

Formulaciones tópicas y transdérmicas



M^a del Mar Pizarro Pizarroso
UCM. Facultad de Farmacia

Antecedentes:

La principal función de la piel es la protección del organismo, por lo que evita que sustancias extrañas como los fármacos puedan atravesarla. Son pocos los fármacos que por sí solos pueden llegar a alcanzar una respuesta terapéutica eficaz a nivel sistémico ya que no suelen absorberse en cantidades suficientes para que esto se produzca. Por esto, en los últimos años se han intentado abordar distintas estrategias para mejorar la absorción y en consecuencia, mejorar la eficacia farmacológica de este tipo de forma farmacéutica.

Objetivo

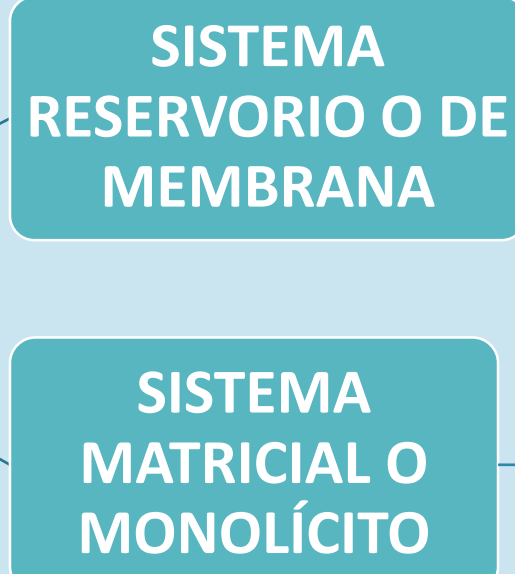
El objetivo de este trabajo de fin de grado es la realización de un análisis sobre los actuales parches transdérmicos, y sobre todo de las últimas innovaciones y mejoras en la absorción de los fármacos a través de la piel, es decir, sobre las formas farmacéuticas transdérmicas.

Material y métodos:

Las búsquedas bibliográficas se realizaron en MEDLINE y en PubMed. Otras fuentes de información utilizadas han sido la Agencia Española del Medicamento (AEMPS), Agencia Europea del Medicamento (EMA) y la FDA.

Resultados y discusión:

PARCHES TRANSDÉRMICOS CONVENCIONALES



El **módulo de liberación** está formado por el **reservorio**, en el cual se encuentra el fármaco y la membrana que controla su liberación. Mientras que la concentración del fármaco en el reservorio permanezca constante, la velocidad de liberación del principio activo es de **orden 0**. Presenta estructura diferente según el estado físico del fármaco que contienen en el reservorio, líquido, semisólido o sólido

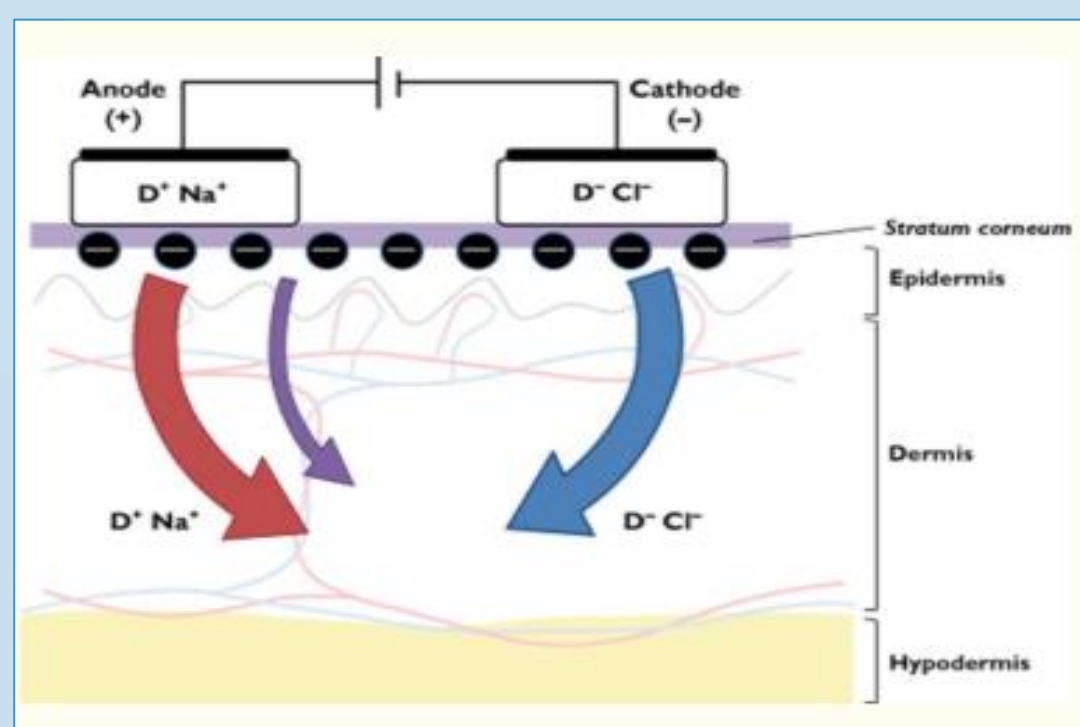
El **módulo de liberación** está constituido por la **matriz (capa polimérica)**, que está formada por una suspensión del fármaco en equilibrio con una solución saturada. La liberación del principio activo se produce por **difusión molecular** a través de la matriz, pero no de forma constante.

