

UNIVERSIDAD DE GRANADA

FACULTAD DE FARMACIA

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica



**DISEÑO, CARACTERIZACIÓN Y APLICACIONES
CLÍNICAS DE FORMULACIONES ORALES Y
TRANSDÉRMICAS DE CLORHIDRATO DE
METADONA**

TESIS DOCTORAL

M^a Dolores Muñoz de los Ríos

Granada, Diciembre de 2018

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: María Dolores Muñoz de los Ríos
ISBN: 978-84-1306-068-2
URI: <http://hdl.handle.net/10481/54636>

Agradecimientos

Mi agradecimiento a mi tutora M^a Encarnación Morales y mi directora Adolfina Ruiz, sin vosotras esta tesis doctoral no hubiera sido posible. Llegué al laboratorio gracias a Adolfina y desde el primer minuto puso todos los recursos necesarios a mi disposición y siempre está ahí para dar una nueva idea y ayudarte a seguir. A Maen, por todo su cariño, dedicación y su tiempo, siempre se puede contar contigo, aunque sea grande la distancia.

A Hermi, mi compañera de laboratorio, mi amiga, mi maestra, he tenido mucha suerte por tenerte a mi lado todo este tiempo, eres una gran persona y mejor profesional, no tengo palabras ni gestos para corresponder todo lo que me has ofrecido.

A Pilar García y Ana Florido, con vosotras comenzó este camino, muchas gracias por confiar en mí para trabajar con vosotras en la fabricación de metadona, por ofrecerme la primera experiencia laboral, por vuestro apoyo y ayuda, sin vosotras este trabajo no hubiera tenido lugar.

A Miguel Ángel Calleja por darme la oportunidad de realizar esta tesis doctoral, ofrecerme todo el material necesario para llevarla a cabo y por su ayuda en momentos desivos.

A mis compañeros del Hospital Virgen de las Nieves, Antonio Salmerón porque a tu lado he aprendido mucho y a Mónica Ferrit por todo el trabajo que me has dedicado y enseñarme todo lo relacionado con el tratamiento de datos de los pacientes, esa parte te la debo a ti.

A mi familia, en especial a mis padres quienes con su amor, paciencia y esfuerzo me han permitido llegar hasta aquí, gracias por inculcar en mí el ejemplo de trabajo y valentía. A mi hermana y mi cuñado que siempre están ahí ayudándome y animándome a seguir y hacerme las cosas más fáciles y sencillas. A mis sobrinos Carlos y Patricia que son mi alegría. No puedo estar más orgullosa de vosotros.

A mis amig@s: Elena, Conchita, Gema, Ana Leti y Javi porque siempre estáis ahí cada vez que os necesito sin importar la distancia, y una mención especial a Raquel, porque en esta etapa final ha sido muy importante tu energía positiva, con amigas como tu sé que todo saldrá bien.

A mi familia
A mis padres Miguel y Benilde

***“El trabajo del maestro no consiste tanto en enseñar todo lo aprendible,
como en generar en el alumno amor y estima por el conocimiento”***

John Locke

Índice

ABREVIATURAS

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

I.1. Introducción	5
I.2. Objetivos	6
I.3. Metodología y plan de trabajo	7

CAPÍTULO II: PARTE TEÓRICA

II.1. Metadona	11
II.1.1. Farmacología	
II.1.1.1 Mecanismo de acción	11
II.1.1.2. Efectos de los opioides	12
II.1.1.3. Farmacocinética	13
II.1.1.4. Reacciones adversas	15
II.1.1.5. Interacciones	16
II.1.2. Programa de mantenimiento con metadona en Andalucía	16
II.1.3. Otras aplicaciones terapéuticas	19
II.1.3.1. Deshabitación de opiáceos en mujeres embarazadas y síndrome de abstinencia neonatal	19
II.1.3.2. Uso de metadona en dolor crónico y dolor oncológico	21
II.2. Formas farmacéuticas	23
II.2.1. Comprimidos	23

II.2.1.1. Ventajas e inconvenientes	23
II.2.1.2. Componentes de los comprimidos	25
II.2.1.3. Métodos de elaboración: compresión directa	28
II.2.2. Sistemas terapéuticos transdérmicos	33
II.2.2.1. Ventajas e inconvenientes	34
II.2.2.2. Componentes de los Sistemas terapéuticos transdérmicos	36
II.2.2.3. Tipos de Sistemas terapéuticos transdérmicos	38
II.2.2.4. Aplicaciones de los sistemas terapéuticos	40

CAPÍTULO III: MATERIALES Y MÉTODOS

III.1. Estudio experimental	44
III.1.1. Materiales	44
III.1.1.1. Principio activo	44
III.1.1.2. Materiales en la elaboración de comprimidos	45
III.1.1.3. Materiales en la elaboración de sistemas terapéuticos transdérmicos	46
III.1.2. Métodos experimentales	49
III.1.2.1. Método analítico: Espectrofotometría	49
III.1.2.2. Análisis calorimétrico	49
III.1.2.3. Estudio tecnológico de las formas farmacéuticas de estudio	50
III.2. Estudio descriptivo	60
III.2.1. Hipótesis	60

	Índice
III.2.2. Metodología	60
III.2.2.1. Tipo de estudio	60
III.2.2.2. Ámbito temporal	60
III.2.2.3. Ámbito espacial	60
III.2.2.4. Población de estudio	61
III.2.2.5. Población diana	61
III.2.2.6. Criterios de inclusión	61
III.2.2.7. Criterios de exclusión	61
III.2.2.8. Tamaño muestral	61
III.2.2.9. Selección de pacientes	61
III.2.2.10. Variables de estudio	61
III.2.2.11. Obtención de variables	62
III.2.3. Definición del procedimiento	62
III.2.4. Análisis estadístico	63
III.2.5. Limitaciones	63
III.2.6. Cuestiones éticas	64
 CAPÍTULO IV: RESULTADOS Y DISCUSIÓN	
IV.1. Validación del método analítico	67
IV.1.1. Validación del clorhidrato de metadona	68
IV.2. Diseño de formulaciones	70
IV.2.1. Diseño y elaboración de comprimidos	70
IV.2.2. Diseño y elaboración de sistemas terapéuticos transdérmicos	72

Índice

IV.2.2.1. Formulación transdérmica	72
IV.3. Caracterización de los comprimidos	81
IV.4. Caracterización de los sistemas transdérmicos	87
IV.5. Estudio de cesión del fármaco	97
IV.5.1. Selección de membrana	97
IV.5.2. Estudio de cesión de clorhidrato de metadona	99
IV.5.3. Cinéticas de cesión	100
IV.6. Estudio de permeación	102
IV.7. Estudio de disolución de los parches	105
IV.7.1. Cinéticas de disolución	106
IV.8. Resultados del estudio descriptivo	107
IV.8.1. Tamaño muestral	107
IV.8.2. Características socio-demográficas	107
IV.8.3. Variables relacionadas con la frecuencia de consumo de drogas de abuso	108
IV.8.4. Variables relacionadas con los programas de deshabituación	112
IV.8.5. Resultados del análisis bivariante	114
IV.8.5.1. Variable dependiente: nº de ingresos en Comunidad Terapéutica	114
IV.8.5.2. Análisis bivariante: tipo de alta terapéutica	118

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES

Conclusiones	131
--------------	-----

CAPÍTULO VI: BIBLIOGRAFÍA

Bibliografía	137
---------------------	------------

ANEXO 1

ANEXO 2

Abreviaturas

ABREVIATURAS

TMM: Tratamiento de mantenimiento con metadona

STT: Sistema Terapéutico Transdérmico

NMDA: N-metil-D-Aspartato

ACTH: Hormona adenocorticotropa (estimula la síntesis de cortisol)

TSH: Hormona estimulante del tiroides

PMM: Programas de mantenimiento con metadona

SAO: Síndrome de abstinencia a opioides

NAS: Síndrome de abstinencia neonatal

QTc: Intervalo que representa la duración de la sístole ventricular

Capítulo I

Introducción y objetivos

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

I.1 INTRODUCCIÓN

Con la aparición del SIDA, los programas de mantenimiento con metadona (TMM) experimentaron una franca expansión, más como un método para reducir la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) entre los adictos a drogas por vía parenteral, que como resultado de la reevaluación de su eficacia en el tratamiento de la dependencia de opiáceos. La adicción a opioides es una enfermedad crónica caracterizada por frecuentes recaídas (Gruber y col., 2010). El tratamiento de mantenimiento con metadona es el tratamiento farmacológico más ampliamente disponible para la adicción a opiáceos y se ha demostrado a lo largo de 40 años que es un tratamiento eficaz y seguro. Actualmente, se ha comprobado que en los pacientes que siguen un TMM disminuye el consumo de opioides ilegales, el riesgo de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), las conductas ilegales relacionadas con el consumo y el riesgo de mortalidad, además de mejorar la calidad de vida. Por tanto, deberán continuar teniendo un lugar destacado en el abordaje de la dependencia de opioides. La valoración del resultado terapéutico del TMM debe centrarse también en la apreciación subjetiva, por parte del usuario, tanto del proceso asistencial como de la respuesta o cambio producido (Nyamathi y col., 2011). La evaluación de los resultados en la práctica asistencial debe incluir pues indicadores basados en las vivencias del usuario porque éstos no necesariamente correlacionan con las medidas o estimaciones ‘objetivas’ realizadas por los clínicos (Quillian y col., 2011). Es el caso, para delimitar únicamente un solo ámbito de valoración que debería ser evaluado periódicamente, de los indicadores de calidad percibida por parte del propio usuario del TMM o de satisfacción con el tratamiento recibido. Así pues, para comprobar la igualdad de efectividad del tratamiento se justifica este estudio ya que depende, en su mayor medida, de la percepción del propio paciente. (Fernández y Torrens, 2005).

Otro de los objetivos fundamentales de este trabajo es comprobar que los comprimidos de metadona fabricados en la Comunidad de Andalucía en sus distintas dosis cumplan todos los requisitos impuestos en las Farmacopeas. Además, nos planteamos el desarrollo de una nueva forma de administración de metadona, en concreto un Sistema Terapéutico Transdérmico (STT) que tendría ciertas ventajas respecto a los comprimidos ya que mejorarían la adhesión al tratamiento y supondrían una buena opción en embarazadas y neonatos con síndrome de abstinencia.

I.2 OBJETIVOS

De acuerdo con lo expuesto anteriormente, la presente Tesis Doctoral se centra en dos objetivos fundamentales. En primer lugar, pretende el desarrollo de formas farmacéuticas orales y transdérmicas que permitan la administración eficaz y segura de las dosis adecuadas de metadona.

El segundo de los objetivos fundamentales que nos planteamos supone la realización de un estudio estadístico sobre los pacientes que están en tratamiento de mantenimiento con metadona en Andalucía y, de este modo, poder ver la efectividad de dicho tratamiento.

En consecuencia, con el presente trabajo de investigación se pretenden alcanzar los siguientes objetivos específicos:

- Fabricar comprimidos de tamaño, peso y contenido de clorhidrato de metadona consecuentes a las necesidades de los pacientes.
- Realizar los comprimidos con una dureza y friabilidad adecuados para que los comprimidos lleguen sin ningún tipo de deformación o carencia al paciente.
- La disolución de los comprimidos debe cumplir los tiempos descritos en la Real Farmacopea Española para garantizar la liberación del total del principio activo desde el comprimido.
- Proponer polímeros bioadhesivos adecuados y compatibles con el principio activo de estudio para su incorporación en parches transdérmicos.
- Diseñar y desarrollar formulaciones transdérmicas capaces de vehicular con éxito el clorhidrato de metadona y mantenerse adheridas el tiempo necesario a la piel.
- Caracterización de los sistemas diseñados con la intención de determinar sus propiedades físicas y mecánicas, así como su estabilidad.
- Estudiar la cinética de liberación del principio activo desde los sistemas propuestos y su absorción a través de la piel y tracto digestivo, respectivamente.
- 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.

- Analizar la efectividad del tratamiento farmacológico utilizado en el programa de mantenimiento con metadona comprimidos.
- Describir las características sociodemográficas, clínicas y farmacológicas de los pacientes de estudio.
- Analizar la seguridad del tratamiento farmacológico utilizado en el programa de mantenimiento con metadona comprimidos.
- Analizar otros factores que pueden afectar a la efectividad y seguridad del tratamiento con metadona de los pacientes que se encuentran dentro del programa.

I.3 METODOLOGÍA Y PLAN DE TRABAJO

La parte experimental del presente trabajo de investigación está compuesta por dos apartados fundamentales que dan respuesta a los dos objetivos fundamentales que nos marcamos inicialmente. Por un lado, el desarrollo y puesta a punto de nuevas formas farmacéuticas de clorhidrato de metadona y, por otro, la evaluación de la efectividad clínica de los programas de mantenimiento con metadona. Por ello, dicho trabajo se planificó del siguiente modo:

1. Búsqueda bibliográfica tanto del clorhidrato de metadona y sus usos, como de las distintas formas farmacéuticas en las que se presenta, realizando una revisión más exhaustiva de sistemas terapéuticos transdérmicos (STT).
2. Caracterización fisicoquímica del principio activo, mediante determinaciones espectrofotométricas y análisis térmico diferencial (DSC).
3. Elaboración de comprimidos con dosis de fármaco comprendidas entre los 7.5 mg y los 100 mg por comprimido.
4. Estudio tecnológico y caracterización de los comprimidos elaborados de acuerdo con los ensayos galénicos descritos en la Real Farmacopea Española (RFE).
5. Diseño de un STT como alternativa a la administración oral de metadona.
6. Caracterización de los parches elaborados mediante determinaciones de espesor, peso, pH y uniformidad de contenido de los sistemas, así como ensayos de permeabilidad al vapor de agua, estudios microfotográficos, análisis calorimétrico, test de tiempo de residencia *in vivo* para estudiar las propiedades físicas y estabilidad del sistema propuesto.

7. Liberación *in vitro* del clorhidrato de metadona desde los parches transdérmicos.
8. Permeación a través de la piel. Se trata de un ensayo *ex vivo* en el que se utilizan células de difusión de Franz con piel de cerdo para realizar un estudio preliminar sobre la absorción del fármaco a través de la misma.
9. Disolución de los parches con el objetivo de determinar la velocidad de disolución de los principios activos desde los parches utilizando el dispositivo de disolución recogido en la RFE y en USP.
10. Realización de un protocolo de estudio de pacientes en deshabituación con metadona para llevarlo ante un comité ético y así llevar a cabo nuestro estudio.
11. Una vez obtenida la aceptación por parte del Comité Ético, nos disponemos a recoger los datos de los pacientes de Andalucía disponibles y ordenar todos estos en tablas para su posterior estudio.
12. Análisis estadístico exhaustivo de los datos recabados en la base de datos SIPASDA e interpretación de los resultados.
13. Se incluirán las conclusiones obtenidas, así como un apartado con la bibliografía más relevante.

Capítulo II

Parte teórica

CAPÍTULO II: PARTE TEÓRICA

II.1 METADONA

De acuerdo con el objetivo fundamental de la Tesis Doctoral, en este capítulo describimos tanto los aspectos más destacados tanto del fármaco como las formas farmacéuticas estudiadas.

II.1.1 FARMACOLOGÍA

II.1.1.1 Mecanismo de acción

La metadona (6-dimetilamino-4,4-difenil-3-heptanona) es un opioide sintético, con actividad μ y propiedades farmacológicas cualitativamente similares a las de la morfina. Además de activar receptores opioides, antagoniza el receptor glutamato NMDA, esto permite un mejor control del dolor y una disminución en el desarrollo de tolerancia a opioides (Quillinan y col., 2011).

Los receptores μ están acoplados a proteínas G, tras la estimulación de un receptor opioide se produce una inhibición de la actividad de la adenilciclase, con reducción de la concentración del AMPc y de la actividad de la proteinquinasa dependiente de AMPc, lo que resulta en una disminución de la fosforilación de proteínas. Se produce, además, una facilitación del cierre de los canales de calcio en las neuronas presinápticas, por lo que se reduce la liberación de neurotransmisor, así como, la apertura de canales de potasio de las neuronas postsinápticas, lo que provoca una hiperpolarización de la membrana y como consecuencia una reducción de su activación (Figura 1). Por tanto, son receptores que median acciones inhibitorias (Alvarez y col, 2005).



Figura 1. Mecanismo de acción de los receptores opioides.

II.1.1.2 Efectos de los opioides

- A nivel central

- Sedación: los agonistas puros como es el caso de la metadona, producen sedación que se expresará más o menos dependiendo del grado de dolor e insomnio del paciente.
- Euforia: producen euforia, placer y sensación de bienestar. Esta es la base del abuso, aunque en las primeras dosis aparecen náuseas y vómitos. A dosis altas aparece disforia.
- Analgesia: esta es la propiedad más importante de los opiáceos, siendo dosis dependiente. Alivian o suprimen dolores de gran intensidad y en cualquier localización. Este efecto se da a causa del mecanismo de los receptores anteriormente explicado.
- Depresión respiratoria: deprimen la actividad del centro respiratorio bulbotubercular. Disminuyen el volumen minuto respiratorio, lo que afecta a la frecuencia y, por tanto, disminuye el número de respiraciones por minuto que puede llevar a la apnea y aparecer acidosis respiratoria.
- Supresión de la tos: suprimen el reflejo de la tos, aunque no se conoce exactamente su mecanismo.
- Miosis: es la contracción pupilar. Es útil para predecir el uso reciente de opioides y la intoxicación aguda. En casos de hipoxia grave aparece midriasis paralítica.

- Náuseas y vómitos: por activación quimiorreceptora del área postrema. Aparecen en las primeras administraciones.
- Acciones neuroendocrinas: estimulan la secreción de ACTH, de la hormona del crecimiento y la hormona antidiurética. Por otro lado, inhibe la secreción de la TSH y las gonadotropinas.

- **A nivel periférico**

- Gastrointestinales: aumentan el tono miógeno en el tracto gastrointestinal, incluidos los esfínteres y una inhibición de la actividad neurógena con reducción de la motilidad. Esto hace que se retrase el vaciamiento gástrico, disminuya el peristaltismo intestinal y se contraigan los esfínteres. Además, produce disminución de la secreción biliar y pancreática.
- Cardiovasculares: pueden provocar hipotensión y bradicardia.
- Liberación de histamina: se produce en la parte superior del tronco y puede aparecer sensación de calor, enrojecimiento facial y prurito.
- Renales y urinarios: incrementan el tono del músculo detrusor de la vejiga con sensación de urgencia miccional y, aumenta el tono del esfínter, por lo que dificultan la micción.
- Otros: reducen el tono uterino por lo que dificultan el parto. Administrados de forma crónica son inmunosupresores.

II.1.1.3 Farmacocinética

A continuación, describiremos el proceso ADME.

Absorción: la absorción de metadona es relativamente rápida. La metadona es asimilada sin problemas a través del tracto gastrointestinal, con independencia del tipo de presentación (bien sea en jarabe o en comprimidos). Tiene una biodisponibilidad del 80 al 95%. La vida media de eliminación de la metadona se calcula entre las 24 y 36 horas, existiendo importantes diferencias entre personas. El principal sitio para su biotransformación es el hígado. La metadona se elimina del cuerpo en forma de agentes metabólicos resultantes de la biotransformación y mediante la excreción de la droga misma a través de la orina y las heces (Trujols y col., 2017). Este perfil farmacológico hace que la metadona se utilice como medicamento de sustitución de opiáceos, ya que

permite la administración por vía oral a dosis diarias y conseguir una estabilidad de los niveles plasmáticos tras repetir la administración sin tener síntomas de abstinencia durante un intervalo de un día entre las dosis.

Distribución: la metadona se localiza principalmente en el hígado, riñones, bazo y pulmón; en cambio, sangre, corazón, cerebro y músculo sólo muestran niveles bajos. También se concentra en glándula suprarrenal y tiroides. La metadona parece estar firmemente unida a proteínas tisulares. Sin embargo, su acumulación no se produce en gran medida, las dosis más elevadas se han encontrado principalmente en el esqueleto, hueso y músculo. En tratamiento crónico, la metadona se fija ampliamente a los tejidos donde se acumula como reservorio y desde donde se redistribuye al plasma y los tejidos; de ahí que, en tratamientos prolongados, la semivida se prolongue y la frecuencia de administración sea menor (Schwartz y col., 2008).

Un estudio de metadona en hombres muestra que su concentración en sangre es menor que la concentración en bilis y orina. La concentración en riñón e hígado son aproximadamente equivalentes. El tejido cerebral es la fuente más pobre de metadona y el pulmón el más rico.

Metabolismo: El hígado parece ser el principal órgano responsable del metabolismo de metadona (Shiran y col., 2009). El primer metabolito de metadona es formado por N- desmetilación para dar el inestable N- desmetilmetadona [2] que se cicla a 1,5-dimetil-3,3-difenil-2-etilidenopirrolidina [3]. Además, la N-desmetilación de [3] forma 2-etil-5metil-3,3-difenil-1-pirrolina [4]. Ambos [3] y [4] y sus correspondientes análogos hidroxilados de anillo, 2-etilideno-1,5-dimetil-3-1(p-hidroxifenil)-3-fenilpirrolidona [5] y 2-etil-5-metil-3-(p-hidroxifenil)-3-fenil-1-pirrolina [6], son detectados en orina humana.

Excreción: menos del 10% de metadona es excretado inalterado en orina y en heces.

La excreción biliar es una vía importante para la eliminación de metadona y sus productos de biotransformación.

En el hombre, la eliminación puede ser la principal vía de excreción después de una dosis diaria superior a 55 mg. El 60% de una dosis de metadona de 160 mg por día se excreta como fármaco inalterado en orina.

Estos resultados están en conflicto con los de Sullivan and Due, que informan que una porción relativamente pequeña de una dosis de 80 mg de metadona se encontró sin cambios en la orina de los sujetos en mantenimiento con heroína. La excreción urinaria de metadona está considerablemente aumentada por una acidificación de la orina. Asimismo, se ha observado una diferencia entre ambos sexos en el patrón de excreción de la metadona y sus metabolitos y se relaciona con la tasa de biotransformación del fármaco.

Los metabolitos [3] y [4] están presentes en altas concentraciones en el sudor humano, esto sugiere que el sudor puede ser una vía importante de eliminación de este fármaco.

La vida media aparente de la metadona administrada de forma oral es 15 horas. Después de la administración muscular, la vida media es 7.3 horas. Los sujetos del programa de mantenimiento con metadona que reciben una alta dosis oral de 100 o 120 mg muestran una vida media aparente de 25 horas (Flórez y col., 2008).

II.1.1.4 Reacciones adversas

Las más frecuentes que se suelen presentar son: aturdimiento, mareo, sedación, náuseas, vómitos, sudoración, euforia, disforia, debilidad, cefalea, insomnio, agitación, desorientación, alteraciones visuales, boca seca, anorexia, estreñimiento, espasmo del tracto biliar, rubor cutáneo, bradicardia, palpitaciones, desmayo, síncope, retención o tenesmo urinario, efecto antidiurético, disminución de la libido y/o potencia sexual, prurito, urticaria, exantema cutáneo, edema (Vademecum, 2018).

II.1.1.5 Interacciones

Favorecen la eliminación de metadona	Cloruro de amonio y abacavir
Inhibidores enzimáticos (disminuyen actividad de metadona)	Carbamazepina, escitalopram, barbitúricos, fenitoína, cimetidina.
Disminuyen niveles plasmáticos de metadona	Rifampicina e inhibidores de la proteasa
Aumentan niveles plasmáticos de metadona	Fenelzina, voriconazol y zidovudina
Aumenta intervalo QT	Citalopram, beceprevir, paliperidona, risperidona y desatinib
Depresor SNC	Imipramina y difenilhidantoína
Antagonizan efecto de metadona	Naloxona y naltrexona
Drogas de abuso	Alcohol, cocaína, cannabis, anfetaminas y nicotina

Tabla 1. Sustancias que interaccionan con la metadona y mecanismo por el que lo hacen.

II.1.2 PROGRAMA DE MANTENIMIENTO CON METADONA EN ANDALUCÍA

Como uno de los objetivos de esta Tesis Doctoral es la administración de metadona en la dehabituación de toxicómanos, hemos considerado de gran interés estudiar este proceso a través de un programa puesto en marcha en la Comunidad Autónoma Andaluza.

La heroína ha sido clasificada como una de las drogas de uso ilícito que genera más dependencia y daños físicos y sociales. En los años 60, se estableció el uso de la metadona para tratar la dependencia a la heroína. Desde entonces, se han creado unos programas de mantenimiento con metadona que disminuye el uso de opioides ilícitos, uso de drogas inyectables y daños relacionados con el uso de opioides como son las actividades delictivas y sobredosis involuntarias (Westerberg y cols., 2016).

Los Programas de mantenimiento con Metadona (PMM) se han introducido y difundido rápidamente en Andalucía y en todo el Estado Español en los últimos años. La pandemia VIH/SIDA con sus importantes repercusiones tanto económicas como sociales, ha sido causa importante de la rápida aceptación de estos programas entre los

ciudadanos y las autoridades sanitarias dentro de la filosofía de reducción de riesgos y daños en la cual se enmarcan. Entre las ventajas de esta rápida difusión de los PMM está su accesibilidad y así, según la información proporcionada desde la oficina del Comisionado para Droga de Andalucía, 17.430 personas adictas a opiáceos estaban realizando tratamiento con metadona en Andalucía (March Cerdá y col., 2001).

Los programas de mantenimiento con metadona (PMM) se conciben como programas de intervención global y se dirigen tanto sobre la conducta adictiva como sobre los problemas asociados a aquélla. Se trata de una respuesta integral dirigida a cubrir las necesidades de estos pacientes, desde un modelo de asistencia biopsicosocial. La prescripción de metadona es sólo uno de sus componentes, y ésta ha de ir acompañada de una intervención sanitaria, psicológica y social. La efectividad de los PMM en términos de reducción del consumo, aumento de la retención, reducción de la actividad delictiva e incremento de la integración sociolaboral está ampliamente documentada. Por otro lado, respecto a los toxicómanos en otras modalidades de tratamiento, los pacientes en PMM muestran una menor probabilidad de infección por el VIH y por virus hepatótrofos (Ruz Franz y col., 1998).

El proceso de admisión es la etapa más importante del Tratamiento de Mantenimiento con Metadona (TMM), ya que constituye el inicio de la transición del adicto de la calle hacia el paciente en tratamiento. Esta primera experiencia debe ser positiva para incentivar al paciente.

La metodología se divide en tres fases:

- a. inducción
- b. estabilización
- c. mantenimiento

a) Inducción: introduce la primera dosis de metadona, para la cual tendremos en cuenta lo siguiente:

- diagnóstico de su dependencia.
- mayor de 18 años o consentimiento de sus tutores.
- Pruebas de laboratorio: VHC, VHB, VIH, Mantoux, test de gestación (en mujeres fértiles).
- Examen médico completo

Una vez realizada la evaluación, se pasa a firmar el consentimiento informado.

A continuación, se pasa a calcular la dosis de inicio, que será un proceso individualizado. Se tendrá en cuenta: último consumo, media de consumo, vía de administración, otras sustancias de abuso consumidas.

La dosis óptima de metadona es aquella que previene la aparición del Síndrome de abstinencia a opiáceos (SAO) durante al menos 24 horas, elimina el *craving* (el deseo de consumir la droga) y bloquea los efectos euforizantes de cualquier otro opiáceo.

b) Estabilización: se debe conseguir en menos de 30 días para que el paciente no abandone el tratamiento. El objetivo es alcanzar el umbral de tolerancia y establecer la dosis adecuada. Se tendrá en cuenta los factores que modifican la efectividad farmacológica de la metadona.

- Enfermedades crónicas: hepatopatías y nefropatías que aumentan los niveles de metadona y malabsorción que los disminuye.
- Fármacos: potenciadores del metabolismo hepático (fenitoína, rifampicina, fenobarbital, carbamazepina), alcohol y benzodiazepinas que son depresores del SNC, antidepresivos como desipramina y fluvoxamina. Antiretrovirales como zidovudina y ritonavir, tratamientos con naloxona y naltrexona ya que al ser antagonistas producen un grave síndrome de abstinencia a opiáceos (SAO).
- Estados físicos: embarazo y estrés.
- Metabolizadores rápidos.

Se necesitan como mínimo 10 días para encontrar el estado de equilibrio.

c) Mantenimiento: esta fase comienza a partir del primer mes y se mantendrá el tiempo que sea necesario. El tratamiento continúa mientras:

- el paciente siga beneficiándose de él
- desee mantenerlo
- siga presentando riesgo de recaída
- no sufra efectos secundarios

- siga indicado por el médico

- **Desintoxicación:** el procedimiento más eficaz es la reducción lenta de metadona. Una vez iniciado, los pacientes deben ser seguidos de cerca y en caso de recaída deben tomarse medidas terapéuticas suplementarias, incluyendo la reincorporación rápida al TMM.

Para superar la adicción a opiáceos se deben realizar cambios como:

- estructura de personalidad
- dinámica familiar
- área laboral y social
- relaciones afectivas
- ocio y tiempo libre
- hábitos higiénicos y alimenticios

- **Retención:** influyen dos factores.

- Relativos al paciente: edad actual, edad de inicio de consumo, sexo, tratamientos anteriores.
- Relativos al TMM: accesibilidad del Centro, horarios, duración, dosis adecuada, ambiente del programa, amplia oferta de servicios.

II.1.3 OTRAS APLICACIONES TERAPÉUTICAS

II.1.3.1 Deshabitución de opiáceos en mujeres embarazadas y síndrome de abstinencia neonatal.

El uso de opiáceos por madres gestantes durante el embarazo es un importante problema de salud pública con implicaciones para la salud materna y fetal. De hecho, el abuso de opiáceos durante el embarazo se ha asociado con una multitud de resultados adversos tanto para la madre como para el feto, incluidos el parto prematuro, la muerte fetal, la restricción del crecimiento intrauterino, el desprendimiento de la placenta y el síndrome de abstinencia neonatal.

Además, coloca a la mujer embarazada en mayor riesgo de participar en conductas de alto riesgo como son la prostitución, robo y violencia debido a su

adicción. Estas conductas llevan a la mujer a contraer enfermedades de transmisión sexual, convertirse en víctima de la violencia y problemas legales.

La metadona ha sido el tratamiento de primera línea recomendado para las mujeres embarazadas desde la década de los 70. La metadona suprime la abstinencia y puede administrarse una vez al día debido a su larga vida media.

Una dosis adecuada de metadona durante el embarazo es fundamental para fomentar el cumplimiento del tratamiento y la disminución del abuso de sustancias, reduciendo las tasas de neonatos con bajo peso al nacer. La dosis de metadona se debe evaluar de manera individual, esperando incrementos en la dosis ya que durante el embarazo aumenta el peso materno, el volumen intravascular y la eliminación renal (Albright y cols., 2011).

Sin embargo, los bebés expuestos a la metadona sufren una serie de consecuencias como son el nacimiento prematuro, edad gestacional pequeña, admisiones en unidad de cuidados intensivos neonatales y síndrome de abstinencia neonatal (NAS). El NAS se caracteriza por irritabilidad del sistema nervioso central, dificultad respiratoria y disfunción anatómica, que puede provocar náuseas, vómitos, calambres abdominales y estreñimiento (Steward y cols., 2013). Esos síntomas se agravan en pacientes embarazadas que no toman metadona debido al uso ilícito de otras drogas de abuso como la heroína y la cocaína.

El NAS es una afección exclusiva del periodo neonatal que resulta del cese abrupto de la exposición crónica al fármaco intrauterino después del nacimiento. La exposición crónica a opiáceos en el útero conlleva a una farmacoterapia para mitigar signos de abstinencia, hospitalización prolongada y costo excesivo es un problema de salud pública debido a su creciente prevalencia.

Si el NAS no se trata puede provocar complicaciones graves como son diarreas, dificultad para comer, pérdida de peso, convulsiones y mortalidad.

