



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
TÍTULO: INNOVACIÓN EN PARCHES
TRANSDÉRMICOS DE INTERÉS
TERAPÉUTICO**

Autor: Isabella Villegas Ricci

Fecha: Junio 2019

Tutor: M^a Esther Gil Alegre

1. RESUMEN

La innovación farmacéutica se describe como “progreso tecnológico que lleva a la creación de un nuevo producto o a la reducción en el coste de producción o a un incremento del valor terapéutico de un producto existente”. Cuando se inicia un proceso que busca mejorar el resultado de un tratamiento farmacológico, la innovación en la forma farmacéutica o vía de administración es de las opciones más recurridas.

Dentro de las formas farmacéuticas innovadoras se encuentran los parches transdérmicos, un tipo de sistema considerado por varios autores cercano al sistema terapéutico ideal. Se trata de una forma farmacéutica compleja, con grandes ventajas como la liberación constante de principio activo de forma controlada o una mejor regulación del tratamiento gracias a una mejor adherencia, así como su retirada inmediata en caso de aparición de efectos no deseados. También evita ciertas desventajas de la vía oral como la variación de la absorción y los riesgos que supone la vía parenteral.

En esta revisión bibliográfica se exponen las ventajas que supone la vía de administración transdérmica. En concreto, los parches transdérmicos para las terapias farmacológicas que en España se comercializan formuladas en estos sistemas, para tratar: la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, dolor oncológico, trastornos hormonales, angina de pecho, tabaquismo o vejiga hiperactiva. Al mismo tiempo, se habla de la educación sanitaria necesaria para el correcto uso de estos sistemas.

2. INTRODUCCIÓN

La Farmacia Galénica se enmarca en las fases de desarrollo, elaboración y administración de los medicamentos con vistas a la obtención de una respuesta terapéutica. En el plan actual de estudios de Grado en Farmacia, la Farmacia Galénica se desglosa en diferentes disciplinas tales como la Tecnología farmacéutica y la Biofarmacia y Farmacocinética.

La **Tecnología Farmacéutica**, se define como el conjunto de los conocimientos, de las operaciones básicas y de los procesos tecnológicos encaminados a la formulación, elaboración y control de medicamentos, eficaces, seguros y estables, en sus distintas formas farmacéuticas.¹ Hoy en día la tecnología farmacéutica es considerada una ciencia aplicada con alto contenido tecnológico y sanitario. Abarca desde la transformación de activos en medicamentos para su inmediata utilización, hasta la valoración final de aspectos terapéuticos tras la administración de un medicamento. Tiene como objetivo el diseño de medicamentos, dotándolos de las mejores características de estabilidad y conservación para garantizar una actividad terapéutica eficaz a lo largo de su vida útil.

En las últimas décadas la Tecnología Farmacéutica ha experimentado un rápido desarrollo justificado por razones de diferentes índoles como la salud o los beneficios económicos. Dentro de las razones económicas, vemos como el elevado coste de la investigación farmacéutica, la cantidad de tiempo necesario para conseguir la comercialización de un medicamento y el reducido tiempo para que los laboratorios exploten la patente de un medicamento, han llevado a la necesidad de obtener nuevas formas de dosificación, con principios activos ya conocidos, pero que supongan un

mejor perfil terapéutico.² En el ámbito sanitario la innovación resulta fundamental para la mejora de la asistencia sanitaria y la salud en general.

Un nuevo medicamento puede ser no innovador o innovador. Este último, desde el punto de vista terapéutico, será aquel que aporta una ventaja o valor añadido al paciente.¹ El desarrollo de medicamentos innovadores ha logrado grandes avances en resultados de salud, curando enfermedades, alargando la esperanza de vida, reduciendo la progresión de la enfermedad y mejorando la calidad de vida de los pacientes.³

El concepto “innovación” fue introducido por primera vez por Schumpeter en 1934, que entendió la innovación como una de las causas del desarrollo económico. Desde entonces, el concepto de innovación ha sido abordado por multitud de autores y cuenta con distintas acepciones, pues se trata de un término difuso, interpretable y cambiante en el tiempo.⁴ El Diccionario de la Real Academia Española, lo define como “la creación o modificación de un producto y su introducción al mercado”.⁵

La **Industria Farmacéutica** está considerada como un sector que apuesta sus inversiones en actividades innovadoras, y lo usan como una estrategia competitiva dirigida al descubrimiento de nuevos fármacos para el cuidado de la salud y por esto el I+D se considera la razón de ser del sector.⁶

Al igual que ocurre con el concepto de innovación, no existe una definición oficial de lo que es la **Innovación Farmacéutica**; En el año 2004, un informe realizado para la Comisión Europea sobre la innovación en el sector farmacéutico define el término innovación como el “progreso tecnológico que lleva a la creación de un nuevo producto o a la reducción en el coste de producción o a un incremento del valor terapéutico de un producto existente”⁷. Por otro lado, según la Declaración de Erice (2007) en el área de la terapéutica, la innovación consiste en el desarrollo y disponibilidad de sustancias activas, entidades biológicas, o combinaciones, completa o parcialmente nuevas, que son efectivas frente a una enfermedad o prevención de la misma, o en el alivio de síntomas, mediante mecanismos farmacológicos o moleculares, y que mejora el cuidado del paciente y la respuesta al tratamiento⁷. Más adelante en el 2012, Aronson, define la innovación farmacéutica como “aquel producto terapéutico que aporta, mediante un cambio de nivel (*step change*), algo novedoso (y no sólo nuevo), con la capacidad probada o potencial de dotar al paciente o a la sociedad de un tratamiento antes no disponible o de una mejora clínica significativa en el tratamiento, con unas ganancias en salud y un beneficio favorables, a un coste aceptable”⁵.

En base en las diferentes definiciones, se considera que para que un medicamento sea innovador es necesario:

- a. Que contribuya de una manera significativa al progreso farmacéutico de una enfermedad, aportando ventajas sobre las opciones ya existentes.
- b. Que ofrezca oportunidades terapéuticas en enfermedades para las que no existen tratamientos eficaces o en las que hay subgrupos de pacientes con necesidades no cubiertas.

Si se habla de la clasificación de los medicamentos innovadores en España, sobretodo, a la hora de clasificarlos para su fijación de precios, sería la se expone en la siguiente tabla:

Tabla 1. Clasificación de novedades terapéuticas en España.⁴

CLASIFICACIÓN	
Medicamento de interés terapéutico significativo	Con interés terapéutico específico debido a su mecanismo de acción o a otra circunstancia clínicamente relevante, como cubrir una laguna terapéutica. Novedad con peculiaridades (para medicamentos huérfanos).
Medicamento de interés terapéutico moderado o relativo	Que permite mejorar el beneficio/ riesgo relativo frente a las alternativas existentes.
Medicamento de interés terapéutico pequeño o nulo	Novedad con similar utilidad terapéutica, sin interés relevante, que la Administración puede optar por financiar o no.

En la práctica, la innovación se puede definir de distintas maneras, al igual que clasificar; se considera que abarca aspectos como la mejora en la eficacia clínica, el perfil de seguridad, cambios en la estructura molecular o en el perfil farmacocinético y otras modificaciones en el ámbito técnico-económico. Es, por tanto, un concepto multidisciplinar que debe de considerar aspectos como: morbimortalidad, beneficio terapéutico adicional, balance riesgo/beneficio, cubrir nuevas enfermedades, mayor seguridad, conveniencia y comodidad para el enfermo y/o el cuidador (una sola toma al día, disminución de efectos secundarios, ausencia de interacciones, etc.), liberación de recursos sanitarios y no sanitarios, calidad de vida y satisfacción de los enfermos, y el valor social y económico.⁵

Desde el siglo pasado, han surgido numerosas innovaciones en el ámbito farmacéutico, muchas de ellas correspondientes a tecnología farmacéutica. Con estudios en farmacocinética o biofarmacia, se ha podido diseñar nuevas formas de administración de fármacos, con la finalidad de aumentar la eficacia y seguridad de un tratamiento, como los sistemas de liberación modificada orales (comprimidos matriciales, comprimidos osmóticos, formas farmacéuticas recubiertas), sistemas de administración transdérmicos, sistemas micro particulares, nanopartículas, implantes subcutáneos, lentes blandas de contacto medicamentosas, sistemas de vectorización de fármacos, etc.

