control. Release*, 99(3), 403-413.

Padula, C., Colombo, G., Nicoli, S., Catellani, P.L., Massimo, G. y Santi, P. (2003). Bioadhesive film for the transdermal delivery of lidocaine: in vitro and in vivo behavior. *J. Control. Release*, 88(2), 277-285.

Paolino, D., Muzzalupo, R., Ricciardi, A., Celia, C., Picci, N. y Fresta, M. (2007). In vitro and in vivo evaluation of Bola-surfactant containing niosomes for transdermal delivery. *Biomed. Microdevices*, 9(4), 421-433.

Pariser, D.M., Lowe, N.J., Stewart, D.M., Jarrat, M.T., Lucky, A.V., Pariser, R.J. y Yamauchi, P.S. (2003). Photodynamic therapy with topical methyl aminolevulinate for actinic keratosis: results of a prospective randomized multicenter trial. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 48(2), 227-232.

Patel, V.F., Liu, F. y Brown, M.B. (2011). Advances in oral transmucosal drug delivery. *J. Control. Release*, 153(2), 106-116.

Peh, K.K. y Wong, C.F. (1999). Polymeric films as a vehicle for buccal delivery: swelling, mechanical and bioadhesive properties. *J. Pharm. Pharm. Sci.*, 2, 53-61.

Pellet, M.A., Davis, A.F. y Hadgraft, J. (1994). Effect of supersaturation on membrane transport: 2. Piroxicam. *Int. J. Pharm.*, 111(1), 1-6.

Peppas, N.A. y Buri, P.A. (1986). Surface, interfacial and molecular aspects of polymer bioadhesion on soft tissues. En: Anderson, J.M. y Kim, S.W. *Advances in Drug Delivery Systems Controlled Release series (Vol. 1)*, 257-275. Amsterdam, Países Bajos: Elsevier.

Perioli, L., Ambrogio, V., Angelici, F., Ricci, M., Giovagnoli, S., Capucella, M. y Rossi, C. (2004). Development of mucoadhesive patches for buccal administration of ibuprofen. *J. Control. Release*, 99(1), 73-82.

Perrett, C.M., McGregor, J.M., Warwick, P., Karran, P., Leigh, I.M., Proby, C.M. y Harwood, C.A. (2007). Treatment of post-transplant premalignant skin disease: a randomized inpatient comparative study of 5-fluorouracil cream and topical photodynamic therapy. *Brit. J. Dermatol.*, 156(2), 320-328.

Peterson, D.E. y Cariello, A. (2004). Mucosal damage: a major risk factor for severe complications after cytotoxic therapy. *Semin. Oncol.*, 31 (3)(8), 35-44.

Capítulo VI

Bibliografía

Peyrefitte, G. (1995). Dermocosmética y Estética. Biología de la Piel (Vol. 1), 1-3. Barcelona, España: Masson.

Pflugfelder, A., Welter, A.K., Leiter, U., Weide, B., Held, L., Eigentler, T., Dirschka, T., Stockfleth, E., Nashan, D., Garbe, C. y German Dermatologic Cooperative Oncology Group. (2012). Open label randomized study comparing 3 months vs 6 months treatment of actinic keratoses with 3% diclofenac in 2.5% hyaluronic acid gel: a trial of the German dermatologic cooperative oncology group. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 26(1), 48-53.

Pinnagoda, J., Tupker, R.A., Agner, T. y Serup, J. (1990). Guidelines for transepithelial water loss (TWEL) measurements: a report from the standardization. Group of the European Society of Contact Dermatitis. *Contact Dermatitis*, 22, 164-178.

Pons, L. y Parra, J.L. (1995). La piel y sus anejos como sustrato vivo de la cosmetología. En: *Ciencia cosmética. Bases fisiológicas y criterios prácticos*, 1-83. Publicaciones del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid, España: Heliotipia Artística S.L.

Potts, R.O. y Francoeur, M.L. (1991). The influence of stratum corneum morphology on water permeability. *J. Invest. Dermatol.*, 96(4), 495-499.

Pouliot, R., Germain, L., Auger, F.A., Tremblay, N. y Juhasz, J. (1999). Physical characterization of the stratum corneum of an in vitro human skin equivalent produced by tissue engineering and its comparison with normal human skin by ATR-FTIR spectroscopy and thermal analysis (DSC). *Biochim. Biophys. Acta*, 1439(3), 341-352.

