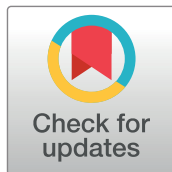




Versión español



English version



CrossMark



ACCESO ABIERTO

Citación: Sarmiento GJJ, González OJA, Moncada F, Ana MC. **Revisión sobre parches transdérmicos: optimización en la administración de fármacos.** Colomb Méd (Cali), 2025; 56(4):e3007142 <http://doi.org/10.25100/cm.v56i4.7142>

Recibido: 19 Nov 2025

Revisado : 05 Dec 2025

Aceptado : 30 Dec 2025

Publicado: 30 Dec 2025

Palabras clave

Parches Transdérmicos, Cutáneos , Sistemas de administración de fármacos , Bioequivalencia, Biodisponibilidad, Adhesivos.

Keywords

Transdermal Patches, Cutaneous; Drug Delivery Systems; Bioequivalence; Bioavailability; Adhesives.

Copyright: © 2025 Universidad del Valle






REVISIÓN

Revisión sobre parches transdérmicos: optimización en la administración de fármacos

Review on transdermal patches: optimization in drug administration

Juan José Sarmiento Giraldo,¹  Julian A. Gonzalez Ospina,²  Francisco Moncada,³ 
Ana Maria Calad³ 

1. Universidad ICESI, Química Farmacéutica, Cali, Colombia.  2. Universidad ICESI, Facultad Barberi de Ingeniería, Diseño y Ciencias Aplicadas, Departamento de Ciencias Farmacéuticas y Químicas, Cali, Colombia.  3. Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. 

Resumen

Objetivos:

Sintetizar el conocimiento técnico, clínico y regulatorio sobre los parches transdérmicos e identificar vacíos persistentes que afectan su uso seguro y eficaz.

Métodos:

Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva en múltiples bases de datos y fuentes oficiales, aplicando los siguientes criterios de fuentes y selección. Las fuentes consultadas incluyeron PubMed, Scopus, ScienceDirect y Google Scholar; sitios web de agencias regulatorias (FDA, EMA, ANVISA, INVIMA); y fuentes oficiales farmacopéicas y metodológicas (USP-NF, Farmacopea Europea, OECD). Se consideraron fuentes en inglés, español y portugués, sin restricción temporal a priori. Última actualización: 9 de septiembre de 2025. La selección de estudios siguió un enfoque narrativo que incluyó revisiones publicadas, estudios primarios relevantes, guías regulatorias oficiales y documentos de preguntas y respuestas, así como estándares farmacopéicos relacionados con el diseño, la liberación/permeación, la biodisponibilidad/bioequivalencia, la adhesión y los marcos regulatorios. Se excluyeron páginas web no autorizadas o de carácter comercial y duplicados, priorizando fuentes oficiales y revisadas por pares.

Resultados:

Los sistemas transdérmicos ofrecen liberación sostenida y beneficios en la adherencia terapéutica; sin embargo, su desempeño se ve limitado por la variabilidad biológica, el uso inadecuado por parte de los pacientes y la fragmentación de los requisitos regulatorios. La adhesión continúa siendo un atributo crítico de calidad, con métodos de evaluación heterogéneos y una alineación limitada entre las métricas in vitro y los resultados clínicos.

Conclusiones:

Se requiere una mayor armonización de los estándares de adhesión y bioequivalencia, junto con estrategias de educación al paciente y la realización de ensayos bajo condiciones reales de estrés, para garantizar la calidad, seguridad e intercambiabilidad de los productos transdérmicos innovadores y genéricos.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflictos de intereses, financieros ni no financieros, relacionados con el contenido de este manuscrito. La entidad financiadora no influyó en el diseño del artículo, en la selección de la literatura, en el análisis de la información ni en las conclusiones presentadas. Los autores son los únicos responsables de las opiniones y del contenido expresados en este trabajo. Todos los autores declararon no tener conflictos de intereses.

Financiación

Este trabajo fue financiado por Knight Therapeutics Inc., que proporcionó apoyo económico para la preparación del manuscrito (CS-01747).

Declaración de contribución de autoría CRediT

JGO: Obtención de financiación, Administración del proyecto, Supervisión, Conceptualización, Metodología, Análisis formal, Redacción - revisión y edición. **JJSG:** Investigación, Redacción - borrador original, Curación de datos, Análisis formal. **FM:** Investigación, Metodología. **AMC:** Investigación, Metodología

Autor de correspondencia

Julian Gonzalez Ospina, E-mail: jgonzalez@icesi.edu.co

Abstract

Aim:

To synthesize technical, clinical, and regulatory knowledge on transdermal patches and identify persistent gaps that impact their safe and effective use.

Methods:

Data sources and selection criteria were defined as follows. Sources consulted included PubMed, Scopus, ScienceDirect, and Google Scholar; regulatory agency websites (FDA, EMA, ANVISA, INVIMA); and official pharmacopeial and methodological documents (USP-NF, European Pharmacopoeia, OECD). English, Spanish, and Portuguese sources were considered, with no predefined time limits. The last search update was performed on September 9, 2025. Regarding study selection, narrative approach including published reviews, relevant primary studies, official regulatory guidances/Q&A, and pharmacopoeia standards related to design, release/permeation, bioavailability/bioequivalence, adhesion, and regulatory frameworks. Non-authoritative or commercial webpages and duplicates were excluded, with priority given to official and peer-reviewed sources. This review was appraised against the SANRA criteria, covering: justification of the article's importance, statement of aims, description of the literature search, referencing, scientific reasoning, and appropriate presentation of data.

Results:

Transdermal systems may offer sustained drug delivery and adherence advantages, but their real-world performance is constrained by biological variability, patient misuse, and fragmented regulatory requirements. Adhesion remains a critical quality attribute, yet test methods are heterogeneous and alignment between in vitro metrics and clinical outcomes is limited.

Conclusions:

Stronger harmonization of adhesion and bioequivalence standards, together with improved patient education and testing under real-life stress conditions, is needed to ensure the quality, safety, and interchangeability of innovator and generic transdermal products.

Contribucion del estudio

1) ¿Por qué se realizó este estudio?

Los parches transdérmicos representan una alternativa práctica para la administración de fármacos; sin embargo, su efectividad en la práctica real se ve limitada por el uso inadecuado por parte de los pacientes, la variabilidad en el desempeño clínico y la fragmentación de los requisitos regulatorios.

2) ¿Cuáles fueron los resultados más relevantes?

Esta revisión integra perspectivas técnicas, clínicas y regulatorias e identifica la adhesión como un atributo crítico de calidad que aún se evalúa mediante métodos heterogéneos en distintos contextos.

3) ¿Qué aportan estos resultados?

Al señalar estos vacíos, esta revisión enfatiza la necesidad de armonizar los estándares y mejorar la educación al paciente para garantizar la seguridad, la consistencia y la evaluación de los resultados en la práctica real de los sistemas transdérmicos en el ámbito clínico.

Introducción

Los productos farmacéuticos que contienen los mismos principios activos suelen estar disponibles en múltiples vías de administración, cada una con ventajas específicas en función de los objetivos terapéuticos, la condición clínica del paciente y sus preferencias. Entre estas opciones, los sistemas terapéuticos transdérmicos, comúnmente conocidos como parches transdérmicos, constituyen una alternativa no invasiva frente a la administración oral, subcutánea o intravenosa. Estos sistemas pueden ofrecer una liberación controlada del fármaco, una menor frecuencia de dosificación y una mejor adherencia del paciente en casos seleccionados. Además, facilitan la absorción del fármaco a través de la piel, permitiendo efectos terapéuticos localizados o sistémicos, según se requiera ¹. Los sistemas transdérmicos están específicamente diseñados para una liberación sostenida y controlada del fármaco, con un enfoque en la precisión de la dosis y la facilidad de uso, especialmente en tratamientos crónicos que requieren concentraciones plasmáticas estables ².

La administración transdérmica ofrece varias ventajas frente a las vías oral y parenteral. Evita el metabolismo hepático de primer paso, reduce el riesgo de irritación gastrointestinal y previene la degradación por enzimas digestivas o ambientes ácidos ³. La naturaleza visible del parche también puede actuar como una ayuda para la adherencia, lo que resulta especialmente beneficioso para adultos mayores, personas con deterioro cognitivo o cuidadores responsables del manejo de la medicación. Además, los parches transdérmicos pueden retirarse rápidamente en caso de reacción adversa o sobredosis, lo que añade un margen de seguridad ausente en muchas formulaciones sistémicas ⁴.

Durante las últimas dos décadas, el uso de parches transdérmicos se ha extendido a una amplia gama de indicaciones clínicas, incluido el manejo del dolor crónico, las terapias hormonales, la enfermedad de Alzheimer, el cese del tabaquismo, la menopausia y la anticoncepción ⁴. A pesar de su uso creciente, los parches transdérmicos no están exentos de limitaciones. Algunos de los retos incluyen la irritación local de la piel, la absorción inconsistente debido a la variabilidad en la permeabilidad cutánea y las restricciones en la formulación cuando se trabaja con moléculas altamente lipofílicas, inestables o de alto peso molecular ⁵. En los últimos años, han surgido preocupaciones acerca del riesgo de un desempeño inconsistente en la adhesión de los productos transdérmicos genéricos. Incluso un despegue parcial del parche o su desprendimiento total puede comprometer gravemente la administración del fármaco, la seguridad terapéutica y la calidad ⁶. Estas preocupaciones resaltan la necesidad de una vigilancia regulatoria sólida y de criterios de evaluación estandarizados que aseguren la equivalencia terapéutica y un desempeño adhesivo constante de los productos.

Esta revisión tiene como objetivo ofrecer una visión integral de los principios tecnológicos, las clasificaciones, las aplicaciones clínicas y los marcos regulatorios asociados a los parches transdérmicos. Se presta especial atención a aquellos ámbitos en los que la regulación actual puede resultar insuficiente, en particular la evaluación del desempeño adhesivo en productos genéricos, una dimensión cada vez más reconocida como crítica para garantizar la seguridad del paciente y la eficacia terapéutica. Nuestro Objetivo fue integrar las perspectivas técnicas, clínicas y regulatorias sobre los parches transdérmicos e identificar los vacíos persistentes en las disposiciones farmacopéicas y regulatorias, en particular en los ámbitos de la adhesión y de la bioequivalencia/biodesempeño.

Métodos

Tipo de revisión y justificación

Se trata de una revisión narrativa evaluada según los criterios SANRA ⁷. La metodología siguió los dominios del instrumento: 1) justificación de la importancia del artículo, 2) declaración de los objetivos, 3) descripción de la búsqueda bibliográfica, 4) referenciación, 5) razonamiento científico y 6) presentación adecuada de los datos. El tema fue seleccionado por su relevancia clínica y regulatoria en relación con los parches transdérmicos, con énfasis en los vacíos que afectan su uso seguro y eficaz en Colombia.