Todos estos nuevos medicamentos son el resultado de un gran número de factores y esfuerzos de inversión en I+D de la industria farmacéutica, siendo un proceso complejo, largo y costoso, pero que forma parte de la esencia de lo que es la industria, siendo su objetivo final cubrir necesidades no satisfechas y mejorar la salud de la población; y siendo la innovación el motor del avance en ámbitos médicos y farmacéuticos, que conllevan la mejora de la calidad de vida humana^{3,4}.

3. OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo es una revisión bibliográfica de los parches transdérmicos como una innovación tecnológica, enfocándose principalmente en aquellos comercializados en España, recogiendo su estructura, finalidad y beneficios de esta forma de administración en un aspecto general, y de forma específica cuando se aplica a diferentes patologías o terapias farmacológicas.

Además, exponer los problemas que pueden tener estos sistemas y la importancia de la educación sanitaria a la hora de usar sistemas de administración considerados como “no tradicionales” o innovadores.

4. METODOLOGÍA

Para cumplir con los objetivos mencionados, se ha llevado a cabo una investigación bibliográfica sobre innovación terapéutica y parches transdérmicos basándose en aquellos comercializados en territorio español. La búsqueda se realizó a partir de fuentes tales como: Pubmed, Science Direct, MedlinePlus, Researchgate, Google, biblioteca UCM (Universidad Complutense de Madrid), AEMPS (Agencia Española del medicamento y Productos Sanitarios), CIMA (Centro de Información de Medicamentos), etc. Las palabras clave utilizadas fueron principalmente: transdermal/transdérmico, patches/parches, innovation/innovación, entre otras.

También, se ha recurrido a información y conocimientos adquiridos en el Grado de Farmacia, aplicando materias como Farmacología, Biofarmacia, Farmacocinética y Tecnología Farmacéutica.

5. RESULTADOS

La piel es el órgano más extenso y accesible del cuerpo humano, y es bastante complejo en cuanto a su estructura y su función. Entre sus funciones se encuentra la “función barrera” que consta en evitar la pérdida de agua y fluidos corporales, y la entrada de agentes externos; llevada a cabo por el *stratum corneum*, factor limitante de la penetración de fármacos¹. Existen tres vías por las que una molécula puede atravesarla: por los dominios lipídicos intercelulares (las más frecuente, sobre todo para agentes polares), vía transcelular (agentes no polares) o vía transfolicular y glandular (sudorípara y sebácea); son vías no mutuamente exclusivas^{8,1}.

El uso sobre la piel de agentes farmacológicos es muy antiguo, pero hasta hace relativamente poco la piel solo era considerada un zona de aplicación de agentes en busca de un acción local. La aparición de intoxicación por el uso de sustancias por vía tópica puso de manifiesto la capacidad de estos agentes, de atravesar las barreras de la piel y provocar un efecto sistémico.

Por esta razón, el interés de administrar fármacos a través de la piel en busca de un efecto sistémico llevó al desarrollo de formas farmacéuticas innovadoras denominadas Sistemas Transdérmicos o TTS (“Transdermal Therapeutic Systems”). La llegada de estos sistemas puede considerarse relativamente reciente. El primer parche transdérmico se comercializó en la década de los 70, un parche de escopolamina (Transderm-Scop®) diseñado para la profilaxis o tratamiento del mareo por cinetosis; los siguientes en llegar fueron sistemas transdérmicos de nitroglicerina (Nitrodisc®, Deponit®, Nitro-dur® y otros) para el tratamiento de la angina de pecho. Desde entonces hasta hoy han ido apareciendo nuevas moléculas en este tipo de

sistemas de administración, como solución o innovación en el tratamiento de distintas patologías que mencionaremos más adelante.¹⁰

Estos sistemas permiten la absorción de fármacos por vía percutánea. Esta vía está relacionada con la transferencia del principio activo desde la superficie de la piel a través de la capa cornea, 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. La penetración molecular está limitada por la resistencia disfuncional que oponen las distintas capas de la piel, aunque el paso limitante de la absorción percutánea es la difusión por el *stratum corneum*. Como resultado de la naturaleza de esta capa, el transporte de solutos a través de la piel es un proceso de difusión pasiva, y el grado de penetración estará en función del espesor de esta capa, siendo inversamente proporcional al mismo (Ley de Fick)^{9,1}.

Estos modernos sistemas permiten el control posológico y la cesión constante y controlada del fármaco, definiéndose como un sistemas destinado a la aplicación sobre una zona de la piel, que servirá de vehículo para uno o varios principios activos destinados a ejercer un efecto general después de su liberación y paso a través de la piel¹⁰.

Algunas de las ventajas e inconvenientes asociados a la administración transdérmica de fármacos se recogen en la siguiente tabla:

Tabla 2. Beneficios y limitaciones o inconvenientes asociados a la absorción transdérmica de fármacos^{1,10,11}

BENEFICIOS
<ul style="list-style-type: none">▪ Evita la variación de la absorción y metabolismo asociado a la vía oral y los riesgos e inconvenientes de la vía parenteral.▪ Permite niveles plasmáticos sostenidos y controlados durante largos periodos de tiempo.▪ Uso de fármacos con biodisponibilidad oral baja, fármacos con dosificación muy alta.▪ Posibilita la utilización racional de fármacos de tiempo de vida corta o con margen terapéutico estrecho mejorando su biodisponibilidad▪ Reduce los efectos secundarios asociados a la toxicidad sistémica al reducir la magnitud y frecuencia de la dosis.▪ Evita el metabolismo de primer paso.▪ Mejora la aceptación y el cumplimiento por parte del paciente▪ Permite la terminación del tratamiento fácilmente en el caso de reacciones adversas.▪ Reduce el número de administraciones por día, mejorando el cumplimiento de la posología en tratamientos de larga duración.
LIMITACIONES O INCONVENIENTES
<ul style="list-style-type: none">▪ Debido a que la difusividad del soluto es inversamente proporcional a su tamaño, los fármacos deberán tener una masa molecular inferior a 500 gmol⁻¹.▪ El fármaco deberá tener suficiente solubilidad acuosa y lipídica.▪ Variabilidad en la absorción asociada a la piel enferma o sana, a la hidratación de esta o a la edad del paciente.▪ Irritación y sensibilización de la piel, provocadas por el material con el que está formulado (irritación, eritema, dermatitis) o por el principio activo que incorpora, en cuyo caso las reacciones podrán ser localizadas o sistémicas.▪ Olvidar retirar el sistema puede conllevar una sobredosis.▪ Imposibilidad de vehicular activos que requieran altos niveles sanguíneos, debido a la limitada absorción transdérmica.▪ Pueden resultar poco estéticos o incómodos en ciertas situaciones.

