



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO
DESARROLLO DE FORMULACIONES
TRANSDÉRMICAS II

Autor: SANDRA LÓPEZ OLVERA

D.N.I.: 47471654-E

Tutor: MANUEL CÓRDOBA DÍAZ

Convocatoria: JUNIO 2016

ÍNDICE

	Páginas
RESÚMEN.....	3
INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.....	3-6
1.- Absorción percutánea de fármacos.....	3-5
2.- Sistemas Terapéuticos Transdérmicos.....	5-7
a) <i>Principios generales de los Sistemas Terapéuticos Transdérmicos</i>	5-6
b) <i>Categorías de los Sistemas Terapéuticos Transdérmicos</i>	6-7
1- <u>Sistemas de Transporte Transdérmicos Pasivos</u>	6
2- <u>Sistemas de Transporte Transdérmicos Activos</u>	6-7
3- <u>Nuevos Sistemas Terapéuticos Transdérmicos o Mejoradores de la difusión</u>	7
OBJETIVO.....	7-8
MATERIAL & MÉTODO.....	8
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	8-15
CONCLUSIÓN.....	15-16
BIBLIOGRAFÍA.....	16-20

RESÚMEN

Los *Sistemas Transdérmicos Terapéuticos (SST) o parches transdérmicos* como comúnmente se les conoce, son formas farmacéuticas cuya aplicación tópica permite la dosificación de los fármacos que vehiculan con una cesión continua, a una velocidad programada y durante un periodo de tiempo definido, de forma que se obtenga una acción sistémica o específica sobre un órgano o sistema determinado. Actualmente se dispone de parches transdérmicos que contienen fármacos destinados a tratamientos crónicos o de larga duración, entre los que destacan: fármacos antianginosos, opiáceos, anticonceptivos, tratamiento de enfermedades como son la enfermedad del Parkinson y del Alzheimer, contra la cinetosis, deshabituación tabáquica, tratamiento hormonal y anestésicos.

Por todo ello el presente trabajo tiene por objetivo la actualización del conocimiento generado en los últimos 5 años en lo referente a nuevas aplicaciones e innovaciones en los STT mediante una revisión bibliográfica.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

La piel es considerada el órgano más grande del cuerpo humano ya que representa el 16% del peso corporal ^[1]. Ocupa aproximadamente una superficie de 2m² y está compuesta básicamente por tres capas (epidermis, dermis e hipodermis) en las que se encuentran diversas células y receptores ^[2]. A parte de estas capas bien diferenciadas, se pueden observar una serie de apéndices o anexos. Estos son los folículos pilosos, las uñas y los apéndices glandulares (glándulas sebáceas, apocrinas y ecrinas) ^[3].

1.- Absorción percutánea de fármacos

La **barrera cutánea** es el primer obstáculo que tiene que superar una sustancia aplicada en la piel para poder acceder a los tejidos vitales. Por lo general no permite que ninguna sustancia difunda con facilidad, sin embargo, casi todas las moléculas se absorben en cierta medida. Con la aplicación de una sustancia en la piel se pretende obtener un efecto o bien estético o bien terapéutico. Si se considera la segunda alternativa, la respuesta a la aplicación tópica de un fármaco surge de acontecimientos que dependen de las propiedades del fármaco y del organismo. En la actualidad, la piel ya no se considera una barrera inaccesible al paso de fármacos, sino una membrana con

permeabilidad selectiva, concepto que ha influido en la preparación de formulaciones dermatológicas y ha establecido las bases para el empleo de la piel como una vía de administración de preparaciones con efectos sistémicos, dando lugar al desarrollo de nuevas formas farmacéuticas que presentan importantes ventajas, entre las que se pueden destacar los Sistemas Terapéuticos Transdérmicos^[4].

La absorción percutánea está relacionada con la transferencia de principio activo desde la superficie de la piel a través del estrato córneo, bajo la influencia de un gradiente de concentración y su consecuente difusión por todas las capas de la piel hasta llegar a la microcirculación. La penetración molecular a través de las diferentes regiones de la piel está limitada por la resistencia difusional que ofrecen estas capas.

Existen otros factores que controlan la penetración o velocidad de permeación, entre ellos está la densidad del medio de difusión, que es inversamente proporcional al coeficiente de distribución. La estructura molecular y el orden en que se encuentra dispuesto al medio de difusión también influyen de manera significativa^[5].

El paso limitante en la absorción percutánea tiende a ser la difusión a través del estrato córneo, según varios autores, esto esta originado, por la geometría de la estructura interna de los corneocitos y en parte por la resistencia a la difusión de la estructura lipídica extracelular^[6]

En cualquier superficie cutánea la penetración cumple la **Ley de Fick**, que establece que el flujo es inversamente proporcional al espesor según la siguiente expresión^[7]:

$\frac{D \cdot K}{h} \cdot A \cdot (C_d - C_r) \quad \text{Flujo} = \frac{\text{mg}}{\text{cm}^2 \cdot \text{seg}}$	<i>D: difusividad del principio activo en la piel; K: coeficiente de reparto (vehículo/piel); h: grosor de la piel; A: superficie de absorción; C: concentraciones en el vehículo y la piel.</i>
---	--

Las unidades de flujo, se expresan por unidad de área de la piel. Esto significa que la cantidad de fármaco liberado a través de la piel por unidad de tiempo es dependiente del área que cubre el sistema para la liberación transdérmica^[8].

Las *Leyes de Fick's* se expresan más correctamente en términos de potencial químico de difusión, en lugar de concentración^[9]. En un sistema ideal debe haber una relación lineal entre la velocidad de difusión y la concentración del penetrante^[10].

