ARTICULO ORIGINAL

REVISTA ARGENTINA DE DERMATOLOGÍA
Propiedad de la Asociación Argentina de Dermatología
ISSN 1851-300X | Número de Propiedad Intelectual 20459734

Nuevos sistemas para la administración de activos a la dermis

NEW DRUG ACTIVE DELIVERY SYSTEMS FOR DERMAL CONTROLLED RELEASE

Jul - Sep 2010 | Vol. 91 N°3

Artículo original
Rev. argent. dermatol. 2010; 91 (3):28 – 38.
Publicado en línea 2010, Sep.07 / Published online 2010 Sep. 07
Nuevos sistemas para la administración de activos a la dermis

Autores Contacto

B. Martínez [*], A. Della Torre [*] y M. Nacucchio [*]

*Departamento Innovación Tecnológica. Laboratorios Pharmatrix S.A..

Correspondencia:

innovación@pharmatrix.com.ar

Los autores declaramos no poseer ningún tipo de conflicto de interés

RESUMEN

El presente trabajo tiene por objetivo la actualización de las diferentes tecnologías, aplicadas para la administración selectiva y controlada de moléculas con actividad biológica a la piel. Se explican los distintos mecanismos y racionales aplicables, así como el potencial de estas modernas formas farmacéuticas para su uso en aplicaciones terapéuticas y cosméticas.

PALABRAS CLAVE:

Sistemas de administración dermales; Transdermales; Biodisponibilidad de la piel; Cosméticos.

SUMMARY

The present work review the state of the art technologies, for the administration of drugs and actives to the dermis. Different mechanisms will be discussed as well many examples are included, to summarize the potential of this new pharmaceutical dosage forms for therapeutic, as well cosmetic applications.

KEY WORDS:

Dermal delivery systems; Transdermals; Skin bioavailability; Cosmetics.

ADMINISTRACIÓN SELECTIVA Y CONTROLADA DE SUSTANCIAS FÁRMACOS

Uno de los principales objetivos de la terapéutica moderna, es alcanzar la máxima eficacia con el mínimo de efectos no deseados. Tradicionalmente se buscó la solución de este problema, recurriendo a la síntesis o aislamiento de nuevas y más potentes moléculas bioactivas. Sin embargo, desde hace décadas y mediante la tecnología farmacéutica, un recurso diferente ha ido ganando terreno: lograr cambiar la biodistribución de los fármacos, modificando el índice terapéutico de los mismos. De esta manera es posible desarrollar sistemas, que asegurarán una administración más segura y eficaz de los medicamentos [1].

La posibilidad de lograr el direccionamiento de moléculas biológicamente activas a blancos específicos en el organismo, fue estudiada desde que el Dr Paul Ehrlich, premio Nóbel de Medicina, formulara a principios del siglo veinte el concepto de «bala mágica», lo que dio lugar a la generación de diversos agentes quimioterápicos. Los primeros sistemas transportadores de administración selectiva y controlada de fármacos aparecen en 1950 [2,3].

No obstante ello, recién en las últimas décadas del siglo pasado, la investigación en esta área se incrementó considerablemente, gracias al desarrollo de nuevas tecnologías y a la profundización del conocimiento de la biofarmacia y de los mecanismos fisiológicos, físico-químicos y biológicos involucrados en la administración de medicamentos [4].

Considerando que la mayoría de los fármacos son tóxicos para los tejidos normales y que los mismos deben atravesar barreras anatómicas, químicas y biológicas, para alcanzar el sitio blanco desde su ingreso al organismo, es sencillo comprender el surgimiento del concepto de sistema transportador de fármaco. Estos sistemas, sin modificar la estructura de los principios activos, los vehiculizan mejorando la accesibilidad de la droga al sitio de acción. De esta manera es factible aumentar la actividad con dosis menores, disminuyendo al mismo tiempo la posibilidad de aparición de efectos colaterales indeseables [5].

Mediante el direccionamiento es posible la administración selectiva de drogas, impactando en forma específica en el blanco terapéutico, reduciendo al mínimo la interacción con el resto del organismo. Por otra parte, la liberación controlada permite mantener la concentración óptima y el tiempo necesario para su efectiva actividad, en regímenes posológicos más simples, mejorando la aceptación por parte de pacientes y asegurando el cumplimiento del esquema terapéutico.