El reemplazo de opiáceos es el tratamiento estándar para la abstinencia opioide grave en neonatos. La mayoría de los bebés con NAS responden bien a la terapia con metadona oral (Wiles y col., 2015). En menor frecuencia se utiliza tratamiento con sedantes, predominantemente fenobarbital y, en menor medida, benzodiacepinas (Jones y col., 2015).

Se han propuesto varios métodos para medir el NAS, entre ellos los más conocidos son el Neonatal Abstinence Scoring System (NASS) o método Finnegan

(Finnegan y col., 1975), este es el primer sistema para medir el NAS; y el MOTHER NAS (Jones y col., 2010).

En el NASS se consideran los 20 signos más comunes de abstinencia neonatal, y luego los clasifican en grupos de gravedad creciente. Este método se basa en la dosificación de tratamiento según el peso.

La escala MOTHER NAS se basa sistemáticamente en el NASS pero incorporando algunas mejoras. Este método omite algunos elementos debido a una superposición con otros elementos o porque no responden al tratamiento con opiáceos. Por otro lado, agrega dos elementos: irritabilidad y falta de crecimiento.

II.1.3.2 Uso de metadona en dolor crónico y dolor oncológico

Tradicionalmente, la metadona se ha utilizado para el tratamiento de la adicción a la heroína y la rehabilitación de drogas de abuso. No obstante, esta se utiliza cada vez más para el tratamiento del dolor crónico debido a su mecanismo de acción, alta biodisponibilidad, larga vida media, disminución de la tolerancia, ausencia de metabolitos activos, efectos analgésicos prolongados y un costo relativamente bajo (Price y col., 2014). Es especialmente efectivo en pacientes en que las dosis altas de otros opioides ya no son efectivas.

La metadona es un potente agonista de receptores μ opioides. También se ha demostrado que la metadona tiene actividad antagonista en el receptor N-metil-D-Aspartato (NMDA) lo que resulta de interés en el dolor neuropático y en estados de hiperalgesia (Mercandante y col., 2018).

Se sabe que el receptor NMDA es importante en la sensibilización central. La sensibilización central es un proceso reportado como fundamental en el desarrollo y mantenimiento del dolor neuropático. Por tanto, un objetivo combinado del receptor NMDA y receptores opioides podría dar como resultado un mejor alivio del dolor en un paciente con dolor neuropático.

Existen estudios donde se demuestra que en pacientes con cáncer en la cabeza y cuello con dolor neuropático, la metadona produce un mejor y más rápido alivio del dolor que el fentanilo, que se utiliza como tratamiento de primera línea en dolor crónico (Haumann y col., 2016).

Además, la metadona tiene algunas ventajas clínicas en comparación con otros opioides a que la metadona tiene una menor tolerancia cruzada durante el cambio de

opioides, y por lo tanto, la metadona se puede administrar a dosis más bajas. Debido a que es un compuesto lipofílico se absorbe rápidamente y su efecto analgésico aparece rápido. Ha demostrado ser segura en pacientes con disfunción renal y en enfermedad hepática estable. Por todo ello, la metadona es una buena opción en pacientes con cáncer especialmente al final de su vida.

También tiene algunos efectos adversos como son la depresión respiratoria cuando es administrada en altas dosis y la prolongación del QTc y torsades de pointes (taquicardia ventricular), por lo que es necesaria durante el tratamiento con metadona realizar un seguimiento mediante electrocardiograma y monitorización respiratoria (Sekido y col., 2018).

Por otra parte, la metadona se debe considerar como tratamiento de primera línea en pacientes con dolor por cáncer con exposición crónica a la metadona, por ejemplo, los pacientes que se encuentra en programas de mantenimiento con metadona. Si los médicos optan por utilizar un opioide distinto a la metadona como analgésico en estos pacientes, puede existir una exacerbación del dolor como se ha visto en ciertos estudios (Manfredi y col., 2001).

La conversión de metadona desde y hacia otros opiáceos es considerablemente más complicada que las conversiones entre otros opioides. Las proporciones equianalgésicas pueden variar hasta cierto punto, y generalmente se derivan de estudio de dosis única en pacientes sanos sin tratamiento previo a opioides.

Sin embargo, al convertir a los pacientes tolerantes a opioides en metadona, la relación de dosis equianalgésica varía según la dosis del opioide actual, volviéndose más potente en pacientes que toman grandes cantidades de opiáceos.

Hay dos estrategias para la conversión a metadona:

- Método Edmonton: se basa en superponer con el opioide anterior durante tres días, reduciendo secuencialmente al 30% los opiáceos existentes y reemplazando con metadona cada 8 horas en una conversión 10:1.
- Método *ad libitum*: se suspende el opioide anterior en el día 1 con reemplazo de una dosis fija de metadona cada 3 horas.

Es inusual administrar metadona en pacientes no tratados previamente con opioides con dolor crónico o canceroso, pero si se hace, se comenzaría por unos 3 miligramos de metadona (Rajan y col., 2016).

II.2 FORMAS FARMACÉUTICAS

En este trabajo de investigación vamos a trabajar con dos tipos de formas farmacéuticas con la intención de administrar metadona de acuerdo con distintas vías de administración.

Por un lado, tenemos la vía oral donde utilizaremos comprimidos obtenidos por compresión directa en distintas dosis y, por otro lado, sistemas terapéuticos transdérmicos que permitirán la permeación del fármaco a través de la piel.

II.2.1 COMPRIMIDOS

Los comprimidos son formas farmacéuticas sólidas de dosificación unitaria obtenidas por compresión mecánica de granulados o mezclas pulverulentas de uno o varios principios activos con adición, en la mayoría de los casos, de diversos excipientes (RFE, 2015). Los comprimidos orales pueden ser deglutidos y tener acción sistémica con previa absorción en el tracto gastrointestinal. En algunos casos deben disolverse previamente en agua (comprimidos efervescentes) o permanecer en la cavidad bucal para ejercer acción local o disolverse directamente en esta. Los comprimidos pueden variar en lo relativo a su forma, tamaño y peso (Vila Jato, 2001).

Las formas farmacéuticas sólidas, *a priori*, presentan ventajas con respecto a las líquidas o semisólidas, como su mayor estabilidad y que no necesitan sistemas de medida de cada dosis para su administración.

Los primeros comprimidos medicamentosos datan de 1843, cuando el escritor, pintor e inventor inglés William Brockedon registro una patente en la que se describía la fabricación de píldoras, pastillas y la utilización de un sencillo sistema de compresión con punzones metálicos. En 1872, los hermanos Wyeth, farmacéuticos en Filadelfia (Estados Unidos), registran por primera vez el término «compressed tablet» y crean la primera máquina capaz de fabricar comprimidos en serie. Hoy en día los comprimidos constituyen la forma farmacéutica más usada en el arsenal terapéutico.

II.2.1.1 Ventajas e inconvenientes

Como ya hemos comentado antes, los comprimidos son la forma farmacéutica más utilizada y esto es la consecuencia de todas las ventajas que presentan.

- **Ventajas**

- Dosificación: es la forma farmacéutica oral con mayor precisión en la dosificación, teniendo incluso la posibilidad de hacer comprimidos fracturables.
- Características organolépticas: se pueden enmascarar con facilidad características organolépticas desagradables con diferentes estrategias como el recubrimiento pelicular, grageado o incorporando correctivos a la formulación.
- Administración: por su forma, estructura compacta y reducido tamaño son de fácil administración por parte del enfermo.
- Estabilidad: son las formas orales con mejores propiedades de estabilidad mecánica, química y microbiológica. Por ello, los fármacos incorporados a esta forma farmacéutica presentan un prolongado periodo de validez. Además, tiene una escasa incidencia de incompatibilidades entre sus componentes.
- Liberación controlada: es posible modular la velocidad y el lugar de liberación del fármaco en función de los objetivos terapéuticos.
- Coste: la producción es a gran escala con altos rendimientos, por lo que se consigue que el coste de fabricación sea bajo.

- **Desventajas**

De entre los inconvenientes de los comprimidos, destacan, por un lado, los de carácter farmacotécnico, ya que en ocasiones es difícil obtener formulas perfectamente resueltas para obtener comprimidos de calidad a partir de ciertos principios activos, especialmente cuando necesitan una dosis alta o se trata de sustancias difícilmente higroscópicas o inestables a la compresión. Otros inconvenientes son:

- Ingestión: pacientes tales como lactantes, ancianos, adultos en estado grave, no pueden ingerir el comprimido. Además, en muchos casos su trituración es desaconsejable ya que puede modificar características de estabilidad y eficacia terapéutica.
- Fabricación: su fabricación es compleja y exige muchos controles para garantizar una óptima dosificación y absorción de fármacos.

- Biodisponibilidad: puede haber problemas de biodisponibilidad, ya que los comprimidos deben disgregarse y dispersarse en los fluidos biológicos antes de la disolución de los principios activos. Si la disgregación no es rápida puede retrasar la absorción e incluso dañar la mucosa digestiva.

II.2.1.2 Componentes de los comprimidos

El principio activo en una forma farmacéutica generalmente está presente en una cantidad más pequeña en relación con otras sustancias que se usan como excipientes. Los excipientes, por un lado, permiten la administración del fármaco, y por otro lado, aseguran que la formulación cumpla con los requisitos de los medicamentos. Desempeñan un papel en la entrega del medicamento al sitio de acción, proporcionando así eficacia. Son indispensables en el diseño de calidad y seguridad, ya que con su ayuda se pueden formular formas de dosificación de las propiedades requeridas, que conservan la calidad original hasta la fecha de caducidad. Los excipientes se pueden agrupar de acuerdo con su función en la forma farmacéutica. Pueden ser portadores, promover una producción por etapas o proporcionar la liberación de la sustancia activa para llegar al sitio de la acción. Un excipiente puede tener varias funciones.

En la obtención de comprimidos se requiere que el material que se va a comprimir posea ciertas características física y mecánicas como son la capacidad de fluir libremente, cohesividad y lubricación. Los requisitos que deben cumplir los excipientes son baja toxicidad, que sean física y químicamente inertes y que tengan propiedades organolépticas aceptables (Bushra y col., 2008; Rahmanz y col., 2017; García-Fernández y col., 2017; Flament y col., 2016; Palcsó y col., 2018).

A continuación, se describen brevemente los distintos excipientes utilizados en la fabricación de comprimidos.

- Diluyentes: el principal uso de los diluyentes es proporcionar a los comprimidos un volumen adecuado como en los casos donde la dosis de fármaco es muy baja (menos de 50 mg). Su selección debe hacerse en función de propiedades como su solubilidad en agua, poder adsorbente, neutralidad. Destacar que su humedad es importante, ya que, si es elevada, puede alterar a ciertos fármacos.

La sustancia más utilizada como diluyente es la lactosa ya que es soluble en agua, de sabor agradable, no adsorbe humedad y presenta adecuadas

características de compresión. Debido a las intolerancias de algunos pacientes, sanidad obliga a especificar si el medicamento contiene esta sustancia.

Otros diluyentes solubles son la sacarosa, muy utilizada en comprimidos masticables, y el manitol y sorbitol, para formulaciones bucodispersables ya que no son cariogénicos.

Los almidones, en estado seco, son los diluyentes insolubles más utilizados, por su bajo precio y sus propiedades disgregantes, adsorbentes y aglutinantes. Su mayor inconveniente es que adsorben fácilmente la humedad y puede causar problemas de inestabilidad en fármacos hidrolábiles. Son de declaración obligatoria por su contenido en gluten.

Como excipiente insoluble mencionar también las celulosas, destacando la celulosa microcristalina que da lugar a agregados muy estables con elevada resistencia a la fractura, siendo uno de los excipientes con mejores propiedades de compresibilidad.

- Aglutinantes: son las sustancias sólidas que actúan como adhesivos y cohesivos entre las partículas de materiales pulverulentos sometidos a la acción de la presión para formar gránulos. Además, aumentan la resistencia a la fractura y disminuyen la friabilidad del comprimido (Colombo y col., 2004; Helman., 1982; Fauli, 1993; Noguera y col., 2012),

Los aglutinantes de origen natural más usados son la acacia la goma xantan, gelatina, mucílago de almidón y el almidón hidrolizado. Los de origen sintético y cada vez más utilizados son la polivinilpirrolidona y derivados de la celulosa como por ejemplo la carboximetilcelulosa sódica e hidroxipropilmetilcelulosa.

- Disgregantes: Contrarrestan las fuerzas internas de cohesión en el comprimido para facilitar la liberación del principio activo. Esta acción tiene, por lo tanto, una repercusión directa sobre la biodisponibilidad. Por lo tanto, los disgregantes se añaden a los comprimidos para promover y acelerar la desintegración del comprimido cuando se pone en contacto con medio acuoso o jugo gástrico.

Los disgregantes pueden actuar de varias formas:

- Aumentando de volumen al contacto con los fluidos acuosos, lo que favorece la separación de las partículas del comprimido. Esta forma es la más utilizada y entre las sustancias que actúan de dicha manera están los almidones modificados como son Primojel® y Explotab®, la celulosa microcristalina conocida como avicel®, arcilla (Veegun HV) y bentonita, y alginatos y polímeros del ácido acrílico (Carbopol®).
- Disolviéndose en el agua y formando canalículo en el comprimido que facilita la entrada de fluidos y desmoronamiento del comprimido. Pertenecen a este grupo el cloruro sódico y la lactosa.
- Reaccionando con el agua dando lugar a la liberación de un gas, normalmente dióxido de carbono. Para formar el gas se suele recurrir al bicarbonato sódico y en menor medida al ácido cítrico o tartárico.
- Agentes antifricción: durante la compresión puede aparecer problemas de fricción entre los gránulos ocasionando un flujo deficiente en la tolva de alimentación, también puede aparecer fricción entre el comprimido y los punzones y paredes de la matriz. Para evitar estos problemas recurrimos a los agentes antifricción. Hay distintos tipos dependiendo del mecanismo que utilice (Le Hir, 1997; Martínez Pacheco, 2016; Niazi, 2001; Osol, 2005 y Rowe y col., 2003).:
 - Deslizantes: facilitan el flujo al disminuir la fricción entre gránulos.
 - Antiadherentes: evitan la adherencia de gránulos a los punzones y la matriz.
 - Lubricantes: reducen la fricción entre las partículas y las fuerzas de reacción que aparecen en la matriz.

Se suelen utilizar mezclas de ellos para asegurar la solución de los problemas de fricción. Entre ellos se encuentran los estearatos metálicos, el talco, ácido esteárico, ceras de alto punto de fusión y el almidón de maíz.

- Solventes de la humectación: para llevar a cabo la granulación vía húmeda, se precisa un líquido que normalmente es agua. En aquellos casos que el agua plantee problemas de hidrólisis suele sustituirse por alcohol etílico, alcohol isopropílico o solventes volátiles metilados de uso industrial, que

tienen un coste más bajo. Es importante eliminar todas las trazas del solvente para evitar problemas de toxicidad.

- Correctores de propiedades organolépticas principalmente colorantes, aromatizantes y edulcorantes autorizados.

Los colorantes proporcionan un color determinado al comprimido o a la cubierta, en caso de tenerla, dándole un aspecto característico de cada formulación. Se usan para como conferir homogeneidad al producto, mejorar el aspecto de la forma farmacéutica final y enmascarar propiedades organolépticas desagradables o incrementar la estabilidad de activos fotosensibles. Algunos ejemplos de colorantes autorizados son la tartrazina (amarillo), la eritrosina (rojo), la indigotina (azul) o clorofilas (verde), y para colores marrones o negros, el marrón chocolate, el carbón vegetal o el caramelo.

Los edulcorantes se incorporan, sobre todo, en comprimidos de disolución bucal o en los masticables. De entre los más usados destacan:

- de bajo poder edulcorante: sacarosa, fructosa, glucosa, manitol, sorbitol, xilitol.
- de poder edulcorante medio y alto: ciclamato, aspartamo, sacarina.
- de poder edulcorante muy alto: neohesperidina dihidrochalcona.

II.2.1.3 Métodos de elaboración: Compresión directa

Nos centraremos en el estudio de la compresión directa como método de elaboración de comprimidos pues es este el método seleccionado en la presente Tesis Doctoral. Se define compresión directa como la compresión de fármacos pulveriformes o de mezclas de éstos con coadyuvantes, sin tratamiento previo. Sólo un pequeño número de sustancias pueden comprimirse directamente con buenos resultados, sería de elección para medicamentos termolábiles y sensibles a la humedad.

Las propiedades que hacen posible la compresión directa son poco conocidas; se sabe que ello depende, en parte, del sistema de cristalización que adopta la sustancia, lo que condiciona su capacidad de deformación plástica y engarzamiento de partículas. Así, las sustancias cristalizadas en un sistema isométrico pueden, en la mayoría de los casos, comprimir directamente. Por el contrario, la compresión directa es prácticamente

imposible en las sustancias de naturaleza orgánica que cristalizan en el sistema monoclinico o triclínico, como es el caso de la mayoría de las sustancias farmacológicamente activas. Estas consideraciones deben ser interpretadas como una regla orientativa, ya que algunas sustancias que cristalizan en los sistemas monoclinico y triclínico comprimen de forma directa.

Las características que debe reunir una formulación farmacéutica para dar lugar a comprimidos adecuados:

1- Homogeneidad de componentes de formulación: condicionada por una mezcla adecuada de principio activo y excipientes.

2- Fluidéz adecuada: para conseguir un llenado homogéneo de la cámara de compresión.

3- Compresibilidad: capacidad de cohesión de las partículas para que puedan compactarse de forma estable y aplicando la menor fuerza posible.

4- Escasa adherencia del material a las piezas de la máquina de comprimir, como punzones y paredes internas de la matriz, con el fin de facilitar la eyección del comprimido formado.

Excipientes utilizados en la compresión directa

Los excipientes de compresión directa son sustancias inertes capaces de compactarse sin dificultad cuando se les adicionan y mezclan cantidades importantes de fármaco. La máxima proporción de material no compresible, habitualmente constituido por el o los principios activos, que puede incorporar el excipiente para formar el comprimido se conoce como capacidad de compresión. En general, a menos que el fármaco pueda comprimirse por sí mismo, la cantidad de éste presente en el comprimido se limita como máximo a un 25% (m/m). Estos excipientes se caracterizan por tener buen flujo y propiedades de compresión, pero también deben poseer los siguientes atributos (Jivraj y col., 2000):

- el tamaño de partícula debe ser similar en todos los componentes de la mezcla de polvos, de esta manera se evitaría la segregación durante el proceso de compresión.
- Forma de las partículas: la forma esférica es la que proporciona las mejores propiedades de flujo.
- Desecación: los excipientes deben estar correctamente desecados y presentar una escasa humedad residual.

- una alta densidad aparente; esta se define como la relación existente entre una cantidad determinada de polvo y el volumen aparente que ocupa dicha cantidad. El volumen del granulado viene determinado, fundamentalmente, por el tamaño, forma y textura de las partículas, las películas que las rodean (gases) y la presencia de cargas electrostáticas.
- La calidad de lote a lote debe ser reproducible (Am Ende, 2011; Ansel, 2005; Lachman, 1986 y Salazar, 2007).

Estos atributos son los más críticos para la funcionalidad de la compresión directa. Los atributos restantes son necesarios para todos los excipientes, en eso también deberían ser:

- Física y químicamente estable cuando está en contacto con la humedad, aire y calor.
- Químicamente inerte, es decir, no acelerar la degradación de ingredientes activos u otros excipientes.
- Compatible con componentes de embalaje.

Los materiales utilizados como vehículos en la compresión directa son clasificados de acuerdo con sus propiedades disgregantes y de flujo.

- Materiales que actúan como agentes disgregantes con flujo deficiente, tales como celulosa microcristalina y almidón directamente comprimible.
- Materiales de flujo libre que no se disgregan, como dihidrato de fosfato de calcio dibásico.
- Polvos de flujo libre que se disgregan por disolución, tales como lactosa, manitol y maltosa.
- Coadyuvantes coprocesados, es decir, excipientes que han sido combinados de manera sinérgica y que son más beneficiosas que simples mezclas físicas, como celulosa microcristalina silicificada.

Fases del proceso de compactación de la mezcla de polvos

Las diversas etapas del proceso de compactación (García y col., 2008) pueden separarse de la siguiente manera:

- reordenamiento: donde las partículas se mueven dentro la cavidad para ocupar espacios vacíos que existen entre partículas

- deformación: cuando las partículas ya no pueden reorganizarse, el material comenzará a deformarse elásticamente
- compactación: cuando el límite elástico del material se excede, el material se deformará ya sea plástica o destructivamente (fragmentación o fractura frágil). Cualquiera de los mecanismos puede ocurrir y depende de las características del material, la velocidad de compactación, presión y tamaño de partícula. La deformación plástica ayudará a la vinculación porque aumenta el área de contacto entre las partículas y la fragmentación produce superficies nuevas que también favorece una unión más fuerte.
- relajación: una vez que una fuerza de compresión es retirada de una masa comprimida (durante el retiro del golpe y la expulsión de la cavidad) el compacto sufrirá relajación; si existe deformación elástica, las partículas volverán a su forma original y fallará la integridad del comprimido (Santos y col., 1994; Aulton, 2004 y Swarbrick, 2007)..

Ventajas e inconvenientes de la compresión directa

Ventajas

- Requiere menos operaciones en comparación con la granulación húmeda (menor tiempo de procesamiento y menor consumo de energía).
- Menos problemas de estabilidad para los activos que son sensibles al calor o humedad.
- Para ciertos compuestos, las velocidades de disolución pueden ser más rápidas a partir de comprimidos preparados por compresión directa en comparación con la granulación húmeda.
- Se pueden necesitar menos excipientes en una formulación por compresión directa.

Desventajas

- Problemas con la segregación: esto puede ocurrir por diferencias en la densidad y el tamaño de partícula del fármaco y el excipiente que pueden dar lugar a una estratificación del granulado, lo que se traduce en problemas en la uniformidad de contenido del fármaco, en especial en los principios activos que se utilizan a bajas dosis. Por ello, se aconseja que todos los componentes de la formulación tengan un tamaño y una densidad similares.

- Fármacos que se dosifican en cantidades grandes, si no comprimen algo por sí mismo, pueden plantear problemas en la compresión directa. Considerando que la proporción de fármaco en el comprimido suele ser del orden del 25%, se requeriría una cantidad tan grande de excipiente que daría lugar a un comprimido caro y difícil de deglutir.
- Puede no ser aplicable para materiales que poseen un bajo volumen o densidad porque después de la compresión los comprimidos producidos pueden ser demasiado delgados.
- No es adecuado para compuestos de fármacos que fluyen mal.
- Se pueden desarrollar cargas estáticas entre las partículas del medicamento y los excipientes durante la mezcla, lo que puede conducir a la aglomeración de partículas que producen una mezcla deficiente.

Problemas tecnológicos de la compresión

En este apartado trataremos los problemas que pueden surgir durante la fabricación de comprimidos, sus posibles causas y soluciones a estos.

Un comprimido perfecto es aquel que no presenta ningún tipo de imperfecciones ni en la superficie ni en los bordes. Además, presenta un cierto brillo en los bordes y en los bisels en el caso de que los hubiera, lo que denota una dureza y lubricación correcta.

Podemos tener comprimidos con problemas de laminado que puede llegar incluso a ocasionar rotura en láminas o descabezado, lo que se conoce como *capping*. Esto puede ser debido a que la cantidad de aglutinante sea insuficiente, lo que se soluciona añadiendo más cantidad de este; a una falta de humedad del granulado, velocidad de compresión demasiado baja, matrices desgastadas. En ocasiones, se debe a un ajuste incorrecto de los punzones inferiores, lo que hace que el comprimido no se expulse completamente de la cámara de compresión y sea cortado por la tolva.

La adherencia a los punzones o *picking*, puede ser provocado por una humedad relativa elevada, punzones dañados o que el granulado esté húmedo.

La escasa dureza del comprimido puede ser debida a una presión baja o insuficiencia de aglutinante, por otro lado, una lenta disgregación puede ser ocasionada por una presión elevada o una cantidad de disgregante insuficiente.

Por último, tenemos la inexactitud de la dosis, que puede darse por una cantidad insuficiente de lubricante, gránulos demasiado gruesos o segregación de gránulos, estos dos últimos casos pueden evitarse pulverizando y tamizando los componentes de la mezcla hasta obtener el mismo tamaño de partícula.

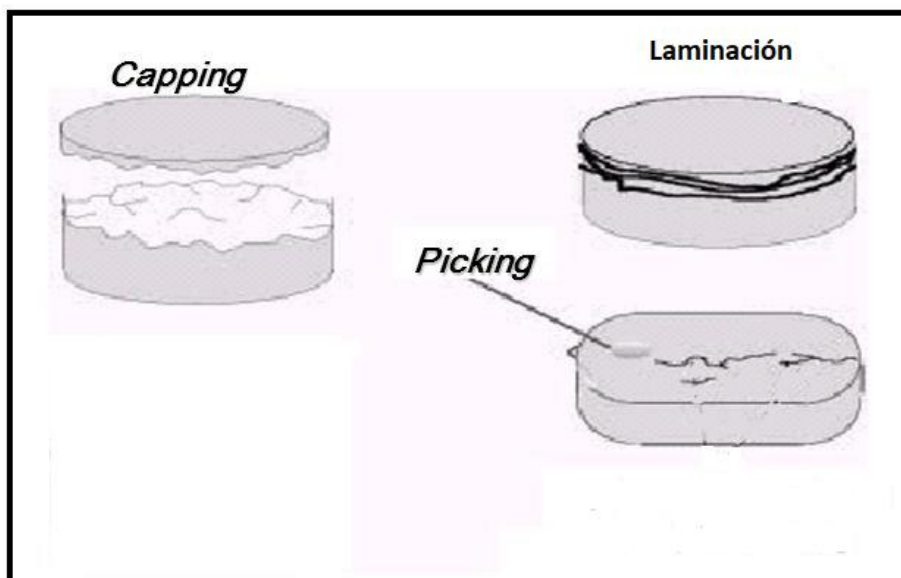


Figura 2. Problemas tecnológicos en la fabricación de comprimidos.

Controles de calidad de los comprimidos

Una vez que se obtienen los comprimidos, las variaciones entre ellos, dentro de un mismo lote y entre lotes, se reducen a un mínimo, introduciendo controles apropiados durante el procesado y observando las prácticas de buena fabricación (GMP). Las especificaciones y procedimientos para medir algunos de los parámetros se encuentran recogidos, con carácter oficial, en diferentes farmacopeas. Como son aspecto y dimensiones, resistencia a la fractura, disgregación, uniformidad de peso y contenido, disolución, etc.

II.2.2 SISTEMAS TERAPÉUTICOS TRANSDÉRMICOS

La administración tópica de agentes bioactivos con el objetivo de conseguir un efecto sistémico es una práctica relativamente reciente. El conocimiento de la piel y la posibilidad de administrar fármacos a través de ella llevó en la década de 1970 al desarrollo de los sistemas transdérmicos como forma terapéutica para la administración de principios activos. La absorción percutánea está relacionada con la transferencia del principio activo desde la superficie de la piel a través de la capa córnea, bajo la

influencia de un gradiente de concentración y su consecuente difusión por todas las capas de la piel hasta llegar a la circulación sistémica.

Contrariamente a las clásicas formas tópicas, los sistemas transdérmicos 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 medicamentos que se utilizan en tratamientos prolongados, que requieren unos bajos niveles plasmáticos que deben mantenerse constantes durante largos períodos de tiempo.

II.2.2.1 VENTAJAS E INCOVENIENTES DE LOS SISTEMAS TERAPÉUTICOS TRANSDÉRMICOS

Estos modernos sistemas permiten el control posológico y la liberación constante, sostenida y controlada del fármaco, definiéndose como un sistema destinado a su aplicación sobre una zona determinada de la piel, que sirve de soporte o vehículo para uno o varios principios activos destinados a ejercer un efecto general después de su liberación y paso a través de la piel. En los últimos años han despertado extraordinario interés, se utilizan como portadores de fármacos empleados en tratamientos de larga duración y actualmente se está estudiando la incorporación a los mismos de numerosos agentes terapéuticos

Podemos destacar numerosas ventajas de estos sistemas, entre las que están las siguientes (Mazzietelli y col., 2013; Santos y col., 2018; Jung y col., 2015):

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 posología 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 y se pueden utilizar principios activos de semivida muy corta empleados en tratamientos de larga duración. De este modo se consigue un buen cumplimiento terapéutico reduciendo la frecuencia y magnitud de la dosis a administrar.

3. Mediante la administración percutánea 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 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 suele ser de interés como coadyuvante de otros tipos de medicación y, en otras ocasiones, es la única vía para paliar dichas manifestaciones patológicas.

La administración cutánea 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 están (Mazzietelli y col., 2013; Santos y col., 2018; Jung y col., 2015):

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

II.2.2.2 COMPONENTES DE LOS SISTEMAS TRANSDÉRMICOS

Un sistema transdérmico está constituido por una serie de capas consecutivas (Figura 9), cada una de las cuales posee una función específica (Osborne y col., 2013).

- Cubierta externa protectora: es una estructura laminar oclusiva impermeable al agua y al resto de componentes del sistema. Su función es proteger al parche de su entorno.
- Reservorio del principio activo: contiene al fármaco y a los excipientes, está formado por polímeros compatibles con resistencia química al fármaco.
- Barrera limitante: es una membrana porosa o no porosa, 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 en función de un gradiente de concentración.

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:** debe ser fisicoquímicamente y biológicamente compatibles y sin alterar la cesión del fármaco. Puede estar presente en toda la superficie del sistema, sólo en los bordes o no existir en caso de que los componentes del reservorio del principio activo posean propiedades adhesivas. Los agentes más usados en la actualidad son los polímeros acrílicos, silicona hipoalérgica, resinas, aceites minerales, poliisobutileno, etc.
- **Lámina protectora:** protege el sistema durante el almacenamiento, es hipoalérgica y se retira antes de la aplicación.

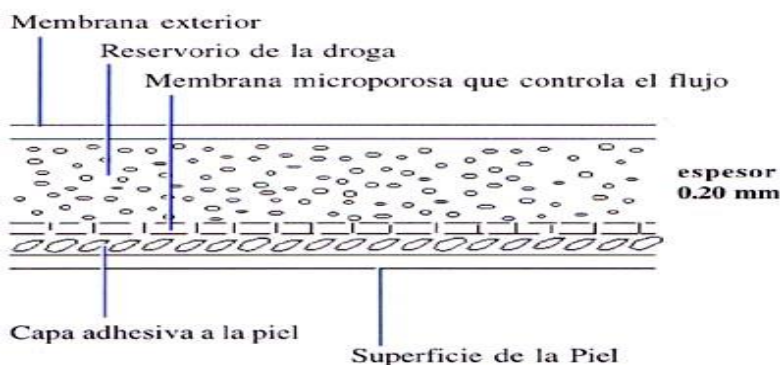


Figura 3. Esquema de un sistema transdérmico.

II.2.2.3 TIPOS DE SISTEMAS TRANSDÉRMICOS

La diferencia principal entre los distintos parches transdérmicos, 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).

Parches transdérmicos matriciales

El principio activo se encuentra incluido en una matriz, de donde se libera mediante un proceso de difusión a través de ella. En este tipo de parche no existe membrana semipermeable de control. La matriz puede ser de diversos tipos, pudiéndose distinguir los siguientes:

- ✓ **Sistemas matriciales monocapa:** En este tipo de sistemas el fármaco se encuentra disperso en el adhesivo, es decir la matriz la constituye el sistema afianzador. Por ello, el adhesivo que constituye estas matrices debe permitir incorporar gran cantidad de fármaco sin perder sus propiedades adhesivas. Este tipo de parche se caracteriza por la inclusión de una matriz semisólida que contiene al fármaco y que se encuentra en contacto directo con la lámina protectora externa.

Como se puede observar en la Figura 10 estos sistemas están formados por: la lámina de recubrimiento, la capa adhesiva en la cual se encuentra el fármaco, los polímeros y el resto de excipientes, y la lámina protectora externa.

