



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**" Origen, Desarrollo y Futuro de los
Parches Transdérmicos "**

**TRABAJO MONOGRÁFICO DE
ACTUALIZACIÓN**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**QUÍMICA FARMACEUTICA
BIOLOGA**

P R E S E N T A:

Aremi Torres Jiménez



MÉXICO, D.F.
2007



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DEDICATORIA

Mi tesis la dedico con todo mi amor y cariño a Dios creador del universo y dueño de mi vida que me permite construir mi camino, por haberme dado la oportunidad de alcanzar mis metas y objetivos, a mi familia tan maravillosa por apoyarme en todo momento y en especial a mi mamá Aurora por proporcionarme la educación necesaria para mi futuro, por estar a mi lado en las buenas y en las malas, por ser mi guía y confidente, te quiero y muchas gracias.

A mi Papá, tía Conchita y a mi abuelito Pedro que aunque no están presentes físicamente, sus almas si lo están en todos los rincones de mi corazón, a mi abuelita Rosa que con su experiencia y consejos me ha guiado a lo largo de mi vida, a mi hermano Daniel, a mis tíos Román y Alejandro gracias por su apoyo incondicional.

Agradezco también a Dios el haberme dado un gran regalo, mi hija Camila, a quien mando todas mis bendiciones.

A Gorduchis por estar siempre a mi lado , ser parte de mi vida y de mi corazón.

Los quiero con todo mi corazón y éste trabajo que involucra años de desvelo y sacrificios es para ustedes, se que solamente es algo simbólico, pero aquí está reflejado el empeño que puse durante todos éstos años a mi educación, que ahora se ve reflejado en un trabajo digno.

A mis profesores en especial a mi asesora Ma. del Socorro Alpizar Ramos por confiar en mí y por haberme tenido la paciencia necesaria, nunca los olvidaré y hago extensivo mi más sincero agradecimiento.

A la UNAM por que permitió mi desarrollo académico y en especial a la Facultad de Química en donde conocí a tantas personas que me apoyaron y en donde viví nuevas experiencias que ahora forman parte de un bello recuerdo.

Y no me puedo ir sin antes decirles que sin ustedes a mi lado no lo hubiera logrado, les agradezco con toda mi alma el haber llegado a mi vida y el compartir momentos agradables y tristes. Aquí está plasmado el fruto de todo aquello que se fue cosechando durante éste largo periodo.

Gracias por su confianza.

*“ Es fácil tener confianza en ti mismo y disciplina cuando eres un triunfador, cuando eres el número uno.
Lo que necesitas es tener confianza y disciplina cuando todavía no eres un ganador. “*

AGRADECIMIENTOS

Agradezco en primer lugar a Dios el permitirme llegar hasta éste momento tan esperado de mi vida profesional.

Le doy también las gracias a la Familia tan bonita que tengo y a mi Mamá quien me motivó y apoyó durante toda mi formación académica y en mi vida en general, gracias mamita por preocuparte siempre por mí y por que sé lo que ésto significa para ti.

Y no me puedo ir sin antes decirles que sin ustedes a mi lado no lo hubiera logrado, les agradezco con toda mi alma el haber llegado a mi vida y el compartir momentos agradables y tristes. Aquí está plasmado el fruto de todo aquello que se fue cosechando durante éste largo periodo.

Gracias por su confianza.

ÍNDICE

I. Objetivos	1
II. Introducción	2
III. Anatomía y Fisiología de la piel	4
III.a Anatomía	5
III.b Anexos de la piel	9
III.c Fisiología	13
III.d Absorción percutánea	14
III.e.1 Variables que influyen en la absorción percutánea	17
IV. Tecnología de los Parches Transdérmicos	22
IV.a Origen de los parches transdérmicos	22
IV.b Desarrollo y evolución de los parches transdérmicos	26
IV.c Formulación de los parches transdérmicos	28
IV.d Clasificación de los parches transdérmicos	38
IV.d.1 Parches pasivos	38
IV.d.2 Parches activos	44
IV.e Análisis comparativo de la vía de administración transdérmica vs. Otras vías de administración	53
V. Métodos de evaluación de calidad en sistemas transdérmicos	56
V.a Evaluación de los parches transdérmicos	56
V.a.1 Evaluación Física	57
V.a.2 Evaluación Química	58
V.a.3 Evaluación Biológica	59
V.b Estudios de liberación y difusión	60
V.b.1 Estudios de liberación <i>in vitro</i>	60
V.b.2 Estudios de difusión <i>in vitro</i>	65
V.b.2.1 Difusión in vivo	68
VI. Perspectiva de los Parches Transdérmicos	70
VII. Conclusiones	73
VIII. Bibliografía	75

I. OBJETIVOS

- Destacar la importancia de la piel por ser el órgano de acceso a fármacos por vía transdérmica.
- Realizar una breve reseña histórica del origen de los parches transdérmicos.
- Conocer los componentes de un parche transdérmico, sus variantes así como sus actuales aplicaciones terapéuticas para mejorar la calidad de vida de los pacientes.
- Visualizar la perspectiva de éstas novedosas formas farmacéuticas y su expansión en el mercado.

II. INTRODUCCIÓN

La principal función de la piel es dar protección al cuerpo de agentes extraños y de la deshidratación, la piel es más o menos permeable a sustancias químicas y los fármacos pueden ser absorbidos por ésta vía en condiciones definidas.

Estas características han sido aprovechadas para crear novedosos avances tecnológicos no sólo farmacéuticos sino también dermocosméticos.

Uno de los mayores avances en la investigación y desarrollo farmacéutico en años recientes ha sido el exitoso desarrollo y comercialización de varios sistemas terapéuticos transdérmicos de liberación controlada (parches transdérmicos), los cuales utilizan la más alta tecnología para llevar a cabo la administración de agentes terapéuticos a la circulación sistémica a través de la piel intacta.

Esta nueva tecnología es aprovechada por la industria farmacéutica para tratar enfermedades tales como: angina de pecho por medio de la nitroglicerina; la menopausia a través de estrógenos; la nicotina para ayudar a quitar el hábito de fumar así como anticonceptivos y analgésicos.

Por parte de la industria dermocosmética tenemos los parches de hidrogel para el contorno de ojos; los parches reductores anticelulíticos; para piernas cansadas; antiestrías ; para uso en aromaterapia e incluso afrodisíacos llamados sensiforte.

Un sistema terapéutico transdérmico puede definirse como una novedosa forma farmacéutica de aplicación sobre la piel en un área bien definida, que a través del proceso de absorción percutánea, provee una liberación preprogramada del fármaco, a una velocidad y por un período de tiempo establecido con el objetivo de alcanzar un efecto sistémico, para satisfacer necesidades terapéuticas específicas.

En la actualidad el consumo de medicamentos nos ha orillado a decir que la forma farmacéutica más aceptada por los pacientes es la oral, a pesar de presentar resultados con un índice de variabilidad elevado, en los niveles sanguíneos alcanzados de los fármacos en diferentes individuos.

La variabilidad antes mencionada puede evitarse por la vía parenteral, pero cabe mencionar que la liberación del principio activo se puede sostener sólo por un tiempo limitado.

El desarrollo de los parches transdérmicos representa sin duda alguna, una manera de mejorar la administración de los fármacos al cuerpo humano.

El uso de los parches transdérmicos se remonta varios años atrás en donde las culturas americanas y asiáticas, principalmente la cultura China llegaron a emplear cataplasmas médicas que pueden considerarse el primer desarrollo de una liberación transdérmica de fármacos.

Debido a su gran demanda entre los pacientes, éstas formas farmacéuticas fueron tornándose más complejas, por lo que su evolución se dio en una forma paulatina hasta llegar a las presentaciones que actualmente se encuentran en el mercado.

Los parches modernos de liberación controlada, inician su aparición en los años 80's, con el parche de Escopolamina que es efectivo contra los mareos y el vómito, sin embargo se reconoce que la investigación actual que se tiene indica que se han propuesto nuevos fármacos para poder tratar enfermedades más complejas por medio de los parches transdérmicos; enfermedades tales como el Parkinson y el desorden de déficit de atención por hiperactividad, padecida principalmente por los niños. Tal ha sido el desarrollo de éstos sistemas terapéuticos y sus variantes, que es posible administrar proteínas, anticuerpos e incluso vacunas.

Dichos productos han llegado a tener un alto impacto en el mercado y un desarrollo potencial enorme como ya se ha visto, por lo que los parches actuales poseen un alto grado de eficiencia y bajos costos en el proceso de manufactura.

Con la introducción de estos nuevos productos se despertó el interés por seguir investigando más acerca de ellos lo cual facilita su expansión en el mercado, radicando aquí la importancia de éste trabajo monográfico.

III. ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DE LA PIEL

III.a Anatomía

Tomando en cuenta que la piel es la puerta de entrada para los fármacos contenidos en sistemas transdérmicos, es necesario hacer resaltar su importancia tanto histológica como fisiológica ya que es un órgano complejo con muchos tipos de células y estructuras especializadas que tienen múltiples acciones vitales para la salud y supervivencia humana.

Anatómicamente hablando la piel es considerada el órgano más grande del cuerpo humano forma parte del 10% de la masa corporal en una persona de edad adulta y cubre aproximadamente un área de 1.4 a 1.8 m², en el recién nacido la extensión es el triple en relación con la masa corporal; refleja la edad, el estado de salud e inclusive el estado de ánimo y sentimientos.

Desarrolla cambios con la edad, es decir, en el niño es muy tersa y suave; en el adolescente y en el adulto joven es oleosa; en el adulto mayor se torna seca y maltratada ya que la acción metabólica disminuye.

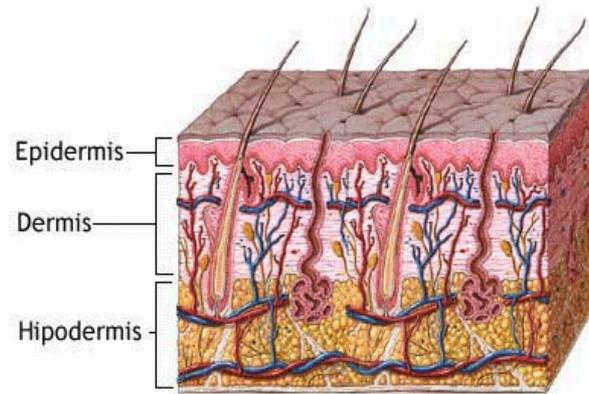
Los factores genéticos y ambientales son determinantes en su color y sus características varían de un área del cuerpo a otra por ejemplo: es delgada en los genitales externos, gruesa en el tronco, dura en las palmas y plantas.

La piel tiene un peso aproximado de 4 kg, de los cuales 500g corresponden a la epidermis; su grosor promedio es de 3 mm, siendo la epidermis la capa más delgada (excepto en las palmas y las plantas). La dermis es más gruesa (2 – 8 mm), dependiendo del sitio anatómico. ^[5]

Con la finalidad de apreciar y probablemente controlar el proceso biofarmacéutico de las formulaciones dermatológicas que se encuentran en el mercado, necesitamos en primera instancia entender cómo es que se encuentra constituida.

Tres capas forman a la piel (ver figura 1):

- a) Epidermis
- b) Dermis



ADAM.

- c) Hipodermis

Fig. No. 1 Histología de la piel ^[35]

- a) Epidermis

Es un epitelio que se encuentra renovándose constantemente, es capaz de dar origen a otras estructuras (uñas, glándulas sudorípara etc.) a las cuales también se les conoce como anexos y puede queratinizarse ya que al menos el 80% de la población celular son queratinocitos los cuales están organizados en cuatro capas. ^[4]

Entre los queratinocitos se encuentran intercaladas células tales como melanocitos y células de Langerhans, los linfocitos sólo permanecen por una temporada.

La epidermis se fija sobre una lámina basal, localizada en la zona de la membrana basal que separa a la epidermis de la dermis y que interviene en su fijación.

Funcionalmente hablando, la epidermis proporciona protección, pero la principal función de barrera reside en el estrato córneo al tener una baja permeabilidad retrasando la pérdida de agua del medio interno y protegiendo contra el daño que el medio ambiente pueda causar evitando la entrada de sustancias que pueden ser tóxicas como alérgenos y agentes infecciosos (microorganismos).

Las características de cada una de las capas de la epidermis demuestran las propiedades tanto mitóticas como sintéticas de los queratinocitos.

La absorción del fármaco que es aplicado por liberación transdérmica se lleva a cabo principalmente aquí para posteriormente alcanzar la circulación sistémica y ejercer su efecto terapéutico.

Estratos de la epidermis (ver figura 2):

- Córneo
- Zona de transición
- Granuloso
- Espinoso
- Germinativo o basal

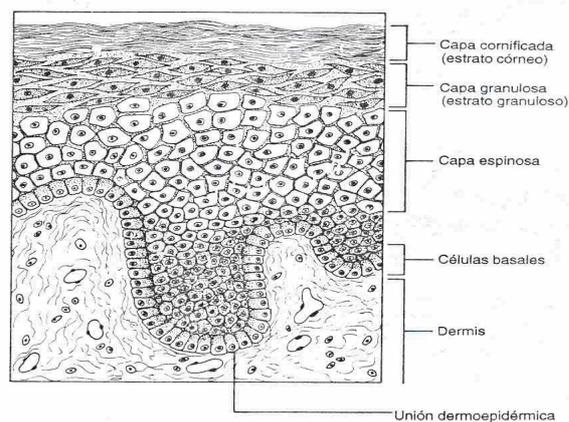


Fig. No. 2 Epidermis y sus estratos. [2]

- Estrato córneo

Constituye la capa más superficial de la epidermis. Es la última capa que provee protección mecánica a la piel y una barrera contra la pérdida de agua y el pasaje de sustancias solubles desde el medio ambiente.

La célula córnea, cuya morfología es poliédrica y aplanada, es la más grande de la epidermis y éstas características mantienen la integridad y descamación del estrato córneo. Está formada por queratinas de alto peso molecular, carecen de núcleo y los cambios en su

estructura, composición, y función hacen que su desplazamiento se lleve a cabo hacia la superficie exterior de la piel. El estrato córneo posee algunas funciones metabólicas por lo tanto no es inerte, ver tabla No.1.

Su naturaleza de barrera depende de sus constituyentes: 40% son proteínas, principalmente queratina 40% agua, 15- 20% lípidos en forma de triglicéridos, ácidos grasos libres, ceramidas , colesterol y fosfolípidos.

Esta capa es de suma importancia en el proceso de difusión a través de la piel ya que el transporte de los fármacos al interior del organismo se inicia aquí.

➤ Zona de transición

Una de las principales características de la célula granular es su propia destrucción programada, esto ocurre durante la transición de célula granular a célula córnea, dicha modificación engloba pérdida del núcleo (destruido por proteasas y nucleasas) y pérdida de todo el contenido celular.

Los filamentos de queratina son reestructurados a una forma más estable. Esta zona se encuentra ubicada entre el estrato granuloso y el córneo, es decir, entre la epidermis viva y muerta.

En ocasiones se identifican dentro de la capa granulosa células que poseen características granulares y córneas, denominadas células de transición o células “T”.

