
*Avances en los sistemas
transdérmicos para la
administración de fármacos.*

Grado en Farmacia

Curso: 2021 – 2022

Convocatoria: septiembre

Autora: María Pilar Nakhle Eid
Tutor: José Bruno Fariña Espinosa

ÍNDICE

ABSTRACT

RESUMEN.

1. INTRODUCCIÓN.

1.1. La piel. Estructura de la piel.

1.2. Transporte a través de la piel.

1.3. Propiedades de un API para administrarse por vía tópica.

2. OBJETIVOS.

3. METODOLOGÍA.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

4.1. Estrategias para la optimización de la administración transdérmica de fármacos.

4.1.1. Métodos físicos.

4.1.1.1. Promotores de la absorción.

4.1.1.2. Otros métodos.

4.2. Sistemas transdérmicos.

4.2.1. Ventajas e inconvenientes.

4.2.2. Tipos de sistemas de administración transdérmicos.

4.2.2.1. Parches.

4.2.2.2. Microagujas.

4.2.2.3. Iontoforesis

4.2.2.4. Sonoforesis.

5. CONCLUSIONES.

6. BIBLIOGRAFÍA.

ABSTRACT

Transdermal systems are a type of pharmaceutical form that, when administered on the skin, allow the control of a constant drug release during a determined period of time. These types of systems are capable of maintaining constant drug levels in the systemic circulation, constituting an alternative administration method, with advantages over other routes of administration, such as oral or parenteral.

It is essential to know the structure of the skin and its properties in order to administer drugs topically. The stratum corneum of the skin represents the main effective barrier to topical and transdermal drug release. The transport through the skin plays a fundamental role in this type of systems, being very important the application of physical methods that will help to improve it, as well as to increase the permeability of the drug in the skin. In addition, it is possible to enhance drug penetration through the use of absorption promoters, among other physical methods such as heat, iontophoresis or sonophoresis.

Throughout this work we show the trends found in these types of delivery systems in the last 10 years, which concludes a further study of these pharmaceutical forms that are in continuous progress. It is elaborated and determined by consulting different databases and articles. However, they show certain drawbacks that make it a promising technique with limited use.

Key words: transdermal system, cutaneous absorption, microneedles, stratum corneum, absorption promoters.

RESUMEN

Los sistemas transdérmicos son un tipo de formas farmacéuticas que administrados sobre la piel permiten el control de la liberación constante del fármaco durante un periodo de tiempo determinado. Estos tipos de sistemas son capaces de mantener los niveles constantes de fármaco en la circulación sistémica, constituyendo una alternativa de administración, presentando ventajas sobre otras vías de administración, como la oral o parenteral.

Es fundamental conocer la estructura de la piel y sus propiedades para poder administrar fármacos de forma tópica. El estrato corneo de la piel representa la principal barrera efectiva ante la liberación tópica y transdérmica de fármacos. El transporte a través de la piel juega un papel fundamental en este tipo de sistemas, siendo muy importante la aplicación de métodos físicos que ayudarán a mejorarlo, así como aumentar la permeabilidad del fármaco en la piel. Además, es posible potenciar la penetración de los

fármacos a través del uso de los promotores de la absorción, entre otros métodos físicos como son el calor, la iontoforesis o la sonoforesis.

A lo largo de este trabajo se muestran las tendencias encontradas en estos tipos de sistemas de administración en los últimos 10 años, con el que se concluye un mayor estudio de estas formas farmacéuticas que están en continuo avance. Se elabora y determina consultando diferentes bases de datos y artículos. No obstante, muestran ciertos inconvenientes que hacen que sea una técnica prometedora con utilización limitada.

Palabras clave: sistema transdérmico, absorción cutánea, microagujas, estrato córneo, promotores de la absorción.

1. INTRODUCCIÓN

La administración de fármacos a través de la piel está teniendo una atención considerable debido a sus múltiples ventajas. Tradicionalmente, se vienen utilizando formas farmacéuticas para tratamientos locales en la piel (tópicos), entre ellos destacan: parches, microagujas, parches combinados con microagujas.

En las últimas décadas, se ha considerado la posibilidad de utilizar esta vía para la administración de tratamiento sistémicos. No obstante, para ello debemos conocer las características de la piel y sus limitaciones. La piel es el órgano más grande del cuerpo, actuando como barrera protectora, impidiendo la entrada de microorganismos y sustancias químicas. También, regula la pérdida de calor y agua. ^[1]

Es un tejido formado por varias capas, de fuera hacia dentro, tenemos: epidermis, dermis e hipodermis.

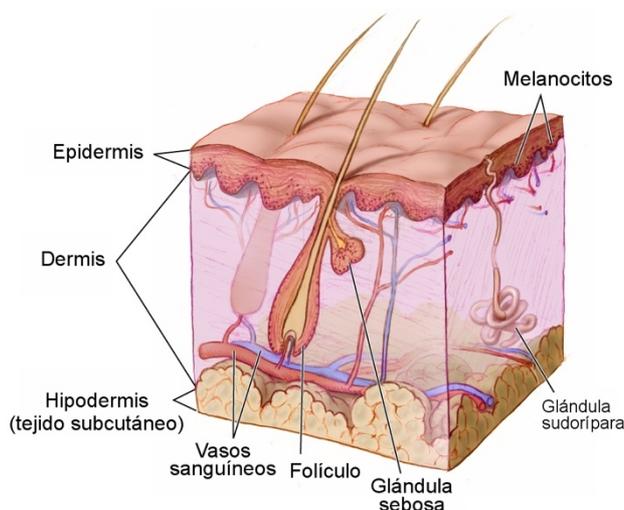


Figura 1. Estructura de la piel. Tomado de la referencia: WIKIMEDIA COMMONS File: Anatomy The Skin - NCI Visuals Online.

Cada una de estas capas posee composiciones y funciones diferentes. En la siguiente figura, se reflejan las distintas características de cada una de estas capas. [2]