5.1. PARCHES TRANSDÉRMICOS:

Los sistemas transdérmicos dan lugar a la forma farmacéutica conocida como parches transdérmicos, que son preparaciones farmacéuticas formadas por varias láminas, que contiene uno o varios principios activos, que se adhieren a la piel intacta para liberar estos al sistema circulatorio¹. Se trata de una forma farmacéutica que se aproxima bastante al sistema terapéutico ideal: liberación constante del principio activo, controlada por el sistema, así como regulación simple de la duración del tratamiento por mera adherencia y retirada de la piel¹⁰. Algunos autores incluso llegan a asemejarla con la vía de administración parenteral, pero sin los riesgos y la necesidad de supervisión médica y hospitalización que esta conlleva.⁹

A las grandes ventajas que supone estos innovadores sistemas, se le opone el hecho de que son pocos los principios activos que tiene la capacidad suficiente de penetrar la piel con suficiente facilidad y rapidez para poder ser formulados como parches transdérmicos. Por esta razón, se han estudiado gran número de excipientes (promotores de la absorción) que llevan a cabo una acción transportadora a través de la piel o que favorecen la capacidad penetrante del fármaco, disminuyendo la resistencia que ofrece el estrato córneo; su naturaleza y características serán en función de la naturaleza del principio activo (lipofilia y grado de ionización). También se usan técnicas, como la iontoforesis, que llevan a cabo la misma función.¹⁰

Desde el punto de vista galénico, los parches son formas farmacéuticas complejas, integradas básicamente por: ^{1, 8}

- **Capa externa:** recubrimiento impermeable que protege la formulación. Se trata de una estructura laminar y oclusiva: películas de vinilo, poliéster, polietileno, poliuretano.
- **Reservorio o matriz:** contiene al fármaco y los excipientes y sustancias promotoras de la absorción del fármaco, también polímeros compatibles con la resistencia química al fármaco, cuya función es contener al fármaco y los excipientes: goma de silicona, poliuretano, copolímero etilenvinilo, polipropileno.
- **Lámina adhesiva:** permite la fijación a la piel. Debe de ser fisicoquímica y biológicamente compatible y no debe alterar la cesión del fármaco: poliisobutileno, poliacrilatos.
- **Capa protectora:** desprendible y debe retirarse antes de su aplicación. Debe de ser hipoalergénica y proteger al sistema en el almacenamiento: papel (no oclusiva) polietileno, policloruro de vinilo, poliéster metalizado.

Los adhesivos utilizados deben dotar al parche de una fuerza cohesiva adecuada, sin mermar su estabilidad, seguridad, compatibilidad con el principio activo que administran o la tolerabilidad de los excipientes.

Sus características estéticas (tamaño, forma, color, textura) ayudan a la aceptación del parche por parte del paciente.⁸

5.2 TIPOS DE PARCHES:

5.2.1 Sistemas monolito o matriz:

Son sistemas en los que el agente terapéutico se encuentra dentro de una matriz polimérica que controla la difusión. La matriz se prepara disolviendo el fármaco y el polímero en un disolvente común, o el fármaco se disuelve en un polímero hidrófilo o lipófilo (dependiendo de la naturaleza de principio activo). Se pueden añadir plastificantes y promotores de la penetración. La liberación del fármaco está controlada por la concentración de este en la matriz y por la naturaleza química de esta última y la geometría del dispositivo. No presenta una membrana semipermeable de control y la liberación es en función de la raíz cuadrada del tiempo, y así se puede obtener una cesión de orden 0.^{10,13}

La ventaja de este tipo de parches es que contiene mayor cantidad de fármaco en un área más reducida. En algunos casos pueden llevar cubierta.

Las matrices pueden ser de diversos tipos como:

- *Membranas poliméricas impregnadas:* consideradas esponjas moleculares, formadas por un sólido provisto de numerosos microporos y abundante contenido líquido (70-98% del peso total).¹⁰
- *Hidrogeles:* polímeros hidrofílicos. Funciona como un depósito y un puente hidrofílico sobre la piel, actuando sobre la capa córnea facilitando la penetración del fármaco.¹⁰
- *Matrices elastómeras:* agentes elastómeros mezclados con el principio activo y posteriormente polimerizados con un agente catalizador.¹⁰
- *Matrices adhesivas:* El fármaco se encuentra disuelto en el adhesivo, que actúa como sistema matricial de difusión.¹⁰

La tabla 3 recoge medicamentos comercializados en España con este sistema:

Tabla 3. Parches transdérmicos matriciales comercializados en España¹².

PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE COMERCIAL
Buprenorfina	Buprenorfina Genérico (Sandoz, Andromarco, Stada, Teva, Ratiopharm), Gexana®, Feliben®, Transtec®, Triquisic®
Fentanilo	Fentanilo Matrix Genérico (Aristo, Cinfa, Sandoz, Kern Pharma, Mylan, Normon, Ratiopharm, Stada), Doloxital®, Durfenta®, Durogesic Matrix®, Matrifen®
Estrógenos (estradiol)	Estalis sequidot®, Estradot®, Estraderm Matrix®, Evopad®
Nitroglicerina	Cordiplast®, Minitran®, Nitroplast®, Nitro-dur®, Epinitril®, Nitrofix®, Dermatrans®, Trinipatch®
Nicotina	Nicotinell®, Nicorette clear®
Anticoncepción femenina	Evra®
Rivastigmina	Exelon®, Rivanex®, Rivastigmina Genérico (Sandoz, Apotex, Aristo, Kern Pharma, Mylan, Ratiopharm, Stada, Teva, Tecnigen, Cinfa, Lorien)
Rotigotina	Neupro®
Capsaicina	Qutenza®

5.2.1.1 Sistemas matriciales con difusión controlada del activo:

Sistemas con una capa posterior oclusiva que protege la matriz del fármaco, una matriz que contiene el fármaco disuelto y una capa adhesiva que une el parche a la piel. Estos sistemas proporcionan una velocidad de liberación en función de la raíz cuadrada del tiempo, por lo que el mantenimiento de niveles plasmáticos sensiblemente constantes solo se consigue durante la liberación de un pequeño porcentaje de la dosis inicial del medicamento¹³. En la siguiente figura se expone un esquema de la estructura de este tipo de parches:

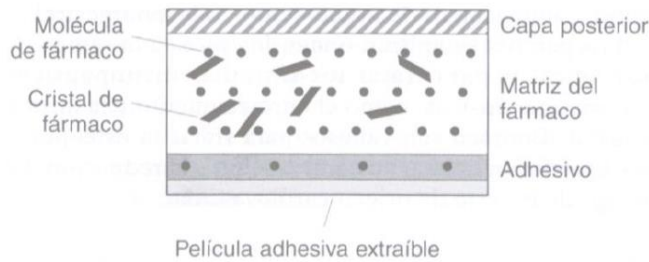


Figura 1. Estructura de un sistema matricial o monolito. ¹³

Con el objetivo de crear sistemas más sencillos, se diseñan parches con matrices adhesivas per sé. Son más finos y por lo tanto menos llamativos. La capa que contiene la sustancia activa es un polímero con propiedades adhesivas que controla la liberación del principio activo. No necesitan lamina adhesiva ni membrana de liberación. Puede estar constituido por una o varias capas del polímero adhesivo¹³. En la siguiente figura se expone un esquema de la estructura de este tipo de parches:

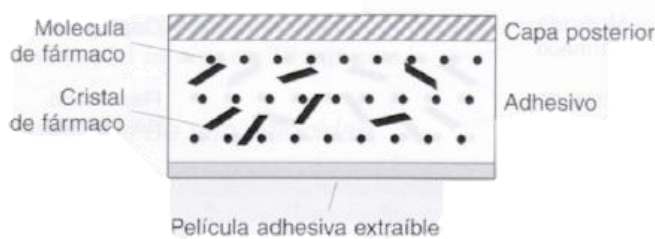


Figura 2. Parche con el fármaco en el adhesivo. ¹³

5.2.1.2 Sistemas matriciales con difusión controlada del activo por gradiente:

Sistemas con un gradiente de concentración de principio activo en el seno de la matriz polimérica con la intención de evitar una liberación que no sea constante. La velocidad de liberación es más lenta que en los sistemas anteriores, pero más constante, lo que permite que se libere un mayor porcentaje de fármaco¹³. En la siguiente figura se expone un esquema de la estructura de este tipo de parches:

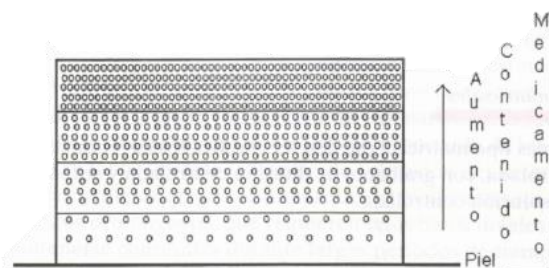


Figura 3. Sistema transdérmico con gradiente de difusión controlada ¹³

5.2.1.3 Sistemas microreservorio con disolución controlada del activo:

Sistema constituido por multitud de microcompartimentos hidrofílicos (con un diámetro entre 10 y 40µm) dispersados en una matriz polimérica hidrófoba. El sistema de liberación es complejo, primero debe difundir el fármaco desde el compartimento acuoso hasta la matriz polimérica y de esta a la piel¹³. Algunos autores los clasifican sistemas mixtos¹⁰. En la siguiente figura se expone un esquema de la estructura de este tipo de parches:

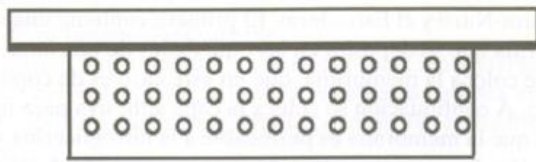


Figura 4. Sistema transdérmico microreservorio con disolución controlada. Cada círculo representa un microreservorio hidrofílico¹³.