Búsqueda bibliográfica y selección de fuentes (enfoque narrativo)

Se realizó una búsqueda intencionada y no sistemática en PubMed, Scopus, ScienceDirect y Google Scholar, complementada con sitios web regulatorios y farmacopéicos de referencia (FDA, EMA, ANVISA, INVIMA, OECD, USP, Ph. Eur., BP, JP). La evidencia se interpretó según su naturaleza (guías regulatorias, datos clínicos, estudios *in vitro* e informes observacionales), priorizando los documentos regulatorios primarios y la literatura revisada por pares. No se establecieron límites temporales a priori; última actualización: 9 de septiembre de 2025. Se dio prioridad a las guías oficiales, los estándares farmacopéicos, las revisiones revisadas por pares y los estudios primarios pertinentes que abordaran el diseño, la liberación/permeación, la biodisponibilidad/bioequivalencia (BA/BE), la adhesión y los marcos regulatorios; se excluyeron las páginas web comerciales o no oficiales, así como los documentos duplicados.

Política de referenciación y evaluación

Las afirmaciones clave están respaldadas por fuentes oficiales o revisadas por pares. Los ítems del SANRA orientaron la evaluación de la importancia, los objetivos, la descripción de la búsqueda y la referenciación.

Presentación de los datos

Los hallazgos se presentan de forma narrativa y se resumen en tablas comparativas cuando resulta útil (por ejemplo, disposiciones farmacopéicas, requisitos regulatorios, atributos críticos de calidad (CQA)).

Resultados

Fundamentos y aspectos clave de los parches transdérmicos

Evolución. A lo largo de las décadas, se han desarrollado numerosas formulaciones para mejorar la biodisponibilidad del fármaco, la usabilidad del parche y la adherencia del paciente ⁸. En este contexto, las tecnologías de los parches transdérmicos han evolucionado a lo largo de varias generaciones: los sistemas de primera generación se centraron en optimizar las propiedades fisicoquímicas de fármacos de moléculas pequeñas para una difusión pasiva; los enfoques de segunda generación introdujeron promotores químicos de la penetración y sistemas basados en emulsiones o nanotransportadores; las tecnologías de tercera generación se basan en métodos físicos para alterar transitoriamente la barrera epidérmica (por ejemplo, radiofrecuencia, ultrasonido, microperforación con láser); y una cuarta generación propuesta busca habilitar terapias personalizadas a través de sistemas bioelectrónicos portables ⁹.

Desarrollo de los parches transdérmicos. El desarrollo de un nuevo parche transdérmico implica una serie de etapas interrelacionadas, cada una de las cuales contribuye al desempeño final y a la viabilidad regulatoria del producto. El proceso suele comenzar con estudios de preformulación dirigidos a caracterizar las propiedades fisicoquímicas del fármaco, incluidas la solubilidad, la estabilidad y la compatibilidad con los excipientes potenciales. A esto le sigue el desarrollo de la formulación, en el que se seleccionan y optimizan los excipientes, la carga de fármaco y los sistemas poliméricos para asegurar un desempeño consistente. Posteriormente, se diseñan y evalúan prototipos de parches en cuanto a parámetros funcionales clave como la adhesión, la flexibilidad y la cinética de liberación ¹⁰.

A continuación, se realizan estudios *in vivo*, inicialmente en modelos animales, para evaluar la farmacocinética y la farmacodinámica, y para caracterizar la absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción. El desarrollo clínico contempla ensayos en humanos a lo largo de fases sucesivas para evaluar la seguridad, la eficacia terapéutica y la farmacocinética, lo cual respalda la aprobación regulatoria. Tras una evaluación clínica satisfactoria, se elabora una solicitud regulatoria ante agencias como la FDA o la EMA, demostrando el cumplimiento de los requisitos de calidad, seguridad y eficacia. Una vez aprobados, el escalamiento y la fabricación se llevan a cabo bajo Buenas Prácticas de Manufactura para garantizar la

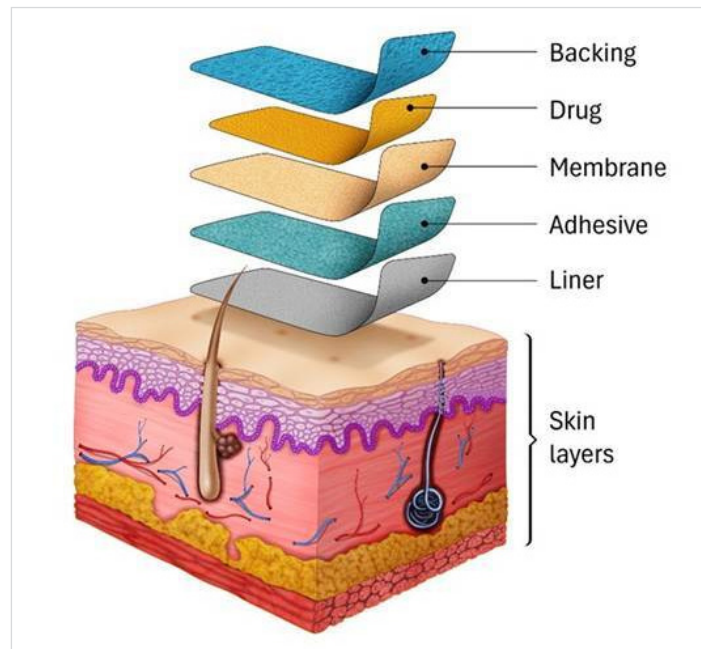


Figura 1. Principales componentes estructurales de un parche transdérmico. Las composiciones pueden variar según el fármaco y el tipo de sistema

consistencia entre lotes y la viabilidad comercial. En el caso de los parches transdérmicos genéricos, las vías regulatorias pueden permitir exenciones de los ensayos clínicos de eficacia cuando se demuestra adecuadamente la bioequivalencia. No obstante, las evaluaciones complementarias de adhesión y tolerabilidad local, incluidos los estudios de irritación y sensibilización, siguen siendo obligatorias, ya que las principales agencias regulatorias las reconocen como atributos críticos de calidad ^{11,12}.

Componentes básicos. Las formulaciones integran diversos excipientes diseñados para optimizar la liberación, la retención y la estabilidad del principio activo. La selección y disposición de los componentes varían según el fármaco y el tipo de sistema ¹³, pero los elementos esenciales se resumen a continuación y se ilustran en la Figura 1.

- Adhesivos: Fijan el parche a la piel y mantienen su posición durante todo el tiempo de uso ¹³. La mayoría de los sistemas utilizan adhesivos sensibles a la presión, como poliacrilatos, poliisobutilenos o compuestos a base de silicona ¹⁴.
- Capa de respaldo: Actúa como barrera protectora frente a factores externos, a la vez que proporciona soporte mecánico, flexibilidad y un aspecto estético adecuado ¹⁵. La interacción con los excipientes internos debe minimizarse, ya que un contacto prolongado puede provocar migración o degradación. Los materiales más utilizados incluyen películas de vinilo, polietileno, poliéster, aluminio y poliolefinas ¹⁴.
- Recubrimientos protectores: Forman parte del envase primario y se retiran antes del uso. Protegen el adhesivo y la matriz, preservando el contenido del fármaco y evitando una exposición prematura ¹⁵. Los materiales típicos incluyen papeles recubiertos con silicona o con polietileno ¹⁰.
- Membrana: En los sistemas tipo reservorio o de liberación controlada, las membranas semipermeables regulan la difusión del fármaco hacia la piel ¹³. Materiales como el etileno-acetato de vinilo, el caucho de silicona y el poliuretano se emplean comúnmente debido a su capacidad para mantener perfiles de liberación controlados ¹⁴.

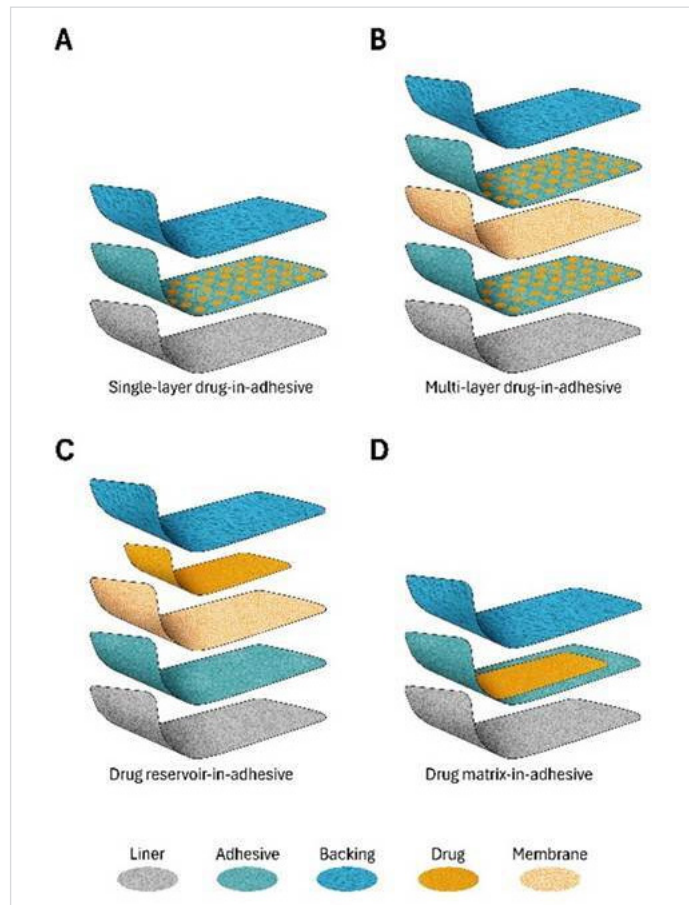


Figura 2. A-D. Clasificación de los parches transdérmicos según la ubicación del fármaco: (A) fármaco en adhesivo de capa única, (B) fármaco en adhesivo multicapa, (C) sistema de reservorio y (D) sistema de matriz.

Clasificación. Los parches transdérmicos se clasifican comúnmente según la ubicación y la distribución del fármaco dentro del sistema, lo que da lugar a las categorías ilustradas en la Figura 2 A-D ¹⁶.