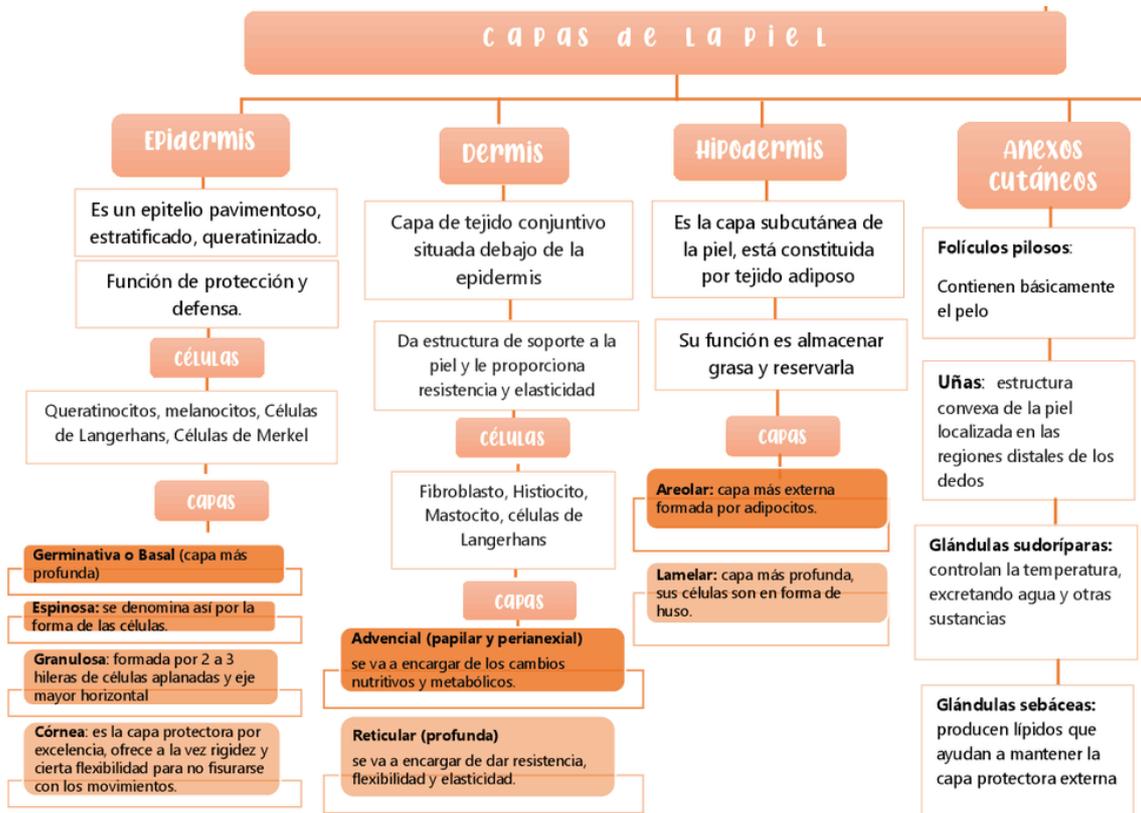


Figura 2. Capas de la piel, composición y funciones. Tomado de la referencia: WIKIMEDIA COMMONS File: Anatomy The Skin - NCI Visuals Online.

Dentro de la epidermis tenemos que destacar la importancia del estrato corneo en la administración transdérmica. El estrato corneo es la capa más externa de la piel, por tanto, será la primera barrera que se encuentre el fármaco. Está compuesta por células planas, llamadas corneocitos. Dispuestos de tal forma que conforman una red geométrica, que actúa como barrera. Los corneocitos están compuestos mayormente por queratina, lo que ayuda a darle esa función de barrera impermeable a la piel. [3] Para superar esta barrera debemos tener en cuenta las propiedades fisicoquímicas que tendrá el fármaco administrado, así como las estrategias que podremos aplicar para superar dicha barrera.

1.1. Transporte a través de la piel.

Para alcanzar la circulación sistémica, primero el fármaco debe a través el estrato corneo, y difundir a la epidermis y dermis, donde luego accederá a la circulación sanguínea. Se contemplan mayoritariamente las macrovias y las microvias.

En las macrovias encontramos que el transporte se lleva a cabo por medio de las glándulas sudoríparas y los folículos pilosos, a través de las discontinuidades de la piel.

En la microvías, es decir en la vía intercelular, la sustancia difunde entre los corneocitos del estrato corneo a través de los lípidos intercelulares. Por esta vía difunden las moléculas lipofílicas. En cambio, en la vía transcelular, la sustancia atraviesa varias veces los lípidos intercelulares, las bicapas lipídicas y los corneocitos. En este caso, difunden moléculas hidrofílicas y lipofílicas. Es la vía más utilizada para las sustancias polares. [4]

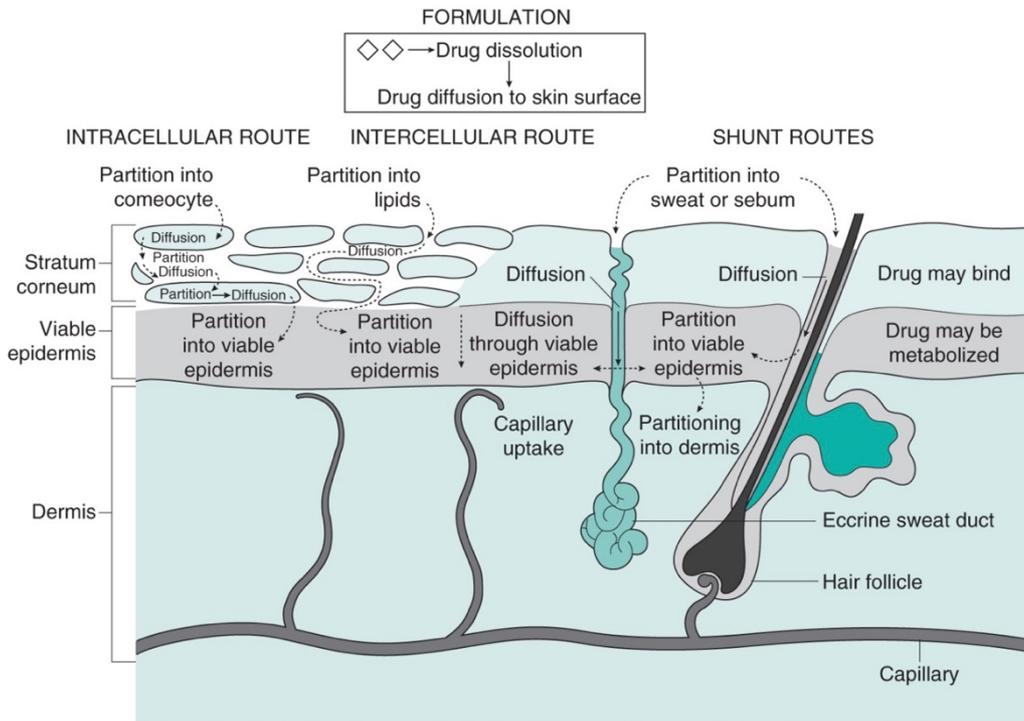


Figura 3.1. Vías de transporte en la piel. Tomado de la referencia: AULTON'A PHARMACEUTIC, 2004.

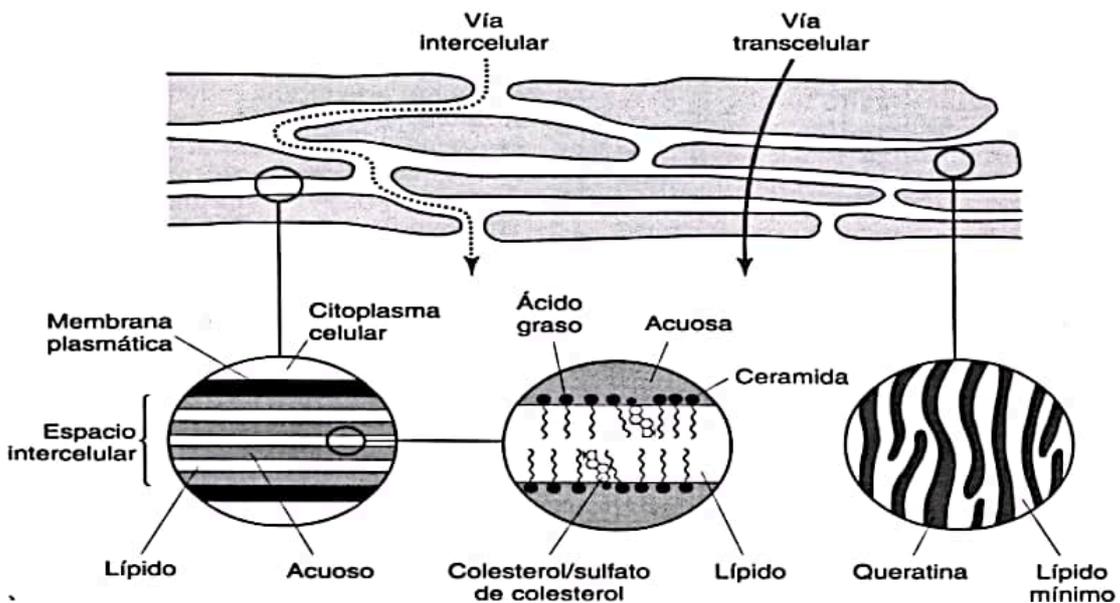


Figura 3.2. Diagrama de las vías de penetración de un fármaco. Tomado de la referencia: La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas. Aulton Elsevier.