Se debe remarcar que, en el tratamiento de una patología con un sistema transportador, es necesario conocer claramente las características anatómicas y fisiopatológicas, que puedan permitir como restringir el direccionamiento, la ubicación vascular o extravascular del blanco, la respuesta del mismo, la cronofarmacología, los potenciales efectos colaterales y la utilidad clínica del sistema terapéutico [4].

SISTEMAS TERAPÉUTICOS

Para el diseño racional de un sistema terapéutico, es necesario conocer en profundidad tanto la enfermedad a tratar como los aspectos biofarmacéuticos, relacionados a la interacción tejido-fármaco.

Para el desarrollo de un sistema «ideal», es indispensable cumplir con los siguientes requerimientos fundamentales:

- Mantener la actividad biológica de la droga.
- Dirigir el fármaco al tejido blanco minimizando la interacción con otros órganos o tejidos.
- Posibilitar el transporte de la cantidad de activo que permita la acción terapéutica.
- Proteger las moléculas con actividad biológica del medio ambiente.
- Liberar el activo de manera controlada y predecible.
- Ser atóxico, biocompatible y no inmunogénico [5,6].

Los sistemas terapéuticos ofrecen ventajas terapéuticas, biofarmacéuticas y también tecnológicas, frente a los tratamientos con formas farmacéuticas convencionales. Ellas son:

- Disminución de la incidencia y severidad de los efectos secundarios mediante la liberación modificada.
- Direccionamiento a sitios específicos.
- Disminución de la irritación en el lugar de absorción.
- Mejora el cumplimiento de los esquemas terapéuticos.
- Posibilidad de enmascaramiento.
- Estabilización de moléculas lábiles.
- Vehiculizar activos en formas más sencillas de administrar.
- Factibilidad de combinar sustancias químicas incompatibles en un mismo producto.

Sistemas terapéuticos para administración a través de piel y mucosas:

la piel debido a su extensa superficie, es el mayor órgano del cuerpo, su estructura puede variar de acuerdo con la zona corporal de que se trate. Entre sus múltiples y vitales funciones podemos mencionar la de barrera, ya que aísla al organismo del medio externo y la de regulación tanto de la temperatura corporal como de la pérdida de agua. Asimismo, una de las funciones principales es la de actuar como barrera de permeabilidad selectiva. El estrato córneo, la capa más externa de la epidermis, es el ejecutor principal de estas funciones y es la primera barrera para la absorción percutánea de sustancias químicas, que si lo atraviesan podrían alcanzar la circulación sistémica.

Teniendo en cuenta estas características, desde la tecnología farmacéutica, se han desarrollado en las últimas décadas distintos productos de acción sistémica, entre los cuales podemos mencionar particularmente los parches transdermales [7,9].

1. Sistemas Terapéuticos Transdermales (STT): mediante los STT es posible la administración sistémica de diversos activos directamente a través de la piel. Los primeros en ser aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) en 1979, fueron los destinados a la prevención y alivio de la cinetosis conteniendo escopolamina. A partir de ahí se desarrollaron diversos STT, incorporando distintos fármacos para el tratamiento de una gran variedad de patologías entre los que, a manera de ejemplo

podemos mencionar: hormonas como el estradiol y la testosterona [8,10], anticonceptivos [11], analgésicos [12], antiinflamatorios no esteroides como el ketoprofeno y el diclofenac [13,14], de nicotina para el tratamiento del abandono del hábito de fumar [15,] clonidina para la hipertensión, nitroglicerina para la angina de pecho [16] y fentanilo para el tratamiento del dolor agudo y crónico.
Estos novedosos sistemas ofrecen interesantes ventajas terapéuticas, entre las más citadas se encuentran:

- Evitar las variables de las condiciones de absorción y metabolismo de la terapia oral.
- Evitar el primer paso hepático.
- Posibilidad de diseñar sistemas con fármacos de estrecho rango terapéutico y corta vida media.
- Disminución de efectos no deseados.
- Tratamiento indoloro.
- Posibilidad de administrar medicamentos, aún cuando no pueda emplearse el tracto gastrointestinal.
- Buena adhesión al esquema terapéutico por parte del paciente [5,8].