Prabu, S.L., Shirwaikar, A.A., Shirwaikar, A., Kumar, A. y Jacob, A. (2008). Design and evaluation of matrix diffusion controlled transdermal patches of Diltiazem Hydrochloride. *Ars Pham.*, 49(3), 221-227.

Puyal, M., Jiménez, C., Chimenos, E., López, J. y Juliá, A. (2003). Protocolo de estudio y tratamiento de la Mucositis bucal en los pacientes con hemopatías malignas. *Med. Oral*, 8, 10-18.

Qin, C., Du, Y., Xiao, L., Li, Z. y Gao, X. (2002). Enzymic preparation of water-soluble chitosan and their antitumor activity. *Int. J. Boil. Macromol.*, 31, 111-117.

Raber-Durlacher, J.E., Elad, S. y Barasch, A. (2010). Oral mucositis. *Oral Oncol.*, 46(6), 452-456.

Rajabi-Siahboomi, A.R., Bowtell, R.W., Mansfield, P., Davies, M.C. y Melia, C.D. (1996). Structure and behavior in hydrophilic matrix sustained release dosage forms: 4. Studies of water mobility and diffusion coefficients in the gel layer of HPMC tablets using NMR imaging. *Pharmaceutic. Res.*, 13(3), 376-380.

Ramsay, J.R., Suhrbier, A., Aylward, J.H., Ogbourne, S., Cozzi, S.J., Poulsen, M.G., Baumann, K.C., Welburn, P., Redlich, G.L. y Parsons, P.G. (2011). The sap from *Euphorbia peplus* is effective against human nonmelanoma skin cancers. *Brit. J. Dermatol.*, 164(3), 633-636.

Rankin, K.V., Jones, D.L. y Redding, S.W. (2008). *Oral Health in Cancer Therapy: A Guide for Health Care Professionals* (3ª Ed.), 43-55. Austin, Texas: Dental Oncology Education Program.

Rao, P.R., Ramakrishna, S. y Diwan, P.V. (2000). Drug release kinetics from polymeric films containing propranolol hydrochloride for transdermal use. *Pharm. Dev. Technol.*, 5(4), 465-472.

Rinaudo, M. (2006). Chitin and chitosan: properties and applications. *Progress in Polymer Science*, 31(7), 603-632.

Ripamonti, C. y Dickerson, E.D. (2001). Strategies for the treatment of cancer pain in the new millennium. *Drugs*, 61(7), 955-977.

Ritthidej, G.C., Phaechamud, T. y Koizumi, T. (2002). Moist heat treatment on physicochemical change of chitosan salt flims. *Int. J. Pharm.*, 232, 11-22.

Riviere, J.E., Sage, B. y Williams, P.L. (1991). Effects of vasoactive drugs on transdermal lidocaine iontophoresis. *J. Pharm. Sci.*, 80(7), 615-620.

Capítulo VI

Bibliografía

Rocke, L., Loprinzi, C.L., Lee, J., Kunselman, S.J., Iverson, R.K., Finck, G., Lifsey, D., Glaw, K.C., Stevens, B.A., Hatfield, A.K., Vaught, N.L., Bartel, J. y Pierson, N. (1993). A randomized clinical trial of two different durations of oral cryotherapy for prevention of 5-fluorouracil related stomatitis. *Cancer*, 72(7), 2234-2238.

Rodríguez, A., Torres, D., Robles, M., Pachón, J., González, D. y Gutiérrez, J.L. (2012). Cancer treatment-induced oral mucositis: a critical review. *Int. J. Oral Max. Surg.* 41(2), 225-238.

Rodríguez, I.C., Cerezo, A. y Salem, I.I. (2000). Bioadhesive delivery systems. *Ars Pharmaceutica*, 41(1), 115-128.

Rosen, T. y Lebwohl, M.G. (2013). Prevalence and awareness of actinic keratosis: Barriers and opportunities. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 68(1)(1), 2-9.

Rudy, B.C. y Senkowski, B.Z. (1973). Fluorouracil. En: Florey, K. *Analytical Profiles of Drug Substances (Vol. 2)*, 221-244. New York y London: Academic press.

Russo, G.G. (2005). Actinic keratoses, basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma: uncommon treatments. *Clin. Dermatol.*, 23(6), 581-586.