Aun sabiendo que existen dos rutas principales para el transporte de un fármaco, es importante saber que la proporción de moléculas que llega a la circulación sistémica también va a depender de otros factores como son: el estado de la piel, zona, edad, raza, hidratación del tejido, flujo sanguíneo.

1.2. Propiedades de un fármaco para administrarse vía tópica.

Las propiedades fisicoquímicas del fármaco van a limitar su absorción cutánea. Para que un fármaco pueda ser administrado en un sistema transdérmico, con una dosis clínica apropiada, y alcanzar la circulación sistémica, produciendo un efecto farmacológico, necesita cumplir con una serie de requisitos^[5]:

<i>Propiedades fisicoquímicas</i>	<i>Requisitos para la administración transdérmica de fármacos</i>
<i>Punto de fusión</i>	< 250°C
<i>Peso molecular</i>	< 500 Da
<i>Coefficiente de reparto (Log P)</i>	1 – 4
<i>Toxicidad</i>	No puede haber reacciones cutáneas
<i>Solubilidad en agua</i>	0,5 a 1 mg/mL

Tabla 1. Propiedades fisicoquímicas de un API. Rabah Boukherroub. Febrero 2018.

2. OBJETIVOS

El objetivo principal de este Trabajo de Fin de Grado es realizar una revisión bibliográfica sobre los avances en los sistemas transdérmicos para la administración de fármacos en un periodo de tiempo de 10 años.

Nos centramos en analizar las principales ventajas e inconvenientes que presentan este tipo de sistemas, estudiando las diferentes formas que hay de mejorar ciertos inconvenientes. Además, de realizar una revisión de los preparados comercializados actualmente en el mercado, así como de los posibles candidatos a serlo.

3. METODOLOGÍA

Se llevó a cabo una revisión bibliográfica de diversos artículos publicados en los últimos 10 años. Con el fin de realizar dicha revisión, se buscó en las bases de datos de PubMed, Medline, Science Direct-Elsevier y PuntoQ de la Universidad de La Laguna. A demás, se consultó el AULTON’S PHARMACEUTICS, The Design and Manufacture of Medicines, Ed. 2004. Se introdujeron como palabras clave: *skin, skin structure,*

transdermal systems, absorption promoters, physical methods to improve skin absorption, transdermal patches, microneedles, iontophoresis, sonophoresis.

Se efectuó una búsqueda rigurosa de artículos redactados en lengua inglesa y española, comprendidos entre el año 2010 y 2020, haciendo hincapié en los artículos de texto completo, los avances conseguidos en los últimos años de cada sistema, los ensayos clínicos realizados en los sistemas descritos, los fármacos comercializados actualmente y los posibles candidatos a serlo. Los criterios seguidos para decidir qué artículos se incluyen y cuáles no, fueron los siguientes:

<i>Criterios de inclusión</i>	<i>Criterios de exclusión</i>
Artículos que incluyen los avances logrados en los últimos años.	Artículos que combinan estos sistemas con otras vías de administración.
Ensayos clínicos en fase de estudio de fármacos de posibles candidatos.	Estudios realizados fuera del periodo de tiempo establecido.
Artículos que incluyan métodos físicos que mejoren la administración de fármacos en la piel.	Puntuación menor a siete en la guía PRISMA.
Puntuación igual o superior a siete en la guía PRISMA.	

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los últimos estudios realizados sobre estos sistemas se han centrado fundamentalmente en mejorar la absorción transdérmica, la adherencia del paciente al tratamiento, así como la eficacia de acción.

4.1. Estrategias para la optimización de la administración transdérmicas.

Se han descrito numerosas estrategias, siendo las más relevantes las basados en el empleo de métodos físicos. Los métodos utilizados se basan en favorecer la absorción del fármaco al modificar la permeabilidad de la piel de manera temporal, aumentando el flujo de este a través de la piel.

Esto se ha conseguido con la utilización de sistemas que aplican una corriente eléctrica de baja intensidad (iontoforesis), calor, radiofrecuencia, campos magnéticos, vibración inducida por láser y ultrasonidos.

Estos métodos se han utilizado con el objetivo de promover la penetración de los fármacos que, de forma natural, no atraviesan la barrera cutánea (por ejemplo, fármacos con alto peso molecular); de aumentar el flujo de aquellos fármacos que sí penetran la barrera cutánea y de reducir los periodos de latencia de fármacos administrados tópicamente^[6].

- Ultrasonido: aplicación de ondas de sonido de baja frecuencia, que producen un cambio estructural en la piel formando cavidades (cavitación), lo que facilitará la absorción del fármaco.
- Iontoforesis: aplicación de corrientes eléctricas de baja intensidad (0,5 mA/cm²) a través de electrodos. La corriente eléctrica actuaría como transportador de los fármacos en las estructuras de la piel.
- Electroporación: aplicación de corrientes eléctricas en periodos cortos de tiempo, lo que produce la formación reversible de poros en el estrato córneo, que forman una nueva ruta de penetración para un fármaco^[11].

4.1.1.1. Promotores de la absorción.

Los promotores de la absorción son sustancias que interactúan con los componentes de la barrera cutánea (estrato córneo), promoviendo la penetración del fármaco a través de la piel. Permitiendo la administración de una gama más amplia de los fármacos a través del estrato córneo. Para hacer uso de estas sustancias, los promotores deben de cumplir una serie de características^[7]:

- No pueden poseer actividad farmacológica, ni interaccionar con el fármaco.
- No pueden ser tóxicos, hipoalergénicos e irritantes.
- Deben tener una acción rápida y predecible.
- Cuando se retire de la superficie de la piel, esta debe recuperar su permeabilidad original de forma inmediata (máximo unas 6 horas).
- Aceptable por el paciente.

Se han estudiado numerosos promotores de la absorción que pueden mejorar la absorción y cumplir con estos requisitos.

En las últimas décadas, la formulación de distintos promotores, llevó a la siguiente clasificación, incluyendo los tipos de promotores que se pueden utilizar en la actualidad y algunos de sus ejemplos^[7].

<u>Tipos</u>	<u>Ejemplos</u>
<i>Tensioactivos</i>	Monopalmitato de sorbitán, trioleato de sorbitán, bromuro de cetiltrimetilamonio.
<i>Ácidos grasos/ésteres</i>	Ácidos alcanóicos, ácido oléico, láurico, cáprico, miristato de isopropilo.
<i>Terpenos</i>	Nerolidol, farnesol, carvona, mentona.
<i>Disolventes</i>	Dimetilsulfoxido (DMSO), etanol, octanol, hexanol.

Tabla 2. Clasificación de promotores. Tomado de la referencia: Revista de Farmacia y Desarrollo de Medicamentos. Pang & Hang

El estrato córneo es una estructura lipofílica altamente organizada, compuesta por sustancias con alta lipofilia. El aumento de la longitud de la cadena de carbono en los ácidos grasos, hace que aumente su lipofilia, teniendo mayor afinidad por los componentes lipídicos del estrato córneo, facilitando la absorción del fármaco. Los de cadena corta tienen una baja lipofilia, apenas van a interactuar con los lípidos del estrato córneo [7].

Los ácidos grasos insaturados de cadena larga poseen mayor actividad promotora de absorción, en comparación con ácidos grasos saturados con la misma cadena. Debido a la mayor lipofilia de las cadenas largas insaturadas, que da como resultado una mayor alteración de los lípidos del estrato córneo [8].

Los terpenos con sustancias volátiles de origen natural o sintéticos, con unidades repetidas de isopreno en su estructura. Son un tipo de promotores de absorción clínicamente aceptados y que poseen ciertas ventajas. Son menos tóxicos, produciendo poca irritación sobre la piel, y un efecto reversible sobre los lípidos del estrato córneo, devolviéndoles su conformación original al retirarlo [9].

