

*Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua  
Unan- León  
Facultad De Ciencias Químicas  
Escuela De Farmacia*



**Tema:**

*Parches transdérmicos una nueva alternativa de tratamiento medico para las afecciones reumáticas.*

*Monografía Para Optar Al Título De Licenciado Químico Farmacéutico*

**Autores::**

*Br. Exania Ángela Salas Torrez.*

*Br. Amalia Igdalina Salgado Somarriba.*

**Tutor::**

*Dr. Francisco José Beteta González.*

*¡A la libertad por la Universidad!*

*León, Nicaragua, Marzo del 2009.*



# Tema



## *Tema*

Parches transdérmicos una nueva alternativa de tratamiento medico para las afecciones reumáticas.



## *Agradecimiento*

Le damos gracias a Dios por la dicha de ser optimistas en todos los momentos de nuestra vida y vencer todos los obstáculos.

A nuestros padres y hermanos que nos brindaron su apoyo incondicional y por estar en todo momento a nuestro lado.

A nuestro tutor Dr. Francisco José Beteta González por brindarnos su tiempo y conocimientos para culminar esta obra monográfica.

*Exania Angela Salas Torrez y Amalia Igdalina Salgado Somarriba*



## Dedicatoria



Dedico el presente estudio:

- ✦ **A Dios padre de la gloria** que con su amor y bondad me dio un soplo de su espíritu que fue mi fuerza, mi luz en todos mis caminos hasta ver realizado uno de mis grandes anhelos.
- ✦ **A mis padres Tomas Antonio Salas Rayo y Martha Torrez Orozco** por su amor, confianza, su apoyo incondicional y transmisión de valores insustituibles que estarán presentes en todos los momentos de mi vida.
- ✦ **A mis hermanos: Marcell, Sandra, Mayra, Enock, Tony, Yalmer Salas Torrez** por ser participe de la armonía que me brindó paz y alegría en los momentos más difíciles de mi vida.
- ✦ **A mi novio** quien me brindó su apoyo, carisma y amor incondicional, estando presente en los momentos de alegrías y tristezas hasta el día de hoy en mi vida.

*EXANIA ANGELA SALAS TORREZ.*



## Dedicatoria



Dedico el presente estudio:

- ✦ **A Dios**, por darme la oportunidad de vivir y de permitirme mi desarrollo personal y profesional.
- ✦ **A mis padres Ernesto Cano Salgado** por darme su apoyo incondicional, a mi madre **Mayra Somarriba Reyes** por amarme y aconsejarme en los momentos más difíciles de mi vida y por ser ejemplo en mi formación personal.
- ✦ **A mis hermanos Rafael, Henry, Ernesto, Lester y Euclides Salgado Somarriba** por ser un ejemplo de superación y apoyarme en los momentos más difíciles transmitiéndome su alegría.
- ✦ **A Claudia Noelia Méndez Toruño, Rubén García y a Fátima Castro Espinoza** por estar a mi lado en los momentos de alegrías y tristezas, por su confianza, por brindarme su apoyo, carisma y amor incondicional en el transcurso de mi vida.
- ✦ **A todas las demás personas** que de una u otra manera me brindaron su apoyo incondicional en el transcurso de mi vida estudiantil.

*AMALIA IGDALINA SALGADO SOMARRIBA.*



## INDICE

CONTENIDO	PAG.
I- INTRODUCCIÓN	9
II- ANTECEDENTES	11
III- JUSTIFICACIÓN	12
IV- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
V- OBJETIVOS	15
VI- MARCO TEÓRICO	17
VII- DISEÑO METODOLÓGICO	72
VIII- CONCLUSIONES	73
XI- RECOMENDACIONES	75
XII- BIBLIOGRAFÍA	76



# *Introducción*



## *Introducción*

Los parches transdérmicos se empezaron a utilizar en los años 70 para tratar determinadas enfermedades. Su principal ventaja es que garantizan la máxima penetración de los activos hasta la dermis. Actúan por oclusión, impidiendo la evaporación de agua. De esta forma, permiten difundir mejor los principios activos que llegan directamente a la dermis.

La tecnología transdérmica tiene multitud de usos en el campo de la salud y la estética. Son perfectos para resolver problemas como la celulitis, fiebre, dolores musculares, menopausia, caída del cabello, etc. Incluso se pueden utilizar para otras aplicaciones como potenciar el bronceado. Además, los parches son muy fáciles de utilizar y sus beneficios son inmediatos y de efecto visible.

Los Sistemas Terapéuticos Transdérmicos (STT) propiamente dichos son sistemas de liberación sostenida; y por tanto, su objetivo es el de suministrar el medicamento a la velocidad necesaria para conseguir y mantener una concentración plasmática constante.

Entre las enfermedades que mas han afectado a la humanidad desde las edades antiguas han sido las reumatoides, estas enfermedades inflamatorias se ven con mayor frecuencia en los países en vías de desarrollo.

Para tratar estas enfermedades la industria farmacéutica ha avizorado un potencial para desarrollar la tecnología de los parches antirreumáticos.



A lo largo de 1999 se ha producido, a nivel mundial, un fortísimo incremento en la administración transdérmica de productos farmacéuticos. Este hecho se explica por tres razones:

- 1- La piel es el órgano de más fácil acceso del cuerpo humano.
- 2- La administración de activos a través de la piel elimina el metabolismo hepático y sus riesgos.
- 3- La administración de activos a través de la piel garantiza el mantenimiento de niveles terapéuticos.

Algunas de las peculiaridades de la administración transdérmica pueden ser particularmente ventajosas en las aplicaciones para las enfermedades reumáticas.

Además de proteger nuestro organismo, la piel asume funciones termorreguladores, inmunitarias y es la responsable de la síntesis de la Vitamina D.

A nivel farmacéutico lo más interesante de la piel es su papel en la regulación de pérdida de agua y en su oposición al acceso de sustancias químicas y/o agresivas a nuestro organismo.

Por lo tanto es posible llevar, a través de la epidermis, a los fármacos reumáticos: primero aportando composiciones lipófilas a las que se incorporan agentes vehiculantes o de penetración y segundo incluyendo activos hidrófilos según proporciones y técnicas preestablecidas (para llegar y penetrar la epidermis).



## *Antecedentes*

La tecnología del parche fue desarrollada tomando como referencia el concepto de los parches transdérmicos utilizados por la industria farmacéutica en medicina humana.

Los parches transdérmicos fueron introducidos por primera vez en la industria farmacéutica en los años de 1980 debido a la demanda de la población por disminuir los dolores reumáticos buscando una alternativa mas conveniente para su salud.

Los parches antirreumáticos fueron elaborados para disminuir los dolores ocasionados por dicha enfermedad, además se elaboraron para evitar algunas efectos o molestias que provocaban otras presentaciones farmacéuticas como por ejemplo las tabletas, soluciones inyectables entre otras.