Rutkauskas, J.S. y Davis, J.W. (1993). Effects of chlorhexidine during immunosuppressive chemotherapy: A preliminary report. *Oral Surg. Oral Med. Oral O.*, 76(4), 441-448.

Salamat-Miller, N., Chittchang, M. y Johnston, T.P. (2005). The use of mucoadhesive polymers in buccal drug delivery. *Adv. Drug Deliver. Rev.*, 57(11), 1666-1691.

Sánchez-González, L., Vargas, M., González-Martínez, C., Chiralt, A. y Cháfer, M. (2009). Characterization of edible films based on hydroxypropyl methylcellulose and tea tree essential oil. *Food Hydrocolloid.*, 23(8), 2102-2109.

Sander, C.A., Pfeiffer, C., Kligman, A.M. y Plewig, G. (1997). Chemotherapy for disseminated actinic keratoses with 5-fluorouracil and isotretinoin. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 36(2), 236-238.

Santoyo, S. (1996). “Absorción percutánea de piroxicam: desarrollo de una formulación tópica”. Tesis Doctoral. Universidad de Navarra. Pamplona.

Sawayanaga, Y., Nambu, N. y Nagai, T. (1982). Permeation of drugs through chitosan membranes. *Chem. Pharm. Bull.*, 30, 3297-3301.

Scheuplein, R.J. y Blank, I.H. (1971). Permeability of the skin. *Physiol. Rev.*, 51(4), 702-747.

Scheuplein, R.J. y Blank, I.H. (1973). Mechanism of percutaneous absorption. IV. Penetration of nonelectrolytes (alcohols) from aqueous solutions and from pure liquids. *J. Invest. Dermatol.*, 60(5), 286-296.

Schlaak, M. y Simon, J.C. (2010). Topical treatment of actinic keratoses with low-dose 5-fluorouracil in combination with salicylic acid-pilot study. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.*, 8(3), 174-178.

Scully, C. y Epstein, J.B. (1996). Oral health care for the cancer patient. *Eur. J. Cancer B Oral Oncol.*, 32(5), 281-292.

Scully, C., Sonis, S. y Diz, P.D. (2006). Oral mucositis. *Oral Dis.*, 12(3), 229-241.

Serra-Guillén, C., Nagore, E., Hueso, L., Traves, V., Messeguer, F., Sanmartin, O., Llombart, B., Requena, C., Botella-Estrada, R. y Guillén, C. (2012). A randomized pilot comparative study of topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy versus imiquimod 5% versus sequential application of both therapies in immunocompetent patients with actinic keratosis: clinical and histologic outcomes. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 66(4), 131-137.

Shin, S.C., Bum, J.P. y Choi, J.S. (2000). Enhanced bioavailability by buccal administration of triamcinolone acetonide from the bioadhesive gels in rabbits. *Int. J. Pharm.*, 209(1-2), 37-43.

Siepmanna, J. y Peppas, N.A. (2001). Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). *Adv. Drug Deliver. Rev.*, 48, 139-157.

Capítulo VI

Bibliografía

Sikora, K., Advani, S., Koroltchouk, V., Magrath, I., Levy, L., Pinedo, H., Schwartzmann, G., Tattersall, M. y Yan, S. (1999). Essential drugs for cancer therapy: A World Health Organization consultation. *Ann. Oncol.*, 10(4), 385-390.

Silapunt, S., Goldberg, L. y Alam, M. (2003). Topical and light-based treatments for actinic keratoses. *Semin. Cutan. Med. Surg.*, 22(3), 162-170.

Siller, G., Gebauer, K., Welburn, P., Katsamas, J. y Ogbourne, S.M. (2009). PEP005 (ingenol mebutate) gel, a novel agent for the treatment of actinic keratosis: results of a randomized, double-blind, vehicle-controlled, multicenter, phase IIa study. *Australas. J. Dermatol.*, 50(1), 16-22.

Singh, B.N., Singh, R.B. y Singh, J. (2005). Effects of ionization and penetration enhancers on the transdermal delivery of 5-fluorouracil through excised human stratum corneum. *Int. J. Pharm.*, 298(1), 98-107.

Smart, J.D. (2005). Buccal drug delivery. *Expert Opin Drug Del.*, 2(3), 507-517.

