



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
UNIDAD XOCHIMILCO. División de Ciencias Biológicas y de la Salud

PROYECTO DE SERVICIO SOCIAL

Trabajo monográfico de actualización:

“Investigación sobre el uso de partículas poliméricas para el desarrollo de parches transdérmicos como alternativa para el suministro de THC”

Licenciatura en Química Farmacéutica Biológica

Alumna: Paola Magaña Torres

Matrícula: 2153060589

Asesor responsable interno: Abraham Faustino Vega

Número económico: 900028

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	2
OBJETIVOS	3
GENERAL	3
ESPECÍFICOS	3
MÉTODOS	3
RESULTADOS	4
SISTEMAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA	4
ACARREADORES POLIMÉRICOS DE FÁRMACOS	5
CLASIFICACIÓN DE LOS SISTEMAS ACARREADORES	6
PARCHES TRANSDÉRMICOS	7
COMPONENTES	7
TIPOS	8
PREPARACIÓN DE LOS PARCHES TRANSDÉRMICOS	9
PRINCIPIOS ACTIVOS	12
VENTAJAS DE PARCHES TRANSDÉRMICOS	15
DESVENTAJAS	16
CANNABIS	17
CÁNCER	18
NÁUSEAS Y VÓMITO	19
DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	21
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	25

INTRODUCCIÓN

Dentro del ramo farmacéutico se ha estudiado extensamente el uso de partículas poliméricas principalmente por su capacidad para modificar la liberación de principios activos y situar el fármaco en el blanco terapéutico de interés, lo que los hace de vital importancia para el desarrollo de las formas farmacéuticas como los sistemas de administración transdérmica (Rojas-Cortés *et al.*, 2008). Estos sistemas también conocidos como parches se caracterizan por garantizar una absorción controlada y una concentración plasmática uniforme del fármaco, así como la evasión del metabolismo de primer paso (Kritivasan *et al.*, 2018).

Los parches transdérmicos han generado interés debido a las ventajas que presentan sobre las vías tradicionales de suministro de fármacos, lo que ha llevado a una investigación exhaustiva sobre principios activos que pudieran ser añadidos a ellos, con la finalidad de ofrecer una terapia más eficiente.

Algunos de estos principios activos son los cannabinoides, que han ganado relevancia durante los últimos años debido a su aplicación clínica en el tratamiento de náuseas, vómito, pérdida de apetito, dolor crónico y espasmos musculares, siendo estas afecciones derivadas de numerosas enfermedades oncológicas y neuropáticas (Valiveti *et al.*, 2004). Uno de estos compuestos provenientes es el tetrahidrocannabinol (THC), el cual se ha reportado como eficaz en la prevención de estas sintomatologías (Duran *et al.*, 2004). La administración de este principio activo se da comúnmente de manera oral e inhalada, sin embargo, la primera vía supone la eliminación de primer paso a través del hígado, mientras que la segunda incrementa el riesgo de toxicidad relacionada con el Cannabis fumado (Goldsmith *et al.*, 2015).

El cáncer es una enfermedad que afecta a más de 19 millones de personas en el mundo (Global Cancer Observatory, 2020); este padecimiento se encuentra estrechamente relacionado con los síntomas derivados de los tratamientos oncológicos a los que se someten estos pacientes, los más comunes: las náuseas y vómitos.

El presente proyecto tiene como finalidad realizar una investigación sobre el uso de las partículas poliméricas para el desarrollo de un sistema de administración transdérmica como alternativa para el suministro de THC en el tratamiento de náuseas y vómito derivados del tratamiento oncológico.

OBJETIVOS

General

Evaluar el estado actual de la aplicación de partículas poliméricas en el desarrollo de parches transdérmicos para el suministro de THC.

Específicos

- Investigar acerca de las partículas poliméricas utilizadas en la industria farmacéutica.
- Identificar las ventajas y desventajas de los parches transdérmicos como plataforma de liberación de fármacos.
- Reconocer el potencial terapéutico del tetrahidrocannabinol incluidas en las partículas poliméricas.

MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica sistemática de artículos científicos actualizados de origen electrónico, se consultaron las bases de datos Google Académico, Scielo, ScienceDirect y PubMed. Las palabras clave para la búsqueda fueron: “parches transdérmicos”, “tetrahidrocannabinol”, “liberación modificada de fármacos”, “partículas poliméricas farmacéuticas”, “tratamiento oncológico”.

RESULTADOS

Sistemas de liberación modificada

Los sistemas de liberación modificada son fármacos que se encuentran diseñados para la liberación de un principio activo a una velocidad o lugar predeterminado, tomando como referencia la forma farmacéutica de liberación inmediata de ese mismo principio activo (Servicio Navarro de Salud, 2005). El desarrollo de estos sistemas ha abarcado distintas vías de administración, como la oral, intrauterina, ocular, transdérmica, etc.

Dependiendo del propósito del sistema de liberación modificada, ya sea controlar la velocidad o el lugar de liberación, encontramos las siguientes clasificaciones (Vargas *et al.*, 2015; León Hernández *et al.*, 2011; Blanque, 2016):

- Liberación retardada: el principio activo es liberado en un momento distinto al de la administración sin prolongar el efecto terapéutico, su objetivo es retrasar la liberación del principio activo. La demora puede estar basada en el tiempo o en la influencia de las condiciones del entorno (como pH o presencia de enzimas).
- Liberación sostenida: se libera el principio activo a una velocidad constante, y por lo tanto, también se obtiene una velocidad de absorción constante, prolongando el efecto terapéutico o bien disminuyen los picos de concentración característicos de los sistemas convencionales.
- Liberación prolongada: al ser administrado, se libera la cantidad suficiente de principio activo para generar su efecto terapéutico, después se libera lentamente manteniendo la misma concentración durante un largo periodo.
- Liberación pulsátil: la liberación se lleva a cabo en distintas fases, proporcionando una liberación secuencial del principio activo a partir de unidades de liberación inmediata, las cuales constituyen una única forma de

dosificación. Esto indica que se libera una dosis poco después de su administración y que más tarde se liberan intermitentemente una segunda o tercera dosis.