- **Fármaco en adhesivo de capa única:** El fármaco está incorporado directamente en el adhesivo, ubicado entre el recubrimiento protector y la capa de respaldo ¹⁶. (Figura 2A)
- **Fármaco en adhesivo multicapa:** Contiene dos capas adhesivas distintas, cada una con capacidad para incorporar el fármaco, generalmente separadas por una membrana, lo que permite terapias combinadas o una liberación dual controlada ¹⁶. (Figura 2B)
- **Sistema de reservorio:** Cuenta con un reservorio independiente para el fármaco — líquido, gel o suspensión—, contenido por una membrana que regula la velocidad de liberación. Estas membranas pueden ser microporosas o no porosas según la formulación ¹⁷. (Figura 2C)
- **Sistema de matriz:** El fármaco se dispersa dentro de una matriz polimérica en contacto directo con la piel, con una capa adhesiva externa que asegura la fijación del parche ¹⁷. (Figura 2D)

Mecanismo de liberación del fármaco

La liberación del fármaco a partir de sistemas de liberación controlada, como los parches transdérmicos, puede ocurrir mediante distintos mecanismos según el diseño del sistema y las características de los materiales. Los procesos descritos incluyen ¹⁸:

- Difusión (predominante): El fármaco se desplaza a lo largo de un gradiente de concentración a través del polímero.
- Hinchamiento del polímero: Los polímeros hidrofílicos absorben agua, se expanden y favorecen la difusión del fármaco; en algunos sistemas, el propio hinchamiento es el que controla la velocidad de liberación.
- Erosión y degradación del polímero: Los polímeros biodegradables (por ejemplo, PLA, PLGA, quitosano) sufren hidrólisis o degradación enzimática, liberando el fármaco a una velocidad influenciada por la erosión superficial o másica.
- Liberación activada externamente: Los polímeros inteligentes responden a estímulos como pH, temperatura, campos eléctricos o luz, modificando su estructura para desencadenar la liberación del fármaco.
- Ósmosis (poco frecuente en los parches): El agua atraviesa una membrana semipermeable, generando una presión que impulsa la solución del fármaco, lo que permite una liberación controlada.

En la práctica, algunos sistemas pueden involucrar más de un proceso. No obstante, los parches transdérmicos pasivos tradicionales se basan principalmente en una liberación controlada por difusión desde el parche, seguida del reparto y la difusión a través del estrato córneo. En los diseños de matriz o de fármaco en adhesivo, el fármaco está distribuido de forma uniforme dentro del polímero, que actúa simultáneamente como reservorio y como medio que controla la velocidad de liberación. En contraste, los sistemas de reservorio emplean una membrana polimérica que regula la velocidad de liberación, permitiendo un flujo más constante mientras el reservorio permanezca saturado y, en gran medida, independiente del hinchamiento del polímero ^{17,18}.

Permeación

Vías de permeación transdérmica del fármaco. La permeación del fármaco a través de la piel se produce mediante dos vías principales: la vía transepidérmica y la vía transanexial.

La vía transepidérmica implica el paso a través del estrato córneo, ya sea directamente a través de los corneocitos (transcelular) o a través de la matriz lipídica que se encuentra entre ellos (intercelular). Entre estas, la vía intercelular se considera generalmente la vía predominante, y requiere un equilibrio entre lipofilidad e hidrofiliidad para una absorción eficaz ¹⁹.

La vía transanexial, también denominada vía de derivación, permite la penetración a través de los folículos pilosos y de las glándulas sudoríparas o sebáceas. Sin embargo, su contribución es limitada debido a la pequeña superficie involucrada (~0,1 % de la superficie cutánea total), aunque la densidad folicular y el tamaño de las aberturas pueden influir significativamente en la absorción del fármaco ^{19,20}.

Características de los fármacos para la permeación transdérmica

Debido a la función de barrera de la piel, las moléculas con ciertas propiedades fisicoquímicas suelen ser más adecuadas para la administración transdérmica pasiva con efecto sistémico. Los siguientes rangos constituyen guías prácticas de diseño y no puntos de corte rígidos ²¹:

- Peso molecular inferior a 500 Da.
- Log P entre 1 y 3.
- Forma no ionizada al pH fisiológico.
- Solubilidad acuosa superior a 1 mg/mL.
- Punto de fusión inferior a 200 °C.
- Dosis diaria de 20 mg o menos.

Estos parámetros optimizan tanto la solubilidad como el reparto en el estrato córneo, al tiempo que permiten un flujo suficiente para alcanzar concentraciones plasmáticas terapéuticas.

Métodos para mejorar la permeación molecular. Dado el número limitado de fármacos candidatos que cumplen de forma natural con los criterios para una permeación cutánea pasiva eficaz, se han desarrollado numerosas estrategias para mejorar la administración transdérmica.

Los promotores químicos de la penetración aumentan la permeabilidad del fármaco al alterar temporalmente la arquitectura lipídica del estrato córneo o al mejorar su solubilidad y reparto. Algunos ejemplos comunes incluyen los ácidos grasos, los terpenos, los sulfóxidos y los tensioactivos, incluidos los compuestos aniónicos, catiónicos y no iónicos^{22,23}. Otro enfoque ampliamente utilizado consiste en el diseño de profármacos, en los que la molécula original se modifica químicamente para obtener un derivado biorreversible que optimiza las propiedades farmacocinéticas y fisicoquímicas²⁴.

Los sistemas vesiculares de base lipídica representan otra estrategia de mejora al imitar las membranas biológicas y encapsular el fármaco dentro de vesículas, lo que facilita su permeación a través de la piel. Estos sistemas pueden mejorar la biodisponibilidad de fármacos poco solubles y protegerlos de la degradación²⁵.

Las matrices de microagujas consisten en proyecciones de escala microscópica dispuestas sobre un parche que crean microporos transitorios en la piel, permitiendo la administración de fármacos de gran tamaño, hidrofílicos o de alto peso molecular. Su longitud es suficiente para atravesar el estrato córneo sin estimular los receptores del dolor, lo que reduce las molestias y el riesgo de infección. Este enfoque ha demostrado una administración altamente reproducible y una baja variabilidad en la biodisponibilidad entre individuos²⁶⁻²⁹.

Otras técnicas de mejora incluyen el ultrasonido, el láser, la radiofrecuencia, los métodos electrotérmicos y la magnetoforesis. Aunque eficaces, estos enfoques se utilizan con menos frecuencia debido a su carácter invasivo, su mayor costo o la necesidad de equipos especializados.

Biodisponibilidad y factores biológicos que influyen en la biodisponibilidad

La biodisponibilidad se define comúnmente como “la velocidad y la magnitud con la que el fármaco activo se absorbe a partir de una forma farmacéutica y queda disponible en la circulación sistémica”. Generalmente se evalúa calculando el área bajo la curva (AUC) a partir de un gráfico de concentración-tiempo, que refleja la exposición total del organismo al fármaco no modificado³⁰. Como se destaca en los estudios generales de biodisponibilidad, una exposición sistémica insuficiente puede reducir la eficacia del tratamiento e incluso ocasionar un fracaso terapéutico³¹. La biodisponibilidad en los parches transdérmicos no solo está determinada por aspectos relacionados con la formulación o el diseño del sistema de administración, sino también por la variabilidad biológica, que puede alterar de manera significativa los perfiles de absorción. Diversos factores biológicos pueden contribuir a esta variabilidad, incluidos la edad de la piel, el grado de hidratación, la composición lipídica, la temperatura, el flujo sanguíneo, el metabolismo cutáneo, la integridad de la barrera cutánea, las patologías, la etnia, el sexo y el sitio de aplicación^{32,33}.

Tabla 1. Parámetros de control de calidad y enfoques de ensayo para los sistemas de administración transdérmica de fármacos

Atributo Crítico de Calidad (CQA)	Mención/cobertura farmacopeica
Ensayo	BP, EP, JP, USP
Uniformidad de contenido	BP, EP, JP, USP
Contenido de humedad	EP, USP, JP
Espesor	-
Resistencia a la tensión	-
Elongación	-
Prueba de planitud	-
Resistencia al plegado	-
Prueba microbiológica	USP, EP, JP
Pruebas In vitro	
Liberación del fármaco	USP, EP
Permeación del fármaco	EP
Adhesive properties tests	
Prueba de Tack	USP (descriptiva, no obligatoria)
Prueba de adhesión por desprendimiento	USP (descriptiva, no obligatoria)
Prueba de adhesión por cizallamiento	USP (descriptiva, no obligatoria)
Prueba de flujo en frío	-
Prueba de fuga	USP (caso por caso / sistemas reservorio / CCI cuando aplique)
Integridad del parche	-
Impurezas y degradación	
Prueba de impurezas y degradación/estabilidad	BP, EP, JP, USP
Irritación cutánea	
Prueba de irritación y sensibilización cutánea	-

Adaptado de Kim et al.³⁵ y complementado con las consideraciones de calidad de la FDA para sistemas de administración transdérmica y las guías de calidad de la EMA^{12,72}. BP: Farmacopea Británica; EP: Farmacopea Europea; JP: Farmacopea Japonesa; USP: Farmacopea de los Estados Unidos; CQA: Atributo Crítico de Calidad; FDA: Food and Drug Administration; EMA: Agencia Europea de Medicamentos; CCI: Integridad del Cierre del Envase. (-): no contemplado o no abordado de forma explícita en las farmacopeas consultadas.

Para mitigar estas inconsistencias, los prescriptores y los fabricantes deben evitar generalizaciones en las indicaciones de dosificación y de uso. Los folletos de información para el paciente y las fichas técnicas del producto deben indicar claramente el sitio de aplicación recomendado, la duración del uso y el esquema de dosificación, teniendo en cuenta la diversidad de los perfiles de los pacientes. Asimismo, las formulaciones transdérmicas deben procurar minimizar la variabilidad de la absorción mediante la estabilización de parámetros como la hidratación de la piel y la temperatura, ya sea a través de estrategias de formulación o de pautas de uso³³.

Estándares regulatorios

Para garantizar la calidad, la seguridad y la eficacia terapéutica de los parches transdérmicos, es esencial el cumplimiento de los estándares regulatorios. Estos estándares abarcan la evaluación de atributos específicos que influyen directamente en el desempeño clínico y en la seguridad del paciente. Sin embargo, el carácter obligatorio y el alcance de estos requisitos varían entre regiones, ya que cada jurisdicción se rige por su propia autoridad, como la FDA (Estados Unidos), la EMA (Unión Europea) y el INVIMA (Colombia). Aunque muchos principios fundamentales de evaluación están en general alineados, los entornos regulatorios difieren en su nivel de detalle y en el diseño específico de los ensayos requeridos^{34,35}.

Las autoridades suelen apoyarse en farmacopeas como la USP, la Ph. Eur., la BP y la JP, ampliamente referenciadas a nivel internacional, para establecer métodos analíticos estandarizados para el ensayo del producto terminado, lo que favorece un cierto grado de convergencia regulatoria. Por ejemplo, en Colombia, el artículo 22, literal (k), del Decreto 677 de 1995 exige que la metodología analítica del producto terminado corresponda a una de las farmacopeas oficialmente aceptadas en el país (USP, BP, Codex Francés, DAB, Ph. Eur, Ph. Int.). El fabricante debe indicar la farmacopea seleccionada, su edición y la sección correspondiente; si no se dispone de un método en estos compendios, deberán presentarse los datos completos de validación³⁶.