De forma general, la capacidad de difusión de los fármacos a través de las membranas biológicas, se puede dividir en dos factores: Los factores biológicos, como son la edad, la raza, la zona de aplicación, hidratación etc.^[4] Pero a su vez también depende de factores físico-químicos que tienen en cuenta principalmente las características del fármaco y al vehículo utilizado para su aplicación. En un principio la finalidad del

vehículo debería ser depositar el fármaco en el lugar donde debe ser absorbido, en las condiciones óptimas, sin embargo, éste puede modificar el grado de penetración del fármaco interaccionando con el mismo por afinidad, reteniéndolo y dificultando de ese modo su cesión ^[11]. Con respecto al fármaco se tiene en cuenta la masa molecular de este (inferior a 500 Da); coeficiente de reparto octanol: agua de Log P comprendido entre -1 y 4 para una difusión facilitada; el grado de ionización ya que condiciona las características de hidrosolubilidad de moléculas ionizables en función del pKa y el pH y finalmente condicionantes farmacológicos como son la elevada potencia farmacológica (dosis <50mg7día; 5-20 es apropiado).

2.- Sistemas Transdérmicos Terapéuticos

2a) Principios generales de los Sistemas Transdérmicos Terapéuticos

La piel es una membrana con permeabilidad selectiva a sustancias químicas que pueden ser absorbidas por esta vía hasta alcanzar la circulación sistémica ^[12]. Es por ello, que surge la idea de diseñar un sistema conocido como Sistema Transdérmicos Terapéutico, que permita la absorción transepidérmica de estas sustancias. Históricamente, los SST, también conocidos como TTS (Therapeutic Transdermal System) o TDS (Transdermal Delivery System, se desarrollaron para transportar fármacos a la piel (transporte tópico), o bien a través de la piel, a los tejidos subyacentes y a la circulación general (transporte transdérmico). Los primeros SST aparecen a finales de **1970** ^[13].

Conceptualmente son sistemas de soporte de principios activos de acción sistémica, con liberación programada, constante y sostenida del fármaco ^[12]. Utilizados sobre todo para fármacos de vida media corta que, de otro modo, precisarían de una administración oral muy frecuente, o para aquellos cuya absorción pueda ser mejorada.

Ofrecen una serie de **ventajas** sobre las rutas orales para controlar la liberación del fármaco ^[14]: Se evita el primer paso del metabolismo hepático; disminuye el riesgo de inducción enzimática hepática y sus consecuencias; se controla la administración del medicamento por un período mayor de tiempo que con el tránsito gastrointestinal; existe la posibilidad de modificar la barrera biológica de absorción (con aceleradores de flujo, iontoforesis, etcétera); se evitan los cambios debidos a la degradación intestinal metabólica o química (pH, microflora luminal, etc.) y a la variabilidad de absorción; se consiguen unas concentraciones séricas constantes, sobre todo en fármacos con vida media corta y estrecha margen terapéutica; se puede modificar el lugar de

administración del fármaco, lo que reduce el riesgo de reacciones adversas debidas a la exposición repetida en un mismo sitio; ofrece una mayor área de aplicación en comparación con la vía bucal o nasal y asegura un buen cumplimiento del tratamiento. Como **inconvenientes** cabe la posibilidad de ocasionar reacciones cutáneas de tipo alérgico o irritante; producir cierto efecto metabólico presistémico, bien por sistemas enzimáticos no conocidos de la epidermis o por la flora microbiana y además de que solo un grupo reducido de fármacos permite ser formulado a través de esta tecnología, limitando por tanto su aplicación y utilidad terapéutica.

2b) Categorías de los Sistemas Terapéuticos Transdérmicos

Los Sistemas Terapéuticos Transdérmicos se dividen en tres categorías:

1- Sistemas de Transporte Transdérmico Pasivos

Los principios activos se absorben a través de la piel mediante difusión pasiva dependiendo de la interacción de los fármacos, la piel y los excipientes. Las sustancias penetradoras pueden, o bien concentrarse en el estrato córneo, o bien penetrar a la epidermis de donde difunden a la dermis y desde allí más profundamente hacia los tejidos locales o introducirse en la microcirculación, incorporándose al flujo sanguíneo para un efecto sistémico. El SST pasivo puede potenciarse mediante la oclusión del sistema incorporando láminas impermeables al agua.

2- Sistemas de Transporte Transdérmicos Activos

Los SST activos requieren de una fuerza física para promover el paso de las sustancias a través de la piel. Estos se dividen en:

- **Iontoforesis:** utilización de corriente galvánica unidireccional que permite la penetración transdérmica de moléculas iónicas y a la vez solubles en agua. Se trata de una herramienta terapéutica de extensa utilidad, no invasiva, segura y con mínimos efectos adversos. En la iontoforesis, el movimiento que una molécula necesita para atravesar la piel se atribuye a tres componentes independientes: la difusión pasiva, la electromigración y la electroosmosis.
- **Electroporación:** microimpulsos electromagnéticos de corrientes eléctricas de alto voltaje y pulsos cortos controlados y regulables, que producen electroporabilidad, alterando el potencial de membrana de la célula dilatando vías ya existentes, formando “poros” en las membranas y “poros acuosos” (acuoporinas), a través de las membranas lipídicas celulares. Con esta técnica se

logra penetrar principios activos tanto iónicos como no iónicos e incluso moléculas hidro y liposolubles y de tamaño no pequeño.

- **Fonoforesis:** Ultrasonido aplicado de forma tópica para potenciar la penetración en la piel de los principios activos. Pueden ser moléculas de gran tamaño como la insulina, la eritropoyetina...
- **Microagujas:** Agujas microscópicas que crean microporos en el estrato córneo de la piel.

