

## 332. ENSAYOS FARMACOTÉCNICOS PARA SISTEMAS TRANSDÉRMICOS

### 1 **Introducción**

2 La definición y las características de esta  
3 forma farmacéutica se encuentran descritas en  
4 1050. *Formas farmacéuticas*. Los ensayos y las  
5 especificaciones descritas a continuación  
6 pueden dividirse entre aquellos destinados a  
7 garantizar el cumplimiento de los atributos  
8 generales de calidad del producto y aquellos para  
9 asegurar el rendimiento y desempeño. Entre los  
10 atributos de calidad se incluyen: descripción,  
11 identificación, valoración, impurezas,  
12 propiedades fisicoquímicas, uniformidad de  
13 contenido, ensayos microbiológicos y demás  
14 ensayos característicos de esta forma  
15 farmacéutica. Los ensayos para estimar  
16 rendimiento y desempeño evalúan la liberación  
17 del principio activo y otros atributos que puedan  
18 afectarla (ver 530. *Liberación de principios*  
19 *activos*).

### 20 **Descripción**

21 La especificación debe incluir la descripción  
22 del aspecto aceptable del Sistema Transdérmico  
23 incluyendo su forma, coloración y dimensiones  
24 (ejes pertinentes a la forma geométrica y espesor  
25 para cada concentración de la forma  
26 farmacéutica). El examen visual debe permitir  
27 identificar cambios en el color, la migración de  
28 adhesivo, cristalización, exudación, etc, que son  
29 específicos para esta forma farmacéutica.

### 30 **Identificación**

31 Se debe incluir un ensayo que permita  
32 establecer la identidad de cada principio activo  
33 presente en el Sistema Transdérmico y  
34 discriminar entre compuestos relacionados de  
35 estructuras similares que puedan estar presentes.  
36 El ensayo de identificación debe ser específico  
37 para cada principio activo presente. Una técnica  
38 aceptada resulta por ejemplo, la  
39 espectrofotometría infrarroja.

40 La identificación del principio activo,  
41 utilizando únicamente el tiempo de retención  
42 cromatográfico no es específico aunque la  
43 combinación de éste y otro método alternativo  
44 (por ejemplo, espectrofotometría UV,  
45 cromatografía en capa delgada, etc) resultan  
46 aceptables.

### 47 **Contenido de principio activo**

48 Debe emplearse un ensayo específico e  
49 indicativo de estabilidad, para determinar la  
50 potencia (contenido) del principio activo en el  
51 medicamento. De estar justificado el empleo de  
52 un ensayo no específico (por ejemplo, titulación  
53 volumétrica), otros procedimientos analíticos de  
54 apoyo deben ser utilizados para lograr

55 especificidad global. En términos generales, el  
56 contenido de principio activo podrá estar  
57 comprendido entre el 90,0 por ciento y 110,0 por  
58 ciento del valor declarado. Rangos más amplios  
59 deberían ser justificados a menos que sean  
60 descriptos en monografías individuales.

### 61 **Impurezas**

62 Deben ser evaluadas y controladas en el  
63 producto terminado: impurezas provenientes del  
64 proceso de síntesis del principio activo,  
65 impurezas asociadas con el adhesivo (por  
66 ejemplo, monómeros residuales), solventes  
67 residuales, metales pesados y otras impurezas  
68 inorgánicas y orgánicas que pueden estar  
69 presentes en el principio activo y excipientes  
70 utilizados en la fabricación del medicamento.

71 Las impurezas resultantes de la degradación  
72 del principio activo durante el proceso de  
73 fabricación y la vida útil del medicamento  
74 también deben ser evaluadas y controladas.

75 **Uniformidad de contenido** – (ver 740.  
76 *Uniformidad de unidades de dosificación*.)