5.2.2 Sistemas membrana o reservorio:

Sistemas formados por un reservorio constituido por el polímero y la molécula activa, junto con una membrana de difusión. Difieren en estructura según la naturaleza del reservorio que puede ser sólida o líquida, pero su característica principal es la existencia de una membrana que controla la liberación del principio activo, esta membrana puede ser porosa o no porosa y presenta cierta permeabilidad al agente activo. El perfil de liberación sigue la ley de Fick, y la velocidad de cesión se puede adaptar a las necesidades del principio activo variando la composición del reservorio modificando a permeabilidad o el espesor de la membrana para conseguir una velocidad de liberación de orden 0^{13,1}. En la siguiente figura se expone un esquema de la estructura de este tipo de parches:

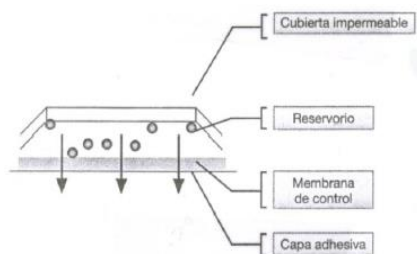


Figura 5. Estructura parche transdérmico tipo reservorio¹³.

La siguiente tabla muestra los medicamentos comercializados en España con este sistema:

Tabla 4. Parches transdérmicos reservorio comercializados en España¹².

PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE COMERCIAL
Fentanilo	Fendivia® Fentanilo Aurovitas®
Nitroglicerina	Nitroderm TTS®
Nicotina	Niquitin Clear®
Oxibutinina	Kentera®
Rivastigmina	Prometax®

5.3 VENTAJAS DE LOS PARCHES TRANSDÉRMICOS SEGÚN LA PATOLOGÍA TRATADA:

5.3.1 Rotigotina: Neupro ®. Tratamiento enfermedad de Parkinson

La Enfermedad del Parkinson evoluciona de manera diferente en cada persona, por lo que el tratamiento debe de estar adaptado a las necesidades del paciente en cada momento. La L-Dopa oral es reconocida como el tratamiento principal de esta enfermedad para el control de síntomas motores, y en general los resultados obtenidos son satisfactorios clínicamente. Sin embargo, el tratamiento crónico con esta molécula y el avance de la enfermedad provoca que la duración del efecto sea cada vez menor y más corto. Cuando esto sucede los pacientes empiezan a experimentar fluctuaciones en su funcionamiento motor, apareciendo periodos en los que la medicación tiene un buen efecto antiparkinsoniano (periodos en ON) y otros en los que los síntomas no están bien controlados (periodos en OFF). También aparecen periodos denominados como EMO (periodos en OFF en las mañanas), debido a la disminución de los niveles plasmáticos de la medicación durante la noche, como consecuencia de la corta vida media de la levodopa por vía oral^{14,15}.

El avance de esta enfermedad también conlleva síntomas no motores como pueden ser: fragmentación del sueño (aproximadamente el 40% de los pacientes lo sufren), síndrome de piernas inquietas, nocturia, dolores, depresión o discapacidades cognitivas. También se ve la aparición de otros síntomas como dolor, ansiedad, depresión o fatiga causados por los propios síntomas menores.¹⁶

Una opción para mejorar estos síntomas sería aumentar la dosis de levodopa, pero podría conllevar la aparición de movimientos involuntarios o resultar en discinesias (puede interferir con el equilibrio, la capacidad de andar).

Es por estos motivos que se administran otros fármacos con la intención de controlar estos síntomas o evitar su aparición temprana.

En forma de parche transdérmico se encuentra el activo **Rotigotina**, disponible desde el año 2000 como terapia adyuvante del Parkinson. Es un agonista no ergótico de la dopamina que actúa activando a receptores D1, D2 y D3 dopaminérgicos. Los agonistas dopaminérgicos resultan eficaces para controlar los síntomas en estadios iniciales y permiten retrasar el tratamiento con la Levodopa y retrasar así la aparición de las fluctuaciones motoras. Se puede administrar solo o en combinación con dosis bajas de levodopa¹⁵. La formulación transdérmica ha demostrado ser útil debido al alto metabolismo, consecuencia del efecto de primer paso, que sufre esta molécula cuando es administrada por vía oral, su corta vida media cuando es administrada de forma intravenosa, o sus propiedades lipofílicas¹⁶. El parche puede ser administrado una vez al día y se ha demostrado en numerosos ensayos clínicos que ofrece un buen control de los síntomas con un buen perfil de seguridad y tolerabilidad en pacientes en estadios tanto tempranos como en avanzados.

La administración continua durante 24h de la Rotigotina conlleva^{16,17,18}:

- Niveles constantes de principio activo en plasma, que garantiza la estimulación constante de los receptores dopaminérgicos en el cerebro. De

esta manera se evitan discinesias, que también pueden evitarse con otros agentes dopaminérgicos de acción prolongada, pero la Rotigotina es considerado uno de los más seguros.

- Aplicación una vez a día. (Ventaja ante la adherencia al tratamiento en enfermedades crónicas).
- Evita el efecto de primer paso hepático y los problemas gastrointestinales como gastropatías que sufren un alto porcentaje de los pacientes con Parkinson, que pueden reducir la efectividad de terapias orales.
- Interrupción inmediata del tratamiento ante la aparición de efectos secundarios.
- Disminuye la aparición de periodos EMO, gracias a los niveles constantes de principio activo en el plasma durante la noche.
- Disminuye la nocturia gracias a la estimulación nocturna de los receptores D1 dopaminérgicos, encargados de la inhibición de la micción refleja.
- Disminuye la fragmentación del sueño que sufren los pacientes, se trata de un tratamiento no específico, ya que este síntoma mejora como consecuencia de la desaparición de otros como la nocturia, o periodos en off.

El estudio clínico RECOVER confirma efectos beneficiosos del parche de Rotigotina en el control de la función motora y en la fragmentación del sueño, y los síntomas de pacientes con EMO¹⁷. Las reacciones adversas más comunes o las desventajas que puede presentar este fármaco son reacciones dérmicas en el sitio de aplicación (irritación, dermatitis), concentración limitada del fármaco debido al tamaño del parche, y efectos de agonistas no ergóticos como pueden ser alucinaciones, somnolencia y náuseas¹⁹.