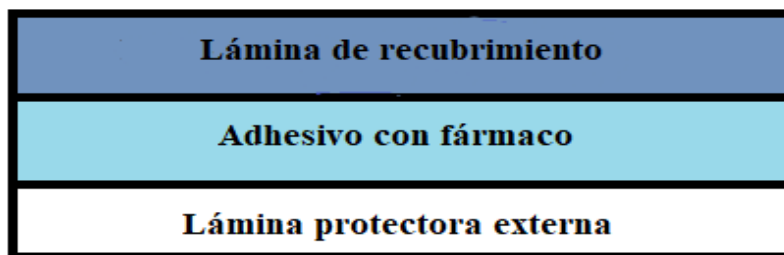


Figura 4. Esquema de un sistema terapéutico transdérmico monocapa.

- ✓ Matriz polimérica adhesiva multicapa: Las multilaminares se elaboran de tal modo que la concentración de fármaco en las diferentes capas va decreciendo y así se consigue que la liberación del fármaco siga una cinética de pseudo orden cero. Este tipo de parches es muy parecido a los monocapa en cuanto a composición, pero puede incorporar varias capas que en ocasiones van separadas por una membrana como se muestra en la Figura 11.



Figura 5. Esquema sistema terapéutico transdérmico multicapa.

- ✓ En este tipo de sistema la matriz está constituida por multitud de microcompartimentos hidrófilos de tamaño entre 10 y 40 μm dispersos en un polímero hidrófobo. El proceso de liberación del principio activo es más complejo que en los sistemas anteriores, ya que inicialmente debe difundir el fármaco del compartimento acuoso a la matriz polimérica y de ésta a la piel.

Parches transdérmicos reservorio

Bajo esta denominación se incluyen los sistemas provistos de reservorio o depósito de principio activo junto a una membrana de difusión. Pueden diferir en su estructura según estén diseñados para contener un reservorio de medicamento sólido o

líquido, pero, en cualquier caso, es característica la existencia de una membrana que controla la liberación del principio activo medicamentoso. Algunos ejemplos son Scopoderm TTS[®], Nitroderm TTS[®], Durogesic TM[®] o Parche Hercon[®].

II.2.2.4 APLICACIONES DE LOS SISTEMAS TRANSDÉRMICOS

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.

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 necesario para alcanzar una meseta terapéutica. En el presente trabajo de investigación, el motivo que ha llevado a la elaboración de esta novedosa forma farmacéutica ha sido el poder aumentar el arsenal terapéutico que hay hasta ahora, tanto desde el punto de vista de paliar el dolor crónico y oncológico como mejorar la adhesión terapéutica en casos de recaídas en pacientes dentro de un programa de deshabituación a opiáceos. Además, sería una buena alternativa en el tratamiento para pacientes neonatos con síndrome de abstinencia ya que se trata de un tratamiento no invasivo e indoloro.

Capítulo III

Materiales y métodos

CAPITULO III: MATERIALES Y MÉTODOS

III.1 ESTUDIO EXPERIMENTAL

III.1.1 MATERIALES

En este apartado se describirán los principales materiales que han sido utilizados para la preparación de las distintas formulaciones orales y transdérmicas.

III.1.1.1 Principio activo

- **Clorhidrato de metadona:** 6-(dimetilamino)-4,4-difenilheptan-3-ona Clorhidrato.

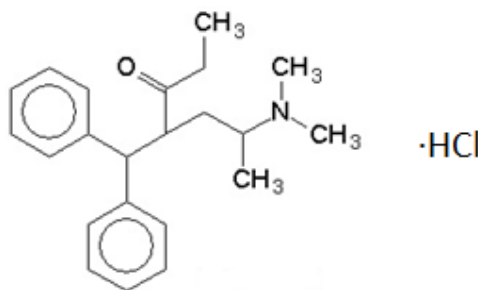


Figura 6. Estructura química de la metadona.

Se presenta como un polvo cristalino de color blanco, inodoro, de sabor amargo seguido de sensación de picor. Su pKa es de 8.25.

Propiedades fisicoquímicas:

- Solubilidad: es muy soluble en agua, soluble en alcohol, en isopropanol, y en cloroformo, prácticamente insoluble en éter y glicerina.
- Fórmula molecular: $C_{21}H_{27}NO \cdot HCl$
- Peso molecular: 345.92 g/mol.
- Punto de fusión 233–236 °C.
- Incompatibilidades: con el alcohol, agonistas/antagonistas mórficos por el bloqueo competitivo de receptores, inhibidores de mono-aminooxidasa, derivados morfínicos ya que pueden causar depresión respiratoria, depresores del Sistema Nervioso Central, con la cimetidina ya que potencia el efecto de la metadona, inductores enzimáticos hepáticos ya que disminuyen su efecto dando lugar al síndrome de abstinencia.
- Condiciones de conservación: debe protegerse de la luz.

Suministrado por ESTEVE S.A. (Barcelona, España).

III. 1.1.2 Materiales empleados en la elaboración de comprimidos

- **Celulosa microcristalina:** suministrado por Brenntag (Barcelona, España). Se presenta como un polvo blanco, inodoro, insípido e higroscópico. Es aplicado como diluyente, disgregante, deslizante y aglutinante en la fabricación de comprimidos obtenidos por compresión directa.
- **Almidón de maíz:** ha sido suministrado por Roquette Laisa S.A. (Valencia, España). Es utilizado en comprimidos para mejorar la fluidez, desintegración y dureza. Es insoluble en agua fría, alcohol y éter.
- **Lactosa:** suministrada por Alpavit (Heising, Alemania). Es un polvo blanco, inodoro y con un sabor ligeramente dulce. Se utiliza como agente diluyente.
- **Talco:** es un polvo muy fino, de color blanco a blanco grisáceo, inodoro e untoso. Se adhiere fácilmente a la piel y es suave al tacto ~~y sin granos~~. Se utiliza como lubricante en la fabricación de comprimidos (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2009). Suministrado por Imerys Talc (Luzenac, Francia)
- **Estearato Magnésico:** se presenta como un polvo blanco, muy fino de baja densidad. Al tocarlo es untuoso y se adhiere a la piel. Principalmente se utiliza como lubricante en comprimidos en una concentración entre 0.25% y el 5.00% w/w. (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2009). Suministrado por Fagron Iberica S.A. (Barcelona, España).

En la elaboración de los mismos se ha utilizado el método de compresión directa (CD).

Para la preparación de la mezcla se ha utilizado la mezcladora en V de E. Bachiller modelo MV-50 (Figura 7).



Figura 7. Mezcladora en V, 10 Litros.

Para la obtención de los comprimidos se ha empleado la máquina de comprimir excéntrica J. Bonals, modelo BE 30 (Figura 8).



Figura 8. Máquina de comprimir excéntrica.

III. 1.1.3. Materiales empleados en la elaboración del Sistema Terapéutico Transdérmico

- **Plastoid:** se usa en esta fórmula como agente adhesivo, entre sus componentes se encuentran:
 - Eudragit® E100: es un copolímero catiónico basado en metacrilato de dimetilaminoetilo, metacrilato de butilo y metracrilato de metilo. Consiste en unos gránulos transparentes con un ligero color amarillento y

- olor característico a amina. Fue suministrado por Degussa (Darmstadt, Alemania).
- **Ácido láurico:** se describe como un polvo cristalino blanco con un ligero olor a aceite de laurel. En formulaciones farmacéuticas se como potenciador de la penetración tópica y la absorción transdérmica. (Handbook of Pharmaceuticals Excipients, 2009). Suministrado por Panreac Química (Barcelona, Spain).
 - **Ácido adípico:** polvo cristalino blanco, no higroscópico e inodoro. Presenta una solubilidad de 15g/L en agua a 20 °C. Suministrado por Panreac Química (Barcelona, España).
 - **Glicerol:** líquido transparente, incoloro, inodoro, viscoso, higroscópico y con un sabor dulce. Tiene muchas funciones en la formulación farmacéutica como humectante, emoliente, aditivo de parches, plastificante, disolvente y co-disolvente. (Handbook of Pharmaceuticals Excipients, 2009). Suministrado por Fagron Ibérica (Barcelona, España).
 - **Propilenglicol:** líquido incoloro, viscoso y prácticamente inodoro, con un sabor dulce ligeramente amargo. Es ampliamente utilizado como disolvente, agente de extracción y conservante. El propilenglicol se usa comúnmente como un plastificante en solución acuosa en formulaciones de películas de revestimiento. (Handbook of Pharmaceuticals Excipients, 2009). Suministrado por Fagron Ibérica S.A. (Barcelona España).
 - **Sorbitol:** líquido incoloro, inodoro y de sabor dulce. Entre sus usos podemos destacar plastificante y sustituto de glicerol y propilenglicol. Suministrado por Guinama (Valencia, España).
 - **Alcohol polivinílico (PVA):** polvos granulares de color blanco e inodoros. Son esencialmente solubles en agua caliente o fría. En cuanto a su seguridad, mencionar que no presenta toxicidad cuando se aplica en la piel. Su función en la fórmula transdérmica es actuar como agente viscosizante. (Handbook of Pharmaceuticals Excipients, 2009). Suministrado por Guinama (Valencia, 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). Esta agua también ha sido utilizada para la formulación de nanopartículas de hialuronato.

Se han elaborado parches transdérmicos con varios promotores distintos, estos se enumeran a continuación:

- **Azone:** líquido incoloro, insoluble en agua y soluble en solventes orgánicos. Este compuesto es un promotor percutáneo que interactúa con los lípidos en la capa córnea y puede mejorar la piel para absorber una sustancia química hidrófila. Suministrado por Guinama (Valencia, España).
- **Dimetilsulfóxido (DMSO):** se presenta como un líquido incoloro, viscoso o como cristales incoloros que son miscibles en agua, alcohol y éter. Este material tiene un sabor ligeramente amargo con un regusto dulce, y es inodoro, o tiene un ligero olor característico de sulfóxido de dimetilo. El dimetilsulfóxido es muy higroscópico, ya que absorbe hasta el 70% de su propio peso en agua con desprendimiento de calor. Esta es una sustancia muy polar y aprótica, por lo que carece de propiedades ácidas y básicas. Tiene excepcionales propiedades disolventes para ambos componentes orgánicos e inorgánicos que se derivan de su capacidad para asociarse con ~~tanto iónica~~ especies iónicas y moléculas neutras que son ya sea polar o polarizable. Sulfóxido de dimetilo mejora la penetración tópica de fármacos debido a su capacidad para desplazar el agua unida del estrato córneo; ~~esta~~ todo ello está acompañado por la extracción de lípidos y cambios configuracionales en las proteínas. El sulfóxido de dimetilo se ha incorporado en una serie de productos regulados para aplicaciones sanitarias y de administración de fármacos, incluyendo la estabilización de formulaciones de productos, las aplicaciones de liberación sostenida, y para la entrega de polímeros médicos. El uso de dimetilsulfóxido para mejorar la administración transdérmica se ha realizado con diclofenaco, ciclosporina, timolol, y una amplia gama de fármacos también ha sido utilizado en la formulación inyectable de alopurinol (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2009). Suministrado por Lab. Scan Analytical Sciences (Dublin, Irlanda).
- **Etanol:** es alcohol etílico, es un alcohol que se presenta en condiciones normales de presión y temperatura como un líquido incoloro e inflamable con un punto de ebullición de 78,4 °C. Miscible en agua en cualquier proporción; a la

concentración de 95% en peso se forma una mezcla azeotrópica. Se utiliza ampliamente en muchos sectores industriales y en el sector farmacéutico, como excipiente de algunos medicamentos y cosméticos. Es un buen disolvente y puede utilizarse como anticongelante. También es un desinfectante. Su mayor potencial bactericida se obtiene a una concentración de aproximadamente el 70%. Suministrado por Alcoholes del Sur S.A. (Córdoba, España).

III. 1.2 MÉTODOS EXPERIMENTALES

III. 1.2.1 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. Asimismo, el método ha sido previamente validado, corroborando que es preciso, exacto y lineal para todo el rango de concentraciones estudiadas.

III. 1.2.2 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. Seguidamente se analizaron las muestras de parche con y sin principio activo para después compararlas.

III.1.2.3 Estudios tecnológicos de las formas farmacéuticas de estudio

- **Determinación de las dimensiones de las formas farmacéuticas**

Las medidas tanto de los comprimidos como de los sistemas terapéuticos transdérmicos se han obtenido con ayuda del calibrador o pie de rey (calibrador digital PWERFIX, modelo Z22855). Es un instrumento para medir dimensiones de objetos relativamente pequeños, desde centímetros hasta fracciones de milímetros ($1/10$ de milímetro, $1/20$ de milímetro, $1/50$ de milímetro). Consta de una regla con una escuadra en un extremo sobre la cual se desliza otra destinada a indicar la medida en una escala (Figura 9).



Figura 9. Calibrador para la medida de comprimidos y el espesor de los parches.

- **Determinación de la uniformidad de masa.**

Se ha utilizado una balanza de precisión tipo AnD INSTRUMENT LTD, GR 202. (Figura 10).



Figura 10. Balanza de precisión

- **Uniformidad de contenido:** se utiliza el método de espectrofotometría UV-VIS con el espectrofotómetro, mod. VWR-UV-31COPC, siguiendo las directrices

señaladas en USP 2006. Se determina la cantidad y uniformidad de principio activo que hay en cada comprimido o en una determinada cantidad de parche, y comprobar si existe uniformidad de la dosis en todos los sistemas.

Para realizar el ensayo en los sistemas elaborados con plastoid se cortan y pesan 0,5 g 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. 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 220 nm para determinar el contenido de fármaco de las mismas, utilizando como blanco una película sin fármaco.

▪ **Estudio de friabilidad.**

Se ha empleado un friabilómetro (Figura 11) de Roche tipo ERWEKA GmbH (Alemania). Esta máquina está provista de un tambor con un diámetro interno comprendido entre 283 mm y 291 mm y con una profundidad entre 36 mm y 40 mm, hecho de un polímero sintético transparente con las superficies internas pulidas y para que no produzca electricidad estática. Una de las caras del tambor puede ser retirada. La muestra cae en cada giro del tambor debido a la presencia de una proyección curvada con un radio interno (entre 75.5 mm y 85.5 mm) que va desde el tambor a la pared exterior. Este tambor está unido al eje horizontal de un dispositivo que gira a 25 ± 1 vueltas por minuto. De esta manera, en cada vuelta la muestra rueda o se desliza y cae sobre la pared del tambor o sobre ella misma.

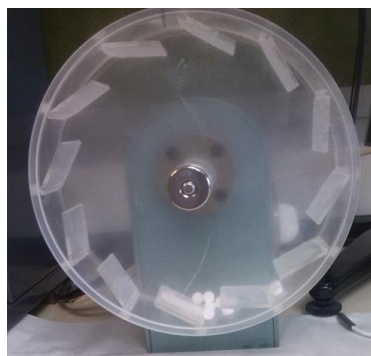


Figura 11. Friabilómetro.

- **Ensayo de dureza.**

Se ha medido con el Durómetro (Figura 12) tipo ERWEKA TBH 20 que consta de una mordaza con dos mandíbulas enfrentadas que se desplazan una hacia la otra. La superficie de aplastamiento de las mandíbulas es plana y más grande que la zona de contacto con el comprimido. El aparato se calibra con ayuda de un sistema cuya presión es de 1 Newton.



Figura 12. Durómetro

- **Estudio de disgregación.**

Utilizamos el aparato (Figura 13) ERWEKA GmbH (heusenstamm/Alemania). El aparato se compone de un conjunto de una cesta porta-tubos, un vaso de precipitados de forma baja de 1 litro, de 149 ± 11 de altura y con un diámetro interno de 106 ± 9 mm para el líquido de inmersión, un sistema termostático para calentar el líquido entre $35\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $39\text{ }^{\circ}\text{C}$, y un dispositivo destinado a imprimir a la cesta, dentro del líquido de inmersión, un movimiento de ascenso y descenso a una frecuencia constante entre 29 y 32 ciclos por minuto y con una amplitud de 55 ± 2 mm. El volumen de líquido introducido en el vaso se ajusta para que en el punto más alto de ascenso, la rejilla metálica permanezca al menos 15 mm por debajo de la superficie del líquido, y descienda a no menos de 25 mm del fondo del vaso en el punto más bajo del descenso. En ningún momento la parte superior de la cesta debe estar sumergida. El tiempo requerido para el ascenso es igual al tiempo requerido para el descenso, y el cambio de sentido se efectúa con una transición suave, y no con una inversión brusca del movimiento. El conjunto de cesta por-tubos sigue un movimiento vertical a lo largo de su eje. No hay ningún movimiento o desplazamiento horizontal apreciable del eje con respecto a la vertical (RFE, 2010).



Figura 13. Dispositivo de disgregación

- **Ensayo de disolución**

Empleamos el aparato SOTX AT7 Smart (Figura 14). Consta de: canasta, paleta, TDS paleta sobre disco y TDS método de cilindro rotativo. En el panel frontal se presenta un display que muestra los parámetros del test como temperatura, velocidad, alimentación de comprimidos y tiempo de muestreo los cuáles pueden ser programados. 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 $37 \pm 0,5$ °C para los comprimidos. Se introduce en el recipiente el volumen indicado del medio de disolución prescrito, en nuestro caso 500 ml de agua destilada y se equilibra el medio a una temperatura de 37 °C. Se sitúa el comprimido en el fondo del vaso. Inmediatamente se pone en marcha el agitador de paleta a 50 rpm. 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. Con el clorhidrato de metadona utilizaremos siempre vasos de color topacio debido a la fotosensibilidad de esta.



Figura 14. Dispositivo de disolución.

Este ensayo también se realiza con los sistemas transdérmicos. En este caso, utilizamos 300 mL de tampón fosfato a un pH de 5,5 manteniendo la temperatura a 37 °C.

Además, siguiendo las indicaciones de la RFE, usaremos el aparato de disco (Figura 15), 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. Se sitúa el parche 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. Una vez el parche se encuentre en su lugar, su superficie no debe sobrepasar los bordes del disco.

La recogida y medida de la muestra se realiza del mismo modo descrito para los comprimidos.

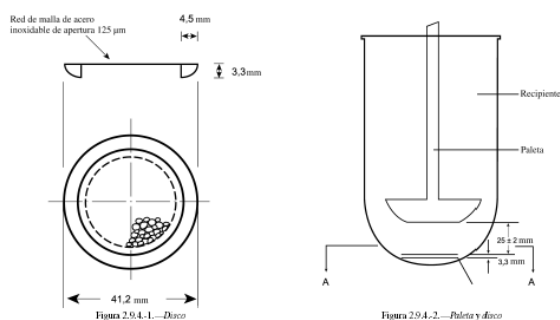


Figura 15. Dispositivo de disolución, aparato de disco.

▪ **Determinación del pH.**

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

Para determinar el pH se disolvieron muestras de parche de 2 cm de diámetro en agua destilada. La medida se realiza por triplicado.

▪ **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 (Figura 16). 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:

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

Donde W es la pérdida media del peso (g) de los tubos y A (m²) 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 3,75 cm y con este valor se calculó el área de los tubos.

$$A = \pi \times r^2$$

$$A = 3,1416 \times (0,0375)^2 \text{ m} = 4,418.10^{-3} \text{ m}^2$$

Todas las determinaciones se realizaron por triplicado.



Figura 16: Tubos con las películas de los sistemas estudiados para el ensayo de permeabilidad al vapor de agua.

▪ **Tiempo de residencia *in vivo*.**

El ensayo se llevó a cabo en humanos voluntarios sanos, con edades comprendidas entre 19 y 71 años. Para los sistemas transdérmicos el parche se colocó en 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 (Figura 17). 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 17. Muestra de parche transdérmico sin metadona en el antebrazo de un voluntario.

▪ **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 (Figura 18). Este dispositivo se ha utilizado para la laminación de los parches transdérmicos elaborados con plastoid® durante las primeras pruebas hasta realizarlos sobre placa Petri.

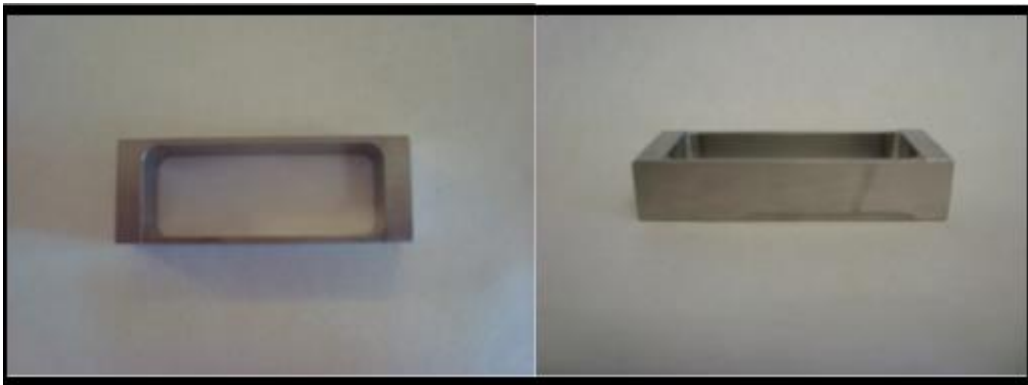


Figura 18. Extensiómetro.

▪ **Estudio de cesión de fármacos.**

Para los estudios de cesión de fármacos, uno de los procedimientos más empleados se basa 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) (Figura 19).

Estas células de difusión de Franz tienen dos compartimentos: uno dador y otro receptor, que se separan mediante una membrana sintética. Debe trabajarse con un modelo 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, al que hemos añadido un 0.5% de Tween 80.

Se toman alícuotas del compartimento receptor, 600 μl , 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

de elección. 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[®], así como la elaboración de una batería de promotores para comprobar cuáles de ellos dan mejores resultados de cesión e incorporarlos a la formulación de los parches en la misma concentración, que en este caso corresponde al 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 19. Células de difusión de Franz

▪ **Estudio de permeación.**

El estudio de permeación de los parches transdérmicos 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) (Figura 20).



Figura 20. Dermatome 75 mm.

Los fragmentos de piel obtenidos de la piel del cerdo, de 500 μm de espesor, se colocan en las células de difusión con la 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 (Figura 21).

Al igual que la cesión, este ensayo se ha realizado en las diferentes formulaciones de parches, es decir, sin promotor y con los promotores DMSO y etanol.

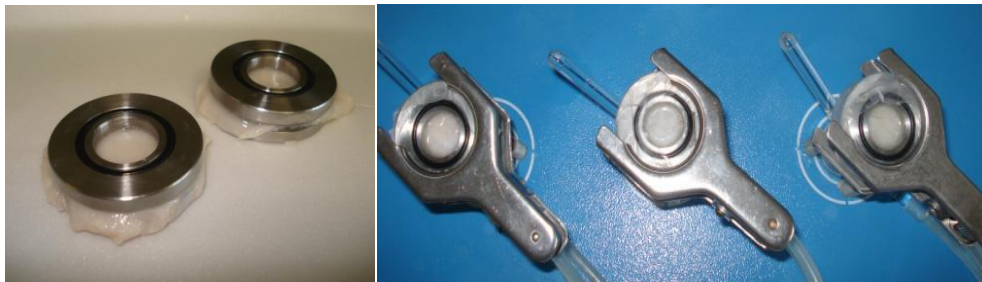


Figura 21. Discos con piel de cerdo antes del ensayo y células de Franz con el disco colocado sobre el compartimento receptor sujetado por unas pinzas.

El flujo de fármaco que permea a través de la piel puede ser considerado como la cantidad de principio activo que la atraviesa por unidad de superficie y tiempo. Se ha determinado el flujo, J_{ss} ($\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{h}$), en el estado estacionario por ajuste lineal a partir de la pendiente del perfil cinético de permeación que relaciona las cantidades de fármaco acumuladas por cm^2 y el tiempo, $y = a + bx$ (Excel 2010) (Muñoz, 2005; Jung y col., 2013).

III.2 ESTUDIO DESCRIPTIVO

Se considera descriptivo todo estudio cuyos datos son utilizados con finalidad puramente descriptiva, no enfocados a una presunta relación causa-efecto. Así, la finalidad perseguida cuando realizamos un estudio de este tipo puede ser:

- Caracterizar la frecuencia y las particularidades de un problema de salud en una población.
- Caracterizar la asociación entre dos o más variables sin asumir una relación causal entre ellas.
- Generar las hipótesis razonables que deberán contrastarse posteriormente mediante estudios analíticos.

A continuación, se explica el modo en el que se ha llevado a cabo el estudio descriptivo realizado a pacientes tratados con metadona en la Comunidad Autónoma Andaluza.

III.2.1 HIPÓTESIS

La utilización del tratamiento de mantenimiento con metadona comprimidos para la desintoxicación del uso ilícito de opiáceos es efectiva y segura.

III.2.2 METODOLOGÍA

III.2.2.1 Tipo de Estudio

Se trata de un estudio observacional retrospectivo que permite analizar la efectividad y seguridad del tratamiento con metadona, así como los factores que puedan influir en ambas.

III.2.2.2 Ámbito temporal

El estudio se realizará en un tiempo de 5 meses (desde febrero de 2016 hasta Julio 2016). El primer mes es el periodo de cesión de datos de los pacientes por parte del Área de Drogodependencia e Inclusión (Sevilla). Posteriormente, los cuatro meses restantes, se procederá al análisis, interpretación y difusión de los resultados.

III.2.2.3 Ámbito espacial

El estudio se realizará en la Comunidad Autónoma de Andalucía. El modelo de gestión que se adopta contempla la separación de dos redes asistenciales – la sanitaria y la de drogas- los centros de Atención Primaria de Salud son los responsables de la dispensación y los Centros de Drogodependencias de la

prescripción.

III.2.2.4 Población de estudio

Pacientes en tratamiento con metadona en comprimidos, que estén dentro del programa de desintoxicación a opiáceos del Sistema Andaluz de Salud.

III.2.2.5 Población diana

Pacientes de los últimos cinco años, que estén dentro del programa de tratamiento de mantenimiento con metadona y cumplan todos los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión.

III.2.2.6 Criterios de inclusión

1. Pacientes de ambos sexos ≥ 18 años.
2. En tratamiento con metadona oral.
3. Pacientes de los que se pueda obtener información suficiente para la realización del estudio, siguiendo la metodología del estudio y haciendo uso de los medios disponibles.

III.2.2.7 Criterios de exclusión

4. Pacientes de ambos sexos < 18 años.
5. En tratamiento con metadona por otra vía de administración.
6. Pacientes de los que no se pueda obtener información suficiente para la realización del estudio bien por falta de información o información no fiable, siguiendo la metodología del estudio y haciendo uso de los medios disponibles.

III.2.2.8 Tamaño muestral

Se ha determinado el tamaño muestral marcándonos como objetivo una tasa de retención que permita conseguir una precisión del 5,0 % en la estimación de una proporción mediante un intervalo de confianza asintótico Normal con corrección para poblaciones finitas al 95% bilateral, asumiendo que la proporción esperada de la tasa de retención es del 75,0%. La muestra de estudio es de 1881 pacientes.

III.2.2.9 Selección de pacientes

La selección de los pacientes se realizará de manera consecutiva simple.

III.2.2.10 Variable del estudio

Variables dependientes

- Número de ingresos en Comunidad Terapéutica.
- Tipo de alta.

Variables independientes

- Variables sociodemográficas
 - Provincia
 - Sexo
 - Edad
- Variables relacionadas con la frecuencia consumo de otras drogas de abuso.
 - Edad inicio
 - Droga principal consumida
 - Grupo terapéutico
 - Vías de administración
 - Frecuencia de consumo
 - Consumo otras sustancias
 - Otras vías de administración
 - N° de sustancias consumidas
 - Situación actual
- Variables relacionadas con los programas de drogadicción.
 - Ingresos previos en programa de metadona
 - Protocolo metadona
 - Días de ingreso en el programa de metadona
 - Metadona ingreso
 - Dosis de metadona
 - Buprenorfina ingreso
 - Días de ingreso en el programa de buprenorfina
 - Ingresos en comunidad terapéutica

III.2.2.11 Obtención de variables

Todas las variables serán cedidas desde el programa SIPASDA por parte de la Jefatura de Inclusión y Gestión del Conocimiento perteneciente al Área de Drogodependencias de Inclusión (Junta de Andalucía).

III.2.3 DEFINICIÓN DEL PROCEDIMIENTO

El procedimiento para seguir será el siguiente:

1. Sometimiento al Comité de Ética del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada del protocolo del estudio.

2. Recogida de información inicial referida tanto a variables dependientes como variables independientes utilizando una lista obtenida de la base de datos SIPASDA.
3. Selección de los pacientes siguiendo los criterios de inclusión y exclusión establecidos.

III.2.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La codificación de las variables del estudio se realizará mediante una base de datos en un programa Excell y se utilizará el paquete estadístico SPSS (*Statistical Product and Service Solutions*) para realizar el análisis estadístico de los mismos. Se llevará a cabo un análisis descriptivo univariante de la información recogida en el estudio. Para las variables cualitativas se obtendrán tablas de frecuencias absolutas y relativas, y para las cuantitativas, medidas de tendencia central (media) y medidas de dispersión (desviación estándar).

Una vez descrita la población de estudio, se analizarán las relaciones de las variables a partir de un análisis bivariante usando test estadísticos. Cuando la variable independiente sea numérica se aplicará el test de la T-Student para comparación de dos medias si existe normalidad en la variable numérica (test de Kolmogorov-Smirnov), si no su homólogo no paramétrico U-Mann Whitney. Cuando se tengan que comparar más de dos medias se calculará el ANOVA (Post Hoc de Bonferroni para varianzas iguales o T3 de Dunnet para distintas) en el caso de normalidad de la variable y si no el test de Kruskal Wallis. Cuando la variable sea cualitativa, se aplicará el test de la Chi-Cuadrado corrigiendo por el test de continuidad de Yates. Se asumirá significación estadística para valores de $p < 0,05$.

III.2.5 LIMITACIONES

1. Pacientes que realizan abuso de medicación u otras sustancias de abuso y no informan al investigador.
2. Las limitaciones típicas de cualquier estudio observacional en el que se lleva a cabo una revisión de las historias clínicas de los sujetos involucrados en el estudio, como son: la subjetividad personal (el hecho que puede redundar en errores de medición), inconvenientes generados por el sesgo del reporte (relacionados con la selección y referencia de los sujetos evaluados), el hecho de que algunas veces no permitan las

comparaciones entre grupos y que la presencia de un factor de riesgo sea sólo coincidencia, etc..

III.2.6 CUESTIONES ÉTICAS

Los investigadores del estudio deberán garantizar la confidencialidad de los datos de todas los participantes del estudio y además deberán asegurar el cumplimiento de la normativa de la ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de carácter personal en España y cualquier reglamentación futura que legisle la confidencialidad de los datos. Se prodecerá a la recogida del consentimiento informado para los pacientes. El investigador será el responsable de mantener un archivo del estudio que contendrá los consentimientos informados firmados de cada uno de los pacientes del estudio.

La base de datos que genere el estudio será gestionada por el investigador y no contendrá identificación alguna del paciente. Así, los pacientes no serán identificables, ya que esta base sólo contendrá información sobre la fecha de nacimiento, pero en ningún caso, las iniciales de los pacientes o cualquier otra información relativa a dichos pacientes. Durante el transcurso del estudio, todos los documentos relacionados con el mismo estarán localizados en un área segura del Centro Hospitalario participante. El archivo con los datos identificativos de los pacientes será responsabilidad del investigador y ningún archivo que se utilice para la recogida de datos o para su análisis llevará datos identificativos de pacientes. Al final del estudio el investigador será responsable de conservar la documentación necesaria durante los periodos establecidos por la normativa local.

El presente estudio, al tratarse de un estudio de utilización de medicamentos, será sometido para su evaluación al Comité de Investigación Provincial de Granada. Asimismo, se notificará su realización a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) para la clasificación del mismo.

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 utilizado:

- Para la determinación del espectro de absorción del principio activo, obteniendo así la longitud de onda donde se produce el pico de máxima absorción. En el caso de la metadona la longitud de onda máxima ha sido 220 nm.
- Para obtener la recta de calibrado de la solución madre del principio activo.
- Para determinar la absorbancia de las muestras obtenidas en los ensayos de uniformidad de contenido y disolución (tanto de comprimidos como de parches), así como en los estudios de cesión y permeación de los sistemas transdérmicos.

