



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

**FORMAS DE ADMINISTRACIÓN
PERCUTÁNEA: PARCHES
TRANSDÉRMICOS**

Autor: Paula Muñoz Jiménez

Tutor: Emilia María Barcia Hernández

Convocatoria: junio 2019

Contenido	Páginas.
Resumen	3
Introducción.....	3
1.Fisiología y características de la piel.....	4
2.Absorción percutánea en parches: ventajas y desventajas.....	5
Objetivos.....	7
Metodología.....	7
Resultados y Discusión	7
3.Concepto y principios generales de parches transdérmicos	8
4.Requisitos de los fármacos para su formulación	8
5.Estructura general y componentes. Tipos.....	9
6.Aplicaciones	14
Conclusión.....	17
Bibliografía.....	17

RESUMEN

Hasta hace relativamente poco tiempo, desde el punto de vista de la administración de medicamentos, la piel sólo era considerada como zona de aplicación buscando un efecto local, sin embargo hoy en día, el mayor conocimiento que se tiene de la misma, de su estructura y funciones, ha llevado, sobre todo a partir de los años 70, al desarrollo de los primeros parches transdérmicos o **Sistemas Terapéuticos Transdérmicos**, conocidos del inglés por las siglas TTS (“*Transdermal Therapeutic System*”), con lo que se persigue la penetración de las sustancias activas a través de las capas de la piel en busca de un efecto sistémico. Así, en el año 1981 se comercializó el primer parche transdérmico, desarrollado para escopolamina “Transdermal Scop” en la prevención de náuseas y vómitos asociados al mareo.

Las primeras formulaciones transdérmicas surgen como nueva alternativa a la administración de fármacos por otras vías, como la oral y la i.v., y buscando siempre mejoras clínicas significativas en términos de eficacia y seguridad de los medicamentos que se desarrollan en estos sistemas.

Ha sido aceptada como una vía no invasiva, cómoda y de fácil uso que permite, mediante la utilización de TTS, una liberación controlada, constante y continua del fármaco lo que facilita mantener niveles más constantes del fármaco, control de la posología, disminución en la frecuencia de la administración de dosis sucesivas, así como disminución de efectos adversos y una mejora en el cumplimiento del tratamiento por parte de los pacientes.

La absorción percutánea o transdérmica implica en consecuencia el paso del principio activo a través de las distintas **capas de la piel** (estrato córneo, epidermis, dermis y tejido subcutáneo) y su acceso e incorporación a la circulación sanguínea, para obtener el efecto sistémico deseado.

El principal mecanismo por el que se produce esta absorción es mediante difusión simple, vía intercelular y a favor de un gradiente de concentración, siendo el estrato córneo el principal factor limitante al tratarse de la barrera de más difícil penetración por encontrarse queratinizada.

Estos sistemas transdérmicos permiten alcanzar concentraciones plasmáticas eficaces y constantes durante periodos de tiempo más prolongados, ocupando un papel importante en los tratamientos crónicos o de larga duración.

Existen dos tipos fundamentales (reservorio o matriz) según esté presente o no la membrana de liberación, aunque, en general las partes de las que consta un parche transdérmico, con sus variaciones, son: una lámina protectora externa, el depósito o la matriz con el principio activo y excipientes, la capa/membrana/matriz que controla la liberación del principio activo, la lámina adhesiva y la lámina protectora interna, que debe ser retirada antes de su aplicación.

Sin embargo, no todos los fármacos pueden ser formulados en este tipo de sistemas, ya que deben cumplir una serie de requisitos en cuanto al peso molecular (PM), coeficiente de reparto (Kr), coeficiente de difusión, actividad intrínseca, semivida de eliminación, y no producir alergia/sensibilización en la piel, entre otros.

Se trata por tanto de sistemas muy interesantes, sobre los que es necesario seguir investigando para facilitar la penetración de otros fármacos a través de la piel buscando

un efecto sistémico, mediante recursos como son, entre otros, el uso de promotores físicos y químicos, parches con microagujas, etc.

Palabras claves: parches transdérmicos, acción sistémica, sistemas reservorio, sistemas matriciales, sistemas mixtos.

INTRODUCCIÓN

1- FISIOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS DE LA PIEL

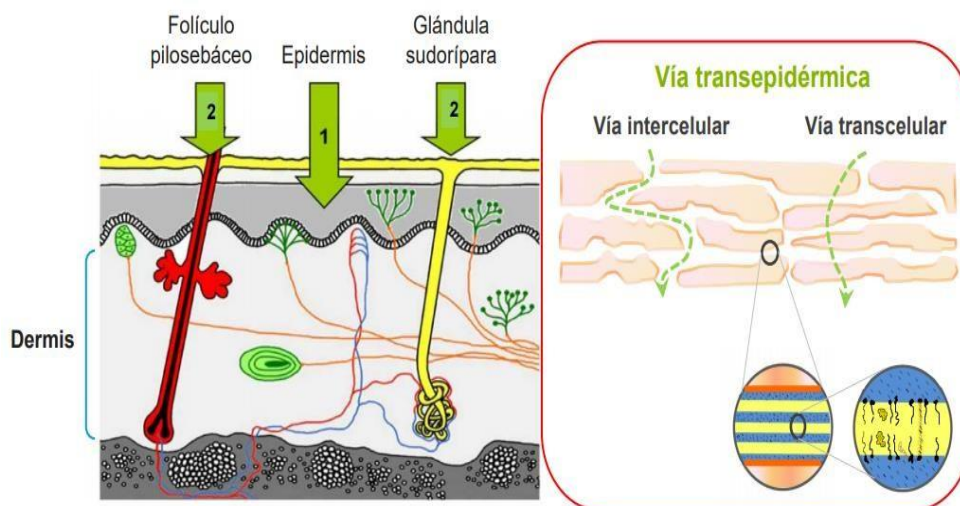


Figura 1. Anatomía y estructura de la piel (1).