Factores de distinta naturaleza influyen en la absorción percutánea y deberán considerarse, tanto en el momento del desarrollo como en la prescripción de los STT. Algunos son inherentes al paciente: integridad de la piel (piel intacta o dañada), enfermedades de la piel, modificación del flujo sanguíneo, región de la piel, edad del paciente, hidratación.
Otros dependerán del sistema como por ejemplo las características fisicoquímicas y concentración del activo, pH, propiedades de los componentes (surfactantes, vehículo, promotores de la absorción) entre otros [8].
Una vez adherido el STT a la piel comienza inmediatamente el proceso de difusión de los activos, hacia el plexo subcapilar atravesando la piel. Mientras se mantenga el gradiente de concentración entre el STT y la piel, la velocidad de liberación será constante y es posible interrumpir el tratamiento inmediatamente, simplemente despegando el dispositivo.
Dentro de los STT podemos mencionar los «soft patch». Su producción es más simple que la de los STT laminados, básicamente son semisólidos, delgados y flexibles, que en muchos casos ofrecen una biodisponibilidad más adecuada, que la alcanzada con medicamentos tópicos convencionales [17.]
La arquitectura de los STT es similar a la de los Sistemas de Administración Dérmicos, que se detallan a continuación.

2. Sistemas de Administración Dérmicos (SAD): en los tratamientos dermatológicos, cosméticos y estéticos, cuando la piel es el blanco donde se desea ejercer un efecto ya sea terapéutico o cosmético, la permeación cutánea debe ser evitada por la probable aparición de efectos sistémicos no deseados. Por el contrario, el objetivo es lograr la administración del activo funcional específicamente en un área limitada, de manera controlada y selectiva [18]. Estos novedosos sistemas pueden ser denominados Sistemas de Administración Dérmicos o Dermal Delivery System.
Estos sistemas al igual que los STT, se colocan directamente sobre la piel, de esta forma se produce

el contacto continuo entre la epidermis y el activo, mientras está adherido el dispositivo. Es posible generar efecto oclusivo, recubriéndolos con una película impermeable. Con los SAD es posible la dosificación más constante, que la que producen las formas farmacéuticas tópicas convencionales como las soluciones, cremas y ungüentos, además mejoran la eficacia y disminuyen los tiempos de tratamiento. Dentro de los SAD comercializados desde hace varios años en nuestro país, se encuentran los sistemas unidosis conteniendo ácido salicílico, disperso en apósitos biadhesivos que se colocan sobre tejido verrugoso.

Es posible encontrar diferentes tipos de STT y SAD, pero básicamente la conformación básica se puede resumir en cuatro tipos básicos:

1. Parches monocapa, donde tanto el activo disperso o disuelto como los excipientes, se incluyen directamente en el adhesivo que entrará en contacto con la piel.
2. Parches multicapa, el activo se incorpora en una o más capas de adhesivo, pero además en la conformación de este tipo de parches se incluye una membrana.
3. Parches reservorio, tienen un compartimiento donde se incorpora un líquido, en el que el activo se encuentra en solución o suspensión, separado del adhesivo por una membrana semipermeable.
4. Parches tipo matriz: se incluye una matriz semisólida que contiene el activo en suspensión o solución y en contacto directo con la cubierta protectora. El adhesivo se coloca como un anillo concéntricamente alrededor de la matriz [19, 20].

Específicamente estos sistemas de administración están conformados por una red tridimensional nanomolecular, en la que se incorporan los activos y desde donde es posible, controlar la velocidad de cesión del activo a la piel.
Los parches están constituidos por tres componentes básicos:

1) Lámina de soporte (backing), es la lámina que queda externamente cuando el parche es aplicado sobre la piel y cuya función principal, es proteger la capa adhesiva del medio externo. Esta lámina fundamentalmente debe ser confortable, flexible y puede ser oclusiva semioclusiva o no oclusiva, de acuerdo con la aplicación deseada. Se emplean distintos tipos de materiales como: polietileno, poliéster, poliuretano, etilen vinil acetato, papel y tejidos no tejidos.
2) Adhesivo sensible o sensitivo a la presión, son aquellos que adhieren con una ligera presión aplicada por los dedos. Dentro de este tipo de adhesivos se encuentran los adhesivos acrílicos, los de siliconas y los de poliisobutilenos. Los principios activos y los excipientes pueden incorporarse en este componente de los parches.
3) Cubierta protectora removible (liner), es la lámina que se retira en el momento del uso y su función principal es la de proteger al producto, en la etapa anterior a ser utilizado. Entre las cubiertas más empleadas podemos citar: papel siliconado, poliéster, poliestireno, polietileno, polipropileno, cloruro de polivinilo entre otros. Estos materiales deben estar recubiertos en al menos una de sus caras, con materiales que permitan el despegado, como la silicona o ciertos polímeros fluorados [18, 20].
En algunos casos además se incluye una membrana limitante, que controla la velocidad de permeación.