No obstante, la evaluación de los parches transdérmicos sigue siendo un reto, ya que no todos los atributos medibles se correlacionan directamente con la seguridad o con la eficacia terapéutica. Para abordar esta cuestión se ha adoptado el concepto de *Atributos Críticos de*

Tabla 2. Herramientas regulatorias aplicadas a los sistemas de administración transdérmica de fármacos.

Ensayo/País	EE. UU.	Europa	Brasil	OECD
Ensayo de desempeño (liberación in vitro)	USP-NF -724- Liberación del fármaco; FDA Sistemas de Administración Transdérmica y Tópica - Desarrollo del Producto y Consideraciones de Calidad (borrador 2019)	Ph. Eur. 2.9.4 (EP 11.x): ensayo de disolución para parches; Guía de la EMA sobre la calidad de los parches transdérmicos (2014).	Guía ANVISA n.º 20/2019 (v2, 2021): métodos de disolución/permeación (aplicación caso por caso).	OECD GD 28 y Guidance Notes 156: enfoque de difusión con celda de Franz
Ensayo de bioequivalencia	BE farmacocinética conforme a las PSG y la ANDA; respaldada por FDA TDS PD&Q (borrador 2019), Adhesión (borrador rev. 2023) e Irritación/Sensibilización (borrador rev. 2023).	La bioequivalencia se evalúa según la Guía de la EMA sobre la Investigación de la Bioequivalencia; la guía de calidad de la EMA para parches transdérmicos (2014) aborda aspectos de calidad/CMC y no sustituye la guía de BE	No especificado / Sin requisito explícito	No especificado / Sin requisito explícito
Ensayos de irritación / sensibilización	Borrador de guía de la FDA sobre irritación/sensibilización (2018; borrador rev. 2023): estudio acumulativo de irritación y sensibilización	Guía de Calidad de la EMA (2014, Anexo I): irritación y sensibilización acumulativas a 21 días	Guía ANVISA n.º 20/2019 (v2, 2021): evaluación de la tolerabilidad cutánea	OECD TG 439: in vitro epidermis humana reconstruida
Evaluación de los atributos de calidad	USP-NF (2024): descripción, valoración, uniformidad, límites microbianos, ensayos de propiedades adhesivas	EP 11. ^a (2023): uniformidad de contenido/ unidades de dosificación; Guía de Calidad de la EMA (disolución, límites microbianos y contenido de conservantes antimicrobianos, 2014),	Guía ANVISA n.º 20/2019 (2021): descripción, valoración, impurezas, propiedades de los ensayos fisicoquímicos, polimorfismo, uniformidad de unidades de dosificación, contenido de agua, pH, viscosidad aparente, límites microbianos, contenido de conservantes antimicrobianos y contenido de antioxidantes.	No especificado / Sin requisito explícito
Ensayo de permeación en la etapa de desarrollo	Guía de la FDA (2019): IVPT (e IVIVC cuando se justifique) utilizando celdas de Franz	Guía de Calidad de la EMA (2014): IVPT/IVIVC recomendada	Guía ANVISA n.º 20/2019: celda de Franz o aparato de disolución	OECD TG 427 (in vivo), TG 428 (in vitro), GD 28/Notes 156
Ensayo de fugas	USP -1207- Integridad del Envase - Productos Estériles (aplicable a productos estériles/CCI, no universal para todos los TDS) (caso por caso)	EP 11. ^a (2023): requisitos generales de integridad. (caso por caso)	Guía ANVISA n.º 20/2019: ensayo de fugas para sistemas de reservorio	No especificado / Sin requisito explícito
Ensayos de adhesión	Borrador de guía de la FDA sobre adhesión (2019; revisado 2023): estudio clínico de adhesión con resolución temporal	Guía de la EMA (2014, Anexo II): evaluación de adhesión in vivo.	ANVISA 20/2019: principalmente in vitro peel/tack; in vivo si se requiere)	No especificado / Sin requisito explícito

Adaptado de Engelhardt et al. 34 y complementado con documentos regulatorios internacionales: FDA (*Transdermal and Topical Delivery Systems — Product Development & Quality Considerations*, borrador 2019; *Assessing Adhesion*, borrador rev. 2023; *Assessing Irritation/Sensitization*, borrador rev. 2023) 11,72,73; EMA (*Guideline on quality of transdermal patches*, 2014) 12; farmacopeas— Ph. Eur. 2.9.4 (EP 11.^a, 2023) 45, USP -724- (liberación del fármaco) y USP -1207- (integridad del cierre del envase) 44,74; métodos de la OECD para absorción dérmica/irritación (TG 427, TG 428, TG 439; GD 28; Guidance Notes 156) 75-78; y Guía ANVISA n.º 20/2019 (v2, 2021) 79

Tabla 3. Herramientas regulatorias aplicadas a los sistemas de administración transdérmica de fármacos en Colombia (INVIMA/MSPS).

Ensayo/País	Colombia
Ensayo de desempeño (liberación in vitro)	No existe una guía nacional específica para TDS. Se basa en las farmacopeas aceptadas por el Decreto 677/1995.
Ensayo de bioequivalencia	Sin criterios específicos para TDS. Se aplica el marco general: Resolución 1124/2016 + Guía INVIMA GU061 (protocolos).
Ensayos de irritación / sensibilización	Sin guía específica para TDS. Se espera la presentación de evidencia de seguridad; se aceptan métodos internacionales.
Evaluación de los atributos de calidad	No existe un capítulo nacional sobre adhesión o propiedades mecánicas de los TDS. El control se basa en las farmacopeas aceptadas (Decreto 677/1995).
Ensayo de permeación (IVPT/IVIVC)	Sin guía específica para TDS. Pueden utilizarse metodologías internacionales (IVPT/IVIVC con celdas de Franz) caso por caso.
Ensayo de fugas	Sin requisito nacional explícito: el ensayo de integridad del cierre del envase puede presentarse si se justifica científicamente mediante métodos compendiales/validados adecuados (nota: la USP -1207- está orientada principalmente a productos estériles)
Ensayos de adhesión	Sin guía colombiana. La adhesión in vivo no está estandarizada; evaluación caso por caso.

Adaptado de Engelhardt et al 34. Fuentes: Decreto 677/1995 (art. 22) 36; Resolución 1124/2016 80; INVIMA GU061 81; INVIMA GU055 82. Compendios internacionales según corresponda: Ph. Eur. 2.9.4; USP -1207- 45,74.

Calidad (CQA), definidos como las características del producto que deben mantenerse dentro de límites especificados para asegurar la seguridad y la eficacia^{35,37}. La Tabla 1 presenta una visión comparativa de los CQA, los ensayos de desempeño *in vitro*, las evaluaciones relacionadas con la adhesión y su estatus regulatorio en las principales farmacopeas (USP, Ph. Eur., BP, JP).

Adicionalmente, la Tabla 2 ofrece una visión general de algunas guías regulatorias internacionales seleccionadas. Estas guías, que incluyen tanto documentos finalizados como en borrador, son utilizadas por agencias como la FDA y la EMA para evaluar las solicitudes de autorización de comercialización; aunque por lo general no son vinculantes, suele esperarse el cumplimiento o una justificación científica de las desviaciones. Por ejemplo, la liberación *in vitro* de los parches transdérmicos se evalúa de acuerdo con la Ph. Eur. 2.9.4 y la Guía de la EMA sobre la Calidad de los Parches Transdérmicos (2014), mientras que la bioequivalencia se aborda mediante guías farmacocinéticas, incluida la guía específica por producto de la FDA y la Guía de la EMA sobre la Investigación de la Bioequivalencia (2010). Cada guía aborda un parámetro específico y no puede sustituir a otra, ya que las agencias regulatorias esperan que los solicitantes presenten evidencia conforme al requisito correspondiente.

Adaptado de Engelhardt et al.³⁴ y complementado con documentos regulatorios internacionales: FDA (*Transdermal and Topical Delivery Systems — Product Development & Quality Considerations*, borrador 2019; *Assessing Adhesion*, borrador rev. 2023; *Assessing Irritation/Sensitization*, borrador rev. 2023)^{11,72,73}; EMA (*Guideline on quality of transdermal patches*, 2014)¹²; farmacopeas— Ph. Eur. 2.9.4 (EP 11.^a, 2023)⁴⁵, USP -724- (liberación del fármaco) y USP -1207- (integridad del cierre del envase)^{44,74}; métodos de la OECD para absorción dérmica/irritación (TG 427, TG 428, TG 439; GD 28; Guidance Notes 156)⁷⁵⁻⁷⁸; y Guía ANVISA n.º 20/2019 (v2, 2021)⁷⁹.

En contraste, la Tabla 3 resume el marco regulatorio colombiano. A diferencia de otras regiones, Colombia no cuenta con una guía técnica específica para los Sistemas de Administración Transdérmica; en su lugar, la evaluación se basa en las regulaciones farmacéuticas generales, en la aceptación de farmacopeas internacionales y en requisitos amplios de bioequivalencia y estabilidad.

Adaptado de Engelhardt et al.³⁴. Fuentes: Decreto 677/1995 (art. 22)³⁶; Resolución 1124/2016⁸⁰; INVIMA GU061⁸¹; INVIMA GU055⁸². Compendios internacionales según corresponda: Ph. Eur. 2.9.4; USP -1207-^{45,74}.

Evaluación de la eficacia, la calidad y la seguridad

Como se ha mencionado anteriormente, deben evaluarse diversos parámetros para garantizar la calidad, la seguridad y la eficacia terapéutica de los parches transdérmicos. La siguiente revisión presenta los criterios clave de evaluación, junto con su importancia para determinar el desempeño global del producto.

Evaluación de la calidad

Evaluación fisicoquímica. Habitualmente incluye la evaluación del espesor, la variación de peso, la dureza, la uniformidad del contenido del fármaco, la capacidad de hinchamiento, el contenido de humedad y el pH superficial. El espesor del parche se mide en varios puntos utilizando instrumentos como microscopios, calibres con dial o micrómetros, ya que un espesor consistente es esencial para asegurar una liberación uniforme del fármaco³⁸. La variación de peso se evalúa pesando individualmente parches del mismo lote y comparando los valores con la media para confirmar la consistencia³⁹. La dureza se evalúa con un durómetro y refleja la capacidad del parche para soportar el estrés mecánico durante el almacenamiento, la manipulación y la aplicación⁴⁰. La uniformidad del contenido del fármaco se determina disolviendo y analizando porciones del parche para verificar la distribución homogénea del fármaco dentro de la matriz⁴¹. La capacidad de hinchamiento se evalúa sumergiendo el parche en agua destilada y midiendo los cambios dimensionales, lo que ofrece información sobre las interacciones matriz-humedad que pueden influir en la cinética de liberación⁴⁰. El contenido de humedad se determina pesando los parches antes y después de la desecación, ya que los niveles de humedad afectan directamente la estabilidad y la vida útil⁴². Por último, el pH superficial se mide tras exponer los parches a agua destilada utilizando un pH-metro calibrado, dado que valores de pH inadecuados pueden incrementar el riesgo de irritación cutánea³².