Han adquirido gran importancia para mejorar la absorción de los fármacos a través de la piel. Aumentan la permeabilidad a través del estrato córneo, al aumentar la solubilidad del fármaco en los lípidos de esta capa. Hay una serie de factores que juegan un importante papel en la actividad promotora de los terpenos:

- Los esteroisómeros pueden condicionar la actividad promotora. El enantiómero de un terpeno es la forma más efectiva como promotor de la absorción. Poseen gran capacidad de formar puentes de hidrógeno con los lípidos del estrato córneo, mejorando la absorción.

- La alta lipofilia de los terpenos es un factor importante, ya que como los ácidos grasos los hace más efectivos como promotores de la absorción [10].

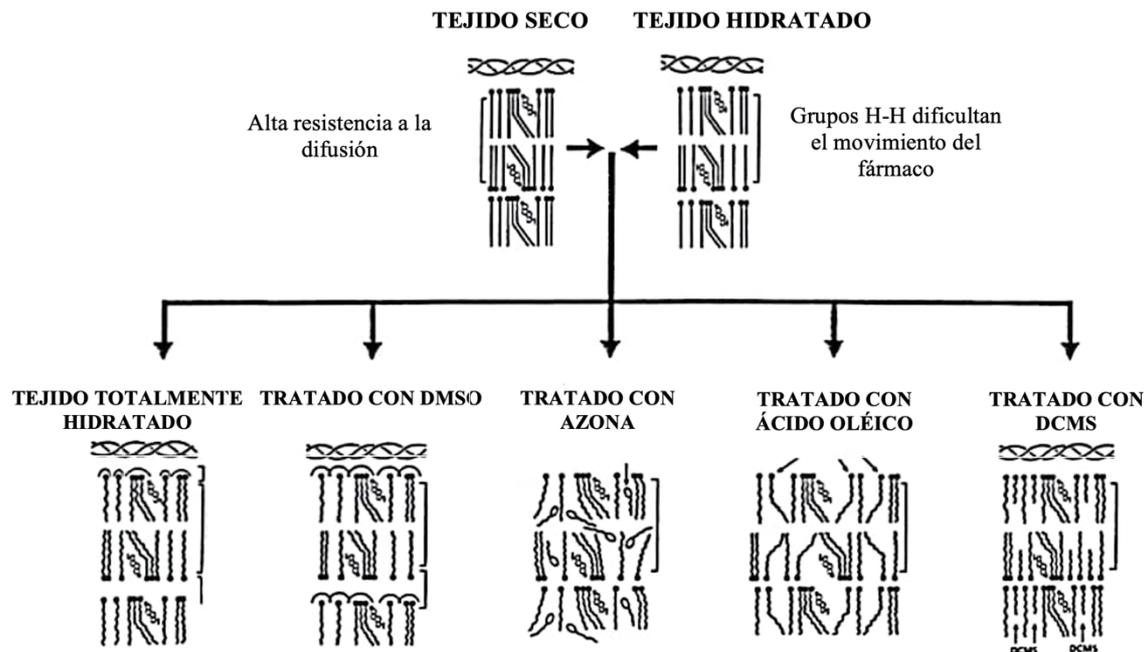


Figura 4. Mecanismo de acción según el tipo de promotor de absorción. Tomado de la referencia: *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. Swarbrick, J. C. Boylan Marcel Dekker.

4.2. Sistemas transdérmicos.

Los sistemas transdérmicos permiten la dosificación de fármacos, a una velocidad controlada, en un periodo de tiempo definido. Son muy útiles en tratamientos de larga duración, permitiendo un mejor control posológico. Actúan como vehículo de un fármaco, favoreciendo su liberación y absorción a través de la piel.

4.2.1. Ventajas e inconvenientes.

Sistema	Ventajas	Desventajas
Parches convencionales	<ul style="list-style-type: none"> • Controlar la liberación del API, manteniendo concentraciones plasmáticas eficaces. • Minimiza riesgos de efectos adversos. • Reduce la frecuencia de administración de dosis. • Aumenta el nivel de cumplimiento terapéutico. 	<ul style="list-style-type: none"> • Aún no existe un parche comercializado que controle de forma completa la liberación del API. • Puede presentar problemas de irritación y sensibilidad en la piel. • La administración de API está limitada por el tamaño y otras características que presentan mala difusión a través de la piel.
Microagujas	<ul style="list-style-type: none"> • Administración indolora. Recuperación más rápida de la zona de inyección. • Administración más rápida y controlada del API. • Presenta buena tolerancia, sin producir edemas o eritemas. 	<ul style="list-style-type: none"> • La precisión de la dosis puede ser menor que en las agujas convencionales. • La biodisponibilidad del API depende del grosor de la piel. • Microagujas de metal pueden romperse y permanecer en la piel, provocando irritación, eritema, hinchazón.
Iontoforesis	<ul style="list-style-type: none"> • Método no invasivo, mejorando el cumplimiento terapéutico. • Requiere menor dosis de API para conseguir el efecto terapéutico, lo que disminuye efectos adversos. • Liberación más rápida del fármaco. • No provoca daños permanentes en la piel. 	<ul style="list-style-type: none"> • Reacciones adversas: irritación de la piel, quemaduras, alergias. • No presenta una buena administración de péptidos como la insulina. • No pueden ser empleados en pacientes con válvulas cardíacas eléctricas.
Sonoforesis	<ul style="list-style-type: none"> • Administración rápida del API. • Permite administrar péptidos como la insulina. 	<ul style="list-style-type: none"> • Provoca quemaduras superficiales en la piel, desprendimiento epidérmico. • Aún no hay dispositivos de uso domiciliario.

Tabla 3. Ventajas y desventajas de sistemas. Pizarro Pizarroso, M.^a del Mar. Formulaciones tópicas y transdérmicas. Junio 2019.

4.2.2. Tipos de sistemas de administración transdérmicos.

4.2.2.1. Parches.

Un parche transdérmico es un sistema multicapa formado por: una lámina de recubrimiento impermeable, un reservorio con el fármaco o matriz, adhesivo y una lámina plástica que se retira al colocarlo. Además, contiene sustancias promotoras que facilitan la absorción del fármaco^[12]. Hay dos tipos de parches según la forma en la que se dispone y libera el fármaco.

- **Parche transdérmico tipo reservorio:** el fármaco se encuentra disperso en el reservorio. Está adherido a una membrana de difusión, que controla la liberación del fármaco cuando se coloca en la superficie de la piel^[12].

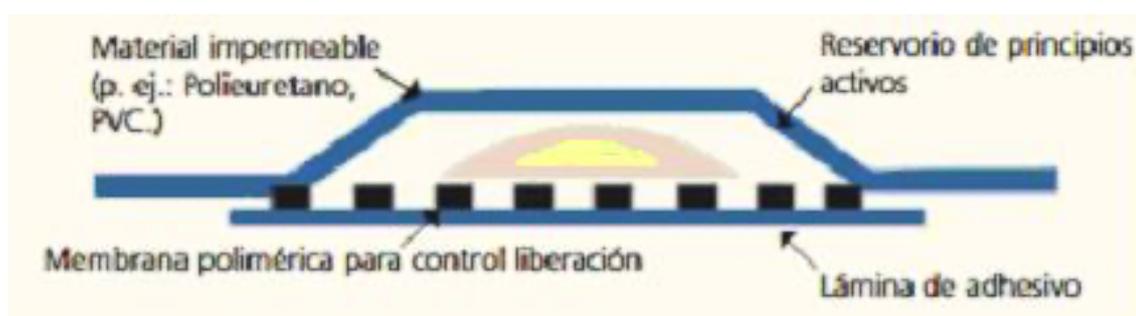


Figura 6. Parche transdérmico tipo reservorio. Muñoz Jiménez, Paula. Formas de administración percutánea. Junio 2019.