IONTOFORESIS:

Técnica no invasiva que favorece un incremento de la absorción de moléculas ionizadas a nivel transdérmico. Implica aplicar una **corriente eléctrica de baja intensidad** a través de un electrodo, que contiene el fármaco, a la piel durante unos minutos.

Su **mecanismo de acción** se basa en la electromigración y en la electroósmosis:

- La **electromigración**: movimiento de los iones a través de la piel bajo la influencia del campo eléctrico → Los fármacos con carga negativa se repelen y sufren un impulso de repulsión electrostática en la piel por debajo del cátodo y los de carga positiva por debajo del ánodo.
- La **electroósmosis**: cantidad de volumen de muestra capaz de atravesar las capas de la piel al ser inducida por el flujo de la corriente. La piel tiene una carga neta negativa que se comporta como una membrana de intercambio catiónico selectivo. Por tanto, favorece el movimiento de las moléculas cargadas positivamente porque se produce un flujo del disolvente del ánodo al cátodo y se favorece la difusión de moléculas neutras.

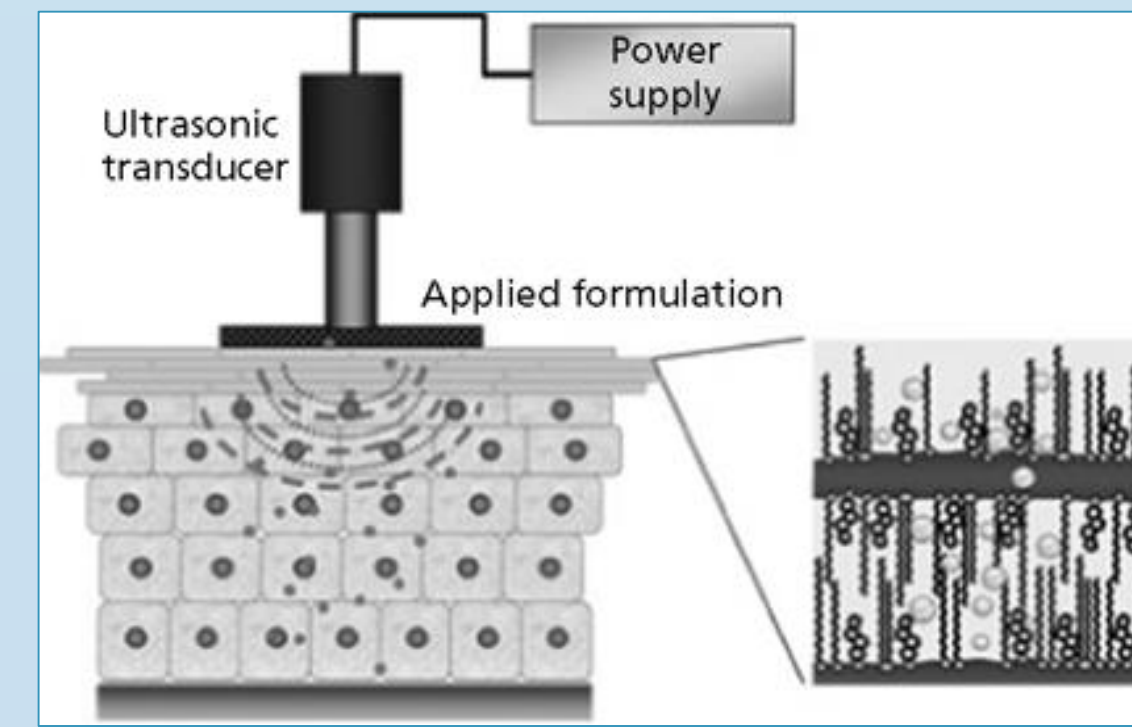