Evaluación de las propiedades mecánicas. Las propiedades mecánicas se evalúan para garantizar una flexibilidad, una resistencia y un desempeño adhesivo adecuados durante el uso. La resistencia al plegado se evalúa determinando el número de veces que un parche puede plegarse en el mismo punto sin romperse, lo que constituye un indicador de su flexibilidad³⁸. La resistencia a la tracción se mide con un tensiómetro para cuantificar la fuerza y la elongación a la rotura, lo que refleja la durabilidad mecánica del parche⁴⁰. La resistencia al cizallamiento representa la fuerza de cohesión del adhesivo y se evalúa midiendo la resistencia al deslizamiento o al desprendimiento bajo carga; una resistencia al cizallamiento adecuada es esencial para evitar el desplazamiento del parche y minimizar los residuos adhesivos al retirarlo³².

Evaluación de la estabilidad. La estabilidad se evalúa mediante estudios acelerados conforme a las directrices ICH Q1A(R2), que definen las condiciones y las zonas climáticas para los productos farmacéuticos⁴³. Aunque esta guía es general, sus principios se aplican a los parches transdérmicos para establecer la vida útil y garantizar la calidad del producto. Las interacciones polímero-fármaco y los cambios estructurales se detectan mediante calorimetría diferencial de barrido (DSC), difracción de rayos X (XRD) y espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (FT-IR)⁴⁰. También pueden incluirse estudios adicionales como fotoestabilidad, estabilidad al pH y termoestabilidad, según el perfil de degradación del fármaco.

Evaluación de la eficacia. Evaluación *in vitro*

Los parches transdérmicos se someten habitualmente a tres ensayos principales *in vitro*: liberación del fármaco, permeación cutánea y evaluaciones de adhesión:

- **Liberación del fármaco *in vitro*** : La liberación del fármaco a partir del parche terminado debe medirse utilizando equipos compendiales para TDS (por ejemplo, USP -724- aparatos 5/6/7; Ph. Eur. 2.9.4), bajo condiciones controladas de hidrodinámica, temperatura y sumidero^{44,45}.
- **Estudios de permeación cutánea *in vitro*** : Aportan información sobre la actividad termodinámica del fármaco dentro de la matriz, aunque no siempre se correlacionan con la liberación *in vivo*⁴⁶. Estos estudios utilizan membranas animales o sintéticas en celdas de difusión vertical, con muestras recolectadas y analizadas a lo largo del tiempo³².
- **Ensayos de adhesión *in vitro***: Se emplean comúnmente tres métodos⁴⁷: El ensayo de pelado mide la fuerza necesaria para despegar el parche, que está influida por el ángulo, la velocidad, el sustrato y el espesor del adhesivo. El ensayo de tack con sonda evalúa la pegajosidad inicial tras un breve contacto, condicionada por la presión, el tiempo de contacto y el área. El ensayo de adhesión por cizalladura evalúa la cohesión interna del adhesivo midiendo la resistencia al deslizamiento o al desprendimiento bajo carga.

Evaluación *in vivo*

Los estudios *in vivo* se realizan en modelos animales o en voluntarios humanos, según la fase de desarrollo y los requisitos regulatorios. Los modelos animales son útiles para la evaluación preliminar *in vivo* de la administración transdérmica y para los trabajos de toxicología/irritación; las especies más utilizadas incluyen ratones o ratas sin pelo, conejos y cobayos. Sin embargo, las diferencias interespecíficas en la estructura cutánea y en la función de barrera limitan la traducción cuantitativa al ser humano, y también deben tenerse en cuenta las consideraciones éticas⁴⁸. Para los productos transdérmicos sistémicos, los estudios farmacocinéticos en voluntarios humanos sanos constituyen el estándar principal para evaluar la exposición y respaldar la bioequivalencia, ya que aportan la valoración más fiable del desempeño del parche en condiciones reales (incluida la adhesión, el tiempo de uso y la tolerabilidad)⁴⁹.

Evaluación de la seguridad

Irritación. Un sistema de parche transdérmico ideal debe asegurar una liberación controlada del fármaco minimizando al mismo tiempo la irritación cutánea. La evaluación del potencial de irritación se realiza típicamente utilizando modelos *in vivo* como conejos o ratas, o mediante observaciones clínicas en voluntarios humanos. No obstante, los ensayos *in vitro* que utilizan epidermis humana reconstruida se han convertido en una alternativa fiable, debido a su similitud bioquímica y fisiológica con la piel humana^{35,41}.

El potencial de irritación de los parches transdérmicos puede evaluarse mediante inspección visual en busca de signos como eritema y edema, a menudo utilizando el Índice de Irritación Primaria (IIP)^{3,41}.

Bioequivalencia

La bioequivalencia amplía el concepto de biodisponibilidad al comparar la velocidad y la magnitud de la absorción entre un producto genérico y su producto de referencia. En los sistemas transdérmicos, demostrar la bioequivalencia garantiza que un genérico libera el fármaco a la misma velocidad y en la misma cantidad que el de referencia, lo que confirma una eficacia y una seguridad comparables. Las agencias regulatorias como la FDA y la EMA aceptan los datos de bioequivalencia en lugar de ensayos clínicos a gran escala, y marcos como la Directiva 2001/83/CE de la UE respaldan la aprobación regulatoria y la posible intercambiabilidad, en función de las políticas nacionales^{50,51}.

Para los parches transdérmicos, el tipo de estudio de bioequivalencia requerido depende de si el producto está destinado a ejercer un efecto terapéutico sistémico o local⁵².

Los parches transdérmicos de acción sistémica están diseñados para liberar el fármaco hacia la circulación sistémica, por lo que la bioequivalencia se evalúa frecuentemente mediante enfoques similares a los aplicados a las formulaciones orales, principalmente a través de estudios farmacocinéticos *in vivo*. La EMA recomienda estudios tanto de dosis única como de dosis múltiples, ya que la piel puede actuar como un reservorio de fármaco y pueden requerirse condiciones de estado estacionario. Dado que la absorción puede variar entre los sitios anatómicos, la estandarización del lugar de aplicación es fundamental. Además, las diferencias en los mecanismos de liberación de los parches pueden influir en la bioequivalencia, lo que hace esencial la replicación de los estudios⁵².

En contraste, para los parches transdérmicos de acción local que no están destinados a alcanzar la circulación sistémica, las concentraciones plasmáticas pueden no reflejar adecuadamente el desempeño terapéutico. En estos casos, métodos alternativos como las evaluaciones farmacodinámicas o los ensayos con criterios de valoración clínicos se consideran más apropiados^{48,52-55}.

- Estudios *in vitro*: Técnicas como los ensayos de permeación *in vitro* (IVPT) que utilizan piel humana excisada pueden tener valor predictivo para el desempeño local, en particular cuando se demuestra una correlación *in vitro-in vivo*.
- Estudios farmacodinámicos: Pueden emplearse métodos que evalúan los efectos farmacológicos o miden las concentraciones del fármaco en el sitio de acción o en sus proximidades. Por ejemplo, el ensayo vasoconstrictor se utiliza comúnmente con corticoides tópicos, mientras que la microdiálisis dérmica o la microperfusión de flujo abierto permite monitorizar las concentraciones locales del fármaco en la piel a lo largo del tiempo
- Estudios con criterios de valoración clínicos: Aunque la investigación básica e *in vitro* proporciona los conocimientos fundamentales para el desarrollo de los parches transdérmicos, los estudios con criterios de valoración clínicos representan el paso más decisivo en la toma de decisiones basada en la evidencia. La capacidad de analizar adecuadamente los resultados de los ensayos clínicos es esencial, ya que estos estudios orientan en última instancia las decisiones terapéuticas.

Si bien estas metodologías son valiosas, los sistemas de administración transdérmica plantean retos que van más allá de la farmacocinética. Por ejemplo, las directrices de la EMA recomiendan evaluar la adhesión, la irritación, la sensibilización, la fototoxicidad y los eventos adversos al establecer la bioequivalencia entre formulaciones transdérmicas ⁵².

La adhesión como determinante crítico del desempeño del parche transdérmico

El desempeño adhesivo de los parches transdérmicos influye directamente en su seguridad, su eficacia terapéutica y la calidad global del producto. Una adhesión deficiente puede ocasionar una absorción inadecuada del fármaco, lo que puede llevar a una exposición subterapéutica o a una dosificación errática. Si el parche se despega o se separa parcialmente de la piel, la velocidad y la magnitud de la absorción pueden variar de forma impredecible, comprometiendo el resultado clínico previsto ⁵⁶.

La adhesión depende no solo de la formulación y del tipo de adhesivo utilizado, sino también del sitio de aplicación, del estado de la piel, del grosor de la piel, de la temperatura, de la limpieza, de la hidratación, del pH y de otros factores fisiológicos y ambientales ⁵⁷. En consecuencia, las estrategias de formulación suelen centrarse en desarrollar sistemas estables capaces de liberar el flujo máximo de fármaco sin perder una adhesión cutánea fiable ⁵⁷.

Un elemento crítico en el desempeño adhesivo es el uso de adhesivos sensibles a la presión (PSA, por sus siglas en inglés). Estos materiales se adhieren al aplicar una ligera presión. Los PSA deben: mantener la adhesión durante todo el tiempo de uso, no causar irritación ni picor, ser cómodos de llevar, permitir una retirada indolora sin trauma, no dejar residuos en la piel y ser química y físicamente compatibles con una variedad de fármacos y excipientes ⁵⁷.

De acuerdo con la nomenclatura de modos de fallo descrita por Cilurzo et al. y Banerjee et al. ^{56,57}, el desprendimiento puede producirse de la siguiente manera:

- Caso I (ideal): El parche se despega limpiamente, sin dejar residuos.
- Caso II: Transferencia adhesiva completa hacia la piel.
- Caso III: Fallo cohesivo, con residuos tanto en el parche como en la piel.
- Caso IV: Fallo mixto, con transferencia parcial y división del adhesivo.

Tabla 4. Resumen de las quejas registradas por la FDA sobre fallos en la adhesión de los parches transdérmicos, adaptado de Brooks *et al.* ⁶.