El interés sobre los sistemas de liberación modificada radica en las diversas ventajas que representan para los pacientes:

- Facilita el acceso al sitio donde se requiera la liberación del fármaco.
- Se reducen los picos plasmáticos, minimizando efectos adversos.
- Hay una reducción de la frecuencia de administración y se evita la sobredosificación o la infradosificación.

En cuanto a la vía de administración transdérmica, existen pocos principios activos que puedan penetrar a través de la piel lo suficientemente fácil y rápido como para alcanzar concentraciones terapéuticas, como es el caso de los fármacos hidrófobos, por esta razón se han estudiado diferentes alternativas que puedan favorecer la penetración del fármaco en la piel, como profármacos, iontoforesis y sistemas de nanopartículas poliméricas.

El uso de estos excipientes podrían conferir un parche transdérmico de liberación controlada que pueda transportar de manera eficiente el principio activo en cuestión, enfocándonos en el uso de nanopartículas poliméricas para lograr este objetivo.

Acarreadores poliméricos de fármacos

Los acarreadores poliméricos para el suministro de fármacos son sistemas de carácter coloidal, de estructura sólida y esférica con un tamaño que abarca de 10 a 1000 nm. En este tipo de sistema se puede encontrar el principio activo distribuido dentro de la matriz polimérica, ya sea unido químicamente o adsorbido en la superficie de la nanopartícula.

La obtención de estas nanopartículas puede darse a partir de biopolímeros o polímeros sintéticos. Los polímeros utilizados frecuentemente para la obtención de estas nanoestructuras son el quitosán, el alginato, los poliacrilatos, policaprolactonas y poliésteres como el ácido láctico, el ácido glicólico y sus copolímeros (Alcalá *et al.*, 2014).

Clasificación de los sistemas acarreadores

Las partículas poliméricas usadas como acarreadores de fármacos se clasifican en función de su tamaño, tales como: micropartículas y nanopartículas.

Las micropartículas son partículas poliméricas esféricas que miden alrededor de 1 a 250 μm , un ejemplo de ellos son las microcápsulas y las microesferas, mientras que las nanopartículas son sistemas que abarcan menos de 1 μm , de este tamaño encontramos nanocápsulas y nanoesferas (Sáez *et al.*, 2004).

Las nanoesferas son sistemas matriciales constituidos por una mezcla de fármaco y polímero, donde encontramos el principio activo en una especie de red formada por el polímero. Por otro lado, se encuentran las nanocápsulas, que cuentan con el fármaco encerrado en un núcleo dentro de la cubierta polimérica (Cardeal *et al.*, 2016). Podemos observar ambas estructuras en la *Figura 1*.

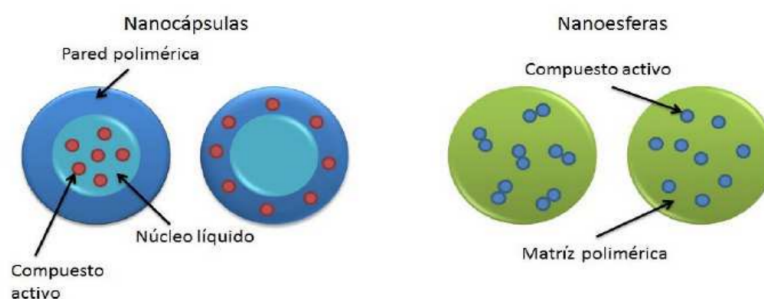


Figura 1. Representación de nanocápsulas y nanoesferas (Afonso Díaz, 2016).

Estas estructuras se han acoplado a diferentes vías de administración para mejorar su desempeño en términos de liberación del fármaco. Las formulaciones en las que se han acoplado estos acarreadores poliméricos son numerosas, sin embargo, esta investigación estará centrada en los parches transdérmicos debido a las características que se presentan a continuación.

Parches transdérmicos

Los parches transdérmicos son plataformas adhesivas usadas para la liberación controlada de un fármaco con el fin de generar un efecto terapéutico a través de la piel, llegando al torrente sanguíneo. El mecanismo en que funcionan los parches generalmente es a través de una membrana porosa que cubre el reservorio del fármaco, o también, debido al calor corporal, se van derritiendo capas delgadas del fármaco incrustadas en el adhesivo hacia la piel (Tanwar *et al.*, 2016).

Componentes

La cualidad principal de las plataformas usadas para liberación de fármacos es su capacidad de permeabilidad y absorción transdérmica, por lo que su composición es esencial para el cumplimiento de estas propiedades. Los componentes básicos se visualizan en la *Tabla 1*.

Tabla 1. Composición de plataformas para liberación de fármacos (Waghulde *et al.*, 2013).

COMPONENTE	FUNCIÓN	MATERIALES USADOS
Reservorio del fármaco	Se refiere a la matriz polimérica que controlará la liberación del fármaco.	Gomas, ceras, nitrilo, neopreno, poliamida, polipropileno, etc.
Fármaco	Usualmente deben ser no iónicos, de bajo peso molecular, deben contar con buena solubilidad en agua y lípidos, así como tener un bajo punto de fusión.	Nitroglicerina, estradiol, fentanilo, nicotina, lidocaina, testosterona, etc.
Potenciador de permeabilidad	Mejoran y elevan los niveles terapéuticos del fármaco, interactuando con el estrato córneo de la piel.	Solventes, surfactantes no iónicos y aniónicos, aceites esenciales.
Adhesivos sensibles a presión	Ayuda a mantener el contacto entre la superficie de la piel y el sistema transdérmico.	Poliacrilatos, adhesivos derivados de siliconas.
Lámina de	Debe contar con buena flexibilidad,	Vinil, polietileno.

COMPONENTE	FUNCIÓN	MATERIALES USADOS
respaldo	resistencia química y buena transmisión de oxígeno.	
Protector antiadherente	Debe ser de material inerte y permeable al fármaco. Cuenta con una lámina base y otra de liberación.	Polietileno, silicón y teflón.
Plastificante	Mejora la adhesión de la matriz de liberación gracias a la formación de películas en conjunto con el polímero.	Poliolés, polietilenglicol, propilenglicol, ftalato de butilo, citrato de trietilo, etc.