3- Nuevos Sistemas Terapéuticos Transdérmicos o Promotores de absorción

Se trata de una novedad en el campo de la investigación y terapéutica. Con la inclusión de estos sistemas se consigue aumentar la penetración transcutánea de los diferentes fármacos, la estabilidad y performance de los STT. Estos promotores de la permeación son **sustancias químicas**, que son capaces de disminuir la resistencia difusional que ofrece la piel y tienen las siguientes propiedades: son seguros, no tóxicos, farmacológicamente inertes, no alergénicos y de rápida dispersión, lo que permite la recuperación de la función barrera de la piel. Existen numerosos grupos químicos utilizados como mejoradores químicos de la difusión entre ellos se encuentran: solventes orgánicos, ácidos grasos y alcoholes, detergentes y tensoactivos ^[13]. El mecanismo de acción de estas sustancias básicamente actúa a tres niveles: sobre las proteínas del estrato córneo desorganizando la estructura de queratina; sobre las grasas del manto hidrolipídico que al igual que en el caso anterior desorganiza su estructura y finalmente sobre el coeficiente vehículo/piel que si resulta ser positivo se favorece la difusión.

OBJETIVOS

El **principal objetivo** de esta revisión bibliográfica consiste en conocer cómo han evolucionado en los últimos cinco años, es decir, desde el año 2011 hasta la actualidad, los distintos Sistemas Terapéuticos Transdérmicos. Tratándose, por tanto, del estudio de la evolución de la Tecnología Farmacéutica en este campo en el intervalo de tiempo comprendido entre el año de comienzo de mis estudios de Grado en Farmacia y el año de finalización de los mismos; a través de una extensa revisión bibliográfica de los estudios publicados en este área, lo que nos lleva a actualizar el estado del tema a fecha de hoy.

Para la consecución de este objetivo general se establecen los siguientes objetivos específicos:

- Estudiar la fisiología de la piel
- Conocer los mecanismos de absorción de fármacos a través de la misma
- Conocer los distintos Sistemas Terapéuticos Transdérmicos.
- Observar los diferentes avances que se han producido en este campo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para cumplir con los objetivos mencionados anteriormente se ha realizado una revisión bibliográfica en las siguientes bases de datos: *PubMed; S-cielo; google académico; Science Direct-Elsevier; Medline y Science Citation Index*. La búsqueda se limitó temporalmente, seleccionando los estudios publicados a partir del año 2011 hasta la actualidad, y según el idioma, se seleccionaron publicaciones tanto en inglés como en castellano. A su vez, se incluyeron dentro de esta revisión otros aspectos como son: ensayos experimentales in vitro e in vivo, ensayos clínicos en pacientes...

Se elaboraron **estrategias de búsqueda** concretas, utilizando combinaciones específicas para las bases de datos, de descriptores y de términos libres para suplir las posibles deficiencias en la indexación de los artículos. Los términos empleados como **palabras clave** fueron: *transdermal, transdermal delivery systems, transdermal therapeutic systems (TTS), transdermal patches, sistemas transdérmicos, parches transdérmicos e innovaciones parches transdérmicos*.

Tras el estudio de la información hallada se procedió a la selección de los estudios y se englobaron en categorías farmacológicas. El resultado de todas estas búsquedas fue volcada en el gestor de referencias bibliográficas “endnote”.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Tras hacer un exhaustivo análisis de revisión bibliográfica (**49 referencias**) se obtuvieron los siguientes resultados divididos en grupos farmacológicos:

Analgésicos

- Parche de Diclofenaco y Teriflunomida (Zhang et al. 2014): Diseño y evaluación de un nuevo parche que contiene estos dos fármacos para el tratamiento de la artritis reumatoide mostrando mayor efecto analgésico y antiinflamatorio.
- Parches de Diclofenaco (Krishnan et al. 2015): La administración transdérmica parece ser comparable a la oral en el alivio del dolor post-extracción dental. Se necesitan más estudios para confirmar los resultados y la seguridad.
- Parches de Ibuprofeno (Carter et al.2013): Uso de vasodilatadores en parches transdérmico para facilitar la biodisponibilidad del fármaco (ibuprofeno)
- Parches de Ibuprofeno (Shi et al.2013): Diseño y evaluación *in vitro* de parches transdérmicos a base de esteras de fibra electrospun (electrospinning o electrohilado) cargadas de ibuprofeno.
- Parche de Sumatriptan Succinato (Wu et al. 2014): Desarrollo de un nuevo parche para el tratamiento de la migraña.

Ansiolíticos

- Parches de Alprazolam (Soler et al. 2012): Propiedades adhesivas adecuadas. Y capaz de predecir los niveles plasmáticos terapéuticos sostenidos.

Antiarrítmicos y antihipertensivos

- Parches transdérmicos con β - bloqueantes (Ahad et al. 2015): Problemas como son la administración oral frecuente, elevado metabolismo de primer paso y biodisponibilidad variable se solventarían con esta nueva forma farmacéutica, así como la adherencia al tratamiento antihipertensivo.
- Parches con Clonidina (Jiao et al. 2016): Evaluación de la eficacia terapéutica y seguridad de parche transdérmico de clonidina en el tratamiento del *Síndrome de Tourette* en niños chinos.
- Parches de Clonidina (Cilingiroğlu et al. 2011): Asociación de la disección espontánea de la arteria coronaria derecha con parches transdérmicos de clonidina.

Antibióticos y antifúngicos

- Parche con Ciprofloxacino (Kataria et al. 2014): Estudio *in vitro* e *in vivo* utilizando un parche transdérmico que contiene ciprofloxacino, polialcoholvinílico y alginato de sodio atrapado en nanofibras muestra que la

curación de herida se lleva a cabo en un tiempo menor que un parche que no se encontraba cargado.