No	Descripción de la queja
1	Los parches no se adhieren correctamente debido al calor, al frío, a la sudoración o al ducharse, y a menudo se despegan en menos de un día.
2	Es necesaria una sustitución frecuente, lo que requiere aplicaciones diarias.
3	Los parches se caen al bañarse, al dormir, al caminar o al sudar, lo que obliga a los usuarios a recurrir a esparadrapo médico o cinta adhesiva.
4	En comparación con marcas anteriores, algunos parches son más gruesos, lo que impide la evaporación del sudor y provoca que se despeguen.
5	Se han probado distintos adhesivos y vendajes, pero ninguno mantiene el parche eficazmente en su lugar.
6	Los pacientes reportan que los parches se enrollan, se arrugan o se despegan en menos de 24 horas, especialmente por los bordes.
7	Los problemas de adhesión llevan a un mayor número de surtidos de la receta, lo que aumenta la carga económica.
8	Algunos parches son excesivamente pegajosos, lo que provoca irritación cutánea, enrojecimiento, hinchazón e incluso desgarro al retirarlos.
9	Los parches pueden adherirse con demasiada fuerza al recubrimiento protector, rompiéndose al retirarlos del envase.
10	Algunos parches son demasiado rígidos y no se ajustan a la piel, lo que ocasiona su desprendimiento.
11	Un paciente con problemas de visión tragó accidentalmente un parche que se había despegado y caído sobre su comida.
12	Algunos parches presentan inconsistencias de fabricación, como diferentes texturas, pequeños cristales o exceso de adhesivo.
13	Los pacientes consideran que el producto no es tan eficaz como se anuncia debido a una adhesión poco confiable.

Estas categorías describen modos de fallo mecánico en la interfase piel-parche ^{56,57}. En contraste, la adhesión clínica en voluntarios se cuantifica mediante una puntuación regulatoria del porcentaje de área adherida a lo largo del tiempo (por ejemplo, FDA 0-4), y no por el mecanismo de fallo ^{11,12}; cualquier asociación de los Casos II/III con la presencia de residuos o con un uso incompleto debe demostrarse utilizando esos puntos finales, y los estándares farmacopéicos siguen sin pronunciarse de forma explícita sobre dichos defectos ^{35,44,45}.

Desempeño clínico y Evidencia del Mundo Real (RWE): de la eficacia a la adherencia

La evaluación del desempeño clínico de los sistemas de administración transdérmica de fármacos requiere distinguir entre eficacia y efectividad. La eficacia se refiere a la capacidad de una intervención para producir los resultados previstos en condiciones experimentales controladas, mientras que la efectividad refleja los resultados obtenidos en entornos del mundo real ⁵⁸. Como se mencionó anteriormente, la eficacia se evalúa mediante estudios *in vitro* e *in vivo* antes de la aprobación para comercialización, pero estos pueden no reflejar plenamente el desempeño en el uso clínico habitual. Como ya se señaló, factores como la variabilidad interindividual de la absorción, los problemas de adhesión del parche y las prácticas de aplicación por parte del paciente —difíciles de replicar en los ensayos— pueden conducir a resultados subóptimos. Por ello, la efectividad en el mundo real exige integrar la evidencia de los estudios controlados con los datos de uso real.

Los estudios del mundo real demuestran la efectividad clínica y la tolerabilidad de las terapias transdérmicas en múltiples indicaciones. Por ejemplo, un estudio multicéntrico de 18 meses con parches de rivastigmina en pacientes con enfermedad de Alzheimer leve a moderada reportó resultados cognitivos sostenidos, una buena tolerabilidad y una marcada preferencia por parte de los cuidadores en comparación con las formulaciones orales (88,2 %) ⁵⁹. De forma similar, un estudio aleatorizado que comparó el estradiol transdérmico con agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante para la terapia de privación androgénica en pacientes con cáncer de próstata reportó mejores resultados de calidad de vida a los seis meses con los parches transdérmicos, incluida una menor fatiga y un menor número de sofocos, aunque la ginecomastia se presentó con mayor frecuencia ⁶⁰.

Adicionalmente, un estudio prospectivo observacional en la práctica clínica habitual encontró que los parches transdérmicos de buprenorfina para el dolor crónico fueron bien tolerados y se asociaron con una alta satisfacción del paciente y una buena adherencia, con eventos adversos como la irritación cutánea que rara vez condujeron a la suspensión del tratamiento ⁶¹. Asimismo, un metaanálisis de 35 ensayos con parches de nicotina no encontró un aumento significativo de eventos cardiovasculares mayores en comparación con placebo, aunque efectos leves como la irritación cutánea localizada y los trastornos del sueño fueron más frecuentes ⁶².

Como se mencionó previamente, las variables fisiológicas relacionadas con el paciente influyen en la variabilidad de la administración transdérmica del fármaco. Sin embargo, a pesar de los cambios cutáneos asociados al envejecimiento, las diferencias de absorción entre individuos jóvenes y mayores siguen siendo mínimas. Por consiguiente, los ajustes de dosis en adultos mayores se derivan principalmente de factores farmacocinéticos y farmacodinámicos sistémicos, y no de la absorción cutánea ⁶³.

Reportes de seguridad y datos observacionales

Se han documentado diversos errores de medicación y de administración con los parches transdérmicos, incluidos cortar el parche, retirarlo de forma prematura, aplicar varios parches simultáneamente, colocarlo en una ubicación anatómica incorrecta, exponerlo al calor, aplicarlo sobre piel irritada y un almacenamiento o desecho inadecuado en entornos accesibles a niños o personas vulnerables. Estos errores pueden derivar en sobredosis, fracaso terapéutico, irritación local y, en casos raros, desenlaces fatales ⁶⁴. Los reportes presentados ante la FDA destacan los retos prácticos en el uso de los parches, resumidos en la Tabla 4 ⁶. Los problemas de seguridad fuera de entornos controlados pueden categorizarse en errores de medicación y de administración, factores de riesgo relacionados con el paciente y fallos relacionados con el dispositivo.

Los errores de medicación y de administración se encuentran entre los problemas más frecuentemente documentados. En Colombia, el 66.3 % de 415 prescripciones revisadas no cumplía con los estándares mínimos y el 7 % contenía errores de dosificación ⁶⁵. De forma similar, en Dinamarca, el análisis de 386 incidentes dañinos con opioides transdérmicos identificó la omisión de la dosis como el error de administración más común, ocurrido principalmente en entornos de atención primaria y hogares geriátricos ⁶⁶. Estos hallazgos resaltan la necesidad de mejorar las prácticas de prescripción, los sistemas de seguridad y la formación profesional.

El uso indebido a través de vías alternativas de exposición representa un riesgo grave. La masticación o ingestión de parches de fentanilo se ha asociado con depresión respiratoria fatal ⁶⁷. Los datos del NPDS de 2005-2016 registraron 6,746 exposiciones en adultos y 1,917 en pacientes pediátricos; los casos pediátricos fueron en su mayoría accidentales, mientras que las exposiciones en adultos a menudo fueron intencionales. La ingestión del parche fue la vía más letal y representó la totalidad de las 97 muertes reportadas, todas relacionadas con sistemas de fentanilo ⁶⁸.

Incluso un uso correcto puede comportar riesgos en ciertas poblaciones. Se han reportado desenlaces fatales con parches de fentanilo en pacientes con EPOC, baja tolerancia a opioides o uso concomitante de fármacos con interacciones. Una serie de casos también describió intoxicaciones graves tras un mal uso sobre la piel o por ingestión, con niveles sanguíneos postmortem muy por encima de los rangos terapéuticos ⁶⁷.

Los sistemas de administración transdérmica de fármacos suelen asociarse, en teoría, con una mejor adherencia en comparación con las formulaciones orales, como se ha discutido en esta revisión, debido principalmente a una menor frecuencia de dosificación, a la evitación de la administración gastrointestinal y a unos niveles plasmáticos del fármaco más estables. Sin embargo, la evidencia clínica no respalda de forma consistente esta suposición. Por ejemplo, en la terapia anticonceptiva, los datos disponibles no demuestran una clara mejoría en la adherencia a largo plazo con los parches transdérmicos en comparación con las formulaciones orales. Algunos estudios incluso reportan tasas considerables de discontinuación, lo que pone de manifiesto una discrepancia entre los beneficios esperados y los resultados obtenidos en el mundo real ⁶⁹.

Pautas para la administración de parches transdérmicos

Para que los parches transdérmicos alcancen su efecto terapéutico previsto, es esencial una correcta aplicación. Las mejores prácticas para un uso seguro y eficaz incluyen seleccionar un sitio de aplicación limpio y seco, retirar cualquier parche aplicado previamente antes de colocar uno nuevo y evitar cortar o dañar el parche, ya que esto podría comprometer el sistema

de liberación del fármaco y alterar la dosificación. Los parches deben aplicarse únicamente en el sitio anatómico recomendado, manipularse con cuidado para evitar una exposición dérmica involuntaria por parte de la persona que los aplica y presionarse firmemente sobre la piel para asegurar una adhesión adecuada. Durante el uso, debe evitarse la exposición a fuentes externas de calor, como almohadillas térmicas, saunas, exposición prolongada al sol o lámparas UV, ya que el calor puede aumentar la absorción del fármaco y el riesgo de efectos adversos. Los sitios de aplicación deben rotarse con cada uso para minimizar la irritación cutánea, la sensibilización o las reacciones alérgicas. Tras su uso, los parches deben desecharse de forma segura y responsable, preferiblemente a través de puntos autorizados de recolección de medicamentos, para prevenir la exposición accidental o la contaminación ambiental ⁵².

Discusión

Los parches transdérmicos ofrecen una alternativa innovadora frente a las formas farmacéuticas convencionales, con ventajas distintivas como evitar el metabolismo hepático de primer paso, reducir los efectos adversos sistémicos y mejorar la adherencia del paciente. Sin embargo, esta forma farmacéutica enfrenta varios retos que impactan directamente su efectividad y seguridad.

Una limitación frecuentemente citada ha sido el número restringido de fármacos capaces de penetrar la barrera cutánea. No obstante, los avances en estrategias de formulación, como los sistemas vesiculares de base lipídica, los promotores químicos y el uso de profármacos, han ampliado el rango de compuestos aptos para la administración transdérmica. Sin embargo, un reto importante sigue siendo el uso indebido de los parches por parte de los usuarios finales. Como se muestra en la Tabla 4, los errores comunes incluyen una aplicación inadecuada, no retirar el parche anterior o aplicar varios parches simultáneamente.

Patrones similares han sido documentados de forma sistemática en la literatura: Lampert et al. ⁶⁴, identificaron errores frecuentes en la administración de opioides transdérmicos. Comunicaciones regulatorias más recientes confirman que el uso indebido continúa siendo una preocupación clínicamente relevante. Por ejemplo, la FDA ⁷⁰ advirtió que la exposición accidental a los parches de fentanilo sigue siendo mortal en niños, y el NHS ⁷¹ emitió una guía actualizada que enfatiza errores recurrentes de los usuarios, como cortar los parches o retrasar su aplicación. En conjunto, estos hallazgos muestran que el uso indebido no es un problema histórico, sino un reto de seguridad vigente que requiere estrategias educativas y preventivas sostenidas.