Dependiendo de los componentes que confieran al parche transdérmico, encontraremos distintas clasificaciones.

Tipos

De manera general, se pueden clasificar estos sistemas en cinco grupos (Tanwar *et al.*, 2016):

- *Matriz*. El principio activo se adiciona en la matriz polimérica donde se liberará y difundirá hacia la piel.
- *Reservorio*. El principio activo se encuentra en un depósito, para controlar la liberación del mismo, se añade además una zona que contiene una membrana polimérica.
- *Mixto*. Se encuentra formado por un reservorio donde se incluye el principio activo y una matriz de difusión.
- *Una capa*. El fármaco se encuentra en la capa adhesiva y se incluye una lámina de respaldo. En este sistema la liberación del principio activo depende de la difusión a través de la piel.
- *Varias capas*. Es muy parecido al de una capa, sin embargo, la liberación del fármaco se adjudica a dos capas adhesivas, una de liberación inmediata y otra que controla la liberación del principio activo desde el depósito.

Cada tipo de parche transdérmico se obtiene con un procedimiento distinto.

Preparación de los parches transdérmicos

La preparación de los parches generalmente se lleva a cabo de acuerdo con la siguiente secuencia (Waghulde *et al.*, 2013):

1. Se realiza la mezcla del polímero con el respectivo fármaco.
2. Posteriormente, se forma la película con la mezcla, se deja secar y se moldea.
3. Una vez moldeado, se lleva a cabo el corte de la película.
4. Se realiza el corte de la lámina de respaldo y el protector antiadherente para adjuntarse a la película.
5. Se lleva a cabo el punzonado y empaquetado del parche generado.

Esta secuencia se puede observar de manera gráfica en la *Figura 2*.

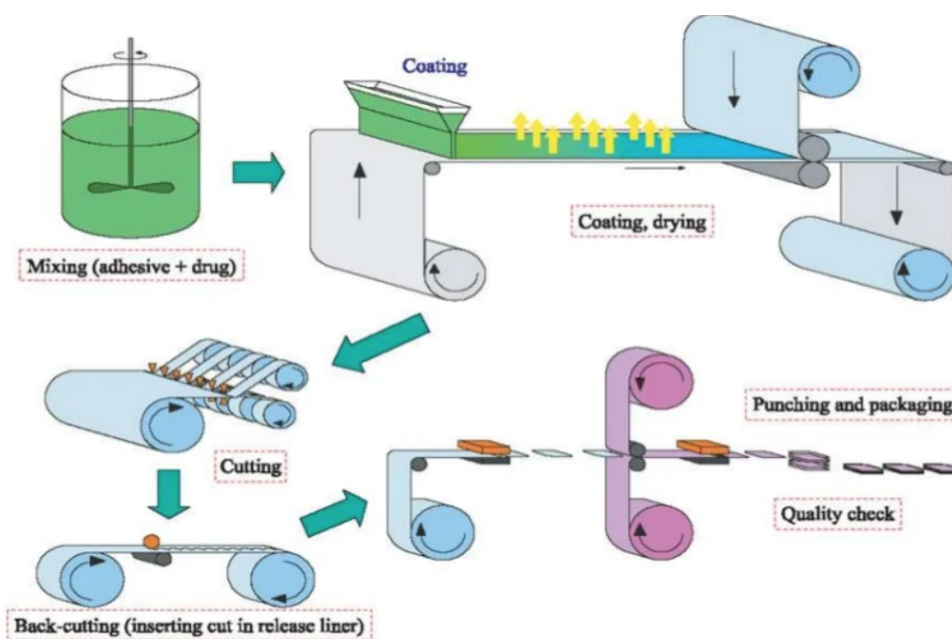


Figura 2. Esquema de manufactura de parches transdérmicos (Waghulde *et al.*, 2013).

Dependiendo del objetivo del parche transdérmico, se realizará un procedimiento diferente para su preparación. A continuación, se muestran las rutas que darán como resultado cada tipo de parche (Waghulde *et al.*, 2013).

Parches tipo matriz:

1. El reservorio se prepara mezclando el fármaco junto con el polímero en un mismo disolvente. Si el fármaco es de carácter hidrófobo, debe dispersarse en un polímero hidrófilo o lipófilo.
2. Posteriormente se anexa la cantidad requerida de plastificante y del potenciador de permeabilidad a la mezcla.
3. El polímero medicado que se generó se deberá moldear en anillos con una superficie y grosor definidos, se evapora el disolvente a temperatura alta.
4. La película que se formó es separada de los anillos, se coloca sobre una placa base en un compartimento fabricado con un respaldo impermeable.
5. Se procede a extender el polímero adhesivo en la película formada.

Un parche transdérmico de tipo matriz se muestra en la *Figura 3*.

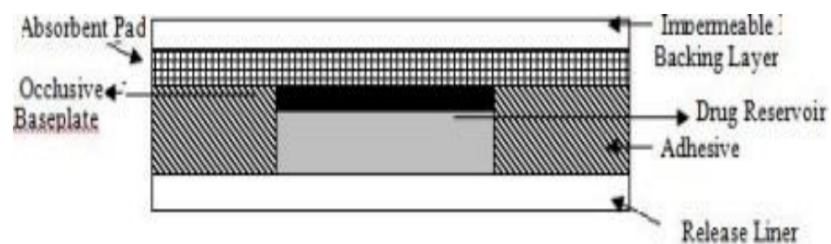


Figura 3. Estructura de un parche transdérmico de tipo matriz (Waghulde *et al.*, 2013).

Parches tipo reservorio:

1. Se realiza una dispersión de las partículas de fármaco en un medio líquido viscoso para formar una suspensión y así dar origen al reservorio.
2. Al reservorio formado se anexará una membrana que controle la velocidad y la lámina de respaldo. El tipo de membrana que se utilice dependerá del fármaco que será parte del parche, ya sea microporoso o no poroso.