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, Tenorio y col, 2005).

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:

$$y = a \pm bx$$

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 CLORHIDRATO DE METADONA

Para llevar a cabo esta técnica de valoración se ha empleado como disolvente agua destilada.

Se preparó una disolución madre en la que se toma 100 mg de clorhidrato de metadona y se llevan hasta 100 ml de agua destilada en un matraz aforado. De esta solución madre (1 mg/ml) se realizaron una serie de diluciones cuyas absorbancias se midieron en el espectrofotómetro, a una longitud de onda de máxima absorción de 220 nm (Méndez y col., 2012). De dicha recta de calibrado, se analizaron 6 replicacos. La concentración teórica y las absorbancias de cada uno de los replicados se muestran en la Tabla 2 y Figura 22.

Conc. Teórica	R1	R2	R3	R4	R5	R6
0,005	0,1494	0,1483	0,1476	0,1351	0,1407	0,1432
0,01	0,2838	0,2812	0,2865	0,2692	0,2863	0,2861
0,015	0,4294	0,4256	0,4403	0,4250	0,4004	0,4243
0,02	0,5678	0,5736	0,5835	0,5680	0,5608	0,5596
0,025	0,7206	0,7269	0,7244	0,7078	0,6803	0,6859
0,03	0,8668	0,8390	0,8624	0,8409	0,8495	0,8511

Tabla 2. Concentraciones teóricas frente a las absorbancias de las seis rectas de calibrado del clorhidrato de metadona.

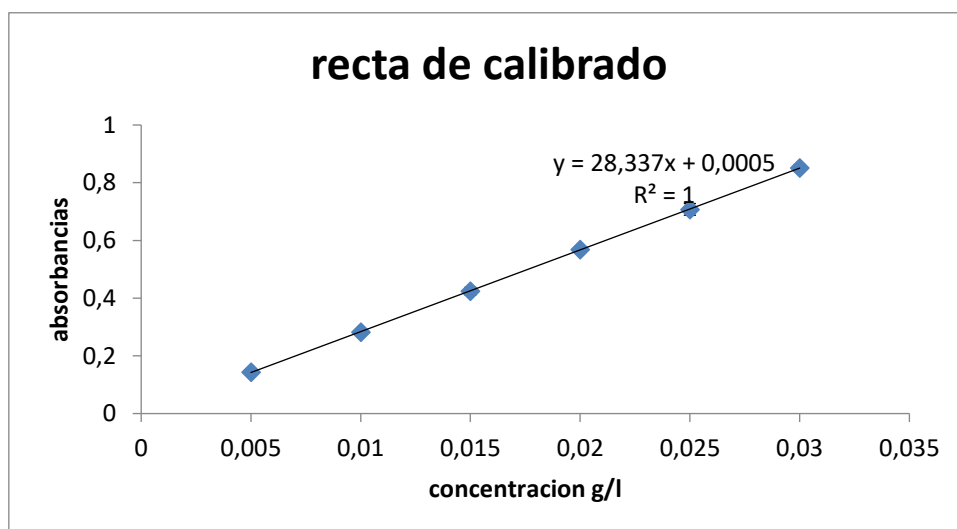


Figura 22. Recta de calibrado clorhidrato de metadona.

Linealidad

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos (tabla 3), podemos decir que el resultado del estudio de linealidad es $y = (0,00062284 \pm 0,00074) + (27,94547 \pm 0,03870) x$, $r = 0,99999$. En consecuencia, podemos considerar que el método analítico es lineal.

	R1	R2	R3	R4	R5	R6
A	0,0012	-0,0004	0,0001	0,0011	0,0014	0,0002
B	27,8991	27,9809	27,9795	27,9117	27,9215	27,9803
R	0,9999	0,9999	0,9999	0,9999	0,9999	0,9999

Tabla 3. 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 clorhidrato de metadona.

Exactitud

El error relativo, como se muestra en la tabla 5, 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 del objeto de estudio.

Conc. Teórica (mg/ml)	R1	R2	R3	R4	R5	R6
0,005	0,0053	0,0053	0,0053	0,0048	0,0050	0,0051
0,01	0,0101	0,0101	0,0102	0,0096	0,0102	0,0102
0,015	0,0154	0,0152	0,0157	0,0152	0,0143	0,0152
0,02	0,0203	0,0205	0,0209	0,0203	0,0200	0,0200
0,025	0,0258	0,0260	0,0259	0,0253	0,0243	0,0245
0,03	0,0310	0,0300	0,0308	0,0301	0,0304	0,0304

Tabla 4. Concentraciones teóricas frente a las concentraciones experimentales de las seis rectas de calibrado para el clorhidrato de metadona.

Conc. Teórica (mg/ml)	Error Relativo	C. V. (%)
0,005	-2,5962	4,0266
0,01	-0,6435	2,3231
0,015	-1,0702	3,0844
0,02	-1,6549	1,6654
0,025	-1,1635	2,9270
0,03	-1,4931	1,2762

Tabla 5. Concentraciones teóricas frente al error relativo y el coeficiente de variación de las concentraciones experimentales de las seis rectas de calibrado del clorhidrato de metadona.

Precisión

El coeficiente de variación (reflejado en la tabla 6) 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.

Conc. Teórica (mg/ml)	Desv.Est.	Media	C. V. (%)
0,005	0,0055	0,144	3,8215
0,01	0,0066	0,282	2,3675
0,015	0,0130	0,424	3,0845
0,02	0,0088	0,569	1,5513
0,025	0,0201	0,707	2,8553
0,03	0,0111	0,852	1,3135

Tabla 6. Concentraciones teóricas frente a la media, desviación estándar y coeficiente de variación de las absorbancias de las seis rectas de calibrado con clorhidrato de metadona.

En conclusión, se trata de un método lineal, preciso y exacto en el rango de concentraciones estudiadas para el principio activo objeto de nuestro trabajo, el clorhidrato de metadona.

IV.2. DISEÑO DE LAS FORMULACIONES

IV.2.1 DISEÑO Y ELABORACIÓN DE COMPRIMIDOS

En este trabajo se han fabricado comprimidos convencionales de clorhidrato de metadona en distintas dosis, entre las que se incluyen: 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 y 100 mg. Estos comprimidos tienen un peso final de aproximadamente 200 mg/comprimido. Se han seleccionado estas dosis, por ser las de elección en el tratamiento de desintoxicación de toxicómanos.

Asimismo, todas las formulaciones contienen los mismos excipientes, aunque en distintas proporciones, las cuales quedan reflejadas en la tabla 7. Teniendo en cuenta que se trata de comprimidos convencionales, se ha utilizado en su elaboración diluyentes (lactosa y celulosa microcristalina), un disgregante (almidón) y talco y estearato magnésico como lubricantes.

Dosis mg/comp	Celulosa microcristalina mg/comp	Almidón mg/comp	Clorhidrato de metadona mg/comp	Lactosa mg/comp	Talco mg/comp	Estearato magnésico mg/comp)
20	95	30	20	45	9	1
30	95	30	30	35	9	1
40	95	30	40	25	9	1
50	95	25	50	20	9	1
60	90	20	60	20	9	1
70	90	10	70	20	9	1
80	85	5	80	20	9	1
100	77,5	0	100	12,5	9	1

Tabla 7. Formulaciones de los comprimidos con distintas dosis de metadona.

Todas las formulaciones se han realizado con la misma máquina de comprimir excéntrica y el mismo tipo de punzones. La elaboración antes de la compresión ha variado dependiendo de la dosis. Para las dosis iguales o mayores de 30 mg se han pesado las cantidades de excipientes y principio activo correspondientes, siguiendo la tabla anterior. Posteriormente, se han mezclado en un homogenizador en V, donde se ha formado una mezcla de polvos homogénea que, finalmente, se ha comprimido por compresión directa.

En las dosis más pequeñas este método de mezclado no ha dado los resultados apropiados. Tras varias pesquisas, vimos que el problema estaba en el tamaño de partícula del clorhidrato de metadona, ya que este era mayor al del resto de los excipientes. El procedimiento a seguir fue:

- Pulverizar el principio activo hasta obtener un polvo fino con ayuda de un molino.
- Pasar todos los componentes de la mezcla por un tamiz (Figura 23) cuyo tamaño de malla es 50 µm.
- Mezclar utilizando el método de las diluciones seriadas (Molinero Leyva y col., 2004), es decir, se sitúa el polvo que esté en menor cantidad (A) en la mezcladora y se añade la misma cantidad del resto de componentes (B), exceptuando los lubricantes.

1 parte de A + 1 parte de B —————> 2 partes de AB

Tras el tiempo necesario de mezclado, volvemos a añadir la misma cantidad del componente mayoritario y así sucesivamente.

2 partes de AB + 2 partes de B —————> 4 partes de AB

Por último, incorporamos los lubricantes y se mezclan dentro del dispositivo en V.



Figura 23. Tamiz utilizado para determinar la granulometría adecuada de los polvos.

IV.2.2. DISEÑO Y ELABORACIÓN DE SISTEMAS TERAPÉUTICOS TRANSDÉRMICOS

En este trabajo, se han elaborado parches transdérmicos matriciales, estos sistemas están constituidos por un disco polimérico hidrofílico, de grosor y área definida, en el cual se encuentra el fármaco uniformemente dispersado en el adhesivo. Por ello el adhesivo que compone esta matriz debe posibilitar la incorporación de fármaco sin que esto comprometa sus propiedades adhesivas. Asimismo, será el entramado constituido por las cadenas poliméricas el que controle la liberación de fármaco, de acuerdo con los excipientes involucrados en la formulación.

La matriz puede ser de diversos tipos, en este caso se trata de un hidrogel. Por tanto, es una matriz constituida por polímeros hidrofílicos (PVA, PVP, derivados celulósicos, etc.) que presentan una excelente adaptación sobre la piel y buena compatibilidad con la misma, son permeables a los principios activos y carecen de efectos irritantes.

IV 2.2.1 Formulación transdérmica

Para la preparación de esta formulación se utiliza Eudragit® E100. Este polímero ha sido de nuestra elección debido a que proporciona a las láminas buenas características de uniformidad, transparencia y bioadhesividad (Yanli y col., 2009; Padula y col., 2007).

Capítulo IV Resultados y discusión

Para la preparación del agente adhesivo, en este caso Plastoid® E35H (Tabla 8), debemos obtener un pH de $2,5 \pm 0,1$ ya que este pH garantiza la adecuada dispersión en agua del polímero Eudragit® E100, lo que se consigue mediante la adición de ácido láurico y ácido adípico. A continuación, se describe 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 $80\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,1\text{ }^{\circ}\text{C}$. La mezcla se agitó a 450 rpm durante 45 minutos, tiempo suficiente para obtener una dispersión transparente.
- La solución se enfrió hasta $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ 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 8. Composición del Plastoid® E35H.

Una vez preparado el material bioadhesivo, se procedió a la elaboración de STT propiamente dicho. Para ello, se dispersó alcohol polivinílico (PVA) en el agua de la fórmula, se le adicionó Plastoid® E35H (27 % m/m) y glicerol al 1 % (m/m), como plastificante. Esta operación se llevó a cabo a temperatura ambiente, bajo agitación continua y dicha agitación se mantuvo durante 24 horas, para lo que utilizamos un agitador magnético. La dispersión formada (figura 24) 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 pudiese formar la película del parche (Figura 25 y 26). 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.



Figura 24. Resultado de la formulación descrita.



Figura 25. Proceso de laminación del parche.



Figura 26. Resultado transcurridas 24 horas desde la laminación.

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

Capítulo IV

Resultados y discusión

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 9). El clorhidrato de metadona se adicionó al agua de la formulación en las distintas proporciones descritas en la tabla, bajo agitación magnética y protegido de la luz, dado su carácter fotosensible. Una vez disuelto, se añadieron progresivamente el resto de componentes. Tras 24 horas de agitación se procede a la laminación y desecación de la dispersión. Sin embargo, los resultados no son los esperados ya que no se forma una película uniforme (figura 24). Por ello, procedimos a realizar modificaciones sobre la fórmula inicial para hallar una lámina de características adecuadas.

STT	Plastoid (gramos)	Metadona (gramos)	PVA (gramos)	Agua destilada (gramos)	Glicerol (gramos)	Etanol (gramos)	Propilenglicol (gramos)	Sorbitol (gramos)
1	27	2	12.4	59.6	1	0	0	0
2	27	1	12.4	59.6	1	0	0	0
3	27	1	12.4	59.6	0	1	0	0
4	27	0.500	12.4	56.6	0	2	2	0
5	27	0.250	12.4	56.6	0	2	2	0
6	27	0.250	12.4	56.6	0	0	2	2
7	27	0.250	12.4	56.6	0	0	2	2
8	27	0.250	12.4	54.6	0	0	3	3

Tabla 9. Formulación de los distintos STT elaborados.

Inicialmente, pensamos que la falta de continuidad en la película formada por la formulación nº 1 se debía a la elevada cantidad de clorhidrato de metadona presente en la misma ya que la lámina control, sin principio activo, presenta unas características adecuadas. Por ello, procedimos a disminuir la dosificación (fórmula nº 2), pero el resultado fue el mismo que en caso anterior. De acuerdo con lo referido por otros autores (Florey, 1974), el clorhidrato de metadona es insoluble en uno de los componentes de la fórmula, el glicerol. Se modificó la fórmula del sistema de adhesión transdérmico, sustituyendo el glicerol por etanol en las mismas proporciones (fórmula 3). Se elige el etanol porque en este sí es soluble.

Los resultados de la formulación 3 no fueron satisfactorios, por lo que decidimos utilizar una sustancia filmógena diferente, concretamente el propilenglicol. Además, mantenemos el etanol en la misma cantidad que en la formulación nº 3 y disminuimos la cantidad de agua (Fórmula 4).

El resultado de este cambio fue una mejora notable en la estructura de la lámina, en la que se apreciaba una mayor uniformidad. Para intentar solucionar el problema por completo, decidimos, por un lado, disminuir la dosis de metadona (Formulación nº 5) sin que esto condujese a una mejoría notable respecto a la formulación anterior y, por otro, además del propilenglicol adicionamos otro agente filmógeno, el sorbitol (Formulación nº6), que sustituyó al etanol. Fue esta fórmula con la que obtuvimos mejores resultados en cuanto a uniformidad de la lámina.

Asimismo, decidimos variar la composición del Plastoid® E35H, ya que como hemos hecho referencia anteriormente, el clorhidrato de metadona es insoluble en glicerina y el Plastoid® E35H lleva un gramo de esta, por lo que se sustituyó por propilenglicol ya que había dado buenos resultados (Formulación nº 7).

Por último, disminuimos la cantidad de agua destilada y aumentamos la cantidad de agentes filmógenos (propilenglicol y sorbitol). El resultado obtenido no fue mejor que el de la formulación nº6, ya que sigue existiendo falta de continuidad en la lámina obtenida.

En base al estudio microfotográfico realizado a los STT, que se muestra más adelante, podemos afirmar que el fármaco cristaliza en el seno de la lámina bioadhesiva. Posiblemente sea este el motivo de la falta de continuidad de la misma cuando se extiende sobre papel siliconado. Por este motivo, decidimos seleccionar la mejor formulación, fórmula nº 6 (figura 27), y modificar el método de obtención. En lugar de extenderla, hemos procedido a su vertido sobre un molde, utilizando como base una lámina de refuerzo que permita, además, extraerla fácilmente del mismo.



Figura 27. Resultado tras laminación fórmula 6.

Por tanto, hemos recubierto los moldes con una membrana de refuerzo (Figura 28) elaborada a partir de una solución de PVA al 3% (Lakshmana y col., 2008) desecada en estufa a 37 °C durante 24 horas. A continuación, se procede a incorporar sobre esta lámina la mezcla que da lugar al STT una vez desecada. En concreto, la preparación de STT se realizó de la siguiente manera:

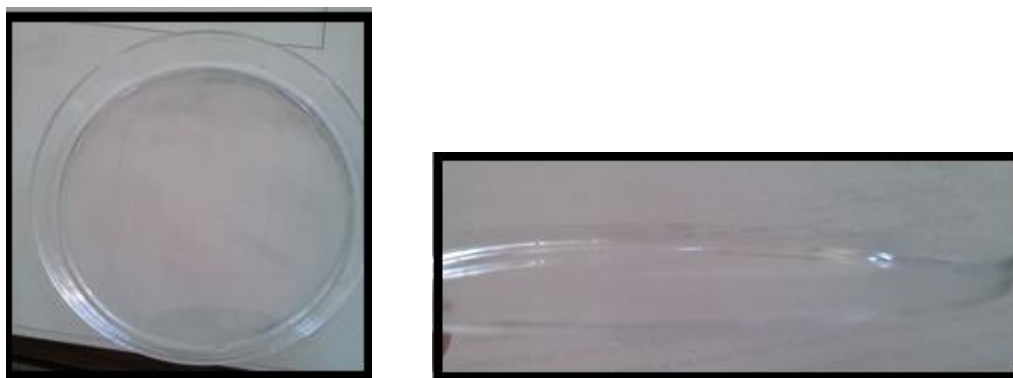


Figura 28. Membrana de refuerzo en placa Petri y vista de perfil.

1. Comenzamos preparando el agente adhesivo del sistema (Plastoid® E35H), para ello hacemos una disolución de ácido láurico y ácido adípico, y la calentamos hasta los 80 °C. Una vez alcanzada dicha temperatura, añadimos el Eudragit E100 y esperamos 45 minutos aproximadamente, bajo agitación

magnética a 450 rpm, hasta que se haya disuelto en su totalidad el Eudragit. Se deja enfriar la mezcla hasta llegar a los 60 °C y añadimos el glicerol. Dejamos enfriar a temperatura ambiente bajo agitación continua.

2. A continuación, añadimos el principio activo al agua de la formulación del parche, bajo agitación continua y protegido de la luz. Una vez disuelto, se añaden el promotor en caso de que la fórmula lo requiera.
3. A la solución descrita en el punto 2, se adiciona el PVA y esperamos a que se haya disuelto por completo, aproximadamente 24 horas. Por último, añadimos el plastoid y los agentes plastificantes, en este caso sorbitol y propilenglicol.
4. Mantener bajo agitación magnética 24 horas a 300 rpm.
5. Pasado este tiempo, añadimos 6 gramos de mezcla en cada placa Petri previamente recubiertas con la membrana de refuerzo y se extiende de forma uniforme por toda la placa. Dejar secar a temperatura ambiente y protegido de la luz.

Una vez preparadas las placas con la lámina de PVA, se añaden 6 gramos de la Fórmula 6 y se extiende de manera uniforme. Pasadas 24 horas de desecación a temperatura ambiente obtenemos parches transdérmicos con adecuadas características (figura 29), es decir, se forman láminas uniformes.

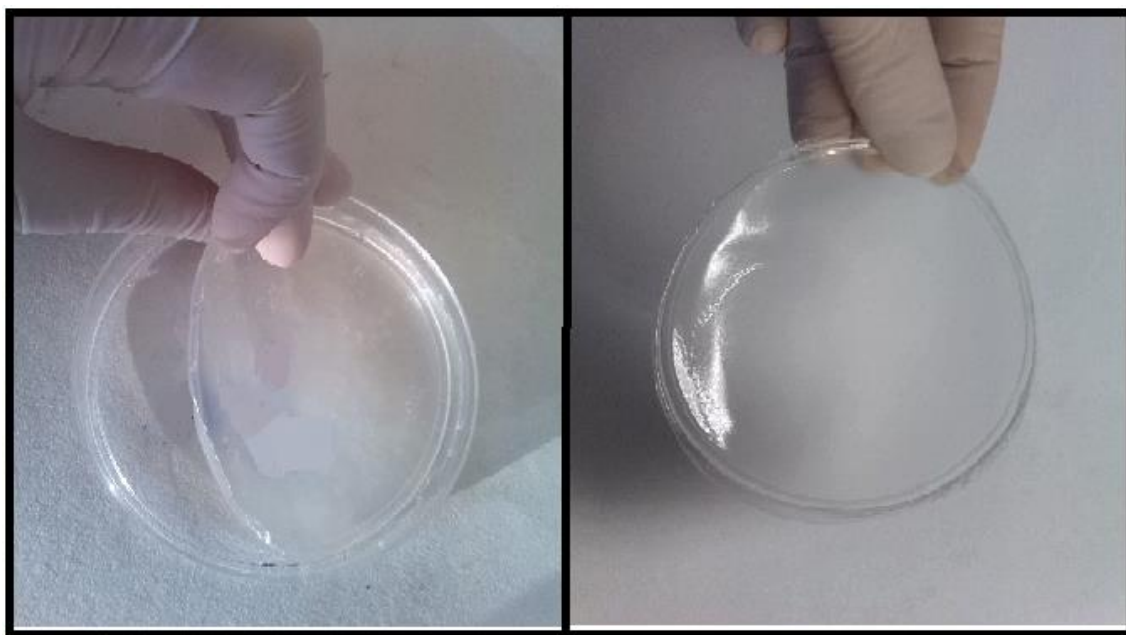


Figura 29. STT obtenidos tras extensión en Placa Petri.

El interés sobre la administración de fármacos a través de la piel está en creciente interés, pero la mayor limitación de estos sistemas es la impermeabilidad de la capa más externa de la piel, el estrato córneo y su estructura compacta. Para evitar la resistencia de la piel a la entrada de fármacos recurrimos a los potenciadores de la permeación. Estos son compuestos químicos farmacológicamente inactivos que pueden interactuar con componentes del estrato córneo perturbando su estructura y, de este modo, aumentan la difusión de fármaco (Suhonen y col., 1999). Puede llevarse a cabo mediante tres mecanismos: alteración de la estructura ordenada de los canales de lípidos intercelulares, la interacción con componentes de las proteínas intracelulares de corneocitos y el aumento de la partición del fármaco, descrito por la teoría de partición proteína-lípido (Barry, 1987b; Barry, 1988; Potts y col., 1991).

La permeación a través de la piel se puede ver mejorada mediante el aumento de la concentración de fármaco en la piel. Sin embargo, la distribución transdérmica de fármacos requiere el transporte a través de los distintos niveles de la piel dentro de la circulación sistémica. Sólo algunos potenciadores son lo suficientemente potentes para facilitar la cesión de cantidades terapéuticas de fármacos. La mayoría de los potenciadores permiten que los fármacos puedan atravesar el estrato córneo por vías diferentes, en las que se engloban la vía intercelular lipoidea, las vías polares inter o intracelulares, y las vías apendiculares. La acción de los potenciadores por vía intercelular lipoidea está relacionada con el desorden de empaquetamiento de lípidos. Esto puede lograrse a través de interacciones con los grupos de cabeza hidrófila polar, como en el caso del agua, DMSO y etanol, o con las colas lipídicas hidrófobas, como en el caso del ácido oleico, azona y terpenos.

Además, otro método demostrado por el cual se obtiene una mayor absorción de fármaco a partir de formulaciones tópicas es el aumento de la hidratación de la piel, como, por ejemplo, la oclusión (Foldvari, 2000).

Entre las propiedades que deben presentar los potenciadores de la permeación se pueden enumerar:

- Deben ser no tóxicos, no irritantes y no alergénicos.
- Su función sería rápida y la actividad y duración del efecto deberían ser predecibles y reproducibles.
- No deben tener actividad farmacológica ni unirse a receptores.

Capítulo IV Resultados y discusión

- Deben permitir que el fármaco penetre en el cuerpo sin causar la pérdida de material endógeno.
- Su efecto sobre las propiedades barrera de la piel debe ser reversible
- Tiene que ser compatible con el fármaco y todos los excipientes de la formulación.
- No debe producir irritación, ni ser sensibilizante, fototóxico o comedogénico (Williams y col., 2012).

Teniendo en cuenta todas y cada una de las consideraciones expuestas anteriormente, procedimos al diseño y elaboración de la fórmula que ha sido objeto de estudio, utilizando como promotores en los sistemas transdérmicos Dimetilsulfóxido (DMSO), etanol y azone.

Con esta formulación y bajo el mismo método de preparación diseñamos 4 parches distintos: control (F1), parche sin promotor (F2), y dos parches que contienen promotor, parche con DMSO (F3) y parche con etanol (F4). Todas estas fórmulas son descritas en la tabla 10.

	F1	F2	F3	F4
Plastoid	27% (m/m)	27% (m/m)	27% (m/m)	27% (m/m)
PVA	12,4% (m/m)	12,4% (m/m)	12,4% (m/m)	12,4% (m/m)
Propilenglicol	2% (m/m)	2% (m/m)	2% (m/m)	2% (m/m)
Sorbitol	2% (m/m)	2% (m/m)	2% (m/m)	2% (m/m)
Medio de disolución	Agua destilada	Agua destilada	Agua destilada	Agua destilada
Principio activo	-	Clorhidrato de metadona al 0.25%	Clorhidrato de metadona al 0.25%	Clorhidrato de metadona al 0.25%
DMSO	-	-	5%	-
Etanol	-	-	-	5%

Tabla 10. Composición de los parches transdérmicos propuestos.

IV.3. CARACTERIZACIÓN DE LOS COMPRIMIDOS

a. Forma y dimensiones

Tras medir 10 comprimidos de cada una de las 8 dosis de estudio y calcular la media, podemos decir que todos los comprimidos tienen una altura de 3.30 ± 0.05 mm y un diámetro de 8.16 ± 0.08 mm. Todos los comprimidos son redondos, lisos y de color blanco, tal y como muestra la figura 30.



Figura 30. Fotografía comprimidos de clorhidrato de metadona.

b. Uniformidad de masa

Se ha determinado el peso de 20 comprimidos por dosis escogidos al azar, a los cuales se les ha calculado la media y el intervalo máximo y mínimo donde deben estar todos los pesos. Este intervalo se ha calculado sumando y restando a la media su desviación típica que, en este caso, para comprimidos no recubiertos de un peso total de 200 mg, será 7.5 como se describe en RFE.

DOSIS mg/comp	PESO MEDIO mg	VALOR MÁX mg	VALOR MIN mg
20	198.42	213.20	183.62
30	199.85	214.08	184.28
40	198.64	213.60	183.60
50	198.66	213.46	183.86
60	195.55	210.15	180.85
70	194.91	209.51	180.31
80	199.38	214.38	184.38
100	203.58	218.78	188.35

Tabla 11. Peso medio de 20 comprimidos/dosis y el rango de valores donde deben encontrarse estos.

Los resultados obtenidos muestran que todos los comprimidos cumplen el ensayo.

c. Friabilidad

Los resultados que se muestran en la siguiente tabla 12 son la media de 3 determinaciones, en cada una de ellas se ha calculado % de pérdida de peso de 10 comprimidos elegidos al azar.

El ensayo se ha realizado con todas las dosis de estudio (Fig.31).

Dosis (mg)	20	30	40	50	60	70	80	100
% pérdida de peso	0.98	0.67	0.69	0.47	0.35	0.97	0.90	0.67

Tabla 12. Porcentaje de pérdida de peso durante el ensayo de friabilidad.

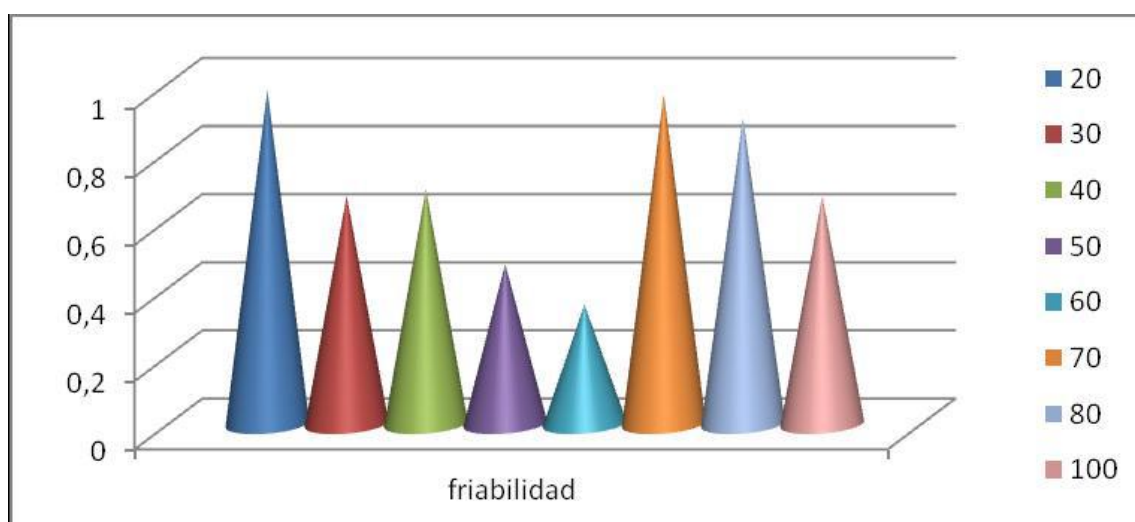


Figura 31. Friabilidad en % de pérdida de peso para cada una de las dosis de comprimidos.

En todos los casos el valor obtenido ha sido inferior al 1%, se puede decir que estos comprimidos cumplen con el ensayo de friabilidad descrito en la RFE.

d. Dureza

Los resultados descritos en la tabla 13 y figura 32 son la media de 3 determinaciones, en cada una de ellas se ha medido la dureza de 10 comprimidos elegidos al azar.

Dosis (mg)	20	30	40	50	60	70	80	100
Dureza media (Newton)	33.2	65.6	55.9	61.1	50.8	47.6	42.6	53.1

Tabla 13. Dureza de media de 30 comprimidos/dosis escogidos al azar.

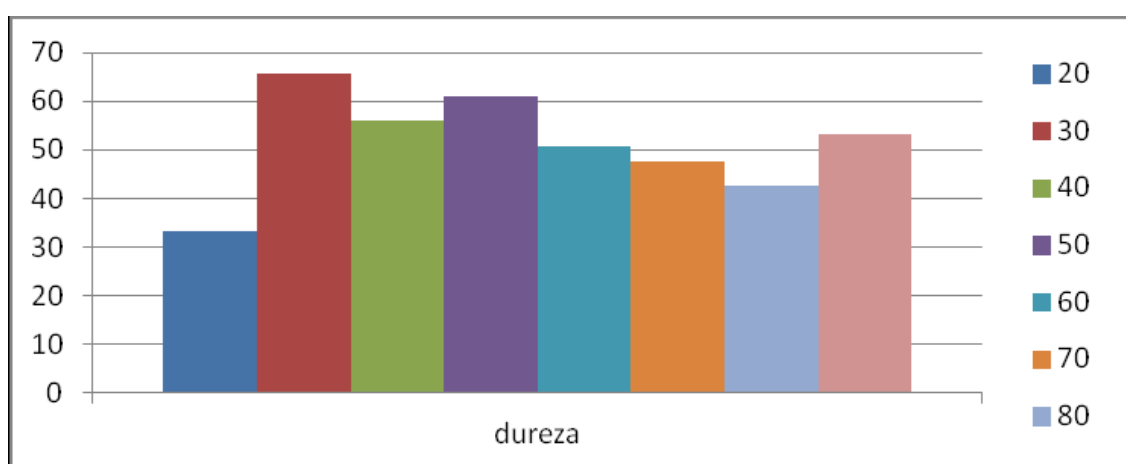


Figura 32. Dureza Newton para todas las dosis de comprimidos.

Como se observa los valores de dureza han oscilado entre 33.2 Newton para los comprimidos con una concentración de metadona de 20 mg/comp y 65.6 Newton para la dosis de 30 mg/comp.

Estos valores seguramente tendrán su influencia en los ensayos de disgregación y disolución que se realizarán posteriormente, pero hemos podido comprobar que la influencia es mínima, dado que las diferencias en Newton no son apreciables en los tiempos de disgregación.

Si comparamos las figuras 31 y 32 se observa que los comprimidos de mayor dureza (30, 40, 50 y 60 mg/comp) son los menos friables, por lo que se puede decir que la dureza es inversamente proporcional a la friabilidad.

e. Disgregación

Se ha realizado este ensayo de acuerdo con lo descrito en RFE y especificado en el apartado de material y métodos (III.1.2.3) de este trabajo de investigación.