➤ Estrato granuloso

Las estructuras más notables dentro de las células que constituyen a éste estrato son los gránulos basófilos de queratohialina que están compuestos por una proteína llamada profilagrina, por filamentos de queratina y por loricina (proteína que forma parte de la envoltura de las células cornificadas).

Estos gránulos representan una forma temprana de la queratina.

➤ Estrato espinoso

Las células que forman éste estrato se denominan células espinosas por su apariencia de espinas (desmosomas) que presentan en los cortes histológicos, sus formas poligonales se vuelven planas al llegar a la superficie.

Los desmosomas son dependientes de calcio y fomentan la adhesión entre las células epidérmicas y mantienen resistencia al realizar un esfuerzo de tipo mecánico.

Se encuentra situado directamente en la parte superior de la capa basal.

➤ Estrato germinativo o basal

Contiene queratinocitos en forma cilíndrica con una actividad mitótica impresionante, con lo cual tiene un alto poder de renovación.

Este estrato también contiene melanocitos que son células dendríticas encargadas de producir y distribuir melanina (biocromos amarillo, rojo y pardo) a los queratinocitos.

La piel requiere de la melanina para su pigmentación como una medida protectora contra las radiaciones debido a que la melanina absorbe luz en un amplio espectro de longitudes de onda (200 a 2400 nm).^[1,2]

a.1) Unión dermoepidérmica

Las estructuras aquí presentes constituyen una unidad anatómica funcional que sirve para unir a la epidermis con la dermis subyacente^[2]. Esta unión actúa como una barrera para el movimiento de células inflamatorias y neoplásicas entre la dermis y la epidermis.

Esta unión es ondulada y forma papilas dérmicas (proyecciones hacia arriba de la dermis al interior de la epidermis) y claves interpapilares (crecimientos de la epidermis hacia abajo).

Por medio de la epidermis lleva a cabo la difusión y el reparto del fármaco a través de la piel.

b) Dermis

Su espesor es de 3 – 5 mm.

Está integrada por tejido conectivo fibroso en la cual se encuentran incluidas terminaciones nerviosas y vasculares, anexos derivados de la epidermis, fibroblastos, macrófagos mastocitos, linfocitos, etc.

Constituye la mayor masa de la piel y proporciona elasticidad, plegabilidad y resistencia.

Protege al cuerpo contra lesiones, liga agua y colabora en la regulación térmica, también posee receptores para los estímulos sensitivos. [2,4]

Las principales regiones de la dermis son: dermis papilar y dermis reticular.

El rico flujo sanguíneo presente en ésta capa es primordial para que las moléculas que han atravesado las demás capas puedan ser removidas y dirigidas a su órgano blanco a través de la microcirculación.

c) Hipodermis

Abundantes folículos pilosos, glándulas sudoríparas apocrinas y ecrinas se encuentran en ésta capa de la piel. Su función es aislar al cuerpo, sirve como reserva de energía. Tiene efecto cosmético al moldear el contorno del cuerpo, mantiene la cohesión entre las capas externas de la piel y las estructuras internas del cuerpo tales como huesos y músculo.

III.b Anexos de la piel

➤ Glándulas sebáceas

Son grandes y numerosas en la cara, y frente, en la superficie anogenital, en las orejas y en la parte media de la espalda presentándose de 400 a 900 glándulas por cm², sin embargo son nulas en las palmas de las manos y en las plantas de los pies.

Secretan lípidos (sebo), vaciando su secreción adiposa hacia el conducto folicular.

Las glándulas sebáceas metabolizan andrógenos a dihidrotestosterona, proceso que cobra más importancia en la pubertad ya que se sintetizan sistemas enzimáticos inductores del crecimiento.

➤ Glándulas sudoríparas ecrinas

Consideradas órganos desarrollados encargados de la termorregulación del cuerpo, funcionan bombeando una solución hipotónica (sudor) hacia la superficie de la piel, produciendo enfriamiento por el proceso de evaporación y controlando de ésta manera la pérdida de calor.

➤ Glándulas sudoríparas apocrinas

Apéndices epidérmicos que se localizan principalmente en las axilas, la región perianal y las areolas mamarias. Se desarrollan pobremente en la niñez y alcanzan su máxima maduración en la pubertad, su tamaño es 10 veces mayor a las glándulas ecrinas. Cada una de las estructuras consiste de un túbulo y un ducto cuya función es secretar un fluido lechoso y oleoso que contiene lípidos, proteínas y lipoproteínas. La flora bacteriana normal de la piel se encarga de metabolizar rápidamente éste líquido oloroso, para producir el olor característico del cuerpo humano.

➤ Pelo

Se desarrolla a partir de los folículos pilosos, que son invaginaciones de la epidermis superficial.

Se conocen dos tipos de éstas fibras queratinosas: terminal y velloso.

Los pelos terminales son gruesos, pigmentados y largos, encontrándose en cuero cabelludo, cejas, axilas y áreas genitales.

El pelo velloso es de diámetro pequeño y no pigmentado, lo que lo hace difícil de percibir.

La composición química del pelo es 65 a 95% de proteínas, también incluye agua, lípidos, pigmento y oligoelementos.

➤ Uñas

Placas ungueales, duras, localizadas en los dedos de las manos y pies, que sirven como arma. La placa de la uña está compuesta de muchas capas de células córneas firmemente unidas entre sí y llenas con queratina, por lo que la placa ungueal está llena de células epidérmicas queratinizadas.

Las uñas crecen en un promedio de 0.1 mm por día, pero esto se hace más lento con la edad; también están constituidas de agregados de filamentos que les proporcionan dureza y están unidas en una matriz proteínica rica en cistina y que se sostiene por uniones disulfuro.

A continuación se presenta un recuadro que relaciona a las estructuras de la piel y las funciones que desempeñan.

Tabla No. 1 ^[2] Correlación de estructura con funciones de la piel:

<i>COMPONENTES DE LA PIEL Y ANEXOS</i>	<i>FUNCIONES CONOCIDAS Y SUPUESTAS</i>
Estrato córneo.	Evita la desecación de la piel; protege contra daño químico y antigénico externo, impide lesiones causadas por microorganismos, parásitos e insectos.
Queratinocitos viables.	Producen queratina y estrato córneo.
Zona de membrana basal.	Une la epidermis a la dermis.
Colágena, elastina y glucosaminglucanos dérmicos.	Protegen contra efectos mecánicos de desgarro, proporcionan fuerza y distensibilidad.
Melanina.	Protege contra luz UV.
Vascularidad dérmica y glándulas sudoríparas eccrinas.	Termorregulación, la vasculatura proporciona a la epidermis sus nutrientes
Nervios y red de neuroreceptores dérmicos en la dermis superior y alrededor de los folículos pilosos.	Vigilancia del ambiente.
Células de Langerhans.	Procesan antígenos y funcionan como macrófagos.
Fibroblastos.	Producen colágena, elastina y glucosaminoglucanos.
Células cebadas.	Sintetizan sustancias que median respuestas inflamatorias.
Glándulas sebáceas.	Producen sebo, que conserva la textura suave de la superficie cutánea.
Glándulas apócrinas.	Secretan sudor, que al recibir la acción de los difteroides, producen olor.
Pelo.	Proporciona adorno estético y protege a los ojos de pequeñas partículas y filtran el aire inhalado hacia el interior de la nariz.

Uñas.	Ayudan a la prensión de objetos y autodefensa.
-------	--

III.c Fisiología

Tabla No. 2 La piel ejerce una gran variedad de funciones que se presentan en la siguiente tabla ^[4,5,7]:

<i>PRINCIPALES FUNCIONES DE LA PIEL</i>
Contener los fluídos del cuerpo.
Proteger contra los estímulos externos producidos por el medio ambiente.
Cumple como una barrera de protección contra microorganismos, sustancias químicas, radiaciones, calor, estímulos eléctricos.
Mediar sensaciones como dolor, tacto y calor.
Regular la temperatura corporal.
Sintetizar y metabolizar compuestos.
Atraer al sexo opuesto.
Regular la presión sanguínea.
Participación en reacciones inmunológicas.

La función más importante de la piel es dar protección a las estructuras internas del organismo contra sustancias tóxicas, microorganismos, cambios de temperatura, humedad, radiaciones, contaminación etc. Pero la piel no sólo cumple ésta función sino también se encarga de limitar el paso de sustancias tanto de adentro como hacia fuera del organismo por lo que se le considera una barrera semipermeable, estabiliza su temperatura y presión sanguínea.

Las funciones de la piel pueden clasificarse de la siguiente manera:

- Función mecánica
- Función protectora

La primera se enfoca a las propiedades elásticas que permiten que la piel mantenga su tono; la segunda toma como base la función de barrera contra agentes microbiológicos, químicos, radiaciones, regulación de la temperatura corporal etc. [5,7]

A pesar de que el órgano más grande del cuerpo humano, la piel, ha sido usado por mucho tiempo para administrar fármacos, el efecto perseguido se limitaba al área cercana a la aplicación, es decir, el objetivo era simplemente obtener un efecto local.

Actualmente se pretende aprovechar el hecho de que la piel sea una puerta de entrada para fármacos con los cuales es posible alcanzar un efecto en otros órganos, pero uno de los principales problemas para pasar de un efecto local a uno sistémico, es el control de la dosis, éste control es difícil si no se aplica siempre la misma cantidad de crema, gel etc. sobre una superficie determinada, lo que regularmente no se considera en una aplicación tópica, desventaja que es fácilmente superada en un parche transdérmico.

III.d Absorción percutánea

Por las funciones ya antes mencionadas la piel es considerada la interfase principal del cuerpo con el medio ambiente ya que puede servir como una vía para que penetren medicamentos u otras sustancias químicas al organismo, vía absorción percutánea.

La piel es un órgano muy extenso y de muy fácil acceso con lo que es necesario que un fármaco aplicado sobre la piel penetre la barrera del estrato córneo.

El estrato córneo es la capa de la piel con menores propiedades de permeabilidad y aunque es considerado una biomembrana, lo que lo hace diferente a las demás membranas en el cuerpo es principalmente su composición y función.

Como se ha mencionado el transporte de los fármacos inicia en el estrato córneo. Se dice que los lípidos de la piel presentan poca resistencia al paso de las sustancias químicas y sin

embargo, su remoción disminuye la función de barrera del estrato córneo, disminución que se recupera cuando los lípidos extraídos se reintegran a la piel lo cual sugiere que aunque la presencia física de los lípidos no presente una gran resistencia, ella debe afectar la permeabilidad de las membranas biológicas, en función de su naturaleza y distribución de las mismas.

La absorción percutánea se define como el proceso mediante el cual una sustancia pasa por la superficie de la piel, a un sitio de acción o a la circulación sistémica, a través de difusión pasiva. ^[2]

Los procesos fisicoquímicos involucrados en la permeación de un fármaco desde un sistema de liberación transdérmica son:

- Difusión en el dispositivo
- Partición en el estrato córneo
- Difusión a través del estrato córneo
- Reparto en la epidermis
- Difusión a través de la epidermis
- Transporte en la circulación sistémica a través de la microcirculación
- Eliminación

El transporte de los fármacos ocurre en el orden mencionado sin embargo hay una variabilidad regional muy importante y significativa del grosor de la piel y el número de capas celulares que la conforman, a demás de las variaciones entre individuos.

La absorción percutánea a pesar de llevarse a cabo por el fenómeno de difusión simple, tiene partes más complejas. La epidermis es la primera fase y la dermis la segunda. En ésta última juegan un papel importante factores que determinan su permeabilidad y son:

- Flujo sanguíneo
- Movimiento de los fluídos intersticiales

La difusión pasiva se puede describir en dos fases, la primera es un periodo de retraso después de colocar el sistema transdérmico sobre la superficie de la piel: durante éste periodo la membrana se impregna del penetrante.

En la segunda fase ocurre una penetración constante, la cual continúa mientras existe fármaco en una concentración suficiente, sobre la superficie para ser removida a través de una superficie interior, la velocidad de penetración será entonces, proporcional a la diferencia de concentración en la membrana. En el caso de que la piel se encuentre bien perfundida se considerará el gradiente o diferencia como la concentración aplicada del fármaco penetrante. La relación entre la velocidad de penetración y la concentración aplicada es una constante llamada de permeabilidad y como su nombre lo indica es una medida de la permeabilidad de la piel para un fármaco en un solvente o vehículo determinado, siendo también una referencia para comparar la permeabilidad de diferentes vehículos para una misma sustancia o fármaco.

Una molécula o fármaco puede tomar una o más rutas de penetración (ver figura 3):

1. Ruta intercelular: En donde las moléculas difunden secuencial y repetidamente a través del espacio que existe entre célula y célula, tomando un papel muy importante los lípidos que constituyen el estrato córneo.
2. Ruta intracelular o transcelular: las moléculas difunden a través de las células.
3. Ruta transapéndice: difusión a través de los folículos pilosos, glándulas sudoríparas etc.

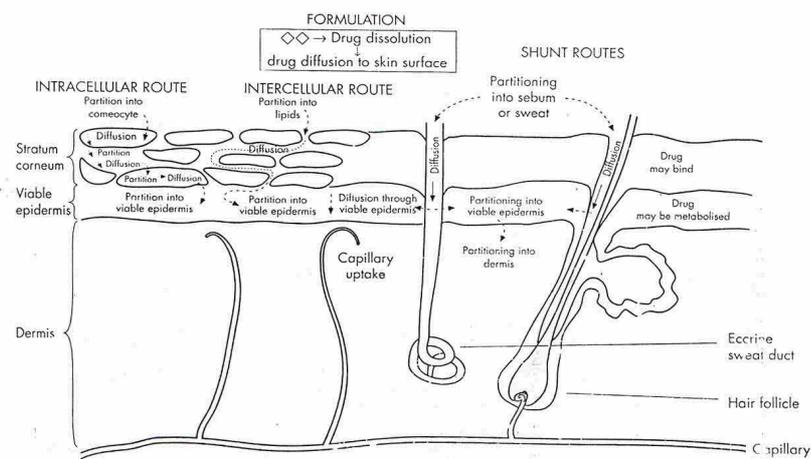


Fig. No. 3 Rutas de permeación de los fármacos a través de la piel. [14]

Cualquiera que sea la ruta tomada, es difícil decidir cuál vía tiene mayor importancia ya que las tres permiten una difusión y dispersión en el total de la dermis y después en los tejidos subdérmicos. Sin embargo hablando en la proporción en que están representadas sobre el total de la piel, podemos decir que la vía más importante sería, por su proporción, la transcelular.

Cuando el estrato córneo se encuentra bien hidratado, adquiere características de semisólido que hace que los fármacos no polares de peso molecular bajo se disuelvan y su interacción con el estrato se vuelva fuerte, por consiguiente la difusión es lenta.

Conforme las constantes de difusión por el estrato córneo disminuyen, la difusión a través de los conductos y de los folículos se hace más importante.

Se considera que las sustancias polares y no polares difunden por mecanismos diferentes. Las polares deben pasar libremente a través de las partes de agua inmovilizada por las proteínas del estrato córneo hidratado; mientras que las no polares difunden a través de la matriz lipídica.

Cuando una sustancia ha penetrado la barrera superficial de la piel, se considera que no encontrará mayores impedimentos para penetrar las siguientes capas y alcanzar la circulación.