Como dijo Kligman en 1983 "Nada penetra la piel libremente o fácilmente, pero todo puede penetrar en algún grado" es decir; no permite que ninguna sustancia difunda con facilidad, sin embargo, casi todas las moléculas se absorben en cierta medida (2).

La piel es el órgano más grande del organismo y cuya función principal es protectora **actuando como barrera física**. Se trata de una estructura semipermeable con un alto grado de selectividad, un elevado índice de resistencia y con gran capacidad aislante, lo que dificulta y/o impide el acceso de sustancias del medio externo a nuestro organismo (1). Con el fin de superar las barreras, la industria farmacéutica ha diseñado nuevos sistemas que faciliten el paso a través del estrato córneo (barrera difusional epidérmica) (3).

En cuanto a sus propiedades, la piel presenta elasticidad, con un grosor aproximado de 3 mm y se regenera de forma autónoma. Es un órgano accesible, con una superficie de 2 m² aproximadamente, y en cuyas tres capas bien caracterizadas y funcionalmente distintas (epidermis, dermis e hipodermis) se encuentran diversas células y receptores además de

los anejos y apéndices de la piel, como las glándulas sudoríparas, sebáceas y los folículos pilosos (1).

- **Epidermis:** es la capa más externa y, por tanto, la primera barrera de protección del organismo. En su superficie se encuentra el estrato córneo, formado por distintas capas de células escamosas estratificadas. Contiene folículos pilosos y glándulas sudoríparas, apéndices por los cuales puede permear sustancias y contiene dos estructuras importantes: el estrato córneo (más externo) y el estrato germinativo (más interno).

Entre el estrato córneo y el germinativo hay otras tres capas (estrato espinoso, granuloso y lúcido) (4).

El estrato córneo constituye la capa exterior delgada de la epidermis, siendo la barrera que limita la velocidad de difusión y la principal fuente de resistencia a la penetración y permeación de sustancias.

Está formado por un conjunto de células queratinizadas aplanadas organizadas en capas estratificadas de naturaleza lipofílica, sin núcleo y fisiológicamente inactivas llamadas corneocitos. Tienen un espesor de aproximadamente 0,2-0,4 μm y se mantienen unidas por corneo-desmosomas que confieren estabilidad estructural al mismo, estando rodeados por una matriz extracelular de lípidos hidrófobos (ceramidas, colesterol y ácidos grasos) organizados como bicapas multilamelares (4). El estrato córneo se nutre por la lenta migración de células del estrato germinativo y se encuentra en continua renovación cada 2-4 semanas.

Posteriormente se repara mediante la secreción celular de los cuerpos lamelares. Estos lípidos estructurados evitan la pérdida excesiva de agua del organismo y también bloquean la entrada de la mayoría de los fármacos aplicados por vía tópica (5,6).

- **Dermis:** red de fibras de colágeno estriadas y cruzadas, como una capa de grosor uniforme, con aspecto de gel. Es la capa responsable de las propiedades elásticas de la piel. Su parte superior contiene vasos sanguíneos, linfáticos y terminaciones nerviosas, las cuales llegan a alcanzar la zona germinativa de la epidermis. Debajo de esta, el tejido fibroso se abre y emerge el tejido subcutáneo.

- **Tejido subcutáneo o hipodermis:** es la capa más profunda de la piel unido a las estructuras de la dermis, está formada por tejido adiposo. Se encarga de mantener la temperatura corporal ya que es aislante del calor y actúa como amortiguador de traumatismos (1).

2- ABSORCIÓN PERCUTÁNEA EN PARCHES: VENTAJAS Y DESVENTAJAS.

El acceso a los capilares sanguíneos está condicionado por numerosos factores que pueden modificar la liberación y absorción de un fármaco.

Estos factores limitadores tanto de la difusión como de la penetración del principio activo (p.a.) comprenden las características fisicoquímicas de los componentes de la formulación y las características del propio estrato córneo.

El transporte pasivo o difusión simple a favor de un gradiente de concentración de fármacos a través de la piel, se ve facilitada con el uso de parches medicamentosos (actuando como vehículo del fármaco) que consiste en una primera difusión del fármaco desde la matriz o reservorio hacia la epidermis, atravesando el estrato córneo principalmente a través de la vía intercelular, donde se deposita.

Una pequeña proporción pasa a la epidermis viable donde se metaboliza por enzimas propias o encuentra receptores de acción, llega a la dermis difundiendo de forma similar hasta la hipodermis o tejido subcutáneo.

Como último paso, el fármaco alcanza la red de capilares incorporándose al torrente sanguíneo, produciendo un efecto sistémico (3, 7).

La etapa limitante en la absorción transdérmica tiende a ser la difusión a través del estrato córneo debido a la forma geométrica en la que se encuentran dispuestos los corneocitos (a modo de muro de ladrillos) y en parte a la resistencia a la difusión de la matriz extracelular lipídica.

Por lo tanto, a menudo es necesario añadir promotores químicos o físicos de absorción para aumentar la permeabilidad de los fármacos al estrato córneo.

El efecto sistémico tiene lugar por diferentes rutas: intercelular a través de los dominios lipídicos entre los corneocitos (la más frecuente), transcelular o intracelular a través de los corneocitos y matriz extracelular lipídica, transfolicular y glandular (sudorípara, sebácea y mixta) (8).