Garantizando de esta manera la salud de los pacientes debido a que los parches no sufren los procesos de metabolismo hepático evitando de esta manera los riesgos de complicaciones en pacientes con insuficiencia hepática.

El uso de parches transdermicos en nuestro país es poco usual, por tanto no cuenta con un respaldo legal para su utilización en el alivio del dolor por tanto no se encuentra en protocolos y normas hospitalarias.

Los laboratorios nacionales en la actualidad no cuentan con equipos adecuados para la fabricación de dicha presentación farmacológica por lo que fue imposible encontrar información calificada de dichas fuentes.

La biblioteca de la universidad no tiene bibliografía relacionada con nuestra monografía.



## *Justificación*

Siendo los problemas reumáticos una de las enfermedades más comunes en los países en vías de desarrollo se han desarrollado los parches antirreumáticos para disminuir los dolores ocasionados por esta enfermedad especialmente para aquellas pacientes que presentan problema de absorción oral.

Así como los parches empleados en medicina liberan sus compuestos regulando el tiempo y la dosificación, la tecnología de los parches en este caso es un sistema revolucionario y único capaz de transportar, desde la epidermis, diferentes moléculas beneficiosas hasta las capas más profundas de la dermis, permitiendo que los ingredientes activos actúen desde adentro hacia fuera y manteniendo los efectos beneficiosos por más tiempo.

El incremento de la demanda de oxígeno y la consiguiente expansión de los capilares crean un efecto de absorción que facilita el transporte tanto del agua como de los ingredientes activos contenidos en la cara interior del parche los cuales son absorbidos inmediatamente hasta la capa más profunda.

El objetivo primordial de los parches transdérmicos es controlar el porcentaje de suministro de activo al torrente sanguíneo y en este objetivo, la piel tiene un papel fundamental en la cinética de los activos.

El presente trabajo investigativo será fuente de información que permitirá fortalecer futuros estudios de dicha presentación (parches transdermicos) ya que no hay suficiente información disponible.

Permite valorar la facilidad de aplicación y comodidad que tienen los parches transdermicos.



Esta monografía de parches transdermicos estará disponible como fuente de información en la biblioteca de la universidad para estudiantes y docentes interesados en el tema.

### *Planteamiento del problema*

Existe un porcentaje muy alto de pacientes que tienen problemas de absorción de fármacos por el sistema de primer paso y estos se presentan frecuentemente en pacientes adultos y geriátricos donde su sistema metabólico ha sido afectado.

¿Existe un sistema de difusión farmacológico de principio activo que pueda llegar al torrente sanguíneo sin pasar por el sistema de primer paso?



# OBJETIVOS



### *Objetivo General:*

Recopilar la información existente sobre los parches transdérmicos como alternativa de tratamiento medico para las afecciones reumáticas.

### *Objetivos Específicos:*

- ❖ Describir las características de los parches transdermicos antirreumáticos.
- ❖ Identificar los métodos de análisis que se deben de realizar a los parches antirreumáticos.
- ❖ Determinar el método mas adecuado para la elaboración de los parches antirreumáticos



# MARCO TEORICO



## *Marco Teórico*

### **Enfermedades reumáticas**

El reconocimiento del dolor en los seres humanos, así como las estrategias terapéuticas para el tratamiento de dicho dolor han constituido, especialmente durante la última década, una de las líneas de estudio más importantes en medicina. Podemos decir que el control del dolor en los seres humanos ha pasado de ser algo innecesario, e incluso contraindicado, a convertirse en una de las principales preocupaciones para los médicos.

Hasta hace muy pocos años el reconocimiento y tratamiento del dolor en medicina tenía muy poco interés. El dolor y sus mecanismos eran difíciles de entender y de cuantificar, por lo que históricamente resultaba más fácil ignorar su tratamiento.

También se creía que el empleo de opioides y antiinflamatorios no esteroide o (AINES) tenía unos efectos secundarios significativos. En realidad, estos efectos no deseados aparecían como consecuencia de un uso inadecuado del fármaco, creándose un círculo vicioso y un mayor rechazo a la utilización de analgésicos.

Actualmente se tiene un mejor conocimiento sobre la naturaleza del dolor y se ha tomado consciencia de las implicaciones que dicho dolor puede provocar.

Así, debería reconocerse como correcta actuación de los profesionales; el examen, la prevención y el tratamiento del dolor.



## FÁRMACOS PARA EL CONTROL DEL DOLOR

El objetivo de la analgesia es evitar el sufrimiento de las personas y mejorar el confort de este. De este modo, para poder conseguir una analgesia fiable debe recurrirse a un tratamiento. A parte de estas medidas, en los últimos años se están desarrollando y utilizando una serie de terapias no farmacológicas y de complemento al tratamiento farmacológico, como la acupuntura, la electroacupuntura, la estimulación eléctrica transcutánea o la terapia con láser, para el tratamiento del dolor crónico en las personas.

### **Analgesia farmacológica**

La analgesia farmacológica se subdivide en tres ámbitos principales: alivio del dolor preoperatorio, alivio del dolor intraoperatorio y el alivio del dolor postoperatorio, entre otros (reumatismo, menstrual,..).

El tratamiento farmacológico lo podemos realizar actuando en cualquiera de los cuatros puntos por donde discurre el estímulo doloroso hasta hacerse consciente, incluso se pueden utilizar diferentes fármacos para inhibir el proceso nociceptivo en diversos puntos; es la denominada analgesia polimodal.

Para ello los analgésicos deben poseer determinadas propiedades:

- alivio fiable y eficaz del dolor.
- efecto lo menos sedante posible.
- efecto depresor respiratorio mínimo.
- buena tolerancia (sin vómitos, diarreas...).
- posibilidad de administración parenteral en fases iniciales.



- posibilidad de administración oral en el mantenimiento (sin sabor, buena tolerancia gástrica).
- efecto a largo plazo (grandes intervalos de administración).

Los analgésicos utilizados pueden clasificarse en:

1. Fármacos no opioides:

A. Antiinflamatorios no esteroideos (AINES).

b. Anestésicos locales.

c.  $\alpha$ -2 Agonista.

d. Otros fármacos: ketamina, tramadol...

2. Opioides.

1. Fármacos no opioides

a. Antiinflamatorios no esteroideos

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) funcionan como analgésicos, antiinflamatorios y antipiréticos. Aunque químicamente son compuestos relacionados, sus estructuras varían ampliamente y su clasificación basada en la estructura química genera controversia. Bioquímicamente se pueden unificar a los Aines como fármacos inhibidores de la enzima ciclooxigenasa (COX).