En la *Figura 4* se observa la composición del parche tipo reservorio.

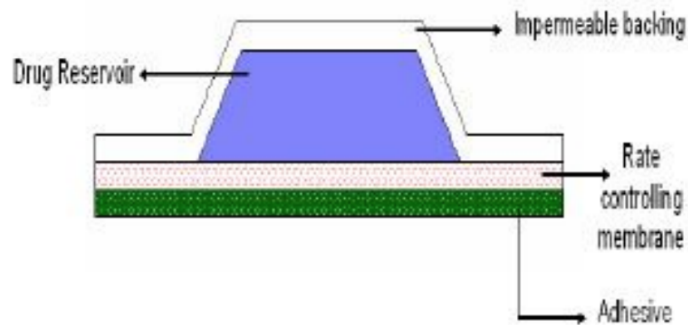


Figura 4. Estructura de un parche transdérmico de tipo reservorio (Waghulde et al., 2013).

Parches tipo mixto:

Este tipo de parche sigue el mismo principio que el parche de tipo reservorio, la diferencia radica en que el reservorio de carácter líquido será reemplazado por una matriz de polímero sólido intercalado entre la membrana de control de velocidad y la lámina de respaldo (*Figura 5*).

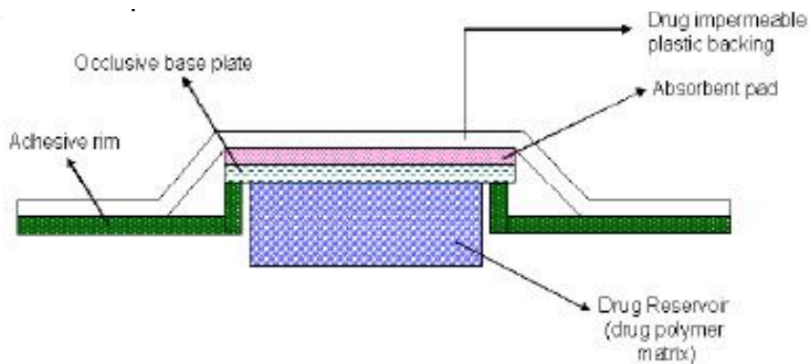


Figura 5. Estructura de un parche de tipo mixto (Waghulde et al., 2013).

Parches de una capa:

1. Se realiza una disolución del adhesivo sensible a la presión y con un disolvente orgánico.
2. Al adhesivo se le agrega el fármaco y todos los excipientes seleccionados.
3. Se lleva a cabo el moldeo para dar origen a una película fina.

4. Se seca para la evaporación de los disolventes, y se genera una película de matriz adhesiva medicada.
5. El fármaco dentro de la matriz adhesiva se intercala entre el protector antiadherente y la lámina de respaldo (*Figura 6*).

Parche de varias capas:

El parche de varias capas se diferencia del de una capa en que se agrega una capa adicional de fármaco en el adhesivo, usualmente separada por una membrana.

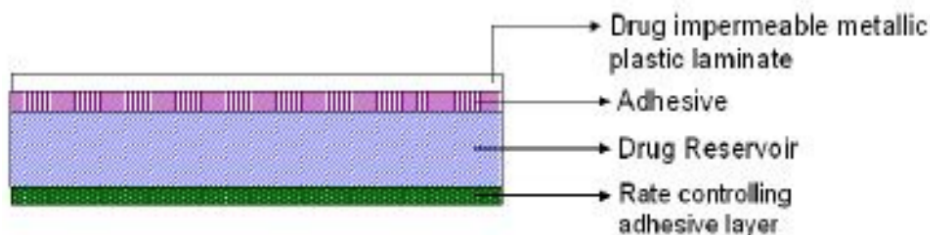


Figura 6. Estructura del parche de una o varias capas (Waghulde et al., 2013).

Principios activos

No todos los fármacos pueden ser suministrados por medio de parches transdérmicos debido a sus características intrínsecas, sin embargo, debido a los avances científicos podemos encontrar varios que se han logrado acoplar a esta forma farmacéutica para el tratamiento de diferentes sintomatologías y patologías, como los enlistados en la siguiente tabla:

Tabla 2. Principios activos formulados como parches transdérmicos (Yewale et al., 2014).

PRINCIPIO ACTIVO	INDICACIÓN
Nicotina	Terapia de reemplazo (tabaquismo)
Estrógeno	Tratamiento para la menopausia
Nitroglicerina	Antianginoso
Lidocaína	Anestésico local

PRINCIPIO ACTIVO	INDICACIÓN
Clonidina	Antihipertensivo
Testosterona	Tratamiento por bajos niveles del mismo
Fentanilo	Opiáceo
Buprenorfina	
Rivastigmina	Tratamiento para enfermedades neurodegenerativas
Escopolamina	Tratamiento para cinetosis
Acetato de noretisterona	Anticonceptivo
Norelgestromina	
Etinilestradiol	
Estradiol	

Las patentes disponibles de estos principios activos formulados como parches transdérmicos son limitadas ya que su enfoque principal deriva en formas farmacéuticas orales. A continuación se mencionan las patentes de los mismos.

Tabla 3. Fármacos patentados como parches transdérmicos (Yewale *et al.*, 2014).