5.3.2 Fentanilo y Buprenorfina: opiáceos, tratamiento del dolor oncológico.

El impacto que produce el dolor sobre la calidad de vida emocional, social y laboral de las personas es un hecho bien conocido. Una de las principales complicaciones asociadas al cáncer es el dolor; durante mucho tiempo su tratamiento se ha realizado con analgésicos opiáceos como la morfina, pero debido a los efectos adversos de este fármaco (estreñimiento, depresión respiratoria), se han desarrollado nuevas formas de tratar este síntoma²⁰. En 1986 la OMS publicó la escalera analgésica como patrón de referencia para el tratamiento del dolor, pero desde entonces el mundo analgésico se ha ampliado, y han aparecido nuevas formas de administración y nuevas moléculas, poniendo en cuestión esta escalera de una forma u otra²¹. Para el dolor oncológico, las guías terapéuticas se están apoyando en fármacos presentados bajo formas farmacéuticas de dosificación innovadora, en forma oral o transdérmica (dejando a la vía intravenosa como última opción), que incluyan agentes de liberación o acción prolongada, para disminuir las pautas posológicas y las dosis de rescate con el objetivo de buscar la comodidad del paciente²². La buprenorfina y el fentanilo en parches transdérmicos son un buen ejemplo de este hecho, y se encuentran enclavados en el tercer escalón de la escalera analgésica.

Las formulaciones transdérmicas de opioides resultan interesantes a la hora de tratar el dolor oncológico ya que: evitan problemas farmacocinéticos de la vía oral como el metabolismo de primer paso, incrementando así la biodisponibilidad de los agentes activos y limitando la variación de concentraciones plasmáticas, y una duración corta

del efecto; evitan problemas de la vía parenteral como los picos y bajadas de niveles plasmáticos. También permiten una analgesia constante controlada y de larga duración, que dura entre 72 y 168 horas, y reduce los efectos adversos. Generalmente los opioides por vía oral son la primera opción terapéutica, pero esta forma de administración en parches es preferida por los pacientes debido a que es no invasiva, fácil de usar, e interfiere en un nivel mínimo con las actividades diarias, consiguiendo así también un beneficio psicológico, permitiendo que el paciente sienta que el dolor y la enfermedad pasan a un segundo plano en su vida diaria. Se recomiendan en pacientes que son incapaces de tragar, que tienen una baja tolerancia a la morfina o que tiene poco adhesión al tratamiento^{21,22,23}.

El fentanilo es un agonista sintético de los receptores μ , liposoluble y con un bajo peso molecular, características que lo hacen adecuado para una formulación transdérmica, y una buena absorción dérmica. En forma transdérmica, y comparándolo con la morfina reduce la pauta de administración a un parche cada 72 horas, favoreciendo la aceptabilidad al tratamiento y la adherencia a este; aunque su larga vida media podría conllevar problemas en la reversión de posibles efectos tóxicos. En el caso del fentanilo, los principales beneficios son los antes mencionados, que se puede seguir produciendo tolerancia y efectos adversos que también provoca la morfina como la depresión respiratoria, estreñimiento, náuseas y vómitos; y se le añade la aparición de eritema o prurito en la zona de aplicación del parche^{20,24}.

La buprenorfina es un opioide semisintético derivado de la tebaína, con una potencia al menos 30 veces mayor que la morfina. Es un agonista parcial de los receptores μ , con un bajo peso molecular y elevada liposolubilidad, lo que le convierte en una molécula atractiva para la administración transdérmica, además de que la dosis diaria necesaria para la analgesia es baja (0,8mg a 2mg)^{21, 23}. Su uso se remonta a, al menos, 40 años en el tratamiento del dolor relacionado con el cáncer, pero se administraba en formulaciones parenterales y sublinguales que conllevaban efectos colaterales no deseados (concentraciones plasmáticas muy variables, que conllevan a efectos máximos y mínimos que inducen situaciones no deseadas)²³. Actualmente se cuenta con un diseño básico matricial para garantizar un control más seguro y preciso del fármaco. La formulación transdérmica supera los problemas que plantea la farmacocinética oral y parenteral, pero además a diferencia de los agonistas μ puros:

- Carece de efecto inmunosupresor, a diferencia de la morfina y el fentanilo que son potentes supresores inmunitarios²³.
- Deprime en menor grado el centro respiratorio, ya que no muestra ningún efecto techo relevante en el intervalo posológico terapéutico recomendado²².
- Provoca un menor grado de dependencia, y por tanto su potencial de abuso es menor, debido a su lenta disociación del receptor, que conlleva a síntomas de abstinencia leves y que se pueden reducir si la dosis se disminuye lentamente. Además, no reduce el número de receptores μ de la superficie celular tras largos periodos de uso, e incluso los aumenta ligeramente, lo que explica la baja probabilidad de desarrollar tolerancia^{29,26}.
- Presenta una tasa de estreñimiento más baja^{22,23}.
- Su excreción no se ve afectada en pacientes con disfunción renal, gracias a que su excreción se realiza principalmente por vía biliar²³.

Todas estas evidencias hacen a la buprenorfina transdérmica un factor clave en el tratamiento de pacientes con dolor moderado a severo crónico, y aunque se clasifica como analgésico del tercer escalón, se ha propuesto como analgésico intermedio entre el escalón 2 y 3.

5.2.3 Estrógenos (estradiol): tratamiento sintomático de síntomas menopáusicos.

El reemplazamiento hormonal, es una herramienta usada para tratar los síntomas de la menopausia en mujeres postmenopáusicas, como los sofocos, o prevenir enfermedades como las cardiovasculares, osteoporosis o deterioro cognitivo que se desencadenan como consecuencia del descenso de los niveles de estrógenos en la mujer. Este tratamiento hormonal puede ser administrado por distintas rutas, incluyendo la oral y la transdérmica²⁵. Las ventajas de la terapia de sustitución hormonal se dieron a conocer a finales del siglo pasado, fue bien aceptada por la comunidad médica y un alto porcentaje de mujeres eran tratadas con ellas. Pero al cabo de los años, ensayos clínicos randomizados como el WHI (Women's Health Initiative), evidenciaron la aparición de ciertas complicaciones que acarrea un tratamiento con estrógenos exógenos, como riesgo de tromboembolismo, o la alteración de parámetros homeostáticos²⁶.

A la hora de comparar la administración de estrógenos por vía oral, o transdérmicas, se ve que esta última forma de administración presenta ciertas ventajas que se deben principalmente a la evasión de ciertos efectos adversos y la acumulación de metabolitos con actividad antiestrógena.

Algunas de las ventajas de los estrógenos administrados por vía transdérmica, comparándola con la vía oral, son las siguientes:

- *Disminuye el riesgo de trombosis profunda venosa o pulmonar.* El riesgo de sufrir un episodio trombótico se eleva a partir de los 60 años, especialmente en mujeres. Los estrógenos administrados por vía oral están asociados a un aumento del riesgo de tromboembolismo venoso profundo y pulmonar durante el primer y segundo año de uso. Esto se debe a que, en su paso por el hígado, los estrógenos provocan una activación de la coagulación como consecuencia de un aumento de la protrombina I y II, y una disminución de los niveles de antitrombina. También producen resistencia a la Proteína C que activa otros factores protrombóticos. Los estrógenos administrados por vía transdérmica minimizan la inducción de metabolitos protrombóticos por parte del hígado, y de proteínas asociadas con el efecto de primer paso, lo que los hace interesantes desde el punto de vista cardiovascular; además disminuye los niveles de biomarcadores relacionados con la coagulación, y no afecta los niveles de Proteína C, ni del plasminógeno, ni de la antitrombina.
- *Disminuye efectos sobre la tensión arterial.* Los estrógenos administrados por vía oral aumentan la producción de angiotensina en su paso por el hígado, con la consecuente elevación de la angiotensina I y II, que podrían precipitar la aparición de hipertensión o empeorarla en caso de que ya exista.
- *Disminuye riesgo en pacientes diabéticos.* Ciertos estudios²⁷ recogen que existe un empeoramiento en la resistencia a la insulina y adipocitoquinas con

el estradiol administrado de forma oral, pero no transdérmica. Por eso, esta vía debe preferirse en mujeres con sobrepeso, insulinoresistentes o que sufran de síndrome metabólico o DM²⁵.