3. Parches con Microagujas: más recientemente y fruto de la combinación de los STT con la administración a través de agujas hipodérmicas, surgieron estos novedosos sistemas mixtos. Están conformados básicamente por numerosas y pequeñas microagujas de silicona, titanio o metal que se

proyectan ordenadamente distribuidas, desde una lámina delgada acopladas a un sistema adhesivo [21,22,23].
El activo puede estar directamente embebido en las microagujas o contenido en un reservorio, de esta manera al ser aplicados sobre la piel, ésta es atravesada de manera indolora por numerosos microcanales, que permiten el paso de macromoléculas.
Este tipo de dispositivo puede emplearse especialmente para la administración de péptidos, proteínas y vacunas, ya sea por administración transdermal pasiva o electroestimulada [24, 25].
Las principales ventajas que ofrecen estos parches son: la administración rápida y directa de sustancias de alto peso molecular en forma indolora, posibilitar la administración de proteínas y vacunas sin necesidad de utilizar agujas, ampliar el número de moléculas que pueden administrarse a través de la piel, siendo además mínimamente invasivo y bien tolerado [22, 26].

4. Dispositivos Electro Asistidos: estos sistemas se basan en el electro transporte de drogas a través de la piel, empleando bajos niveles de energía, posibilitando la administración de aquellas sustancias que no pueden administrarse mediante los STT [27,28]. Dentro de las ventajas que ofrecen mencionamos: posibilidad de administrar drogas potentes en pequeñas dosis de forma precisa y controlada, diseño de sistemas para la administración pulsátil o controlada por el paciente o en esquemas terapéuticos variables o dependientes del ritmo circadiano, posibilidad de planificar un esquema terapéutico ya sea variable como constante en el tiempo, tratamiento localizado y la fácil aplicación y remoción sin empleo de agujas y exposición a sangre [29].
Aplicaciones de los Parches Dérmicos: en la actualidad se encuentran disponibles líneas faciales, corporales y mixtas de parches de uso dérmico, tanto en nuestro país como en el mercado internacional.

a) Para el tratamiento antiedad, reducción de arrugas, mejoramiento de elasticidad y tono de la piel, incorporan diversos activos como por ejemplo: argireline, ácido hialurónico, retinol, vitaminas C y E, extracto de té verde y aloe vera y otros.
Este tipo de parches se emplean como preventivos del envejecimiento prematuro, mejorando la hidratación, estimulan el proceso de renovación celular y la síntesis de colágeno, de esta manera es posible disminuir la
profundidad de las arrugas y de las líneas de expresión. Paralelamente el aporte de antioxidantes protegen a la piel, de los radicales libres combatiendo el daño oxidativo.

b) Queratolíticos y exfoliantes para pieles con acné conteniendo por ejemplo: ácido salicílico, aceite de melaleuca, aloe vera y el aporte de extractos naturales como el romero y la caléndula. Estos parches ofrecen acción directa sobre el comedón, combinando las propiedades queratolíticas, astringentes, antisépticas, descongestivas y regenerativas de sus distintos activos.

c) Aclarantes o despigmentantes, contienen activos con acción blanqueadora como por ejemplo: extracto de Phylantus emblica, ácido ascórbico, aloe vera y extractos de pepino, té verde y caléndula.
Con estos parches es posible combatir el fotoenvejecimiento cutáneo y disminuir la pigmentación, particularmente los inducidos por la radiación ultravioleta. Mejoran el aspecto de la piel ya que estimulan la síntesis de colágeno, disminuyen el daño causado por los radicales libres, recuperándose la hidratación y la elasticidad.

d) Parches para la remoción de puntos negros. En este tipo de parches es necesario humedecer la piel o el parche, inmediatamente antes de colocarlos y deben dejarse secar completamente antes de retirarlos. Al quitar el parche los puntos negros se remueven quedando adheridos al mismo 30.

e) Modeladores lipolíticos y reafirmantes para la piel con celulitis: con cafeína, carnitina, centella y otros extractos vegetales que mejoran el aspecto de dichas pieles, las que se reafirman progresivamente favoreciendo la eliminación de la grasa acumulada.