Su grado de penetración estará en función del espesor del estrato córneo, siendo inversamente proporcional al mismo (Ley de Fick), así pues, las zonas cutáneas más finas responderán mejor a la terapia transdérmica (9).

Por otro lado, la unidad pilosebácea, más permeable que los corneocitos, es una vía alternativa para que los fármacos lleguen a la dermis con mayor facilidad.

No obstante, no siempre se consigue alcanzar el grado de permeabilidad deseado y debe recurrirse a técnicas (transitorias y de baja efectividad debido a la elevada tasa de recambio de esta capa) que modifican la estructura del estrato córneo: eliminación de lípidos mediante la aplicación de solventes orgánicos y/o remoción de corneocitos (10).

Otra estrategia adecuada es la hidratación, ya que aumenta el espesor de la capa celular y disminuye la resistencia a la difusión, mediante la utilización de sistemas oclusivos, que potencian dicha hidratación al evitar la evaporación de agua y aumentan la temperatura de la piel facilitando la difusión (11).

Los beneficios que aporta la penetración transdérmica es la eliminación del efecto de primer paso hepático o intestinal presentes en otras vías (por ejemplo, en la oral), evita las molestias al paciente, minimiza la aparición de los efectos adversos de la vía intravenosa u oral, y proporcionan una liberación controlada del fármaco que permite mantener concentraciones eficaces en el organismo de forma prolongada y constante (12).

Por otro lado, permite reducir la frecuencia en la dosificación y es posible cesar la administración del fármaco de forma inmediata, con solo retirar el sistema transdérmico

de la piel. Su aplicación y mantenimiento es sencillo, lo que aumenta la aceptación por el paciente y el cumplimiento del tratamiento (13).

Sin embargo; existen algunas limitaciones como la tolerabilidad de la piel, las propiedades de barrera cutánea, la variabilidad de las condiciones del sitio de aplicación y que solo es aplicable a fármacos que reúnan una serie de características, como reducido tamaño molecular, elevada actividad intrínseca, adecuada lipofilia entre otras (14, 15).

Para facilitar el paso de las moléculas a través de la piel, se puede recurrir al empleo de agentes químicos como potenciadores de la permeación, entre los que se incluyen: terpenos, sulfóxidos, laurocapram, pirrolidonas, ácidos grasos y alcohol graso, alcohol y glicol, surfactantes, urea, etc. También se han estudiado otros sistemas, como el empleo de profármaco, microagujas, ultrasonidos y el empleo de técnicas como la iontoforesis (8).

OBJETIVOS

Realizar una revisión bibliográfica actualizada sobre la utilización de parches transdérmicos para la administración de fármacos buscando un efecto sistémico.

METODOLOGÍA

Con el objetivo de obtener la información relativa al tema en cuestión, se ha realizado una búsqueda bibliográfica de diferentes artículos en la base de datos de PubMed, en revisiones científicas inglesas utilizando palabras claves relacionadas con la vía transdérmica (transdermal drug delivery systems, patches, percutaneous penetration and its enhancement).

Revistas como International Journal of Pharmaceutics, Journal of Drug Delivery & Therapeutics, Journal of Bioanalysis & Biomedicine, Journal of Controlled Release, Journal of Drug Delivery Science and Technology, Pharmaceutical Science & Technology, Pharma research...etc

También se ha localizado dicha información en la RFE, CIMA, y en revistas de divulgación.

Además de estas búsquedas, se ha hecho uso de libros recogidos en la Universidad Complutense de Madrid sobre Tecnología Farmacéutica.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3. CONCEPTO Y PRINCIPIOS GENERALES DE LOS PARCHES TRANSDÉRMICOS

Desde la antigüedad ya se empezaron a utilizar las distintas fórmulas farmacéuticas semisólidas de aplicación tópica (pomadas, geles, ungüentos) de acción local y por lo tanto con escasa capacidad de absorción sistémica y variabilidad del efecto farmacológico.

La década de 1970 condujo al desarrollo de los primeros Sistemas Terapéuticos Transdérmicos de acción sistémica, lo que resultó en 1979 al desarrollo del primer parche aprobado por la FDA norteamericana que incorpora escopolamina para tratar náuseas y vómitos. Posteriormente, en 1981 se aprobaron parches de nitroglicerina para la angina de pecho (Nitro-dur y Nitrodisc) (4).

Los Sistemas Terapéuticos Transdérmicos o parches transdérmicos son preparaciones farmacéuticas flexibles, acondicionados en sobres individuales sellados, de tamaño variable y se definen en la RFE como “sistemas destinados a su aplicación sobre una zona determinada de la piel, que debe estar intacta, limpia y seca, que sirven de soporte o vehículo para uno o varios principios activos destinados a ejercer un **efecto sistémico** tras su **liberación y absorción** a través de las estructuras cutáneas” (16).

No se considerarían parches medicamentosos todos aquellos que tuviesen únicamente función estética, considerándose cosméticos o productos de higiene personal según el grado de absorción de los ingredientes incorporados (3).

Desde que se aplica el parche sobre la piel hasta que se alcanzan niveles constantes en plasma pasa un cierto tiempo de latencia que hace que estos sistemas estén indicados en el tratamiento de enfermedades crónicas. Lo que interesa con estos sistemas es que la velocidad de liberación del fármaco desde el dispositivo sea menor que la de absorción percutánea, de esta forma la liberación está controlada por el parche y no por la absorción en la piel. Así, se pueden conseguir cesiones que fluctúan entre 24 horas y una semana. (6).

Según la RFE, los parches deben tener un tamaño reducido inferior a 40-50 cm², cosméticamente aceptable, adhesión adecuada a la piel, no deben provocar reacciones dermatológicas en la zona de administración y tener precisión en la respuesta terapéutica.