Otro aspecto altamente relevante se refiere al fallo en la adhesión del parche. Como se muestra en la Tabla 4, muchas quejas de los usuarios presentadas ante la FDA involucran un desprendimiento parcial o total de los parches durante el uso. Estos fallos pueden interrumpir la administración del fármaco y, cuando se producen residuos o transferencia adhesiva, pueden generar preocupaciones de seguridad. Estos fallos no solo plantean cuestiones cosméticas o de tolerabilidad, sino que también pueden alterar la exposición sistémica; por ejemplo, el desprendimiento prematuro de parches de fentanilo se ha asociado con una reducción en las concentraciones plasmáticas y con fracaso terapéutico, mientras que la percepción errónea del desprendimiento puede llevar a la aplicación de parches adicionales, incrementando el riesgo de sobredosis ^{11,42}. Operativamente, una transferencia adhesiva extensa o un fallo cohesivo pueden asociarse con la presencia de residuos en la piel o con un uso incompleto; sin embargo, su impacto clínico debe confirmarse utilizando los puntos finales regulatorios de adhesión descritos previamente. Esta brecha entre evidencia y práctica es precisamente lo que las guías regulatorias recientes buscan gestionar al complementar los ensayos de laboratorio con evaluaciones en uso (*in vivo*).

Las regulaciones actuales a menudo carecen de este nivel de especificidad. Como se resume en la Tabla 2, la FDA y la EMA exigen evaluaciones de adhesión *in vivo* utilizando sistemas de puntuación estandarizados, mientras que ANVISA se basa principalmente en ensayos de pelado/tack *in vitro* y solicita estudios *in vivo* únicamente caso por caso; la OECD, por su parte, ofrece metodologías estandarizadas para los ensayos de absorción dérmica e irritación

cutánea, pero no emite guías específicas de adhesión o de bioequivalencia para los sistemas de administración transdérmica de fármacos.

Como se muestra en la Tabla 1, las farmacopeas ofrecen una cobertura desigual de los atributos relevantes para los parches transdérmicos. Mientras que el contenido del fármaco (valoración), la uniformidad de contenido, la calidad microbiológica y la liberación del fármaco se abordan de forma consistente, parámetros como las propiedades mecánicas (resistencia a la tracción, elongación, resistencia al plegado) o la permeación del fármaco siguen sin estándares compendiales. Los ensayos de adhesión -tack, peel, shear y cold Flow- se describen en la USP, pero corresponden a procedimientos analíticos y no a un reconocimiento explícito de la adhesión como atributo crítico de calidad. De hecho, la adhesión no se define de forma consistente como un CQA en las farmacopeas, a pesar de que agencias regulatorias como la FDA y la EMA la consideran esencial porque influye directamente en el desempeño clínico. Esta discrepancia evidencia el vacío persistente entre las disposiciones compendiales y las expectativas regulatorias (Tabla 1; Tabla 2).

En este contexto, la Tabla 3 muestra que Colombia carece de una guía nacional específica para los TDS; en consecuencia, las evaluaciones se basan en las farmacopeas (Tabla 1) y en marcos generales (por ejemplo, bioequivalencia y estabilidad), en lugar de en requisitos estandarizados para la adhesión o la permeación. Como se muestra en la Tabla 3, mientras que la FDA, la EMA y ANVISA esperan datos clínicos de adhesión o una evaluación *in vivo* caso por caso, en Colombia la ausencia de requisitos nacionales estandarizados para los estudios de adhesión implica que las decisiones regulatorias se toman caso por caso por parte de la autoridad nacional. En este contexto, un dossier de autorización de comercialización puede, en algunos casos, basarse principalmente en los ensayos compendiales de liberación. Esta brecha regulatoria aumenta el riesgo de evaluaciones heterogéneas y de la aprobación de parches sin evidencia sólida de adhesión clínica (Colombia: Decreto 677/1995; Resolución 1124/2016; INVIMA GU061; Tabla 3 leyenda).

Asimismo, las Tablas 1, 22 y 33 muestran en conjunto que los requisitos y las metodologías difieren entre jurisdicciones, incluso en la definición y la medición de los atributos críticos de calidad. En este contexto, los marcos regulatorios deberían evolucionar adoptando protocolos de ensayo más específicos, actualizando las farmacopeas o emitiendo documentos de orientación complementarios para armonizar la evaluación de los parámetros clave entre regiones. La falta de alineación puede dificultar la demostración de la intercambiabilidad, en particular para fármacos complejos como los opioides transdérmicos, de modo que un producto aprobado en una región podría no cumplir con los estándares de otra (Tabla 1, 22 y 33).

En conjunto, estos hallazgos resaltan que, si bien las agencias internacionales han avanzado hacia una mayor especificidad en los requisitos de adhesión y bioequivalencia, Colombia aún se basa en disposiciones generales. Esta asimetría regulatoria genera variabilidad en las expectativas, puede comprometer la equivalencia terapéutica y subraya la necesidad urgente de guías armonizadas y específicas para los TDS que aseguren la seguridad del paciente y la confiabilidad del producto.

La evidencia procedente de estudios clínicos y de datos observacionales del mundo real respalda además la idea de que las principales limitaciones de la terapia transdérmica suelen derivarse del desempeño del sistema, más que de las propiedades farmacológicas del fármaco en sí. Como se discutió en la sección de desempeño clínico, varias terapias transdérmicas como los parches de rivastigmina, estradiol, buprenorfina y nicotina demuestran una eficacia sostenida, una tolerabilidad favorable y una alta satisfacción del paciente en condiciones clínicas habituales. Sin embargo, los reportes de seguridad y los datos de farmacovigilancia revelan que la variabilidad en los resultados del mundo real con frecuencia se debe a factores relacionados con el dispositivo y a las prácticas de manipulación, incluido el desprendimiento prematuro del parche, una aplicación incorrecta, la exposición al calor o la ingestión accidental. Estos hallazgos sugieren que optimizar los sistemas transdérmicos requiere no solo

mejorar la permeación del fármaco o la farmacocinética, sino también fortalecer la ingeniería del parche, la fiabilidad del adhesivo y el diseño centrado en el factor humano para garantizar una administración consistente del fármaco fuera de los entornos clínicos controlados.

Limitaciones

Este trabajo se basó en una revisión narrativa y en datos de farmacovigilancia, lo que puede limitar la amplitud de los hallazgos en comparación con un enfoque sistemático. No obstante, al priorizar los documentos regulatorios primarios, los estándares farmacopéicos y la literatura revisada por pares, esta revisión minimiza el sesgo proveniente de fuentes no oficiales.

Conclusiones

Los parches transdérmicos son cada vez más reconocidos como una alternativa terapéutica valiosa; sin embargo, su desempeño en el mundo real sigue estando limitado por una manipulación inadecuada, la variabilidad biológica y la fragmentación de los requisitos regulatorios. Estas limitaciones no son inherentes a la tecnología en sí, sino que reflejan vacíos persistentes en la educación, las metodologías de evaluación y la armonización regulatoria entre jurisdicciones. Abordar estos retos requiere un enfoque multifacético.

En primer lugar, es esencial implementar programas dirigidos de educación y formación, tanto para pacientes como para profesionales de la salud, a fin de reducir errores comunes de uso, incluidos la superposición de parches, la retirada prematura y la aplicación en condiciones inadecuadas.

En segundo lugar, se requiere una mayor armonización regulatoria mediante marcos alineados internacionalmente que integren las evaluaciones *in vivo* e *in vitro*, consideren explícitamente la variabilidad biológica y proporcionen una orientación clara sobre el manejo de factores de estrés como el calor, la humedad y la actividad física.

En tercer lugar, el desempeño adhesivo en condiciones reales debe abordarse con mayor rigor mediante la exigencia de protocolos de ensayo estandarizados que incorporen retos biomecánicos y ambientales —como el movimiento, la sudoración y la exposición al agua— y vinculando los resultados de adhesión con puntos finales clínicamente significativos.

Finalmente, se requieren una innovación y una estandarización continuas para promover el desarrollo de materiales adhesivos avanzados capaces de adaptarse a diversas condiciones fisiológicas y ambientales, junto con la armonización de los métodos para los ensayos de liberación del fármaco, permeación cutánea y adhesión, a fin de evitar la aprobación de productos subóptimos. La implementación de estas medidas no solo elevará los estándares de calidad y seguridad de los parches transdérmicos, sino que también consolidará su papel como una opción terapéutica fiable y basada en la evidencia.

En última instancia, los pacientes se beneficiarán de tratamientos más seguros y consistentes, mientras que los sistemas de salud ganarán mayor confianza tanto en los productos transdérmicos innovadores como en los genéricos.

Referencias

1. Pontrelli G, de Monte F. A two-phase two-layer model for transdermal drug delivery and percutaneous absorption. *Math Biosci.* 2014;257:96-103. doi:10.1016/j.mbs.2014.05.001
2. Miller K. Transdermal Patches: Past, Present and Future. *Ther Deliv.* 2015; 6(6): 639-41. doi:10.4155/TDE.15.16
3. Al Hanbali OA, Khan HMS, Sarfraz M, Arafat M, Ijaz S, Hameed A. Transdermal patches: Design and current approaches to painless drug delivery. *Acta Pharmaceutica.* 2019; 69(2):197-215. doi:10.2478/ACPH-2019-0016