PRODUCTO	FÁRMACO	TIPO	DURACIÓN	FABRICANTE
Alora®	Estradiol	Matriz	3 a 4 días	TheraTech/ Procter&Gamble
Androderm®	Testosterona	Membrana	24 horas	TheraTech/ GlaxoSmithKline
Catapres-TTS®	Clonidina	Membrana	7 días	Alza/Boehringer- Ingelheim

PRODUCTO	FÁRMACO	TIPO	DURACIÓN	FABRICANTE
Climara®	Estradiol	Matriz	7 días	3M Pharmaceutical/ Berlex Labs
CombiPatch™	Estradiol/ Noretisterona	Matriz	3 a 4 días	Noven Inc./ Aventis
Duragesic®	Fentanilo	Membrana	72 horas	Alza/Janssen Pharmaceuticals
Estraderm®	Estradiol	Membrana	3 a 4 días	Alza/Novartis
Esclim®	Estradiol	Matriz	3 a 4 días	Women First HealthCare
Minitran™	Nitroglicerina	Matriz	12 a 16 horas	3M Pharmaceuticals
NicoDerm CQ®	Nicotina	Membrana	24 horas	Alza/ GlaxoSmithKline
Nitrodisc®	Nitroglicerina	Matriz	24 horas	Roberts Pharmaceuticals
Nicotrol®	Nicotina	Matriz	16 horas	Cygnus Inc/ McNeil Consumer Products Ltd.
Nitro-Dur®	Nitroglicerina	Matriz	12 a 16 horas	Merck, Bayer Schering Pharma
Ortho Evra®	Norelgestromina/ Etinilestradiol	Matriz	7 días	Janssen Pharmaceuticals, Inc., Ortho- McNeil and Evra
Testoderm®	Testosterona	Membrana	24 horas	Alza

PRODUCTO	FÁRMACO	TIPO	DURACIÓN	FABRICANTE
Transderm Nitro®	Nitroglicerina	Membrana	12 a 16 horas	Alza, Novartis
Transderm Scop®	Escopolamina	Membrana	72 horas	Novartis
Vivelle®	Estradiol	Matriz	3 a 4 días	Novartis
Vivelle-Dot®	Estradiol	Matriz	3 a 4 días	Novartis

Como se observa en la Tabla 3, las patentes existentes de parches transdérmicos se enfocan principalmente a la anticoncepción, sin embargo, no existe un sistema de este tipo aplicado al tratamiento de náuseas y vómito. Esta información implica un limitado desarrollo de estas plataformas, que podrían resultar beneficiosas de acuerdo con las ventajas que presentan.

Ventajas de parches transdérmicos

La administración por vía transdérmica de los fármacos presenta ventajas en comparación con otras vías convencionales de administración (Ariza, 2004; Calatayud, 2013; Ganem, 2011).

1. Área superficial más grande (alrededor de 1 a 2 m² disponibles de piel para la absorción).
2. Fácilmente accesible.
3. No es invasiva o es mínimamente invasiva.
4. Se puede manipular el tipo de liberación deseada (ya sea sostenida, controlada, etc.) para la obtención de niveles terapéuticos constantes del fármaco en sangre durante tiempos prolongados.
5. La terminación de la terapia con el fármaco es sencilla en cualquier momento.
6. Se evita la degradación en tracto gastrointestinal por acción química o enzimática.
7. No hay metabolismo de primer paso hepático.
8. No existe la necesidad de restricciones dietarias asociadas con la vía oral.

9. Inexistencia de efecto irritante local en el tubo digestivo.
10. No afectan las variables asociadas con el tracto gastrointestinal (como pH y el tiempo de vaciamiento gástrico).
11. No representa los riesgos e inconvenientes que puede tener la administración parenteral.
12. Reduce la frecuencia de administración y las dosis de principio activo.
13. Útil para fármacos con tiempos de vida media cortos (6 a 8 horas) y con ventana terapéutica estrecha.
14. Es posible la autoadministración por su uso sencillo e indoloro.
15. Tiene una buena aceptación por parte del paciente, y por lo tanto, mayor adherencia al tratamiento
16. Hay un decremento de los efectos secundarios indeseables asociados con la toxicidad sistémica.

Estos sistemas también cuentan con ciertas limitaciones, las cuales deben ser estudiadas para determinar qué tan factible es el desarrollo de un parche transdérmico dependiendo del tratamiento que se busque.

Desventajas

Esta alternativa farmacológica también puede presentar algunos inconvenientes (Ariza, 2004; Calatayud, 2013).

1. La función barrera que supone la piel a la penetración de agentes externos.
2. Se limita a sustancias farmacológicamente potentes.
3. Algunos sistemas de administración transdérmica no pueden adherirse a ciertos tipos de pieles.
4. El efecto farmacológico no suele ser inmediato.
5. Los fármacos suministrados pueden llegar a ser irritantes.
6. Es posible que se produzcan procesos metabólicos o de biotransformación por enzimas endógenas presentes en la piel.
7. No es un sistema de administración económico.

De acuerdo con las necesidades del tratamiento y las propiedades del fármaco o principio activo en cuestión se puede evaluar cual es la forma farmacéutica más conveniente para el paciente.

Este trabajo se enfocará en el tetrahidrocannabinol como principio activo, proveniente del Cannabis para el tratamiento de las náuseas y el vómito en pacientes con cáncer, orientado a la vía de administración transdérmica.

Cannabis

Los compuestos cannabinoides han sido utilizados desde hace varios años debido a sus efectos terapéuticos, habiendo estudios que los respaldan en el tratamiento de náuseas, dolor y espasticidad derivados de enfermedades como la esclerosis múltiple y el cáncer.

El Cannabis llegó a utilizarse en la medicina como anticonvulsivo, ansiolítico y antiemético hasta el siglo XIX, sin embargo, debido a la llegada de fármacos sintéticos y la presión político-social para su ilegalización y declaración como narcótico, cayó en desuso (Duran *et al.*, 2004). Esta situación cambió hasta hace un par de décadas, donde se ha hecho evidente a través de evidencia científica la eficacia del Cannabis como principio activo, siendo despenalizado en diversos países.

El activo principal del Cannabis es el tetrahidrocannabinol (THC), que actualmente se encuentra comercializado como dos cannabinoides sintéticos, la nabilona y el dronabinol. Estos compuestos se encuentran disponibles en forma de cápsulas para el tratamiento de náuseas y vómitos asociados a quimioterapia en pacientes con cáncer, así como síndrome de anorexia-caquexia en pacientes con sida (Duran *et al.*, 2004).

La vía de administración más frecuente para el Cannabis suele ser fumado, lo cual al ser consumido por un largo periodo puede tener efectos perjudiciales como la irritación pulmonar y el riesgo de padecer cáncer pulmonar (Goldsmith *et al.*, 2015).