### 77 **Ensayos de adhesividad**

78 Los Sistemas Transdérmicos cuentan con una  
79 capa adhesiva que asegura el contacto íntimo  
80 con la piel a los efectos de permitir la liberación  
81 de la dosis deseada del principio activo. Los  
82 adhesivos empleados en la formulación de un  
83 Sistema Transdérmico deben permitir la fácil  
84 remoción de la lámina protectora antes de la  
85 aplicación, garantizar que el Sistema  
86 Transdérmico se adhiera adecuadamente a la  
87 piel, permitir que se mantenga adherido durante  
88 el periodo de uso prescrito y que la remoción  
89 del Sistema Transdérmico resulte fácil de  
90 despegar sin dejar un residuo o causar daño a la  
91 piel u otros efectos no deseados. Además, los  
92 adhesivos deben ser capaces de mantener el  
93 rendimiento del Sistema Transdérmico durante  
94 la vida útil del medicamento.

95 Hay distintos tipos de ensayos que permiten  
96 evaluar las propiedades adhesivas de los  
97 Sistemas Transdérmicos, entre ellos: *Test de*  
98 *adhesividad in vitro* y *Facilidad de*  
99 *desprendimiento de la lámina protectora*.

100 Los criterios de aceptación son específicos  
101 para cada producto y definidos de manera tal que  
102 aseguren que la adhesión de cada lote de un  
103 Sistema Transdérmico se encuentre dentro del  
104 rango definido por el diseño del producto y se  
105 mantenga consistente entre lotes. Los criterios de  
106 aceptación están basados en especificaciones de  
107 desarrollo del producto y/o a partir de la

108 evaluación estadística de varios lotes del  
109 producto evaluados durante su vida útil.

110 *Test de adhesividad in vitro -*

111 Este ensayo mide la fuerza requerida para  
112 retirar (despegar) un Sistema Transdérmico  
113 adherido a una superficie inerte (por ejemplo,  
114 acero inoxidable pulido). El Sistema  
115 Transdérmico se adhiere al sustrato de acuerdo a  
116 la técnica especificada para la aplicación, a una  
117 temperatura y por un periodo de tiempo  
118 definidos.

119 Empleando un equipo apropiado que permite  
120 controlar el ángulo de despegue (por ejemplo, 90  
121 o 180°) y la velocidad de desprendimiento (por  
122 ejemplo, 300 mm/min), se procede a forzar el  
123 desprendimiento del Sistema Transdérmico. Se  
124 registra el valor de esta fuerza. Este  
125 procedimiento se repite utilizando un mínimo de  
126 cinco muestras independientes.

127 El producto cumple con la prueba si el valor  
128 promedio de fuerza medida está dentro del rango  
129 de aceptación establecido.

130 *Test de facilidad de desprendimiento de la*  
131 *lámina protectora -*

132 Este ensayo mide la fuerza requerida para  
133 separar la lámina protectora de la capa adhesiva  
134 del Sistema Transdérmico. El ensayo se realiza  
135 sobre una muestra del producto terminado y el  
136 muestreo se lleva a cabo siguiendo la técnica  
137 especificada a una temperatura y por un periodo  
138 de tiempo definidos.

139 Empleando un equipo apropiado (por  
140 ejemplo una máquina de tornillo con celda de  
141 carga) que permite el control del ángulo de  
142 despegue (por ejemplo, 90 o 180°) y a una  
143 velocidad determinada (por ejemplo,  
144 300 mm/min), se procede a desprender la lámina  
145 desprendible del Sistema Transdérmico. Se  
146 registra el valor de esta fuerza. Este  
147 procedimiento se repite usando un mínimo de  
148 cinco muestras independientes.

149 El producto cumple con la prueba si el valor  
150 promedio de fuerza medida está dentro del rango  
151 de aceptación establecido.

152 **Control de pérdidas**

153 Este ensayo es aplicable solamente a los  
154 Sistemas Transdérmicos del tipo reservorio  
155 líquido. Estos deben fabricarse con una  
156 tolerancia cero para la pérdida del líquido del  
157 reservorio debido a que eventuales fugas  
158 conllevan el riesgo de producir un incremento  
159 brusco de la dosis administrada si la piel de un  
160 individuo toma contacto directo con el líquido  
161 que se escapa del reservorio.