Smith, J.C. e Irwin, W.J. (2000). Ionisation and the effect of absorption enhancers on transport of salicylic acid through silastic rubber and human skin. *Int. J. Pharm.*, 210(1-2), 69-82.

Smits, T. y Moor, A.C.E. (2009). New aspects in photodynamic therapy of actinic keratoses. *J. Photoch. Photobio. B*, 96, 159-169.

Sohi, H., Ahuja, A., Ahmad, F.J. y Khar, R.K. (2010). Critical evaluation of permeation enhancers for oral mucosal drug delivery. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 36(3), 254-282.

Solomon, C., Arendorf, T., Shaikh, A. y Mills, G. (1996). Benzydamine hydrochloride improves oral mucosal health in the immunocompromised patient. *S. Afr. Med. J.*, 86(9), 1136-1137.

Steinert, P.M. y Marekov, L.N. (1997). Direct evidence that involucrin is a major early iso-peptide cross-linked component of the keratinocyte cornified cell envelope. *J. Biol. Chem.*, 272, 2021-2030.

Steinert, P.M., Candi, E., Tarcsa, E., Marekov, L.N., Sette, M., Paci, M., Ciani, B., Guerrieri, P. y Melino, G. (1999). Transglutaminase crosslinking and structural studies of the human small proline rich 3 protein. *Cell. Death. Differ.*, 6(9), 916-930.

Stingl, G., Hauser, C. y Wolff, K. (1993). The epidermis: an immunological environment. En: *Dermatology in General Medicine*, 172-197. New York, United States: McGraw-Hill.

Stoica, G.E., Franke, T.F., Moroni, M., Mueller, S., Morgan, E., Iann, M.C., Winder, A.D., Reiter, R., Wellstein, A., Martin, M.B. y Stoica, A. (2003). Effect of estradiol on estrogen receptor-alpha gene expression activity can be modulated by the ErbB2/P1 3-K/Akt pathway. *Oncogene*, 22(39), 6054-6067.

Stoughton, R.B. (1989). Percutaneous absorption of drugs. *Annu. Rev. Pharmacol.*, 29, 55-69.

Sudhakar, Y., Kuotsu, K. y Bandyopadhyay, A.K. (2006). Buccal bioadhesive drug delivery — A promising option for orally less efficient drugs. *J. Control. Release*, 114(1), 15-40.

Sudoh, Y., Cahoon, E.E., Gerner, P. y Wang, G.K. (2003). Tricyclic antidepressant as long-acting local anesthetics. *Pain*, 103(1-2), 49-55.

Sugibayashi, K., Nakayama, S., Seki, T., Hosoya, K. y Morimoto, Y. (1992). Mechanism of skin penetration-enhancing effect by laurocapram. *J. Pharm. Sci.*, 81(1), 58-64.

Suñe, J.M. (2000). Nuevas aportaciones galénicas a las formas de administración, 41-47. Barcelona, España: Ferrer Grupo.

Susser, W.S., Whitaker-Worth, D.L. y Grant-Kels, J.M. (1999). Mucocutaneous reactions to chemotherapy. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 40(3), 367-398.

Sutariya, V.B., Mashru, R.C., Sankalia, M.G. y Sankalia, J.M. (2005). Transbuccal delivery of salbutamol sulphate: In vitro determination of routes of buccal transport. *Ars Pharm.*, 46(4), 337-352.

Capítulo VI

Bibliografía

Swanson, N., Abramovits, W., Berman, B., Kulp, J., Rigel, D.S. y Levy, S. (2010). Imiquimod 2.5% and 3.75% for the treatment of actinic keratoses: results of two placebo-controlled studies of daily application to the face and balding scalp for two 2-week cycles. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 62(4), 582-590.

Swartzendruber, D.C., Manganaro, A., Madison, K.C., Kremer, M., Wertz, P.W. y Squier, C.A. (1995). Organization of the intercellular spaces of porcine epidermal and palatal stratum corneum a quantitative study employing ruthenium tetroxide. *Cell Tissue Res.*, 279(2), 271-276.

Swartzendruber, D.C., Wertz, P.W., Madison, K.C. y Downing, D.T. (1987). Evidence that the corneocyte has a chemically bound lipid envelope. *J. Invest. Dermatol.*, 88(6), 709-713.

Tager, A. (1978). *Physical chemistry of polymers* (2^a Ed.). Moscow, Russia: MIR Publishers.