(Roustit, M., 2014)

SONOFORESIS:

Método localizado, no invasivo y rápido para administrar medicamentos de bajo peso molecular y macromoléculas en la piel. Consiste en aplicar una formulación tópica sobre la piel y posteriormente masajear la zona con el dispositivo de ultrasonidos; se basa en la utilización de la **energía mecánica** proporcionada por **ultrasonidos** para aumentar la fluidez de la bicapa lipídica. Los ultrasonidos son ondas < 20 KHz (baja frecuencia).

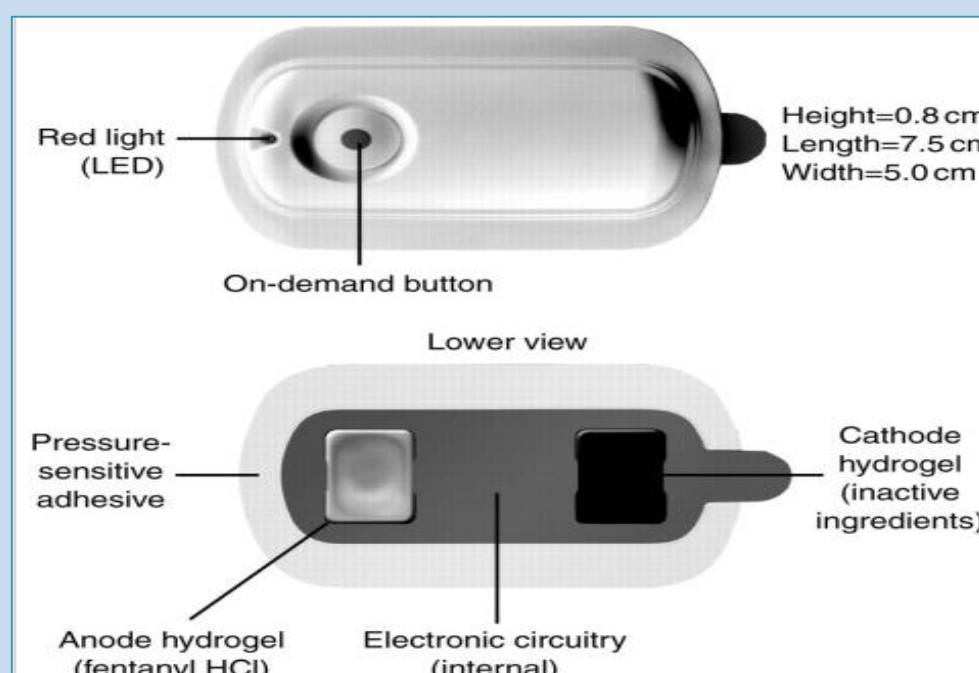
La energía mecánica pasa a través del tejido y se transforma en calor, gracias a que su absorción provoca la fricción entre las partículas del tejido. Por otro lado, cuando las ondas de ultrasonidos atraviesan la piel, se va a producir la expansión y contracción de las burbujas de gas, denominado **cavitación acústica** (estable o inestable). La cavitación inestable suele producirse con frecuencias de ondas de mayor intensidad y provoca que las burbujas se colapsen, dando lugar a poros microscópicos en la bicapa lipídica del estrato córneo. Aumentando así la **permeabilidad de los fármacos**.