Son fármacos muy empleados en medicina humana. Su uso en medicina ha incrementado notablemente durante la última década debido, principalmente, a dos razones; el aumento en la demanda de un mejor cuidado del dolor crónico y agudo, y segundo porque ha mejorado la eficacia y seguridad de los AINES.

Los AINES se caracterizan por poseer distintas propiedades farmacológicas:

Efecto antipirético. El mecanismo antipirético de los AINES está relacionado a la inhibición en la producción de prostaglandinas en el hipotálamo.



Efecto analgésico. Los AINES son efectivos contra el dolor asociado a procesos inflamatorios o lesión tisular, al disminuir la producción de prostaglandinas.

Efecto antiinflamatorio. El efecto antiinflamatorio de los AINES es debido a su acción inhibitoria sobre la COX-2.

Los principales efectos adversos de los AINES recaen sobre el sistema gastrointestinal, al disminuir la citoprotección de la mucosa gástrica por inhibición de la síntesis de prostaglandinas (PG); hepático (idiosincrásico); renal, sobretodo en casos de hipovolemia o hipotensión la inhibición de las PG producirá un descenso en la perfusión renal, hemostasia primaria por reducción de la agregación plaquetaria.

Debido a estos efectos adversos, los AINES deben usarse en pacientes bien hidratados, normotensos y normo-volémicos. No es recomendable administrar conjuntamente corticosteroides.

Teniendo en cuenta las características farmacológicas de los AINES, estos pueden emplearse para:

1. Tratamiento del dolor post-operatorio de tejidos blandos y de traumatología.
2. Combinarlos con opioides y conseguir una analgesia balanceada.
3. Tratamiento del dolor crónico.

Los AINES más utilizados en medicina son el ácido tolfenámico, el carprofeno, el ketoprofeno y el meloxicam.

#### b. Anestésicos locales

Los anestésicos locales o regionales ejercen su acción en la recepción de un estímulo doloroso o en la transmisión nerviosa de este, impidiendo que llegue al Sistema Nervioso Central (SNC). Como resultado del bloqueo del sistema nervioso autónomo (SNA) se produce analgesia y parálisis muscular.



Los anestésicos locales inhiben la formación y propagación del impulso nervioso, al bloquear los canales de sodio de la membrana del nervio. Se unen a estos induciéndoles cambios en su conformación e impidiendo su apertura.

Todo ello provoca una disminución en la despolarización de la membrana, evitando la formación del potencial de acción.

Los factores más influyentes en la actividad de los anestésicos locales pueden clasificarse en dos grandes grupos, en el primero están las propiedades fisicoquímicas y estructurales de los anestésicos, y en el segundo los factores del paciente y de otros fármacos utilizados conjuntamente con los anestésicos locales.

Las ventajas de los anestésicos locales son las siguientes:

1. Junto a la anestesia general permiten disminuir la dosis de anestésicos generales.
2. Permiten realizar pequeñas intervenciones únicamente con sedación en pacientes tranquilos.
3. Durante el postoperatorio permiten una analgesia importante y segura.
4. Son baratos y se necesita poco material (agujas y jeringas).
5. Las técnicas son generalmente fáciles de realizar.
6. Pueden emplearse en casi todo tipo de pacientes.

La única precaución a tener en cuenta es la de adecuar las dosis al peso del paciente para evitar los principales signos de toxicidad sobre el SNC, cardiovasculares y alérgicas. Los anestésicos locales más utilizados son la lidocaina, bupivacaína y mepivacaína.



## VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

### Generalidades

La elección de la vía de administración y las técnicas de administración pueden ser un factor importante para conseguir una analgesia efectiva con la menor aparición de efectos secundarios o tóxicos. En la elección de la vía y técnica de administración debe tenerse en cuenta las características farmacocinéticas del analgésico y las características del paciente (raza, edad, estado nutricional...). También debe considerarse la buena tolerancia y comodidad suficiente para evitar el estrés a las personas.

Las vías y técnicas analgésicas más utilizadas en medicina son las siguientes:

#### a. Oral

Principal vía de administración para tratamientos de duración prolongada o en algunos tipos de dolor agudo. Pueden administrarse analgésicos oralmente junto a una administración con inyectables para conseguir un efecto aditivo o de sinergia.

En la administración oral debe tenerse en cuenta el metabolismo de primer paso realizado por el hígado, ya que afectará en la biodisponibilidad y en la eficacia clínica de muchos analgésicos, especialmente en opioides. También afecta la dieta, la formulación de fármaco y la presencia de enfermedades gastrointestinales, pues pueden alterar la absorción de los fármacos vía oral.

Finalmente, un factor muy importante es la dosis y pauta correcta del analgésico.

#### b. Sublingual, bucal y transmucosa



Son administraciones donde la biodisponibilidad del fármaco no va a depender del metabolismo hepático de primer paso, sino de las características farmacológicas.

#### c. Intranasal

Pocos fármacos han sido estudiados por esta vía. La absorción es rápida, produciendo efecto farmacológico rápidamente sin sufrir metabolismo hepático de primer paso

#### d. Parenteral

Esta vía incluye la administración intravenosa, intramuscular y subcutánea. La vía intravenosa es la de mayor rapidez y donde mejor se puede predecir los efectos de un fármaco. Es la vía donde se consigue mayores concentraciones plasmáticas. Los fármacos pueden administrarse en forma de bolos o en infusión continua.

Las vías intramuscular y subcutánea (SC) son más fáciles de administrar e inducen un efecto farmacológico relativamente rápido (de 5-20 min.), aunque la vía IM suele ser más dolorosa al administrar volúmenes grandes. Por estas vías los analgésicos suelen administrarse con menor frecuencia, las concentraciones plasmáticas suelen ser menores y la aparición de efectos secundarios o signos de toxicidad son menores comparada con la vía IV.

#### e. Transdérmica

Administración de fármacos mediante parches o formulaciones específicas que permiten el paso del fármaco a circulación sanguínea evitando el metabolismo hepático de primer paso.

La absorción del producto es más lenta respecto al resto de vías; por tanto puede hacer más difícil la dosificación y la predicción de los efectos del fármaco.



Como la presente tesis va a utilizar esta vía de administración, sus características son ampliamente desarrolladas mas adelante.

f. Local y/o regional

Existen una gran cantidad de técnicas y vías de administración para conseguir una analgesia local o regional.

De todas ellas podemos destacar:

1. Tópica. Aplicación de un anestésico local o analgésico en una región de la piel o mucosas (conjuntiva, oral, nasal...) para disminuir la transmisión de estímulos (dolorosos o no) en una zona concreta.
2. Infiltración. Aplicación de pequeños volúmenes de anestésico local a través de diversas inyecciones subcutáneas para evitar la transmisión y estimulación de las terminaciones nerviosas locales.
4. Intraarticular. Aplicación de un anestésico local o analgésico en la cavidad intraarticular para desensibilizarla o para obtener analgesia de la articulación.
5. Anestesia intravenosa local o regional.