Takahashi, K., Sakano, H., Rytting, J.H., Numata, N., Kuroda, S. y Mizuno, N. (2001). Influence of pH on the permeability of *p*-Toluidine and Aminopyrine through shed snake skin as a model membrane. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 27(2), 159-164.

Takahashi, M., Tekuza, T. y Katunuma, N. (1992). Phosphorylated cystain alpha is a natural substrate of epidermal transglutaminase for formation of skin cornified envelope. *Febs Lett.*, 308(1), 79-82.

Tan, Y.Y. y Challa, G. (1976). The glass transition temperature of poly (N-vinyl pyrrolidone) and the effect of water. *Polymer* 17, 739-741.

Taylor, P.J. (1990). Hydrophobic properties of drugs in comprehensive medicinal chemistry. En: Ramsden, C.A. *Quantitative Drug Design* (Vol. 4), 241-294. Oxford: Pergamon Press.

Taylor, L.J., Lee, R.S., Long, M., Rawlings, A.V., Tubek, J., Whitehead, L. y Moss, G.P. (2002). Effect of occlusion on the percutaneous penetration of linoleic acid and glycerol. *Int. J. Pharm.*, 249 (1-2), 157-164.

- Thakker, K.D. y Chern, W.H. (2003). Development and validation of in vitro release tests for semisolid dosage forms - Case study. *Dissolut. Technol.*, 10-15.
- Thomas, N.S. y Panchagnula, R. (2003). Transdermal delivery of zidovudine: effect of vehicles on permeation across rat skin and their mechanism of action. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 18(1), 71-79.
- Tobyn, M.J., Johnson, J.R. y Dettmar, P.W. (1996). Factors affecting in vitro gastric mucoadhesion II. Physical properties of polymers. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 42(1), 56-61.
- Torralba, A. (1978). *Histología y fisiología de la piel y sus anejos. Aspectos básicos e implicaciones cosméticas.* En: *Cosmetología teórico-práctica (2ª Ed.)*, 13-28. Publicaciones del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid, España: Heliotipia Artística S.L.
- Treffel, P., Panisset, F., Faivre, B. y Agache, P. (1994). Hydration, transepidermal water loss, pH and skin surface parameters. Correlations and variations between dominant and non-dominant forearms. *Brit. J. Dermatol.*, 130(3), 325-328.
- Tsutsumi, K., Takayama, K., Machida, Y., Ebert, C.D., Nakatomi, I. y Nagai, T. (1994). Formulation of buccal mucoadhesive dosage form of ergotamine tartrate. *STP Pharm. Sci.*, 4(3), 230-234.
- Tura, B. y Tura, S.M. (1990). The analgesic effect of tricyclic antidepressant. *Brain Res.*, 518(1-2), 19-22.
- Tutrone, W., Saini, R., Caglar, S., Weinberg, J. y Crespo, J. (2003). Topical therapy for actinic keratoses, I: 5-fluorouracil and imiquimod. *Cutis*, 71, 365-70.
- Ulrich, M. y Stockfleth, E. (2009). Field treatment of actinic keratoses - focus on COX-2-inhibitors. *Actas dermosifiliogr.*, 100(2), 55-58.
- Villalobos, R., Chanona, J., Hernández, P., Gutierrez, G. y Chiralt, A. (2005). Gloss and transparency of hydroxypropyl methylcellulose films containing surfactants as affected by their microstructure. *Food Hydrocolloid.*, 19(1), 53-61.

Capítulo VI

Bibliografía

Wachtel, R.E.(1999). Capsaicin. *Region. Anesth. Pain M.*, 24(4), 361-363.

Walters, K.A. y Roberts, M.S. (2002). The structure and function of skin. En: Walters, K.A. *Dermatological and transdermal formulations*, 1-42. New York, United States: Marcel Dekker, Inc.

Watson, C.P. (1994). Antidepressant drugs as adjuvant analgesics. *J. Pain Symptom Manag.*, 9(6), 392-405.

Weingand, D.A., Haygood, C., Gaylor, J.R. y Anglin, J.H. (1980). Racial variations in the cutaneous barrier. En: Drill, V.A. y Lazar, P. (eds). *Current Concepts in Cutaneous Toxicity*, 221-235. New York, United States: Academic press.