Los cannabinoides se metabolizan ampliamente durante la administración oral, lo que implica una biodisponibilidad variable y errática entre los individuos que los consumen. Estas dosis orales también pueden presentar efectos secundarios debido a los niveles altos máximos del fármaco.

Un inconveniente característico en el tratamiento de las náuseas y el vómito es que no presenta una alternativa cómoda para los pacientes (Valiveti *et al.*, 2004).

Esto implica una necesidad por desarrollar una nueva forma farmacéutica que sea adecuada para el transporte de THC, que se apegue a las necesidades del paciente y pueda disminuir de manera eficaz la sintomatología acoplada a su padecimiento, en este caso, al tratamiento de las náuseas y el vómito derivado de pacientes con cáncer.

Cáncer

El cáncer ha ido incrementando con el paso de los años y es una de las principales causas de muerte en el mundo.

En el año 2020 se registraron alrededor de 19,292,789 de casos nuevos a nivel global (Global Cancer Observatory, 2020).

En el caso de México, para 2020 se reportaron 195,499 casos nuevos, de los cuales 89,536 fueron hombres y 105,963 fueron mujeres (Global Cancer Observatory, 2020).

El término cáncer se usa para designar un amplio grupo de enfermedades que pueden afectar a cualquier parte del organismo. Se caracteriza por el crecimiento rápido y anormal de células.

Los síntomas asociados más comunes en pacientes con cáncer son: fatiga, dolor, náuseas y vómito (Barsevick *et al.*, 2006).

Esta enfermedad es una dolencia crónica, relacionada al sufrimiento de los pacientes que la padecen debido a los múltiples síntomas que les genera, así como los efectos secundarios de los tratamientos oncológicos.

Los pacientes con cáncer presentan entre 3 y 13 síntomas con un promedio de 6, siendo constantes durante toda la trayectoria de la enfermedad. En casos más avanzados, los pacientes pueden experimentar alrededor de 10 a 11 síntomas (Carrillo-González, 2017).

Derivado de esta información, es clara la importancia de desarrollar fármacos que logren disminuir la sintomatología relacionada al cáncer y sus tratamientos, con el fin de mejorar la calidad de vida del paciente.

Náuseas y vómito

Las náuseas y vómitos son efectos secundarios derivados de las quimioterapias o radioterapias a las que se exponen los pacientes con cáncer.

Estos síntomas suelen ser de los más comunes, presentándose en el 80% de pacientes. Son considerados graves ya que pueden afectar la continuidad que le da el paciente a su tratamiento y disminuye considerablemente su calidad de vida (Palumbo *et al.*, 2021). Algunos de los problemas que pueden ser ocasionados al no controlar estas afecciones son:

- Alteraciones metabólicas graves.
- Desnutrición y anorexia.
- Deterioro del estado mental y físico del paciente.
- Desgarros esofágicos.
- Fracturas.

- Dehiscencia de los bordes de una herida.
- Abandono de un tratamiento antineoplásico potencialmente útil y curativo.
- Deterioro del cuidado personal y la capacidad funcional.

Para el tratamiento de las náuseas y vómitos, se encuentran los siguientes medicamentos para prescripción:

Tabla 4. Medicamentos usados para la prevención de náuseas y vómitos en pacientes con cáncer (Palumbo *et al.*, 2021).

NOMBRE	TIPO
Clorpromazina, proclorperazina, prometazina	Antagonistas del receptor de dopamina: fenotiacinas
Haloperidol, droperidol	Antagonistas del receptor de dopamina: butirofenonas
Metoclopramida, trimetobenzamida	Antagonistas del receptor de dopamina: benzamidas sustituidas
Dolasetrón, granisetrón, ondansetrón, palonosetrón	Antagonistas del receptor de serotonina
Aprepitant, fosaprepitant, netupitant, fosnetupitant, rolapitant	Antagonistas de la sustancia P/NK-1
Dexametasona, metilprednisolona	Corticosteroides
Alprazolam, lorazepam	Benzodiazepinas
Olanzapina	Antipsicóticos/inhibidores de la monoaminoxidasa

Ninguno de los fármacos nombrados anteriormente se encuentra comercializado como parche transdérmico. La mayoría se suministran por la vía oral, considerando que son fármacos usados para el tratamiento de náuseas y vómito, esta situación predispone su eficacia para tratar esta sintomatología y aumenta las probabilidades de generar otras afecciones.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La vía de administración más estudiada para el suministro de THC ha sido la oral, que presenta desventajas significativas debido a la extensa inactivación de este principio activo por el metabolismo hepático de primer paso, siendo degradado a más del 95%, así como lo lento de su absorción, lo cual afecta de manera significativa su eficacia terapéutica.

Según lo mencionado por Lucas *et al* (2018) las formulaciones orales de THC muestran una absorción variable y se someten a un amplio metabolismo hepático de primer paso, lo que resulta en una concentración plasmática máxima de THC baja y mayor retraso (alrededor de 120 minutos) para poder alcanzarla.

Esta información concuerda con un estudio realizado en 1983 por Wall *et al* sobre los efectos del THC en hombres y mujeres, donde se determinó una biodisponibilidad por administración oral de THC del 10% a 20% para ambos sexos, esta baja biodisponibilidad la atribuyen a la biotransformación de las enzimas del hígado, como resultado del metabolismo de primer paso.

En el caso del suministro de THC por vía oral en terapia oncológica, la absorción se ve igualmente limitada debido a la degradación por los ácidos estomacales y el metabolismo hepático, lo que conlleva a la necesidad de una dosificación más frecuente, siendo poco factible para los pacientes que sufren de náuseas (Mahmoudinoodezh *et al.*, 2022).

Un caso similar al de la administración oral es el de la vía inhalada, donde se reporta que su biodisponibilidad oscila entre el 2 y el 56%, lo que también provoca incertidumbre en la dosis suministrada. Adicional a esto, el impacto pulmonar que representa esta vía es preocupante debido a su amplio uso por la misma, así como su limitada efectividad relacionada a la variabilidad de la duración y el volumen que sea inhalado (Mahmoudinoodezh *et al.*, 2022).