Administración intravenosa

La vía intravenosa es la vía de administración parenteral más importante. Permite al fármaco evitar los factores que intervienen en la absorción y consigue la concentración deseada del fármaco en sangre.

Los vasos sanguíneos poseen una capa delgada de células endoteliales aplanadas que constituyen una membrana lipídica, de tal forma que el movimiento del agua y sustancias hidrosolubles a través de los capilares permite una rápida difusión entre los fluidos plasmáticos e intersticiales, siguiendo una cinética de primer orden y asegurando una buena biodisponibilidad (del 100%).

Estas características permiten a la vía intravenosa utilizarla como punto de referencia en los estudios farmacocinéticas, pues es la única que consigue



caracterizar con precisión la disposición de los fármacos y el cálculo de sus constantes cinéticas.

Actualmente la administración intravenosa se utiliza por los siguientes motivos:

- cuando el fármaco administrado no se absorbe por vía oral o lo hace muy mal.
- cuando se quiere obtener una respuesta farmacológica rápida.
- cuando el estado del paciente impide o dificulta la administración por vía oral.
- cuando se pretende administrar dosis precisas.
- cuando se precisa administrar grandes volúmenes de fluidos, para restablecer la homeostasis, para rehidratar y reponer electrolitos o como nutrición parenteral.

La administración intravenosa puede realizarse mediante un bolo en un espacio de tiempo corto o a través de una perfusión continua.

Esta última pretende obtener un efecto farmacológico durante un periodo de tiempo prolongado, utilizándose en fármacos con una semivida biológica corta (evita tratamientos con intervalos de dosificación muy cortos) o en los que poseen un margen terapéutico estrecho.

Esta vía proporciona la máxima rapidez de efectos si hay una buena perfusión sanguínea, aunque estos duran menos tiempo respecto a las otras vías como consecuencia del rápido descenso de los niveles plasmáticos (exceptuando la administración continua).



Los principales inconvenientes de esta vía son:

- es la forma de administración menos económica, ya que necesita material especial como jeringas, agujas...
- para la perfusión continua es necesario la canalización de una vena a través de un catéter. Será necesario evaluar la aparición de signos de extravasación, trombo-flebitis o inflamación secundarios a la presencia del catéter.
- precisa de personal especializado.
- cuando se produce una extra-vasación pueden aparecer infecciones, flebitis, trombosis o necrosis de los tejidos, especialmente en la administración de fármacos o soluciones irritantes (hipertónicas, alcalinas o ácidas) y/o de determinados fármacos como los antineoplásicos.
- es la vía de administración donde se consigue mayores concentraciones plasmáticas y por tanto pueden aparecer con mayor facilidad los efectos secundarios, de toxicidad o de reacción anafiláctica.

### VIA TRANSDÉRMICA

La piel es uno de los órganos más grandes del cuerpo. Numerosas y muy variadas funciones van a depender de la conservación de su integridad morfológica. Sufre constantes agresiones físicas y químicas al estar en contacto directo con el medio externo, pudiendo padecer alteraciones funcionales con efectos sobre el organismo.

Su principal función es actuar como barrera entre el medio externo e interno, impidiendo la pérdida de agua, electrolitos y macromoléculas, además de proteger al organismo contra la invasión de agentes físicos, químicos y microbianos.

Otras funciones importantes de la piel son: reservorio de electrolitos, agua, grasa, hidratos de carbono y proteínas. Participa en la activación y metabolismo de la vitamina D; termorregulación, a través de los pelos, el flujo sanguíneo y las glándulas; inmunorregulación, gracias a los queratinocitos,



células de Langerhans y los linfocitos; permite el movimiento y los cambios de forma del cuerpo; y secreción de sustancias, a través de las glándulas

La piel puede utilizarse como una vía de administración de fármacos, tanto para tratamientos locales como sistémicos.

Inicialmente, el objetivo de la aplicación de un fármaco sobre la piel tenía la intención de tratar alteraciones cutáneas, pues se consideraba la piel como una barrera impermeable entre el organismo y el medio externo.

Estudios más recientes han puesto de manifiesto que la piel puede utilizarse como una vía de administración de fármacos para tratamientos sistémicos a través de los sistemas de administración transdérmica, debido a su facilidad de administración y por ser poco invasiva.

Para la administración de fármacos por vía transdérmica deben tenerse en cuenta los siguientes aspectos:

- a. Estructura de la piel y sus anejos.
  - b. Factores que afectan la absorción cutánea.
  - c. Métodos o sistemas desarrollados.
- a. Estructura de la piel y sus anejos.

### Características generales

La piel es un órgano complejo formado por una serie de capas con unas funciones y componentes diferentes pero interrelacionados. Estos componentes pueden clasificarse en:

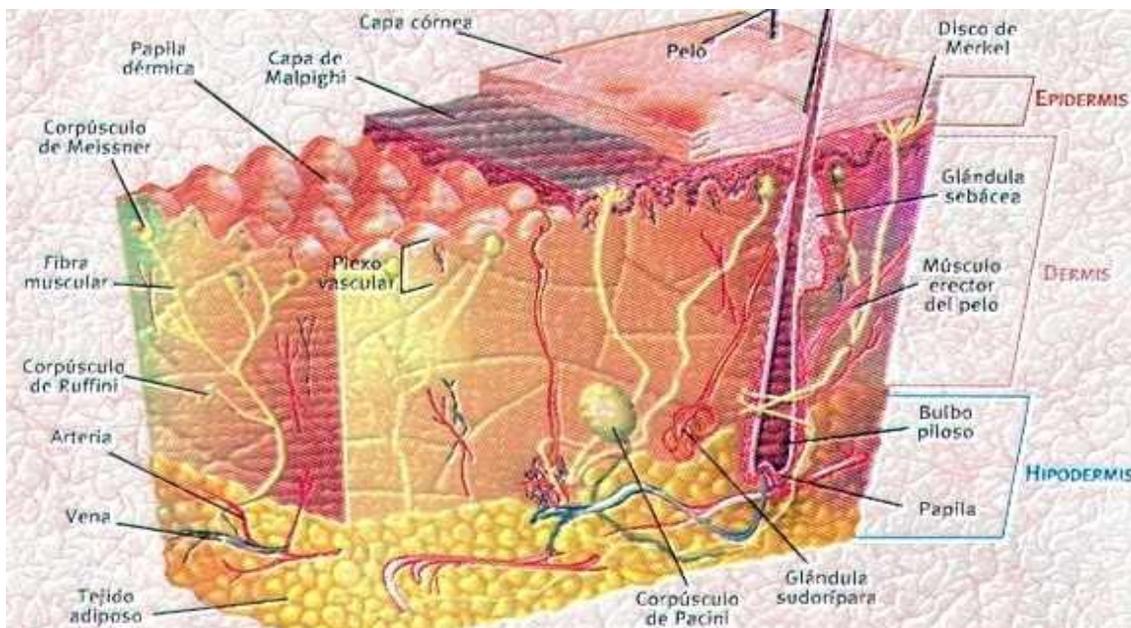
- tres capas diferenciadas histológicamente (epidermis, dermis y subcutáneo).
- los anejos cutáneos.
- la vascularización e inervación. La profundidad de la piel desciende de dorsal a ventral en el tronco y de proximal a distal en las extremidades. Las



zonas de la piel de la frente, dorso del cuello, zona dorsal del tórax, zona lumbar son las de mayor grosor. Por el contrario, la axila, zona perianal e inguinal son las de menor grosor.