- **Parche transdérmico tipo matricial:** no existe reservorio, ni membrana de control. El fármaco se encuentra impregnado en una matriz impermeable, donde se libera por difusión una vez adherido a la piel^[12].

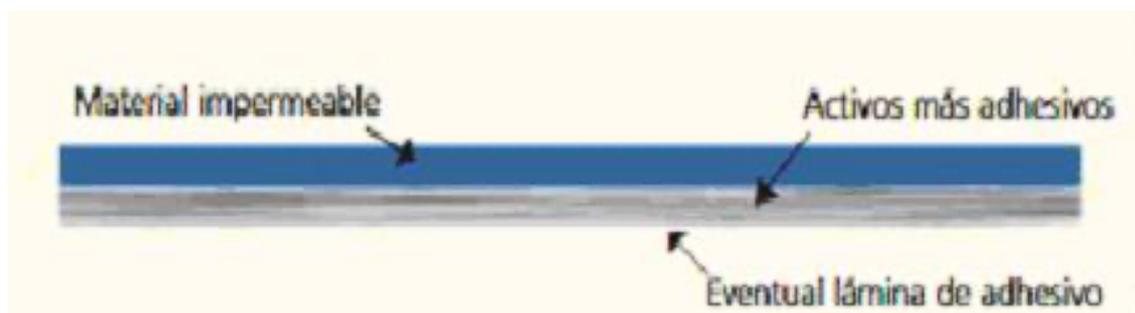


Figura 7. Parche transdérmico tipo matricial. Muñoz Jiménez, Paula. Formas de administración percutánea. Junio 2019.

En la siguiente tabla se recogen los medicamentos comercializados en España en forma de parches transdérmicos, indicando el tipo de sistema que constituyen, los fármacos que contiene, sus indicaciones y nombres comerciales^[13].

<i>Principio activo</i>	<i>Nombre comercial</i>	<i>Sistemas de liberación</i>	<i>Actividad farmacológica</i>	
<i>Fentanilo</i>	Durogesic Matrix ®	Matricial	Analgésico opiáceo	
	Fentanilo Matrix			
	Ratioparhm ®			
	Fentanilo Matrix			
	Sandoz ®			
	Fentanilo Matrix			
	Winthrop ®			
	Matrifen ®			
	<hr/>			
	Fentanilo Sandoz ®			
Fentanilo Bexal ®	Reservorio			
Fentanilo Acostlabs ®				
Fentanilo Acost ®				
<i>Buprenorfina</i>	Transtec ®, Triquisic ®	Matricial		
<i>Nitroglicerina</i>	Cordiplast ®,	Matricial	Prevención de la angina de pecho	
	Dermatrans ®,			
	Diafusor®, Epinitril ®,			
	Manitran ®,			
	Nitradisc®, Nitroderm			
	Matrix®, Trinipatch®,			
	Nitro-dur ®,			
Nitroplast®				
<hr/>				
	Nitroderm TTS®	Reservorio		
<i>Nicotina</i>	Nicorette ®	Matricial	Deshabitación tabáquica	
	Nicotinell ®			
	Nicopatch ®			
	<hr/>			
	Niquitin Clear ®	Reservorio		

<i>Principio activo</i>	<i>Nombre comercial</i>	<i>Sistema de liberación</i>	<i>Actividad farmacológica</i>			
<i>Estrógenos (estradiol, noretisterona)</i>	Asorlent Matrix®	Matricial	Tratamiento hormonal durante la menopausia			
	Alcis®, Alcis semanal®, Combifem®, Dermestril®, Endomina®, Estalis, Sequil®, Evopad®, Novafem®, Progynova®					
	Absorlent Plus ®			Reservorio		
	Endomina Plus ®					
	Estracomb TTS ®					
	<i>Andrógenos (testosterona)</i>			Intrinsa ®	Matricial	Tratamiento de los trastornos producidos por la menopausia quirúrgica
				Testopatch ®		
	<i>Rotigotina</i>			Neupro ®	Matricial	Tratamiento del Parkinson
	<i>Rivastigmina</i>			Exelon ®	Matricial	Tratamiento del Alzheimer

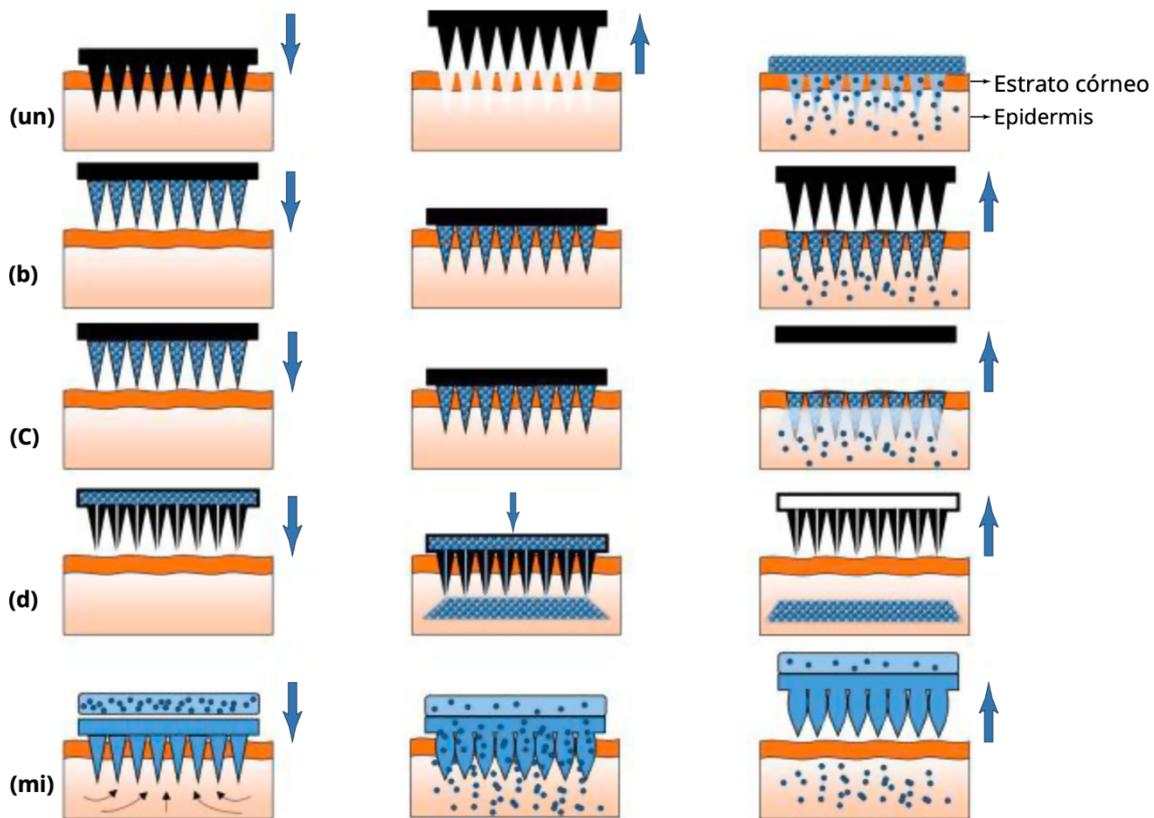
Tabla 4. Especialidades farmacéuticas disponibles en forma de parche. Eva Llovet i Traveset. Centre d'Informació de Medicaments. (Tabla transcrita y modificada).