4- REQUISITOS DE LOS FÁRMACOS PARA SU FORMULACIÓN EN PARCHES TRASDÉRMICOS

La vía transdérmica no se puede emplear para un gran número de fármacos, ya que muchos de ellos presentan baja capacidad de penetración a través de la piel. La difusión y la absorción depende de las características del principio activo: concentración, PM y Kr que debe ser intermedio y del vehículo utilizado para su aplicación.

La difusión de una molécula a través de una membrana viene determinada por el coeficiente de difusión del fármaco, coeficiente de reparto en la membrana y por la concentración del fármaco en la formulación donde el flujo será proporcional a estos e inversamente proporcional al espesor.

Respecto a la concentración, la cantidad de fármaco que se absorbe por unidad de tiempo y de superficie es proporcional a su concentración en el vehículo por lo que normalmente se emplea una concentración a saturación del fármaco para que el gradiente de concentración sea máximo.

A medida que aumenta la masa y el tamaño molecular, menor será la difusión disminuyendo por lo tanto el coeficiente de difusión. Este criterio permite que fármacos de masa molecular inferior a 500 Da difunden con facilidad a través de la piel.

Otro factor a tener en cuenta es el coeficiente de reparto octanol: agua (Log P), que deberá estar comprendido entre -1, 0 y 4 para una permeabilidad transdérmica óptima y también el grado de ionización ya que condiciona las características de hidrosolubilidad de moléculas ionizables en función del pKa y el pH (17).

Finalmente se persigue una elevada potencia farmacológica siendo la dosis diaria de fármaco inferior a 20 mg (permite reducir frecuencia de dosificación) durante largos periodos de tiempo. Además, no debe producir dermatitis alérgica, ni irritativa, ni reacciones de fotosensibilidad (13).

Por lo tanto, los requisitos que cumplen los fármacos presentes en los sistemas transdérmicos son:

Bajo peso molecular, ser solubles en lípidos y en disolventes acuosos (coeficiente de reparto intermedio), no iónicos, gran permeabilidad cutánea, elevada actividad farmacológica y estables a temperatura ambiente.

No son sistemas adecuados para fármacos que necesiten altas concentraciones plasmáticas, para aquellos que sufran metabolismo cutáneo ni para aquellos que produzcan reacciones de hipersensibilidad, dermatitis de contacto o irritaciones.

Finalmente, los fármacos candidatos para ser incluidos en un sistema transdérmico deben presentar un margen terapéutico estrecho, un tiempo de semivida corto y efecto de primer paso con gran tendencia al incumplimiento terapéutico por parte del paciente con formas de dosificación convencionales, ya que usando los parches se evitarían estos inconvenientes.

Así mismo serán buenos candidatos aquellos fármacos que se utilicen en tratamientos crónicos o de larga duración.

5. ESTRUCTURA GENERAL Y COMPONENTES DE LOS PARCHES

TRANSDÉRMICOS. TIPOS.

TIPOS Y ESTRUCTURA

-Tipo matriz (sistema monolítico): el principio activo se encuentra disperso en la matriz polimérica inerte la cual controla la liberación desde el dispositivo y a través de la cual difunde hacia la piel. No existe membrana controladora de la liberación. Los componentes habituales son: silicona, poliuretano, polipropileno, hidrogeles, elastómeros, fibras huecas, etc. (18).

-Tipo reservorio: poseen una zona o depósito donde se encuentra el principio activo y otra zona que contiene una membrana polimérica (porosa o no porosa, semipermeable) la cual controlará la liberación del fármaco desde el dispositivo. Los componentes habituales son: polietilenglicol, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). El reservorio donde se encuentra el fármaco puede ser como gel, suspensión, emulsión, film rígido, etc. Los sistemas tipo reservorio tienen la ventaja de poder incorporar más cantidad de fármaco, así como sustancias optimizadoras de la absorción (promotores). Sin embargo;

puede darse el efecto burst (cesión inicial) dando lugar a intoxicación en caso de que sufriera daños la membrana que controla la liberación (17).

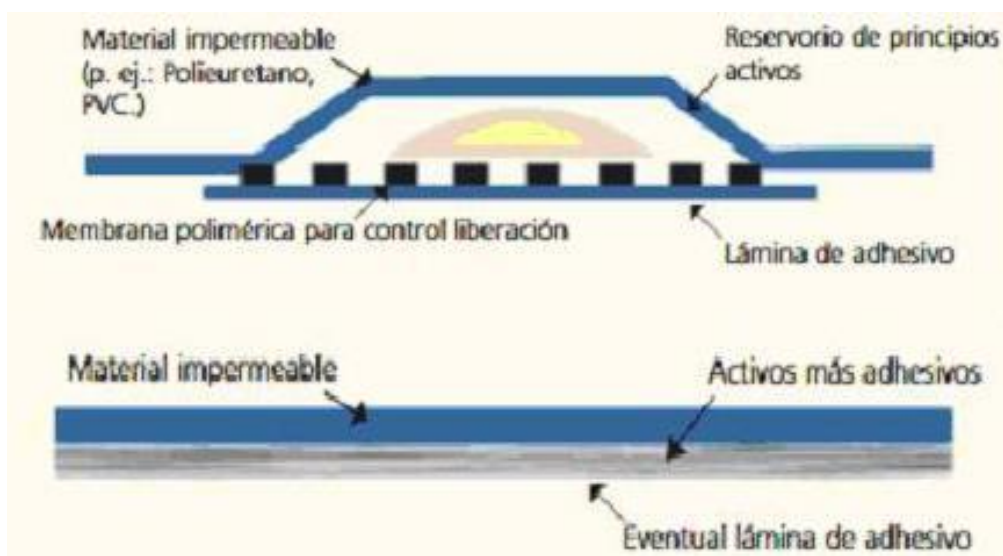


Figura 2. Especialidades farmacéuticas disponibles en forma de parche según el sistema de liberación utilizado en cada caso (19).