III.e Variables que influyen en la absorción percutánea

a. Biológicas

➤ Edad de la piel

Numerosos estudios han demostrado que éste factor es importante, ya que la piel en los niños es más permeable que en la de los adultos.

➤ Condiciones biológicas de la piel

Una piel íntegra evita con mayor facilidad la permeación de las sustancias que una piel dañada, he aquí que los daños causados en ella resulten en un aumento de la permeabilidad tanto al interior como al exterior del organismo.

➤ Sitio anatómico

Aún escogiendo un solo sitio de aplicación en diferentes individuos, se han encontrado variaciones importantes en la absorción de un fármaco determinado. Estas diferencias pueden depender del grosor de la piel.

Estudios recientes han demostrado que la parte post auricular es la que presenta un alto grado de permeabilidad debido a que las capas escamosas del estrato córneo son más delgadas y hay más glándulas sudoríparas que en otras partes de la piel a demás que las papilas dérmicas tienen mayor cercanía con los capilares.

➤ Metabolismo de la piel

La piel presenta una gran actividad metabólica por contener enzimas que pueden metabolizar una amplia variedad de sustancias tanto sintéticas como naturales.

Muchos fármacos que poseen un enlace tipo éster son susceptibles a la hidrólisis por medio de las enzimas presentes en la piel, esto ha conducido a la consideración del uso de profármacos con la finalidad de optimizar su absorción. La manipulación química permite la alteración de las propiedades fisicoquímicas del fármaco para conducir a moléculas más lipofílicas, a través de derivados adecuados de los fármacos, que permitan una mejor penetración a través de la piel, garantizando de ésta manera que el fármaco mantenga su perfil de actividad farmacológica deseado al llegar al sitio de acción.

➤ Efectos circulatorios

Un incremento en el flujo sanguíneo reducirá el tiempo de permanencia del fármaco en la dermis, mientras que un flujo reducido conduce a una pobre absorción percutánea.

➤ Temperatura

La temperatura del estrato córneo se encuentra entre 30 y 37°C, cuando ésta varía unos cuantos grados, la permeabilidad casi no se ve afectada, sin embargo cuando varía a más de 10° por arriba del rango, la permeabilidad se duplica. [5]

b. Fisicoquímicas

Estas variables fisicoquímicas también son condiciones que deben cumplir los fármacos para seleccionarlos como candidatos ideales en el diseño de los parches transdérmicos.

➤ Coeficiente de partición (octanol/agua)

El coeficiente de partición de la molécula a permear, dicta el camino o vía que ésta tomará a través de la piel. Por ejemplo una molécula que es hidrofílica permeará preferentemente a través de los queratinocitos hidratados (vía intracelular), mientras que la vía intercelular dominará para las moléculas lipofílicas.

La liposolubilidad expresa el grado de solubilidad de una sustancia en lípidos y generalmente se representa por el coeficiente de partición que se define como la relación de la concentración de una sustancia en una fase orgánica y una fase acuosa, a un determinado valor de pH y temperatura.

A mayor liposolubilidad, el valor del coeficiente de partición se hace más grande con lo que hay mayor difusión.

De ésta manera un valor de log P en el rango de 1.0 – 3.0 predomina una permeación vía intercelular. Para moléculas altamente lipofílicas (log P>3) la vía intercelular será el

camino a tomar a través del estrato córneo. Para moléculas más hidrofílicas ($\log P > 1$) la vía transcelular es importante. [14]

➤ Tamaño molecular

Un segundo factor que determina el flujo de una molécula a través de la piel humana es el tamaño y forma de la misma.

Moléculas pequeñas atraviesan la piel humana de una manera más rápida que las moléculas grandes, con lo que se dice que hay una relación inversamente proporcional entre el flujo transdérmico y el peso molecular del fármaco.

Los agentes terapéuticos más empleados presentan pesos moleculares en el rango de 100 – 500 Daltons.

➤ Solubilidad/ Punto de Fusión

Es bien sabido que moléculas orgánicas con altos puntos de fusión y altas entalpías de fusión tienen relativamente baja solubilidad acuosa a temperatura y presión normal.

Por lo que hay una clara relación entre el punto de fusión de una molécula y su solubilidad.

Existen modelos teóricos que predicen la solubilidad de una molécula a partir del punto de fusión.

Es evidente que moléculas lipofílicas tienden a permear más rápido a través de la piel que moléculas hidrofílicas.

➤ Grado de ionización

La relación del pKa y el pH juega un papel importante, ya que al cambiar los valores del segundo se alteran las relaciones del fármaco en forma iónica y no iónica, cabe resaltar que la mayoría de las moléculas con actividad terapéutica son ácidos o bases débiles. De manera general se acepta que la forma no ionizada que es la más lipofílica de un ácido o una base es la que tiene la facultad de atravesar la membrana y no la forma iónica de la misma.

➤ Vida media biológica

La vida media biológica indica el tiempo requerido para que la concentración en el plasma o en el cuerpo disminuya a la mitad en relación a la concentración evaluada inicialmente.

El fármaco debe poseer una vida media biológica corta ya que así los niveles en el plasma alcanzados por el fármaco en un periodo de tiempo definido se controlarán mejor, éstos niveles permanecen constantes por administración transdérmica, mientras que los fármacos cuyas vidas medias son largas o prolongadas alcanzan niveles plasmáticos elevados teniendo una estabilidad terapéutica en un tiempo mayor, provocándose un desequilibrio en el organismo.

Cabe mencionar que la concentración del fármaco en los parches transdérmicos debe ser preferiblemente pequeña ya que se libera en dosis diarias.

➤ Otros factores

La interacción fármaco – piel es un factor importante ya que tomando en cuenta la naturaleza de la piel y las características adecuadas del fármaco, se pueden llevar a cabo interacciones que pueden ir desde puentes de hidrógeno, hasta fuerzas de Van der Waals que darán por resultado que el flujo a través del tejido sea más lento o más rápido.

Otro factor que es de importancia radica en el tipo de formulación seleccionada: por ejemplo, si el fármaco se encuentra suspendido, entonces, el tamaño de partícula será el factor que regule el flujo.

Si el fármaco es racémico será posible mejorar la liberación del mismo seleccionando el enantiómero con el punto de fusión más bajo (alta solubilidad).

IV. TECNOLOGÍA DE LOS PARCHES TRANSDÉRMICOS

IV.a Origen de los Parches Transdérmicos

Los estudios básicos de la absorción percutánea se iniciaron en los años cincuentas y sesentas; sin embargo su origen se remonta mucho tiempo atrás, mencionando a la cultura China como la iniciadora de los “ parches transdérmicos “ a través de las llamadas cataplasmas.

Dos ejemplos de cataplasmas de uso médico, representativas que aún siguen empleándose en la medicina China son:

- Yang – Cheng cataplasma: Manufacturada en China y reconocida por sus propiedades analgésicas
- Shang – Shi Bao Zhen Gao cataplasma: Manufacturada en Shangai y empleada en enfermedades tales como Artritis reumatoide.

Estas cataplasmas pueden considerarse como el primer desarrollo de una liberación transdérmica de fármacos.

Las primeras generaciones de parches contienen múltiples ingredientes de origen vegetal y se cree que ejercen su acción sobre los tejidos cercanos al sitio de acción.

Se presenta enseguida algunos de los múltiples principios activos de las cataplasmas empleadas en traumatismos:

Tabla No. 3 Fórmula reportada para parches contra dolores reumáticos y traumatismos (mercado Chino) ^[10] :

<i>Ingredientes activos</i>	<i>Contenido (%)</i>
Almizcle (sustancia odorífera)	0.62
Extractum ruta	17.74
Cristales de mentol	7.10
Alcanfor	7.10
Aceite de gualteria	14.20
Extractum radix asari,liquidum compositus	53.24

Este tipo de preparados ofrecen protección y lleva a los fármacos a un íntimo contacto con la piel, en donde los ingredientes pueden infiltrarse rápidamente en la hipodermis de la zona afectada, mejorando la circulación sanguínea y promoviendo la hematopoyesis.

Las cataplasmas se volvieron entonces muy populares, siendo adoptadas posteriormente por la cultura Japonesa como formas farmacéuticas disponibles dentro de su mercado, teniendo como ejemplo Salonpas cataplasma empleada como tranquilizante.

La mayoría de los parches que evolucionaron de la antigüedad se recomiendan hoy en día para casos como:

- contusiones
- neuralgias reumáticas
- lumbago

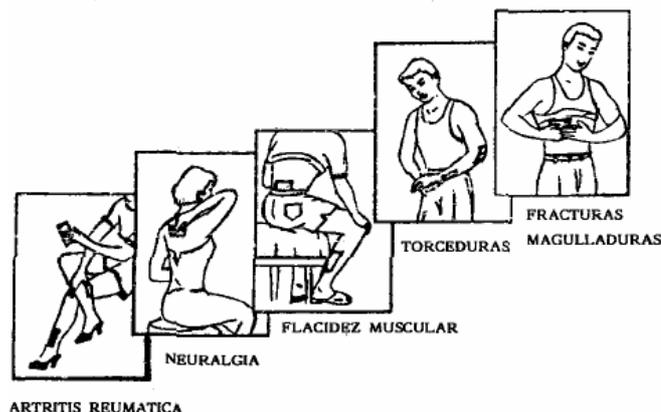


Figura No. 4 Esquema de las aplicaciones de parches con medicamentos para el tratamiento de varios tipos de dolor. [10]

Instrucciones de uso: se aplican en la zona afectada después del baño y cada una será efectiva de 4 – 5 días teniendo que ser reemplazada por una nueva después de éste periodo.

Las cataplasmas dieron la vuelta al mundo y en Estados Unidos encontramos tres de ellas que han estado documentadas en un compendio oficial desde hace más de 40 años:

1. Cataplasma de belladona: contiene extracto de belladona como principio activo (0.275 %) y es empleada como analgésico local.
2. Cataplasma de mostaza: contiene una potente mostaza negra y es capaz de liberar isotiocianato.
3. Cataplasma de Acido salicílico: Contiene ácido salicílico (10 – 40 %), se emplea como agente queratolítico.

Es interesante resaltar que éstos tipos de cataplasmas contienen una formulación simple; es decir, un solo principio activo, mientras que las cataplasmas orientales contienen varios.

Por tanto las cataplasmas son la forma farmacéutica precursora de lo que conocemos actualmente como parches transdérmicos y sus similitudes las podemos apreciar en la tabla siguiente:

Tabla No.4 Cuadro comparativo de parches transdérmicos contra cataplasmas de uso médico. [19]

	COMPOSICIÓN Y FUNCIONALIDAD	
Componentes estructurales	Cataplasmas médicas	Parches transdérmicos
Soporte trasero	No oclusivas	Oclusivos
Reservorio del fármaco	Dispersión de múltiples principios activos en un adhesivo natural como lo es una base de goma	Dispersión de un solo principio activo en estado líquido o sólido, en una base de polímero sintético
Mecanismo de liberación del fármaco	Difusión por matriz	Difusión por membrana, microrreservorio, matriz etc.
Adhesivo	No contienen	Si contienen (adhesivo polimérico)
Lámina desprendible	Celofán	Oclusiva

IV.b Desarrollo y Evolución de los parches transdérmicos

Los parches modernos que presentan un sistema de liberación controlada inician su aparición en el año 1981, con el parche de escopolamina, diseñado por los laboratorios CIBA con el nombre comercial de TRANSDERM-SCOP; la escopolamina es un alcaloide de la belladona que es eficaz contra el vértigo y vómito generados por el movimiento. El parche tiene un área de 2.5 cm² y contiene 1.5 mg de escopolamina, está diseñado para liberar 0.5 mg/día. Producto que abrió las puertas a los sistemas terapéuticos transdérmicos como una forma de terapia.

El siguiente producto en aparecer en el mercado en ese mismo año es el TRANSDERM-NITRO que al igual que el NITRO-DUR y el NITRODISC, fabricados por CIBA-GEIGY, SHERING- PLOUGH y SEARLE respectivamente, son productos a base de nitroglicerina (potente vasodilatador) utilizados en el tratamiento profiláctico de la angina de pecho, que no fueron los primeros, pero sí los que realmente revolucionaron las formas de dosificación percutánea y por tanto los que inician la expansión de la investigación de los productos transdérmicos. ^[10,12]

ESTERADERM de los laboratorios CIBA – GEIGY fué el primer parche que contiene como principio activo estradiol, empleado como terapia hormonal para disminuir los síndromes postmenopáusicos en la mujer. Desarrollado en Europa en 1985, otro producto que apareció en éste mismo año es CATAPRESS-TTS un antihipertensivo cuyo principio activo es la clonidina, de los laboratorios BOEHRINGER INGELHEIM. DURAGESIC (fentanilo): Introducido en el mercado en 1991 para la terapia de dolores crónicos que requieren continuas dosis de analgésicos opioides.

El grupo de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos ha sido de gran elección por las industrias farmacéuticas debido a su amplia demanda, por ejemplo el Flurbiprofen y el Diclofenaco hidroxietilpirrolidina fueron desarrollados como sistemas en parches transdermicos en Africa y Suecia respectivamente en el año 1993.

TESTODERM y TESTODERM – TTS (testosterona) desarrollado por los laboratorios ALZA e introducidos en 1994 y 1998 respectivamente al mercado, empleados en la terapia de reemplazo hormonal en hombres que padecen ausencia o deficiencia de ésta hormona, es decir, hipogonadismo.



Fig. No. 5 Parche transdérmico ^[29]

Con lo que al llegar a nuestra época podemos encontrar tecnologías sofisticadas y métodos que pueden liberar moléculas de un gran tamaño, sin causar dolor alguno, técnicas que un par de décadas atrás eran imposibles de aplicar por que los conocimientos e información básica de las ciencias biológicas no eran lo suficientemente amplios para permitir un desarrollo rápido, no sólo de los sistemas transdérmicos, sino también de otros sistemas de liberación controlada.

Con la finalidad de encontrar nuevas demandas para liberar grandes cantidades de fármaco con pesos moleculares más altos que puedan atravesar la piel, las investigaciones están explorando una gran variedad de tecnologías como lo son:

- Iontoforesis
- Sonoforesis
- Arreglos con microagujas
- Geles
- Moléculas promotoras de la penetración

Las nuevas tecnologías se encuentran ya en el mercado y son hoy en día una forma de dosificación muy aceptada por los pacientes.

IV.c *Formulación de Parches transdérmicos*

Al analizar los componentes de ésta forma farmacéutica, en sistemas que actualmente se encuentran en el mercado, podemos observar que se componen de:

- Soporte o protección
- Membranas
- Lámina desprendible
- Adhesivos
- Polímeros empleados en el control de la liberación del fármaco (matrices poliméricas)
- Empaque

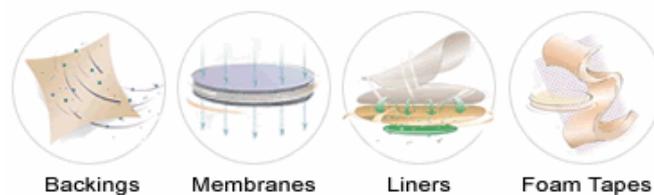


Fig. No. 14 Componentes de un parche transdérmico ^[29]

- Promotores de la absorción (Mejoradores de la penetración)
- Reductores de la absorción (Reductores de la penetración)

1) Soportes

Forman la capa más externa del sistema que protege a la formulación contra el medio ambiente a demás de que evita la evaporación o pérdida del fármaco y de los excipientes volátiles , permite estabilidad en la formulación , y proporciona flexibilidad y comodidad .