Anti-demencia

- **Parche de Donezepilo (Kearney et al. 2016):** Potencial de mejora de las opciones de tratamiento en la enfermedad del Alzheimer utilizando parches transdérmicos mediado por microagujas.
- **Parche de Rivastigmina (Reñe et al. 2014):** Estudio que demuestra la mejoría de los pacientes respecto al tratamiento por vía oral así como la mayor satisfacción, la facilidad de uso e impacto reducido de actividades diarias por parte de los cuidadores con enfermedad de Alzheimer.
- **Parches de Rivastigmina (Pössel et al. 2011):** Estudio multicéntrico, aleatorizado y abierto cuyo objetivo es Evaluar la tolerabilidad gastrointestinal y cutánea de rivastigmina transdérmica en pacientes con Alzheimer previamente tratados oralmente. En el que se concluyen que presentan un perfil de tolerabilidad similar a las cápsulas y se asocian con una mayor satisfacción de los pacientes.
- **Parches de Rivastigmina (Farlow et al. 2011):** Mayores efectos del tratamiento con parches de rivastigmina.

Antidepresivos

- **Parche de Fluoxetina (Jung et al. 2015):** Evaluación in vitro e in vivo para el desarrollo de parche transdérmico de fluoxetina, mostrando que los niveles plasmáticos tanto en vía oral como transdérmica se mantenían constantes pudiendo ser llevada esta formulación a un uso clínico.

Antidiabéticos

- **Parche de Insulina (Qiu et al. 2012):** Novedoso sistema de parches de hidrogel liofilizado desarrollado para la administración de insulina mediada por microagujas.

Antiespasmódicos

- **Parche de Hioscina (Martínez et al. 2015):** Utilidad del parche transdérmico de hioscina para el tratamiento del sialocele persistente posparotidectomía.
- **Parche de Oxibutinina (Gleason et al. 2014):** Alternativa terapéutica en pacientes sin compromiso neuropático que presentan vejiga hiperactiva y que no toleran bien el tratamiento con otras formulaciones (pediatría).

- Parches de Oxibutinina (Khire *et al.* 2014): Bioequivalencia, biodisponibilidad y correlación *in vitro-in vivo* de parches transdérmicos de oxibutina en conejos.
- Parche de Oxibutinina (Salinas-Casado *et al.* 2015): Estudio que demuestra la reducción significativa de los episodios de incontinencia urinaria comparada con placebo y con pacientes tratados con este fármaco vía oral. A su vez se demostró una mejora de la calidad de vida y una mayor tolerabilidad (forma de administración y posología).

Antiheméticos

- Parches de Domperidona (Prabhu *et al.* 2011): Extiende la liberación durante muchas horas. Mejor biodisponibilidad, y evita efecto de primer paso.
- Parche de Granisetron (Caritis *et al.* 2016): Alternativa eficaz en mujeres embarazadas con náuseas y vómitos que no pueden tolerar la ingesta oral.

Anorexígenos

- Parche de Sibutramina (Serrano *et al.* 2016): Desarrollo y caracterización de parche transdérmico a base de clorhidrato de sibutramina, usando Transcutol® y microagujas como agentes promotores de la penetración transdérmica. Los resultados ponen de manifiesto la posibilidad de usar Transcutol® y microagujas para incrementar el paso de fármacos potentes y con estructura similar a la sibutramina por vía transdérmica, lo que genera de esta manera nuevas alternativas a las formas farmacéuticas orales.

Antiparkinsonianos

- Parches de Rotigotina (Isaac *et al.* 2012): En el ámbito de enfermedades psiquiátricas.
- Parches de Rotigotina (LeWitt *et al.* 2013): Adyuvante de rotigotina: eficaz, con una seguridad y perfil de tolerabilidad aceptable en pacientes con Parkinson avanzado, para un máximo de 6 años.
- Parches de Rotigotina (Woitalla *et al.* 2015): El cambio de fármacos orales a parches de rotigotina podría mejorar los síntomas gastrointestinales entre pacientes con Parkinson. Son necesarios estudios adicionales.

Antitrombótico

- Parche de Heparina (Ita. 2015): Mejora de los problemas relacionados con la corta vida media del fármaco así como su impredecible biodisponibilidad,

evitamos el efecto de primer paso, mejoramos la conformidad del paciente y la finalización de la dosis.

Deshabitación tabáquica

- Parche de Nicotina (Schnoll *et al.* 2012): El tratamiento de con nicotina transdérmica puede atenuar el aumento de peso después de dejar de fumar evitando posibles recaídas.
- Parche de Nicotina (Sukphong *et al.* 2016): Utilización de una combinación de polímeros hidrofóbicos e hidrofílicos como formadores de una película matriz siendo la composición más adecuada: 4%, 1,4%, 0,5% y 0,8% de Eudragit E100, HPMC E5, PEG4000 y PVP K30, respectivamente.
- Parches de Nicotina (Schnoll *et al.* 2012): Tratamientos prolongados (24 semanas) aumentan la adherencia al tratamiento, y se reduce el peso aumentado (típico entre los fumadores que pueden tener abstinencia por el uso del tabaco).
- Parches de Nicotina (Gale. 2014): Patente. Parche transparente con índice de opacidad menor de 48,6%.

Hormonas

- Parches de Desogestrel (Sachdeva *et al.* 2013): Uso de una progestina alternativa como anticonceptivo transdérmico. Fármaco mas permeable en comparación con Levonogestrel ($p < 0.05$).
- Parche de Etinilestradiol/gestodeno de 2.1 mg (Westhoff *et al.* 2014): Estudio cuyo objetivo se basa en ver cómo influye el índice de masa corporal de mujeres en el efecto inhibitorio de la ovulación del parche, lo cual resulta excluyente.
- Parches de Etinilestradiol y Levonorgestrel (Archer *et al.* 2012): Dosis diaria con etinilestradiol AG 200-15, equivalente a 30 µg de combinación de anticonceptivos (35 µg de etinilestradiol), segura y tolerada.
- Parche de Testosterona (Hadgraft *et al.* 2015): Los geles de testosterona como terapia de reemplazo dominan actualmente el mercado, sin embargo, debido a la gran incidencia de casos de transferencia de este a niños y por consiguiente el padecimiento de efectos secundarios (pubertad precoz) hace pensar la sustitución por vía transdérmica.