162 Se deben implementar controles a lo largo de  
163 todo el proceso de fabricación que permitan  
164 evaluar los Sistemas Transdérmicos y detectar  
165 potenciales fugas o filtraciones.

166 *Controles en proceso -*

167 Durante el proceso de fabricación, debe ser  
168 examinada la existencia de potenciales pérdidas  
169 del Sistema Transdérmico por perforaciones,  
170 cortes y uniones defectuosas ocasionadas por  
171 fallas, tales como burbujas de aire, derrame del  
172 contenido entre las capas o desalineación de la  
173 lámina de soporte de un Sistema Transdérmico.  
174 A menos que se haya implementado tecnología  
175 analítica para procesos automatizados, que  
176 permita identificar estos defectos, se deben  
177 realizar controles en proceso utilizando los  
178 siguientes procedimientos:

179 *Inspección visual -*

180 1. Se debe examinar al azar un número  
181 definido de unidades basado en el tamaño de  
182 lote.

183 2. Cada unidad seleccionada deberá pasar  
184 una inspección visual minuciosa para detectar  
185 fugas.

186 3. El producto falla si en cualquiera de las  
187 unidades examinadas se detecta una fuga.

188 *Integridad del sellado -*

189 El sellado entre los componentes del Sistema  
190 Transdérmico (uniones entre las láminas de las  
191 distintas capas que conforman el reservorio de  
192 líquido y demás capas entre sí) debe ser probado  
193 bajo estrés para asegurar que al aplicar presión  
194 no se produzca la ruptura del sellado, la  
195 separación de las capas y la aparición de fugas.

196 1. Se debe examinar al azar un número  
197 definido de unidades basado en el tamaño de  
198 lote.

199 2. Cada unidad seleccionada deberá pasar  
200 una inspección visual minuciosa para detectar  
201 fugas.

202 3. Cada unidad muestreada se coloca sobre  
203 una superficie dura, plana y se le sobrepone un  
204 peso de 13,6 kg aplicado uniformemente sobre  
205 toda la superficie del sistema durante 2 minutos.  
206 Al retirarlo, la unidad se debe inspeccionar  
207 visualmente a fin de localizar filtraciones.

208 4. El producto falla si el número de unidades  
209 sobre las que se detecta una filtración es mayor  
210 que el límite aceptable establecido por el  
211 fabricante.

212 *Ensayo sobre el producto en su envase*  
213 *primario -*

214 Los Sistemas Transdérmicos del tipo  
215 reservorio líquido pueden tener pérdidas después  
216 de que hayan sido colocados individualmente en  
217 el material de envase primario como resultado de  
218 la operación de envasado en sí o durante la  
219 apertura del embalaje por parte del usuario. Por  
220 lo tanto, sobre los Sistemas Transdérmicos del  
221 tipo reservorio líquido debe hacerse la prueba de  
222 pérdidas después de que hayan sido fabricados y  
223 acondicionados en su envase primario.

224 1. Se debe examinar al azar un número  
225 definido de unidades basado en el tamaño de  
226 lote, después de haber sido colocado en su  
227 envase primario.

228 2. Cada unidad seleccionada debe pasar una  
229 inspección visual minuciosa para detectar fugas.

230 3. Cada unidad muestreada se debe limpiar  
231 de manera uniforme con un hisopo humedecido  
232 en un solvente apropiado. Se deben limpiar  
233 ambas caras de la unidad (la cara  
234 correspondiente a la lámina de soporte y la  
235 correspondiente a la cubierta desprendible), así  
236 como la superficie interior del envase primario.

237 Cada hisopo utilizado se pone en contacto  
238 con un solvente de extracción adecuado y se  
239 debe determinar el contenido de principio activo.

240 4. El producto falla si la cantidad total de  
241 principio activo en las superficies del Sistema  
242 Transdérmico y en el envase primario, superan el  
243 límite aceptable establecido por el fabricante.  
244