Pueden ser de plástico, aluminio, plástico metalizado o una almohadilla de poliuretano.

2) Membranas

Tienen como función principal obtener un control en la dosificación del fármaco a una velocidad definida. Algunas también son empleadas para mantener la piel saturada con la formulación, dejando que la piel sea la membrana que controle la velocidad de absorción sin embargo éste último método resulta ineficaz por la variabilidad biológica. También refuerzan al sistema en los parches tipo multicapa y en los tipo reservorio funciona a demás como un muro que mantiene al reservorio líquido en su compartimento.

En términos generales se clasifican a las membranas en dos tipos:

2.a) Membranas continuas o de película

2.b) Membranas microporosas

Dependiendo de la selección de la membrana, el flujo del fármaco a partir del sistema puede modificarse en varios órdenes de magnitud. Esto implica que se debe tener mucho cuidado al seleccionar la membrana adecuada, pues de no serlo así se puede llegar a un parche transdérmico que libere al fármaco en mayor o menor cantidad terapéutica.

2.a) Membranas continuas o de película

Los parámetros que determinan la velocidad en éste tipo de membranas son:

- Grosor de la membrana
- Composición

La importancia de éstas membranas es que pueden ser fabricadas con una textura superficial específica que permite que la membrana y el adhesivo se unan y el transporte del fármaco se lleva en dos pasos :

- Partición del fármaco en solución desde el reservorio hacia la membrana
- Difusión a través de la membrana

Dado que el grosor de la membrana es un parámetro que determina la velocidad de liberación del fármaco, se han fabricado con calibres perfectamente definidos . [15, 17, 29]

Tabla No. 5 polímeros empleados en la fabricación de las membranas:

Poliéster (HETREL – 7246)
Polietileno de alta densidad (HD – 2)
Politrimetilpenteno (TPX 845)
Copolímero de etilen-acetato de vinilo (Elvax)
Copolímero de poliéster – poliamida (PEBAX-5533)
Poliuretano (Co Tran de calibre controlado)

2.b) Membranas microporosas

La liberación a diferencia de las membranas de película se controla por el tamaño del poro y la frecuencia de los mismos, por lo que la composición y el grosor se vuelven parámetros secundarios.

El principal polímero que se emplea para su elaboración es el polietileno y las propiedades físicas medibles en ellas son:

- Porosidad Gurley: es una medida del tiempo necesario para que un volumen fijo de aire pase a través de una sección cruzada, al área específica de la membrana.
- Punto de burbuja de tamaño de poro: Indica el tamaño de poro máximo efectivo y se realiza forzando por medio de presión a un gas a pasar a través de la membrana, que ha sido previamente humectada con un líquido. La presión se incrementa gradualmente hasta que se forma la primera burbuja de gas al otro lado de la membrana.

3) Lámina desprendible

Sirve para proteger a la formulación durante el periodo de almacenamiento y se remueve antes de ser colocada sobre la piel.

Las más usadas son las láminas 3M Scotchpak que son fluoropolímeros compatibles con muchas formulaciones, oclusivas y muestran excelente estabilidad química teniendo un largo periodo de vida. ^[29]

4) Adhesivos ^[10, 16, 30]

Son comúnmente llamados adhesivos sensibles a la presión y son materiales que se adhieren a una superficie al aplicarles una ligera presión y no dejan residuos de material al ser removidos.

Deben cumplir con los siguientes requerimientos:

- Removilidad: el adhesivo no debe provocar daños en la piel al ser removido.
- Porosidad: Debe permitir mantener poros en su estructura para evitar la oclusión.
- Estabilidad en condiciones de almacenamiento: las propiedades de adhesión deben permanecer intactas bajo las condiciones ambientales es decir, humedades relativas desde 20 a 90%, inmersión en agua, frío y calor (debe ser estable en el intervalo de – 10° hasta 50° C)
- Capacidad de adhesión a la piel: Es importante el peso del parche transdérmico ya que por ejemplo para un parche iontoforético el adhesivo debe ser más agresivo por el simple hecho de tener mayor peso. También es necesario considerar la superficie de adhesión y el sitio donde será aplicado, así como las características de despegado cuando el sistema es retirado.
- Compatibilidad con el fármaco: Pueden existir interacciones fármaco – adhesivo que retarden la difusión del fármaco a través del adhesivo o bien sufrir la degradación completa.
- Resistencia a los mejoradores de la penetración: Los mejoradores de la penetración, suelen actuar como solventes, y solubilizar al fármaco por lo que los nuevos adhesivos poseen enlaces entre las cadenas poliméricas que evitan que el fenómeno ya mencionado se presente.

- Biocompatibilidad: El adhesivo debe ser aceptado biológicamente en la piel ya que permanecerá por un periodo largo sobre ella. Existen adhesivos irritantes que producen sensibilización o traumas en la piel al momento de ser removidos, ocasionando menor tolerancia por el paciente.

Tabla No. 7 Polímeros usados como adhesivos:

POLÍMERO	CARACTERÍSTICAS
Poliisobutileno	Homopolímeros de isobutileno, resistentes al calor, envejecimiento, desgaste y ataque por sustancias químicas, son de esqueleto largo y presentan baja permeabilidad al agua. Su carácter amorfo imparte movilidad interna y flexibilidad, adhesividad permanente y resistencia a los golpes. Su falta de polaridad produce pobre adhesión sin embargo esto se supera adicionando catalizadores. En la formulación se pueden adicionar plastificantes (modifican pegajosidad y resistencia cohesiva del adhesivo), diluentes (para reducir costos y dar manejabilidad) y antioxidantes
Poliacrilatos (Acrilato de etilo, acrilato de isooctilo)	Son de estructura hidrocarbonada saturada, resistentes a la oxidación, polares, por lo que presentan cierto grado de permeabilidad al agua
Silicones	Se obtienen a partir de monómeros de siloxano en un disolvente, tienen alta flexibilidad y movilidad con lo que el efecto de oclusión se ve disminuido. Resistentes a cambios de temperatura y humedad, su toxicidad es muy baja y presentan excelente estabilidad química

5) Polímeros empleados en el control de la liberación del fármaco (matrices poliméricas)

Las matrices pueden ser:

- Hidrofilicas: La velocidad de liberación del fármaco está determinada por la erosión del polímero. Están formadas por carbixipolimetileno, alcohol polivinílico, metacrilatos, éteres de celulosa como carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroetil.
- Hidrofóbicas: A base de ceras, triglicéridos y grasas, sin embargo se deben adicionar éteres de celulosa y polivinilpirrolidona para modificar sus características farmacocinéticas y presentar una cinética de orden cero.
- Insolubles: Constituidas por cloruro de polivinilo, polímeros metacrílicos, polietileno o plásticos. Son inertes y la velocidad de liberación se da en función de la presencia o ausencia del proceso de erosión.

Dependiendo del tipo de parche transdérmico, será el polímero o combinación de polímeros empleados:

Tabla No. 8 Polímeros empleados en la fabricación de las matrices poliméricas:

<i>POLÍMERO</i>	<i>PRODUCTO</i>	<i>LABORATORIO</i>
Poliisobutileno	Transdermal-scopolamina	CIBA-GEIGY
Silicón fluido	Transdem- Nitro	CIBA-GEIGY
Alcohol polivinílico	Nitro- Dur	Key Schering

En sistemas experimentales se han reportado polímeros tales como: Eudragit E30D, Eudragit RL100, butil acrilato, 2- etilhexil acrilato, polidimetil siloxano.

6) Empaque

Es el sostén de todo el sistema pero a demás, la concentración del fármaco en ésta forma farmacéutica se encuentra muy por encima de su solubilidad por lo que tiende a emigrar hacia el empaque.

Las sustancias más comúnmente empleadas en el acondicionamiento de los parches son:

- Aluminio laminado
- Plástico metalizado

Dependiendo de la cantidad total del principio activo disponible para emigrar,, es la importancia para seleccionar los componentes del empaque con la finalidad de conservar al fármaco y los excipientes libres de una disminución significativa durante el período de almacenamiento.

7) Promotores de la absorción (Mejoradores de la penetración)

Son sustancias que ayudan a promover la difusión del fármaco a través de la piel y se clasifican de acuerdo a sus características químicas.

Tabla No. 9 Clasificación de los principales promotores de la absorción:

<i>CLASE QUÍMICA</i>	<i>EJEMPLO</i>
No iónicos	Polioxietilen, Sorbitán monooleato
Aniónicos	Lauril sulfato de sodio
Catiónicos	N-N-bis (2-hidroxietyl oleilamina)
Sulfóxidos	Dodecimetil sulfóxido, dimetil sulfóxido
Alcoholes	Butanol, octanol y decanol
Acidos grasos	Acido oléico y ácido láurico
Esteres de ácidos grasos	Oleato de etilo, miristato de isopropilo
Polioles	Polietilenglicol, propilenglicol
Cicloheptanos	Azona
Terpenos	D-lemoneno y óxido de pineno.

Varias de éstas sustancias son poco empleadas, pues presentan altos niveles de irritación a la piel o elevadas toxicidades, debido a éstas características no deseadas se sugiere una lista de propiedades ideales:

- No irritante
- No sensibilizante
- Sin toxicidad sistémica
- Que sea liberado del sistema
- Compatible con la formulación
- Promover la liberación del fármaco a partir del sistema
- Generalmente reconocido como seguro (GRAS)
- Mejorar la absorción percutánea del fármaco
- Efecto reversible en mínimo tiempo
- Farmacológicamente inerte
- Inodoro e incoloro
- Accesibilidad económica
- Alto grado de potencia

Sulfóxidos: La actividad promotora del dimetilsulfóxido (DMSO) ocurre por la modificación en la organización de los lípidos intercelulares, que trae como consecuencia la disminución de la resistencia a la fluidez, también se ha observado una progresiva modificación de la queratina^[7, 10, 14]

El dodecilmethylsulfóxido altera la permeabilidad de otras moléculas por la piel, induciendo modificaciones en la estructura de la membrana y el mecanismo es similar al DMSO.

Los promotores polares atraviesan la piel y los no polares se retienen en el estrato córneo.

Poliololes: El propilenglicol fomenta la solubilidad de los fármacos en las capas más externas de la piel con lo que se mejora el flujo del fármaco. Esta sustancia mejora la permeabilidad de fármacos lipofílicos e hidrofílicos.

Ácidos grasos: Promueven la penetración de fármacos tanto lipofílicos como hidrofílicos.

Los ácidos grasos saturados de C₁₀ y C₁₂ son los más efectivos .

La presencia de dobles ligaduras presentes así como las insaturaciones *cis*, incrementan la permeabilidad de la piel. El mecanismo de incremento de la absorción es consecuencia del incremento de la fluidez o modificación de la estructura ordenada de los lípidos en el estrato córneo.

Cicloheptanos: La azona promueve la absorción de fármacos polares y no polares. Se utiliza en concentraciones de 1 a 5%

En un estudio multilaminado para la liberación conjunta de estradiol y progesterona, se evaluó el efecto de alcoholes, ácidos alcohólicos y propil alcoholatos sobre los perfiles de permeación de testosterona. Se observó que al incrementarse la cadena alquílica en los alcoholes al incrementarse la longitud de la cadena alquílica existe un incremento gradual para la velocidad de permeación de testosterona y que incrementos en la cadena alquílica reducen ligeramente la eficiencia del promotor.

8) Reductores de la absorción [7, 10, 14]

En algunos casos particulares no se requiere de un promotor de la absorción sino de una sustancia que la pueda retrasar, las más empleadas son gliceril monooleato que reduce la absorción de indometacina en un 6% con respecto a la formulación sin éste excipiente. El polietilenglicol reduce la capacidad de absorción del ácido salicílico y del metronidazol.

IV.d Clasificación de los parches transdérmicos.

La liberación transdérmica es más adecuada para fármacos que se administran en dosis pequeñas y que tienen un alto grado de permeabilidad a través de la piel.

Los sistemas transdérmicos también proporcionan un método fácil para la localización del fármaco y son fáciles de quitar y colocar comparándolos con los insertos e implantes; sin embargo los parches transdérmicos son más recomendables para padecimientos crónicos por que existe un tiempo muerto antes de que la concentración del fármaco alcance el estado estacionario debido a la difusión lenta del fármaco desde la superficie de la piel hasta la circulación sanguínea.

Se han desarrollado varias técnicas para proporcionar un control sobre la velocidad de liberación y permeación de fármacos a través de la piel.

IV.d.1 Parches pasivos

Los parches actualmente disponibles pueden clasificarse en tres categorías dependiendo de cómo el fármaco está incorporado en el dispositivo [14, 29] :

- Dispersión adhesiva
- Matriz
- Reservorio

a) Dispersión adhesiva: En éste sistema pueden encontrarse dos variantes:

a.1) Dispersión adhesiva monocapa

Este sistema se caracteriza por la inclusión del fármaco directamente en el polímero adhesivo como lo puede ser un poliacrilato, posteriormente se esparce la mezcla fármaco – adhesivo por vaciado sobre una hoja plana impermeable al fármaco cuya función es de soporte para formar un depósito ya sea mono o multicapa.

En éste diseño de sistema transdérmico, el adhesivo no sólo sirve para sujetar el sistema a la piel sino que también aquí radica el fundamento de ésta formulación, por contener al fármaco y los excipientes dispersos en él.

La desventaja de éste diseño es que el perfil de liberación del fármaco no es constante



Fig. No. 6 Ilustración de un parche transdérmico tipo dispersión adhesiva monocapa.[[]

29]

a.2) Dispersión adhesiva multicapa

Surgieron por la necesidad de controlar el perfil de liberación del fármaco que el diseño anterior no puede hacer. Es similar al anterior ya que el fármaco y los excipientes también se encuentran incorporados en el adhesivo, la diferencia radica en la adición de una membrana entre dos capas adhesivas distintas, o bien por la adición de múltiples capas adhesivas multilaminadas. La función de las multicapas es hacer modificaciones de tal manera que la carga del fármaco se vaya incrementando hacia la lámina removible que se retira antes de la aplicación, para formar un gradiente del depósito del fármaco a lo largo de ellas.