Recomendaciones generales para el uso de parches dérmicos:

Para el uso correcto de los parches se pueden mencionar los siguientes consejos:

- La zona de la piel donde se aplicarán debe estar limpia y seca, evitándose la aplicación de otros productos tópicos en esa área, ya que pueden afectar tanto la adhesividad como la liberación de los activos incorporados.
- Adherir el parche con una suave presión, verificando que los bordes queden adecuadamente pegados.
- No cortar, fraccionar o doblar los parches.
- El tiempo de permanencia sobre la piel es variable, por lo que es importante mantenerlos el tiempo que se indica en las instrucciones de uso correspondientes.
- Se recomienda cambiar el lugar de aplicación cuando sea posible.
- No utilizarlos en caso de hipersensibilidad a algunos de los componentes.
- No deben ser usados en zonas sensibles, piel dañada, inflamada o herida y deben evitarse las zonas muy pilosas.
- Si aparece irritación u otra reacción desfavorable, se debe suspender el uso y consultar al médico.
- Mantener los parches en su envase original cerrado, hasta el momento de uso, en las condiciones de almacenamiento que se indican en el estuche.

CONCLUCIONES

Los nuevos productos diseñados en base a modernas plataformas tecnológicas, permiten el desarrollo de nuevas formas de administrar principios activos a la piel, en forma específica y controlada mejorando así, la eficacia de los mismos e incrementando la seguridad para el paciente. Los parches dérmicos son claros exponentes de estos nuevos sistemas de aplicación en dermatología, cosmética y estética facilitando el acceso de los activos, a las capas más profundas de la dermis por tiempos prolongados.
Pueden ser empleados como un recurso que permite tratar de manera sencilla, efectiva, moderna y de gran aceptación por los pacientes, para ser empleados tanto para el tratamiento de afecciones dérmicas, como para combatir los efectos del paso del tiempo y para la corrección de las

imperfecciones de la piel.
La aparición permanente de nuevos materiales y nuevos recursos tecnológicos, nos permiten estimar la aparición de nuevos dispositivos, que incrementarán el arsenal para el tratamiento de las distintas afecciones que impactan en la salud y la calidad de vida, considerando primordialmente la seguridad y la eficacia, con una correcta evaluación del costo-beneficio.

REFERENCIAS:

1. Ostro, M. y Cullis, P. Use of Liposomes As Injectable Drug Delivery Systems. Am J Hosp Pharm 1989; 46: 1576-1587.

2. Douglas, S., Davis, S. e Illum, L. Nanoparticles in Drug Delivery, CRC Critical reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems. 1987; 3: 233-261.

3. Lewis, D. Controlled Release of Bioactive Agents from Lactide/Glycolide Polymers, Biodegradable Polymers as Drug Delivery Systems. Chasin M y R Langer Editores. Marcel Dekker, Inc. 1990; 1-41.

4. O´Mullane, J., Artursson, P. y Tomlinson, E. Biopharmaceutics of Microparticulate Drug Carriers. Ann N Y Acad Sci 1987; 507: 120-140.

5. Nacucchio, M., Gatto Bellora, M. y D'Aquino, M. Actualización en Sistemas Transportadores de Fármacos. Acta Farmacéutica Bonaerense 1994; 3: 51-61.

6. Nacucchio, M. Liposomas como Vehículos de Antibióticos Beta-lactámicos: su Utilización para el Tratamiento de Infecciones Bacterianas. Tesis Doctoral Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad de Buenos Aires. Argentina. 1989.

7. Martínez, B., Ferretti, C. y Nacucchio, M. Sistemas Terapéuticos: Nuevas Tecnologías Destinadas a la Administración de Medicamentos (II). Revista Farmacéutica. Academia Nacional de Farmacia y Bioquímica. 2001; 143 (2 y 3): 67-74.

8. Carrara, D. Estudio de Sistemas de Administración Transdermal de Hormonas con Propiedades que Permitan su Manufactura a Nivel Industrial. Tesis Doctoral. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad de Buenos Aires. 1996.

9. Allevato, M. Sistemas terapéuticos transdérmicos. Act Terap Dermatol 2007; 30: 154.

10. Stefano, F., Fortuny, M., Cecchetto, W., Scasso, A. y Gabach, R. Comparative Bioavailability Study with Two Combined Transdermal Systems in Post Menopausal Women. XXIV Prooc Intern Symp Control Rel Bioact Mater 1997; 6109: 701-702.