-**Tipo mixto:** formados por un sistema tipo reservorio que incluye el principio activo y una matriz de difusión.

COMPONENTES DE LOS PARCHES:

-**Lámina protectora externa (cubierta protectora exterior)** impermeable al agua y a los componentes del sistema. Su función es proteger el contenido del parche de las agresiones externas (luz, humedad, golpes) evitando pérdidas del principio activo y en la mayoría de las veces presentando efecto oclusivo que evita la evaporación del agua y por lo tanto incrementa la hidratación de la piel favoreciendo de esta manera la absorción percutánea.

Componentes: películas de vinilo, poliéster, polietileno y poliuretano.

-**Depósito con el fármaco y los excipientes** de los cuales además de utilizarse los tradicionales, pueden ser promotores químicos (sustancias optimizadoras de la absorción) como los disolventes especiales, tensioactivos y otros.

-**Sistema que controla la liberación:** puede tratarse de una membrana (tipo reservorio) o de la propia matriz (sistemas monolíticos o matriciales). En ambos casos, están formadas por material polimérico.

-**Capa adhesiva,** responsable de que el parche se adhiera a la piel y que ocupa toda la superficie o solamente los bordes del sistema. Tiene que permitir una fácil retirada, sin

irritaciones o daños en la piel y no debe alterar la cesión del fármaco. A veces esta capa puede no existir porque la membrana polimérica del reservorio o la propia matriz tiene componentes con propiedades adhesivas.

Componentes: Poliacrilatos y poliisobutileno, resinas, siliconas hipoalergénicas, etc.

-**Lámina protectora interna** que sirve de protección a la capa adhesiva y es elaborada a partir de materiales hipoalergénicos. Esta lámina es retirada justo antes de aplicar el parche sobre la piel.

Componentes: polietileno, policloruro de vinilo, poliéster metalizado.

En cuanto al acondicionamiento primario, suele acondicionarse en láminas impermeables y flexibles que sellan herméticamente para evitar pérdidas de principio activo. Pueden ser de poliésteres, polietileno, de aluminio, etc... (9, 12, 18).

a) **SISTEMAS MATRICIALES CON DIFUSIÓN CONTROLADA**

Estos sistemas están formados por una matriz con propiedades adhesivas a base de butilacrilatos de peso molecular entre 45000 y 65000 Da y ácido acrílico. Además, contienen poliacrilato sódico como espesante y triálquilamina como agente de reticulación.

El principio activo queda disperso en esta matriz polimérica que actúa como adhesivo y a partir de ella se liberará por un proceso de difusión. De esta manera, el control de la liberación dependerá de los componentes de la matriz polimérica al no existir una membrana controladora de la difusión.

Estos sistemas finos, translúcidos y flexibles se utilizan en parches por ejemplo comercializados para nitroglicerina (sistema **Nitro-Dur II**[®]).

El problema es que el mantenimiento de los niveles plasmáticos constantes solo se consigue tras la liberación de un pequeño porcentaje de la dosis inicial del fármaco (0,5 mg /cm²) durante 2 h.

b) **SISTEMAS MATRICIALES CON GRADIENTE DE DIFUSIÓN CONTROLADA**

Para conseguir una liberación del fármaco de manera constante, en estos sistemas se ha creado un gradiente de concentración del principio activo en el interior de la matriz polimérica, de manera que se va incrementando la concentración del fármaco desde la piel hasta la zona interna del parche para asegurar niveles plasmáticos constantes de dicho fármaco.

Como ejemplo de este tipo se encuentra el sistema **Minitran**[®] que contiene nitroglicerina, y en el que la matriz está formada por varias capas con concentración crecientes de principio activo en el orden contrario al del recorrido que debe hacer el fármaco para atravesar la piel. Con este sistema, en comparación con Nitro-Dur II, se

logra una liberación constante (orden cero) de nitroglicerina con un porcentaje mayor de liberación (aproximadamente un 30% frente al 12,5 %) en un período de 24 h.

c) SISTEMAS MICRORESERVORIO CON DIFUSIÓN CONTROLADA

Constituidos por un reservorio provisto de microreservorios (entre 10-40 micrómetros) de carácter hidrófilo los cuales se encuentran dispersados en una matriz polimérica de carácter hidrófoba. En este caso el fármaco está embebido en microreservorios dentro de la matriz.

El proceso de liberación del principio activo es más complejo que en los sistemas anteriores, ya que inicialmente debe difundir del compartimento acuoso a la matriz polimérica y de esta a la piel.

Estos sistemas se utilizan por ejemplo en el parche **Nitrodisc®**, que contiene nitroglicerina como principio activo.

d) SISTEMAS TIPO RESERVORIO

Los sistemas provistos de reservorios o depósito se clasifican según incluyan un medicamento sólido o líquido en el depósito, pero, en cualquier caso, es común la presencia de una membrana polimérica porosa con permeabilidad selectiva que controla la liberación del principio activo.

- **Reservorios con medicamentos sólidos:**

Ambos sistemas con membrana control de polipropileno.

Scopoderm (Transderm Scop®):

Contiene escopolamina dispersa en aceite mineral y poliisobutileno en una capa aparte. El sistema libera de acuerdo a una cinética de orden cero 1,5 mg de p.a. durante 3 días quedando 1/3 de p.a. sin liberar. Al ser utilizado para el tratamiento de los mareos por cinetosis habitualmente, se busca con él una liberación rápida. Se coloca detrás de la oreja para que la absorción sea rápida, ya que la absorción transdérmica varía según la zona de aplicación.