### Descripción histológica

La piel se compone de las siguientes capas:



#### Epidermis

Es la capa más externa. Está compuesta por queratinocitos (85%), melanocitos (5%), células de Langerhans (3-8%) y células de Merkel.

El grosor de la epidermis es mayor en las áreas con menor densidad de pelos y es más delgada en las áreas con más pelo.



Funcionalmente se divide (desde el interior al exterior) en stratum basale, stratum spinosum, stratum granulosum, stratum lucidum y stratum corneum. El stratum basale y el stratum spinosum son las capas con mayor actividad metabólica, compuestas mayoritariamente por queratinocitos.

Estos están en constante división, para reemplazar las pérdidas de células de las capas superiores. La queratina es sintetizada en el stratum spinosum y granulosum.

En estas capas se empieza a producir un cambio en los lípidos, pasando de lípidos polares (fosfolípidos) a neutros (ceramidas, colesterol y ácidos grasos).

El stratum corneum, formado por numerosas capas de corneocitos suspendidos en una matriz lipídica, es la principal barrera física de la piel. Las capas más externas están en una muda continua (por la fricción con el ambiente externo) y son reemplazadas por la migración de las capas inferiores.

En el hombre, aproximadamente, a las 4 semanas este ciclo se ha completado

## Dermis

Situada bajo la epidermis, está constituida por tejido conectivo formado por fibras proteicas insolubles (colágeno y elastina) alojadas en una sustancia amorfa formada por polímeros insolubles (proteoglicanos y hialuronanos). Se describen dos zonas, el área papilar (zona más superficial) y el área reticular. Las principales células que se pueden encontrar son los fibroblastos, mastocitos y células fagocíticas (macrófagos e histiocitos).

En el interior de la dermis se encuentran los vasos sanguíneos y linfáticos, las terminaciones nerviosas, las diferentes glándulas, el músculo piloerector y los folículos pilosos. Hipodermis (subcutáneo)

Es la capa más profunda y, habitualmente, más gruesa de la piel. El 90% de su peso es por los triglicéridos. Las funciones de esta capa son de reserva



energética, control de la termorregulación, y dar soporte y mantener los contornos de la piel. El grosor de la hipodermis varia en las diferentes zonas del cuerpo, incluso hay zonas donde no hay subcutáneo (labios, párpados, ano...).

## Anejos

Formando parte de la piel nos podemos encontrar las siguientes estructuras:

**Folículos pilosos:** situados en la zona baja de la dermis y en la hipodermis, se distribuyen a lo largo del cuerpo. Dependiendo de la especie los pelos pueden estar dispuestos individualmente o en grupos.

El pelo tiene tres fases en su ciclo de crecimiento: anagen, fase de crecimiento; catagen, fase de transición; y telogen, periodo de inactividad.

**Glándulas sebáceas:** asociadas al folículo piloso, desembocan en el infundíbulo de este. La emulsión producida por estas glándulas está formada por triglicéridos y ésteres de cera, y sirven para envolver la piel e hidratarla, además de actuar como una barrera física y química.

**Glándulas sudoríparas:** situada bajo las glándulas sebáceas liberan sustancias antimicrobianas y feromonas. En el hombre las glándulas segregan gran cantidad de sudor para controlar la termorregulación.

**Músculo piloerector:** situado en todas las zonas donde hay pelo, se inserta en el folículo piloso y la dermis superficial. Ayuda a la termorregulación.

Vascularización e inervación



La vascularización de la piel es un sistema complejo, dinámico e importante para el metabolismo de la piel, para el control de la temperatura y para las defensas del hombre.

El sistema vascular de la piel se divide en 3 capas intercomunicadas:

- a) Plexo profundo o subdérmico: es el plexo más grande. Sus vasos se extienden en el tejido subcutáneo y las capas profundas de la dermis. Irriga las porciones más bajas del folículo piloso, de las glándulas sudoríparas y del músculo piloerector. De él salen vasos ascendentes para formar el plexo medio.
- b) Plexo medio o cutáneo: posee ramas que ascienden y descienden por la dermis. Irriga las glándulas, el folículo piloso y el músculo piloerector. Dependiendo de la distribución de los folículos pilosos este plexo variará en su forma y posición. De él salen vasos ascendentes para formar el plexo superficial.
- c) Plexo superficial o subpapilar: situado bajo la epidermis.

Estas regulan la circulación de las zonas de la piel y están asociadas a la termorregulación.

Los vasos linfáticos se encuentran por la dermis superficial y rodeando los anejos. Su principal función es llevar los nutrientes a las diferentes capas de la piel, transportar el material que ha penetrado en la epidermis y la dermis, y formar parte del sistema inmunitario.

En general, la inervación está asociada a los vasos sanguíneos, a diversos órganos cutáneos (corpúsculo de Pacini, corpúsculo de Meissner...), a las glándulas, a los folículos pilosos y a los músculos piloerectores. La inervación de la piel sirve para la función sensitiva, mediante los mecanorreceptores, los termorreceptores y los nociceptores; para realizar un control en el tono vasomotor y para regular la excreción de las glándulas.

#### b. Mecanismos de absorción



En la absorción transdérmica de un fármaco se van a producir una serie de pasos necesarios capaces de condicionar la biodisponibilidad de este. Estos son:

- a) Liberación, disolución y difusión del fármaco en el vehículo.
- b) Difusión desde la formulación hasta las capas más superficiales de la piel.
- c) Partición en las capas externas de stratum corneum.
- d) Difusión por el stratum corneum.
- e) Partición del fármaco desde el stratum corneum (medio lipídico) hacia la epidermis (medio acuoso).
- f) Difusión de la epidermis a la dermis.
- g) Entrada a la circulación sistémica, a través de los capilares de la dermis.

Teóricamente pueden considerarse dos vías fundamentales para explicar el paso de fármacos a través de la piel:

- Transepidérmica, a través del stratum corneum, ya sea por vía intercelular como intracelular.
- Transpendicular, a través de la vía transfolicular o transudorípada.

La principal vía de acceso de los fármacos por la piel es la transepidérmica debido a las grandes diferencias entre la superficie de la epidermis y la superficie de los folículos pilosos y las glándulas. Además, la superficie que representa la vía transepidérmica es de 100 a 1000 veces mayor a la de la vía transfolicular y transudorípada.

Debido a estas características la vía transpendicular normalmente ha poseído una menor importancia en la absorción de fármacos a través de sistemas de administración transdérmica, especialmente en la especie humana.

Estudios recientes empiezan a estar en desacuerdo con este supuesto. Tanto los anejos cutáneos como sus secreciones influyen de forma significativa en la absorción transdérmica de fármacos.



La absorción transepidermal está controlada por el stratum corneum (en la epidermis), principal barrera en la absorción de un fármaco. Esta función se debe a su grosor, a la queratinización de las células y a la emulsión de lípidos neutros (el aumento de esteroides, ácidos grasos y ceramidas hacen más estable, cerosa e impermeable a la piel).

Los lípidos intercelulares deben ser un factor importante en la absorción transcutánea junto al grosor y número de capas celulares que forman el stratum corneum.

Las moléculas polares y las no polares se difunden a través del stratum corneum por diferentes mecanismos. Las moléculas polares, mediante “puentes de agua” situados en zonas hidratadas del stratum corneum, consiguen atravesar la epidermis. Las moléculas no polares lo alcanzan a través de la matriz lipídica del stratum corneum.

Se ha estimado una resistencia a la absorción de sustancias hidrofílicas por parte del stratum corneum de 1000. Fármacos muy lipófilos son absorbidos fácilmente por la epidermis.

Sin embargo, la dermis (capa muy acuosa) va a servir de barrera para estas sustancias, limitando su absorción sistémica y permitiendo que el stratum corneum sirva como reservorio.

c. Factores que afectan la absorción cutánea



En la administración de fármacos por vía transdérmica existe una serie de elementos a tener en cuenta que van a afectar en la biodisponibilidad de éste. Principalmente son:

- factores fisiológicos de las personas.
- factores físico-químicos.
- propiedades físico-químicas del fármaco.

#### c.1. Factores fisiológicos

##### Estado de la piel

Hay poca información sobre la relación entre alteraciones en la piel y la absorción transdérmica de fármacos, aunque es razonable asumir que una pérdida progresiva del stratum corneum disminuirá las funciones de la piel. Cualquier lesión en la piel, por un agente externo o por una enfermedad cutánea, podrá incrementar su permeabilidad.

La absorción puede ser afectada por diferentes factores. Entre ellos se incluye la profundidad de la piel, la densidad de folículos pilosos junto a la absorción a través de los apéndices cutáneos, y la composición lipídica de la piel

Estudios realizados han mostrado esta variación. En el hombre se pueden clasificar, de mayor a menor absorción cutánea, las siguientes regiones corporales: escroto, frente, axila, espalda/abdomen, palma de la mano y planta de los pies.

Las diferencias de absorción entre regiones corporales pueden ser debidas a diferencias en el flujo sanguíneo y al grosor de la piel. Está demostrado que el incremento en el flujo sanguíneo produce un aumento en la difusión de moléculas hacia el torrente sanguíneo.



Esto hace aumentar el gradiente de concentración entre la piel y los tejidos, incrementando la absorción. En el hombre el flujo sanguíneo en la piel es, aproximadamente, de 5 m L/min por 100.

## Metabolismo

Diversos estudios han mostrado vías de metabolización en la piel. La piel posee un efecto de primer paso en la metabolización de fármacos absorbidos transdérmicamente antes de llegar a la circulación sistémica.

Esta metabolización no solo ocurre en las células de la epidermis; también se produce en las células de los anejos cutáneos.

El metabolismo va a disminuir la biodisponibilidad de los fármacos aplicados transdérmicamente, por ejemplo la biodisponibilidad de la nitroglicerina aplicada por vía tópica es del 56,6 % cuando se compara con la administración intravenosa.

## .2. Factores físico-químicos

### Hidratación

La hidratación del stratum corneum es un factor importante e influyente en la absorción transdérmica, y a que incrementa la permeabilidad de la piel a todas las sustancias, tanto las polares como las no polares. Chang et al. (1993) observaron un gran incremento en la absorción cutánea del paratión cuando la humedad relativa era superior al 80%.

Diversos mecanismos son responsables del incremento de la absorción transdérmica, entre ellos se encuentran, el aumento del tamaño de los poros, alteraciones físicas del tejido hidratado y cambios en el coeficiente de difusión de los fármacos.



Las pieles deshidratadas facilitan la absorción cutánea por la pérdida y/o lesión de las diferentes capas que la forman.

### Temperatura

Aumentos de temperatura facilitan la absorción, por los efectos directos del incremento de temperatura, y por el aumento del flujo sanguíneo secundario a la vasodilatación de la circulación en la piel.

### 3. Propiedades físico-químicas del fármaco

Las propiedades fisicoquímicas del fármaco pueden tener un impacto significativo en la liberación y absorción de este a través de la piel. La difusión de un fármaco en la piel va a depender de su peso y tamaño molecular, de las interacciones moleculares con los componentes de la piel, de su solubilidad, del grado de ionización ( $pK_a$ ) y de su coeficiente de partición.

La difusión de moléculas a través del stratum corneum está relacionada inversamente con su peso molecular. Compuestos con un elevado peso molecular, superior a 500 mmol, tienen una baja capacidad de difusión a través de la piel.

El grado de ionización y el gradiente de pH del medio también tienen un rol importante en la permeabilidad, solubilidad y difusión de fármacos en la piel. La difusión de las moléculas a través de membranas liposolubles incrementa cuando se encuentran no ionizadas.

Este grado de ionización viene determinado por el  $pK_a$  del fármaco y por el pH del medio.

Así bases débiles, como los opioides, estarán más ionizados a medida que el pH disminuye y se encontrarán menos ionizados a pH superiores, permitiendo una mayor o menor difusión.

Este factor no solo debe tenerse en cuenta con la piel, también afectará a la difusión y solubilidad a través del vehículo portador del fármaco.



El coeficiente de partición es un valor que permite relacionar la afinidad de una molécula por un medio hidrófilo o hidrófobo, afectando el paso de los fármacos a través de las membranas fisiológicas.

Los Fármacos lipófilos poseen un mayor coeficiente y una mayor capacidad para atravesar membranas fisiológicas.

En las moléculas ionizadas, el coeficiente de partición de un fármaco entre una fase acuosa respecto a otra orgánica dependerá del pH del medio acuoso, así la forma no ionizada pasará por la membrana fisiológica.

El logaritmo del coeficiente de partición en octanol/agua óptimo debe situarse entre 1 y 3. En un principio, fármacos con un coeficiente de partición inferior a 0,1 no son buenos candidatos para ser administrados vía transdérmica porque van a tener dificultades para atravesar la epidermis.

Fármacos con un coeficiente muy elevado, tienen tendencia a almacenarse en el stratum corneum, pues la dermis (más acuosa) va a dificultar su difusión.

Otra característica influyente en la absorción es el punto de fusión de las moléculas. Fármacos con un elevado punto de fusión se encuentran en forma cristalizada y tienen una menor absorción transdérmica.

Finalmente, en el paso de sustancias a través de membranas debe aplicarse la ley de Fick. El número de partículas transferibles desde una región con una alta concentración a una con una menor concentración es proporcional al gradiente de concentración. Así, la cantidad de fármaco absorbido en un área durante un intervalo de tiempo determinado incrementará cuando aumenta la concentración del fármaco.

Teniendo en cuenta estos factores, un fármaco debe poseer las siguientes propiedades para ser administrado transdérmicamente::

- elevada permeabilidad a través de la epidermis y dermis.
- un adecuado coeficiente de solubilidad octanol/agua.
- bajo peso molecular, inferior a 500 Dalton.



- bajo punto de fusión.
- elevada potencia y alta afinidad por sus receptores, para asegurar la mayor eficacia de la porción de fármaco capaz de llegar a los receptores.
- prolongada duración en su acción.
- el fármaco y sus excipientes no sean irritantes para la piel, sobretodo en tratamientos crónicos.

### **Sistemas desarrollados para la absorción transdérmica:**

#### **Parches**

Hasta hace poco, la piel sólo era considerada una zona de aplicación de fármacos de acción local. La aparición de intoxicaciones por sustancias de administración tópica puso de manifiesto el interés de utilizar fármacos que, atravesando la piel, produzcan una acción sistémica (vía percutánea).

Así, cada vez son más los fármacos administrados tópicamente mediante distintos dispositivos (oclusión, sistemas transdérmicos) capaces de proporcionar niveles sistémicos suficientemente altos como para lograr efectos analgésicos, antihipertensivos, antianginosos o de sustitución hormonal.



Los sistemas de administración transdérmica están constituidos por una estructura multilaminar polimérica donde el fármaco, contenido en un reservorio o bien dispersado en un material polimérico, se libera del mismo a una velocidad controlada o durante un período de tiempo establecido.

En todos los sistemas la capa distal es una lámina de cobertura y protección, sobre la cual se disponen uno o más estratos con la formulación del fármaco.

La capa proximal está constituida por una película de adhesivo en contacto continuo con la piel, la cual no debe obstaculizar la liberación de los componentes activos.

En función del mecanismo de liberación del fármaco, los diferentes diseños de los parches transdérmicos se pueden resumir en dos presentaciones:

d.1. El fármaco está en un reservorio.

El fármaco se encuentra dentro de un reservorio, envuelto externamente por una capa impermeable e internamente por una membrana y una capa adhesiva.

En este caso, la membrana controla la velocidad global de liberación del fármaco siguiendo una cinética de orden cero.

Su principal inconveniente es cuando se produce una rotura del reservorio y/o un daño en la membrana que regula la difusión, puede producir alteraciones en la velocidad de difusión del fármaco con posibles cuadros de toxicidad por sobredosis. Este diseño lo encontramos en los parches de fentanilo.

El fármaco está añadido dentro de la capa adhesiva o está en una matriz laminada. Diseño donde el fármaco está incorporado dentro de una matriz en el parche.

Esta matriz puede hallarse en la capa adhesiva recubierta por otra capa adhesiva (sin fármaco) y por una capa impermeable. Con este sistema se consigue mantener una liberación continua del fármaco a través de la piel hacia la circulación sistémica. También es más difícil la aparición de cuadros



tóxicos por una difusión errática del fármaco hacia la piel si se producen roturas y/o lesiones en la matriz.

Este sistema no sigue una verdadera cinética de orden cero porque el fármaco más cercano a la piel es liberado rápidamente, mientras el fármaco situado en capas más profundas debe “acercarse” a esta para poder ser liberado. A pesar de ello, el diseño actual de los parches permite una liberación lenta del fármaco más cercano a la piel permitiendo obtener una cinética de orden cero.

Las principales características de los parches respecto al resto de métodos de dosificación transdérmica son:

1. Es un sistema oclusivo que hidrata el *stratum corneum* facilitando la absorción.
2. La mayoría de sistemas de administración transdérmica poseen uno o varios promotores de la permeabilidad para facilitar el paso del fármaco a través de la piel. Estos deben ser compatibles con el sistema polimérico y no deben interferir en la liberación del fármaco.
3. La proporción de fármaco liberado está directamente relacionado al área de superficie del parche. Se puede aumentar el área para conseguir mayores concentraciones plasmáticas.

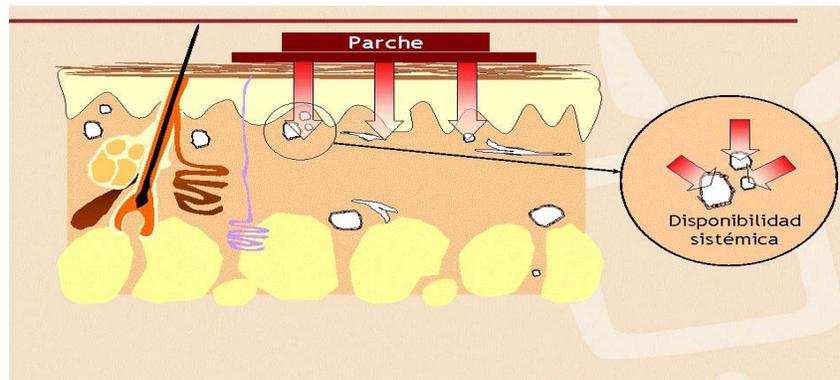
Los parches transdérmicos ofrecen una serie de ventajas a tener en cuenta:

1. Evitan el entorno químico agresivo del medio gástrico (pH).
2. No presentan las contraindicaciones fisiológicas de la vía oral (vaciado gástrico, motilidad intestinal, interacción fármaco-alimento).
3. Evitan el efecto de primer paso que puedan sufrir los fármacos administrados por otras vías.
4. Permiten el uso de fármacos con margen terapéutico estrecho.



5. Permiten mantener las pautas de dosificación para conseguir niveles plasmáticos terapéuticos, evitando la aparición de picos plasmáticos presentes en otras vías de administración (intravenosa, sub-cutánea...).
6. Minimizan los efectos secundarios relacionados con los niveles plasmáticos máximos.
7. Puede interrumpirse su administración de inmediato.
8. Aumentan el grado de cumplimiento de la pauta de dosificación por parte del paciente.
9. Es una vía de administración no agresiva ni invasiva. No obstante, la administración transdérmica de fármacos presenta inconvenientes a valorar, sobretodo cuando se pretende que sea una alternativa. Los principales inconvenientes pueden resumirse en:
  1. No pueden utilizarse fármacos que requieran dosis elevadas.
  2. Puede que no se adhiera a todos los tipos de piel y debe evitarse la pérdida de las propiedades de la capa adhesivas en presencia del fármaco o del promotor.
  3. Puede utilizarse solamente con un número limitado de fármacos, principalmente liposolubles.
  4. Los fármacos pueden sufrir metabolismo cutáneo.

Taza de absorción alcanza niveles sanguíneos.



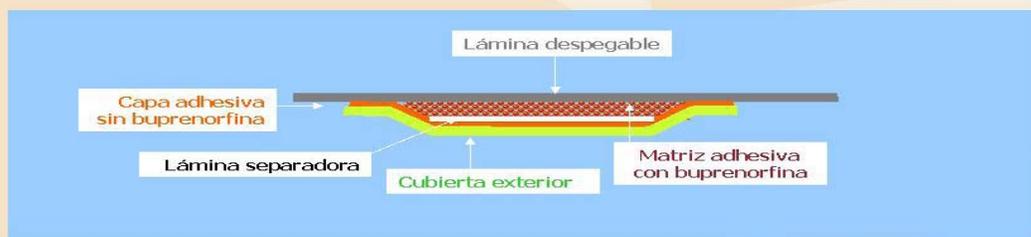
5. El fármaco y/o la formulación pueden ocasionar irritación o sensibilización de la piel.

Finalmente un factor a tener en cuenta en medicina es el diseño de los parches, ideados para medicina humana.

Por tanto características del parche como la liberación, disolución y difusión del fármaco a través del vehículo, la dosis de fármaco liberado, y la presencia de promotores de la permeabilidad han sido ajustadas a la piel humana.

**Fig.1 Sistema Matricial**

- Principio activo incorporado de forma homogénea en la matriz. Tasa de liberación constante.



La administración tópica de fármacos de acción sistémica es una práctica relativamente reciente. Al constituir la piel la barrera protectora del



organismo, sólo se utilizaba para formas farmacéuticas dermatológicas de acción local.

Posteriormente, debido a las intoxicaciones producidas por la absorción cutánea de sustancias de uso cotidiano, se ha puesto en evidencia su permeabilidad y la posibilidad de ser atravesada por determinados agentes.

La administración de fármacos a través de la piel con la finalidad de obtener un efecto sistémico, ha conducido al desarrollo de unas formas farmacéuticas conocidas con la denominación de sistemas transdérmicos o TTS (“Transdermal Therapeutic Systems”).

Estos modernos sistemas permiten el control posológico y la liberación constante, sostenida y controlada del fármaco, definiéndose como un sistema destinado a su aplicación sobre una zona determinada de la piel, que sirve de soporte o vehículo para uno o varios principios activos destinados a ejercer un efecto general después de su liberación y paso a través de la piel.

En los últimos años han despertado extraordinario interés, se utilizan como portadores de fármacos empleados en tratamientos de larga duración y actualmente se está estudiando la incorporación a los mismos de numerosos agentes terapéuticos.

Sin embargo la administración transdérmica de fármacos presenta inconvenientes a valorar, sobre todo cuando se pretende que sea una alternativa de solución a las otras vías de administración:

- Puede utilizarse solamente con un número limitado de fármacos principalmente liposolubles.
- Los fármacos pueden sufrir metabolismo cutáneo.
- Aparición de reacciones alérgicas en la zona de administración.
- No pueden utilizarse fármacos que requieran dosis elevada.



Los sistemas transdérmicos han dado lugar a la forma farmacéutica denominada parche transdérmico que, oportunamente perfeccionada, se aproxima bastante al sistema terapéutico ideal:

Liberación constante del principio activo controlada por el sistema, así como regulación simple de la duración del tratamiento por mera adherencia y retirada de la piel.

A la aplicación generalizada de esta nueva forma farmacéutica, se opone el hecho de que son pocos, en proporción, los principios activos que penetran en la piel con suficiente facilidad y rapidez, si bien se están estudiando gran número de excipientes que desarrollan una acción transportadora a través de la piel o favorecedora de la capacidad penetrante del fármaco.

En efecto, debido al hecho de que muchos principios activos no se pueden absorber a través de la piel a una velocidad lo suficientemente elevada como para alcanzar concentraciones terapéuticas, se han estudiado una serie de sistemas para disminuir la resistencia a la penetración que ofrece el estrato córneo de la piel, como son el empleo de profármacos, el empleo de promotores de la absorción y el empleo de la iontoforesis.

Los parches transdérmicos no son otra cosa que emplastes constituidos por varias capas o varios estratos unidos.

De la parte externa a la parte interna que contacta con la piel, se pueden distinguir:

- Una lámina de recubrimiento impermeable (politene, poliuretano, PVC, etc).
- Un reservorio de principio activo o módulo de liberación.
- Una membrana polimera para control de liberación del principio activo.



- Una lámina plástica de contacto que debe retirarse antes de la aplicación.
- La diferencia principal entre los distintos parches transdérmicos, radica en el tipo de reservorio y el control de la liberación del fármaco.

## **Parches transdermicos**

### **(Un auténtico avance tecnológico)**

La tecnología del parche fue desarrollada tomando como referencia el concepto de los parches transdérmicos utilizados por la industria farmacéutica en medicina humana (estrógenos para tratar la menopausia; nitroglicerina para la angina de pecho o nicotina para ayudar a quitar el hábito de fumar, analgésicos para tratar el dolor).

Los parches son una opción efectiva para el tratamiento de esta enfermedad. Liberan el medicamento con el mismo efecto que los comprimidos, pero sin las molestias gástricas de estos.

Los componentes básicos de un parche consisten en:

- a) cubierta protectora exterior impermeable.
- b) un depósito con el principio activo y los excipientes que, aparte de los tradicionales, son sustancias optimizadoras de la absorción, como por ejemplo, disolventes especiales, tensioactivos y otros.
- c) un sistema controlador de la liberación que a veces es una membrana o barrera de difusión, y en otros casos, una matriz. En cualquier caso, está constituido por material polimérico y actúa de acuerdo a un programa terapéutico predeterminado.
- d) superficie o capa adhesiva para la fijación del dispositivo a la piel, y
- e) película protectora del sistema, a retirar en el momento de su aplicación al paciente.