Estos datos (Tabla 14) son el resultado de hacer la media a tres determinaciones por dosis.

Dosis (mg)	20	30	40	50	60	70	80	100
Tiempo de disgregación (segundos)	10.0	16.6	5.3	21.3	20.0	10.0	18.0	26.3

Tabla 14. Tiempo medio de disgregación de los comprimidos analizados.

Estos comprimidos cumplen con el ensayo de disgregación descrito en RFE, ya que todos los tiempos son inferiores a 15 minutos.

f. Disolución

Se realizó el ensayo de disolución siguiendo las pautas de USP 29 (2006). Para comprimidos convencionales de clorhidrato de metadona las condiciones fueron:

- Tiempo: 45 minutos.
- Temperatura: 37 °C.
- Velocidad de agitación de las aspas: 50 rpm.
- Medio de disolución: agua destilada.
- Volumen del medio: 500 ml (necesario para mantener las condiciones sink).
- Número de comprimidos: dos comprimidos/dosis.

Pasados los 45 minutos, se observó que algunos de los comprimidos no estaban totalmente disgregados, por lo que se prolongó el ensayo hasta los 60 minutos.

Se midieron las absorbancias a todas las muestras y se verificó que en todas ellas los valores obtenidos nos indicaban la total disolución de metadona, así que el resto correspondía a los excipientes insolubles de la formulación.

g. Valoración y uniformidad de contenido

Con este ensayo lo que se pretende demostrar es que al menos el 90% de los comprimidos del lote analizado tienen un contenido en clorhidrato de metadona de $\pm 15\%$ del valor nominal, con un nivel de confianza del 95%. El contenido medio, no obstante, debe estar comprendido entre el 93 y el 107%. Dependiendo de la dosis, el procedimiento es ligeramente diferente.

Caso 1. Comprimidos de metadona con dosis <25 mg de metadona HCl o $<25\%$ de clorhidrato de metadona en peso.

- Seleccionar aleatoriamente y pesar individualmente no menos de 30 comprimidos del lote
- Analizar 10 comprimidos individualmente (USP 29), expresando los resultados en % del contenido nominal, y calcular el valor de aceptación (VA)
- Si el VA está fuera de rango analizar otros 20 comprimidos y calcular un nuevo VA teniendo en cuenta los resultados de los 30.

Caso 2. Comprimidos de metadona con dosis ≥ 25 mg de metadona HCl y $\geq 25\%$ de metadona HCL en peso.

- Seleccionar y pesar individualmente no menos de 20 comprimidos, triturarlos y realizar la valoración del contenido de clorhidrato de metadona según monografía USP 29 (2006).
- Seleccionar no menos de 30 comprimidos del lote
- Pesar individualmente 10 comprimidos
- Calcular el contenido en clorhidrato de metadona, expresado en % del contenido nominal, de cada comprimido a partir de su peso y el resultado del análisis anterior.
- Calcular el VA
- Si el VA está fuera de intervalo pesar otros 20 comprimidos y calcular un nuevo VA teniendo en cuenta los resultados de los 30.

Capítulo IV Resultados y discusión

La tabla 15 muestra los resultados obtenidos para todos los comprimidos elaborados.

Dosis	$\overline{W}$	Contenido en mg	A	$\overline{X_i}$	s	VA
30	197.48	31.68	105.6	109.77	3.37	11.96
40	198.64	43.2	108	109.13	2.16	12.82
50	198.66	54.10	108.21	109.19	2.47	14.78
60	195.55	62.76	104.6	104.79	1.94	14.46
70	194.91	76.82	109.75	112.03	1.87	15
80	199.38	88	110	109.33	2.25	10.69
100	203.58	97	97	97.69	1.26	3.83

Tabla 15. Resultados del ensayo de valoración y uniformidad de contenido siendo $\overline{W}$ es el peso medio de 20 comprimidos elegidos al azar, A el contenido de clorhidrato de metadona expresado en % del nominal, $\overline{X_i}$ es la media del contenido, expresado en % del nominal, de los comprimidos de la muestra, s es desviación estándar y VA nos indica el valor de aceptación que deberá ser menor a 15.

Los comprimidos de 20 mg se analizan por un caso distinto a los anteriores, es decir, a través del caso 1, por lo que se visualizarán en otra tabla (tabla 16).

Primero indicamos que el peso medio de 30 comprimidos es de 195.19, de estos son analizados de forma individual 10.

Nº de comp.	Contenido en mg	A
1	22.5	112.5
2	22.1	110.5
3	22.2	111
4	21.6	108
5	22.6	113
6	22.6	113
7	22.7	113.5
8	21.5	107.5
9	22.6	113
10	22.3	111.5

Tabla 16. Resultados de 10 comprimidos analizados individualmente de 20 mg.

La media de A es igual a 111.35, su desviación estándar es 2.13 y su valor de aceptación de 14.97.

Por tanto, todos los comprimidos cumplen con el ensayo ya que sus valores de aceptación son menores a 15.

Todos los resultados obtenidos fruto de la caracterización de los comprimidos, indican que las formulaciones elaboradas en el centro de elaboración del Hospital Virgen de las Nieves, cumplen con las normas descritas en Farmacopeas para los ensayos de comprimidos.

IV.4. CARACTERIZACIÓN DE LOS SISTEMAS TRANSDÉRMICOS

Espesor de los sistemas

El espesor de los parches transdérmicos se determinó con un calibrador digital (Murthy y Hiremath, 2002), registrándose una media de 10 determinaciones (Tabla 17). La película resultante de la síntesis se caracteriza por ser transparente, homogénea y flexible, con un grosor de $32,7 \pm 2.75 \mu\text{m}$. 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	34	
2	30	
3	35	
4	29	
5	32	
6	34	
7	35	
8	28	
9	35	
10	35	
	Media	D.E.
	32.7	0,27

Tabla 17. Medidas, media y desviación estándar del espesor de la formulación transdérmica.

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 18.

Como se puede observar en los parches no existen diferencias significativas ($p > 0,05$) entre las formulaciones, siendo en ambos casos el pH muy parecido al de la piel (pH $5,5 \pm 0,1$), por lo que no habría problemas de incompatibilidad cutánea.

Formulación	Determinación del pH			
	Sin fármaco		Con fármaco	
	Media	DE	Media	DE
1	5,24	0,066	5,16	0,045

Tabla 18. Valores de pH obtenidos con y sin principio activo.

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.

La tabla 19 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 $9.24 \pm 0,18$ mg por gramo de sistema terapéutico transdérmico.

Resultados	Absorbancia	C (mg/ml)	Q (mg)	Q (mg)/ gramo STT
Replicado 1	0.798	0.855	8.559	9.139
Replicado 2	0.788	0.845	8.453	9.458
Replicado 3	0.798	0.856	8.561	9.139

	Q (mg)	Q(mg)/ gramo STT
Media	8.524	9.245
DE	0,003	0,009

Tabla 19. Resultados de uniformidad de contenido de la formulación.

De acuerdo con los resultados obtenidos (Tabla 19) la dosis de clorhidrato de metadona por gramo de sistema transdérmico es de 9.25 ± 0.20 mg. Existe, por tanto, uniformidad en la distribución de contenido ya que la desviación estándar de la dosis obtenida en cada tipo de parche transdérmico cumple la normativa recogida en los distintos formularios, donde se admite una desviación máxima del 10 % y la desviación en este caso representa el 5,08 %.

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 20.

Replicados	Peso inicial tubo	Peso final tubo	Permeabilidad al vapor de agua
1	59.47 g	59.30 g	$39.16 \text{ g/m}^2 \cdot 24\text{h}$
2	58.49 g	58.38 g	$32.59 \text{ g/m}^2 \cdot 24\text{h}$
3	59.67 g	59.50 g	$38.48 \text{ g/m}^2 \cdot 24\text{h}$

Tabla 20. Permeabilidad al vapor de agua de la formulación.

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 $36,74 \pm 3.61 \text{ g/m}^2 \cdot 24 \text{ h}$ 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 transepidérmica de la piel sana ($0,5 \text{ } \mu\text{l/cm}^2 \cdot \text{h}$), 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.

Estudio microfotográfico: SEM

Las figuras 33 y 34 muestran las fotografías realizadas mediante microscopía electrónica de barrido (SEM), que constituyen la base de un exhaustivo estudio microfotográfico con la finalidad de observar la superficie de los parches transdérmicos. 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.

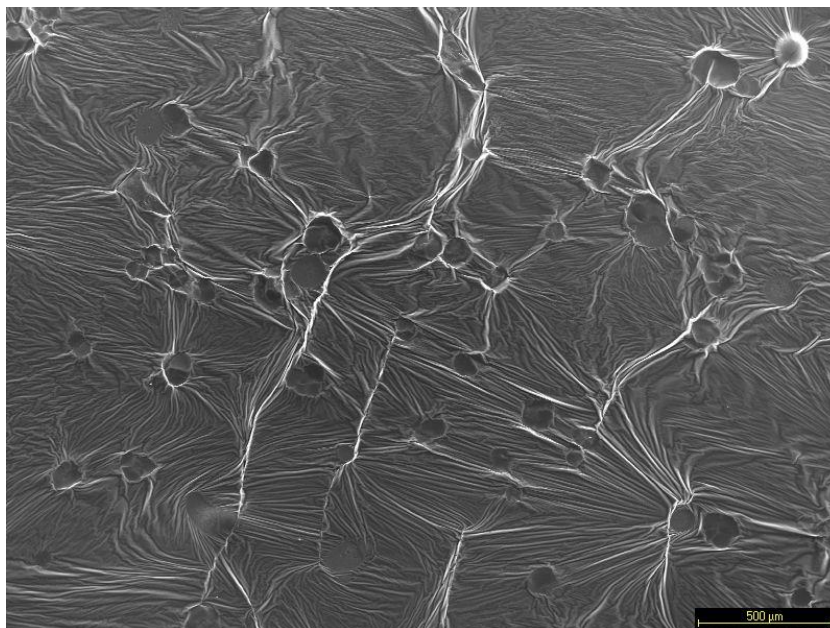


Figura 33. SEM del sistema transdérmico sin principio activo (500 μm).

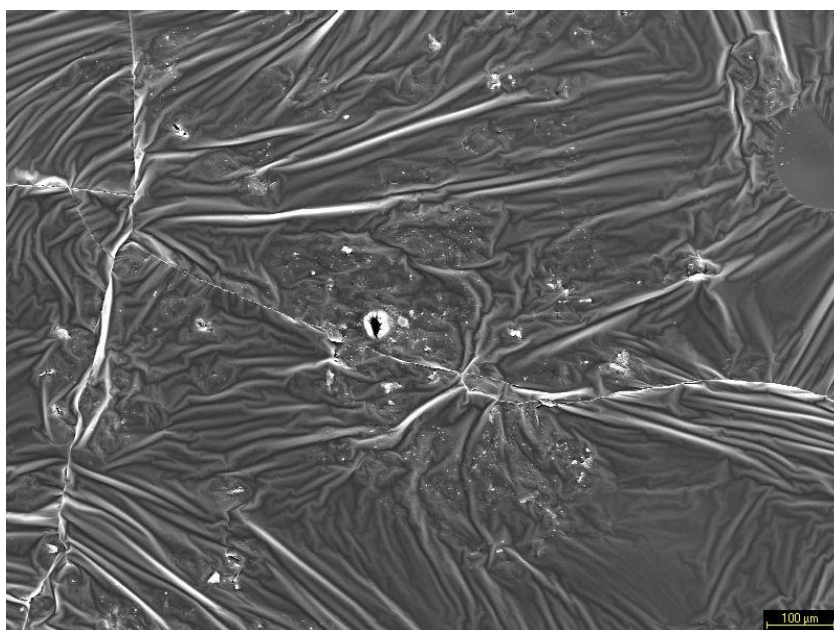


Figura 34. SEM del sistema transdérmico con clorhidrato de metadona (100 μm).

En ambos casos, observamos una lámina homogénea, uniforme e íntegra, sin que existan poros o grietas en su estructura (Sakar y col., 2014). Si se comparan las dos muestras observamos la misma estructura con la diferencia de la aparición de cristales de fármaco adheridos a la superficie de las láminas (figura 15).

Análisis calorimétrico

Hemos recurrido a una técnica de calorimetría diferencial de barrido (DSC) para estudiar la estabilidad del STT propuesto y el grado de interacción entre los diferentes componentes que lo constituyen (Day y col., 1998). Esta técnica ha sido ampliamente utilizada ya que el espectro calorimétrico o termograma es propio y característico de cada sistema, por lo que representa una cualidad fundamental en la descripción de las propiedades individuales del mismo. Además, es factible utilizar las variaciones de entalpía a la hora de comparar la compatibilidad de compuestos binarios (Ford y Timmins, 1989; Gallardo y col., 1990; Mura y col., 1998), así como determinar factores que afectan a la estabilidad (Ruiz y col., 1994; Gherlone, 1998; Klous y col., 2005).

Es preciso hacer notar que los termogramas de las figuras están evaluados tomando como criterio las transiciones exotérmicas y endotérmicas. En las figuras 35-38 se muestra el perfil calorimétrico de los principios activos y el efecto que los excipientes tienen sobre el mismo con la intención de detectar posibles incompatibilidades físicas.

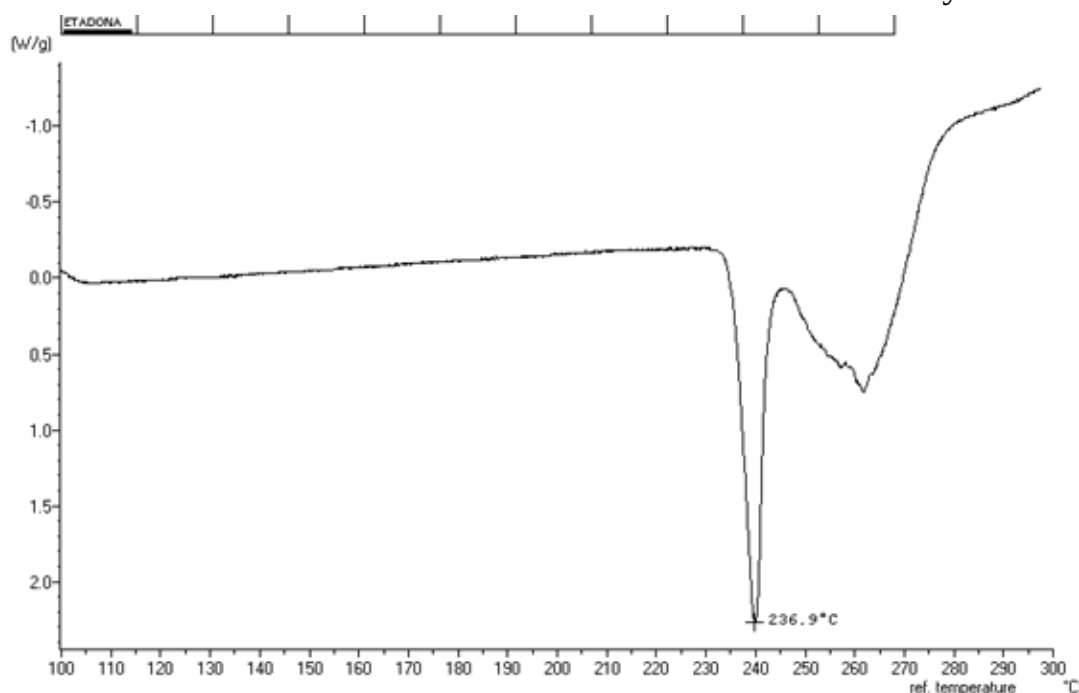


Figura 35. Termograma del clorhidrato de metadona.

El clorhidrato de metadona (Figura 17) mostró un solo pico endotérmico correspondiente al punto de fusión a 236.9 °C. En los termogramas correspondientes a los componentes individuales del Plastoid (Figuras 18-20) se observan transiciones endotérmicas a 46,3 °C, y 153,8 °C para el ácido láurico y adípico, respectivamente, que se pueden atribuir a su respectivo punto de 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.

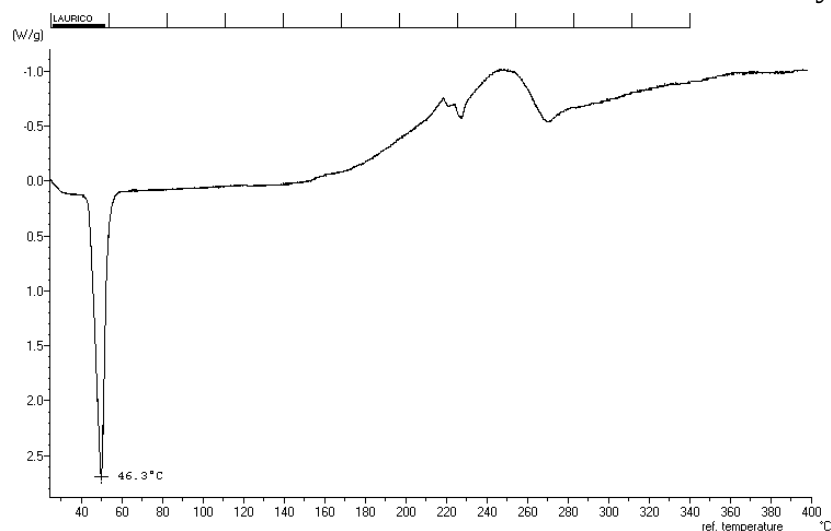


Figura 36. Termograma del ácido láurico.

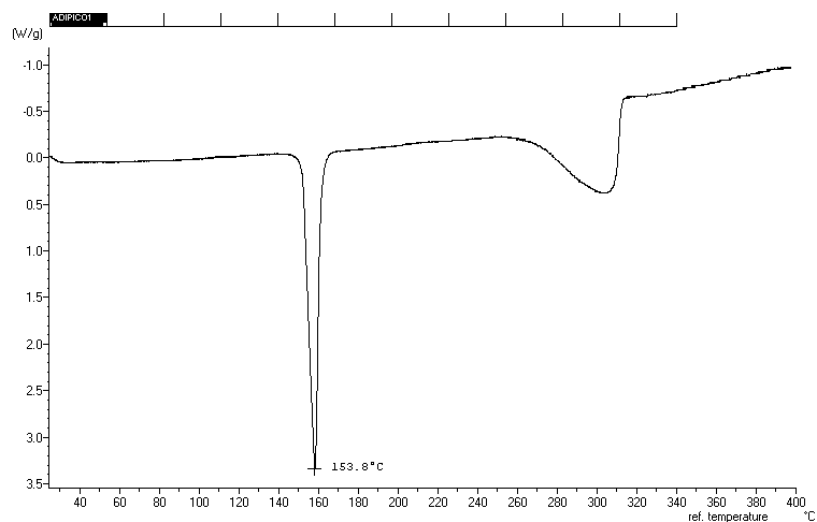


Figura 37. Termograma del ácido adípico.

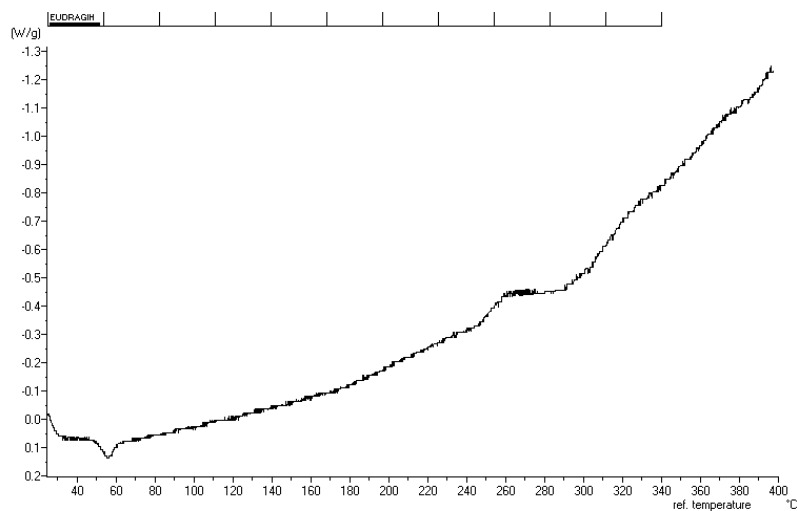


Figura 38. Termograma del Eudragit® E100.

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 39. 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 respectivamente. 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 col., 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.

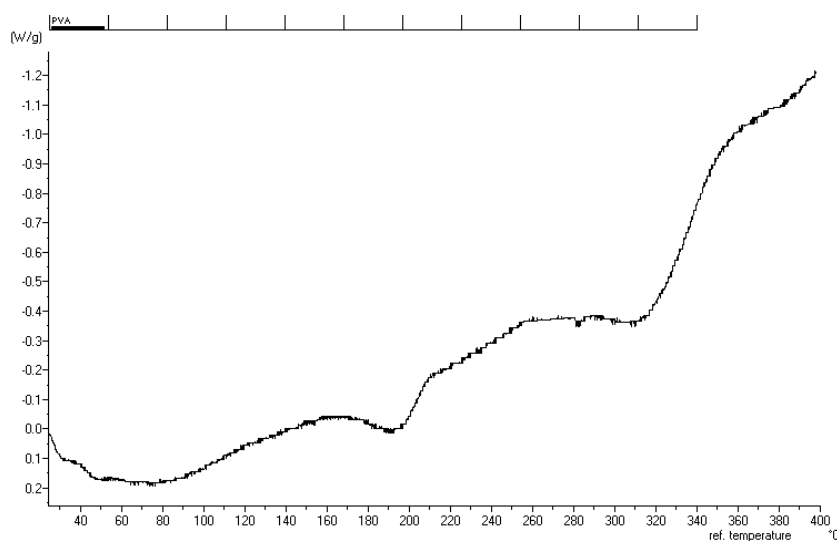


Figura 39. Termograma del PVA.

Por otro lado, en el análisis de las películas transdérmicas, observamos que los termogramas del sistema transdérmico con y sin fármaco no coinciden con el obtenido para la metadona. Ambos (figura 40) coinciden en un primer pico endotérmico en torno a 185°C, sin embargo, el sistema con fármaco muestra un segundo pico endotérmico a 320°C. Esto pone de manifiesto que no se trata de una mezcla física de todos los componentes utilizados, sino que existe una interacción real entre el fármaco y los polímeros utilizados en la síntesis del sistema transdérmico.

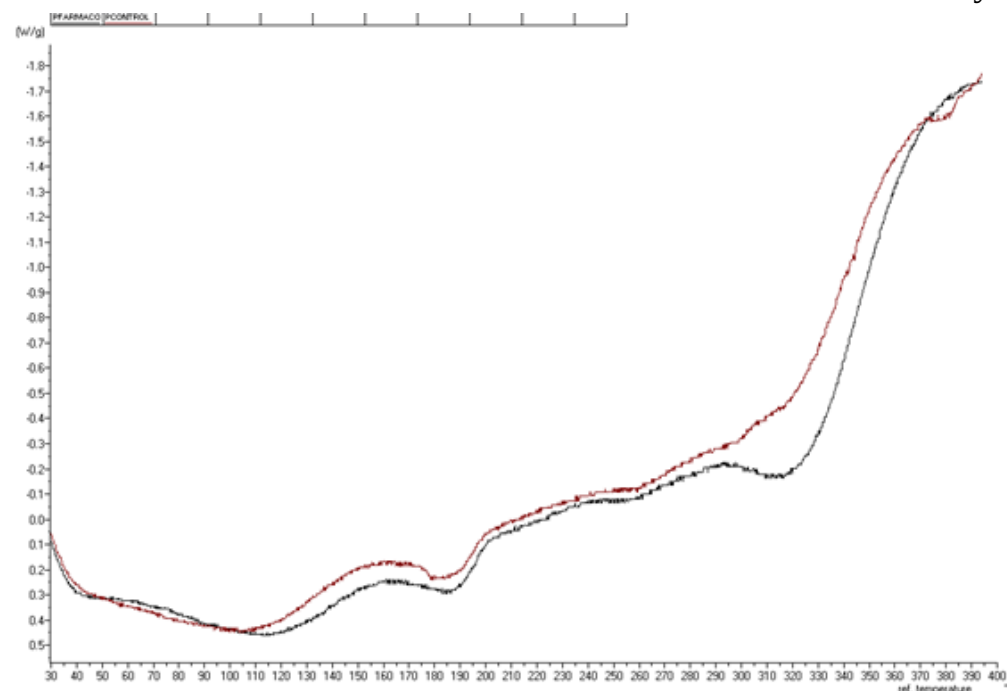


Figura 40. Termograma correspondiente a los sistemas transdérmicos con principio activo (negro) y sin principio activo (rojo).

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 19 y 71 años mediante el cuestionario que se recoge en el anexo 1 y siguiendo la metodología descrita en el apartado métodos experimentales. Estos datos se muestran en la figura 41. Todos los síntomas analizados por los voluntarios se valoran de acuerdo con una escala del 0 (ausencia de síntoma) al 5 (grado máximo).

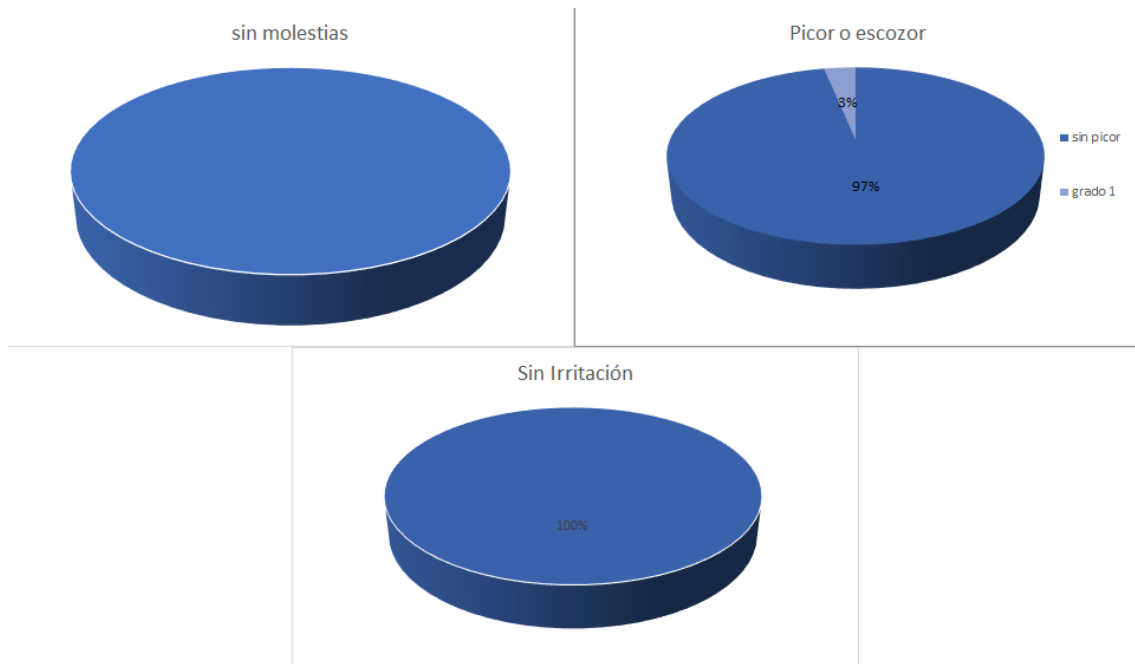


Figura 41: Porcentaje de voluntarios que perciben algún síntoma (molestia, picor e irritación en la zona de aplicación del parche) en diferentes grados para los parches transdérmicos.

El 86 % de los participantes en el ensayo no percibió ninguna sensación en la zona de aplicación, mientras que el 14 % restante manifestó percibir cierta sensación de picor en la zona de aplicación (Figura 41). Entre los voluntarios que manifestaron cierta sensación de picor la consideran en grado 1 . No obstante, este 3 % pertenece a voluntarios previamente diagnosticados con piel sensible.

Finalmente, estas encuestas sirvieron para evaluar el tiempo de residencia *in vivo* del parche en la zona de aplicación. 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.

En consecuencia, podemos afirmar que el sistema transdérmico propuesto es cómodo y compatible con la piel, 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.

IV.5. ESTUDIO DE CESIÓN DEL FÁRMACO

La liberación del principio activo desde la forma farmacéutica es el primer proceso que debe producirse para que este se absorba en el organismo una vez administrado con una forma de dosificación determinada. 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 (Echevarria L. y col., 2003) en lugar de membranas sintéticas.

Las propiedades físico-químicas tanto del vehículo como del fármaco ejercen una notable influencia en la velocidad de liberación del mismo desde la preparación. De hecho, el perfil cinético de liberación está determinado por las interacciones vehículo-fármaco. La absorción transdérmica de fármacos administrados sobre la piel 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 los sistemas propuestos 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 clorhidrato de metadona 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 0.5 mg/ml. 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 fosfato pH 5.5 con un 0.05% de Tween 80 durante los 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 bajo agitación magnética continua, para evitar la saturación de fármaco bajo la membrana y garantizar que se cumplan las condiciones *sink*. Del compartimento receptor, se extrajeron 600 μ l de muestra en función del intervalo de tiempo preestablecido y se analizaron espectrofotométricamente, como se explica en el apartado materiales y métodos.

La liberación del fármaco a través de sendas membranas se produjo rápidamente hasta alcanzar un punto máximo de liberación. La diferencia en la liberación de clorhidrato de metadona a través de ambas membranas no es estadísticamente significativa ($p > 0,05$), como se observa en la figura 42. No obstante, con las membranas de nylon se consigue una liberación del 90 %, mientras que con las de metilcelulosa el porcentaje cedido es del 82 %, motivo por el que seleccionamos las primeras como las más idóneas para realizar los estudios de cesión de los parches.

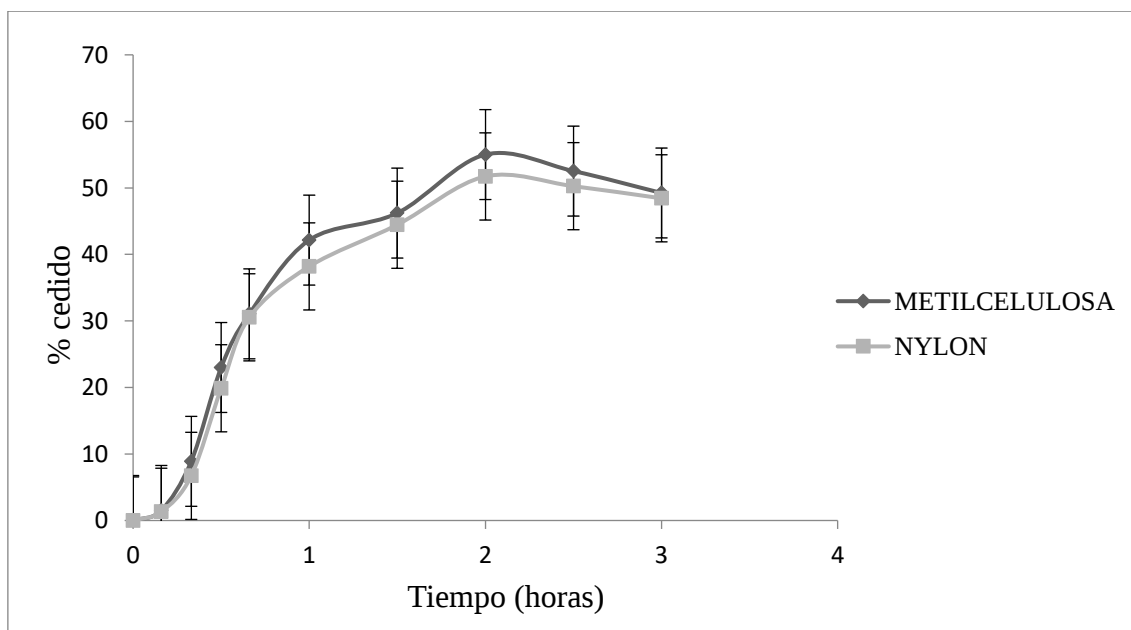


Figura 42: Porcentaje cedido de clorhidrato de metadona frente al tiempo para los dos tipos de membranas estudiadas: metilcelulosa y nylon.