Este sistema contiene una lámina protectora externa que recubre solo los laterales del parche, el reservorio sólido con la escopolamina, la membrana controladora de la liberación, capa adhesiva y la lámina interna que se retira para la colocación y fijación del parche.

Catapress TTS®:

El p.a que incluye es el antihipertensivo clonidina y mantiene una liberación de orden cero durante 7 días.

Posee una estructura similar al anterior pero la capa protectora externa es de poliéster pigmentado.

-Reservorios con medicamentos líquidos.

Ambos formados por membrana de copolímero etilen-vinil-acetato:

Nitroderm (Transderm Nitro®):

Formado por un reservorio fluido o líquido que contiene nitroglicerina dispersa en una mezcla de lactosa, sílice coloidal anhidra y silicona líquida.

La suspensión fluida con el p.a se encuentra en los huecos restantes de una lámina de aluminio (sílice micronizado); seguidamente se coloca la membrana de control, que en este caso es de copolímero de acetato de vinilo-etileno (EVAC). A continuación, se coloca el adhesivo para fijación a la piel recubriendo toda la membrana y finalmente la película interna a retirar.

Al tratarse la formulación del fármaco al estado líquido, es necesario que la película exterior recubra el parche entero.

Se comercializa con distintas dosis de nictroglicerina, que presentan velocidades de cesión constantes de 0,2 mg/hora, 0,4 mg/hora y 0,6 mg/hora para las dosis de principio activo de 25 mg, 50 mg, 75 mg, respectivamente, dependiendo de las necesidades de tratamiento.

Estraderm TTS®

Similar al anterior, y en el que la diferencia radica en que el p.a es estradiol. Se utiliza para paliar el déficit hormonal durante la menopausia como Terapia hormonal sustitutiva (THS).

En este caso el reservorio que presenta está formado por una mezcla de hidroxipropilcelulosa y de alcohol, con una lámina externa de aluminio y la interna de polietileno.

La membrana de control está también formada por EVAC.

El sistema es aplicado durante 3-4 días. Se presenta en formatos con cesiones de 25 microgramos/24 horas, 50 microgramos/24 horas y 100 microgramos/24 horas.

Otro sistema utilizado en THS es Neta/E2 TTS® que contiene acetato de noretisterona y estradiol como principios activos y en el que el reservorio es en forma de un gel con alcohol.

Durogesic TM®

El principio activo es el fentanilo, analgésico muy potente, y utilizado en el dolor postoperatorio y en cuidados paliativos, entre otros.

Consta de un reservorio igual al sistema Estraderm® donde se encuentra disperso el fármaco, una cubierta protectora externa de poliéster, membrana de control de EVAC y la capa adhesiva (silicona). En este caso, la capa adhesiva, en contacto con la piel, lleva

ya una dosis de fentanilo, con lo que se asegura una cesión rápida, inicial, como dosis de choque.

Es un parche rectangular con los bordes redondeados marcados con tinta de distinto color según la dosis. Existen distintas concentraciones (12, 25, 50, 55 y 100 microgramos.) y es retirado a las 72 horas (12, 13).

e) SISTEMAS MIXTOS

Este grupo incluye sistemas que llevan reservorio de principio activo y matriz de difusión y entre los que se pueden citar los sistemas **Nitrodisc®** y **Nicotinell TTS®**. Están formados por varios reservorios incluidos en la matriz polimérica, lo que permite la difusión del fármaco (11).

Este tipo de parches presentan características comunes a los dos anteriores, disponiendo de un reservorio de fármaco y de una membrana de difusión simultáneamente; algunos autores denominan a estos parches como sistemas MDD (Microsealed Drug Delivery systems).

Por ejemplo, el sistema transdérmico Nitrodisc®, que también vehiculiza nitroglicerina, la cual se encuentra incluida en numerosos depósitos especiales constituidos por una mezcla de excipientes que dan lugar al reservorio en donde el principio activo se debe disolver lentamente y después difundir a través de la membrana para acceder a la piel.

Otro ejemplo es el sistema Nicotinell TTS®, que contiene nicotina y se emplea en el tratamiento de la deshabituación al tabaco. Contiene una capa central embebida de solución de nicotina incluida dentro de una matriz polimérica, proporcionando una liberación efectiva y controlada del fármaco durante 24 horas.

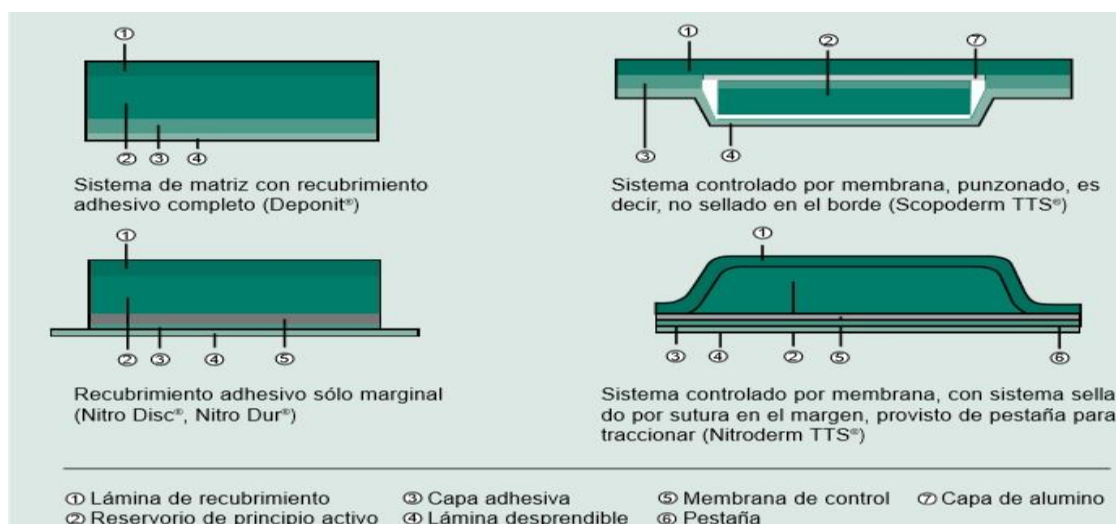


Figura 3. Esquema transversal de distintos tipos de parches transdérmicos (12).