En 2008 había patentados, solo en España, más de doscientos sistemas para mejorar la eficacia de los parches transdérmicos. Los estudios realizados en estos sistemas en los últimos años se han centrado en mejorar su eficacia. Esto se ha conseguido fundamentalmente, incluyendo en los parches los mencionados promotores de la absorción. Estos aumentaron la absorción y el flujo del fármaco a través de la piel, redujeron la dosis necesaria, así como las reacciones adversas^[14].

En la actualidad, se están ensayando nuevos fármacos para su administración transdérmica en forma de parches, este es el caso del ácido valproico, del ketoprofeno de la glibenclamida, algunos citostáticos como el metrotexato, o diversos betabloqueantes como timolol o propranolol^[15].

4.2.2.2. Microagujas.

Recientemente, las microagujas han ganado cada vez más terreno como excelente alternativa para la administración transdérmica. Las microagujas se componen de múltiples proyecciones de tamaño micrométrico, ensamblado a una base o un parche. Suelen fabricarse con silicio, acero inoxidable, titanio, albumina, vidrio de sílice, carbohidratos o polímeros. Se han diseñado para atravesar la epidermis a una profundidad entre 70 – 200 μm , sin llegar a los nervios, permitiendo una administración indolora^[14]. Estos sistemas mejoran la absorción de los fármacos a través de la vía transdérmica. En este caso, permiten que compuestos hidrofílicos de alto peso molecular atraviesen el estrato córneo. Mejorando así el cumplimiento terapéutico del paciente, la autoadministración, la eficacia del fármaco y la permeabilidad de la piel^[14]. Según la manera de administrar el fármaco en la epidermis hay distintos tipos de microagujas:



Descubrimiento de drogas hoy

Figura 9. Tipos de microagujas. (un) Microagujas de disolución (MN) sólidas para aumentar la permeabilidad de la formulación de un fármaco mediante la creación de microagujeros en la piel.

(b) MN recubiertos para una rápida disolución del fármaco recubierto en la piel. (C) MN solubles para la liberación rápida o controlada del fármaco incorporado dentro de los MN. (d) Los MN huecos se utilizan para perforar la piel y permitir la liberación de un fármaco líquido después de la difusión activa de la formulación a través de los orificios de las agujas. (mi) Los MN formadores de hidrogel toman fluidos intersticiales del tejido, induciendo la difusión del fármaco ubicado en un parche a través de las microproyecciones hinchadas. Ryan, Donnelly y Eneko, Parches de micromatrices. Mayo 2018.

Como ya mencionamos, es una técnica emergente para la administración transdérmica de los fármacos, y esto se refleja en el número de patentes presentadas, sobre todo para microagujas huecas. Hay aprobados algunos fármacos como Nicotinel®, parches de nicotina para la deshabituación tabáquica, o Durogesic®, parches de fentanilo como analgésico opiáceo^[16].

Esta tecnología está despertando un gran interés, sobre todo para la administración de vacunas, y también ofrece un gran potencial para la toma de muestras de fluidos corporales o biomarcadores de enfermedades, con fines de diagnóstico o seguimiento^[16].

En los últimos años, se están llevando a cabo ensayos clínicos en este sistema, además de los que se encuentran actualmente en fase de estudio^[16].

Ensayos clínicos finalizados y en curso con MN. ^a			
Condiciones	Estatus	Fase	Año
Vacunación/absorción cutánea	En curso	-	2017
Hiperhidrosis axilar primaria	Completado	-	2017
Hiperhidrosis	Completado	Fase 1	2017
Migraña	En curso	Fase 3	2017
Periodontoclasia/gingivitis; lesión/condición/coágulo de sangre/trastorno de la gingiva	En curso	-	2017
Edema macular/oclusión de la vena retiniana	En curso	Fase 3	2017
Edema macular diabético	En curso	Fase 2	2017
Uveítis/uveítis, posterior/uveítis, anterior/uveítis, intermedia/panuveítis	En curso	Fase 3	2017
Psoriasis/administración, tópica	En curso	-	2016
Dolor/anestesia dental, local	En curso	-	2016
Diabetes mellitus	En curso	-	2016
Reacción alérgica al níquel	Completado	-	2016
Hiperhidrosis axilar primaria	En curso	-	2016
Migraña aguda	Completado	Fase 2/3	2016
Diabetes mellitus de tipo 1	En curso	Fase 1	2016
Vitiligo - despigmentación macular	En curso	-	2016
Oclusión de la vena central de la retina	En curso	Fase 1	2016
Vitiligo	En curso	-	2016
Edema macular diabético	Completado	Fase 1/2	2016
Uveítis/uveítis, posterior/uveítis, anterior/uveítis, Intermedia/panuveítis	En curso	-	2016
Dolor	Completado	-	2015
Envejecimiento	Situación desconocida	-	2015
Gripe	En curso	Fase 1	2015
Queratosis actínica	Completado	-	2015
Queratosis actínica	Completado	Fase 2	2015
Hipoglucemia	Completado	Fase 1	2015
Arrugas de patas de gallo	Completado	Fase 4	2015
Saludable (comparación de los potenciadores de la penetración mecánica en la piel de Metvixia)	Completado	Fase 1	2015
Insuficiencia renal	En curso	Fase 2/3	2015
Osteoporosis posmenopáusica	Completado	Fase 1	2015
Saludable (tratamientos previos de la piel antes de la terapia fotodinámica)	Completado	Fase 1	2015
Uveítis/uveítis, posterior/uveítis, anterior/uveítis, intermedia/panuveítis	En curso	Fase 3	2015
Linfoma cutáneo de células T	En curso	Fase 1	2014
Infección por varicela zóster	En curso	-	2014
Complicaciones asociadas a la fecundación artificial/placenta; implantación/embarazo	Terminado	-	2014
Alopecia androgenética	Situación desconocida	Fase 1	2014
Acné/cicatriz	Completado	-	2014
Uveítis/edema macular/uveítis, posterior/uveítis, anterior/panuveítis/uveítis, intermedia	Completado	Fase 2	2014
Queratosis actínica	Completado	-	2013
Administración de fármacos por vía intracutánea	Completado	-	2013
Uveítis/Uveítis intermedia/Uveítis posterior/Uveítis no infecciosa	Completado	Fase 1/2	2013
Gripe	Completado	-	2013
Acné/cicatriz	Situación desconocida	-	2013
Vejiga hiperactiva	Completado	-	2013
Poliomielitis	Completado	Fase 3	2013
Optimización de la prueba cutánea intradérmica de la tuberculosis	Completado	-	2012
Alergia al polen de abedul	Completado	Fase 1	2012
Diabetes mellitus de tipo 1	En curso	Fase 2	2012
Diabetes mellitus	Completado	Fase 1/2	2012
Enfermedades crónicas	Completado	-	2012
Osteoporosis posmenopáusica	Completado	Fase 2	2012
Dermatitis atópica	Completado	Fase inicial 1	2012
Dermatitis atópica	Completado	-	2012
Inmunidad a la polio	Completado	Fase 2	2012
Gripe	Completado	Fase 1/2	2012
Gripe	Completado	-	2011
Vacuna contra la gripe	Completado	Fase 4	2011
Percepción del dolor/flebotomía	Retirado	Fase 2/3	2010
Infección por gripe	Completado	-	2010
Diabetes mellitus tipo 1/2	Completado	Fase 1/2	2010
Saludable (estudio de tolerabilidad de la aplicación de conjuntos de MN)	Completado	Fase 1	2010
Diabetes mellitus de tipo 1	Completado	Fase 2/3	2009
Saludable (evaluación de la seguridad e inmunogenicidad de la vacuna contra la gripe administrada a través de conjuntos de MN)	Situación desconocida	-	2009
Inyecciones intradérmicas	Completado	Fase inicial 1	2008
Anestesia local/inyecciones intradérmicas	Completado	-	2007
Gripe humana	Completado	-	2007

Tabla 5. Ensayos clínicos completados o en curso de microagujas. Ryan, Donnelly y Eneko, Parches de micromatrices. Mayo 2018.