IV.5.2. ESTUDIO DE CESIÓN DE CLORHIDRATO DE METADONA

El ensayo de cesión de las formulaciones 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).

Para el experimento de cesión se depositaron muestras de parche de 2 cm de diámetro y un peso de 104 mg. Teniendo en cuenta la cantidad de fármaco por gramo de película, la dosis administrada ha sido de 0.95 mg de clorhidrato de metadona. Así mismo, la duración del ensayo ha sido de 24 horas y las muestras obtenidas de acuerdo con los intervalos de tiempo preestablecidos han sido valoradas espectrofotométricamente a una longitud de onda de 220 nm.

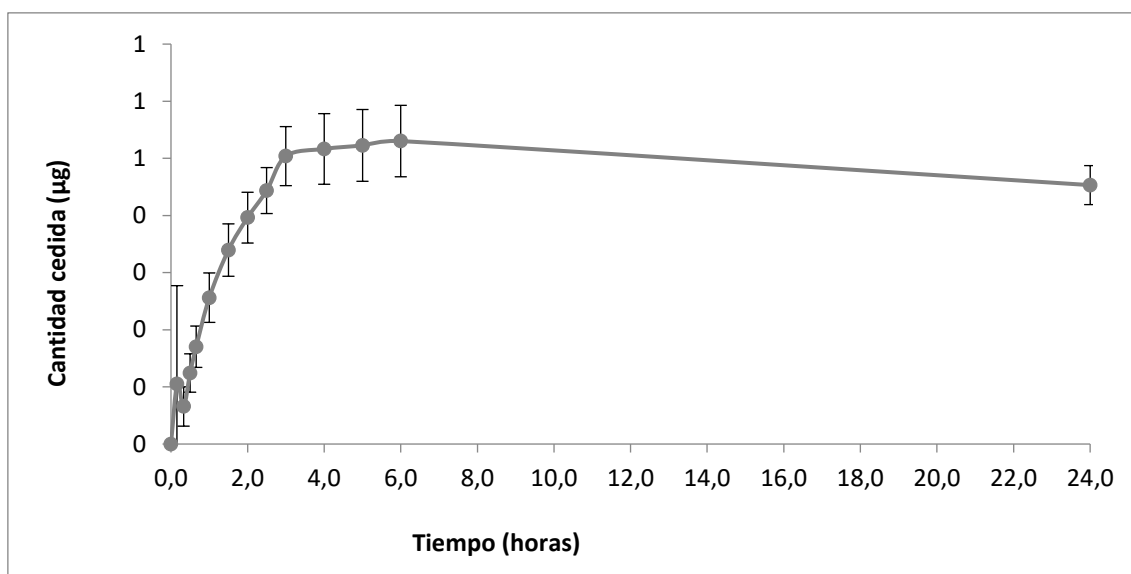


Figura 43: Cantidad acumulada de clorhidrato de metadona desde los sistemas transdérmicos durante 24 horas.

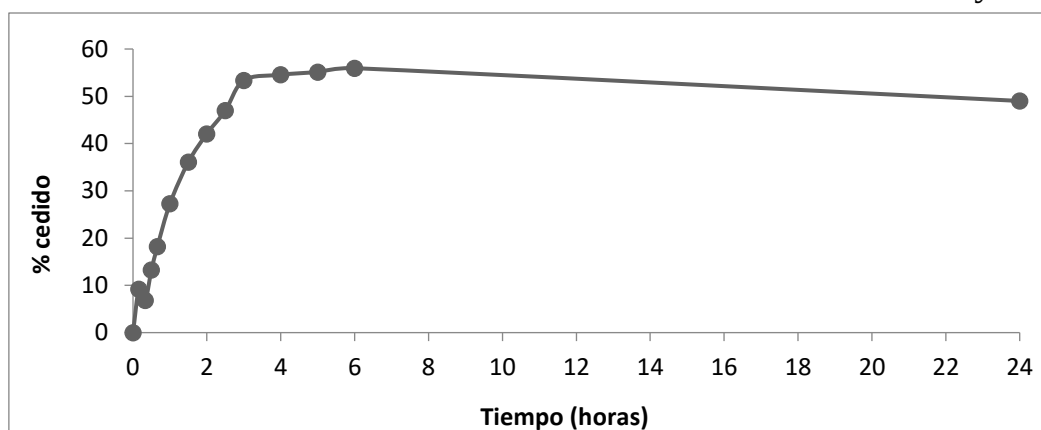


Figura 44: Porcentaje cedido de clorhidrato de metadona desde los sistemas transdérmicos durante 24 horas.

Las figuras 43 y 44 muestran las cantidades acumuladas de fármaco y el porcentaje cedido a las 24 horas para el parche transdérmico objeto de estudio. Este parche experimenta una cesión rápida de fármaco durante las cuatro horas iniciales del ensayo, 0.72 ± 0.06 mg de clorhidrato de metadona, a partir de este momento se alcanza una meseta que se mantiene hasta el final del mismo. Además, observamos que no se produce una liberación del 100 % del principio activo ya que el porcentaje de fármaco cedido al finalizar el ensayo es 55.95 ± 3.68 %.

Por tanto, se produce la mayor parte de la difusión del fármaco durante las cuatro primeras horas lo que es muy común en diferentes tipos de vectores poliméricos (Castán y col., 2014) y está, posiblemente, originado por la relajación de las cadenas poliméricas que se hinchan en presencia de humedad facilitando la difusión del fármaco a través de las mismas.

IV.5.3. CINÉTICAS DE CESIÓN

Con la finalidad de elegir el modelo cinético que con mayor fiabilidad sea capaz de explicar la cinética de cesión del fármaco a partir de las formas de dosificación propuestas, se realizaron ajustes de acuerdo con diferentes funciones matemáticas. Estos ajustes se han procesado en el programa informático Excel 2010, considerando como principio discriminatorio de la función de ajuste el criterio de información de Akaike (AIC) (Doménech y col., 1998):

$$AIC = n \cdot \ln SSQ + 2p$$

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.

En base a este criterio, se ha tratado de determinar la cinética seguida por el proceso de cesión en cada caso, para lo que se han ajustado los datos experimentales a modelos matemáticos que intentan describir el curso evolutivo del proceso de cesión y en qué medida se debe a la difusión del fármaco a través de la matriz polimérica o a la disolución de la misma. 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:** $Q_t = k_c \sqrt{(t-t_0)}$

- **Función de raíz cúbica:** $Q = Q_\infty - [Q_\infty^{1/3} - k_c (t - t_0)]^3$

Para la interpretación del AIC de cada uno de los ajustes de las cinéticas estudiadas (Tabla 21), 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 obtenidos, podemos observar que todos los sistemas transdérmicos estudiados siguen una cinética de raíz cuadrada, probablemente debido al modo en el que el fármaco se encuentra disperso en los sistemas matriciales ya que es habitual estos comportamientos en este tipo de sistemas transportadores. La liberación del principio activo es una función de la raíz cuadrada del tiempo y entre los factores que influyen se incluyen la solubilidad del fármaco, la relación fármaco-excipiente, la

porosidad, tortuosidad y superficie de la matriz. Este tipo de matrices es de gran utilidad ya que las influencias de las condiciones del medio son mínimas o nulas (Costa y col., 2004).

FÓRMULA	ORDEN 1		RAIZ 2		RAIZ 3		ORDEN 0	
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE
	58,06	3,97	46,52	3,05	54,32	4,02	58,24	7,04

Tabla 21: Valores del AIC obtenidos del estudio estadístico de los residuales del perfil de cantidades acumuladas en el tiempo para el sistema transdérmico estudiado.

IV.6. ESTUDIO DE PERMEACIÓN

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. El mejor modelo *in vitro* para la predicción de la permeación de fármacos es el uso de piel humana en la celda Franz. Sin embargo, el uso de piel animal es aceptable para sustituir la piel humana, ya que está sujeta a consideraciones éticas nacionales e internacionales y no es siempre accesible (OCDE, 2004). Se utiliza el cerdo como modelo de experimentación 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 (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, exenta de dermis, de 500 μm de grosor establecido por el aparato, idónea para los estudios de permeación *in vitro* en este tipo de células de difusión. Esto justifica que los experimentos de permeación y acumulación en la piel se llevaran 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 (Smhmock y col., 2001; Ostacolo y col., 2004).

El procedimiento seguido para la realización del ensayo es el mismo que en los estudios de cesión, por tanto, ya han sido descritos previamente. En la figura 45, se

observa la cantidad permeada por cm^2 de piel de principio activo desde la formulación transdérmica propuesta en comparación con una solución de clorhidrato de metadona de 50 mg/ml de concentración. Podemos observar que tanto el parche como la solución de fármaco presentan una baja permeación, de modo que transcurridas 24 horas la cantidad permeada por cm^2 de piel es de $0.04 \pm 0.06 \text{ mg/cm}^2$, lo que supone un porcentaje permeado menor al 5%.

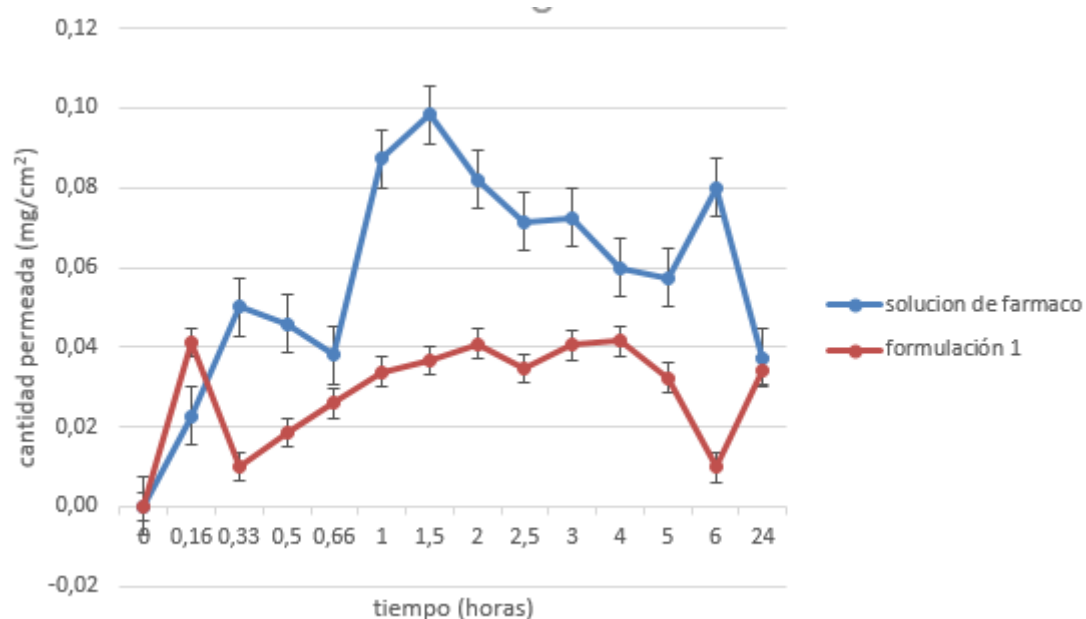


Figura 45: Cantidad permeada de clorhidrato de metadona (mg/cm^2) desde los parches transdérmicos en función del tiempo (horas).

Dado que los resultados obtenidos en el ensayo de permeación son desfavorables, pasamos a analizar una batería de promotores con la intención de aumentar el paso de fármaco a través de la piel.

Estudio de distintos promotores en la permeación de metadona

Comenzamos por una búsqueda bibliográfica de los potenciadores de la permeación disponibles y. Elegimos tres promotores para nuestro trabajo, los cuales son: azone, DMSO y etanol.

Seguimos en los cuatro casos el mismo modo de trabajo, para ello realizamos una solución madre de fármaco a una concentración de 50 mg/100 ml de la cual tendremos replicados y a esta misma solución madre le añadiremos un 5% de sendos promotores obteniendo cuatro réplicas en cada caso. Los tiempos y condiciones de ensayo serán los mismos que en los descritos anteriormente.

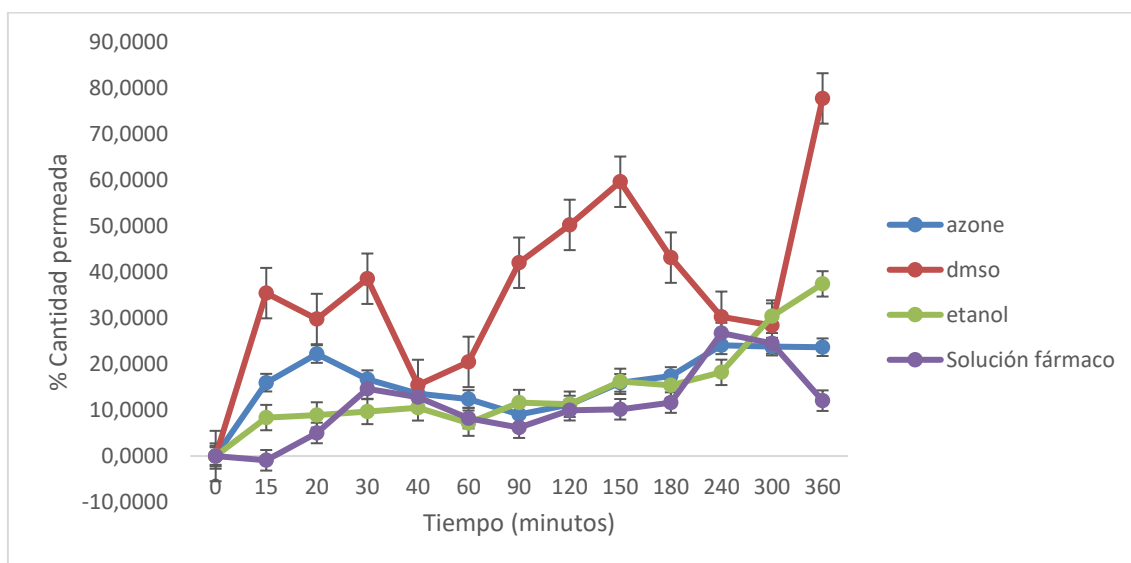


Figura 46. Porcentaje permeado de clorhidrato de metadona desde la solución madre con los distintos promotores de estudio.

Como se puede observar en la Figura 46, el DMSO permite una permeación de casi el 80% de la dosis de fármaco a través de la piel, es el promotor que mejores resultados ha dado, ya que el etanol y el azone no llegan a permear ni el 40% de la dosis.

El DMSO y el etanol son los que logran permear más cantidad de clorhidrato de metadona a tiempo final del ensayo, por ello son los promotores de elección para continuar nuestro estudio.

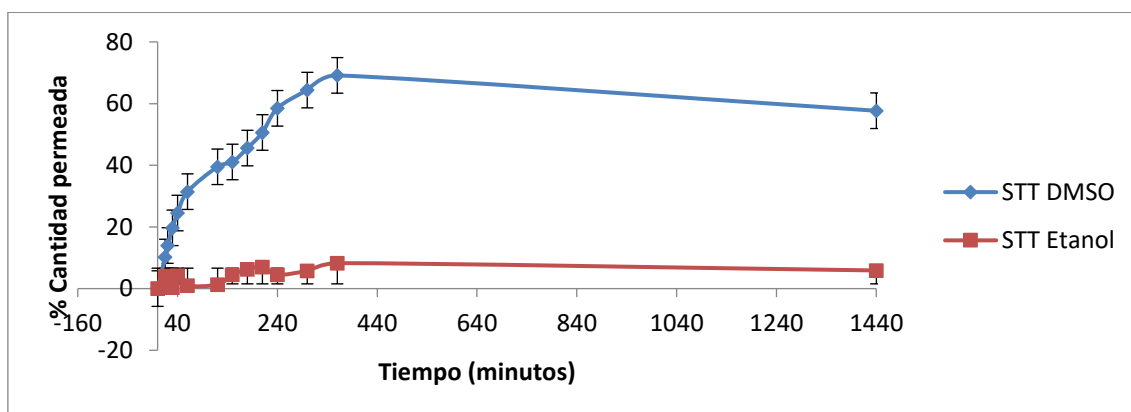


Figura 47. Porcentaje permeado de clorhidrato de metadona desde las diferentes formulaciones transdérmicas estudiadas en función del tiempo (minutos).

De acuerdo con los resultados obtenidos (Figura 47), podemos concluir que la presencia del promotor influye en el perfil de permeación de fármaco si lo comparamos con los datos obtenidos en ausencia de este, siendo sostenido en ambos casos. Los sistemas transdérmicos con etanol como potenciador no dan resultados positivos, debido a que presenta una permeación escasa, un 8% como máximo. En cambio, el DMSO muestra una liberación rápida de fármaco alcanzándose el estado estacionario tras 6 horas de inicio del ensayo y un máximo de permeación del 70% de la dosis de clorhidrato de metadona. Por tanto, el incremento más representativo sobre el porcentaje permeado se da para los parches que contienen DMSO como promotor, corroborando los resultados previamente obtenidos en los ensayos de permeación utilizando solución de clorhidrato de metadona.

IV.7. ESTUDIO DE DISOLUCIÓN DE LOS PARCHES

Estos estudios se realizaron de acuerdo con el procedimiento y dispositivo descritos en la USP y que se muestran en el apartado materiales y métodos experimentales. Para ello, Las láminas de parche de espesor conocido se cortaron en forma circular, se pesaron y se fijaron sobre una placa de acero. La placa de acero se colocó en un volumen de 300 ml de solución receptora (tampón fosfato pH 5,5) 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).

Como se puede observar en las figuras 48 y 49, el sistema terapéutico alcanza la cantidad máxima disuelta de principio activo a las 3 horas de iniciarse el ensayo, 5.14 mg, lo que equivale al $98.2 \pm 0,28$ % de la dosis.

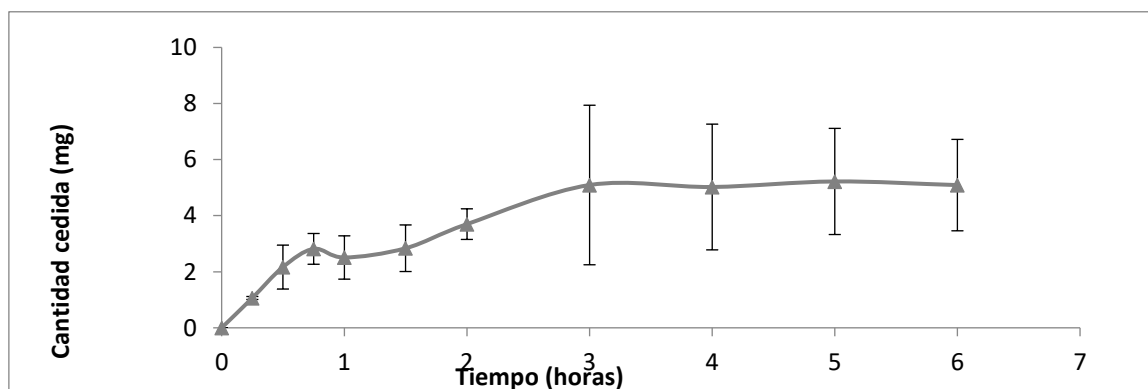


Figura 48. Cantidad de fármaco disuelto durante el ensayo de disolución.

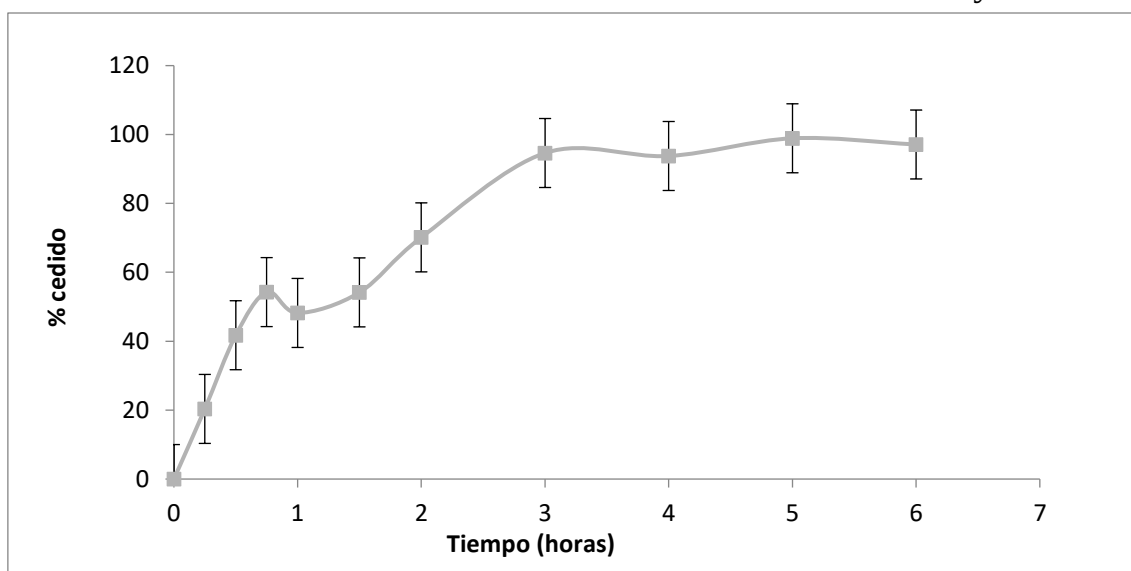


Figura 49. Porcentaje de fármaco disuelto durante el ensayo de disolución.

IV.7.1 CINÉTICAS DE DISOLUCIÓN

A partir de los valores obtenidos en el ensayo de disolución, procedimos a la parametrización de las curvas mediante la determinación de 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 y que se han descrito previamente. Estos ajustes se llevaron a cabo atendiendo, igualmente, al criterio de información de Akaike (AIC), según el cual el menor valor de AIC corresponde a la ecuación cinética que mejor se adapta a los resultados.

La tabla 22 muestra los valores de AIC correspondiente al ajuste cinético realizado de acuerdo con los modelos cinéticos propuestos para el parche diseñado con clorhidrato de metadona. A la vista de estos resultados, podemos concluir que la cinética de disolución de la metadona corresponde a un modelo de orden cero debido a que se disuelve una pequeña cantidad de producto sólido en un gran volumen de disolvente. La velocidad de disolución es constante con el tiempo e independiente de la concentración del soluto. Estos resultados contribuyen, por tanto, a la justificación propuesta en cuanto al modo en el que el fármaco se encuentra disperso en las películas transdérmicas y su posterior liberación (Chiappetta y col., 2006).

FÓRMULA	ORDEN 1		RAIZ 2		RAIZ 3		ORDEN 0	
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE
	38,94	1,88	35,96	0,84	39,71	2,17	29,29	2,22

Tabla 22. Valores de AIC obtenidos del estudio estadístico de los residuales del perfil de cantidades acumuladas de metadona en función del tiempo.

De acuerdo con el modelo Korsmeyer-Peppas, el análisis exacto de los resultados se obtiene cuando se aplica a una fracción equivalente al primer 60 % de la curva acumulativa de liberación de fármaco. Por este motivo, no hemos podido aplicar dicho ajuste a los sistemas transdérmicos, ya que se produce un fenómeno de liberación explosiva de fármaco por encima de este porcentaje a los 15 minutos de iniciarse el ensayo, en concreto 58,5%.

IV. 8 RESULTADOS DEL ESTUDIO DESCRIPTIVO

Finalmente, se explica el estudio descriptivo realizado a pacientes tratados con metadona en la Comunidad Autónoma Andaluza y las conclusiones reveladas por dicho estudio.

IV.8.1 TAMAÑO MUESTRAL

El tamaño muestral es de 1881 pacientes en tratamiento con comprimidos de clorhidrato de metadona que estuvieron dentro del programa de desintoxicación a opiáceos en la Comunidad de Andalucía durante 5 años, desde el 2010 hasta el 2015.

IV.8.2 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS

En la tabla 23, se muestran las características sociodemográficas de los pacientes incluidos en el estudio. La edad se describe con la media y la desviación típica y el sexo con porcentajes. La mayoría de los pacientes fueron hombres y la edad media con la que se encuentran dentro del programa de desintoxicación a opiáceos es de 47 ± 2 años.

La provincia andaluza con más pacientes es Sevilla con casi la mitad de estos, seguida de Cádiz.

Variable	Frecuencia
Sexo	80.33% Hombres
Edad	47 $\pm$ 2.12
Provincia	Sevilla

Tabla 23. Características sociodemográficas de los pacientes.

IV.8.3 VARIABLES RELACIONADAS CON LA FRECUENCIA DE CONSUMO DE DROGAS DE ABUSO

En la tabla siguiente se describen las variables relacionadas con el consumo de drogas (tabla 24). Casi la mitad de nuestros pacientes (43.81%) se iniciaron en el consumo ilícito de drogas antes de tener la mayoría de edad. El alcohol es la principal droga consumida en un 38.8% de los pacientes, seguida de la heroína más coca base en un 27.67%, en la figura 50 aparece una descripción de las más frecuentadas por los pacientes. Si agrupamos las drogas consumidas en grupos terapéuticos, obtenemos que el más usado es el de los opiáceos con un 40.62%, ya que a este grupo pertenecen la heroína, metadona, buprenorfina, fentanilo, codeína, heroína más coca base y heroína con clorhidrato de cocaína (speedball). Los diferentes grupos terapéuticos y su frecuencia de uso se describen en la figura 51. La principal vía de administración de estas drogas es la oral en un 54.01%, a la que le sigue la vía pulmonar o fumada (40.01%) y otras vías (5.98%) en la que se incluye la parenteral, intranasal o esnifada. La frecuencia de consumo de la droga principal es de todos los días en un 79.08% de los pacientes, el resto sólo la consume algunos días a la semana, se puede ver de forma detallada en la figura 52. De estos pacientes hay que destacar que el 21, 58% de los pacientes sólo consume la droga principal, los demás pacientes usan más de una droga de abuso, llega a un 38.60% la utilización de dos sustancias y el 39.82% toman 3 o más sustancias. Estas sustancias suelen ser, en mayor medida, alcohol, tabaco, cannabis, alprazolam y metadona. En la figura 53, observamos el grado de uso de cada una de estas sustancias. Por último, la situación actual de los pacientes dentro del programa de deshabituación es que el 89.63% se encuentran consumiendo la droga principal.

Variable	Frecuencia
Edad de inicio	43.81% < 18 años
Droga principal consumida	Alcohol (38.08%)
Grupo terapéutico	Opiáceos (40.62%)
Vía de administración	Oral (54.01%)
Frecuencia de consumo	Todos los días (79.08%)
Nº sustancias consumidas	1 sustancia 21.58% 2 sustancias 38.60% >3 sustancias 39.82%
Consumo de otras sustancias	Tabaco, alcohol, cannabis, alprazolam y metadona
Situación actual	Consumiendo droga principal el 89.63%

Tabla 24. Datos sobre las variables relacionadas con la frecuencia de consumo de drogas de abuso.

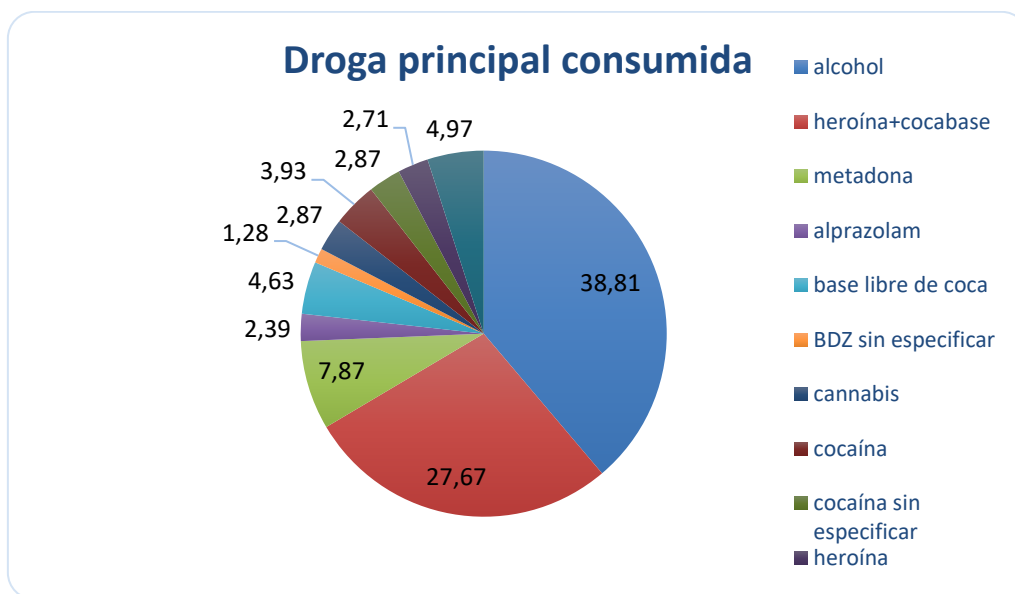


Figura 50. Porcentajes de las drogas principales consumidas.

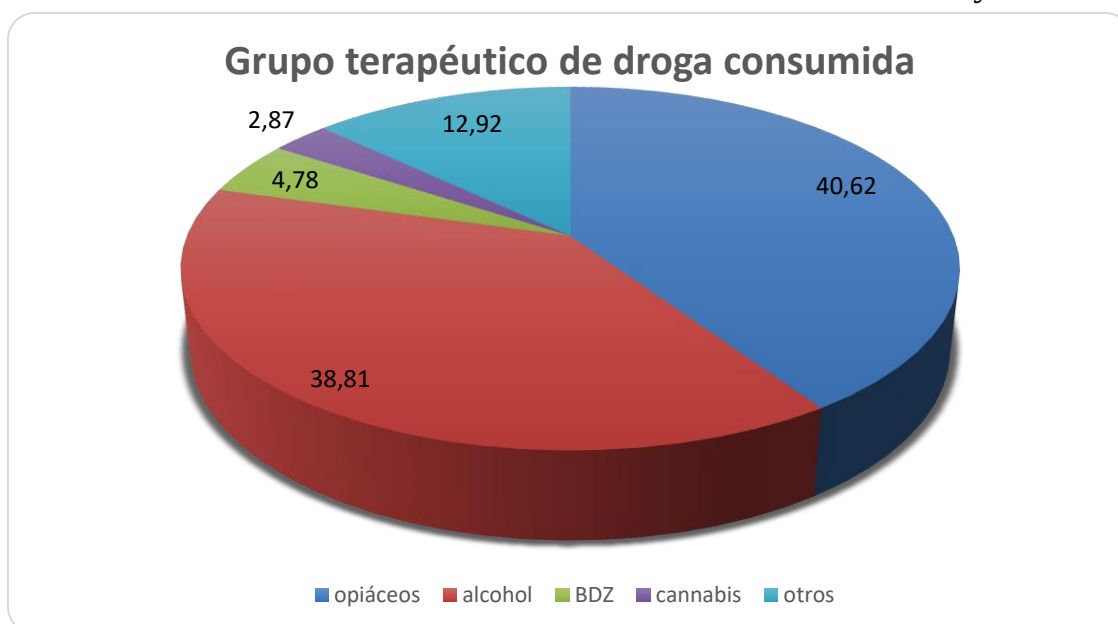


Figura 51. Droga principal consumida por grupo terapéutico al que pertenecen.