- *Disminuye el riesgo de lesiones tisulares.* La terapia oral, y no la transdérmica, desencadena un aumento en los niveles de hsCRP, molécula que puede ser predictiva de eventos cardiovasculares, y que se cree que afecta provocando estrés tisular o incluso lesiones. Aunque estos datos sugieran que la terapia transdérmica supondría protección ante eventos cardiovasculares, debemos mencionar que la terapia con estradiol, por cualquier vía de administración, provoca una bajada de factores inflamatorios y moléculas de adhesión endotelial como la E-selectiva y VCAM-1²⁵.
- *No afectan al perfil lipídico.* Ensayos clínicos²⁷ indican que los estrógenos orales desencadenan modificaciones complejas en los perfiles lipídicos de las mujeres tratadas con terapia de sustitución hormonal; reduce los niveles de colesterol total, niveles de LDL y aumenta los de HDL y triglicéridos, y disminuyen el tamaño de los LDL. Estos efectos no aparecen cuando se administra por vía transdérmica al evitar el efecto de primer paso, incluso se evidencia que por esta vía se disminuyen los niveles de triglicéridos. A pesar de estos datos, no hay evidencias de que el efecto sobre el perfil lipídico producido por los estrógenos aumente el riesgo cardiovascular²⁵.
- *Disminuyen riesgo de osteoporosis.* Los estrógenos administrados por ambas vías suponen un efecto positivo sobre el riesgo de osteoporosis y por lo tanto de sufrir fracturas, gracias a que aumenta la densidad mineral del hueso y la resorción ósea. Se recomienda solo en mujeres con alto riesgo de osteoporosis, debido a los efectos secundarios que puede conllevar la terapia con estrógenos²⁸.
- *No produce riesgo de formar piedras biliares.* La terapia estrogénica por vía oral aumenta la concentración de colesterol en la bilis, lo que produce un cambio de composición haciéndola más ácida y disminuye el flujo biliar, lo que conlleva un aumento del riesgo de desarrollar piedras biliares, peligro que no existe cuando se administran por vía transdérmica.
- *No afecta a los parámetros homeostáticos.* Parámetros homeostáticos se ven afectados negativamente son la terapia por vía oral, que aumenta factores como: factor IX, factor de Von Willebrand, complejo trombina-antitrombina; y disminuye otros como: fibrinógeno, antitrombina, proteína S y C, plasminógeno activador de tejido y PAI-1; todos factores que pueden conllevar efectos negativos sobre la salud del paciente; y que no se ven afectados con la vía transdérmica.

5.3.4 EVRA©: Terapia anticonceptiva

El único parche transdérmico para terapia anticonceptiva comercializado en España es el EVRA©. Se trata de un medicamento aprobado por primera vez en el 2001 por la FDA. Este parche produce niveles plasmáticos más elevados que las alternativas orales, pero sin picos y bajadas de concentraciones durante el tratamiento. La principal ventaja que se evidencia de esta forma de administración es la adhesión al tratamiento, especialmente en adolescentes que tienden a olvidar la toma de los comprimidos anticonceptivos con más frecuencia que las mujeres adultas, aumentando su riesgo de embarazo²⁹. Por otra parte, algunos estudios evidencian la

existencia de otra ventaja, y es que EVRA no presenta ningún efecto sobre el peso corporal comparado con el placebo³⁰ o con anticonceptivos orales en mujeres adultas, considerándose como algo beneficioso ya que la ganancia de peso como consecuencia de la terapia hormonal es una de las principales causas por las que las pacientes discontinúan su tratamiento³¹.

5.3.5. Nitroglicerina: prevención de la angina de pecho

La nitroglicerina es una molécula que actúa como dilatador potente del músculo liso vascular, predominando su acción sobre las venas y conduce a la disminución de la precarga cardíaca. De esta manera actúa como tratamiento de la angina de pecho, en monoterapia o con otros tratamientos antianginosos. Se comercializa en España en diferentes formas farmacéuticas como comprimidos sublinguales, parches transdérmicos, o soluciones inyectables. La ventaja principal de su formulación como parche es su efecto duradero de entre 8 y 12h, en comparación con los comprimidos sublinguales que solo tiene un acción de 30-60 minutos y la intravenosa que tiene una acción de 10 minutos. Por lo tanto, es la vía indicada para la prevención, pero no para ataques anginosos agudos^{32,33}.

También podemos mencionar que se ha estudiado el uso potencial de los parches de nitroglicerina para el manejo de los accidentes cardiovasculares isquémicos³⁴. Se ha visto que cuando son administrados durante las fases agudas del accidente y las subagudas, disminuye la presión sanguínea, mantiene el riego sanguíneo cerebral, y no altera la función cerebral post isquemia.

5.3.6 Rivastigmina: tratamiento de la enfermedad de Alzheimer

La rivastigmina es un inhibidor de la colinesterasa utilizado para el tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer en estadios leves o moderados, y es el primer inhibidor que se encuentra disponible en forma de parche transdérmico. Se prevé que la Rivastigmina en parches transdérmicos podría superar problemas de la vía oral, como que el efecto de primer paso, causante de ciertos efectos adversos de la medicación; permite un perfil de liberación constante del fármaco, y es mejor aceptado por los pacientes, que podrían negarse a tomar el medicamento por vía oral debido a la propia enfermedad³⁵. Cabe mencionar que al evitar la vía gastrointestinal se presentan 3 veces menos incidencias de náuseas y vómitos que con las cápsulas, y que el parche transdérmico de rivastigmina 9,5 mg/24h tiene la misma eficacia que las dosis más altas de la vía oral (12mg/24h), pero con un mejor perfil de tolerabilidad, especialmente en el plano digestivo³⁶.

Si se hace referencia a el tratamiento de pacientes con Enfermedad de Alzheimer, son los cuidadores quienes se encargan de este, por lo que su opinión es muy importante. Estudios recientes han reportado un mejor experiencia de uso, mayor satisfacción y menos interferencia con la vida diaria con la rivastigmina en forma transdérmica que oral, por parte de los cuidadores^{37,38,39,40}.

5.3.7 Nicotina: deshabituación tabáquica

Los parches de nicotina son probablemente la forma farmacéutica más utilizada en la terapia sustitutiva de nicotina, debido a su facilidad de uso y los pocos efectos adversos que conlleva. Están indicados en fumadores con leve a moderada dependencia, y en casos más graves son la base de la terapia combinada (parches + inhaladores o chicles o spray nasal). Los parches, dependiendo de la dosis usada y el tipo de parche (matricial o reservorio), producen una liberación controlada durante 16-24 horas.

Se trata de una forma más cómoda y mejor aceptada por los pacientes ya que: los chicles son rechazados por su mal sabor; el spray nasal puede producir picor, irritación y obstrucción nasal; y el inhalador causa irritación de garganta^{41,42}.

5.3.8 Capsaicina: tratamiento de dolor neuropático.

La capsaicina es un alcaloide obtenido de los pimientos picantes. Se usa para el tratamiento del dolor neuropático de leve a moderado en forma de parche transdérmico. Su uso común era en crema, pero los parches fueron diseñados para aumentar la cantidad administrada a 8% (concentración 100 superior a la de la crema). Figuran dentro de la lista de tratamientos NO recomendados fuera del ámbito de la atención especializada, ya que pueden causar una intensa sensación de quemazón. Se proponen como tratamiento de segunda línea para dolores localizados, debido al pequeño tamaño de su efecto⁴³.

5.3.9 Oxibutinina: tratamiento de síndrome de vejiga hiperactiva.

El síndrome de vejiga hiperactiva se define como la presencia constante de urgencia de orinar, acompañado generalmente de nocturia; o simplemente como la falta de factores metabólicos que controlan la micción sin necesidad de que exista la sensación de necesidad de orinar. Para su tratamiento se usan anticolinérgicos que, normalmente, cuando son administrados por vía oral se asocian con efectos adversos como: sequedad de boca, sequedad de ojos, estreñimiento, o visión borrosa; y son la principal causa de incumplimiento terapéuticos⁴⁴.