Opioides

- Parche de Buprenorfina (Pergolizzi *et al.* 2015): Presentación farmacéutica que evita el uso ilícito de opioides debido a una dificultad de extracción del fármaco.

- Parches de Buprenorfina (Tornero *et al.* 2012): Superación de los problemas que presentan en cuanto a farmacocinética los opioides orales y parenterales.
- Parches de Buprenorfina (Isaac *et al.* 2012): Estrategias de liberación transdérmica, en enfermedades psiquiátricas.
- Parches de Fentanilo y Buprenorfina (Apolone *et al.* 2012): La aplicación de la tendencia de puntuación ha ayudado a comprender mejor la eficacia real de los sistemas de administración transdérmica que son al menos equivalentes a los opioides por vía oral, e incluso más eficaces para la reducción de la intensidad del dolor.
- Parches de Buprenorfina (Thiede *et al.* 2014): Liberación sostenida y parches transdérmicos: alternativas contra el dolor de larga duración.
- Parches de Buprenorfina (Taghizadeh *et al.* 2015): Mejor método químico para aumentar la penetración: ácido levulínico. 12% de potenciadores: mayor eficacia.
- Parche de Fentanilo (Cai *et al.* 2015): Incorporación del fármaco en gránulos geopoliméricos en una matriz adhesiva con el fin de aumentar la resistencia del parche contra la manipulación sin comprometer la liberación de este.
- Parches de Fentanilo Matrix (Zhu *et al.* 2011): Eficaz y seguro en el tratamiento de pacientes con dolor moderado a intenso del cáncer, y puede mejorar significativamente la calidad de vida.
- Parches de Fentanilo (Kang *et al.* 2015): Eficacia de las dosis bajas en la administración transdérmica de fentanilo para pacientes con cáncer.
- Parches de Fentanilo (Merivirta *et al.* 2015): Tratamiento del dolor postoperatorio después de cirugía de antepié: estudio aleatorio, placebo-control.
- Parches con Opioides (Ravera *et al.* 2011): Cambio de opioides transdérmicos a liberación controlada de oxicodona: eficaz, mayor satisfacción y calidad de vida de los pacientes.

Vacunas

- Parches para vacunación (Arya *et al.* 2015): Parches con microagujas para la vacunación en países en desarrollo.

Gráficamente estos resultados los podemos extrapolar en las gráficas mostradas a continuación, donde se puede observar cuales han sido los grupos terapéutico más

importante en los diferentes años, así como, el de mayor impacto de estudio. Cabe destacar que en el año 2015 se produce un repunte de estudios y por tanto un gran número de publicaciones sobre los opioides, que coincide con la grafica mostrada en la siguiente página. Esto puede ser debido a un aumento de padecimiento de dolor a nivel poblacional junto con el diseño de nuevos sistemas transdérmicos para evitar el uso ilícito del fármaco que contienen estos.

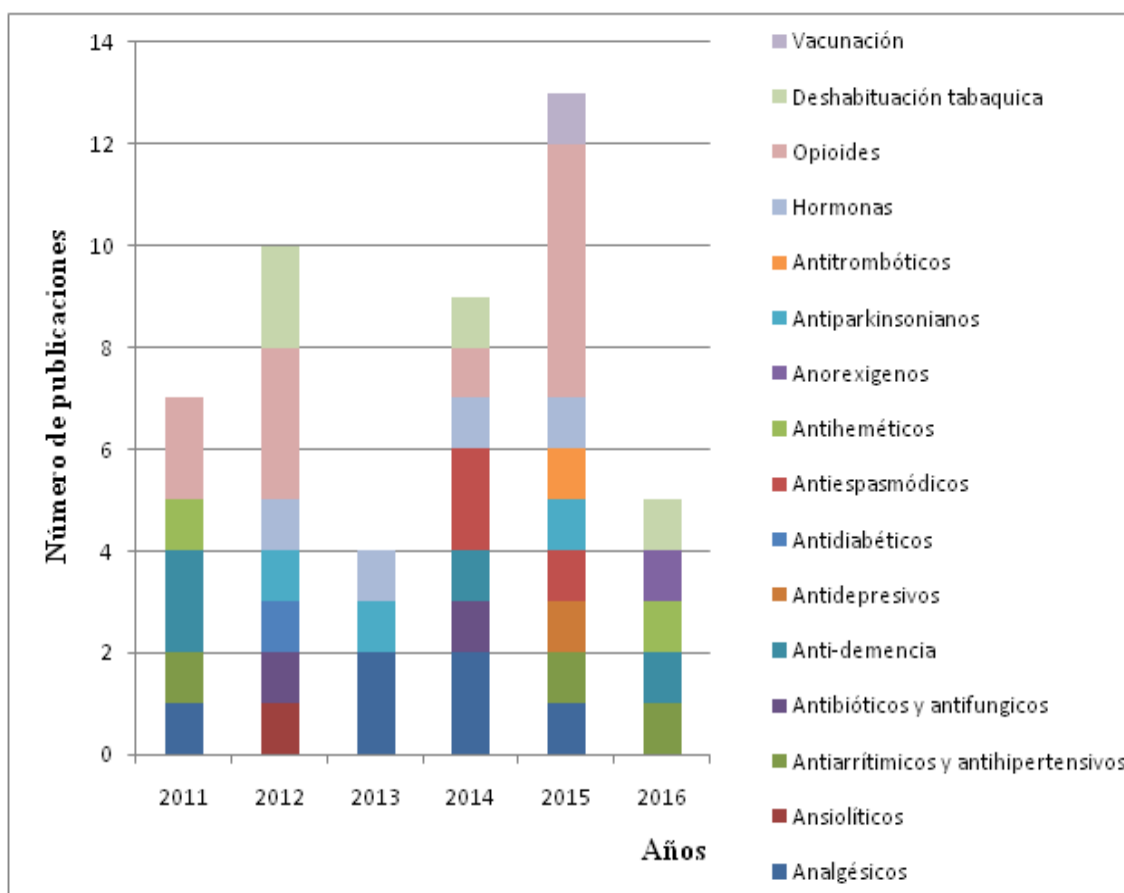


Ilustración1: N° de publicaciones por año teniendo en cuenta el grupo terapéutico.