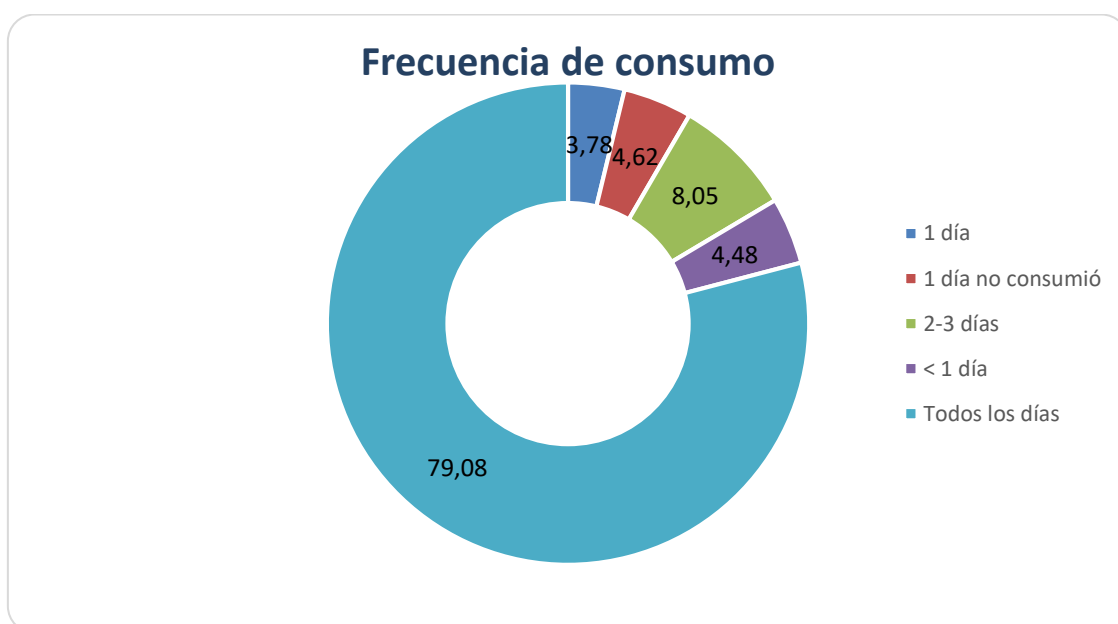


Figura 52. Frecuencia de consumo de la droga principal expresada en días a la semana en que se realizó dicho acto.

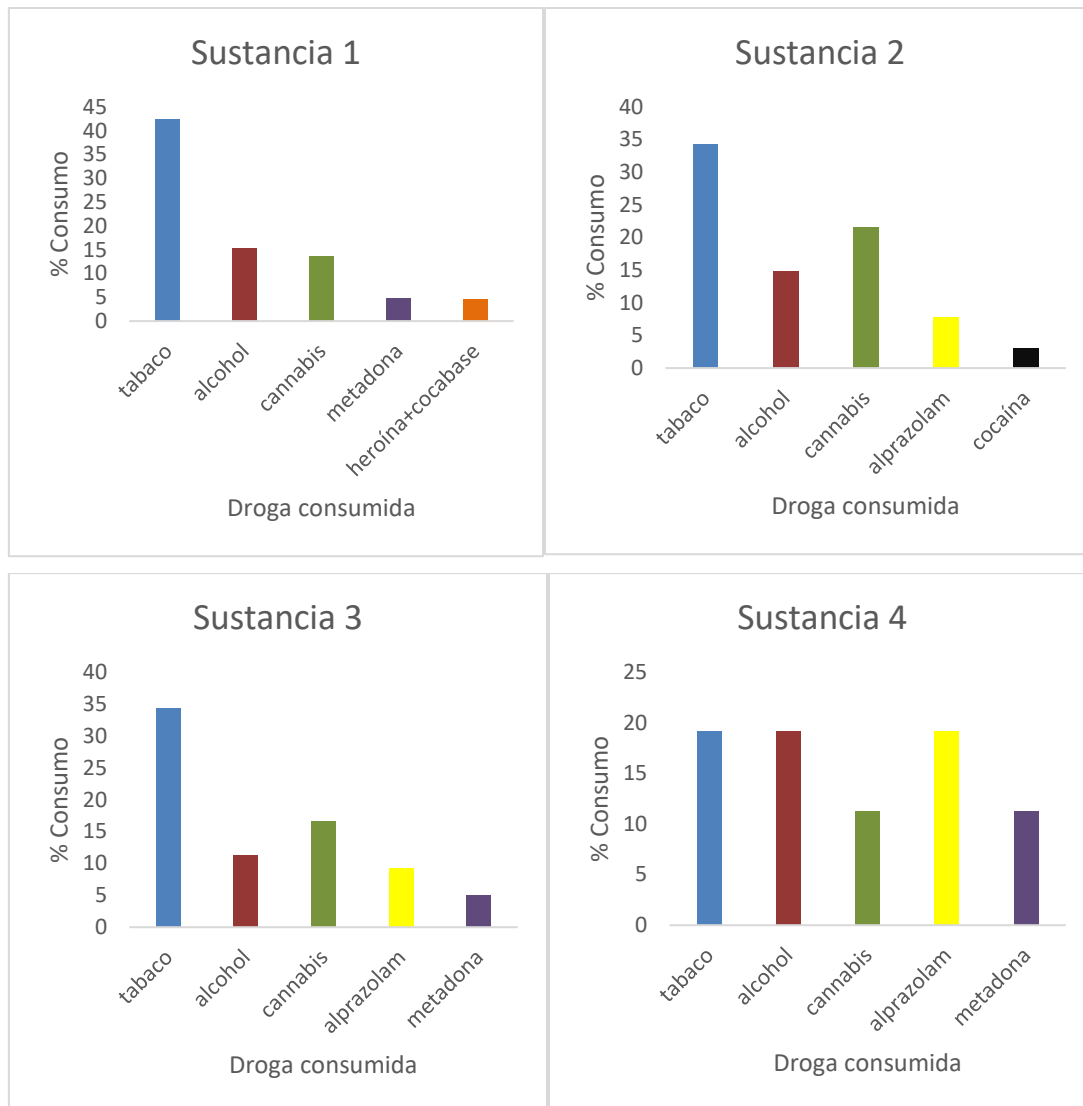


Figura 53. Grado de consumo de las otras sustancias de abuso consumidas a parte de la droga principal.

En esta figura (figura 53) se puede observar que en todos los casos una de las drogas más consumidas es el tabaco, superando un uso de más del 30% en los tres primeros casos y con una gran diferencia respecto a las demás sustancias. Siguiendo con las tres primeras gráficas, vemos que el uso de alcohol y cannabis asciende a más del 10% de los pacientes y que la metadona y el alprazolam queda con un consumo más bajo que las anteriores. Los pacientes que toman 4 sustancias a parte de la droga principal son muy pocos y aquí se observan diferencias en el consumo de estas con respecto a los anteriores casos, ya que su uso está muy igualado, puede ser debido a que estos pacientes ya han elegido estas sustancias como droga de abuso en anteriores casos.

IV.8.4 VARIABLES RELACIONADAS CON LOS PROGRAMAS DE DESHABITUACIÓN

En la tabla 25 se describen los datos correspondientes a las variables relacionadas con la deshabituación a opiáceos. Comenzamos con los ingresos previos a este programa, donde podemos ver que tan sólo el 16.53% de los pacientes han reiterado su entrada a este programa. El programa de mantenimiento con metadona sigue tres pasos que son la introducción, para ver el grado de dependencia; estabilización, que trata de encontrar la dosis adecuada y que no abandone el tratamiento y, finalmente, el mantenimiento, que durará el tiempo necesario. En el 58.65% de los casos no se sigue correctamente este protocolo, lo que puede conllevar la falta de adhesión al tratamiento. Teniendo esto en cuenta y en base a los datos observados (tabla 24), más de la mitad de los pacientes (57.81%) han estado menos de un día en el programa, aunque el resto de los pacientes llevan años dentro de él. La dosis media de metadona que toman dichos pacientes es de 46.74 mg, siendo la dosis más baja es de 2.5 mg y la más alta de 320 mg.

Los programas de buprenorfina también son utilizados para la deshabituación a opiáceos, los pacientes que entran en él son los que se excluyen del programa de mantenimiento con metadona. Los criterios que se llevan a cabo son que los pacientes sean jóvenes y lleven un periodo menor de dos años de adicción. Con esto se consigue evitar que entren en programas a largo plazo, como el de metadona.

Fijándonos en los datos de ingreso de buprenorfina y días de programa de buprenorfina podemos deducir que casi ninguno de nuestros pacientes entra en dicho programa o por el contrario fracasa en su intento de deshabituación.

De los pacientes que están en el programa de mantenimiento con metadona, sólo el 31.26% ingresa en la Comunidad Terapéutica. Dentro de estos vamos a diferenciar varios tipos; los que sólo han ingresado una vez y los que han reincidido. El 68.70% han entrado en la Comunidad Terapéutica una vez, el 20.93% han ingresado dos veces, tres veces han repetido el 6.42% y tan sólo un 3.95% de los pacientes han reiterado su ingreso.

Pasamos a exponer los datos sobre la salida del programa. Como se observa en la adyacente, la mayoría de los pacientes (70.65%), salen del programa por abandono ya que no se le ha dado el alta, el resto han recibido algún tipo de alta. El 10.31% han sido derivados a otros programas con un tratamiento distinto a la metadona. Los pacientes que han obtenido un alta terapéutica son el 8.40%, este tipo de alta marca el final del

Capítulo IV Resultados y discusión

tratamiento, y se da cuando el paciente expresa directamente estar satisfecho y haber cumplido sus expectativas de mejora y el terapeuta está de acuerdo. El 6.38% recibe un alta por cumplimiento parcial de objetivos por lo que han visto mejora en algunos aspectos como son la estructura de la personalidad, área social y laboral, relaciones afectivas, dinámica familiar y/o hábitos higiénicos y alimenticios. En menor grado, se recibe un alta voluntaria (3.46%), ya que el paciente no ha aceptado el tratamiento prescrito.

Variables	Frecuencia
Ingresos previos	Si (16.53%)
Protocolo metadona	No (58.65%)
Días dentro del programa metadona	0 días (57.81%)
Metadona ingreso	Si (42.32%)
Dosis metadona	46.74 mg $\pm$ 33.80
Ingreso buprenorfina	No (98.56%)
Días programa buprenorfina	0 días (98.56%)
Ingresos comunidad terapéutica	Sí (31.26%)
Nº ingresos comunidad terapéutica	0 ingresos (68.70%) 1 ingreso (20.93%) 2 ingresos (6.42%) ≥3 ingresos (3.95%)
Tipo de alta	Sin alta 70.65% Derivada 10.31% Terapéutica 8.40% Por cumplimiento parcial de objetivos (6.38%) Voluntaria (3.46%) Otras (0.8%)

Tabla 25. Resultados obtenidos en las variables relacionadas a los programas de desintoxicación.

IV.8.5 RESULTADOS DEL ANÁLISIS BIVARIANTE

El análisis bivalente proviene de la observación simultánea de dos variables en una muestra de individuos. Se usará para describir dos variables conjuntamente o una variable en función de la otra.

En estudios de relaciones entre variables, una de las dos juega un papel más importante que la otra, esta será la variable dependiente, cuyo comportamiento se intentará describir en función de la otra variable, que llamaremos variable independiente.

A continuación, se presenta el análisis bivalente y los test estadísticos aplicados.

IV.8.5.1 Variable dependiente: n° de ingresos en Comunidad Terapéutica

Se considera que hay significación estadística cuando el p-valor es menor o igual a 0.05 e indicios de significación estadística cuando el p-valor está entre 0.05 y 0.01, en estos casos habría que aumentar el tamaño muestral.

Test de Spearman

Comenzamos con los datos obtenidos tras el análisis de Spearman (Tabla 26), en el que se ha analizado la variable dependiente con las variables situación actual dentro del programa y con la dosis de metadona. Podemos observar que existe una correlación entre el n° de ingresos en la comunidad terapéutica y la situación actual, pero no con la dosis de metadona. Esto quiere decir que la dosis de metadona que toma el paciente es independiente del n° de ingresos, por lo que las personas que toman altas dosis de metadona no son más reincidentes en el ingreso que los que tienen baja dosis. Sin embargo, los que se encuentran consumiendo la droga principal y, además, de manera más frecuente, son más propensos al reingreso en la comunidad terapéutica.

VARIABLES	P VALOR	TEST ESTADÍSTICO REALIZADO
N° INGRESOS CT – SITUACIÓN ACTUAL DP	0.0000	SPEARMAN
N° INGRESOS CT – METADONA DOSIS	0.9566	SPEARMAN

Tabla 26. Análisis estadístico de Spearman, siendo la variable dependiente el n° de ingresos en la comunidad terapéutica.

Test de U Mann-Whitney-Wilcoxon

Es una prueba no paramétrica con la cual se identifican diferencias entre dos poblaciones basadas en el análisis de dos muestras independientes, cuyos datos han sido medidos al menos en una escala de nivel ordinal.

En la tabla 27, se describen los datos obtenidos mediante el ya mencionado test. En el primer caso, contemplamos que hay indicios de significación estadística entre el número de ingresos y si ha estado 1 día o más ingresado en tratamiento con buprenorfina o no lo ha estado. Para aclarar esto nos haría falta una muestra más grande de población. Seguidamente vemos que haya permanecido o no más de 1 día ingresado en tratamiento con metadona es independiente de las veces que ha estado en la comunidad terapéutica. Existe una correlación positiva entre el número de ingreso y los días que ha estado en el programa de tratamiento con metadona, es decir, los pacientes que han estado menos días en el programa con metadona son más reincidentes en ingresos en la comunidad terapéutica.

Por otro lado, el sexo del paciente puede tener significado estadístico relevante ya que hay más hombres que ingresan que mujeres, pero al ser su p-valor mayor a 0.05 necesitaríamos una población mayor para confirmarlo. Los pacientes que iniciaron su consumo antes de tener la mayoría de edad son más susceptibles a reincidir en ingresos en la comunidad terapéutica que los que empezaron el consumo de drogas después de los 18 años ya que hay diferencias significativas como muestra el p-valor.

Por último, vemos que no hay diferencias significativas entre el número de ingresos en la comunidad terapéutica y si ha habido un ingreso previo en el programa de mantenimiento con metadona o no.

VARIABLE (nº ingresos CT)	PVALOR
Días bupre ingresos =0 – Días bupre ingresos >=1	0.0668
Días ingresos =0 – Días ingresos >=1	0.1970
Días programa =0 – Días programa >=1	0.0000
Hombre - mujer	0.0626
Edad <= 18 – edad >18	0.0028
Meta ingreso si – meta ingreso no	0.1904

Tabla 27. Resultados test de U-Mann Whitney-Wilcoxon para datos no paramétricos con más de una variable.

Test de Kruskal-Wallis

Este test se utiliza para comparar variables cuantitativas, en este caso el número de ingresos en la comunidad terapéutica, con variables cualitativas con más de dos categorías. Tras comparar el número de ingresos con el grupo terapéutico al que pertenece la droga de consumo principal obtenemos un p-valor de 0.0001, este resultado indica que hay diferencias estadísticamente significativas.

Al obtener dichos resultados, se hacen comparaciones múltiples para identificar en qué categorías están esas diferencias. Al hacer comparaciones múltiples se utiliza el método de Bonferroni. Este test permite comparar las medias de los niveles de un factor después de haber rechazado la hipótesis nula de igual de medias mediante la técnica ANOVA. Ajusta el nivel de significación en relación al número de pruebas estadísticas realizadas simultáneamente sobre un conjunto de datos.

Ahora el p-valor para ver si son significativas no es 0.05 es $0.05/(n^{\circ} \text{ de comparaciones a realizar})$, en nuestro caso el n° de comparaciones es 10. Por tanto, el p-valor es igual a $0.05/10=0.005$.

En la tabla 28, se compara nuestra variable dependiente con los grupos terapéuticos más frecuentes entre nuestros pacientes. Según los resultados obtenidos, se puede decir que únicamente hay diferencias estadísticamente significativas en dos casos, opiáceos y alcohol, y opiáceos y otros. Esto nos hace ver que el número de ingresos en comunidad terapéutica se ve incrementado cuando las drogas de uso principales son opiáceos con alcohol y opiáceos con otras drogas. El resto no tiene relevancia por lo que el consumo de esas drogas no afecta al n° de ingresos.

VARIABLE (N INGRESOS CT)	P VALOR
OPIACEOS – ALCOHOL	0.0006
OPIACEOS – BDZ	0.5099
OPIACEOS – CANNABIS	0.9863
OPIACEOS – OTROS	0.0000
ALCOHOL – BDZ	0.0249
ALCOHOL – CANNABIS	0.2052
ALCOHOL – OTROS	0.0155
BDZ – CANNABIS	0.6751
BDZ – OTROS	0.0008
CANNABIS – OTROS	0.0225

Tabla 28. Resultados de p-valor tras la comparación de las variables nº de ingresos en comunidad terapéutica y grupo terapéutico al que pertenece la droga de consumo principal por el test de Bonferroni.

Otro de los análisis realizados es el de la variable dependiente con el tipo de alta que ha recibido el paciente. Por el test de Kruskal-Wallis obtenemos un p-valor de 0.001, lo que es un resultado estadísticamente significativo y pasamos a realizar comparaciones múltiples por el método de Bonferroni. En este caso, el número de comparaciones posibles es de 6, por lo que el p-valor en este caso es $0.05/6=0.008$.

La siguiente tabla nos muestra los datos obtenidos en el análisis anteriormente mencionado. Se observan diferencias estadísticamente significativas del número de ingresos en la Comunidad Terapéutica (nº Ingresos CT) entre: Terapéutica y otra, por cumplimiento y otras, voluntaria y otras.

VARIABLES N° INGRESOS CT-TIPO DE ALTA	P VALOR
terapéutica – cumplimiento parcial	0.6656
terapéutica – voluntaria	0.0130
terapéutica – otra	0.0000
parcial – voluntaria	0.0472
cumplimiento parcial – otra	0.0000
voluntaria – otra	0.0000

Tabla 29. Resultados obtenidos tras comparaciones múltiples con el test de Bonferroni, entre n° de ingresos en comunidad terapéutica y el tipo de alta.

IV.8.5.2 Análisis bivariante tipo de alta terapéutica.

En esta parte analizamos variables independientes cualitativas por lo que el test que aplicamos es la chi cuadrado y el exacto de Fisher.

La chi cuadrado es una herramienta de uso general para conocer si existe o no relación entre variables de tipo cualitativo. Sin embargo, su aplicación exige de ciertos requerimientos acerca del tamaño muestral. La prueba es aplicable a los datos de una tabla de contingencia solamente si las frecuencias esperadas son suficientemente grandes. Del mismo modo, cuando los datos exhiben algún grado de dependencia, la chi cuadrado no será el método apropiado por lo que pasaremos a utilizar la prueba exacta de Fisher.

Las comparaciones entre las variables están representadas en tablas de contingencia y dependiendo del p-valor veremos si son o no son estadísticamente significativas.

Tipo de alta – Días buprenorfina

DíasBupref	TipoAltaCicatnew				
ngresocat	Terapéuti	por cumpl	voluntari	otra	Total
0	157	116	63	1,518	1,854
	0.47	6.26	3.40	81.88	100.00
	99.37	96.67	96.92	98.70	98.56
>1	1	4	2	20	27
	3.70	14.81	7.41	74.07	100.00
	0.63	3.33	3.08	1.30	1.44
Total	158	120	65	1,538	1,981
	8.40	6.38	3.46	81.77	100.00
	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

Figura 54. Comparación entre el tipo de alta y los días que ha estado ingresado en el programa de buprenorfina.

La lectura de la tabla que aparece en la figura 54, se debe llevar a cabo del siguiente modo:

1. Filas:
 - a. Del total que no han tenido días de ingreso con buprenorfina hay 8.47% con el tipo de alta terapéutica, 6.26% por cumplimiento terapéutico, 3.40% voluntaria y 81.88% otras.
 - b. Del total que han tenido 1 día o más de ingreso con buprenorfina hay 3.70% con el tipo de alta terapéutica, 14.81% por cumplimiento terapéutico, 7.41% voluntaria y 74.07% otras.
2. Columnas:
 - a. Del total que tienen un alta terapéutica el 99.37% no tiene días de ingreso con buprenorfina y 0.63% tiene un día o más.
 - b. Del total que tiene un alta por cumplimiento terapéutico el 96.67% no tiene días de ingreso con buprenorfina y 3.33% tiene un día o más.
 - c. Del total que tiene un alta voluntaria el 96.92% no tiene días de ingreso con buprenorfina y 3.08% tiene un día o más.
 - d. Del total que tiene otro tipo de alta el 98.70% no tiene días de ingreso con buprenorfina y 1.30% tiene un día o más.

El p-valor de esta tabla de contingencia es de 0.117 por lo que no hay relación estadística significativa entre estas variables.

Tipo de alta – Días en programa de metadona

diasptming		TipoAltaCTcatnew			
resolcast	Terapéuti	por cumpl	voluntari	otra	Total
-----+-----+-----					
0	95	69	27	894	1,085
	8.76	6.36	2.49	82.40	100.00
	60.13	57.50	41.54	58.28	57.81
-----+-----+-----					
>=1	63	51	38	640	792
	7.95	6.44	4.80	80.81	100.00
	39.87	42.50	58.46	41.72	42.19
-----+-----+-----					
Total	158	120	65	1,534	1,877
	8.42	6.39	3.46	81.73	100.00
	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
-----+-----+-----					
Pearson chi2(3) =		7.5465	Pr = 0.056		
Fisher's exact =		0.059			

Figura 55: Datos obtenidos en la comparación de las variables tipo de alta y días de ingreso en el programa de metadona.

En base a los resultados de la figura 55; se puede interpretar que:

Filas:

- Del total que no han tenido días de ingreso con metadona hay 8.76% con el tipo de alta terapéutico, 6.36% por cumplimiento terapéutico, 2.49% voluntaria y 82.40% otras.
- Del total que han tenido 1 día o más de ingreso con metadona hay 7.95% con el tipo de alta terapéutico, 6.44% por cumplimiento terapéutico, 4.80% voluntaria y 80.81% otras.

Columnas:

- Del total que tienen un alta terapéutica el 60.13% no tiene días de ingreso con metadona y 39.87% tiene un día o más.
- Del total que tiene un alta por cumplimiento terapéutico el 57.50% no tiene días de ingreso con metadona y 42.50% tiene un día o más.

- e. Del total que tiene un alta voluntaria el 41.54% no tiene días de ingreso con metadona y 58.46% tiene un día o más.
- f. Del total que tiene otro tipo de alta el 58.28% no tiene días de ingreso con metadona y 41.72% tiene un día o más.

El p-valor es 0.056 por lo puede haber indicios de que la relación entre variables sea significativa, no obstante, para asegurarlo es necesaria una muestra más grande.

Tipo de alta – Ingresos previos

ingresPrev	TipoAltaCTcatnew				Total
	cat	Terapéuti	por cumpl	voluntari	otra
No		120	84	49	1,317
		7.64	5.35	3.12	83.89
		75.95	70.00	75.38	85.63
Si		38	36	16	221
		12.22	11.58	5.14	71.06
		24.05	30.00	24.62	14.37
Total		158	120	65	1,538
		8.40	6.38	3.46	81.77
		100.00	100.00	100.00	100.00

Pearson chi2(3) = 30.5352 Pr = 0.000

Figura 56. Datos obtenidos al analizar las variables tipo de alta e ingresos previos.

1. Filas:

- a. Del total que no han tenido ingresos previos en el programa con metadona hay 7.64% con el tipo de alta terapéutico, 5.35% por cumplimiento terapéutico, 3.12% voluntaria y 83.89% otras.
- b. Del total que han tenido ingresos previos hay 12.22% con el tipo de alta terapéutico, 11.58% por cumplimiento terapéutico, 5.14% voluntaria y 71.06% otras.

2. Columnas:

- a. Del total que tienen un alta terapéutica el 75.95% no tiene ingresos previos en el programa con metadona y 24.05% si han tenido ingresos previos.

- b. Del total que tienen un alta por cumplimiento terapéutico el 70.00% no tiene ingresos previos en el programa con metadona y 30.00% si han tenido ingresos previos
- c. Del total que tienen un alta voluntaria el 75.38% no tiene ingresos previos en el programa con metadona y 24.62% si han tenido ingresos previos.
- d. Del total que tienen otro tipo de alta el 85.63% no tiene ingresos previos en el programa con metadona y 14.37% si han tenido ingresos previos

El p-valor es 0.000 por lo que existe una relación estadísticamente significativa entre variables.

Tipo de alta - sexo

sexo	TipoAltaCTcatnew				Total
	Terapéuti	por cumpl	voluntari	otra	
hombre	126	105	57	1,223	1,511
	8.34	6.95	3.77	80.94	100.00
	79.75	87.50	87.69	79.52	80.33
mujer	32	15	8	315	370
	8.65	4.05	2.16	85.14	100.00
	20.25	12.50	12.31	20.48	19.67
Total	158	120	65	1,538	1,881
	8.40	6.38	3.46	81.77	100.00
	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

Figura 57. Resultados del análisis entre tipo de alta y sexo.

1. Filas:

- a. Del total que son hombres hay 8.34% con el tipo de alta terapéutico, 6.95% por cumplimiento terapéutico, 3.77% voluntaria y 80.94% otras.
- b. Del total que son mujeres hay 8.65% con el tipo de alta terapéutico, 4.05% por cumplimiento terapéutico, 2.16% voluntaria y 85.14% otras.

2. Columnas:

- Del total que tienen un alta terapéutica el 79.75% son hombres y 24.05% son mujeres.
- Del total que tienen un alta por cumplimiento terapéutico el 87.50% pertenecen al género masculino y 12.50% son de género femenino.
- Del total que tienen un alta voluntaria utica el 87.69% son de género masculino y 12.31% pertenecen al género femenino.
- Del total que tienen otro tipo de alta el 79.52% son de género masculino y 20.48% pertenecen al género femenino

El p-valor es 0.076 por lo que hay indicios de que exista una relación estadísticamente significativa entre variables, pero habría que aumentar el tamaño de la muestra.

Tipo de alta – edad

edadcat	TipoAltaCfcatnew				Total
	Terapéuti	por cumpl	voluntari	otra	
<=18	73	59	30	662	824
	8.86	7.16	3.64	80.34	100.00
	46.20	49.17	46.15	43.04	43.81
>18	85	61	35	876	1,057
	8.04	5.77	3.31	82.88	100.00
	53.80	50.83	53.85	56.96	56.19
Total	158	120	65	1,538	1,881
	8.40	6.38	3.46	81.77	100.00
	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

Figura 58. Datos obtenidos entre tipo de alta y edad.

1. Filas:

- Del total que tienen una edad menor o igual a 18 años hay 8.86% con el tipo de alta terapéutico, 7.16 % por cumplimiento terapéutico, 3.64 % voluntaria y 80.34 % otras.
- Del total que son mayores de 18 años hay 8.04 % con el tipo de alta terapéutico, 5.77 % por cumplimiento terapéutico, 3.31 % voluntaria y 82.88 % otras.

2. Columnas:

- Del total que tienen un alta terapéutica el 46.20 % que tienen una edad menor o igual a 18 años y 53.80 % son mujeres.
- Del total que tienen un alta por cumplimiento terapéutico el 49.17 % que tienen una edad menor o igual a 18 años y 50.83 % son mujeres.
- Del total que tienen un alta voluntaria utica el 46.15% que tienen una edad menor o igual a 18 años y 53.83 % son mujeres.
- Del total que tienen otro tipo de alta el 43.04% no que tienen una edad menor o igual a 18 años y 56.96% son mujeres.

El p-valor es 0.510 por lo que no hay diferencias significativas.

Tipo de alta – ingresos en programa de metadona

MetaIngres	TipoAltaCTcatnew				Total
	o	Terapéuti	por cumpl	voluntari	otra
no		95	69	27	894
		8.76	6.36	2.49	82.40
		60.13	57.50	41.54	58.13
si		63	51	38	644
		7.91	6.41	4.77	80.90
		39.87	42.50	58.46	41.87
Total		158	120	65	1,538
		8.40	6.38	3.46	81.77
		100.00	100.00	100.00	100.00

Figura 59. Resultados obtenidos al analizar las variable tipo de alta e ingresos en el programa de metadona.

1. Filas:

- Del total que han ingresado en el programa de metadona nos encontramos 8.76% con el tipo de alta terapéutico, 6.36 % por cumplimiento terapéutico, 2.49% voluntaria y 82.40% otras.

- b. Del total que han ingresado en el programa de metadona existen un 7.91% con el tipo de alta terapéutico, 6.41% por cumplimiento terapéutico, 4.77% voluntaria y 80.90% otras.

2. Columnas:

- a. Del total que tienen un alta terapéutica el 60.13% no han ingresado en el programa de metadona y 39.87% si lo han hecho.
- b. Del total que tienen un alta por cumplimiento terapéutico el 57.50% no han ingresado en el programa de metadona y 42.50% sí.
- c. Del total que tienen un alta voluntaria utica el 41.54% no han ingresado en el programa de metadona y 58.46% si han ingresado.
- d. Del total que tienen otro tipo de alta el 58.13% no han ingresado en el programa de metadona y 41.87% sí han estado en el programa.

El p-valor es 0.559 por lo que no hay diferencias significativas.

Tipo de alta – grupo terapéutico

En este análisis no se aplica test estadístico ya que hay muchas categorías.

GrupoTerapéutico	TipoAlta				Total
	Terapéutico	Por Cumpl	voluntaria	otra	
opiáceos	44	38	36	646	764
	5.76	4.97	4.71	84.55	100.00
	27.85	31.67	55.38	42.00	40.62
alcohol	64	48	18	600	730
	8.77	6.58	2.47	82.19	100.00
	40.51	40.00	27.69	39.01	38.81
benzodiazepinas	1	8	2	79	90
	1.11	8.89	2.22	87.78	100.00
	0.63	6.67	3.08	5.14	4.78
cannabis	6	3	0	45	54
	11.11	5.56	0.00	83.33	100.00
	3.80	2.50	0.00	2.93	2.87
otras	43	23	9	168	243
	17.70	9.47	3.70	69.14	100.00
	27.22	19.17	13.85	10.92	12.92
Total	158	120	65	1,538	1,881
	8.40	6.38	3.46	81.77	100.00
	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

Figura 60. Datos obtenidos entre en tipo de alta y grupo terapéutico al que pertenecen las distintas drogas de abuso.

1. Filas:

- a. Del total que han consumido opiáceos como droga principal nos encontramos 5.76% con el tipo de alta terapéutico, 4.97% por cumplimiento terapéutico, 4.71% voluntaria y 84.55% otras.
- b. Del total que han consumido alcohol existen un 8.77% con el tipo de alta terapéutico, 6.58% por cumplimiento terapéutico, 2.47% voluntaria y 82.19% otras.
- c. Del total que han consumido benzodiacepinas hay un 1.11% con el tipo de alta terapéutico, 8.89% por cumplimiento terapéutico, 2.22% voluntaria y 87.78% otras.
- d. Del total que han consumido cannabis hay un 11.11% con el tipo de alta terapéutica, 5.56% por cumplimiento terapéutico, 0.00% voluntaria y 83.33% otras.
- e. Del total que han consumido otras drogas distintas a las anteriormente mencionadas el 17.70% ha tenido un alta terapéutica, 9.47% por cumplimiento terapéutico, 3.70% voluntaria y 69.14% otras.

2. Columnas:

- a. Del total que tienen un alta terapéutica el 27.85% ha consumido opiáceos, 40.51% alcohol, 0.63% benzodiacepinas, 3.80% cannabis y 27.22% otras drogas.
- b. Del total que tienen un alta por cumplimiento terapéutico el 31.67% ha consumido opiáceos, 40.00% alcohol, 6.67% benzodiacepinas, 2.50% cannabis y el 19.17% otras drogas.
- c. Del total que tienen un alta voluntaria el 55.38% ha consumido opiáceos, el 27.69% alcohol, el 3.08% benzodiacepinas, el 0.00% cannabis y 13.85% otras drogas.
- d. Del total que tienen otro tipo de alta el 42.00% han consumido opiáceos, el 39.01% alcohol, 5.14% benzodiacepinas, 2.93% cannabis y 10.92% otras drogas.

Tipo de alta- situación actual dentro del programa

SitActualD		TipoAltaCTcatnew			
P		Terapéuti	por cumpl	voluntari	otra Total
1		146	112	61	1,367
		8.66	6.64	3.62	81.08
		92.41	93.33	93.85	88.88
2		12	8	4	163
		6.42	4.28	2.14	87.17
		7.59	6.67	6.15	10.60
3		0	0	0	8
		0.00	0.00	0.00	100.00
		0.00	0.00	0.00	0.52
Total		158	120	65	1,538
		8.40	6.38	3.46	81.77
		100.00	100.00	100.00	100.00

Figura 61. Resultados entre las variables tipo de alta y situación actual dentro del programa.