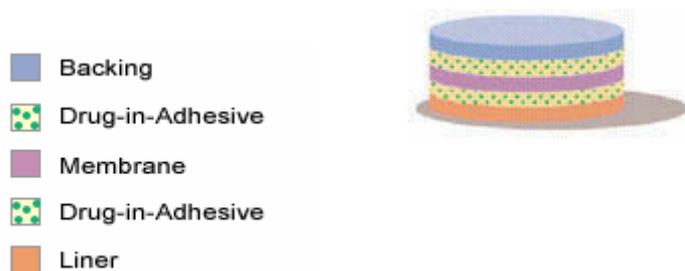


Fig. No. 7 Ilustración de un parche transdérmico tipo dispersión adhesiva multicapa [29]

La velocidad de liberación del fármaco en éste sistema se puede expresar por la siguiente ecuación:

$$\frac{dQ}{dt} = \left(\frac{K_a}{r} * D_a \right) A(ha)$$

ha(t)

(Ec. No. 1)

h_a = Grosor de la capa adhesiva

t = Tiempo

K_a/r = Coeficiente de partición del fármaco desde el reservorio hasta el adhesivo

D_a = Coeficiente de difusión en el adhesivo

A = Concentración del fármaco

La ecuación nos señala que el grosor de la capa adhesiva por medio de la cual difunden las moléculas aumenta con el tiempo y para compensar el incremento la carga del fármaco también aumenta con lo cual se obtiene un perfil de liberación constante

b) Matriz

La matriz empleada es de naturaleza polimérica y puede ser hidrofílica o lipofílica, dicha matriz se emplea para formar el depósito del fármaco sólido por el fenómeno de dispersión posteriormente se moldea en discos cuyo grosor y área superficial son controladas. Los discos obtenidos se montan en una base oclusiva en un compartimento posterior fabricado con un material plástico impermeable al fármaco. ^[10]

Este diseño se caracteriza por la inclusión de una matriz semisólida la cual contiene al fármaco en solución o suspensión y se encuentra en contacto directo con la lámina removible. El componente responsable para la adhesión a la piel es incorporado en una capa superior y forma una configuración concéntrica alrededor de la matriz semisólida.



Fig. No. 8 Ilustración de un parche transdérmico tipo matriz ^[29]

La velocidad de liberación en los sistemas tipo matriz se define por la siguiente ecuación:

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{(A * C_p * D_p)^{1/2}}{2t}$$

(Ec. No. 2)

A = Dosis inicial del fármaco dispersado en la matriz

D_p = Difusividad del fármaco en el polímero

C_p = Solubilidad del fármaco en el polímero

c) Reservorio

El sistema de reservorio se caracteriza por la inclusión de un compartimento líquido que contiene al fármaco en solución o suspensión el cual está separado de la lámina removible por una membrana semipermeable y el adhesivo.

El componente responsable de la adhesión a la piel puede ser incorporado como una capa continua entre la membrana y la lámina removible o bien puede tener configuración concéntrica alrededor de la membrana.



Fig. No. 9 Ilustración de un parche transdérmico tipo reservorio [29]

La velocidad de liberación del fármaco se representa por la ecuación:

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{D_p D_s \alpha' K_p}{D_p \delta_d + D_s \delta_p \alpha' K_p} [\beta S_p - \frac{D_1 S_1 (1 - \beta)}{1/K_1 + 1/k_m}]$$

(Ec. No.

3)

Donde:

$$\alpha' = \frac{\delta'}{\beta'}$$

(Ec. No.

4)

D_1 = Difusividad en el compartimento líquido

D_p = Difusividad en la capa polimérica formada

D_s = Difusividad en la solución de elución

S_1 = Solubilidad del fármaco en el compartimento líquido

S_p = Solubilidad del fármaco en la matriz polimérica

β = Proporción de la concentración de fármaco en la parte interna de la barrera interfacial sobre la solubilidad del fármaco en la matriz polimérica

β' = Proporción de la concentración del fármaco en la parte externa de la membrana polimérica, sobre la solubilidad del fármaco en la misma composición polimérica

δ' = Proporción de la concentración del fármaco en la solución a granel sobre la solubilidad del fármaco en el mismo medio

δ_1 , δ_p , δ_d = Grosor de la capa del líquido que rodea a las partículas de fármaco, el grosor de la membrana de recubrimiento polimérica de la matriz polimérica y el grosor de la capa de difusión hidrodinámica que rodea la membrana de recubrimiento polimérica respectivamente.

K_p = Coeficiente de partición del fármaco desde la capa polimérica hasta la piel.

K_1 = Coeficiente de partición del fármaco desde el compartimento líquido hasta la matriz polimérica

K_m = Coeficiente de partición del fármaco desde la matriz polimérica hasta la capa polimérica formada

La liberación del fármaco mediante éste sistema puede comportarse como un proceso controlado por la partición o bien por el fenómeno de difusión a través de una matriz dependiendo de la magnitud relativa de S_1 y S_p .

IV.d.2 Parches activos

Dado que la difusión pasiva es relativamente lenta y tiene sus inconvenientes para cierto tipo de fármacos, los investigadores han buscado la manera de aumentar éste transporte, usando sustancias apropiadas o aumentando la permeabilidad de la piel. ^[33]

Existen para ello varios métodos que a continuación se desarrollan en una forma más extensa.

a) Iontoforesis

Es un proceso químico mediante el cual se provoca una penetración de moléculas de soluto que son normalmente sustancias cargadas, a través de las diversas capas de la piel con la ayuda de un gradiente de potencial eléctrico. Este transporte se ve aumentado al compararlo con la difusión pasiva, de sustancias a través de la piel.

El mayor interés sobre éste método químico recae en percibir una manera segura, económica a largo plazo y conveniente para administrar fármacos por vía transdérmica de una manera controlada. Más aún, ésta tecnología es apropiada para fármacos que son

de difícil liberación a través de los parches tradicionales como las moléculas polares, de gran peso molecular o aquellas que poseen carga. [23, 32]

Sus usos clínicos actuales, son la administración de pilocarpina, para diagnosticar fibrosis quística y en el tratamiento de la hiperhidrosis.

a.1) Evolución histórica de la iontoforesis

La idea de aplicar la corriente eléctrica para aumentar la penetración del fármaco a través de la piel fue originada por Veratti en 1947.

En la última parte del siglo XIX, Morton se interesó en este método y experimentó en sí mismo queriendo introducirse grafito pulverizado y colocado entre su brazo y el electrodo, obteniendo así, pequeñas manchas negras que persistieron por varias semanas. Pero fue hasta 1936 que gracias a Ichihashi, la iontoforesis tuvo sus primeras aplicaciones en pacientes que padecían de sudoración en las palmas de las manos (hiperhidrosis).

Después de algunos estudios Gibson y Cooke descubrieron que al aumentar la sudoración con pilocarpina era posible diagnosticar la fibrosis quística, método que fue aprobado unos años después por la FDA.

Entre los fármacos investigados en la década de los ochentas tenemos al propanolol, metoprolol, oxicodona, hormona tirotrópica, insulina, verapamil y vasopresina.

El hecho de que se esté investigando la liberación transdérmica de insulina (macromolécula con peso molecular de 6,000 Da), habla del potencial de la iontoforesis, en lograr la liberación sistémica de péptidos y proteínas contenidas en alguna formulación.

Actualmente ALZA Corporation se encuentra en la fase clínica III del desarrollo de un producto llamado IONSYS que emplea baja intensidad de corriente eléctrica para transportar iones fentanilo desde un reservorio de hidrogel hasta las capas subdérmicas de la piel.

El producto E- TRANS, también desarrollado por la misma compañía libera al fármaco local y sistémicamente empleando también poca intensidad de corriente. Este dispositivo que es aproximadamente del tamaño de una tarjeta de crédito es colocado en el brazo del paciente y elimina la necesidad de aplicar una terapia por vía intravenosa y es posible

alterar la dosis de liberación simplemente ajustando la corriente aplicada por una rápida o lenta infusión. [33]

a.2) Equipo de iontoforesis

- Baterías(fuente de energía)
- Control del circuito eléctrico
- Dos electrodos (ánodo y cátodo)
- Dos reservorios Uno que contiene la sustancia a introducir (fármaco) y otro que contiene la sal bicompatible por ejemplo NaCl.

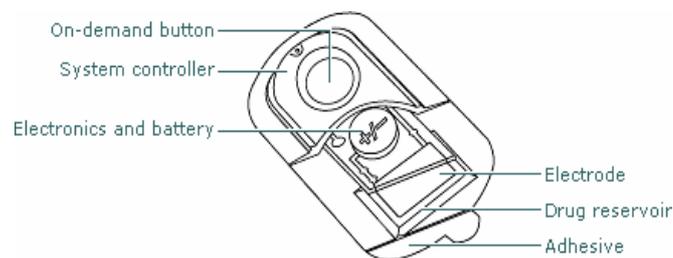


Fig. No. 10 Parche transdérmico iontoforético [32]

Los equipos más modernos proporcionan seguridad y reproducibilidad de liberación del fármaco, incorporándose las ventajas de los circuitos eléctricos dentro del diseño del equipo:

- Proporcionan una corriente constante a través del tiempo es por eso que presentan un control preciso sobre la dosificación.

- Supera las diferencias entre individuos, ya que se puede regular y controlar la corriente
- Algunos están equipados con alarma sonora, para cuando la resistencia del circuito sea muy alta o muy baja.

a.3) Principios teóricos

Debemos recordar que el líquido extracelular y el plasma contienen electrolitos (NaCl), lo cual los hace altamente conductivos de la electricidad, en contraste con el estrato córneo que se comporta como una barrera no conductiva.

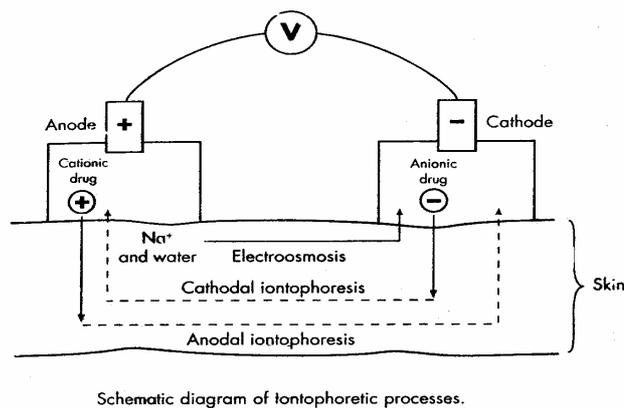


Fig. No. 11 Diagrama del proceso iontoforético ^[32]

En el esquema anterior se simula que por debajo de los electrodos hay una solución acuosa que contiene en el lado del ánodo un fármaco cargado positivamente con su contraión respectivo por lo que por debajo del cátodo existirá un amortiguador (sal bicompatible) que será capaz de producir especies y producir formas iónicas; si el fármaco se encuentra cargado negativamente entonces se ubicará en el ánodo y la sal bicompatible estará en el cátodo.

Por debajo de la piel existe fluido extracelular que contiene Na⁺ como catión primario y Cl⁻ como anión primario.

Al aplicar la corriente eléctrica se fuerza al fármaco cargado a que atraviese la piel vía conductos o espacios intercelulares en el estrato córneo por repulsión de las dos cargas iguales, éste proceso es similar a la repulsión entre dos magnetos de la misma polaridad, por lo tanto, la corriente repele al fármaco cargado y hace que éste atraviese la piel.

La estructura de la piel entonces es alterada en una escala submicroscópica, pero los efectos son reversibles.

b) Sonoforesis

Es un método físico que ha sido investigado por más de 40 años en donde estudios recientes se han enfocado a la liberación de fármacos y moléculas tales como los esteroides para el tratamiento terapéutico de la artritis; fármacos antiinflamatorios y anestésicos locales.

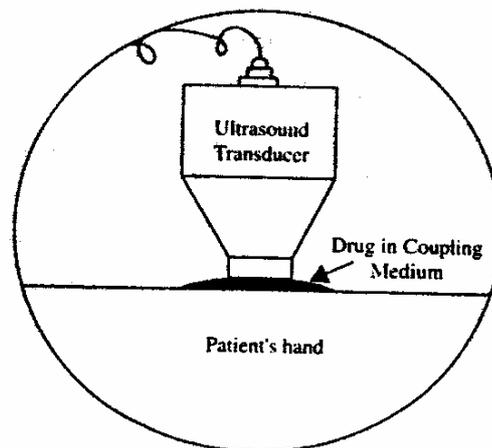
La frecuencia ultrasónica empleada en sonoforesis se encuentra en el rango de 20 KHz – 16MHz.

Los estudios con sonoforesis han sido clasificados en tres categorías basados en las frecuencias ultrasónicas usadas.

- Frecuencia ultrasónica terapéutica (1-3 MHz): éste es el rango de frecuencia ultrasónica más comúnmente empleada para permear esteroides y antiinflamatorios..
- Alta frecuencia ultrasónica (por arriba de 3 MHz): es empleada para transportar ácido salicílico a través de la piel
- Baja frecuencia ultrasónica (Por debajo de 1MHz): ideal para transportar lidocaína e insulina.

Para la liberación sonoforética, el fármaco debe encontrarse disuelto en algún solvente dentro del dispositivo, posteriormente se aplica la frecuencia ultrasónica poniendo en contacto al transductor con la piel a través de un medio que asegure un fuerte contacto entre

ellos, éste puede ser el mismo solvente empleado para disolver el fármaco en cuestión o bien puede ser un gel disponible comercialmente, como lo es el Acuasonic, Polar, NJ. La absorción de las ondas ultrasónicas lleva a un incremento en la temperatura del medio lo que hace que aquellas estructuras que poseen altos coeficientes de absorción como lo son los huesos, experimenten efectos térmicos severos comparados con los efectos que se puedan presentar en los músculos que poseen bajos coeficientes de absorción. Al aplicar la frecuencia ultrasónica, se forman cavidades gaseosas en los queratinocitos del estrato córneo (burbujas), la principal causa es que hay variaciones de presión inducidas en el medio a causa de las ondas ultrasónicas, esto causa oscilación en las bicapas lipídicas ocasionando desórdenes estructurales en los lípidos del estrato córneo, por lo que el transporte transdérmico en presencia de ondas ultrasónicas se espera que sea mayor que en el transporte pasivo normal.



1C: Clinical Experimental Set-up

Fig. No. 12 Liberación sonoforética del fármaco ^[21]

El representante más actual de ésta tecnología es un producto llamado SONOPREP diseñado por Sontra Medical Corporation y aprobado por la FDA en agosto del 2004, que emplea lidocaína como fármaco activo. El dispositivo aplica bajas frecuencias ultrasónicas en la piel del paciente por un lapso de 15 segundos, creándose microcanales reversibles a través del estrato córneo por los cuales pasa el fármaco.

c) Microagujas

Es una técnica prometedora que combina las agujas hipodérmicas y los parches transdérmicos empleando proyecciones microscópicas que facilitan el transporte del fármaco.

Las microagujas miden de 100 – 1000 μ m de largo y se encuentran en arreglos de 1000 microagujas o más. Cuando son presionadas en la piel, éstos arreglos provocan perforaciones microscópicas que son lo suficientemente grandes para permitir el paso de las macromoléculas, pero al mismo tiempo, lo suficientemente pequeñas que el paciente no las percibe y mucho menos causan dolor.

Los parches transdérmicos entonces, son aplicados sobre los espacios microscópicos ya formados ayudando a que el fármaco difunda rápidamente al interior del organismo también pueden prever un mejor control sobre una rápida o continua liberación o bien las microagujas pueden ya contener el fármaco a penetrar, siendo liberado por difusión pasiva o aplicando corriente eléctrica. [32, 33]

En comparación con el proceso de iontoforesis las microagujas hacen más largas en la piel, con lo cual es posible liberar moléculas de gran tamaño como la insulina en cantidades terapéuticas. La ventaja de la técnica es que no hay limitaciones en el tamaño de las moléculas por lo que es posible liberar desde anticuerpos hasta vacunas contra la influenza sin ningún problema.