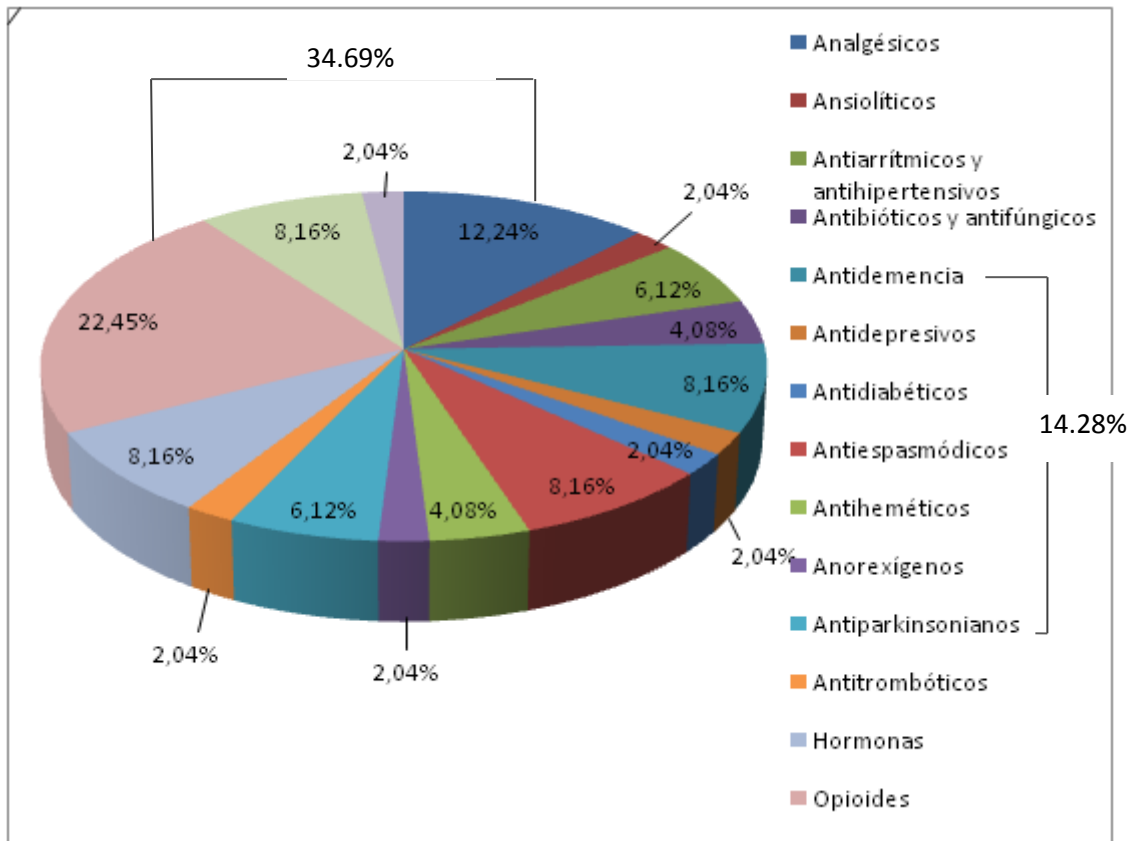


Ilustración2: Grupo terapéutico más estudiado vía transdérmica en los últimos 5 años.

CONCLUSIÓN

En los últimos años la mayor parte de las nuevas aplicaciones se centran en la administración de fármacos para el tratamiento del dolor (analgésicos incluyendo opioides, casi un 35%), seguido de nuevas alternativas para el tratamiento de enfermedades asociadas al envejecimiento como son la demencia o el Parkinson (14%). El desarrollo de nuevos STT se encamina hacia las nuevas necesidades terapéuticas, dentro de las que se encuentran los tratamientos hormonales con un 8%. La tecnología estudiada se muestra eficaz en la búsqueda de soluciones a los últimos retos terapéuticos como son, hallar la forma y condiciones que permitan incorporar a esta vía un mayor número de fármacos a través de técnicas como: *la iontoforesis, la electroporación, la sonoforesis, estructuras con microagujas, parches térmicos, láser...* cuyo objetivo último además de aumentar el número de fármacos a vehicular es mejorar su permeabilidad y por tanto su absorción en concentraciones adecuadas y así finalmente obtener el efecto terapéutico deseado.