En esta tabla aparecen a la izquierda los números 1, 2 y 3, que se refieren a la situación actual dentro del programa. El 1 es para los que están consumiendo la droga principal, el 2 para los abstinentes de la droga principal y el 3 para otras situaciones sin especificar.

1. Filas:

- Del total que se encuentran consumiendo la droga principal nos encontramos 8.66% con el tipo de alta terapéutico, 6.64% por cumplimiento terapéutico, 3.62% voluntaria y 81.08% otras.
- Del total que se mantienen abstinentes de la droga principal existen un 6.42% con el tipo de alta terapéutico, 4.28% por cumplimiento terapéutico, 2.14% voluntaria y 87.17% otras.
- Del total de los pacientes que tienen una situación sin especificar el 100% recibe otro tipo de alta.

2. Columnas:

- a. Del total que tienen un alta terapéutica el 92.41% se encuentran consumiendo la droga principal y el 7.59% abstinentes.
- b. Del total que tienen un alta por cumplimiento terapéutico el 93.33% están consumiendo la droga principal y el 6.67% abstinentes.
- c. Del total que tienen un alta voluntaria el 93.85% siguen consumiendo la droga principal y el 6.15% abstinentes.
- d. Del total que tienen otro tipo de alta el 88.88% se encuentran consumiendo la droga principal, el 10.60% abstinentes y el 0.52% en situación sin especificar.

A modo resumen, podemos destacar ciertos datos de este análisis descriptivo. La mayoría de los pacientes dentro del programa son hombres de mediana edad. Además, la mayor parte de ellos se encuentra tomando una droga de abuso a diario, siendo la más destacada el alcohol. El sexo es independiente del número de ingresos que hayan tenido en la comunidad terapéutica, pero los pacientes que consumen alcohol u opiáceos tienen mayor reincidencia. La mayoría solo ha tenido un ingreso en el programa de mantenimiento con metadona donde la dosis media de metadona es de 45 mg.

Capítulo V

Conclusiones

CAPÍTULO V. CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en el desarrollo de la presente Tesis Doctoral, nos permiten establecer las conclusiones que se detallan a continuación.

1. El método analítico utilizado para la valoración del clorhidrato de metadona es lineal, preciso y exacto en el rango de concentraciones comprendido entre 0.005 g/l a 0.03 g/l.
2. El tamaño de partícula de todos los componentes de la fórmula empleada en la elaboración de los comprimidos debe ser el mismo, en particular en aquellos de menor dosis, para que se cumpla el ensayo de uniformidad de contenido, además de utilizar el método de diluciones seriadas para la mezcla.
3. Los métodos de elaboración, así como las formulaciones seleccionadas han sido idóneos para la obtención de comprimidos de adecuadas características tecnológicas, tal como corroboran los datos obtenidos en cada uno de los ensayos realizados.
4. Los estudios llevados a cabo en el diseño del STT nos han mostrado la incompatibilidad entre metadona y glicerol, ya que el clorhidrato de metadona es insoluble en glicerina y no era posible la formación de película. Por ello, es necesaria la asociación de otros agentes filmógenos tales como propilenglicol y sorbitol ya que ambos dan lugar a una película homogénea.
5. No ha sido posible la formación del sistema transdérmico por el método de laminación, por lo que hemos recurrido a hacerlo mediante el vertido en molde y posterior desecación, con una lámina de refuerzo en la base que le da consistencia al sistema.
6. Tanto las formulaciones como los métodos de elaboración propuestos han permitido obtener sistemas matriciales inertes y compatibles con el clorhidrato de metadona. 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.
7. 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.

8. Tras los estudios de cesión y de permeación, podemos afirmar que para que el fármaco pase desde el sistema transdérmico hasta su lugar de acción a través de la piel, es necesario la incorporación de promotores de la permeación. En este caso, ha dado buenos resultados dimeltisulfóxido (DMSO).
9. Sobre las características demográficas destacamos que el 80.33% de los pacientes tratados son hombres, y la edad media son 47 años. La mayoría de estos pertenecen a la provincia de Sevilla.
10. El estudio de las variables relacionadas con la frecuencia de consumo de drogas de abuso revela que el 43.81% de los pacientes se iniciaron en el consumo antes de cumplir los 18 años. El 90% de los pacientes siguen consumiendo drogas de forma ilícita y la droga principal que consumen es el alcohol, este interacciona con la metadona que consumido de forma crónica induce síndrome de abstinencia. Si agrupamos las distintas drogas de abuso en grupo terapéuticos podemos decir que el más consumido son los opiáceos y la vía preferente de administración es la oral. Casi el 80% de los pacientes consume drogas todos los días y de ellos el 40% consume 3 o más sustancias, entre ellas se encuentran el tabaco, alcohol, cannabis, benzodiacepinas y metadona.
11. El análisis de las variables relacionadas con los programas de deshabituación desvela que el tratamiento con metadona es más efectivo que el de buprenorfina y este se deja sólo a pacientes con poco tiempo con adicción y que no hayan estado anteriormente en tratamiento con metadona. Casi la mitad de los pacientes llevan años con el programa de metadona, aunque si no se sigue bien el programa hay problemas de adhesión al tratamiento y la mayoría de estos abandonan el programa sin obtener algún tipo de alta terapéutica.
12. Como datos significativos en el análisis bivalente tenemos que hay más recaídas en el programa cuando el paciente se encuentra consumiendo otras drogas de manera ilícita y ha empezado el consumo de drogas antes de los 18 años, pero es independiente del sexo del paciente. Además, el consumo de alcohol hace que haya más ingresos que con otras drogas ya que este aumenta el síndrome de abstinencia.

En definitiva y como conclusión final, podemos decir que el programa de mantenimiento con metadona ayuda a las personas con problemas de adicción a

la heroína, pero aún hay que mejorar la asistencia primaria para que disminuya el número de recaídas en el consumo de sustancias ilícitas. El hecho de disponer de nuevas formas farmacéuticas, como los sistemas transdérmicos diseñados en la presente Tesis Doctoral, que faciliten el cumplimiento terapéutico puede contribuir positivamente a que esto sea posible.

Capítulo VI

Bibliografía

CAPÍTULO VI. BIBLIOGRAFÍA

Albright B., de la Torre L., Skipper B., Prince S., Abbott P., Rayburn W. changes in methadone maintenance therapy during and after pregnancy. *Journal of substance abuse treatment*. 41: 347-353 (2011).

Alvarez Y., Farré M. *Farmacología de los opioides. Adicciones*. Vol 17. (2005).

Am Ende, D.J. Ed. *Chemical Engineering in the Pharmaceutical Industry. R&D Manufacturing*. Wiley and Sons Inc. Publication. New Jersey, (2011).

Andresen T, Staahl C, Drewes AM. Effect of transdermal opioids in experimentally induced superficial, deep and hyperalgesic pain. *British Journal of Pharmacology*. (2011).

Ansel H.C., Popovich N.G. and Allen L.V. *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. 6ª Ed. Williams & Wilkins. London. (2005).

Aulton, M.E. *Farmacia. La Ciencia del Diseño de las Formas Farmacéuticas* (Traducción de la 2ª Ed.). Elsevier. (2004).

Bandeweedi R., Pandiyan S. Formulation and evaluation of floating osmotic tablets of nizatidine. *Journal of Applied Pharmacy*. (2015).

Barrera JE, Rodriguez JA, Perilla JE, Algecira NA. Estudio de la degradación térmica de poli (alcohol vinílico) mediante termogravimetría y termogravimetría diferencial. *Ing Investig*. 27(2): 100-5 (2007).

Barry BW, Johnson P, Lloyd-Jones JG. Transdermal drug delivery fundamentals and techniques. En: *Drug delivery systems*. Chichester: Ellis Horwood Publishers. p. 200-23 (1987).

Barry BW. Action of skin penetration enhancers-The Lipid-Protein-Partitioning Theory. *Inter J Cosmet Sci*. 10(6): 281-93 (1988).

Barry BW. Mode of action of penetration enhancers in human skin. *J Control Release*. 6(1): 85-97 (1987).

Barry BW. Rheology of dermatological vehicles. En: Dermatological formulations percutaneous absorption. New York: Marcel Dekker. p. 351-407 (1987).

Bushra R., Shoaib M., Aslam N., Hashmat D., Rehman M. formulation development and optimization of ibuprofen tablets by direct compression method. Pak J. Pharm. 21:113-120 (2008).

Caraballo I, Álvarez-Fuentes J, Melgoza LM, Millán M, Holgado MA, Rabasco AM, Fernández-Árevalo M. Validation study of the conductometrical analysis. Application to the drug release studies from controlled release systems. J Pharm Biomed Anal. 18(1-2): 281-5 (1998).

Castán H., Ruiz M.A., Clares B., Morales M.E. Desing, development and characterization of buccal bioadhesive films of doxepin form treatment of odontalgia. Drug delivery. p. 1-8. (2014).

Chiappetta D., Gergia E., Legaspi M., Cantarelli G., García Gamboa M., Bregni C. Comprimidos bioadhesivos formulados con excipientes hidrofílicos par auso bucofaríngeo. Acta Farmacéutica Bonaerense. 25(3):360-5 (2006).

Colombo, P., Catellani, P.L., Gazzaniga, A., Menegatti, E., Vidale, E. Principi di Tecnologie Pharmaceutiche. Casa Editrice Ambrosiana. Bologna, (2004).

Costa E., Arancibia A., Aiache J-M. Sistemas matriciales. Acta Farm. Bonaerense. 23(2): 259-65 (2004).

Dash S, Murthy PN, Nath L, Chowdhury P. Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems. Acta Pol Pharm. 67(3): 217-23 (2010).

Doliwa A, Santoyo S, Campanero MA, Ygartua P. Sensitive LC determination of piroxicam alter in vitro transdermal permeation studies. J Pharmaceut Biomed. 26(4): 531-7 (2001).

Doménech J, Martínez J, Plá JM. Biofarmacia y farmacocinética. Vol. II. Biofarmacia. Madrid: Síntesis; p. 349-56. (1998).

Draget K.I. Handbook of hydorcolloids. Cambridge, England: Woodhead Publishing Limited. Bocaratón, FL, USA: CRC Press LLC. Chapter 22: Alginates. P. 379-395 (2000).

Echevarria L., Blanco-Prieto MJ., Campanero MA., Santoyo S., Ygartua P. Development and validation of a liquid chromatographic method for in vitro mupirocin quantification in both skin layers and percutaneous penetration studies. Journal of Chromatography B. 796(2): 233-241 (2003).

Enscore D, Hopfenberg H, Stannett V. Effect of particle size on the mechanism controlling n-hexane sorption in glassy polystyrene microspheres. Polymer. 18: 793-800 (1977).

Fauli, C. Tratado de Farmacia Galénica. Luzán, S.A. de Ediciones. Madrid. (1993).

Fermin A., Tenorio L., Leonardo Valle M., Gustavo Pastelin H. Validación de un método analítico espectrofotométrico para la cuantificación de metabolitos estables de óxido nítrico en fluidos biológicos. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas. 366 (1): 31-41. (2005).

Fernández Miranda J.J, Torrens Melich M. Monografía opiáceos. Adicciones. 17(2): 1-340 (2005).

Finnegan L., Connaughton J., Kron R., Emich J. Neonatal abstinence syndrome: assessment and management. Addict. 2: 141-148 (1975).

Fischer G, Ortner R, Rohrmeister K, Jagsch R, Baewert A, Langer M, et al. Methadone versus buprenorphine in pregnant addicts: a double-blind, double-dummy comparison study. Addiction. (2006).

Florey K. Methadone clorhidrate. Analytical Profiles of Drug Substances: Board. 266-439 (1974).

Flórez J., Armijo J.A., Mediavilla A. farmacología humana. 5th ed.: Elsevier; 535-536 (2008).

Foldovari Marianna. Non-invasive administration of drugs through the skin: challenges in delivery system design. *Pharmaceutical Science & Technology Today*. 3: 417-425 (2000).

Formulario Nacional. Ministerio de Sanidad y Consumo. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2ª Edición, 2015 (edición electrónica).

Franz TJ. Percutaneous absorption. On relevance of in vitro data. *J Invest Dermatol*. 64(3): 190-5 (1975).

Fukuui E., Miyamura N., Vemura K., Kabayashi M. Tablets and evaluation of their fuchen by in vitro in vivo test for colon targeting. *International journal of pharmaceutics*. 204:7-15 (2000).

García V., Heinämäki J., Antikainen O., Bilbao O., iraizoz A., Nieto O., Yliruusi J. Direct compression properties of chitin and chitosan. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 69 (3):964-968 (2008).

García-Fernández M.J., Tabary N., Chai F., Cazaux F., Blanchemain N., Flament M., Martel B. new multifuncional pharmaceutical excipients in tablets formulation bases on citric acid-cyclodextrin polymer. *International journal of pharmaceutics*. 511:913-920 (2016).

Garrido MJ, Trocóniz I.F. Methadone: a review of its pharmacokinetic/pharmacodynamic properties. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*. 61-66 (2000).

Gong KC, Cai HS. En: Wazari G, Huggins RA, Shriver DF (eds.). Solid state ionics. *Materials Research Society Symposium Proceeding*, Pittsburgh. 135: 377 (1989).

Gordon A, Lopatko O, White J. (R)- and (S)-methadone and buprenorphine concentration ratios in maternal and umbilical cord plasma following chronic maintenance dosing in pregnancy. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 895-902 (2010).

Gruber V.A & McCance-Katz E.F. Methadone, Buprenorphine, and Street Drug Interactions with Antiretroviral Medications. *Curr HIV/AIDS Rep*. 7:152–160 (2010).

Guía práctica clínica basada en la evidencia para el manejo de la adicción a opiáceos. II plan Andaluz sobre drogas y adicciones. Consejería para la igualdad y bienestar social. Junta de Andalucía. (2005).

Handbook of Pharmaceutical Excipients. American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Society of Great Britain. Washington y London: The pharmaceutical Press; (2009), Sixth edition.

Haumann J., Geurts J., Van Kuijk S., Kremer B., Joosten E., Van der Beukevan Everdinger M. Methadone is superior to fentanyl in treating neuropathic pain in patients with head and neck cancer. *European Journal of cancer*. 65: 121-129 (2016).

Helgernd T., Olav G., Therese F., Peder O.A., Larsen K. Food stabilizers. Alginates p 50-72 (2010).

Helman, J. Farmacotecnia Teórica y Práctica. Vol. I-VII. Compañía Editorial Continental, S.A. México. 1980-1982.

Hiltunen AJ, Beck O, Hjemdahl P, Liljeberg P, Almstrom U, Brodin K, et al. Rated well-being in relation to plasma concentrations of l- and d-methadone in satisfied and dissatisfied patients on methadone maintenance treatment. *Psychopharmacology (Berl)*. (1999).

Jivraj M.; Martini L.; Thomson C. An overview of the different excipients useful for direct compression of tablets. Vol 3 (2000).

Jones H., Fielder A. Neonatal abstinence syndrome historical perspective, current focus, future directions. *Preventive medicine*. 80: 12-17. (2015).

Jones H., Harrow C., O'Grady K., Crocetti M., Jansson L., Kaltenbach K. Neonatal abstinence scores in opioid-exposed and nonexposed neonates: a blinded comparison. *Journal of opioid management*. 6: 409-413. (2010).

Jung E, Kang YP, Yoon IS, Kim JS, Kwon SW, Chung SJ, Shim CK, Kim DD. Effect of permeation enhancers on transdermal delivery of fluoxetine: In vitro and in vivo evaluation. *Int J Pharm*. 456: 362-9. (2013).

Jung E., Young Lee E., Choi H., Ban S., Choi S., Sun Kim J., Yoon I., Kim D. development of drug-in-adhesive patch formulations for transdermal delivery of

fluoxetine: in vitro and in vivo evaluations. *International Journal of Pharmaceutics*. 487: 49-55 (2015).

Kharasch E, Campbell S, Sheffels Bedynek P. Mechanism of efavirenz influence on methadone pharmacokinetics and pharmacodynamics II: Hepatic and intestinal CYP2B6, CYP3A and transporter activities. *Clinical pharmacology and Therapeutics*. 673-684 (2012).

Kianfar F, Antonijevic MD, Chowdhry BZ, Boateng JS. Formulation development of a carrageenan based delivery system for buccal drug delivery using ibuprofen as a model drug. *Journal of Biomaterials and Nanobiotechnology*. 2: 582-95 (2011).

Kierstan KT, Beeper AE, Mitchell JC, Hadgraft J, Raghavan SL, Davis AF. UV-spectrophotometry study of membrane transport processes with a novel diffusion cell. *Int J Pharm*. 229(1-2): 87-94 (2001).

Klous M., Bronner F., Nuijen B., Van Ree J., Beijnen J. Pharmaceutical Heron for inhalation: therma analysis and re covety experiments after volatilisation. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 39(5): 944-950 (2005).

Korsmeyer RW, Gurny R, Doelker E, Buri P, Peppas NA. Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers. *Int J Pharm*. 15: 25-35 (1983).

Kydonieus AF. Fundamentals of transdermal drug delivery. En: Kydonieus AF, Berner B (eds.). *Transdermal Delivery of Drugs*. Boca Raton: CRC Press. (1987).

Lachman, L. Lieberman, H.A. and Kaning, J.L. *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 3^aed. Lea & Febiger. Philadelphia, (1986).

Lakshmana prabu S., Shirwaikar A.A., Shirwaikar A, Kumar A., Jacob A. Design and Evaluation of Matrix Diffusion Controlled Transdermal Patches of Diltiazem Hydrochloride. *Ars Pharm*; 49: 211-227 (2008).

Lastres García J.L. nuevos sitemas orales de liberación modificada. *Schiromia*. (2012).

Le Hir, A. Farmacia Galénica. 7ª Ed. Masson. París, (1997).

Ley 10/2013, de 24 de julio, por la que se modifica la Ley 29/2006, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios (BOE nº 177, de 25 de julio de 2013).

Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios (BOE nº 178, de 27 de julio de 2006).

Lozano C., Córdoba D., Córdoba M. Manual de tecnología farmacéutica. Elsevier España S.L. (2012).

Mahajan H., Kelkar Y. Pregelatinized hydroxypropyl pea starch as matrix forming material for lyophilized orodispersible tablets of tadalafil. Journal of Drug Delivery Science and Technology. 41:310-316 (2017).

Manfredi P., Gonzalez G., Cheville A., Kornic C., Payne R. Methadone analgesia in cancer pain patients on chronic methadone maintenance therapy. Journal of Pain and Symptom Management. 21:169-174 (2001).

March Cerdá J., Aceijas Henández C., Carrasco Limón F. Evaluación de los tratamientos con metadona en Andalucía. Resultados de estudio piloto. Adicciones. 13:153-188 (2001).

Martínez Pacheco, R. Ed. Tratado de Tecnología Farmacéutica Volumen 1. Sistemas Farmacéuticos. Editorial Síntesis, (2016).

Martínez Pacheco, R. Ed. Tratado de Tecnología Farmacéutica Volumen 2. Operaciones Básicas. Editorial Síntesis, (2016).

Mazzitelli S., Pagano C., Giusepponi D., Nastruzzi C., Perioli L. Hydrogel blends with adjustable properties as patches for transdermal delivery. International Journal of Pharmaceutics. 457: 47-57 (2013).

Mercadante S., Bruera E. Methadone as a first-line opioid in cancer pain management: a systematic review. Journal of Pain and Symptom Management. 55:998-1003 (2018).

Minghetti P, Cilurzo F, Liberti V, Montanari L. Dermal therapeutic systems permeable to water vapour. Int J Pharm. 158(2): 165-72 (1997).

Molinero Leyva MJ., García Gámiz. Formulación magistral. Prácticas de laboratorio. Ediciones Paraninfo, S.A. 1ª Edición p. 48 (2014).

Morales ME. Diseño y puesta a punto de formas farmacéuticas orales líquidas de liberación controlada de morfina [tesis doctoral]. Universidad de Granada. (2003).

Muñoz M. Síntesis y caracterización de geles como vehículos de meloxicam y acetato de vitamina E de aplicación tópica terapéutica y cosmética [tesis doctoral]. Universidad de Granada. (2005).

Murthy SN, Hiremath SR. Preformulation studies of transdermal films of hydroxypropyl methylcellulose and sodium carboxymethyl cellulose. Int J Pharm Excip. 1: 34-. (2002).

Niazi S.K. Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations. Vol. 1-5. CRC Press. Boca Raton, (2001).

Nogueira, L. Correia, A., Morgado, R. y Sousa, J. Tecnología Farmacéutica. Vol. 1,2 y 3. Fundação Calouste Gulbenkian. Lisboa, 2011, 2011 y 2012.

Normas de Correcta Fabricación de medicamentos de uso humano y medicamentos veterinarios. 3ª Ed. Editorial BOE, (2008).

Nyamathi A., Sinha K., Greengold B., Marfisee M., Khalilifard F, Cohen A., Leake B. Effectiveness of Intervention on Improvement of Drug Use among Methadone Maintained Adults J Addict Dis. 30(1): 6–16 (2011).

OECD. Guideline for the testing of chemicals 428. Skin absorption: in vitro method. Organisation for Economic Cooperation and Development. (2004).

Osborne J.L., Sanchez I.C, Paul D.R., Anasyptotic analysis of drug delivery from transdermal patches. Journal of Membrane Science. 442:27-30 (2013).

Osol, A. (Ed.). Remington, Farmacia. 21ª ed. Vol. 1, 2. Ed. Médica Panamericana. Buenos Aires, (2005).

Ostacolo C, Marra F, Laneri S, Sacchi A, Nicoli S, Padula C, Santi P. α -Tocopherol pro-vitamins: synthesis, hydrolysis and accumulation in rabbit ear skin. J Control Release. 99: 403-13 (2004).

Padula C, Colombo G, Nicoli S, Catellani PL, Massimo G, Santi P. Bioadhesive film for the transdermal delivery of lidocaine: in vitro and in vivo behavior. *J Control Release*. 88: 277-85 (2003).

Padula C., Nicoli s., Colombo P., Santi P. Single-layer transdermal film containing lidocaine: Modulation of drug release. *European Journal of Pharmaceutics and biopharmaceutics*. 66 (3): 422-428 (2007).

Palcsó B., Zelkó R. different types, applications and limits of enabling excipientes of pahraceutical dosage forms. *Drugs Discovery today: technologies*. (2018).

Peppas NA, Sahlin JJ. A simple equation for the description of solute release. III. Coupling of diffusion and relaxation. *Int J Pharm*. 57, 169-72. (1989).

Pichayako W., Suksaeree J., Boonme P., Amnucikit T., Taweepreda W., Ritthidej G. Nicotine transdermal patches using polimeric natural vubber as the matrix controlling system: Effect of polymernad plasticiter blends. *Journal of membrane Science*. Vol 411-412. P. 81-89 (2012).

Potts RO, Francoeur ML. The influence of stratum corneum morphology on water permeability. *J Invest Dermatol*. 96(4): 495-. (1991).

Potts RO, Golden GM, Francoeur MI, Mak V, Guy RH. Mechanism and enhancement of solute transport across the stratum corneum. *J Control Release*. 15: 249-60 (1991).

Prabu SL, Shirwaikar AA, Shirwaikar A, Kumar A, Jacob A. Design and evaluation of matrix diffusion controlled transdermal patches of Diltiazem Hydrochloride. *Ars Pham*. 49(3): 221-7 (2008).

Price L. Wobeter B., Delate T., Kurz D., Shanahan R. Methadone form pain and the risk of adverse cardiac outcomes. *Journal of Pain and Dymptom Management*. 48: 333-342 (2014).

Programa de mantenimiento con metadona. Consejería de asuntos sociales. Comisionado para la droga. Junta de Andalucía. (2005).

Quillinan N, Lau E, Williams WT. Recovery from Mu-opioid Receptor Desensitization following Chronic Treatment with Morphine and Methadone. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*. (2011).

Quillinan N., Lau E., Virk M., von Zastrow M., Williams J. Recovery from Mu-opioid Receptor Desensitization following Chronic Treatment with Morphine and Methadone. *J Neurosci*. 31(12): 4434–4443 (2011).

Rahman Z., Zidan A., Korang-Yeboah M., Yang Y., Siddiqui A., Saklaya D., Khan M., Cruz C. Ashraf M. effect of excipients and curing process of the abuse derrent properties of directly compressed tablets. *Interntional journal of pharmaceutics*. 517:310-311 (2017).

Rajan J., Scott-Warren J. the clinical use of methadone in cancer and chronic pain medicine. *BJA education*. 16:102-106 (2016).

Rao PR, Ramakrishna S, Diwan PV. Drug release kinetics from polymeric films containing propranolol hydrochloride for transdermal use. *Pharm Dev Technol*. 5(4): 465-72 (2000).

Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente. (BOE nº 267, de 7 de noviembre de 2007).

Real Decreto 175/2001, de 23 de febrero, por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales (BOE nº 65, de 16 de marzo de 2001).

Real Decreto 686/2013, de 16 de septiembre, por el que se modifica el Real Decreto 1345/2007 por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente. (BOE nº 223, de 17 de septiembre de 2013).

Real Farmacopea Española. 2010; Available at: <https://extranet.boe.es/farmacopea/index.php>, 2013.

Real Farmacopea Española. Ministerio de Sanidad y Consumo. 5ª edición, 2015 (edición electrónica).

Ritger P, Peppas NA. A simple equation for description of solute release. I. Fickian release from non-swellable devices in form of slabs, spheres, cylinders or disc. *J Control Release*. 5: 23-36 (1987).

Rowe, R.C., Sheskey P.J. and Weller P.J. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 4^a Ed. American Pharmaceutical Association. Washington, (2003).

Ruz Franz I, González-Saiz F., Ruíz Ávila F. Drug-dependent patinets in the methadone maintenance programme: evaluation in primaty care of psychosocial and organic seriousness. *Aten primaria*. Vol 21. (1998).

Sakar G., Saha N.R., Roy I., Bhattacharyya A., Bose M., Mishra R., Rana D., Bhattacharjee D., Chattopadhyay D. Taro corms mucilage/HPMC bases transdermal patch: an efficent device for delivery of diltiazem hydrochloride. *International Journal of biological Macromolecules*. 66: 156-165 (2014).

Salazar, R. *Calificación y Validación. Elementos Básicos de la Calidad y Productividad Industrial*. Romagraf S.A. Barcelona, 2007.

Santos L., Correia I., Silva S., Mano J. Biomaterials for drug delivety patches. *European jounal of pharmaceuticals sciences*. 1118: 49-66 (2018).

Santos, B. y Guerrero, M.D. *Administración de Medicamentos. Teoría y Práctica*. Ed. Díaz de Santos, S.A. Madrid, (1994).

Schmock F.P., Meingassner J.G., Billich A. Comparison of human skin or epidermis models with human and animal skin in vitro percutaneus absortion. *International Journal of Pharmaceutics*. 25: 51-56 (2001).

Schwartz R., Kelly S., O'Grady K., Gwin Mitchell S., Peterson J., Schacht Reisinger H., Agar M., Brown B. Attitudes toward buprenorphine and methadone among opioiddependent Individuals *Am J Addict*. 17: 396 (2008).

Sekido K., Tomihara K., Horikawa H., Tachinammi H., Mukarami N., Noguchi M. successful control of opioid-refractory cancer pain with methadone in a patient with advanced oral squamous cell carcinoma: a case report. *Oral science international*. 15:78-80 (2018).

Shiran M, Lennard M, Rostami-Hodjegan A. Contribution of the activities of CYP3A, CYP2D6, CYP1A2 and other potential covariates to the disposition of methadone in patients undergoing methadone maintenance treatment. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 29-37 (2009).

Simon A., Amaro M.I., Healy A.M., Mendes Cabral L., Pereira de Sousa V. Comparative evaluation of rivastigmine permeation from a transdermal system in the Franz cell using synthetic membranes and pig ear skin with in vivo-in vitro correlation. *International Journal of Pharmaceutics*. 512(1): 234-241 (2016).

Smith JC, Irwin WJ. 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 (2000).

Steward R., Nelson D., Adhikari E., Malntire D., Roberts S., Dashe J., Sheffield J. the obstetrical and neonatal impact of maternal opioid detoxification in pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 209:265e1-265e5. (2013).

Suhonen T. Marjukka, Vouwstra Broma A., Urtti ARto. Chemical enhancement of percutaneous absorption relation to stratum corneum structural alterations. *Journal of Controlled Release*. 59 (2): 149-161 (1999).

Suñe JM. Nuevas aportaciones galénicas a las formas de administración. Barcelona: Ferrer Grupo. (2000).

Swarbrick, L. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. 3ª Ed. Vol 1-6. Ed. Informa Healthcare, USA Inc., (2007).

Thakker KD, Chern WH. Development and validation of in vitro release tests for semisolid dosage forms - Case study. *Dissolut Technol*. May: 10-5. (2003).

Treffel P, Panisset F, Faivre B, Agache P. Hydration, transepidermal water loss, pH and skin surface parameters. Correlations and variations between dominant and non-dominant forearms. *Brit J Dermatol*. 130(3): 325-8 (1994).

Trujols J., González-Saiz F., Mnaresa M.J., Alcaraz S., Batlle F., Duran-Sindreu S., Pérez de los Cobos J. Patient perception of methadone dose adequacy in methadone maintenance treatment: the role of perceived participation in dosage decisions. *Patient Education and Counseling*. 100: 981-986 (2017).

USP 29 /NF 24.; (2006).

Vademecum. 2012; Available at: <http://www.vademecum.es/principios-activos-metadona-n07bc02>, (2012).

Vila Jato JL. Comprimidos. Tecnología Farmacéutica volumen II: Formas Farmacéuticas: Síntesis. (2001).

Westerberg V.S., Mc Crady B.S., Owens M., Guerin P. Community-bases methadone maintenance in a large detention center in associated with decreases in inmate recidivism. Journal of substance abuse treatment. 70:1-6 (2016).

Wiles J., Iseman B., Mizuno T., Tabangin M., Ward L., Akinbi H., Vinks A. Pharmacokinetics of oral methadone in the treatment of neonatal abstinence syndrome: A pilot study. The Journal Pediatrics. 167: 1214-1220 (2015).

Williams AC., Barry BW., Penetration enhancers. Advanced Drug Delivery Reviews. Vol 64 p. 128-137 (2012).

Woudes TA, Woodward LJ. Maternal methadone dose during pregnancy and infant clinical outcome. Neurotoxicology and Teratology. 406-413 (2010).

Yanli G., Liang J., Jianping L., Xiao Y., Double-layer weekly sustained release transdermal patch containing gestodene and ethinylestradiol. International Journal of Pharmaceutics. Vol 377 n°1-2 p. 128-134 (2009).

Yener G, Üner M, Gönüllü Ü, Yildirim S, Kiliç P, Aslan SS, Barla A. Design of Meloxicam and Lornoxicam Transdermal Patches: Preparation, Physical Characterization, ex Vivo and in Vivo Studies. Chem Pharm Bull. 58: 1466-73 (2010).

Zhai H, Maibach HI. Occlusion vs. skin barrier function. Skin Res Technol. 8(1): 1-6. (2002).

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 despegas 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 II: Aceptación comité ético



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD



D^a. María Aguilera Barea Vicepresidenta del Comité de Ética de la Investigación de Centro de Granada (CEI-GRANADA)

CERTIFICA

Que este Comité ha analizado la propuesta de la U.G.C. de Farmacia Hospitalaria del Complejo Hospitalario Universitario de Granada (HUVN) para que se realice la Tesis Doctoral titulado: "Evaluación de la calidad de vida en pacientes en un programa de desintoxicación en tratamiento con metadona oral, ECVPPDTMO-VS0" y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del proyecto en relación con los objetivos del estudio.

La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Entendiendo que dicho estudio se ajusta a las normas éticas esenciales y criterios deontológicos que rigen en este centro.

Y que este Comité acepta que se lleve a cabo dicho estudio por D^a.M^a Dolores Muñoz de los Ríos como investigador principal en el mismo y colaboradores.

Lo que firmo en Granada a veintiocho de septiembre de dos mil quince.


Fdo.: María Aguilera Barea