El producto que se encuentra actualmente en el mercado es NANO PUMP diseñada por NanoPass Technologies Ltd. Para la liberación de insulina, en donde el arreglo de las microagujas está sujeto a un tubo que se conecta a una bomba, sus microagujas de silicón tienen una configuración de micropirámides que hacen más fácil la penetración en la piel sin causar dolor alguno por que los receptores del dolor se encuentran en las capas más profundas.

Otro producto es el MACROFLUX, diseñado por Alza Co. que contiene al fármaco en estado de desecación, lo que le confiere mayor estabilidad.

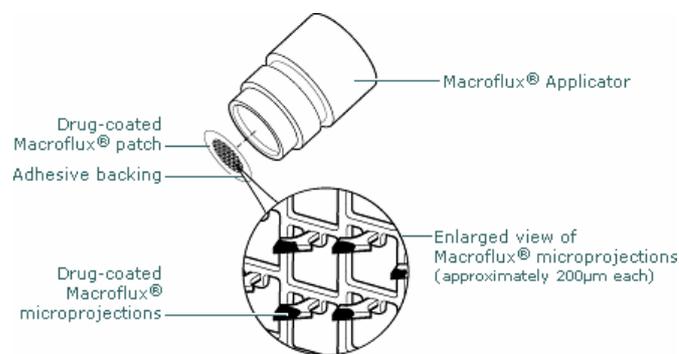


Fig. No. 13 Componentes de un parche transdérmico activo tipo microagujas [

32]

d) Geles

Son sistemas que liberan al fármaco por vía transdérmica sin embargo no requieren del uso de los parches.

Los parches transdérmicos tienen ciertas limitaciones de área superficial en la piel, mientras que los geles no poseen ésta limitación lo que potencia el transporte de mayor cantidad de fármaco.

Kadmus Pharmaceuticals ha creado el gel KDS-200 que se emplea en el tratamiento del dolor neuropático, actúa activando los receptores de canabinoidina en los nervios sensoriales periféricos y bloqueando el dolor. [33]

Esta tecnología ofrece ciertas ventajas sobre los parches transdérmicos ya que no requieren de adhesivos, los geles generalmente causan menos irritación que los parches y son cosméticamente hablando mejor que los parches.

Muchos de los geles que ya se encuentran en el mercado son efectivos por 24 hrs.

e) Moléculas promotoras de la penetración

La gran mayoría de los fármacos no pueden ser absorbidos rápidamente por vía percutánea, la causa es su alto peso molecular. Por décadas se han incorporado en la formulación moléculas promotoras de la penetración que incrementan la permeabilidad de la piel, disolviendo los lípidos del estrato córneo o desnaturalizando las proteínas de la piel y que por ello , permiten que moléculas grandes penetren éste órgano. Aunque existen cientos de éstas moléculas, pocas de ellas son empleadas en las formulaciones ya que pueden ser tóxicas y causar irritación en la piel.

IV.e Análisis comparativo de la vía de administración transdérmica (absorción percutánea) vs. Otras vías de administración

En éste capítulo se analizarán dos vías de administración que se compararán de acuerdo a los descrito en la Tabla No.10, con la vía transdérmica.

Tabla No. 10 Ventajas y desventajas en las diferentes vías de administración. ^[19]

TRANSDÉRMICA	ORAL	RECTAL
El fármaco se libera de 5 a 7 días, independientemente de su tiempo de vida media	El fármaco se libera en 24 hrs, independientemente de su tiempo de vida media	El fármaco se libera en 24 hrs.
No hay interacciones del fármaco con la comida	La comida influcía en el proceso de absorción	No hay interacciones del fármaco con la comida
Solo se pueden administrar pequeñas dosis de fármaco	Se pueden administrar pequeñas o grandes dosis del fármaco	Se pueden administrar pequeñas o grandes dosis del fármaco
Se puede administrar en caso de vómito	Se dificulta la administración en caso de vómito	Se puede administrar en caso de vómito
Control de calidad complejo	Control de calidad simple	Control de calidad simple
Pequeña área de absorción; puede haber irritación local	Gran área de absorción; menor irritación	Area limitada de absorción; Se puede presentar irritación local
Generalmente se requiere oclusión; se presentan problemas con la flora normal de la piel	No hay problema	No hay problema
Hay retraso para adquirir las concentraciones plasmáticas adecuadas del fármaco	Poco retraso para adquirir las concentraciones plasmáticas adecuadas del fármaco	Poco retraso para adquirir las concentraciones plasmáticas adecuadas del fármaco
Evasión del primer paso del	No evade el primer paso del	Casi se puede evadir el

metabolismo	metabolismo	primer paso del metabolismo
Es aceptada por el paciente	Es aceptada por el paciente	Su aceptación depende de las costumbres sociales
Su dosificación se hace visible	No se hace visible	No se hace visible

Por lo que en resumen podemos decir que las ventajas de la administración transdérmica y controlada de los fármacos en comparación con otras vías son:

- Evita el riesgo e inconvenientes de la vía intravenosa
- Permite el uso de fármacos con vidas medias biológicas cortas
- Disminuye la probabilidad de sub y sobredosificación, debido a una liberación del fármaco prolongada, programada y de acuerdo a las necesidades terapéuticas
- La dosificación del fármaco se interrumpe al despegar el sistema de la piel
- Mayor aceptabilidad por el paciente
- Producción de niveles plasmáticos constantes, sostenidos y controlados, cuya cinética es aproximada a la de orden cero.
- Régimen de dosificación simplificado
- Evita los problemas de absorción gastrointestinal del fármaco causados por el pH, la actividad enzimática, y por las interacciones del fármaco con la comida, bebida y otros fármacos de administración oral.
- Minimiza la exposición de tejidos que no requieren del tratamiento
- Permite dosis menores debido a un metabolismo hepático menor y a la absorción continua
- Evita la variabilidad de absorción y metabolismo asociado con la vía oral

Las desventajas incluyen:

- Posibilidad de activación de respuestas alérgicas en la piel, lo que lo hace inconveniente para fármacos que sensibilicen o irriten la piel.

- Los productos desarrollados tienen un costo elevado
- Se pueden presentar dificultades en el proceso de manufactura y almacenamiento.
- La cantidad de fármacos por ésta vía es limitada debido a los requerimientos fisicoquímicos de éste.

V. MÉTODOS DE EVALUACIÓN DE CALIDAD EN SISTEMAS TRANSDÉRMICOS

Es un hecho inevitable que en ésta época en cualquier parte del mundo y México no es la excepción, la clave del éxito reside en ser competitivo y esto se logra proporcionando calidad en los productos que se ofrecen al público.

Las Industrias farmacéuticas han asumido la responsabilidad moral y legal de que las personas involucradas tanto en la manufactura del producto como en su análisis químico trabajen con ética, con la finalidad de conseguir la calidad requerida para el producto tomando en cuenta el punto de vista legal, económico y comercial.

De ésta manera se consigue alta productividad en tiempos reducidos, siempre cumpliendo con las especificaciones requeridas por las instituciones de salud correspondientes.

En general se puede decir que la calidad abarca todas las cualidades con las que cuenta un producto para ser de utilidad a quien se sirve de él, satisfaciendo las necesidades del usuario

Como toda formulación farmacéutica éste tipo de sistemas requieren parámetros que puedan avalar su calidad ofreciendo eficacia y seguridad en los pacientes.

Las legislaciones internacionales exigen que éstos productos farmacéuticos cumplan con pruebas tales como identidad, pureza y potencia, por tanto , compendios como la FEUM, USP y EP incluyen pruebas que permiten conocer algún parámetro relacionado con el comportamiento clínico de cada medicamento.

V.a Evaluacion de los Parches Transdérmicos

El desarrollo de los sistemas de liberación transdérmica marca una etapa dentro de la tecnología farmacéutica que contribuye al avance y mejora de los sistemas farmacéuticos existentes.

De aquí la importancia de poder evaluar sus características medibles para comprobar los beneficios que ofrece.

V.a.1 Evaluación Física.

El objetivo es conocer el estado físico del parche transdérmico, durante el proceso de manufactura, almacenamiento traslado y uso. Se clasifican de la siguiente manera: ^[34]

- a) Aspecto
- b) Grosor y tamaño
- c) Hermeticidad
- d) Transmisión de vapor húmedo

a) Aspecto

Se lleva a cabo la descripción de sus características físicas.

b) Grosor y tamaño

Se usan instrumentos de medición calibrados con una escala que permite conocer con exactitud el tamaño y grosor del parche transdérmico.

c) Hermeticidad.

Esta prueba evalúa la resistencia del empaque primario a una presión definida.

La prueba consiste en acondicionar una cámara que contiene una solución de azul de metileno que sirve como indicador ya que si los envases no son herméticos el colorante se introduce, así mismo cuenta con un dispositivo para vacío de tal manera que se logre un presión dentro de la cámara, [33] las unidades se introducen en la cámara bajo ciertas condiciones de presión (5 mmHg) por un tiempo determinado (1 minuto), finalmente se revisan y evalúan los productos analizados.

d) Transmisión de vapor húmedo.

Se define como la humedad transmitida a través de una unidad de área por unidad de tiempo.

La prueba se lleva a cabo en tubos de vidrio con dimensiones de 3.5 cm de longitud x 1.25 cm de diámetro, que se llenan con 2g de cloruro de calcio anhidro; se coloca un área específica del parche sobre el borde del tubo, de tal forma que esa sección queda asfixiada dentro del tubo. El dispositivo se pesa con exactitud y se coloca dentro de una cámara de humedad constante (79.5% H.R) conteniendo cloruro de amonio y manteniendo una temperatura de $27^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$. La prueba se realiza por 24hrs. Al término de la prueba se pesa el dispositivo y se calcula la cantidad de humedad ganada por el parche transdérmico. ^[34]

V.a.2 Evaluación Química

Permite conocer la cantidad de fármaco presente en ésta forma farmacéutica y su uniformidad de contenido

a) Contenido Químico

Nos indica la efectividad de la forma de dosificación ya que es esencial que ésta contenga la cantidad de fármaco activo indicada en el marbete.

Se lleva a cabo preparando una muestra representativa con 20 unidades y empleando una técnica analítica adecuada. ^[30]

b) Uniformidad de dosis

La uniformidad de dosis se puede demostrar por los métodos de variación de masa o el de uniformidad de contenido. El método de variación de masa se basa en la medición de

la variación de la masa individual de las unidades de dosis en prueba, relacionada al contenido del principio activo y suponiendo una distribución homogénea. La variación se expresa en términos de desviación estándar relativa. Se aplica cuando la forma farmacéutica por analizar contenga 50mg o más de un principio activo y si éste constituye el 50% o más del peso total de la unidad de dosificación. Es aplicable a tabletas, tabletas recubiertas con película, cápsulas duras, sólidos y sólidos estériles en envases de dosis única. [29,30]

El método de uniformidad de contenido se basa en la determinación cuantitativa del contenido individual del principio activo en un cierto número de unidades de formas farmacéuticas de dosis únicas, para determinar si la variación de los contenidos individuales expresada en términos de desviación estándar relativa está dentro de los límites establecidos. Se aplica cuando la forma farmacéutica contiene menos de 50 mg o bien menos del 50% del peso total de la unidad de dosificación. Es aplicable para grageas, sistemas transdérmicos, supositorios entre otros.

Se analizan individualmente 20 unidades de dosis como se indica en la valoración del principio activo. Finalmente se calcula el contenido de principio activo equivalente a una unidad de dosis promedio utilizando los resultados obtenidos de la valoración y con el método especial de la uniformidad de contenido.

V.a.3 Evaluación biológica

a) Irritabilidad en la piel o irritación primaria

Esta prueba mide la respuesta biológica de la piel después de la aplicación de formas farmacéuticas como los parches transdérmicos, pomadas, ungüentos etc.

Se emplean conejos o bien cobayos de una cepa sensible, adultos, sanos con peso adecuado. Es necesario que éstas especies se mantengan un día antes de la prueba bajo condiciones controladas de ruido, ventilación y temperatura.

El parche se coloca sobre la piel rasurada intacta o erosionada del animal. El parche se retira a las 24 hrs. evaluando las reacciones visualmente. Cuando la prueba resulta positiva las lesiones que se presentan van desde un eritema hasta un edema severo. [30]

b) Toxicidad dérmica

Se mide aplicando el parche sobre la piel intacta, rasurada o erosionada seguida por oclusión. Se evalúan cambios en el peso corporal, mortalidad, aspectos patológicos, toxicidad crónica y aguda. [34]

V.b Estudios de liberación y difusión

Como se mencionó en los capítulos anteriores, los excipientes involucrados en la formulación y el estrato córneo son los principales parámetros capaces de modificar la difusión y la penetración del fármaco al organismo. Los excipientes actuarán mediante sus propiedades fisicoquímicas y el estrato córneo a través de su estructura y composición. [8]

A partir de las consideraciones anteriores, se emplean modelos *in Vitro* para estudiar la liberación del fármaco desde la forma farmacéutica y la difusión del fármaco a través de las membranas, con el objeto de simular los resultados *in Vitro* con el comportamiento *in Vivo* siendo esta correlación, una de las principales herramientas para el desarrollo de formas farmacéuticas.

Este trabajo toma como base el concepto de medición pero aplicado a los sistemas de liberación transdérmico y por ellos se presentan a continuación de manera general los métodos de evaluación *in Vitro* e *in Vivo* tratando únicamente sus aspectos relevantes y ejemplos de éstos estudios. [34]

V.b.1 Estudios de liberación in Vitro

El objetivo es determinar la cantidad de fármaco liberado desde el sistema, la cinética de liberación (modelo) y el comportamiento biofarmacéutico *in Vitro* del sistema y monitorear los procesos de formulación y producción. Es un control de calidad asegurar la reproducibilidad y la conformidad de la forma farmacéutica.

Las pruebas de disolución son pruebas físicas en donde se mide la capacidad que tiene el fármaco contenido en una forma farmacéutica sólida, para disolverse en un medio determinado bajo condiciones experimentales controladas. [31,32]

Las monografías de cada presentación farmacéutica describen los parámetros necesarios para realizar la prueba tales como: medio de disolución, velocidad de agitación, límites de aceptación etc. [28,29,30]

Las pruebas de disolución descritas son las siguientes según FEUM, USP y EP.

a) Método del montaje de disco o método de paletas sobre disco: (USP, FEUM y EP)

Se emplea el aparato de paletas y un disco de acero en la forma de una malla (125 μ m) de teflón diseñada para sostener el sistema en el cual se fija el sistema aplicando un adhesivo adecuado y secando por un minuto.

Durante la prueba se mantiene una distancia de 25 ± 2 mm entre la paleta y la superficie del disco. El disco mantiene el sistema plano con la superficie de liberación paralelo con el fondo de la paleta. Este sistema sólo es apropiado para parches que puedan ser cortados (sistemas matriciales) por que el parche no debe sobrepasar los bordes del disco y en éste caso deberá cortarse un trozo del parche de dimensiones apropiadas.

Este equipo no puede emplearse para las diferentes formulaciones cutáneas actuales debido a la apertura de la malla.