Revisiones bibliográficas⁴⁵ de diferentes ensayos clínicos realizados con parches transdérmicos de Oxibutinina muestran una reducción significativa de episodios de incontinencia urinaria comparado con un placebo y es comparable con la efectividad observada en pacientes tratados con Oxibutinina oral. Además, esta vía de administración tiene ventajas como la disminución de los efectos secundarios anticolinérgicos mencionados con anterioridad al evitar el metabolismo de primer paso hepático y no producir metabolitos como el N-DEO. Como suma, la administración transdérmica elimina la molestia que puede suponer tomar un comprimido más diario, y la interacción de fármacos, un aspecto interesante ya que la mayoría de las personas tratadas con Oxibutinina son polimedizadas, y si se trata de niños, suelen ser mejor aceptadas las formas farmacéuticas no orales, o en el caso de personas con necesidades especiales también suponen una opción más cómoda.

5.4 EDUCACIÓN SANITARIA:

Los medicamentos se presentan en diferentes formas farmacéuticas que influyen en su actividad terapéutica, y su uso incorrecto es no es un hecho poco común; y es función del farmacéutico asesorar e informar a prescriptores y pacientes del correcto modo de empleo de los medicamentos⁴⁶.

Algunos consejos útiles para la administración de parches transdérmicos⁴⁷:

1. Antes de la colocación del parche:
 - La zona de aplicación debe estar libre de lesiones cutáneas, irritaciones, cicatrices. Evitar áreas con mucho pelo, pliegues, huesuda o zonas de alto rozamiento.
 - La zona de aplicación debe estar limpia y seca, libre de cremas, maquillajes o cualquier producto tópico.
2. Durante la aplicación:
 - Evitar doblar o romper el parche.
 - Presionar el parche sobre la piel durante unos segundos para facilitar su adhesión.
 - Evitar exposiciones a fuentes de calor, ya que podrían aumentar la absorción del medicamento.
 - Variar la zona de aplicación con la intención de evitar alergias o irritaciones locales.
3. Tras su aplicación:
 - Eliminar el parche de forma controlada y segura. Dado que los parches usados pueden contener restos significativos de fármaco, estos deben ser plegados de forma que el lado adhesivo del parche se pegue sobre sí mismo y eliminados posteriormente de forma segura. Se recomienda tirar los parches utilizados, los parches caducados y los que no se utilicen en un contenedor SIGRE de recogida selectiva de medicamentos.
 - Evitar el alcance de los niños ya que si entran en contacto con el parche pueden absorber parte del fármaco.

Una pregunta muy común a la hora de usar parches transdérmicos es si pueden cortarse o no; En general, no se deben cortar, porque esto podría causar que se libere todo el fármaco y produzca una sobredosificación o que el fármaco salga del parche antes de ser absorbido, reduciéndose así su efecto; y por otra parte podrían producirse reacciones alergias en la piel. Si se necesita una menor dosis, deben usarse parches que contengan menos dosis⁴⁸.

Sin embargo, existen algunos parches que tiene un matriz homogénea y totalmente adhesivos y pueden cortarse, pero esto siempre se debe de consultar con el farmacéutico. Algunos de estos parches son: Evopad®, Estraderm Matrix®, Cordiplast®, Minitran®, Nitroderm Matrix®, Nitro Dur®, Nitroplast®, Transtec®, Diafusor®⁴⁸.

6. CONCLUSIONES:

El concepto de innovación aparece por primera vez a mediados del siglo pasado, y como resultado se produce el nacimiento de la innovación farmacéutica. Este término se entiende como un proceso tecnológico en el que se desarrolla un nuevo medicamento que aporta ventajas sobre las opciones ya existentes, ya sean clínicas, tecnológicas o económicas.

Tras realizar una exhaustiva revisión bibliográfica, se evidencian las ventajas de los sistemas conocidos como Parches Transdérmicos. Entre ellas podemos destacar: la evasión de metabolismo de primer paso asociado a la vía oral, un aumento de la adherencia asociado a la reducción de número administraciones diarias, una liberación constante del fármaco, y la reducción de posibles efectos adversos gracias a su posible retirada inmediata. Todas estas ventajas y otras se ve evidenciadas en las terapias farmacológicas que gozan de esta formulación para: la enfermedad de Parkinson, el dolor oncológico, la menopausia, la anticoncepción, la angina de pecho, la enfermedad de Alzheimer, la deshabitación tabáquica, el dolor neuropático y el síndrome de la vejiga hiperactiva.

Se trata de sistemas que no son fáciles de formular, y el número de fármacos que cumplen las características para presentarse en forma de parches transdérmicos es reducido. Las dificultades se intentan superar con el uso de excipientes promotores de la absorción y eligiendo el tipo de parche adecuado para cada fármaco.

Por último, se puede afirmar que la función de farmacéutico en la educación sanitaria de la población, especialmente con sistemas innovadores, es de gran importancia para asegurar su correcto uso, y así la eficacia del tratamiento, y evitar posibles efectos no deseados.

7. BIBLIOGRAFÍA:

1. Lozano Estevan M; Córdoba Díaz M., Córdoba Díaz D. Manual de Tecnología Farmacéutica. Travessera de Gràcia, 17-21-08021, Barcelona, España: Elsevier España, S.L.; 2012.
2. Vila Jato J. (Editor). Tecnología Farmacéutica. Madrid: Editorial Síntesis S.A; 2001. Volumen I: Aspectos fundamentales de los sistemas farmacéuticos y operaciones básicas.
3. Calabozo Freile B. La innovación en terapias farmacológicas. Ojo de Markov [internet].4/9/2015 [consultado 2019]; número 41. Disponible en: <https://www.saludcastillayleon.es/portalmedicamento/es/cim-sacy/ojo-markov/innovacion-terapias-farmacologicas>
4. Zozaya N, Matínez L, Alcalá B, Hodalgo-Vega A. Evaluación, financiación y regulación de los medicamentos innovadores en los países desarrollados [internet]. Fundación Weber, Madrid, noviembre 2017 [consultado 2019]
5. Real Academia Española. Diccionario de la lengua española. 23.^a edición. Madrid: Espasa Libros, S. L. U., 2014
6. Juárez Castelló C, Antoñanzas Villar F, O Pinillos García M. Innovación en medicamentos, efectos para el "cliente" público y cambios legislativos recientes. Conocimiento, innovación y emprendedores: Camino al Futuro. Ayala Calvo, J.C y grupo de investigación FEDRA; Universidad de la Rioja [internet]. 2007[consultado 2019]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=2234398>
7. Salvador Gómez T. Innovación terapéutica y su aportación a la salud. Academia de Farmacia "Reino de Aragón", Zaragoza, 2016 [consultado 2019]. Colegio Oficial de Farmacéuticos de Zaragoza.
8. Bonet R, Garrote A. Parches Medicamentosos. Farmacia abierta. Farmacia Profesional, Vol 29, Núm 5, Septiembre-Octubre 2015 [consultado 2019].
9. W.Chein Y; Novel Drug Delivery System. Second Edition, revised and expanded; p. cm~(Drugs and the pharmaceutical sciences; v. 50) ISBN 0-8247-8520-7 (alk. Paper). 1992-
10. Suñé Negre J. Nuevas aportaciones galénicas a las formas de administración. Formación continuada para farmacéuticos de hospital 3.2. Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona.
11. Wiedersberg S, Richard H. Guy. Transdermal drug delivery, 30 + years of war and still fighting! Journal of Controlled Release 190 (2014) 150–156.
12. Centro de Información de medicamentos (CIMA). Agencia Española de Medicamentos. Consultado en: Marzo-abril 2019. Disponible en: www.cima.aemps.es.
13. Moreno Frigols J, Rius Alarcó F. Innovaciones farmacéuticas para la administración de medicamentos. Real Academia de Medicina de la Comunidad Valenciana. Discurso de recepción leído el día 7 de junio de 2012
14. Federación Española de Parkinson. Espacio Parkinson, conoce la enfermedad 3. Tratamientos. 2017. Disponible en: www.esparkinson.es
15. Van Laar Teus, Borgemeester R. The need for non-oral therapy in Parkinson´s disease; a potential role for apomorphine. Parkinsonism and Related Disorders 33 (2016) S22-S27.
16. Miguel Rosa-Grilo, Mubasher A. Qamar, Raquel N. Taddei, Javier Pagonabarraga, Jaime Kulisevsky, Anna Sauerbier, and K.Ray Chaudhuri. Rotigotine transdermal patch and sleep in Parkinson´s disease: where are we now?. npjParkinson´s Disease (2017) 3:28; doi:10.1038/s41531-017-0030-4.
17. Trenkwalder C, Kies B, Rudzinska M, Fine J, Nikl J, Honczarenko H, et al., Rotigotine effects on early morning motor function and sleep in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study (RECOVER), Mov. Disord. 26 (2011) 90-99.
18. Pagonabarraga, J. et al. Transdermal Rotigotine Improves Sleep Fragmentation in Parkinson's Disease: Results of the Multicenter, Prospective SLEEP-FRAM Study. Parkinson's Dis. 2015, 131508 (2015).
19. Reichman H. Transdermal delivery of dopamine receptor agonists. Parkinsonism and Related Disorders 15S (2009) S93–S96
20. Navarro Ruiz A, Martínez Ramírez M, Borrás Blasco J, Gonzalez Delgado, M., Sistemas de liberación transdérmica de fentanilo: Una nueva forma de analgesia oncológica. Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario de Elche. Farm Hops 2000;24(2);64-73.
21. Tornero C, Herrera J, Mola O y Galvan J. Buprenorfina transdérmica (Feliben®). Nueva opción terapéutica para pacientes con dolor moderado y severo. Rev Soc Esp Dolor 2012; 19(6): 301-109.
22. Seok Ahn J, Lin J, Stsuro Ogawa, Yuan C, O'Brien T, HC Le B, Bothwell A, Hanlim Moon, et al. Transdermal buprenorphine and fentanyl in in cancer pain: a network systematic review. Journal of Pain Research 2017:10 1963–1972
23. Plancarte Sánchez R, Gutiérrez Velázquez H. Buprenorfina transdérmica en pacientes con dolor oncológico. Plancarte y Gutiérrez, Cancerología 1 (2006): 253-271
24. Lane M. The transdermal delivery of fentanyl. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 84 (2013) 449–455
25. L'Hermitea M, Simoncinib T, Fuller S, Genazzani AR. Could transdermal estradiol + progesterone be a safer postmenopausal HRT? A review. Maturitas 60 (2008) 185–201