La vía transdérmica propuesta en este proyecto presenta ventajas en comparación a estas rutas antes mencionadas, sin embargo, también cuenta con ciertos

inconvenientes debido a las propiedades del THC y su relación con la difusión en el estrato córneo de la piel.

Goldsmith *et al* (2015) establece que la ruta transdérmica para la administración de THC se ve limitada debido a los compuestos hidrofóbicos propios del cannabinoide, que comprometen la velocidad y la dosis administrada, limitando la difusión a través de la capa acuosa de la piel y afectando su biodisponibilidad.

Lucas *et al* (2018) menciona que, el transporte adecuado de THC a través de la piel se puede conseguir si se mejora la permeación, tomando como punto de partida los potenciadores de permeabilidad adicionados a los parches. Esta información sería de relevancia para poder eliminar las desventajas de esta vía presentadas por Goldsmith.

Adicional a esto, existen alternativas propuestas para lograr una liberación exitosa de THC por esta vía, donde se incluyen nanosistemas de administración tópica, como formulaciones micelares, nanométricas y liposomales, también se incluyen microemulgeles, nanoemulsiones, nanopartículas poliméricas y microagujas.

Mahmoudinoodezh *et al* (2022) concluye que los potenciadores físicos, como las microagujas, mostraron una capacidad prometedora para administrar fármacos lipofílicos formulados en los sitios de acción. Por lo que considera valioso realizar más estudios sobre la aplicación de plataformas de microagujas para mejorar la eficacia de la administración transcutánea de cannabinoides en el futuro.

En contraste, Latorre Cordero (2019) menciona que estas microagujas provocan irritación, causan daños y reducen las funciones de barrera de la piel. Esto implica una necesidad en términos de liberación de fármacos a través de la capa córnea que no altere las características propias de la piel, poniendo a las nanopartículas poliméricas como candidatas en el desarrollo de nuevas formulaciones.

Las nanopartículas poliméricas ofrecen grandes posibilidades para lograr una optimización de tratamientos transdérmicos, ofrece beneficios prometedores para la aplicación de nanoformulaciones y nanoencapsulados para mejorar las dosis efectivas de este tipo de fármaco lipofílico, evita las limitaciones de los tratamientos orales (Mahmoudinoodezh *et al.*, 2022).

De acuerdo con Amol *et al* (2018) en comparación con los tratamientos convencionales, las características físicoquímicas de estos sistemas aportan protección a los principios activos más inestables ante la degradación o desnaturalización por metabolismo, llegando a una reducción de los efectos adversos que se consigue a través de la liberación controlada y la mejora de la penetración cutánea a través del estrato córneo mediante el aumento del gradiente de concentración.

Siguiendo con lo establecido por Amol *et al* (2018) estos polímeros, de origen ya sea sintético, semisintético, biocompatible y biodegradable, han demostrado grandes mejoras en el tratamiento tópico, poniendo de manifiesto lo siguiente:

- Reducen la degradación prematura de los principios activos lábiles.
- Muestran un perfil de liberación controlada y sostenida gracias a las modificaciones del polímero.
- Aumentan la actividad dirigida, reduciendo efectos adversos por absorción sistémica.
- Reducen la irritación.

Abrahamov *et al* (1995) realizó un estudio sobre la prevención de vómito derivado de la terapia antineoplásica en niños con cáncer usando THC como tratamiento, donde determinó una completa prevención del vómito ya que no se observaron náuseas ni vómitos tardíos, así como la inexistencia de efectos adversos.

Valiveti *et al* (2004) menciona en su estudio el desarrollo de un parche transdérmico con THC como principio activo aplicado en cobayos sin pelo, donde

determinó que la concentración plasmática media de THC se alcanzó de manera rápida (1.4 horas) y se mantuvo con una concentración de 4.4 ng/mL hasta 48 horas. Así mismo, se observó la presencia de cantidades significativas de metabolitos plasmáticos después de la aplicación transdérmica de THC, lo cual podría contribuir a una mayor eficacia del parche debido a su actividad farmacológica.

Concordando con lo estudiado por Valiveti, Toitou *et al* (1988) probó en ratas una formulación transdérmica que contiene ácido oléico como potenciador de permeabilidad. Mantuvo un nivel sérico de aproximadamente 50 ng/mL por 24 horas de THC y sus metabolitos, esto indica una administración sostenida del principio activo en el torrente sanguíneo.

Sin embargo, Lucas *et al* (2018) menciona que la absorción de los parches se ve directamente influenciada por factores como la permeabilidad de la piel y el flujo sanguíneo local, pudiendo verse afectado en sujetos caquéticos en comparación con sujetos de peso normal. Esto significaría un problema para el suministro de THC en pacientes oncológicos en fases avanzadas.

La vía transdérmica para la absorción de THC puede considerarse desafiante debido a las características intrínsecas del mismo principio activo, sin embargo gracias al desarrollo de diversos sistemas nanoparticulados se vuelve posible el uso de esta ruta para su aplicación como parche transdérmico.

Si bien es cierto que hay estudios relativos al tema de formas farmacéuticas transdérmicas (cremas, geles, emulsiones, etc.) que contengan como principio activo metabolitos cannabinoides, aún falta un largo camino por investigar acerca del suministro de THC a través de parches transdérmicos, ya que no se encuentran estudios que contengan información clínica robusta y contundente que respalde su aplicación (Duran *et al.*, 2004). Por ello, se considera beneficioso y necesario un alcance de conocimiento más amplio sobre este tema, continuando con los estudios pertinentes para el futuro desarrollo y mejora de formulaciones

transdérmicas que puedan cubrir las demandas salubres de los pacientes y haga más eficiente la administración de cannabinoides por esta vía.