(Rao, R., 2009)

El **Fentanilo ITS** (aprobado en Estados Unidos y Europa) se aplica en el pecho o en la parte superior del brazo del paciente. Se trata de un dispositivo que produce el flujo de corriente electrónica (170 μ A) y los dos polos, cátodo y el ánodo. El ánodo presenta el fentanilo HCL contenido en el hidrogel.

- ✓ Este sistema administra una dosis de **40 μ g de fentanilo** (dosis óptica para la analgesia) durante 10 minutos.
- ✓ El paciente puede automedicarse, un máximo de 6 dosis en una hora.
- ✓ En los estudios clínicos se confirmó que:
 - Mejora la **tasa de absorción** del fentanilo.
 - Produce una disminución más rápida de los **niveles séricos** del fentanilo.
- ✓ Eficacia y seguridad → Respuesta similar a la **morfina intravenosa** en el dolor postoperatorio.

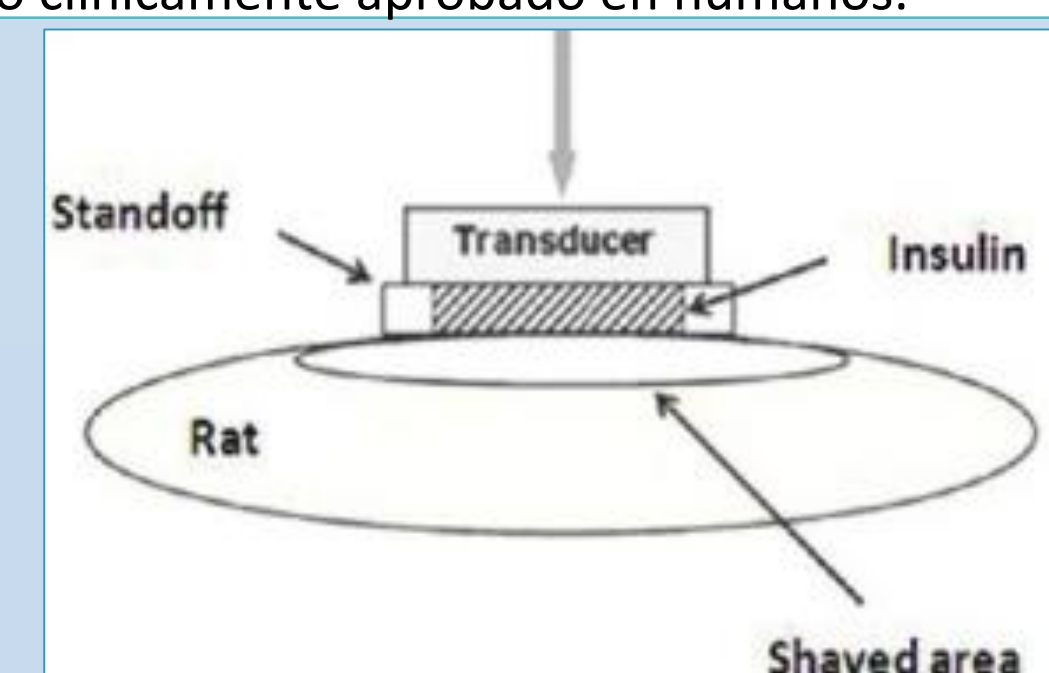


(Power, I., 2007)

Se han estado realizando estudios para desarrollar un dispositivo portátil, más barato y menos invasivo para la administración de **Insulina** → Dispositivo formado por un **transductor cerámico ultrasónico** de aire con un disco piezocerámico que convierte la E. eléctrica en mecánica (ondas de ultrasonidos).