A su vez también se está intentando modificar la permeabilidad de la piel, mediante el empleo de excipientes que sean capaces de favorecer la penetración o desarrollen una acción transportadora transepidérmica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bravo Mendoza, Y. (2012). Sistema Tegumentario. In: Y. Bravo Mendoza, ed., 1 st ed. pp. 1-30.
2. Sánchez, R. (n.d.). La Piel – Artículo informativo de Rafael Sánchez – Naturópata. [Blog] *Casa Piá*.
3. Fisiología de la piel. (2001). Revista peruana de Dermatología. 11(02), pp. 1-12.
4. Calatayud Pascual. M. A. 2013. Estudio de la absorción transdérmica de fármacos para la migraña. Tesis doctoral, dirigida por Dña. Alicia Cristina López Castellano y Dña. Virginia Merino Sanjuán. Departamento de Farmacia. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Cardenal Herrera.
5. Rodríguez Orjales, I. (1998). Agentes promotores de la permeación percutánea. *Rev Cubana Farma.* (32(1)), pp. 68-75.
6. Lee, A. J. *et al.* 1997. Percutaneous absorption: a multiple pathway model. *Journal of Controlled Release*, 45, 141-151.
7. Ariza Osorio, A. M. 2004. Sistemas transdérmicos: Influencia del tipo de membrana en la transferencia del ácido salicílico a través de la piel. Tesis doctoral, dirigida por Amalia M^a Rodríguez Bayón. Universidad Complutense de Madrid.
8. Yasunori, M.; Kenji, S.; Hideshi, N.; “The Transdermal Drug Delivery Systems and Transcutaneous Absorption.” *Acta-Derm-Venereol-Suppl-Stockh*, 74,15-17, (1994).
9. Higuchi T.; “Physical chemical analysis of percutaneous absorption process from creams and ointments”. *J. Soc. Cosmetic Chem.*, 11, 85-97, (1960).
10. Hadgraft, J.; “Recent developments in topical and transdermal delivery”. *European Journal of Drug Metabolism ans Parmacokinetics.*, 21(2), 165-173, (1996)
11. Grandjean P.; Berlin A.; Gilbert M.; Penning W.; “Preventing percutaneous absorption of industrial chemical the “Skin denotation”. *Am. J, Ind. Med.*, 1, 97-107, (1988)
12. Allevato M. Sistemas Terapéuticos Trandérmicos. *Act. Terap. Dermatol.* Mayo-junio2077; vol. 30 N 3: 154-165
13. Sur Milner, P. (2008). Sistemas terapéuticos de penetración transdérmica. pp. 1-6.

14. Betlloch Mas, I. and Silvestre Salvador, J. (n.d.). Aspectos cutáneos de los sistemas terapéuticos transdérmicos. pp. 1-9.
15. Zhang Y. *et al.* Design and evaluation of a novel transdermal patch containing diclofenac and teriflunomide for rheumatoid arthritis therapy. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2014; 9(5): 251-259.
16. Krishnan, S. *et al.* 2015. Transdermal diclofenac patches for control of post-extraction pain. Pilot randomized controlled double-blind study. *Oral Maxillofac Surg* 19 (1): 5-12.
17. Carter SG. *et al.* . Vasomodulation Influences on the Transdermal Delivery of Ibuprofen. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2013; (102(11): 4072-4078.
18. Shi, Y. *et al.* 2013. Design and in vitro evaluation of transdermal patches based on ibuprofen-loaded electrospun fiber mats. *J Mater Sci Mater Med* 24 (2): 333-341.
19. Elgohary MM. Transdermal nitroglycerine potentiates the analgesic effect of patient controlled epidural analgesia after lower abdominal surgery. *Egypt Journ of Anaesthesia*. 2011; 27(1): 19-24.
20. Wu D. *et al.* Development of a novel transdermal patch containing sumatriptan succinate for the treatment of migraine: *in vitro* and *in vivo* characterization. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2014; 24(6): 695-701.
21. Soler, L. *et al.* 2012. Transdermal delivery of alprazolam from a monolithic patch: formulation based on in vitro characterization. *Drug Dev Ind Pharm* 38 (10): 1171-1178.
22. Ahad A. *et al.* Systemic delivery of β -blockers via transdermal route for hypertension. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2015; 23(6): 587-602.
23. Jiao F. *et al.* Clinical observation on treatment of Tourette syndrome in Chinese children by clonidine adhesive patch. *Eur Journ of Paediatric Neurology*. 2016; 20(1): 80-84.
24. Cilingiroglu, M. *et al.* 2011. Spontaneous right coronary artery dissection possibly associated with clonidine transdermal patch. *Turk Kardiyol Dern Ars* 39 (3): 224-227.
25. Kataria K. *et al.* In vivo wound healing performance of drug loaded electrospun composite nanofibers transdermal patch. *Inter Journ of Pharmaceutics*. 2014; 469(1): 102-110.

26. Fudin, J. *et al.* 2012. Rifampin reduces oral morphine absorption: a case of transdermal buprenorphine selection based on morphine pharmacokinetics. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 26 (4): 362-367.
27. Kearney MC. *et al.*. Microneedle-mediated delivery of donepezil: Potential for improved treatment options in Alzheimer's disease. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2016; 103: 43-50.
28. Reñé R. *et al.* From high doses of oral rivastigmine to transdermal rivastigmine patches: user experience and satisfaction among caregivers of patients with mild to moderate Alzheimer disease. *Neurology*. 2014; 29(2): 86-93.
29. Farlow, MR. *et al.* 2011. Rivastigmine transdermal patch and capsule in Alzheimer's disease: influence of disease stage on response to therapy. *Int J Geriatr Psychiatry* 26 (12): 1236-1243.
30. Jung E. *et al.* Development of drug-in-adhesive patch formulations for transdermal delivery of fluoxetine: *In vitro* and *in vivo* evaluations. *Interl Journ of Pharmaceutics*. 2015; 487(1-2): 49-55.
31. Quiu Y. *et al.* Novel lyophilized hydrogel patches for convenient and effective administration of microneedle-mediated insulin delivery. *Inter Journ of Pharmaceutics*. 2012; 437(1-2): 51-56.
32. Martínez F. *et al.* Utility of transdermal hyoscine in the treatment of persistent postparotidectomy sialoceles: A case report. *Rev Esp de Cir Oral y Maxil*. 2015.
33. Gleason JM. *et al.* Single center experience with oxybutynin transdermal system (patch) for management of symptoms related to non-neuropathic overactive bladder in children: An attractive, well tolerated alternative form of administration. *Jour of Pedia Urol*. 2014; 10(4): 753-757.
34. Khire, A. *et al.* 2014. Bioavailability, bioequivalence, and *in vitro-in vivo* correlation of oxybutynin transdermal patch in rabbits. *Drug Deliv Transl Res* 4 (2): 105-115.
35. Salinas-Casado J. *et al.* The value of oxybutynin in transdermal patches for treating overactive bladder. *Actas Urol Esp*. 2015; 39(10): 599-604.
36. Prabhu, P. *et al.* 2011. Formulation development and investigation of domperidone transdermal patches. *Int J Pharm Investig* 1 (4): 240-246.
37. Caritis S. *et al.* Pharmacodynamics of transdermal granisetron in women with nausea and vomiting of pregnancy. *Ame Journ of Obsts and Gyn*. 2016.