Por todo lo mencionado anteriormente y considerando los objetivos establecidos en este proyecto de investigación, se puede determinar que este trabajo fue satisfactorio, tomando en cuenta los siguientes puntos:

- Los nanosistemas poliméricos representan una alternativa adecuada para el transporte de principios activos y fármacos de carácter lipófilo a través de la vía de administración transdérmica.
- Los parches transdérmicos son una alternativa cómoda y eficaz para el suministro de medicamentos que puedan mejorar los síntomas respecto a las náuseas y vómito.
- El compuesto de origen cannabinoide THC demuestra ser un principio activo novedoso y atractivo con actividad farmacológica, contando con características aptas para el tratamiento de la sintomatología relacionada a enfermedades oncológicas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abrahamov *et al.* (1995). An efficient new cannabinoid antiemetic in pediatric oncology. *Life Sciences*, 56 (23-24), pp. 2097–2102.
- Alcalá *et al.* (2014). La terapia a nanoescala: ensamblaje de estructuras liberadoras de fármacos. *Mundo nano. Revista interdisciplinaria en nanociencias y nanotecnología*, 7 (12), pp. 32-48.
- Amol *et al.* (2018). Polymeric Nanoparticles Based Topical Drug Delivery: An Overview. Department of Pharmaceutics, SVKM Bhanuben College of Pharmacy.

- Ariza Osorio. (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.
- Barsevick *et al.* (2006). Symptom cluster research: Conceptual, design, measurement, and analysis issues. *J Pain Symptom Manage*, 31 (1), pp. 85-95.
- Blanque, V. P. (2016). Sistemas de liberación controlada de medicamentos. Aplicaciones biomédicas. Tesis doctoral. Universidad Complutense de Madrid.
- Calatayud Pascual. (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.
- Cardeal *et al.* (2016). Nanotechnology in dermatology. *An Bras. de Derma.*, 89 (1), pp. 126-36.
- Latorre Cordero. (2019). Nanopartículas como transportadores de fármacos a través de la piel. Trabajo fin de grado, dirigido por Dr. Manuel Bueno Martínez y Dra. Inmaculada Molina Pinilla. Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad de Sevilla.
- Carrillo-González. (2017). Los grupos de síntomas en personas con cáncer: una revisión integrativa. *Aquichan*, 17 (3), pp. 257-269.
- Duran *et al.* (2004). Novedades sobre las potencialidades terapéuticas del Cannabis y el sistema cannabinoide. *Med Clin (Barc)*, 122 (10), pp. 390-398.
- Ferlay *et al.* (2020). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon: International Agency for Research on Cancer.

- Ganem Rondero. (2011). ¿Qué sabe usted acerca de la vía de administración transdérmica? *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*. Enero-Marzo, pp. 65-68.
- Global Cancer Observatory. (2020). *Population Fact Sheets*. Julio 17, 2022. World Health Organization. Sitio web: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>
- Goldsmith *et al.* (2015). Medical marijuana in the workplace: challenges and management options for occupational physicians. *Journal of occupational and environmental medicine*, 57 (5), pp. 518-525.
- Kritivasan *et al.* (2018). Transdermal patches - A review. *Drug Invention Today*, 10 (3), pp. 3403-3406.
- León Hernández *et al.* (2011). Diseño y elaboración de tabletas de diclofenac sódica 100mg de liberación sostenida. Tesis doctoral.
- Lucas *et al.* (2018). The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 84, pp. 2477–2482.
- Afonso Díaz, M. (2016). Encapsulación de antioxidantes en nanopartículas de zeína. Máster Universitario en Biotecnología Alimentaria.
- Mahmoudinoodezh *et al.* (2022). The Transdermal Delivery of Therapeutic Cannabinoids. *Pharmaceutics*, 14 (2), pp. 438.
- Martin, A. N., Sinko, P. J., & Singh, Y. (2006). *Martin's physical pharmacy and pharmaceutical sciences: physical chemical and biopharmaceutical principles in the pharmaceutical sciences*. Wolters Kluwer.

- Muñoz Rubio, I. (2013). Nanopartículas de PLGA: Una aportación innovadora en el uso terapéutico de cannabinoides. Tesis doctoral, Universidad de Sevilla.
- Palumbo *et al.* (2021). *Náuseas y vómitos relacionados con el tratamiento del cáncer*. Julio 25, 2022. Instituto Nacional del Cáncer. Sitio web: https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/efectos-secundarios/nauseas/nauseas-pro-pdq#_457_toc
- Rojas-Cortés *et al.* (2008). Los biopolímeros como materiales para el desarrollo de productos en aplicaciones farmacéuticas y de uso biomédico. *Revista Ingeniería e Investigación*, 28 (1), pp. 57-71.
- Sáez *et al.* (2004). Liberación controlada de fármacos. Micropartículas. *Revista Iberoamericana de Polímeros*, 5 (2), pp. 87-101.
- Servicio Navarro de Salud (2005). Formas farmacéuticas de liberación modificada y estereoisómeros. ¿Nos aportan algo en la práctica clínica? *Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra*, 13, pp. 1-10.
- Tanwar *et al.* (2016). Transdermal drug delivery system: a review. *Int. J. Pharm. Sci. Res*, 7 (6), pp. 2274-2290.
- Touitou *et al.* (1988). Transdermal delivery of tetrahydrocannabinol. *International Journal of Pharmaceutics*, 43(1-2), pp. 9-15.
- Valiveti *et al.* (2004). In Vitro/In Vivo Correlation Studies for Transdermal D8-THC Development. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 93 (5), pp. 1154- 1164.
- Vargas *et al.* (2015). *Liberación y absorción de fármacos*. Manual de conocimientos básicos de farmacología, pp. 63.

- Waghulde *et al.* (2013). Development, Recent Inventions and Evaluation Techniques of Transdermal Drug Delivery System - A Review. *Int. J. Pharm. Phytopharmacol. Res.*, 3 (2), pp. 152-160.
- Wall *et al.* (1983). Metabolism, disposition, and kinetics of delta-9-tetrahydrocannabinol in men and women. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 34 (3), pp. 352-363.
- Yewale *et al.* (2014). *Application of polymers in transdermal drug delivery. Applications of Polymers in Drug Delivery*, pp. 175-211.