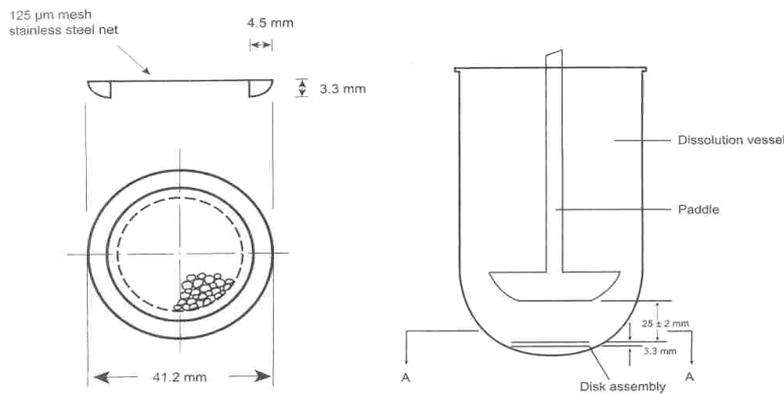


Fig. No. 14 Método de paletas [30]

b) Método de celdilla de extracción (FEUM y EP)

Se emplea con el aparato de la paleta una celda de extracción, realizada con materiales químicamente inertes.

Consta de un soporte, una cubierta y una membrana.

La parte central del soporte forma una cavidad con una profundidad de 2.6mm y un diámetro definido. La cubierta tiene una apertura central con un diámetro que se selecciona de acuerdo al soporte empleado a al tamaño del parche a ser examinado.

Se puede insertar una membrana entre el soporte y la cubierta y ésta última se mantiene en su lugar mediante nueces de pinzas de laboratorio apropiadas (nueces).

La celda de extracción se introduce en el fondo del vaso y durante la prueba se mantiene a una distancia de 25 ± 2 mm entre la paleta y la superficie del disco, la temperatura se mantiene a $32^\circ \pm 0.05$ °C Este método puede ser empleado para todas las formulaciones cutáneas. [28,30]

Las membranas usadas son artificiales y de porosidades diferentes.

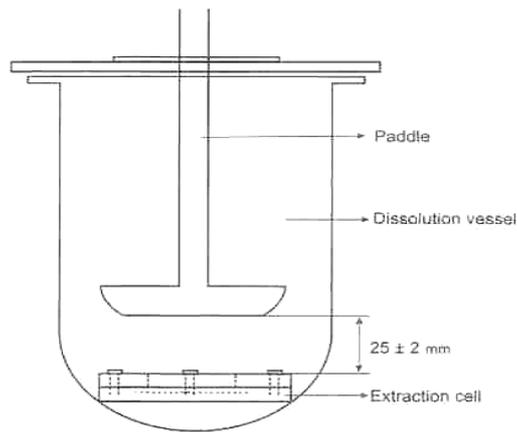


Fig. No. 15 Método de celdilla de extracción [29]

c) Método de cilindro rotatorio (FEUM, USP y EP)

Un elemento rotatorio cilíndrico de acero reemplaza a la paleta y se usa el vaso de disolución que se emplea en el método de la paleta.

El parche se coloca sobre el cilindro, con un adhesivo apropiado y al comienzo de la prueba, de manera tal que la superficie de liberación esté en contacto con el medio de disolución : la distancia entre el fondo del vaso y el cilindro se mantiene a 25 ± 2 mm durante la prueba .Este método es apropiado para todos los tipos de parches . [28,29,30]



Fig. No 16. Método de cilindro rotatorio [30]

d) Método de disco recíproco (FEUM yUSP)

Consta de un juego de envases volumétricos calibrados, hechos de vidrio u otro material inerte, un motor, un control para desplazar el sistema verticalmente y un juego de portamuestras . Los envases con la solución se sumergen en un baño de agua que permita mantener la temperatura a $32^{\circ} \pm 0.05^{\circ}\text{C}$ o bien la indicada en la monografía.

Se coloca el sistema transdérmico sobre una pieza de cuprofán , con el lado adhesivo hacia el cuprofán, tomar los cuidados necesarios para eliminar las burbujas de aire entre el cuprofrán y la superficie de liberación del fármaco . Colocar la muestra en el centro del soporte y accionar el equipo. La velocidad se debe mantener cerca de 30 ciclos por minuto con una amplitud de 1.9 cm. [29,30]

Este equipo puede utilizarse para diferentes formas farmacéuticas.

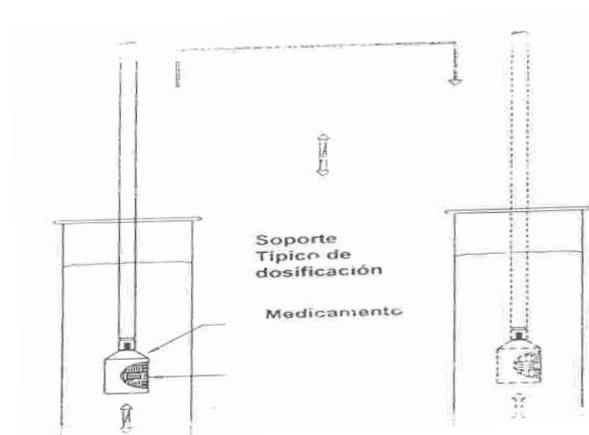


Fig. No. 17 Método de disco recíproco [30]

Independientemente del método empleado , se retiran muestras a intervalos determinado y la liberación del fármaco se cuantifica mediante una técnica analítica apropiada.. Estos estudios permiten determinar el porcentaje o la cantidad del fármaco liberado en función del tiempo y por unidad de superficie.

e) Variables involucradas en las pruebas de liberación (Disolución)

- Los relacionados con las propiedades fisicoquímicas del fármaco.

Tales como la solubilidad, el tamaño de partícula, estado de hidratación, solvatación, densidad, viscosidad y humidificación.

- Los relacionados con la forma de dosificación

Se incluye factores de formulación como aditivos y componentes de la forma farmacéutica .

- Los relacionados con los parámetros de la prueba, equipos y procedimientos.

Entre los parámetros de la prueba se encuentran la velocidad de agitación, temperatura, medio de disolución, pH, tipo de vasos de disolución.

Los factores relacionados con el equipo son el estado físico del equipo como ejes canastillas y paletas, vibración excentricidad etc.

Otros factores importantes son los que se atribuyen a los procedimientos ya que se debe documentar el procedimiento estándar de operación del equipo (degasificación ,limpieza, mantenimiento) ^[31,32]

V.b.2 Estudios de Difusión

V.b.2.1 In Vitro

Su finalidad es evaluar el nivel de penetración del fármaco a través de la piel y la velocidad del proceso.

Estos estudios se realizan empleando celdas de difusión ya sea con una solución o suspensión del fármaco para determinar la absorción. También pueden realizarse con otras formas farmacéuticas como geles, cremas y pomadas para estudiar la influencia de los excipientes en la formulación. ^[34]

Clasificación de las celdas de difusión

Las celdas de acuerdo a su diseño físico se dividen en:

- celdas tipo horizontal
- celdas tipo vertical

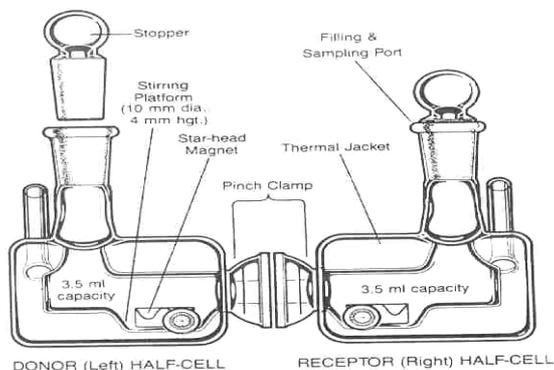
a) Celdas tipo horizontal

Constan de dos compartimentos, uno donante (donador) en el cual se aplica la solución donadora que contiene la forma farmacéutica, y uno receptor que contiene la solución receptora en el cual se cuantifica el fármaco, entre los dos compartimentos se coloca una membrana de diferente naturaleza (sintética, humana o animal).

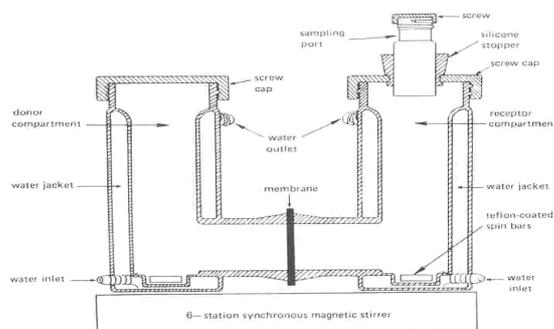
El contenido de una o ambas cámaras se agita para asegurar una adecuada dispersión de las moléculas del fármaco. Las celdas horizontales exponen las membranas al solvente, por ambos lados a lo largo del experimento, conduciendo a efectos de solvatación. [34,35]

El sistema entero es homogéneo y es mantenido a una temperatura definida.

Dentro de ésta categoría encontramos la celda de VALIA-CHIEN, celda de GHANNAM -CHIEN y la celda de WURSTER.



a)



b)

Fig No 18

a) celda de Valia-Chien

b) celda de Ghannam-Chien [34]

b) Celdas tipo vertical

Este tipo de celdas se aproximan más a las condiciones *in vivo* que son normalmente verticales. Constan de una cámara inferior que contiene la solución receptora, el cual se agita para intentar mantener las condiciones sink a lo largo del experimento. Una ventaja que poseen éste tipo de celdas es la habilidad para variar la naturaleza del vehículo donador y además permiten colocar en la zona del donador cualquier tipo de formulación incluyendo parches. [33,34]

Dentro de ésta categoría se encuentran la celda de COLDMAN y la celda de FRANZ ésta última ha sido empleada en la mayoría de los trabajos publicados y puede considerarse como la celda de referencia, por lo que ha sufrido un sin número de modificaciones con la finalidad de hacer más eficiente el proceso.

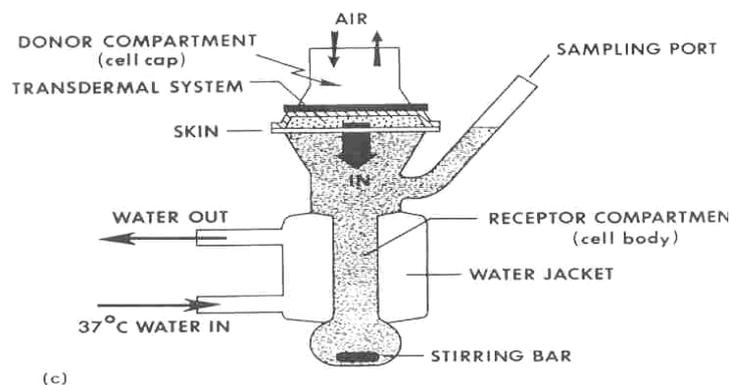


Fig. No. 19 celda de Franz [34]

De acuerdo a las recomendaciones de la FDA debe emplearse piel humana en los estudios *in vitro* de absorción percutánea. Se pueden extraer secciones de piel de 500µm o bien secciones epidérmicas aisladas, sin embargo muchos estudios se han realizado empleando modelos animales tales como ratones lampiños, cobayo, ratas y conejos, debido a los problemas relacionados con la piel humana, la variabilidad de la respuesta de acuerdo al sitio y al sujeto aunando la dificultad para obtener la piel humana.

A demás de los modelos animales se han realizado estudios utilizando la muda de la piel de serpiente ya que presenta similitudes con la estructura interna de la piel humana, la composición lipídica y la permeabilidad al agua.

A partir de los estudios de difusión, los resultados que se obtienen permiten que la difusión del fármaco sea cuantificada incluyendo la velocidad de transferencia, el tiempo de latencia y la velocidad de flujo. Las técnicas *in Vitro* para medir la absorción percutánea invariablemente requieren el uso de HPLC o CG por el tamaño de volúmenes de alícuotas que pueden tomarse de la muestra y por la sensibilidad que presenta el método para separar y caracterizar los productos de degradación.

c) Variables involucradas en las pruebas de difusión

- El comportamiento del receptor y especialmente su temperatura y velocidad de agitación.
- El medio del receptor ya que debe mantener la vitalidad y potencialidad celular. Debe también ser un muy buen medio de disolución para el fármaco.
- El tipo y la naturaleza de la membrana.
- Efectos de solubilización en la determinación del coeficiente de partición.
- La toma de alícuota de la muestra

V.b.2.1 Difusión In Vivo

Se emplean especies tales como humano, rata hembra y macho, cerdo guinea, conejo, chimpancé y mono rhesus.

Existen tres grandes grupos en éste tipo de evaluación que son:

- 1) Estudios en los cuales la absorción percutánea de uno o varios compuestos se miden en diferentes especies incluyendo el humano , utilizando principalmente compuestos estándares radioactivos.
- 2) Estudios en los cuales la absorción de uno o más compuestos se compara entre el modelo del animal escogido y el del hombre, también utilizando isótopos radioactivos, el sitio de aplicación puede ser el antebrazo o el abdomen después de haberlo rasurado.
- 3) Experimentación en humanos en donde la absorción percutánea se determina por un método indirecto de medición de la radioactividad de heces y orina después de la aplicación tópica del fármaco marcado. Generalmente se utiliza carbono 14. Sin embargo ésta metodología presenta limitaciones ya que la radioactividad detectada en la orina y heces es una mezcla de compuestos originales y metabolitos. ^[33]

VI. PERSPECTIVA DE LOS PARCHES TRANSDÉRMICOS

Los parches transdérmicos forman un sector en la industria farmacéutica que ha crecido y se ha desarrollado rápidamente en los últimos años.

Recientes investigaciones predicen una exitosa perspectiva de éstas revolucionarias formas farmacéuticas en el mercado mundial, se cree que la venta de los parches transdérmicos se incrementará de US\$ 8 a US\$13 billones antes del 2008. [28]

En el 2002 la venta global de parches transdérmicos fué de US\$ 3.9 billones.

Dichas ventas en los Estados Unidos representan el 56% del total del mercado; en Europa el 32%; Japón el 7% y el 5% el resto del mundo [33]. Las ventas globales aproximadas de los productos transdérmicos con sus diferentes fármacos activos se muestran en la siguiente figura.

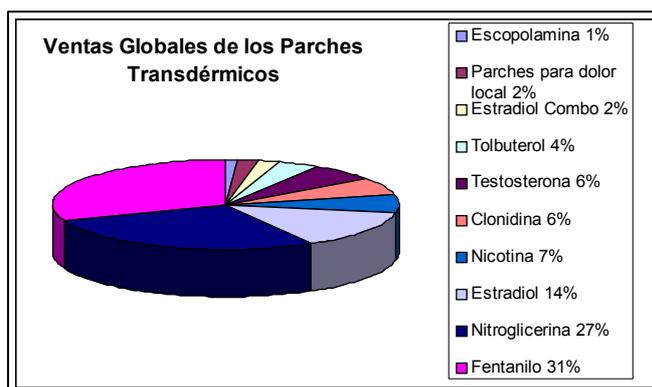


Fig. No. 20 Ventas Globales de los parches Transdérmicos. [34]

Los parches transdérmicos activos han contribuido en gran parte al éxito de éstas novedosas formas farmacéuticas, así como la aceptación entre los pacientes han hecho de ellas una forma de dosificación con gran impacto en la industria farmacéutica.