Está investigación se encuentra aún en **fase 2**. Se han realizado experimentos en ratas de laboratorio hiperglucemiantes:

- ✓ Existen diferencias significativas entre la administración subcutánea y la tópica de insulina; pero no entre la administración subcutánea y la transdérmica de ultrasonidos.
- ✓ Hay resultados preclínicos de la **viabilidad** de utilizarlo para el control de la glucemia.
- ✓ Sin embargo, se necesitan más estudios para evaluar diferentes frecuencias ultrasónicas y desarrollar un dispositivo clínicamente aprobado en humanos.



(Jabbari, 2015)

PARCHES MICROAGUJAS:

Consisten en agujas sólidas o huecas de tamaño **microscópico** que están dispuestas en un parche. Presentan una longitud de 50–900 μ m y un diámetro < a 300 μ m. Se han diseñado para atravesar la epidermis a una profundidad de 70 a 200 μ m, sin llegar a los nervios → Administración **indolora**.

Unos de los estudios que se están realizando, es la utilización micro-aguja como una buena alternativa para reemplazar las **vacunas** convencionales. Debido a que debajo del estrato córneo hay una gran cantidad de células presentadoras de antígeno que modulan la respuesta inmune → facilitando la **disminución de la dosis** eficaz respecto a las vacunas convencionales.

Conclusiones:

Parches convencionales

- Liberación controlada → [] plasmáticas constantes.
- Evita el efecto de 1^{er} paso intestinal y hepático.
- ↓ efectos adversos de infra o sobredosisificación.
- ↓ frecuencia de administración.
- ↑ nivel de cumplimiento terapéutico.

- Problemas de irritación y sensibilidad a la piel.
- No permite la administración de ciertos fármacos.

Iontoforesis

- Típicas de la vía transdérmica.
- No invasivo e indoloro.
- ↑ nivel de cumplimiento terapéutico.
- ↓ dosis para conseguir el efecto terapéutico.
- Liberación más rápida.
- No provoca daños permanentes en la piel.

- Irritación, quemaduras de la piel, alergias cutáneas y espasmos musculares.
- Interfiere con válvulas cardíacas eléctricas.

Sonoforesis

- Típicas de la vía transdérmica.
- No invasivo e indoloro.
- Administración más rápida.
- Se pueden administrar péptidos como la insulina.

- Quemaduras, desprendimientos epidérmicos.
- Daños en tejidos por hemorragias o trombos.
- Elevado coste.

Parches microagujas

- Típicas de la vía transdérmica.
- Administración indolora.
- Recuperación más rápida de la zona de inyección.
- Administración más rápida y controlada.
- Buena tolerancia.

- Menor precisión de la dosis.
- La biodisponibilidad del fármaco depende del grosor de la piel.
- Las microagujas de metal pueden romperse → eritema.

Bibliografía:

1. López Castello A., Merino Sanjuán V, 2017. Formas de administración sobre la piel, in: Martínez Pacheco R. (Ed). Tratado de tecnología Farmacéutica, Volumen III: Formas de dosificación. Editorial Síntesis S.A., Madrid, pp. 197-224.
2. Roustit, M., Blaise, S., Cracowski, J., 2014. Trials and tribulations of skin iontophoresis in therapeutics. British Journal of Clinical Pharmacology. 77, 63–71. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23590287>
3. Power, I., 2007. Fentanyl HCl iontophoretic transdermal system: clinical application of iontophoretic technology in the management of acute postoperative pain. British Journal of Anaesthesia. 98, 4–11. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17158126>
4. Rao, R. Nanda, S., 2009. Sonophoresis: recent advancements and future trends. Journal of Pharmacy and Pharmacology. 61, 689-705. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19505359>
5. Jabbari, N., 2015. Developing a Commercial Air Ultrasonic Ceramic Transducer to Transdermal Insulin Delivery. Journal of Medical Signals and Sensors. 5: 117-22. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4460666/#lpo=32_3529
6. Bariya, S.H., Gohel, M.C., Mehta, T.A., Sharma, O.P., 2012. Microneedles: an emerging transdermal drug delivery system. Journal of Pharmacy and Pharmacology. 64,11-29. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22150668>
7. Hyemee, S., Juhyung, S., Yeu-Chun, K., 2014. Microneedle patches for vaccine delivery. Clinical and experimental vaccine research. 3, 42-49. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3890449/>