6. APLICACIONES DE LOS PARCHES TRANSDÉRMICOS

Como acabamos de revisar, en la actualidad hay numerosos parches transdérmicos comercializados para el tratamiento de diversas patologías y síntomas.

Así, se dispone de parches transdérmicos que contienen fármacos destinados a tratamientos crónicos o de larga duración, entre los que destacan:

- Fármacos antianginosos, entre los que están los parches de nitroglicerina, comercializados desde 1981.
- Agentes opiáceos, destinados al tratamiento del dolor severo y/o crónico, como ocurre con los parches de fentanilo y de buprenorfina.
- Agentes anticonceptivos, por tanto, para el control de la concepción, y entre los que se encuentran los parches de acetato de noretisterona y de etinilestradiol.
- Tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, como son la enfermedad del Parkinson y del Alzheimer. En este grupo destaca el parche de rivastigmina, introducido en terapéutica en el año 2012.
- Tratamiento de la contra la cinetosis, donde se dispone de los parches de escopolamina.
- Deshabitación tabáquica parches de nicotina.
- Tratamiento hormonal durante la menopausia: la terapia hormonal sustitutiva utiliza parches de estrógenos.
- Anestésicos locales, como es el caso de los parches de lidocaína.
- Agentes antihipertensivos, como es el caso de los sistemas transdérmicos que incorporan clonidina.
- Parches utilizados en la terapia de sustitución de testosterona. Contienen testosterona y proporcionan una liberación controlada de la misma durante varios días.

Active ingredient	Product name	Dose and size of patch	Dose delivered	Clinical indication
Clonidine	Catapress-TTS	2,5-7,5 mg In 3,5-10,5 cm ²	0,7-2,1 mg in one week	Hypertension
Ethinyl oestradiol (EO) norelgestromin (N)	Ortho-Eva	0,75 mg EO and N in 20 cm ²	0,14 mg EO and 1,05 mg N in one week	Birth control
Fentanyl	Duragesic	2,5-10 mg in 1 cm ²	1,8-7,2 mg in 3 days	Analgesia
Lidocaine	Lidoderm	700 mg in 140 cm ²	10-32 mg in 12 h	Post-hepatic neuralgia
Lidocaine (L). Epinephrine	Iontocaine	20-50 mg L and 10-25 µg E in 5,7-11 cm ²	40 mAmin iontophoresis	Dermal anaesthesia
Nicotine	Habitrol Nicoderm-CQ Nicotrol Prostep	8,3-114 mg in 3,5-30 cm ²	5-22 mg in 16- 24 h	Smoking cessation

Nitroglycerin	Nitro- Dur Transderm- Nitro	12,5-160 mg in 5-40 cm ²	1,2-11,2 mg in 12-14h	Angina
17 β-oestradiol	Alora, Cimara Esclim, Estraderm FemPatch, Vivelle, Vivelle-DOT	0,39-20 mg in 2,5-44 cm ²	0,075-0,7 mg in 3-7 days	Hormone replacement
Oestradiol (O). Norethindrone (N)	CombiPatch	0,51-0,62 mg O and 2,7-4,8 mg N in 9-16 cm ²	0,15-0,20 mg O and 0,42-1 mg N in 3-4 days	Hormone replacement
Oxybutynin	Oxytrol	36 mg in 39 cm ²	11,7-15,6 mg in 3-4 days	Overactive bladder
Scopolamine	Transderm Scop	1,5 mg in 2,5 cm ²	1 mg in 3 days	Motion sickness
Testosterone	Androderm Testoderm TTS	10-238 mg in 37-60 cm ²	2,5-6 mg in 1 day	Hypogonadism

Figura 4. Características de algunos de los parches transdérmicos aprobados (20).

Como ya se ha indicado, muchos principios activos no se pueden absorber a través de la piel a una velocidad lo suficientemente elevada como para alcanzar concentraciones eficaces debido a la penetración baja, por lo que, en estos casos, es necesario disminuir la resistencia que ofrece la piel y particularmente el estrato córneo mediante el diseño de sistemas que mejoren esta permeabilidad.

Con esta finalidad se han propuesto alternativas, como por ejemplo el empleo de profármacos más lipófilos. Así ocurre con los 3-17 diésteres del estradiol que se absorben mejor a través de la piel que el estradiol. Al atravesar las distintas capas de la piel se rompe el enlace éster obteniéndose el principio activo; estradiol.

Otra posibilidad es el empleo de promotores de la absorción (ésteres propílicos del ácido mirístico y del ácido oleico, entre otros), o diversas técnicas como la iontoforesis, los ultrasonidos, así como la posibilidad de utilizar microagujas solas o incluidas en un parche que crean microporos que aumentan esa permeabilidad (8).

Se ha demostrado que los esteres propílicos del ácido mirístico y del ácido oleico aumentan la permeabilidad de fármacos antiinflamatorios esteroídicos (hidrocortisona), de AINES (indometacina), de algunos estrógenos como el estradiol y de agentes antianginosos, como la nitroglicerina.