38. Serrano P. *et al.* Microagujas y Transcutol® como promotores de la penetración transdérmica de sibutramina formulada en parche transdérmico. *Rev Cubana Farm*
39. Isaac, M. *et al.* 2012. Transdermal patches: the emerging mode of drug delivery system in psychiatry. *Ther Adv Psychopharmacol* 2 (6): 255-263.
40. LeWitt, PA. *et al.* 2013. Rotigotine transdermal system for long-term treatment of patients with advanced Parkinson's disease: results of two open-label extension studies, CLEOPATRA-PD AND PREFER. *J Neural Transm* 120 (7): 1069-1081.
41. Woitalla, D. *et al.* 2015. Reduction of gastrointestinal symptoms in Parkinson's disease after a switch from oral therapy to rotigotine transdermal patch: a non-interventional prospective multicenter trial. *Parkinsonism Relat Disord* 21 (3): 199-204.
42. Ita K. Transdermal delivery of heparin: Physical enhancement technique. *Intern Journ of Pharmaceutics*. 2015; 496(2): 240-249.
43. Schnoll, RA. *et al.* 2012. Extended duration therapy with transdermal nicotine may attenuate weight gain following smoking cessation. *Addict Behav* 37 (4): 565-568.
44. Sukphong D *et al.* Nicotine transdermal patch for smoking cessation using combination of hydrophilic and hydrophobic polymers as matrix film formers. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2016; 11(1): 207-208
45. Gale, Robert M. Transparent transdermal nicotine delivery devices. U.S. Patent Application 14/192,811, 27 Feb. 2014.
46. Sachdeva, V. *et al.* 2013. Formulation and optimization of desogestrel transdermal contraceptive patch using crystallization studies. *Int J Pharm* 441 (1-2): 9-18.
47. Reinecke CL. *et al.* Impact of body mass index on suppression of follicular development and ovulation using a transdermal patch containing 0.55-mg ethinyl estradiol/2.1-mg gestodene: a multicenter, open-label, uncontrolled study over three treatment cycles. *Contraception*. 2014; 90(3): 272-279.
48. Archer, DF. *et al.* 2012. Ethinyl estradiol and levonorgestrel pharmacokinetics with a low-dose transdermal contraceptive delivery system, AG200-15: a randomized controlled trial. *Contraception* 85 (6): 595-601.
49. Hadgraft J, Lane ME. Transdermal delivery of testosterone. *Europ Jour of Pharm Sciences and Biopharmaceutics*. 2015; 92: 42-48.
50. Pergolizzi JV, *et al.* The unique role of transdermal buprenorphine in the global chronic pain epidemic. *Acta Anaesthesiologica Taiwanica*. 2015; 53(2): 71-76.

51. Tornero C., Herrera J., Molà O., Galván J.. Buprenorfina transdérmica (Feliben®): Nueva opción terapéutica para pacientes con dolor moderado y severo. *Rev. Soc. Esp. Dolor* [Internet]. 2012 Dic [citado 2016 Mayo 16] ; 19(6): 301-309.
52. Isaac, M. *et al.* 2012. Transdermal patches: the emerging mode of drug delivery system in psychiatry. *Ther Adv Psychopharmacol* 2 (6): 255-263.
53. Apolone, G. *et al.* 2012. Evaluation of the comparative analgesic effectiveness of transdermal and oral opioids cancer patients: a propensity score analysis. *Eur J Pain* 16 (2): 229-238.
54. Thiede, AJ. *et al.* 2014. Pharmacokinetics of sustained-release and transdermal buprenorphine in Göttingen minipigs (*Sus scrofa domestica*). *J Am Assoc Lab Anim Sci* 53 (6): 692-699.
55. Taghizadeh, SM. *et al.* 2015. A statistical experimental design approach to evaluate the influence of various penetration enhancers on transdermal drug delivery of buprenorphine. *J Adv Res* 6(2):155-162.
56. Cai B, Engqvist H, Bredenberg S. Development and evaluation of a tampering resistant transdermal fentanyl patch. *International Journal of Pharmaceutics*. 2015; 488(1-2): 102-107.
57. Zhu, YL. *et al.* 2011. Multicenter clinica study for evaluation of efficacy and safety of transdermal fentanyl matrix patch in treatment of moderate to severe cancer pain in 474 chinese cancer patients. *Chin J Cancer Res* 23 (4): 317-322.
58. Kang, JH. *et al.* 2015. The efficacy of low-dose transdermal fentanyl in opioid-naive cancer patients with moderate-to-severe pain. *Korean J Intern Med* 30 (1): 88-95.
59. Merivirta, R. *et al.* 2015. Postoperative pain management with transdermal fentanyl after forefoot surgery: a randomized, placebo-controlled study. *J Pain Res* 8: 39-45.
60. Ravera, E. *et al.* 2011. Controlled-release oxycodone tablets after transdermal-based opioid therapy in patients with cancer and non-cancer pain. *Aging Clin Exp Res* 23 (5-6): 328-323.
61. Arya J, Prausnitz MR. Microneedle patches for vaccination in developing countries. *Journal of Controlled Release*. 2015.