11. Yen Chien, T. y Gong, S. Transdermal Delivery of Levonorgestrel: Pilot Clinical Studies on Matrix Type Once a Week Transdermal (monophasic) Contraceptive Delivery System. XXIV Prooc Intern Symp Control Rel Bioact Mater 1997; 6116: 715-716.

12. Rolf, D. y Urmann, E. USP 5536263, 1994

13. Esparza, F., Cobián, C., Jiménez, J., García Cota, J. M., Sánchez, C. y Maestro, A. Topical Ketoprofen TDS Patch Versus Diclofenac Gel: Efficacy and Tolerability in Benign Sport Related Soft-Tissue Injuries. Br J Sports Med 2007; 41: 134-139.

14. Rafiee-Tehrani, M. y Labbaf, V. In Vitro Study of Novel Transdermal Delivery Unilaminate Device of Diclofenac, Proceed. III World Meeting APV/APGI 2000; 659-670.

15. Gupta, S., Okerholm, R., Coen, P., Prather, R. y Gorsline, J. Single and Multiple Dose Pharmacokinetics of Nicoderm® (Nicotine Transdermal System). J Clin Pharm 1993; 33 (2): 169-174.

16. Park, S., Chang, Y., Rhee, y Chi, S. Effects of Adhesives and Permeation Enhancers on the Skin Permeation of Captopril. Drug Dev Ind Pharm 2001; 27 (9): 975-980.

17. Csóka, G., Marton, S., Zelkó, R. y Rácz, I. Stability of Diclofenac Sodium and Piroxicam in New Transdermal «Soft-Patch» type gel systems, STP. Pharm Sci 2000; 10 (5): 415-418.

18. Fotinos, S.. Cosmetic patches. Hanbook of Cosmetic Science and Technology. Editores Paye M, Barel A y Maibach H. Estados Unidos. 2007; 211-221.

19. http://solutions.3m.com/wps/portal/3M/en_WW/DrugDeliverySystems/DDSD/technology-solutions/transdermal-technologies/educational-resources/?WT.svl=TransdermalEducationBody.

20. Rabasco, A. Nuevas Formas de Administración de Medicamentos, Tecnología Farmacéutica. Volumen II. Editor José Luis Vila Jato. España. 1997; 379-445.

21. Mikszta, J., Dekker, J., Alarcon, J., Brittingham, J. y Harvey, N. Improved Genetic Immunization by Epidermal Delivery Using Vaccine Coated Micro-Fabricated Arrays. XXVIII Prooc Intern Symp Control Rel Bioact Mater. 2001; 7180 (CD-Rom).

22. Daddona, P. Macroflux Transdermal Technology Development for the delivery of Therapeutic Peptides and proteins. Drug Deliv Tech 2002; 2 (5). De http://www.drugdeliverytech.com.

23. Prausnitz, M. Microneedles: A Painless Conduit into the Body.

24. Matriano, J., Cormier, M., Johnson, J., Young, W., Buttery, M., Nyam, K. y Daddona, P. Microprojection Patch Technology (Macroflux ®): A Novel and Efficient Vaccination System. XXVIII Prooc Intern Symp Control Rel Bioact Mater 2001; 7010 (CD-Rom).

25. Lin, W., Cormier, M., Samiee, A., Teng, C., Hardee, G. y Daddona, P. Macroflux® Microprojection Array Patch Technology Enhances Transdermal Delivery of Antisense Oligonucleotides.

26. http://www.3m.com/MTSInfonet; disponible en internet 17/06/10.

27. Conjeevaram, R., Zhang, L. y Banga, A. Electrically Assisted Delivery of Fentanyl. XXVIII Prooc Intern Symp Control Rel Bioact Mater 2001; 7169 (CD-Rom).

28. Zhang, L. y Hofmann, G. Electric Pulse Mediated Transdermal Drug Delivery. XXIV Prooc Intern Symp Control Rel Bioact Mater 1997; 213: 97-98.

29. Luo, D., Tanley, S. y Saltzman, M. Controlled Release from a Microchip Using Electricity. XXVIII Prooc Intern Symp Control Rel Bioact Mater 2001; 7190 (CD-Rom).

30. Pichel, A. La Metodología Transdérmica se Impone en Estética. Resumen de las XVII Jornadas de Actualizaciones Dermatológicas y Estéticas en: http://www.atdermae.com/jornadas_resúmenes_041.asp.