Por otro lado, el poder oclusivo del parche favorece un aumento de temperatura en la zona de aplicación, y con ello se refuerza termodinámicamente la difusión del fármaco (11).

En cuanto a la técnica de iontoforesis, a pesar de ser sistema reciente que sigue en desarrollo, consiste en el paso de un fármaco cargado a través de la piel a favor de un

gradiente eléctrico. El sistema lleva dos electrodos aplicados sobre la piel, de manera que son atraídos por la carga del fármaco siendo siempre la opuesta. De esta manera pueden ser administrados por vía percutánea fármacos antiinflamatorios cargados e incluso péptidos y proteínas como vasopresina e insulina, al ser fácilmente ionizables (21).

CONCLUSIONES

Durante la última década de los 70, el conocimiento de la fisiología de la piel como barrera protectora y como membrana selectiva al paso de sustancias activas, ha llevado a la investigación y desarrollo de los denominados Sistemas Terapéuticos Transdérmicos o TTS (Transdermal Therapeutic Systems) con los que se logra un efecto sistémico y una liberación controlada de los principios activos en ellos incluidos.

Para que un fármaco pueda ser formulado en un parche transdérmico debe cumplir una serie de requisitos, como son: la dosis diaria sistémica debe ser ≤ 20 mg, fármaco con adecuada lipofilia (K_r idóneo entre 10 y 100), peso molecular del fármaco < 500 Da, el fármaco no debe producir irritación directa sobre la piel.

Los parches transdérmicos permiten un control posológico en los tratamientos de larga duración, con niveles plasmáticos constantes en pacientes que presenten complicaciones, asegurándose de un mejor cumplimiento del tratamiento.

Para aumentar o potenciar la penetración de los principios activos a través de la piel se puede recurrir al empleo de agentes promotores de la absorción, el uso de materiales adhesivos en los parches con propiedades oclusivas, la incorporación de microagujas en los parches, entre otras posibilidades.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Kanitakis, J. Anatomy, histology and immunohistochemistry of normal human skin. *Eur. J. Dermatol.* 12(4): 390-401, 2002.
- 2.- Kligman A.M. A biological brief on percutaneous absorption. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 9(4): 521-560, 1983.
- 3.- Prabhakar D., Sreekanth J., Jayaveera K.N. Transdermal drug delivery patches: A review. *J. Drug Del. Ther.* 3(4): 213-221, 2013.
- 4.- Kanwar A.J. Skin barrier function. *Ind. J. Med. Res.* 147(1): 117–118, 2018.
- 5.- Prausnitz, M.R., Mitragotri, S, Langer, R. Current status and future potential of transdermal drug delivery. *Nat. Drug Discov.* 3: 115-124, 2004.
- 6.- Prausnitz M.R., Elias P.M, Franz T.J., Schmith M. Skin barrier and transdermal drugs. *Med. Ther.* 124(19): 2065-2072, 2012.

- 7.- Jalwal P., Jangra A., Dahiya L., A review on transdermal patches. *Pharm. Res.* 3: 139-149, 2010.
- 8.- Bhowmik D., Dasari V., Duraivel S., Sampath Kumar K.P. Recent trends in penetration enhancer used in transdermal drug delivery system. *Pharm. Innov. J.* 2: 127-134, 2013.
- 9.- Sharma N.A. Brief review on transdermal patches. *Org. Med. J.* 7(2): 1-5, 2018.
- 10.- Hadgraft, J. Recent developments in topical and transdermal delivery. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokin.* 21(2): 165-173, 1996.
- 11.- Villa Jato J.L. Formas farmacéuticas. *Tecnología Farmacéutica. Volumen II. Ed. Síntesis. Madrid*, pp: 416-420, 2001.
- 12.- Lozano C., Córdoba D., Córdoba M (eds). *Parches Transdérmicos. Manual de Tecnología Farmacéutica. Ed. Elsevier, Madrid*, pp: 417-420, 2012.
- 13.- Pacheco R.M. Formas de Administración sobre la Piel (Parches transdérmicos): *Tratado de Tecnología Farmacéutica (Voll. 3). Ed Síntesis, Madrid*, pp: 216-221, 2017.
- 14.- Lee A.J., King J.R. Percutaneous absorption: a multiple pathway model. *J. Control. Rel.* 45(2): 141-151, 1997.
- 15.- Bandyopadhyay A. Transdermal drug delivery system. Quality by Design approach. *J. Bioanal. Biomed.* 9: 217-219, 2017.
- 16.- *Parches transdérmicos. Real Farmacopea Española 5ª edición. AEMPS, Madrid*, 2015.
- 17.- Tanwar H. Sachdeva R. Transdermal drug delivery system: a review. *Int. J. Pharm. Sci. Res.* 7(6): 2274-2290, 2016.
- 18.- Theewes F., Wong P., Yum S.I. Drug delivery and therapeutic systems. En Swarbrick J. ed. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. Marcel Dekker Inc. Nueva York*, 1991.
- 19.- Prausnitz M.R., Langer R. Transdermal drug delivery. *Nature Biotechnology.* 26: 1261-1268, 2008.
- 20.- Jaiswal P.K., Kesharwani S., Kesharwani R., Patel DK, Ethosome: A new technology used as topical and transdermal delivery system. *J. Drug Del. Ther.* 6(3):7-17, 2016.
- 21.- Jhawar V.C., Saini V., Kamboj S., Maggon N. Transdermal drug delivery systems: approaches and advancements in drug absorption through skin. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.* 20(1):47-56, 2013.