4.2.2.3. Iontoforesis.

La iontoforesis es una técnica no invasiva que incrementa la administración de moléculas ionizadas a nivel transdérmico. Se aplica una corriente eléctrica de baja intensidad (0,5 mA) a través de electrodos, que contienen el fármaco, a la piel durante unos minutos^[7]. Los electrodos están compuestos de solución de cloruro de sodio (NaCl). En el ánodo se encuentran cationes de Na^+ y en el cátodo los aniones de Cl^- .

Su mecanismo consiste en la electromigración (movimiento de iones a través de la piel bajo la influencia de un campo eléctrico) y la electroósmosis (cantidad de volumen de muestra capaz de atravesar las capas de la piel). Por tanto, la aplicación del sistema iontoforético favorece el movimiento de las moléculas grandes cargadas positivamente, porque se produce el flujo del disolvente del ánodo al cátodo, favoreciendo la difusión de moléculas neutras^[17].

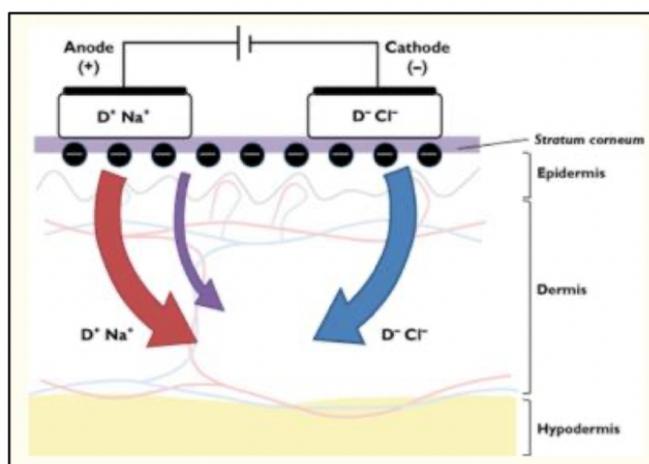


Figura 11. Proceso iontoforético. Roustit, M., 2014. *Trials and tribulations of skin iontophoresis in therapeutics*

Como todo sistema, posee una serie de factores condicionantes, en los que encontramos^[7]:

- La concentración del fármaco produce un efecto en la electromigración, puesto que el flujo viene determinado por la carga del medicamento.
- El pH es un factor crítico, que se puede modificar con relativa libertad en el caso de fármacos ionizables, donde el pH será fundamental para el flujo del mismo.
- Disolvente. En la iontoforesis se debe de maximizar el uso del agua como disolvente. El uso de disolvente orgánicos, como el etanol, disminuyen la conductividad del fármaco a través de la piel.

En la siguiente tabla se recogen las principales ventajas e inconvenientes de la iontoforesis.

<u>IONTOFORESIS</u>	
<i>Ventajas</i>	<i>Desventajas</i>
Técnica sencilla, cómoda, no invasiva e indolora.	Numerosas diferencias entre: pacientes, grupos de especies, edades, origen étnico.
Permite administrar cantidades menores de fármaco, evitando efectos adversos.	Irritación en la piel por posible electrolisis que sufre el agua en los electrodos.
Permite el paso de moléculas ionizadas con bajo índice de difusión en la piel.	No es posible administrar moléculas con peso molecular muy alto (como insulina).
Evita la posibilidad de sobredosificación.	Método muy costoso.
Interrupción inmediata de la administración del fármaco, retirando el dispositivo.	No puede emplearse en pacientes con válvulas cardíacas eléctricas por interferencias con las mismas.
Autoadministración por el paciente.	
Administración de fármacos con efecto local o sistémico.	

Tabla 6. Ventajas y desventajas de la iontoforesis. Desarrollo de las formulaciones transdérmicas. Universidad Complutense de Madrid.

Actualmente, existen dispositivos iontoforéticos para la administración de lidocaína, epinefrina, fentanilo (E-Trans®) o sumatriptán (Zecuity®).

El fentanilo (E-Trans®) es un analgésico comercializado actualmente como sistema iontoforético. La absorción transdérmica de analgésicos presenta ventajas como menos invasiva y más sencilla. Uno de los avances de este sistema con respecto al dolor postoperatorio, fue la utilización iontoforética del fentanilo. Debido a la mayor rapidez en la velocidad de absorción del fármaco a través de la piel y un control más preciso en la administración, disminuía la concentración plasmática del fármaco más rápidamente^[18].

El sumatriptán (Zecuity®) es un fármaco indicado para los ataques agudos de migraña. Siendo la forma farmacéutica más utilizada la vida oral. El problema está en que la mayoría de los ataques agudos de migraña vienen acompañados de náuseas y vómitos, optando por vías alternativas como la transdérmica. Este sistema iontoforético ayudó a la

mejora terapéutica de la migraña, evitando efectos como las náuseas y los vómitos. La iontoforesis mejoró la administración del sumatriptán^[18].

Además, hoy en día, se ha confirmado que las microagujas darán como resultado la creación de vías acuosas de baja resistencia eléctrica. El efecto sinérgico de la iontoforesis y las microagujas puede conducir a una mayor tasa de administración transdérmica para una gran variedad de fármaco, con el beneficio de un control preciso. Algunos estudios se han centrado en el uso de un estímulo eléctrico para promover que los fármaco se muevan a través de las microagujas, aumentando la absorción de estos^[18].

De igual manera, se ha descrito la iontoforesis inversa. Este mecanismo permite conocer el nivel de biomoléculas presentes en el interior del organismo mediante la extracción de las mismas, siendo útil para el diagnóstico de diversas patologías o monitorización terapéutica con el fin de eludir la incertidumbre de dosis de fármaco administrado en relación con la respuesta producida^[19].

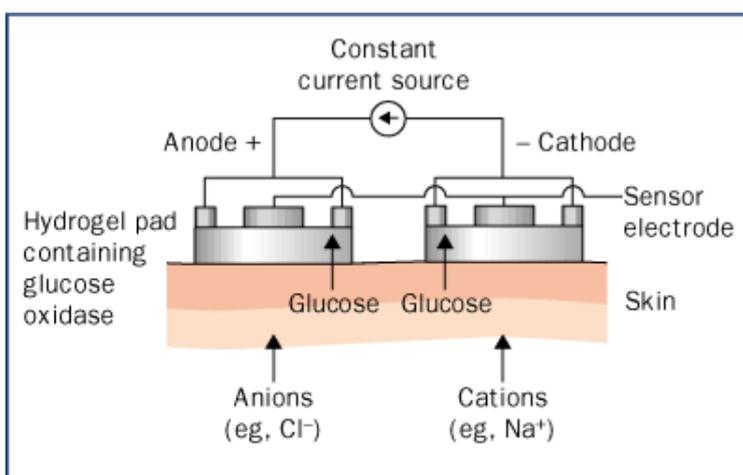


Figura 12. Técnica de iontoforesis inversa. Desarrollo de las formulaciones transdérmicas.
Universidad Complutense de Madrid.

4.2.2.4. Sonoforesis.

La sonoforesis no se considera en sí un sistema transdérmico, si no más bien un método físico que ayuda en la mejora de la administración estos fármacos. Es un método no invasivo, localizado y rápido para administrar fármacos de bajo peso molecular o macromoléculas en la piel. Consiste en aplicar una formulación tópica y posteriormente masajear la zona con un dispositivo de ultrasonido, permitiendo aumentar la permeabilidad de la piel^[20].