Werschler, W.P. (2008). Considerations for use of fluorouracil cream 0.5% for the treatment of actinic keratosis in elderly patients. *J. Clin. Aesthet. Dermatol.*, 1(2), 22-27.

Wertz, P.W. y Downing, D.T. (1989). Stratum corneum: Biological and biochemical considerations. En: Hadgraft, J. y Guy, R.H. (eds). *Transdermal delivery of drugs*, 1-17. New York, United States: Marcel Dekker, Inc.

Wester, R.C. y Maibach, H.I. (1992). Percutaneous absorption drugs. *Clin. Pharmacokinet.*, 23(4), 253-266.

Wiechers, J.W. (1989). The barrier function of the skin in relation to percutaneous absorption of drugs. *Pharm. Weekblad*, 11(6), 185-198.

Wiegell, S.R., Wulf, H.C., Szeimies, R.M., Basset-Seguin, N., Bissonnette, R., Gerritsen, M.J., Gilaberte, Y., Calzavara-Pinton, P., Morton, C.A., Sidoroff, A. y Braathen, L.R. (2012). Daylight photodynamic therapy for actinic keratosis: an international consensus; International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 26(6), 673-679.

Wilkes, J.D. (1998). Prevention and treatment of oral mucositis following cancer chemotherapy. *Semin. Oncol.*, 25(5), 538-551.

Williams, A.C. y Barry, B.W. (1992). Skin absorption enhancers. *Crit. Rev. Ther. Drug*, 9(3-4), 305-353.

Williams, A.C. y Barry, B.W. (2004). Penetration enhancers. *Adv. Drug Deliver. Rev.*, 56(5), 603-618.

Wong, C.F., Yuen, K.H. y Peh, K.K. (1999). Formulation and evaluation of controlled release Eudragit buccal patches. *Int. J. Pharm.*, 178(1), 11-22.

Xu, H., Cheepala, S., McCauley, E., Coombes, K., Xiao, L., Fischer, S.M. y Clifford, J.L. (2006). Chemoprevention of skin carcinogenesis by phenylretinamides: retinoid receptor-independent tumor suppression. *Clin. Cancer Res.*, 12(3), 969-979.

Xu, P. y Chien, Y.W. (1991). Enhanced skin permeability for transdermal drug delivery: physiopathological and physicochemical considerations. *Crit. Rev. Ther. Drug*, 8(3), 211-236.

Yener, G., Üner, M., Gönüllü, Ü., Yildirim, S., Kiliç, P., Aslan, S.S. y Barla, A. (2010). Design of Meloxicam and Lornoxicam Transdermal Patches: Preparation, Physical Characterization, ex Vivo and in Vivo Studies. *Chem. Pharm. Bull.*, 58, 1466-1473.

Yentzer, B., Hick, J., Williams, L., Inabinet, R., Wilson, R., Camacho, F.T., Russell, G.B. y Feldman, S.R. (2009). Adherence to a topical regimen of 5-fluorouracil, 0.5%, cream for the treatment of actinic keratoses. *Arch. Dermatol.*, 145(2), 203-205.

Zhai, H. y Maibach, H.I. (2002). Occlusion vs. skin barrier function, *Skin Res. Technol.*, 8(1), 1-6.

Anexos

ANEXO 1: CUESTIONARIO**Ensayo****TIEMPO DE RESIDENCIA *IN VIVO***

NOMBRE DEL VOLUNTARIO:

EDAD:

SEXO:

TIPO DE MUESTRA:

FECHA:

Tiempo en el que el parche se despega o erosiona:

	0	1	2	3	4	5
Molestias en la zona de aplicación						
Picor o escozor						
Irritación						

(Valoración: 0 = ausencia de síntomas y del 1 al 5 va creciendo la sensación descrita en la columna de la izquierda).

OBSERVACIONES:

ANEXO 2: CUESTIONARIO**Ensayo****TIEMPO DE RESIDENCIA *IN VIVO***

NOMBRE DEL VOLUNTARIO:

EDAD:

SEXO:

TIPO DE MUESTRA:

Tiempo necesario para que se disuelva o se erosione el parche:

	0	1	2	3	4	5
Malestar						
Mal gusto						
Aumento de flujo salival						
Dificultad para hablar						
Irritación						

(Valoración: 0 = ausencia de síntomas y del 1 al 5 se va incrementando la sensación descrita en la columna de la izquierda).

OBSERVACIONES:

