



**Discurso de ingreso en la
Real Academia de Medicina
de la Comunidad Valenciana
como Académica Correspondiente
Alicia López Castellano**



CEU

*Universidad
Cardenal Herrera*

Real Academia de Medicina de la Comunidad Valenciana

*Administración transdérmica de medicamentos:
presente y futuro*

Alicia López Castellano

Facultad de Ciencias de la Salud

Castellón, 13 de noviembre de 2014

Administración transdérmica de medicamentos: presente y futuro

- ✓ **Introducción**
- ✓ **Vías de absorción transdérmica**
- ✓ **Sistemas terapéuticos de administración transdérmica**
- ✓ **Estrategias para incrementar el paso a través de la piel**
- ✓ **Futuro y perspectivas**

Administración transdérmica de medicamentos: presente y futuro

- ✓ **Introducción**
- ✓ Vías de absorción transdérmica
- ✓ Sistemas terapéuticos de administración transdérmica
- ✓ Estrategias para incrementar el paso a través de la piel
- ✓ Futuro y perspectivas

Administración transdérmica de medicamentos: presente y futuro

- ✓ Introducción
- ✓ **Vías de absorción transdérmica**
- ✓ Sistemas terapéuticos de administración transdérmica
- ✓ Estrategias para incrementar el paso a través de la piel
- ✓ Futuro y perspectivas

Administración transdérmica de medicamentos: presente y futuro

- ✓ Introducción
- ✓ Vías de absorción transdérmica
- ✓ **Sistemas terapéuticos de administración transdérmica**
- ✓ Estrategias para incrementar el paso a través de la piel
- ✓ Futuro y perspectivas

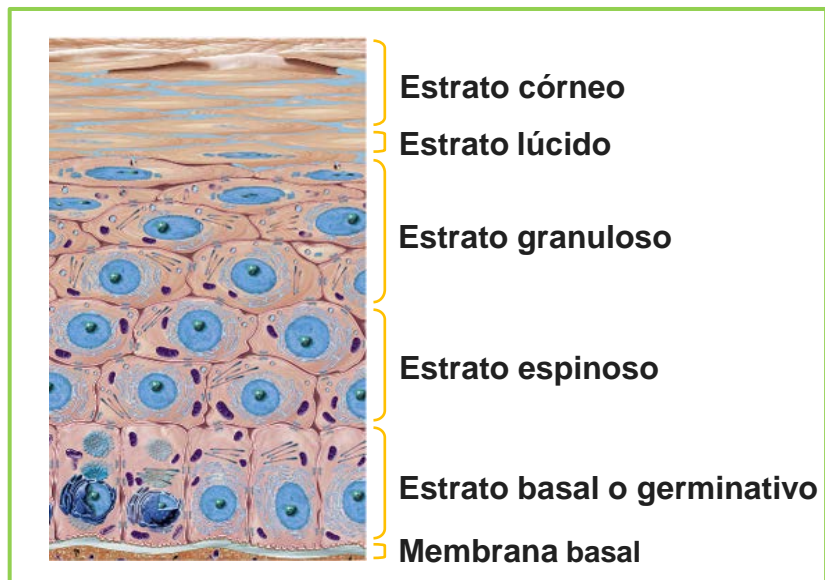
Administración transdérmica de medicamentos: presente y futuro

- ✓ Introducción
- ✓ Vías de absorción transdérmica
- ✓ Sistemas terapéuticos de administración transdérmica
- ✓ **Estrategias para incrementar el paso a través de la piel**
- ✓ Futuro y perspectivas

Administración transdérmica de medicamentos: presente y futuro

- ✓ Introducción
- ✓ Vías de absorción transdérmica
- ✓ Sistemas terapéuticos de administración transdérmica
- ✓ Estrategias para incrementar el paso a través de la piel
- ✓ **Futuro y perspectivas**

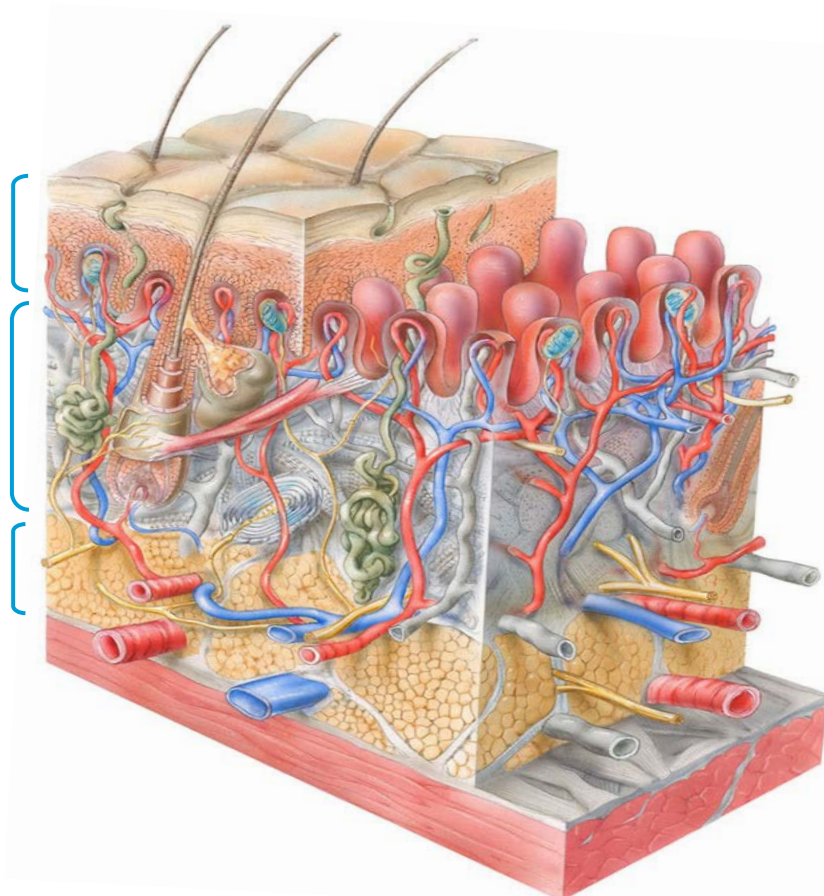
Introducción



Epidermis

Dermis

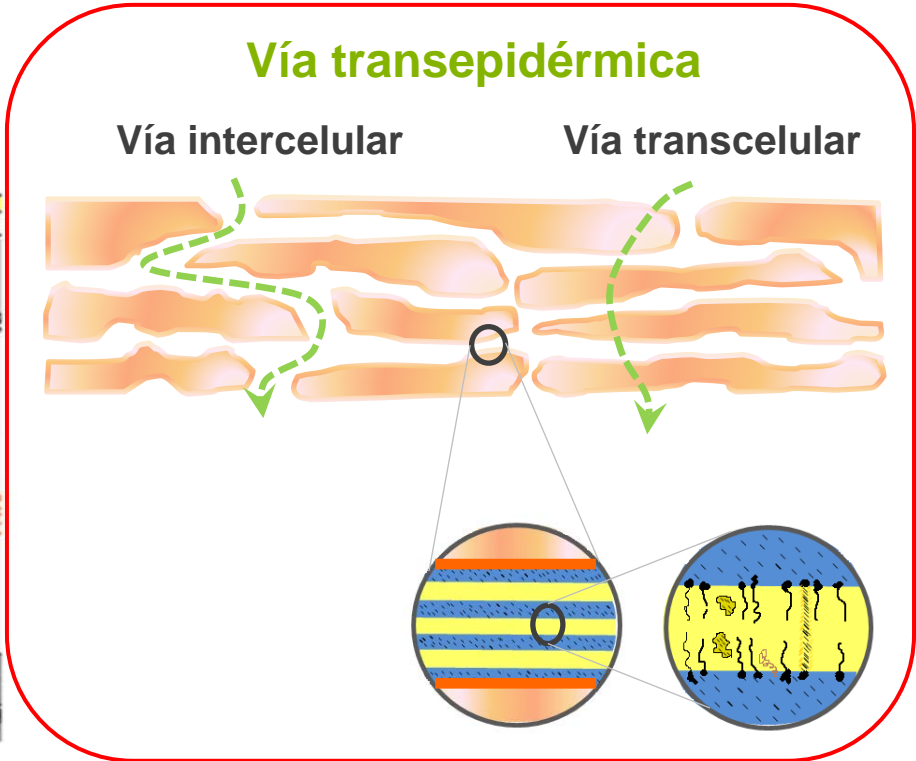
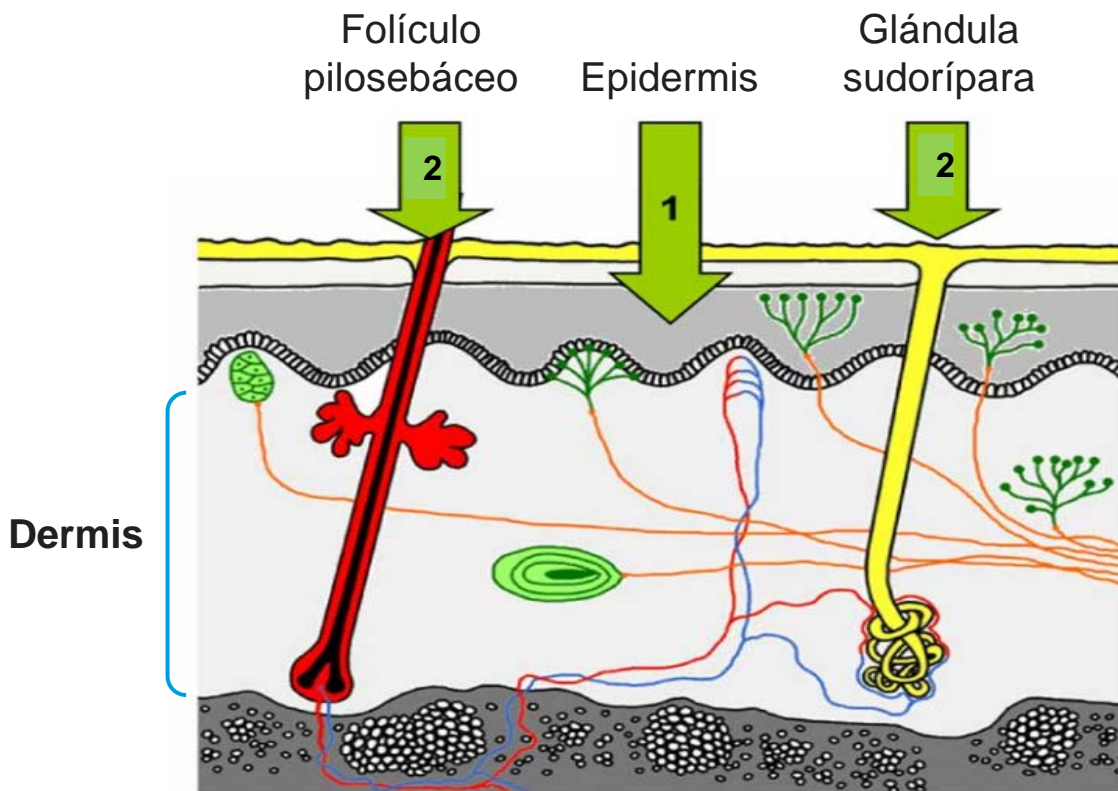
Tejido subcutáneo



Imágenes obtenidas: www.skin-care-forum.basf.com



Vías de absorción transdérmica



Sistemas terapéuticos de administración transdérmica

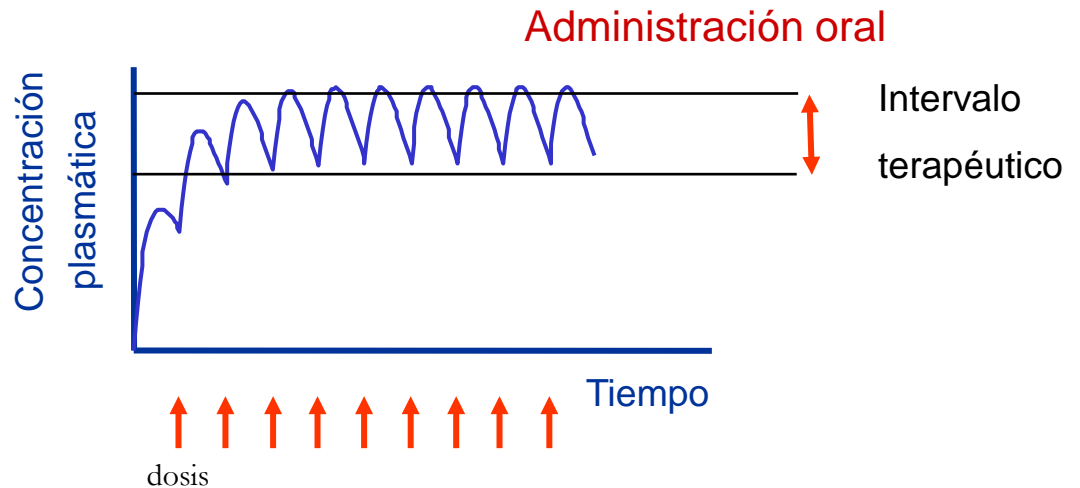
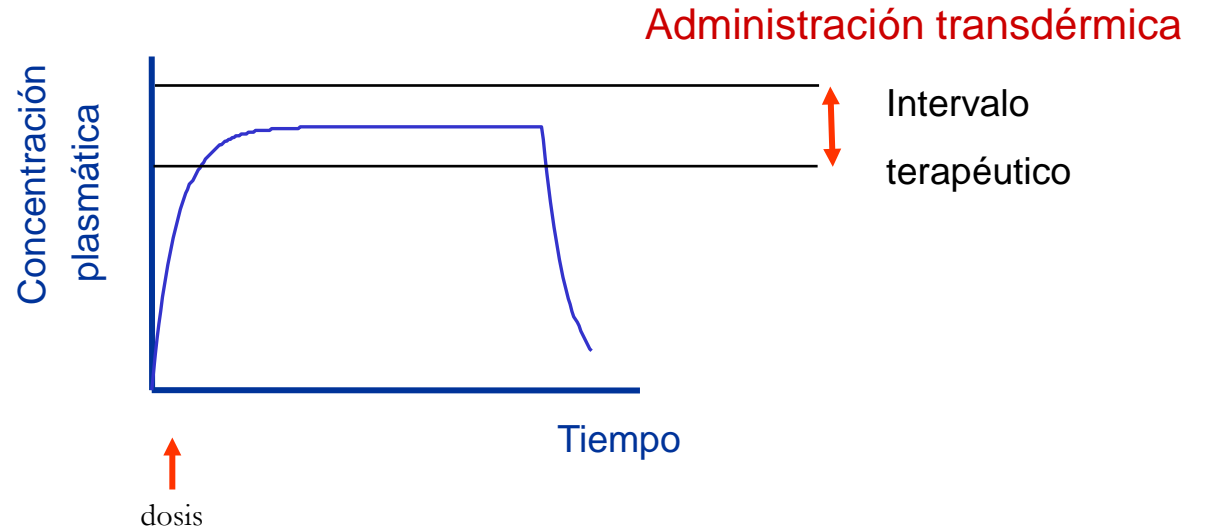
“Sistema destinado a su aplicación sobre una zona determinada de la piel, que debe estar intacta, limpia y seca, que sirve de soporte o vehículo para uno o varios principios activos destinados a **ejercer un efecto sistémico** tras su **liberación** y **absorción** a través de las estructuras cutáneas” (Real Farmacopea Española)



Requisitos de los parches

- Tamaño reducido (inferior a 40-50 cm²)
- Cosméticamente aceptable
- Adhesión adecuada a la piel
- No debe provocar reacciones dermatológicas
- Precisión en la respuesta terapéutica

Sistemas terapéuticos de administración transdérmica



Sistemas terapéuticos de administración transdérmica

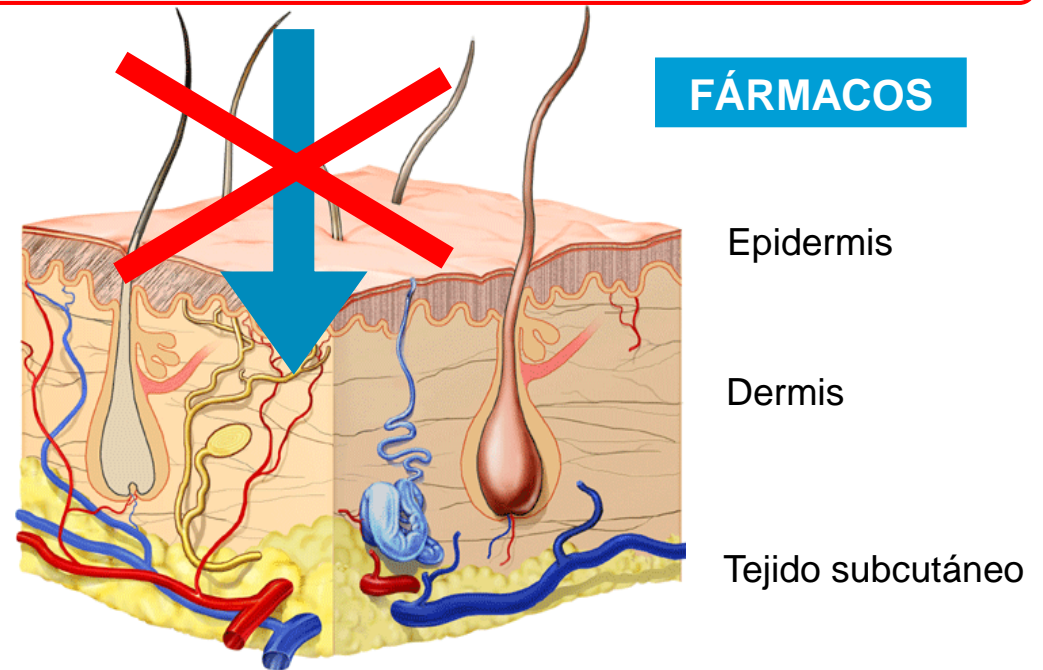
AÑO	FÁRMACO	AÑO	FÁRMACO
1981	Nitroglicerina – Transderm Nitro [®]	2003	Estradiol y levonogestrel – Climara Pro [®]
1982	Escopolamina – Transderm Scop [®]		
1984	Clonidina – Catapres TTS [®]	2003	Oxibutinina – Oxytrol [®]
1986	Estradiol – Estraderm [®]	2005	Fentanilo – Duragesic [®]
1991	Nicotina – Habitrol [®]	2006	Selegilina – Emsam [®]
1995	Testosterona – Androderm [®]	2006	Metilfenidato – Daytrana [®]
1998	Estradiol y noretisterona – Combipatch [®]	2008	Granisetron – Sancuso [®]
1999	Lidocaína – Lidoderm [®]	2010	Buprenorfina – Butrans [®]
2001	Etinilestradiol y Norelgestromina – Ortho Evra [®]	2012	Rotigotina – Neupro [®]
		2012	Rivastigmina – Exelon [®]

Sistemas terapéuticos de administración transdérmica

Función BARRERA de la PIEL

$$J = \frac{D \cdot P \cdot C}{h}$$

Ecuación de Fick



Requisitos de los fármacos

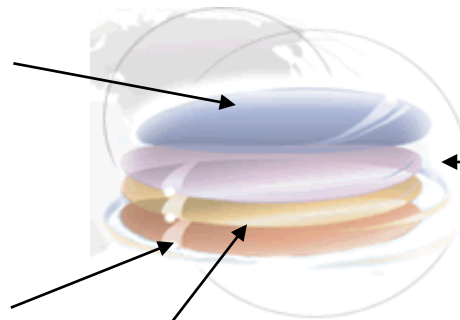
- Propiedades físico-químicas:
 - Peso molecular (< 500 Da)
 - $\log P_{\text{octanol/agua}}$ (-1.0 y 4.0)
- Farmacológicamente potentes
- Criterio farmacocinético-farmacodinámico:
 - Efecto de primer paso cutáneo reducido
 - Semivida de eliminación corta
- No irritante-sensibilizante sobre la piel



Sistemas terapéuticos de administración transdérmica

ESTRUCTURA GENERAL Y COMPONENTES

Cubierta externa



Módulo de liberación

Lámina interna

Capa adhesiva



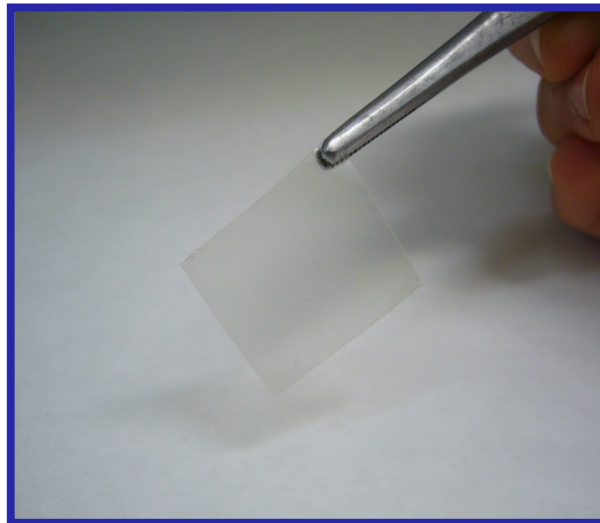
Sistemas terapéuticos de administración transdérmica

Tipos

RESERVORIO- Sistemas con membrana que controla la liberación del fármaco

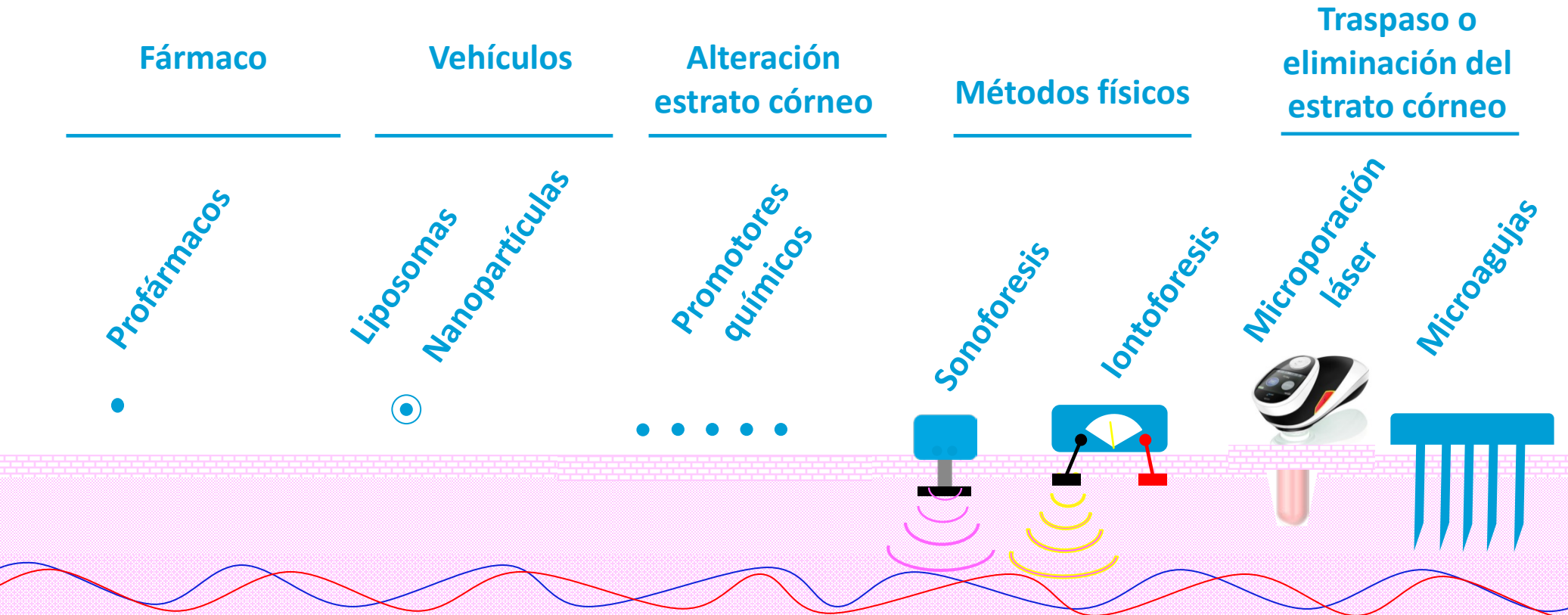
MATRICIAL- Sistemas sin membrana la matriz controla la liberación del fármaco

Sistemas matriciales adhesivos



Parche de memantina

Estrategias para incrementar la absorción transdérmica

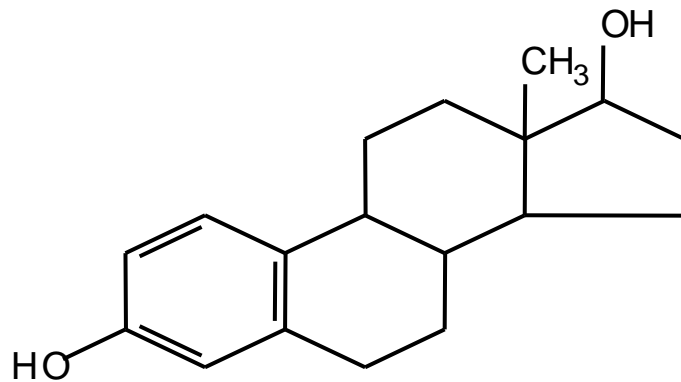


Estrategias para incrementar la absorción transdérmica

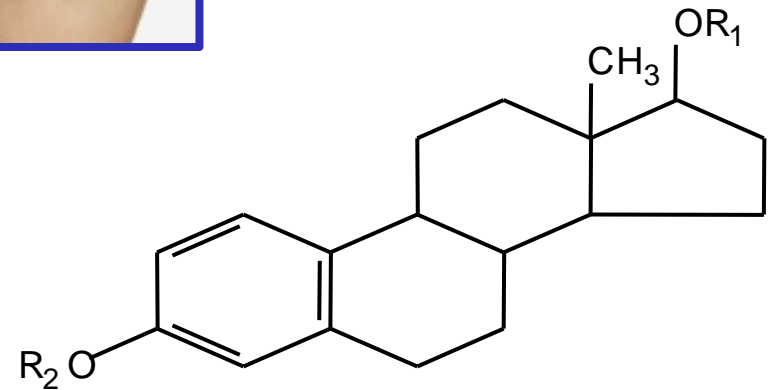
Empleo de profármacos



Parche de estradiol



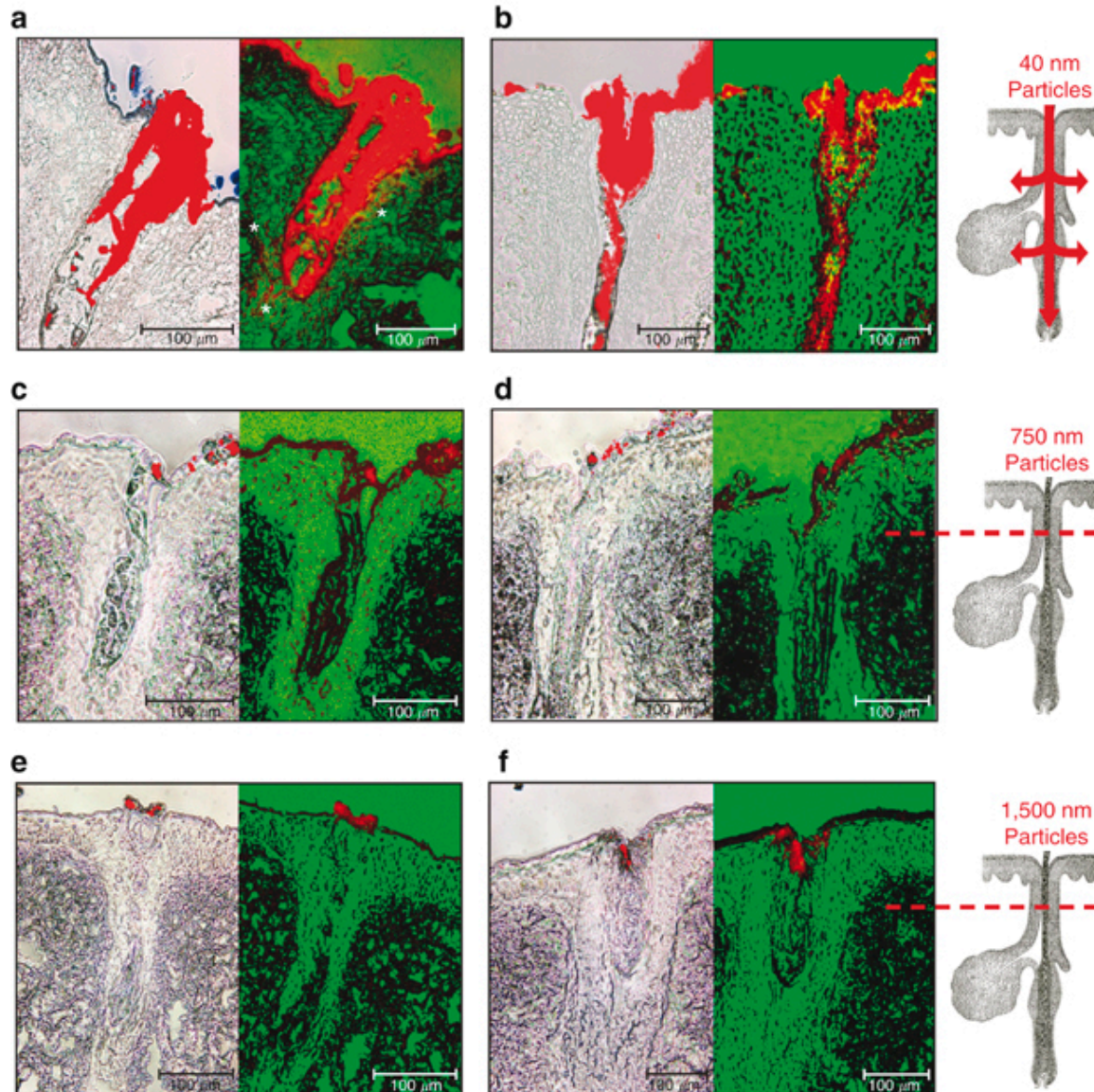
Estradiol



3,17-diéster de estradiol

Estrategias para incrementar la absorción transdérmica

Nanopartículas

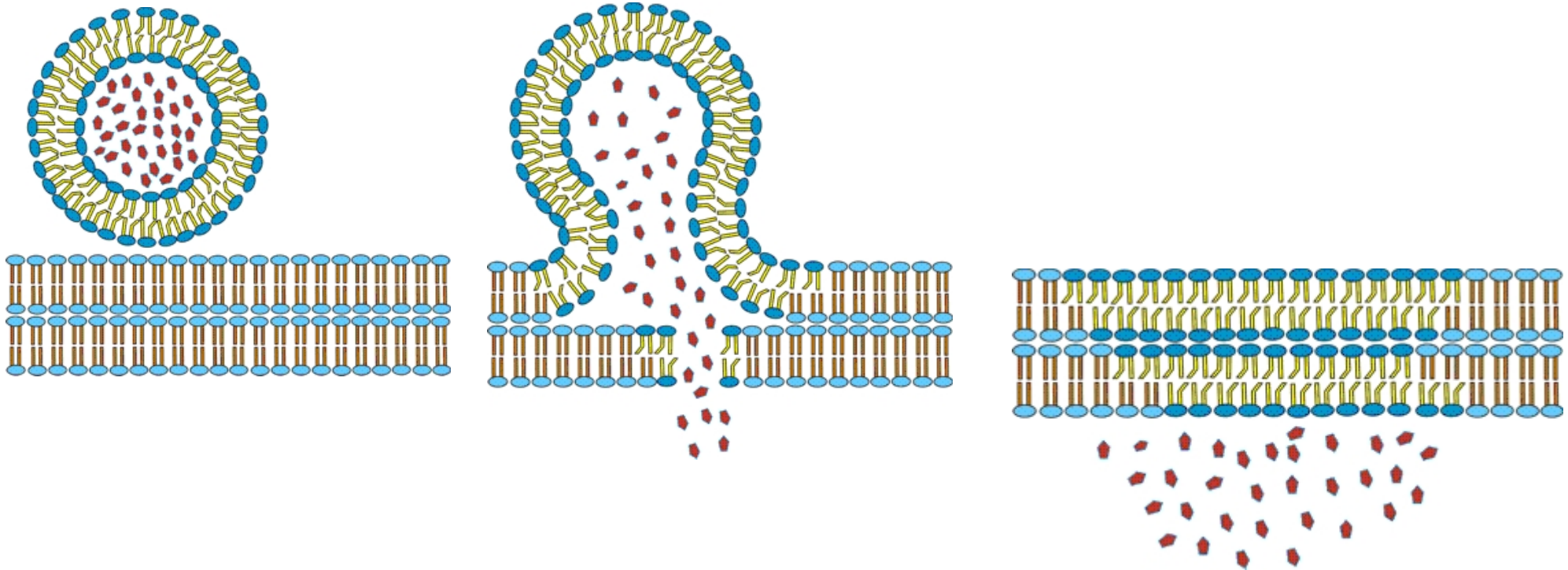


Vogt et al. 40 nm, but not 750 or 1,500 nm, nanoparticles enter epidermal CD1a+ cells after transcutaneous application on human skin. *J Invest Dermatol.* 2006; 126:1316-1322.



Estrategias para incrementar la absorción transdérmica

Liposomas

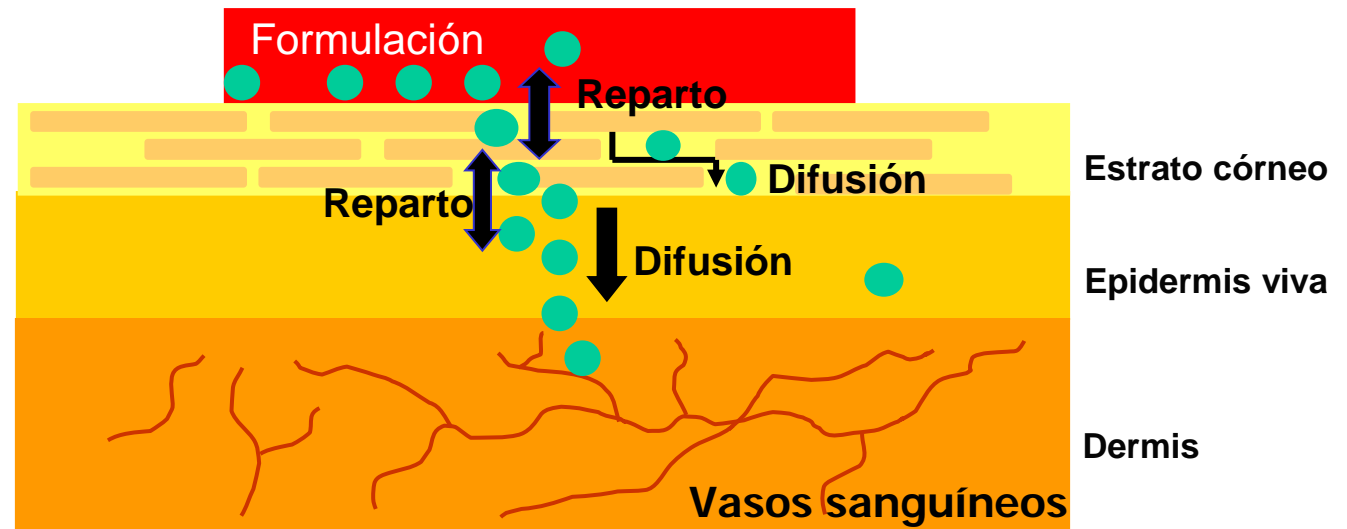


Imágenes obtenidas: www.dermaividuals.de

Balaguer-Fernández et al. Elastic vesicles of sumatriptan succinate for transdermal administration: characterization and in vitro permeation studies. *J Liposome Res.* 2011; 21(1): 55-59.

Estrategias para incrementar la absorción transdérmica

Modificación del estrato córneo: promotores químicos

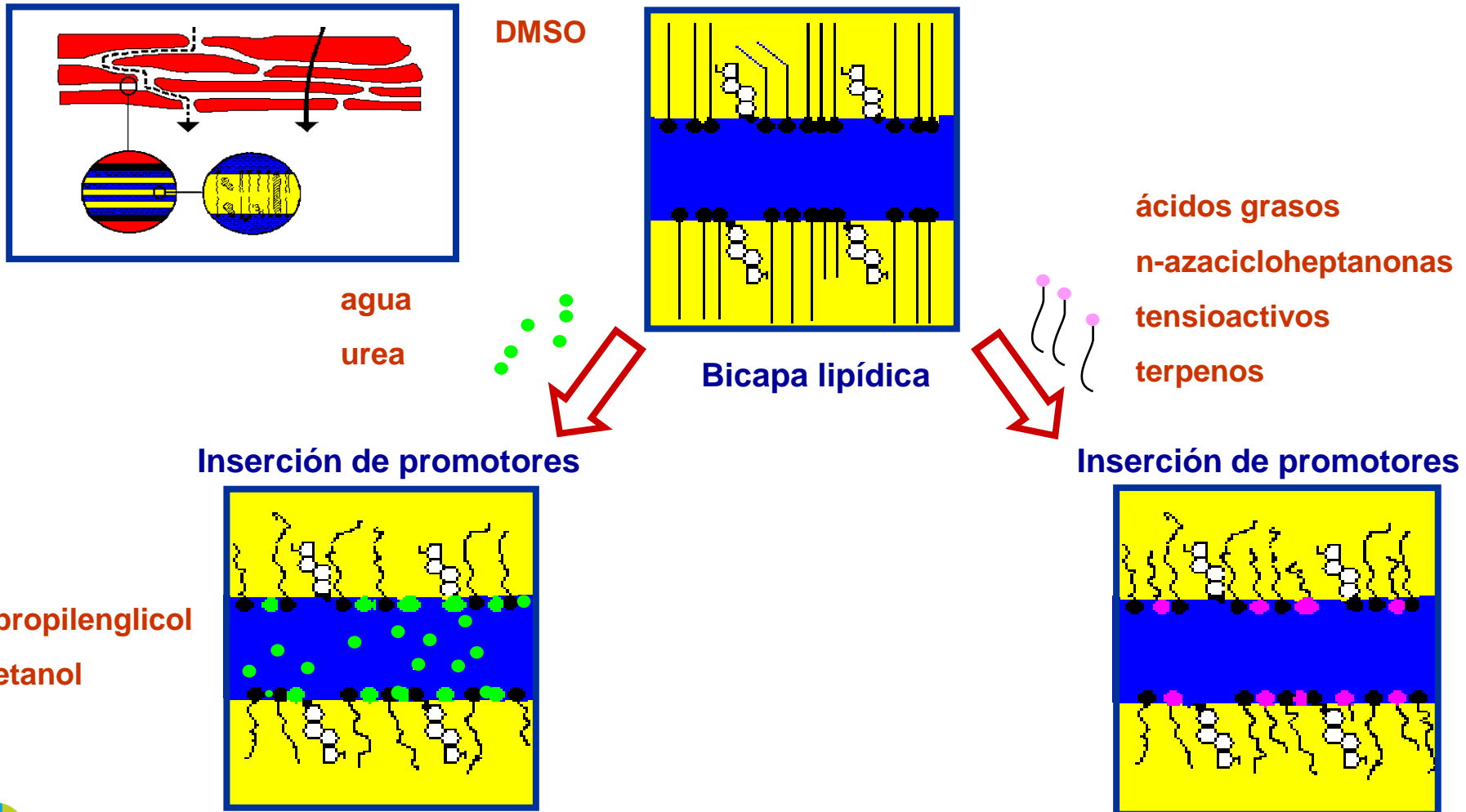


Requisitos de los promotores

- Sustancia sin actividad farmacológica
- Químicamente inerte y estable
- Con efectos reversibles sobre la piel
- Compatible con el fármaco
- Compatible con el resto de los componentes de la formulación

Estrategias para incrementar la absorción transdérmica

Mecanismo de acción de los promotores químicos

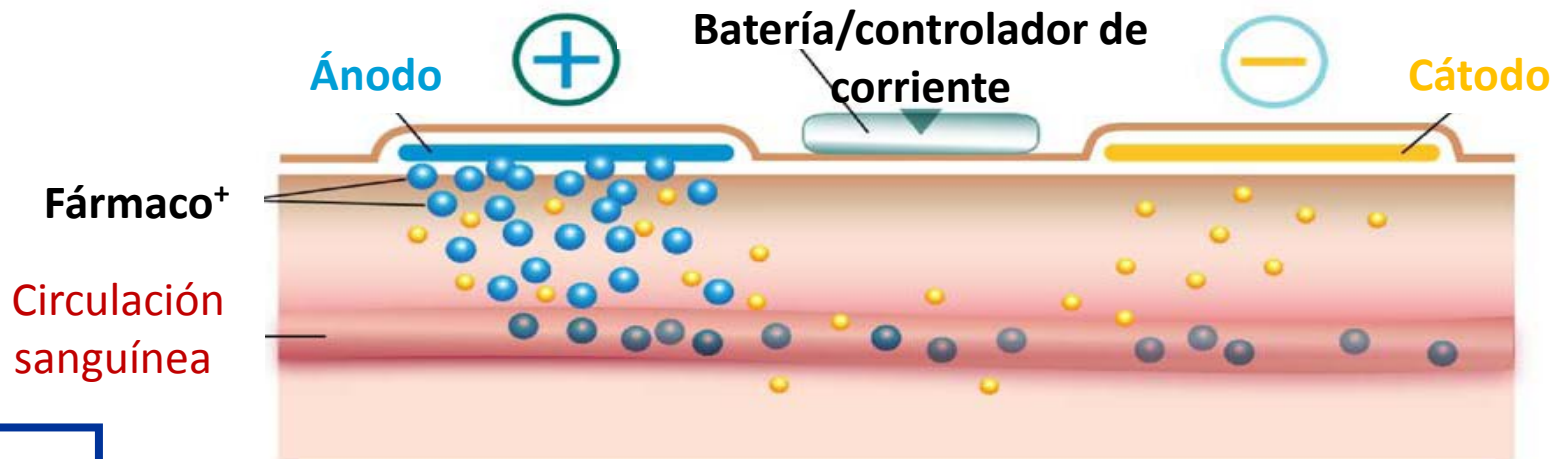
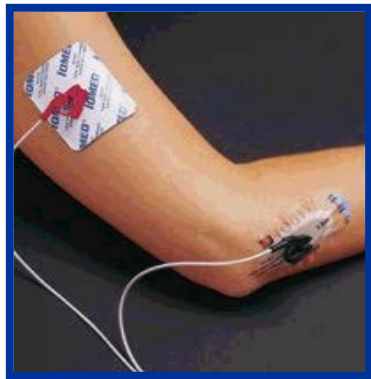


López et al. Comparative enhancer effects of Span 20 with Tween 20 and Azone on the in vitro percutaneous penetration of compounds with different lipophilicities. *Int J Pharm.* 2000; 202:133-140.

Estrategias para incrementar la absorción transdérmica

Modificación del estrato córneo: métodos físicos

- Iontoforesis $0.5\text{mA}/\text{cm}^2$ - minutos



Phoresor[®]

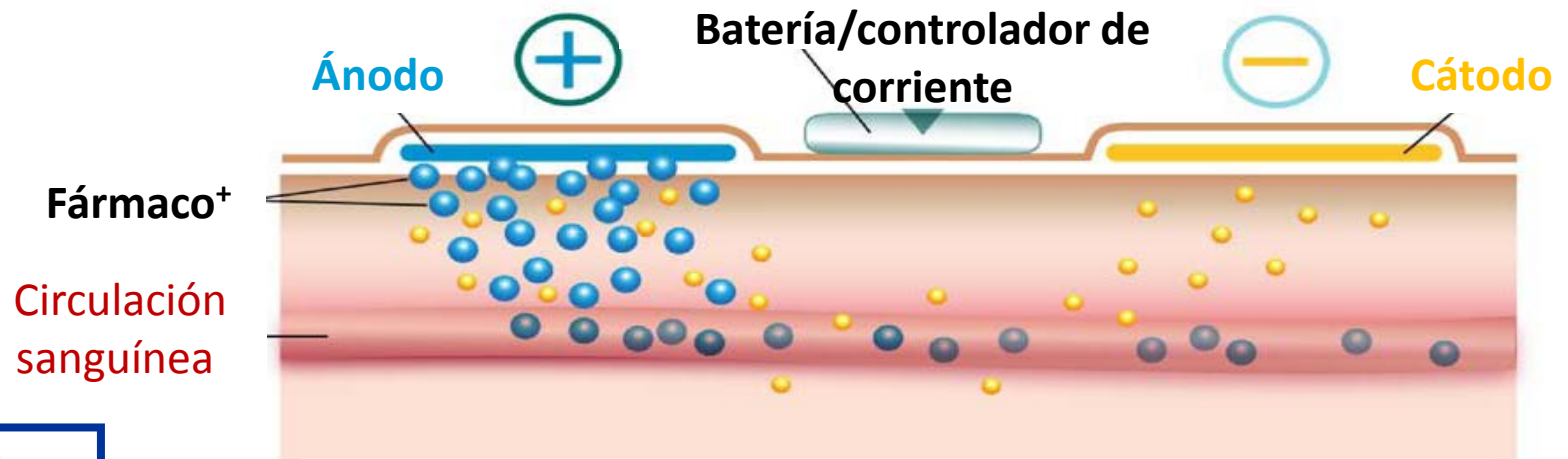
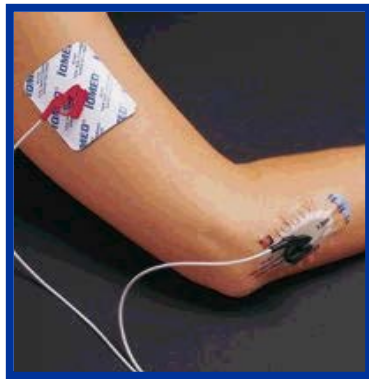


IONSYS[®]

Estrategias para incrementar la absorción transdérmica

Modificación del estrato córneo: métodos físicos

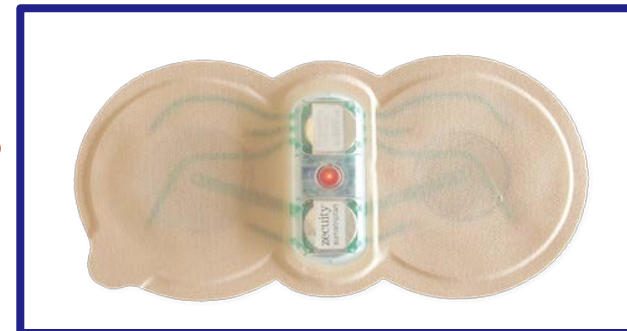
- Iontoforesis $0.5\text{mA}/\text{cm}^2$ - minutos



Phoresor[®]



IONSYS[®]

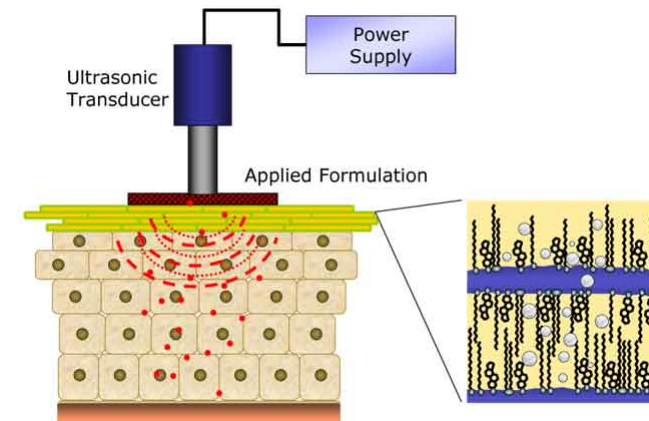
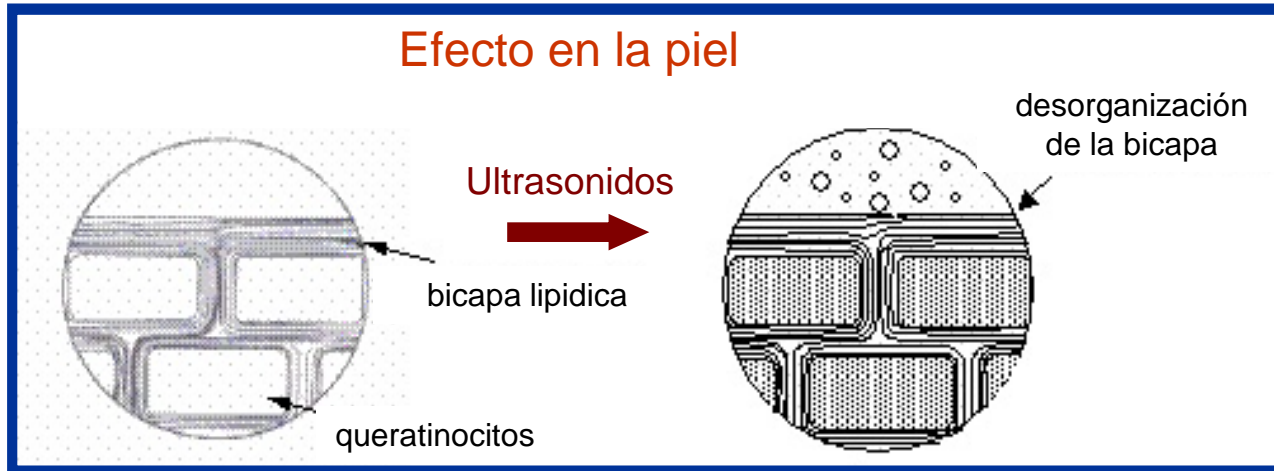


ZECUITY[®]

Estrategias para incrementar la absorción transdérmica

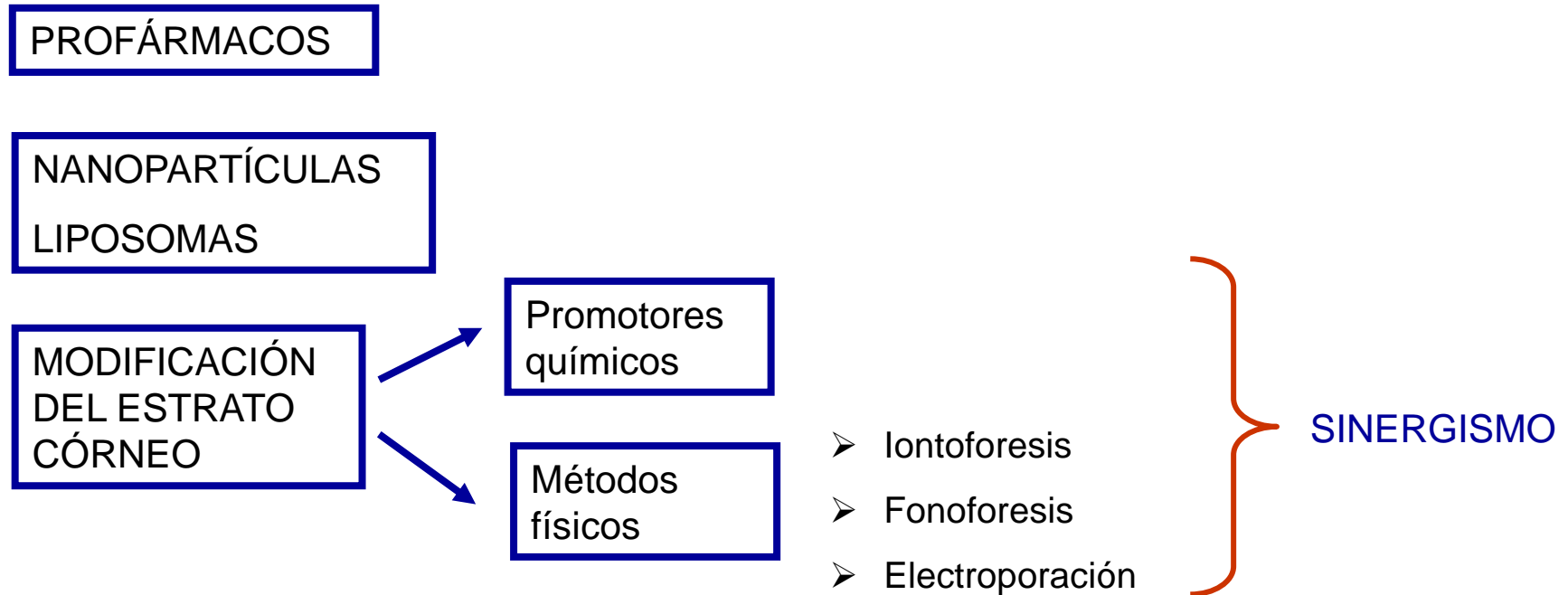
Modificación del estrato córneo: métodos físicos

- Fonoforesis 20 KHz



- Electroporación 30-100 V/cm - Milisegundos

Estrategias para incrementar la absorción transdérmica



Estrategias para incrementar la absorción transdérmica

PROFÁRMACOS

NANOPARTÍCULAS
LIPOSOMAS

MODIFICACIÓN
DEL ESTRATO
CÓRNEO

PROCEDIMIENTOS
MÍNIMAMENTE
INVASIVOS

Bombardeo de partículas sólidas

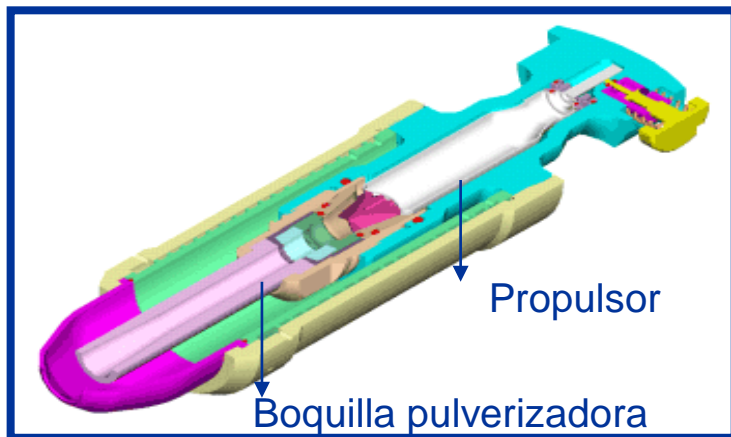
Eliminan el estrato córneo

Traspasan el estrato córneo

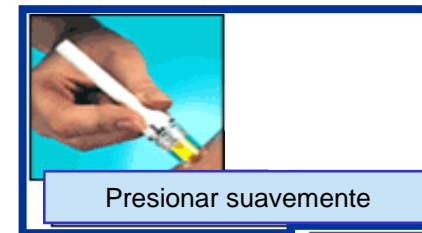


Estrategias para incrementar la absorción transdérmica

Procedimientos de administración transdérmica mínimamente invasivos: **bombardeo de partículas sólidas a elevada velocidad**



20 a 100 μm



Intraject®



Ventajas

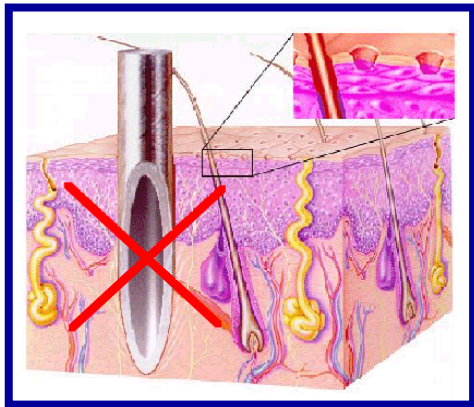
- Administración indolora
- Proporciona una rápida liberación y precisión en la dosificación
- Incrementa la eficacia y biodisponibilidad de los fármacos
- Evita daño en la piel o infección de los tejidos



Powder Ject®

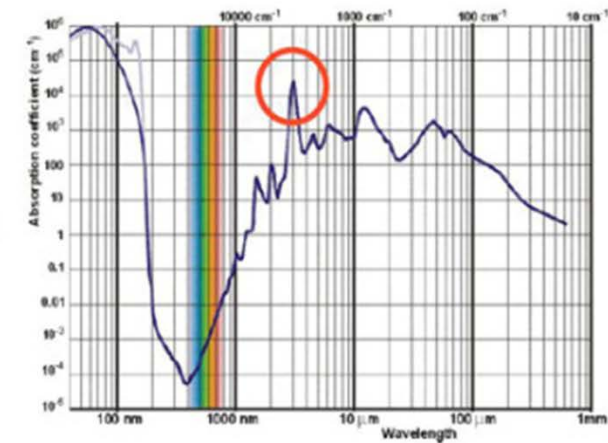
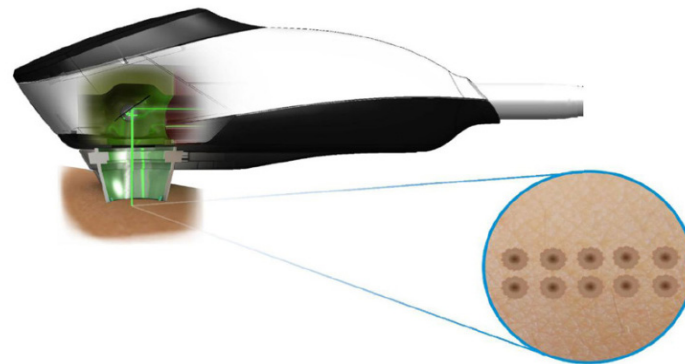
Estrategias para incrementar la absorción transdérmica

Procedimientos de administración transdérmica mínimamente invasivos: **dispositivos que eliminan el estrato córneo**



Microporación láser P.L.E.A.S.E.®

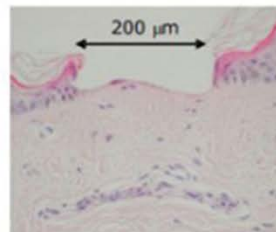
New laser generation to create ultra-precise micropores



Absorption spectrum of water



Rapid evaporation of water



Precise pore generation



Pore array close up



Pore array with 24 mm diameter



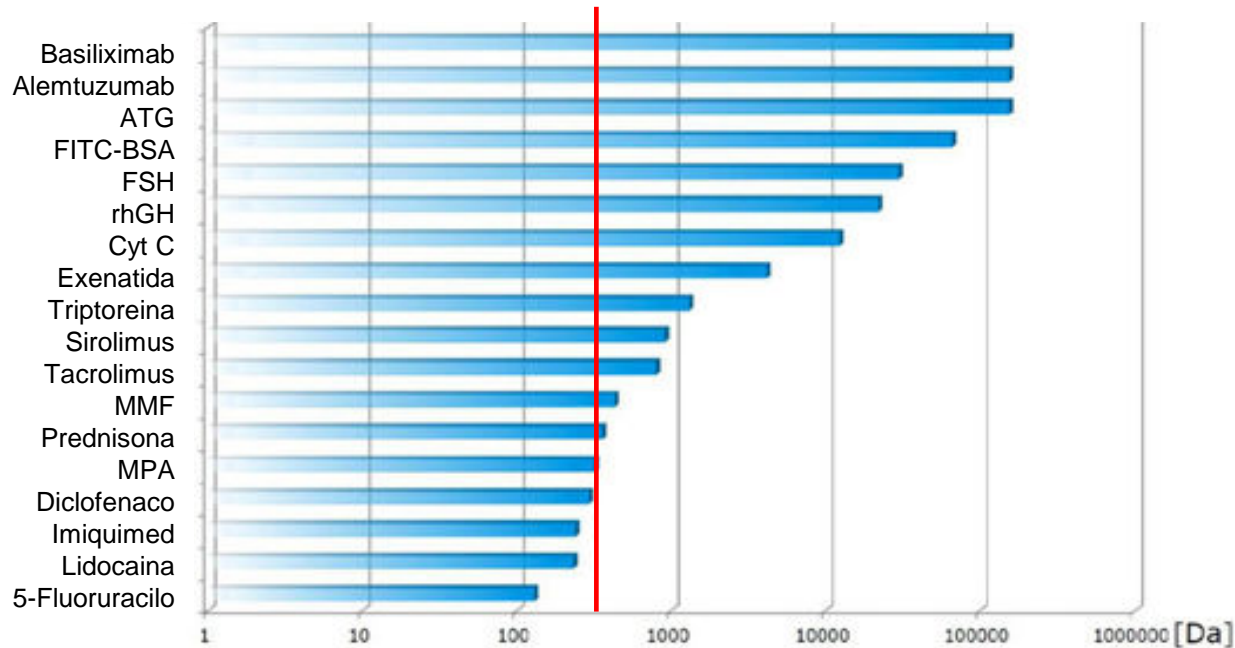
Patch on pore array

Estrategias para incrementar la absorción transdérmica

Procedimientos de administración transdérmica mínimamente invasivos: **dispositivos que eliminan el estrato córneo**

Microporación láser

P.L.E.A.S.E[®]



500 Da

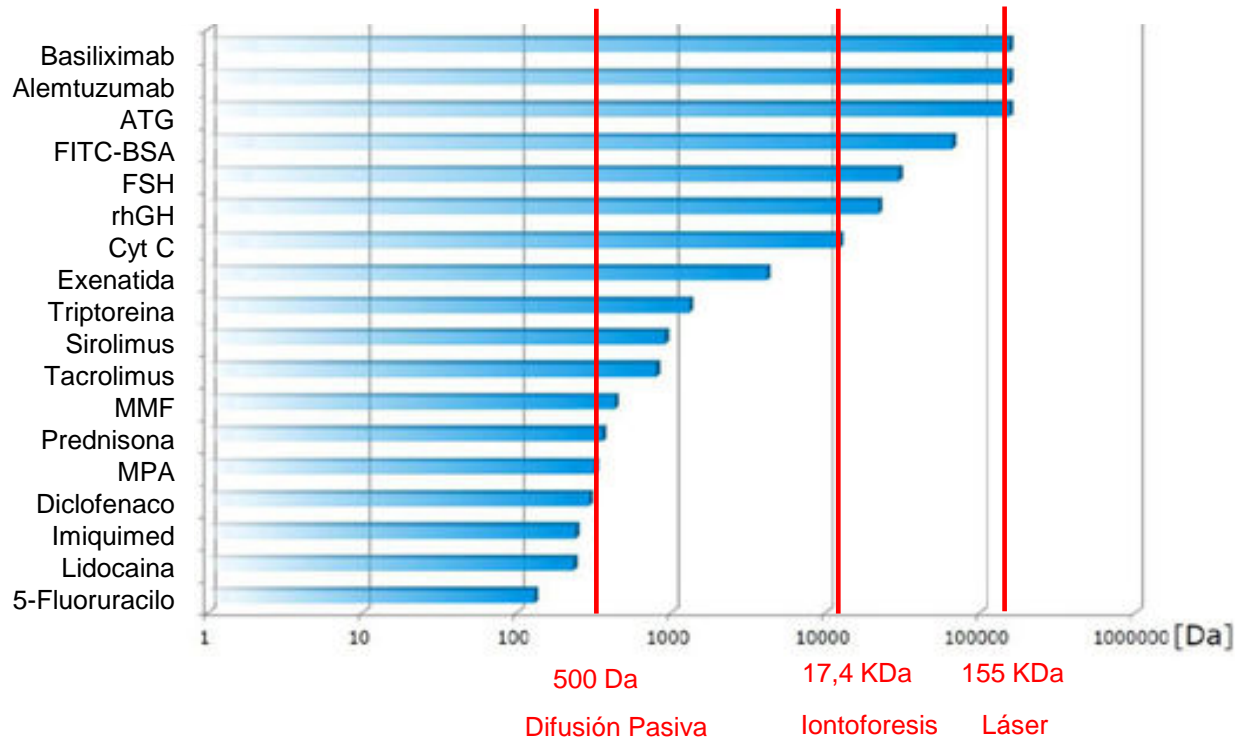
Difusión Pasiva

Estrategias para incrementar la absorción transdérmica

Procedimientos de administración transdérmica mínimamente invasivos: **dispositivos que eliminan el estrato córneo**

Microporación láser

P.L.E.A.S.E.[®]



Ventajas del láser

- Indoloro
- Sin riesgo de infección

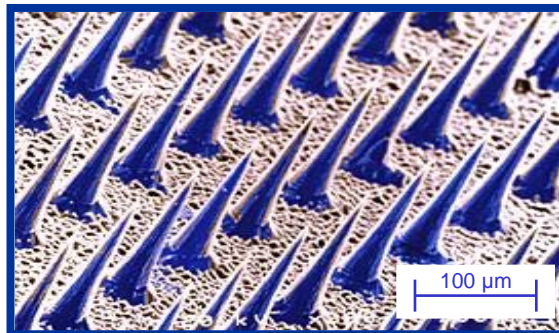
Estrategias para incrementar la absorción transdérmica

Procedimientos de administración transdérmica mínimamente invasivos: dispositivos que traspasan el estrato córneo

- Dispositivo invasivo: batería de microproyecciones - **Macroflux®**



- Dispositivo invasivo: batería de microagujas

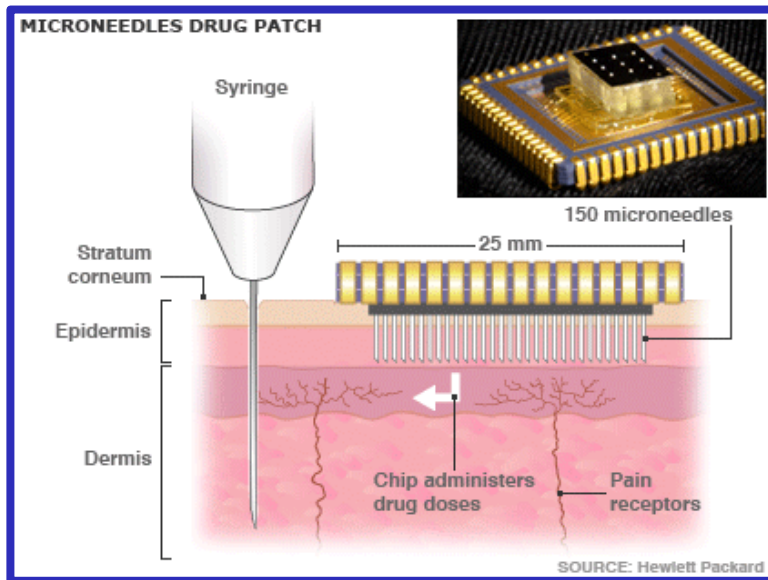


Tipos de microagujas

- Microagujas recubiertas por el fármaco
- El fármaco incorporado en las microagujas
- Microagujas rellenas por el fármaco de naturaleza líquida

Estrategias para incrementar la absorción transdérmica

Procedimientos de administración transdérmica mínimamente invasivos: **dispositivos que traspasan el estrato córneo**



Materiales

- Silicona
- Metales
- Polímeros
- Cerámicos



Estrategias para incrementar la absorción transdérmica

Procedimientos de administración transdérmica mínimamente invasivos: **dispositivos que traspasan el estrato córneo**

Aspectos prácticos



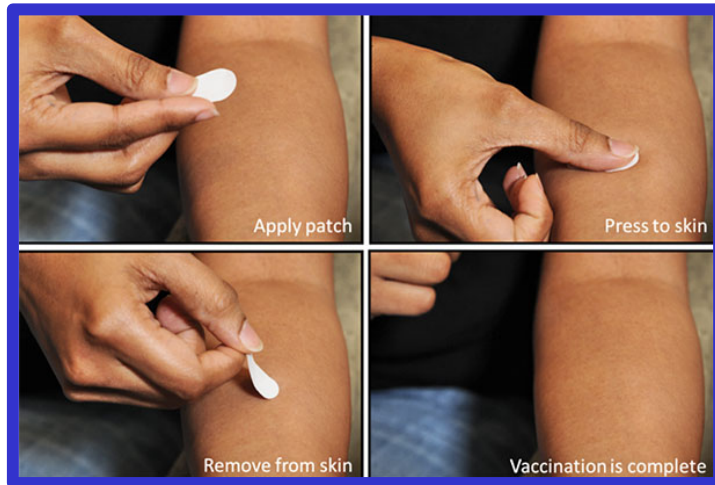
- Respuesta depende de la fuerza y velocidad de inserción
- Forma y longitud de las microagujas
- Estabilidad del fármaco en las microagujas

Ventajas de las microagujas

- Indoloro
- No hay riesgo de infección
- La reparación de la lesión de la piel es muy rápida (horas)
- Muy cómodo para pacientes, personal sanitario y cuidadores

Estrategias para incrementar la absorción transdérmica

Procedimientos de administración transdérmica mínimamente invasivos: **dispositivos que traspasan el estrato córneo**

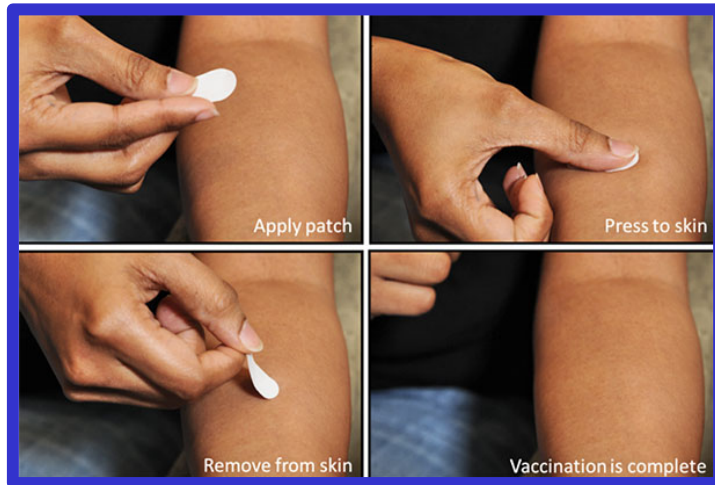


Aplicaciones de las microagujas

- Vacunaciones: influenza, HPV, etc.
- Fármacos de bajo peso molecular: lidocaína, naltrexona, etc.
- Péptidos y proteínas, como insulina y la hormona paratiroidea
- Monitorización de fluidos para el diagnóstico

Estrategias para incrementar la absorción transdérmica

Procedimientos de administración transdérmica mínimamente invasivos: **dispositivos que traspasan el estrato córneo**



Aplicaciones de las microagujas

- Vacunaciones: influenza, HPV, etc.
- Fármacos de bajo peso molecular: lidocaína, naltrexona, etc.
- Péptidos y proteínas, como insulina y la hormona paratiroidea
- Monitorización de fluidos para el diagnóstico

Futuro y perspectivas





CEU

*Universidad
Cardenal Herrera*

Real Academia de Medicina de la Comunidad Valenciana

***Administración transdérmica de medicamentos:
presente y futuro***

Alicia López Castellano

Facultad de Ciencias de la Salud

Castellón, 13 de noviembre de 2014