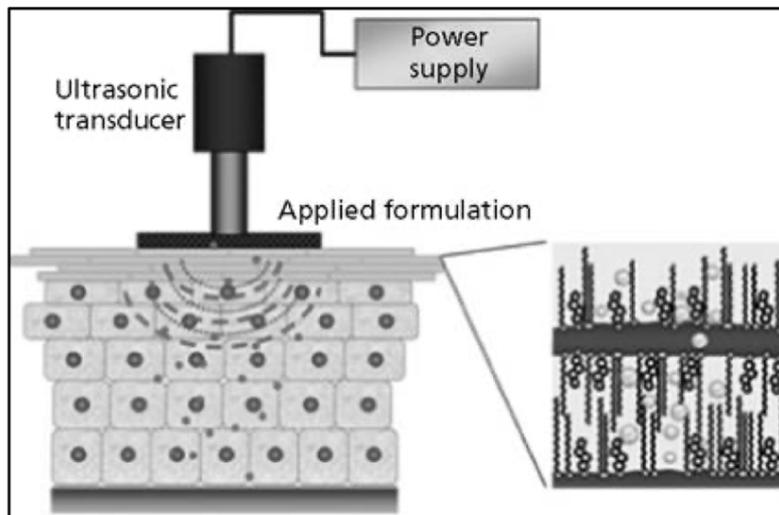


Figura 12. Proceso de sonoforesis. Rao, R., Nanda, S., 2009. *Sonophoresis: recent advancements and future trends*.

Los ultrasonidos administrados de baja frecuencia, aumentan significativamente la penetración del fármaco. Dependiendo de las propiedades fisicoquímicas del fármaco, parámetros del ultrasonido y características de la piel^[20].

Actualmente, hay en curso un estudio para desarrollar un transductor de cerámica ultrasónica de aire para la administración de insulina. Hasta el momento no se ha conseguido una conclusión clara, pero se ha visto en los ensayos *in vivo* en ratas, que la administración de insulina junto con ultrasonido, ha mejorado la permeabilidad del fármaco a través de la piel. Sin embargo, se necesitan más estudios para evaluar diferentes frecuencias ultrasónicas y desarrollar un dispositivo clínicamente aprobado en humanos^[21].

Existen algunos dispositivos sonoforéticos comercializados como Sonoderm® de 1 MHz o 3MHz, o SonoPrep®. El Sonoderm® es un dispositivo que combina la sonoforesis con la terapia con frío para tratar distintas indicaciones fisioterapéuticas como: osteoartritis, insuficiencia venosa, esguinces, fracturas. El SonoPrep®, en cambio, es utilizado para mejorar el efecto de la crema EMLA® aplicada tópicamente para aliviar el dolor^[21].

5. CONCLUSIONES.

Durante los últimos años, la investigación farmacéutica se centra en el desarrollo de mejores vías de administración de medicamentos existentes. En este contexto, la administración transdérmica ha generado mucho interés, describiéndose como ‘‘el sistema de liberación del futuro’’.

Estos sistemas están ganando gran popularidad, ya que proporcionan un medio no invasivo y una adecuada administración sistémica de fármacos con baja biodisponibilidad, vida media y necesidad de múltiples dosis.

Para que un fármaco pueda ser administrado de forma tópica debe cumplir una serie de requisitos, como son: peso molecular del fármaco < 500 Da, coeficiente de reparto entre 1 – 4, un punto de fusión $< 250^{\circ}\text{C}$ y el fármaco no debe producir irritación sobre la piel.

Se ha tratado de estudiar la evolución de la Tecnología Farmacéutica en este campo en los últimos 10 años, revelando una mayor investigación en la aplicación de los métodos físicos, para aumentar y mejorar la permeabilidad de la piel y absorción del fármaco. Destaca el interés por los parches transdérmicos, las microagujas y la iontoforesis, convirtiéndose en los mejores sistemas con la aplicación de estos métodos, empleando promotores de absorción, temperatura, ultrasonido (sonoforesis). A pesar de numerosos estudios realizados, es necesario seguir explorando este novedoso campo con el fin de aprovechar sus ventajas en mayor medida a nivel clínico.

6. BIBLIOGRAFÍA.

[1]. A.L. Kierszenbaum. *Histology and Cell Biology*. St.Louis: Mosby, Elsevier, 2nd Edition, 2006. Consultado: 03/04/2022.

[2]. Bliss. *Anatomy The Skin – NCI Visuals*. Enero 2019.

[3]. Gisella Navarrete Franco. *Rev Fac Med UNAM Vol.46 No.4. Histología de la piel*. Consultado: 03/04/2022.

[4]. *La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas*. 2a Ed M.E. Aulton Elsevier, Madrid 2004. Consultado: 03/04/2022.

[5]. Rabah Boukherroub. *Un potenciador cutáneo de alta eficacia para la administración transdérmica de fármacos*. Febrero 2018.

[6]. Llama, E.; Avendaño, C.: *Metabolismo de fármacos*. En: Avendaño López, C.: *Introducción a la Química Farmacéutica*. 2º ed.; España; McGraw- Hill/ Interamericana de España; 2001; pág.: 144.

[7]. Z. Pang; C, Han. *Review on Transdermal Drug Delivery Systems*. Diciembre 2014.

[8]. Ongpipattanakul B, Burnette RR, Potts RO, Francoeur ML (1991) Evidencia de que el ácido oleico existe en una fase separada dentro de los lípidos del estrato córneo. *Pharm Res* 8: 350–4.

[9]. Sinha VR, Kaur PM (2000) Potenciadores de permeación para la administración transdérmica de fármacos. *Drug Dev Ind Pharm* 26: 1131–40.

[10]. Ghafourian T, Zandasrar P, Hamishekar H, Nokhodchi A (2004) #efecto de los potenciadores de penetración en la administración de fármacos a través de la piel: un estudio QSAR. *J Control Release* 99: 113–25.

[11]. Lucia I. Della Mea y Graciela Pinto Vitorino. *La vía de administración transdérmica de fármacos y profármacos*. 18/02/2018.

[12]. Muñoz Jiménez, Paula. *Formas de administración percutánea*. Junio 2019.

[13]. Eva Llovet i Traveset. *Especialidades farmacéuticas disponibles en forma de parche*. Centre d'Informació de Medicaments.

[14]. Donnelly, Ryan F; Larrañeta, Eneko. *Microarray patches: potentially useful delivery systems for long-acting nanosuspensions*. School of Pharmacy, Queen's University Belfast. Mayo 2018.

- [15]. Formas farmacéuticas y vías de administración de fármacos. Departamento de Farmacología y Terapéutica. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid.
- [16]. Ripolín, A. et al. (2017) Aplicación exitosa de grandes parches de microagujas por voluntarios humanos. *Pharm.*521, 92–101.
- [17]. Denet AR, Vanbever R, Préat V (2004) Electroporación de la piel para administración transdérmica y tópica. *Adv Drug Deliv Rev* 56: 659–74.
- [18]. Chen K, Puri V, Michniak-Kohn B. Iontophoresis to Overcome the Challenge of Nail Permeation: Considerations and Optimizations for Successful Ungual Drug Delivery. *AAPS J.* 2021 Jan 13;23(1):25.
- [19]. Colomina García, Sara. Desarrollo de formulaciones transdérmicas I. Iontoforesis. Universidad Complutense de Madrid. Junio 2016.
- [20]. Rekha Rao, Sanju Nanda, Sonophoresis: recent advancements and future trends, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, Volume 61, Issue 6, June 2009, Pages 689–705, <https://doi.org/10.1211/jpp.61.06.0001>
- [21]. Kim, D.K., Choi, S.W., Kwak, Y.H., 2012. The effect of SonoPrep® on EMLA® cream application for pain relief prior to intravenous cannulation. *European Journal of Pediatrics*. 171, 985– 988. <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00431-012-1696-6>