26. D. Staren E, M.D., Ph.D., M.B.A., Omer S, M.D. Hormone replacement therapy in postmenopausal women. *The American Journal of Surgery* 188 (2004) 136–149
27. Modena MG, Sismondi P, Mueck A, et al. New evidence regarding hormone replacement therapies is urgently required. *Transdermal postmenopausal hormone therapy differs from oral hormone therapy in risks and benefits. Maturitas* 2005;52:1–10.
28. Bertozzi A, Nelson B, Slavador J and Umland E. The smallest available estradiol transdermal patch: a new treatment option for prevention of postmenopausal osteoporosis. *Womens Health* (2015) 11(6), 815–824
29. Black K. Non-oral contraception. *OBSTETRICS, GYNAECOLOGY AND REPRODUCTIVE MEDICINE* 24:4
30. Sibai BM, Odland V, Meador M, et al: A comparative massassessment of Ortho Evra/Evra to placebo patch effects on body weight (abstract no. 902). *Fertil Steril* 2001; 76:S188
31. Harel Z, Riggs S, Vaz R, Flanagan P, Dunn K, and Harel D. Adolescents' Experience with the Combined Estrogen and Progestin Transdermal Contraceptive Method Ortho Evra. *J Pediatr Adolesc Gynecol* (2005) 18:85–90
32. López de Sá E, Estévez A, Onaindía J, Rubio R y López-Sendón J. Papel de los nitratos en el tratamiento de la enfermedad cardiovascular. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2006;6:41A-50A
33. Hadgraft J. Pharmaceutical aspects of transdermal nitroglycerin. *International Journal of Pharmaceutics* 135 (1996) 1-11
34. P. Appleton J, Sprigg N, M. Bath P. Therapeutic Potential of Transdermal Glyceryl Trinitrate in the Management of Acute Stroke. *CNS Drugs* (2017) 31: 1-9.
35. Mayank Kumar M, Ashish J, Hurkat P, Anki J, Dharmendra J. Controlled delivery of rivastigmine using transdermal patch for effective management of alzheimer's disease. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* 45 (2018) 408–414.
36. Farmanews.com. (2009). Los geriatras apuestan por el uso del parche transdérmico de rivastigmina en pacientes con enfermedad de Alzheimer. [internet] Consultado: Marzo 2019. Disponible en: https://www.farmanews.com/Notasprensa/1440/Los_geriatras_apuestan_por_el_uso_del_parche_transdermico_de
37. René R, Ricart J, Hernández B. From high doses of oral rivastigmine to transdermal rivastigmine patches: user experience and satisfaction among caregivers of patients with mild to moderate Alzheimer disease. *Neurología.* 2014;29(2):86—93
38. Winblad B, Cummings J, Andreasen N, Grossberg G, Onofrj M, Sadowsky C, Zechner S, Nagel J and Lane R. A six-month double-blind, randomized, placebo-controlled study of a transdermal patch in Alzheimer's disease—rivastigmine patch versus capsule. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007; 22: 456–467.
39. Blesa González R, Boada Rovira M, Martínez Parra C, Gil-Saladié D, Almagro CA y Gobartt Vázquez AL. Evaluación de la conveniencia del cambio de vía de administración de rivastigmina en pacientes con enfermedad de Alzheimer. *Neurología.* 2011;26(5):262—271
40. Stevens J, Coffey MJ, Fojtik M, Kurtz K, Stern TA. The Use of Transdermal Therapeutic Systems in Psychiatric Care: A Primer on Patches. *Psychosomatics*2015;56:423–444.
41. Torecilla García M et al. Ayudar al fumador: Tratar el tabaquismo. *Medifam.* 2001, vol.11, n.4, pp.34-60. ISSN 1131-5768.
42. Romero Palacios PJ. Deshabitación tabáquica. Asociación de Neomología y Cirugía Torácica del SUR. Disponible en: <https://www.neumosur.net/files/EB03-27%20tabaco.pdf>
43. Mugabure Bujedo B. Fármacos en dolor neuropático: puesta al día. *INFAC Vol 26 Núm 8* (2018).
44. Salinas-Casadoa J, Esteban-Fuertesb M, Serranoc O, Galván J. The value of oxybutynin in transdermal patches for treating overactive bladder. *Actas Urol Esp.* 2015;39(10):599---604
45. [Cohn JA](#), [Brown ET](#), [Reynolds WS](#), [Kaufman MR](#), [Milam DF](#), [Dmochowski RR](#). An update in the use of transdermal oxybutynin in the management of overactive bladder disorder. *Ther Adv Urol.* 2016 Apr;8(2):83-90
46. Cedimcat.info [internet]. Eva Llovet I Travest: Centre d'Informació de Medicaments. C.A.P Mútua de Terrasa. Consultado: abril 2019. Disponible en: https://www.cedimcat.info/index.php?option=com_content&view=article&id=235:parches-transdermicos-preguntas-frecuentes&catid=42&Itemid=472&lang=es
47. Ramón Bonet, Antonieta Garrote. Parches Medicamentosos. *Farmacia abierta. Farmacia Profesional*, Vol 29, Núm 5, septiembre-octubre 2015 [consultado 2019]
48. Francisco Rua. Administración de Medicamentos: ¿Se puede alterar la integridad de la Forma Farmacéutica? *Farmacéuticos Comunitarios*, 2011; 3(1): 16-22.