Muchas de éstos sistemas activos se encuentran todavía en las primeras etapas de desarrollo, aunque los primeros productos usados en iontoforesis ya han sido aprobados en los Estados Unidos.

Los geles transdérmicos son otra forma de dosificación que están adquiriendo gran popularidad y se espera que la venta de ellos sea comparable con la de los parches pasivos en los próximos 8 años.

Aunque los parches transdérmicos tienen una historia regulatoria relativamente corta comparados con otras formas farmacéuticas, es importante hacer notar que la FDA se ha enfocado en ellos y ha aprobado en los últimos 22 años para su venta, más de 35 productos transdérmicos pasivos representando 11 ingredientes activos de los cuales tenemos: fentanilo, nitroglicerina, estradiol, etinil estradiol, acetato de noretindrona, testosterona, clonidina, nicotina, lidocaína, prilocaína, y escopolamina. Dos nuevos productos han sido aprobados recientemente por ésta organización y han ayudado a expandir el mercado de los parches transdérmicos en los E.U: un parche anticonceptivo que contiene en su formulación etinil estradiol y norelgestromina y otro que se emplea en el tratamiento de la hiperactividad de la vejiga, cuyo fármaco activo es la oxibutinina.

Se encuentra en el mercado un parche transdérmico anticonceptivo de 7 días llamado ORTHOEVRA que en el 2002 llegó a ser el segundo parche anticonceptivo más vendido.

Existen ya propuestas de nuevos parches transdérmicos que se encuentran en desarrollo y que ayudarán al tratamiento terapéutico de la osteoporosis, reemplazo hormonal, Parkinson, disfunción sexual femenina y el desorden de déficit de atención por hiperactividad.^[34]

Los parches empleados actualmente son altamente eficientes y el proceso de manufactura representa un menor costo lo que conlleva a desarrollar más investigaciones que los hacen cada vez más atractivos en el mercado mundial.

Existen moléculas que formarán parte de los nuevos productos transdérmicos y que se encuentran en las fases clínicas y preclínicas de su desarrollo (ver tabla No. 11).

Tabla No. 11 ^[34] Productos transdérmicos que se encuentran en desarrollo:

<i>COMPUESTO</i>	<i>TECNOLOGÍA TDD</i>	<i>ETAPA DE DESARROLLO</i>
Alprostadiol	Gel	Preclínica
Buprenorfina	Parche	Fase III
Dexametazona	Iontoforesis	Fase III
Dextroanfetamina	Parche	Preclínica
Diclofenaco	Parche	Preclínica
Dihidrotestosterona	Gel	Fase III
Estradiol	Gel	Fase III
Andógenos/Estradiol	Parche	Fase III
Testosterona/Estradiol	Parche	Fase III
Fentanilo	Parche, Iontoforesis	Preclínica, Fase III
Flurbiprofeno	Parche	Preclínica
Lidocaína	Iontoforesis	Fase III
Glucágon como péptido-1	Microagujas	Preclínica
Hormona Paratiroidea	Microagujas	Preclínica
Rotigotina	Parche	Fase III
Testosterona	Gel	Preclínica

Con la finalidad de ahorrar tiempo y dinero durante el desarrollo de éstos productos, las compañías están empleando la tecnología transdérmica para encontrar nuevos caminos de liberación farmacológica, así como para extender las patentes o bien desarrollar nuevos productos.

El futuro de los sistemas transdérmicos es llenado con la promesa de obtener productos cada vez más pequeños capaces de liberar adecuadamente a los fármacos y presentar respuestas terapéuticas efectivas.

VII. CONCLUSIÓN

Como pudimos observar a lo largo de éste análisis, la piel por ser un órgano muy extenso, es capaz de permitir el paso de fármacos a través de sus diferentes estructuras anatómicas.

El transporte se inicia en el estrato córneo que es la capa más superficial de la epidermis, en donde el fármaco es absorbido por difusión pasiva, para posteriormente penetrar la dermis, la hipodermis y finalmente alcanzar la circulación sistémica, proceso conocido como absorción percutánea.

Para que éste proceso se lleve a cabo es necesario tomar en cuenta factores biológicos y fisicoquímicos que puedan intervenir en la absorción del fármaco.

La epidermis, por tanto es el principal estrato de la piel en donde se lleva a cabo la absorción del fármaco aplicado mediante la forma farmacéutica de parche transdérmico.

La liberación transdérmica se hace más adecuada para fármacos que se administran en dosis pequeñas, que tienen un alto grado de permeabilidad en la piel y sobre todo cuyos tiempos de vida media biológica son cortos.

Las cataplasmas que surgieron en las antiguas culturas llegaron a evolucionar presentando modificaciones principalmente en su formulación, dando origen a lo que conocemos actualmente como parches transdérmicos que se caracterizan por presentar componentes tales como: soporte, membrana, lámina desprendible, adhesivo, matriz polimérica, empaque y en algunos casos promotores o bien reductores de la absorción dependiendo de las características del fármaco y del sistema empleado (tipo de parche).

Los parches transdérmicos, también llamados sistemas transdérmicos, son nuevas formas farmacéuticas de liberación controlada que liberan el fármaco a una velocidad y por un lapso de tiempo establecidos para satisfacer las necesidades terapéuticas específicas y proporcionan un método fácil para la localización del fármaco, son fáciles de aplicar y quitar.

Los parches transdérmicos se convirtieron en una forma de administrar el fármaco evitando como principal característica, el primer paso del metabolismo, lo que conlleva a tener una gran ventaja sobre otras vías de administración como la oral.

Estas nuevas formas de dosificación se introdujeron en el mercado hace aproximadamente 20 años con los parches de Escopolamina, denominados en el mercado como Transderm-scop (de los laboratorios CIBA) y al observar la gran cantidad de ventajas que presentaban sobre las demás vías de administración y la gran aceptación que tuvieron entre los pacientes, se volvieron cada vez más importantes dentro de la industria farmacéutica llegando a ser actualmente en el mercado los productos farmacéuticos que alcanzan un segundo lugar en ventas; el primer lugar lo sigue ocupando la dosificación oral.

Debido a su gran expansión en el mercado los parches transdérmicos ya no son solamente pasivos, también los hay en forma activa y utilizan métodos tanto físicos como químicos para poder liberar a la molécula de gran tamaño y hacerla permear a través de la piel.

Los fármacos aprobados para ser administrados por vía transdérmica son por mencionar algunos, la escopolamina para el tratamiento del vértigo, nitroglicerina para el tratamiento de la angina de pecho, nicotina para dejar el hábito de fumar, clonidina como antihipertensivo, estradiol y estradiol-noretisterona para el tratamiento de síntomas postmenopáusicos, testosterona para el tratamiento de hipogonadismo. Muchos otros compuestos incluyendo β -bloqueadores y agonistas, antidepresivos, antieméticos, analgésicos, narcóticos, vasodilatadores, anticonceptivos, oligonucleótidos, polipéptidos, Ketorolaco-trometamina, hormona del crecimiento, tacrina, aspirina y moléculas quirales y vacunas se encuentran en etapa de desarrollo, por lo que las nuevas investigaciones y avances tecnológicos, hacen de los parches transdérmicos una forma de poder dar un trato terapéutico a enfermedades como el Parkinson, Asma, ADHD por mencionar algunas.

VI. BIBLIOGRAFIA

1. Arenas Roberto. **Dermatología. Atlas, Diagnóstico y Tratamiento.** Mc Graw-Hill Interamericana, 2ª Ed. México, 1996 pp. 2-6.
2. Orkin Milton, Howard I. Maibach. **Dermatología.** El Manual Moderno, 1ª Ed. México, 1994 pp. 3-22.
3. Mukhtar Hasan. **Pharmacology of the Skin.** CRC Press. U.S.A. 1992 pp 4-37, 74-83.
4. Fitzpatrick Thomas. **Dermatología en Medicina General.** Panamericana 5ª Ed. México, 2001 pp. 74-103.
5. Magaña García Mario. **Dermatología.** Panamericana. México, 2003 pp. 3-16.
6. Domonkos Anthony N., Armol Harry L., Odom Richard B. **Tratado de Dematología.** Salvat Editores 3ª Ed. Barcelona, España, 1985 pp. 1-12.
7. Barry Brian W. **Dermatological Formulations. Percutaneous Absorption.** Marcel Dekker Inc. New York, 1983 pp. 1-280.
8. Weichers J. W. **The Barrier Function of the Skin in Relation to Percutaneous Absorption of Drugs.** Pharm Weekbl. England, 11(6), 1989 pp. 185-198.
9. Hadgraft Jonathan, H. Guy Richard. **Transdermal Drug Delivery Developmental Issues and Research initiatives.** Marcel Dekker Inc. New York, 1989 pp. 59-77.
10. Chien Yie W. **Transdermal Controlled Systemic Medications.** Marcel Dekker Inc. U.S.A., 1987 pp. 25-75, 93-205, 349-417.
11. Banker Gilbert S., Rhodes Christopher T. **Modern Pharmaceutics.** Marcel Dekker Inc. 3ª Ed. New York, 1996 pp.662-665.
12. Chien Yie W. **Novel Drug Delivery Systems.** Marcel Dekker Inc. 2ª Ed. U.S.A., 1992 pp. 302-317.
13. Kydonieus Agis, Franz Thomas J. **Treatise on Controlled Drug Delivery. Fundamentals, Optimization, Applications.** Marcel Dekker Inc. New York, 1992 pp. 341-415.
14. Williams Adrian. **Transdermal and Topical Drug Delivery.** Pharmaceutical, 2003 pp. 2-48, 82-159,170-211.

15. Preveen Tyle. **Specialized Drug Delivery Systems. Manufacturing and Production Technology.** Marcel Dekker Inc. U.S.A., 1989 pp. 393-409.
16. Bronaugh Robert L., Maibach Howard I. **Topical Absorption of Dermatological Products.** Marcel Dekker Inc. U.S.A., 2002 pp. 335-434.
17. Chien Yie W. **The Use of Biocompatible Polymers in Route Controlled Drug Delivery Systems.** Pharm. Tech. Mayo, 1985 pp. 50-66.
18. Friend D.R., Catz P., Heller J., Okagaki M. **Transdermal Delivery of Levonogestrel V. Preparation of Devices and Evaluation in Vitro.** Pharm Res. 6(11), 1989 pp. 938-944.
19. Brandau R., Reisen P., Bärbel H. Lippold. **Dermal and Transdermal Absorption.** Wissenschaftliche Verlagsge sell shafttmbtt. Germany, 1982 pp.154-167.
20. S.M. Sims., W. I. Higuchi and V. Srinivasan. **Skin Alteration and Convective Solvent Low Effects During Iontophoresis: I. Neutral Transport Across Human Skin.** Int.J. Pharmaceutics, 69, 1991. pp. 109-121.
21. Tang Hua, Blankschtein Daniel, langer Robert, Mitragotri samir S. **Transdermal Delivery: Sonophoresis.** Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. 2nd Ed. Vol 3. Marcel Dekker Inc. New York, 2002 pp. 2825-2837.
22. N. Nakajima, I. Kakubari, A. Uruno, J. Kawakami, T. Takayasu. **Effects of Solvents on the Skin Penetration of Formoterol Fumarate.** 24th Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials June 15-19. Stockholm, Sweden, 1997 pp. 687-688.
23. R.H. Guy, Hirvonen J. **Attenuation of Electroosmotic Flow During Transdermal Iontophoresis I, II.** 24th Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials. June 15-19. Stockholm, Sweden, 1997 pp. 689-692.
24. P. Colombo, M.M. Volpato, P. Santi. **Calcitonin Transdermal Iontophoresis in Comparison with Intravenous Administration.** 24th Syposium on Controlled Release of Biactive materials. June 15-19. Stockholm, Sweden, 1997 pp.693-694.
25. Altenburgen R., Rohr and T. Kissel. **Explanation for the Plasma Level Fluctuations of Resulting from the Transdermal Liquid Reservoir System Delivering β -Estradiol.** 24th Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials. June 15-19. Stockholm, Sweden, 1997 pp. 695-696.

26. F.J. Estefano, Fortuny M., Cecchettow. **Comparative Bioavailability Study with Two Combined Transdermal Systems in Post-menopausal Women.** 24th Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials. June 15-19. Stockholm, Sweden, 1997 pp.701-702.
27. Pfister R. William, Rajadhyaksha Vithal J. **Oxazolidinones: A new Class of Cyclic Urethane transdermal Enhancer (CUTE).** 24th Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials. June 15-19. Stockholm, Sweden, 1997 pp. 709-710.
28. **Farmacopea Europea** 5^a Ed 2005 EdQm Vol. 1 p.p.2.9.4
29. **USP 29 NF 24 Farmacopea de los Estados Unidos de America** Ed. en Español 2006. p.p. 2923-2927
30. **Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos FEUM** 8^a Ed. p.p. 471-484, 992-400,468-469.
31. Hanson, William A. **Handbook of dissolution testing.** Aster Publishing Corporation. USA p.p 53-66 (1991)
32. Hanson, William A. **State of the Art in Dissolution testing of Transdermal Dosage Forms.** Pharmaceutical sciences group. USA.,1989, P.p. 1-14.
33. Cejudo Uribe Blanca L.,Garzón Serra Ma. De Lourdes. **Control biológico para productos farmacéuticos.** Departamento de sistemas biológicos. División de C.B.S. UAM Xochimilco, 1993 p.p. 43-45.
34. Villafuerte Leopoldo. **Sistemas de Liberación Transdérmica.** Escuela Nacional de Ciencias Biológicas. IPN. p.p. 132-138, 163.
35. Burt E. E. and Ray A.H. **In Vitro and In Vivo Percutaneous absorption studies of ketotifen Patches.** Drug Development and Industrial Pharmacy . Vol.20 No. 19,1994, p.p. 2965.
36. Cantú Delgado Humberto. **Desarrollo de una Cultura de Calidad.** Mc Graw- Hill, 2^a Ed, México 2001. p.p. 4-28.

DIRECCIONES ELECTRÓNICAS

37. www.pharmtech.com/pharmtech/article/articleDetail.jsp?id=128845. Año 2006.
38. www.3m.com/DDS. Año 2006.
39. www.adhesivesresearch.com. Año 2006.
40. www.noven.com/research.htm. Año 2006.
41. www.alza.com. Año 2006.
42. www.worldpharmaweb.com/ddcr/auto3/article6.pdf#search='manufacture%20of%20transdermal%20patches'. Año 2006.
43. www.drugdeliverytech.com/cgi-bin/articles.cgi?idArticle=143. Año 2006.
44. www.zonamedica.com.ar. Año 2006.

DIRECCIONES ELECTRÓNICAS

45. www.pharmtech.com/pharmtech/article/articleDetail.jsp?id=128845. Año 2006.
46. www.3m.com/DDS. Año 2006.
47. www.adhesivesresearch.com. Año 2006.
48. www.noven.com/research.htm. Año 2006.
49. www.alza.com. Año 2006.
50. www.worldpharmaweb.com/ddcr/auto3/article6.pdf#search='manufacture%20of%20transdermal%20patches'. Año 2006.
51. www.drugdeliverytech.com/cgi-bin/articles.cgi?idArticle=143. Año 2006.
52. www.zonamedica.com.ar. Año 2006.