4. Small G, Dubois B. A review of compliance to treatment in Alzheimer's disease: potential benefits of a transdermal patch. *Curr Med Res Opin.* 2007;23(11):2705-13. doi:10.1185/030079907X233403
5. Pasupuleti P, Bandarapalle K, Sandhya C, Neeraja G, Afzal C, Venkataramana C, et al. Transdermal Drug Delivery Systems. *J Drug Delivery Therapeutics.* 2023;13(2):101-9. doi:10.22270/JDDT.V13I2.5735
6. Brooks Z, Goswami T, Neidhard-Doll A, Goswami T. Transdermal drug delivery systems: Analysis of adhesion failure. *J Pharmaceut Biopharmaceut Res.* 2022;4(1):256-70. doi:10.25082/JPBR.2022.01.003
7. Baethge C, Goldbeck-Wood S, Mertens S. SANRA-a scale for the quality assessment of narrative review articles. *Res Integr Peer Rev.* 2019;4(1). doi:10.1186/s41073-019-0064-8
8. He J, Zhang Y, Yu X, Xu C. Wearable patches for transdermal drug delivery. *Acta Pharm Sin B.* 2023;13(6):2298-309. doi:10.1016/J.APSB.2023.05.009
9. Lee H, Song C, Baik S, Kim D, Hyeon T, Kim DH. Device-assisted transdermal drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev.* 2018;127:35-45. doi:10.1016/J.ADDR.2017.08.009.
10. Fatima A, Apte SS. Formulation and Development of Transdermal Patches. *GSC Biol Pharmaceut Sci.* 2022;19(1):346-52. doi:10.30574/GSCBPS.2022.19.1.0110
11. U.S. Food and Drug Administration. Assessing adhesion with transdermal and topical delivery systems for andas draft guidance for industry. 2023. Cited: 2025 Sep 5. Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/assessing-adhesion-transdermal-and-topical-delivery-systems-andas-draft-guidance-industry>
12. Medicines Agency E. Guideline on quality of transdermal patches. 2014. Cited 2025 Sep 5. Available from: <https://www.ema.europa.eu/contact>
13. Wong WF, Ang KP, Sethi G, Looi CY. Recent Advancement of Medical Patch for Transdermal Drug Delivery. *Medicina.* 2023;59(4):778. doi:10.3390/MEDICINA59040778.
14. Mahdiyyah AA, Diyah W, Hendradi E. Transdermal Patches: A Review of a New Drug Delivery System Approach. *Internat J Med Res Clin Trials.* 2022. doi:10.5455/IJMRCR.172-1641124566
15. Shaikh N, Srivastava R. A review on transdermal drug delivery through patches. *IP Indian J Clin Experim Dermatol.* 2024;10(2):113-21. doi:10.18231/J.IJCED.2024.022
16. Sozio P, Cerasa LS, Marinelli L, Di Stefano A. Transdermal donepezil on the treatment of Alzheimer's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2012; 8: 361-8. doi:10.2147/NDT.S16089
17. Goswami T, Audett J. Chemistry, Manufacturing and Controls in Passive Transdermal Drug Delivery Systems. *Ther Deliv.* 2015; 6(9): 1071-9. doi:10.4155/TDE.15.57.
18. Sanopoulou M, Papadokostaki KG. Controlled drug release systems: Mechanisms and kinetics. *Biomed Membranes (Bio)artificial Organs.* 2017; 1-33. doi:10.1142/9789813223974_0001
19. Ramadon D, McCrudden MTC, Courtenay AJ, Donnelly RF. Enhancement strategies for transdermal drug delivery systems: current trends and applications. *Drug Deliv Transl Res.* 2022;12(4):758-91. doi:10.1007/s13346-021-00909-6
20. Sheikh Vaseem R, Shetty S, Vardhan A, Shenoy SR, Miriam Marques S, Kumar L, et al. Transdermal Drug Delivery Systems: A Focused Review of the Physical Methods of Permeation Enhancement. *Adv Pharm Bull.* 2024;14(1):67-85. doi:10.34172/apb.2024.018
21. Bos JD, Meinardi MMHM. The 500 Dalton rule for the skin penetration of chemical compounds and drugs. *Exp Dermatol.* 2000; 9(3): 165-9. doi:10.1034/J.1600-0625.2000.009003165.X.
22. Sugumar V, Hayyan M, Madhavan P, Wong WF, Looi CY. Current Development of Chemical Penetration Enhancers for Transdermal Insulin Delivery. *Biomedicines.* 2023; 11(3): 664. doi:10.3390/BIMEDICINES11030664
23. Anupriya K, Shashi Kiran M, Dharmesh Kumar V, Prashant P, Kapoor A, Sharma A. Chemical Penetration Enhancers for Transdermal Drug Delivery System. *J Drug Delivery Therapeutics.* 2018; 8(5-s): 62-6. doi:10.22270/JDDT.V8I5-S.1952
24. N'Da DD. Prodrug Strategies for Enhancing the Percutaneous Absorption of Drugs. *Molecules.* 2014;19(12):20780-807. doi:10.3390/MOLECULES191220780 PubMed PMID: 25514222.
25. Chacko IA, Ghate VM, Dsouza L, Lewis SA. Lipid vesicles: A versatile drug delivery platform for dermal and transdermal applications. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2020; 195:111262. doi:10.1016/J.COLSURFB.2020.111262.

26. Zhao L, Zhang C, Abu-Ershaid JM, Li M, Li Y, Naser Y, et al. Smart Responsive Microarray Patches for Transdermal Drug Delivery and Biological Monitoring. *Adv Healthc Mater.* 2021;10(20):2100996. doi:10.1002/ADHM.202100996.
27. Waghule T, Singhvi G, Dubey SK, Pandey MM, Gupta G, Singh M, et al. Microneedles: A smart approach and increasing potential for transdermal drug delivery system. *Biomedicine Pharmacotherapy.* 2019;109:1249-58. doi:10.1016/J.BIOPHA.2018.10.078.
28. Alkilani AZ, McCrudden MTC, Donnelly RF. Transdermal Drug Delivery: Innovative Pharmaceutical Developments Based on Disruption of the Barrier Properties of the Stratum Corneum. *Pharmaceutics.* 2015;7(4):438-70. doi:10.3390/PHARMACEUTICS7040438
29. Leone M, Monkare J, Bouwstra JA, Kersten G. Dissolving Microneedle Patches for Dermal Vaccination. *Pharm Res.* 2017;34(11):2223-40. doi:10.1007/S11095-017-2223-2.
30. Chow SC. Bioavailability and bioequivalence in drug development. *Wiley Interdiscip Rev Comput Stat.* 2014;6(4):304-312. doi: 10.1002/wics.1310
31. Kosmulski M, Stielow M, Witczak A, Kubryn N, Fijalkowski L, Nowaczyk J, et al. The Bioavailability of Drugs-The Current State of Knowledge. *Molecules.* 2023;28(24):8038. doi:10.3390/molecules28248038
32. Bala P, Jathar S, Kale SN, Pal K. Transdermal drug delivery system (TDDS)- a multifaceted approach for drug delivery. *J Pharmacy Res.* 2014; 1805-1835.
33. Singh I, Morris A. Performance of transdermal therapeutic systems: Effects of biological factors. *Int J Pharm Investig.* 2011;1(1):4. doi:10.4103/2230-973X.76721
34. Engelhardt RL, da Silva TM, do Carmo FA, Rocha HVA. In vitro transdermal drug permeation tests: a regulatory scenario evaluation. *Rev Colomb Cien Quimico-Farmac.* 2022;51(1):41-67. doi:10.15446/rcciquifa.v51n1.94772
35. Kim EJ, Choi DH. Quality by design approach to the development of transdermal patch systems and regulatory perspective. *J Pharmaceut Investigation.* 2021;51(6):669-90. doi:10.1007/S40005-021-00536-W
36. Presidente de la República de Colombia. Decreto 677 Por el cual se reglamenta parcialmente el Régimen de Registros y Licencias, el Control de Calidad, así como el Régimen de Vigilancia Sanitaria de Medicamentos, Cosméticos, Preparaciones Farmacéuticas a base de Recursos Naturales, Productos de Aseo, Higiene y Limpieza y otros productos de uso doméstico y se dictan otras disposiciones sobre la materia; 1995 Available from: <https://www.funcionpublica.gov.co/eva/gestornormativo/norma.php?i=9751>
37. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Pharmaceutical Development Q8(R2). ICH; 2009. <https://database.ich.org/sites/default/files/Q8%28R2%29%20Guideline.pdf>
38. Tiwari C, Choudhary M, Malik P, Jaiswal PK, Chauhan R. Transdermal Patch: A Novel Approach for Transdermal Drug Delivery. *J Drug Delivery Therapeutics.* 2022;12(6):179-88. doi:10.22270/JDDT.V12I6.5779
39. Saroha K, Yadav B, Sharma B. Transdermal Patch: A Discrete Dosage Form. *Internat J Current Pharmaceut Res.* 2011; 3(3): 98-108
40. Lakhani P, Bahl R, Bafna P. Transdermal Patches: Physicochemical and In-Vitro Evaluation Methods. *Int J Pharm Sci Res.* 2015;6(5):1826-36. doi:10.13040/IJPSR.0975-8232.6(5).1826-36
41. Rana R, Saroha K, Handa U, Kumar A, Nanda S. Transdermal Patches as a tool for permeation of drug through skin. *J Chem Pharmaceut Res.* 2016;8(5):471-81.
42. Parivesh S, Sumeet D, Abhishek S. Design, Evaluation, Parameters and Marketed Products of transdermal patches: A Review. *J Pharm Res.* 2010;3(2):235-40.
43. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Stability Testing of New Drug Substances and Products Q1A(R2). ICH; 2003.
44. USP-NF. General Chapter -724- Drug Release. The United States Pharmacopeial Convention. 2011
45. European Pharmacopoeia. 2.9.4. Dissolution test for transdermal patches. European Pharmacopoeia, 11th ed. 2023. Available from: <https://www.drugfuture.com/Pharmacopoeia/EP7/DATA/20904E.PDF>
46. Cilurzo F, Musazzi UM, Franze S, Fedele G, Minghetti P. Design of in vitro skin permeation studies according to the EMA guideline on quality of transdermal patches. *Europ J Pharmaceut Sci.* 2018;125:86-92. doi:10.1016/J.EJPS.2018.09.014.
47. Wokovich AM, Prodduturi S, Doub WH, Hussain AS, Buhse LF. Transdermal drug delivery system (TDDS) adhesion as a critical safety, efficacy and quality attribute. *Europ J Pharmaceutics Biopharmaceutics.* 2006;64(1):1-8. doi:10.1016/J.EJPB.2006.03.009.

48. Sivadasan D, Madkhali OA. The design features, quality by design approach, characterization, therapeutic applications, and clinical considerations of transdermal drug delivery systems-a comprehensive review. *Pharmaceuticals*. 2024;17(10):1346. doi:10.3390/PH17101346
49. Wang T, Liu M, Peng B, Song X, Zhang C, Sun X, et al. From bench to bedside: a review of clinical trials in drug discovery and development. *BIOL*. 2025. 7(1). DOI: 10.15212/bio-2025-0198
50. European Medicines Agency. Guideline on the investigation of bioequivalence. 2010. Cited: 2025 Sep 7. Available from: <http://www.ema.europa.eu>
51. U.S. Food and Drug Administration. Generic Drugs: Questions and Answers. Cited: 2025 Sep 7. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/frequently-asked-questions-popular-topics/generic-drugs-questions-answers>
52. Gujrathi NA, Palma AJ, Keservani RK, Sharma AK. Topical and transdermal drug delivery systems: applications and future prospects. CRC press; 2023
53. Raney SG, Franz TJ, Lehman PA, Lionberger R, Chen ML. Pharmacokinetics-Based Approaches for Bioequivalence Evaluation of Topical Dermatological Drug Products. *Clin Pharmacokinet*. 2015;54(11):1095-106. doi:10.1007/S40262-015-0292-0.
54. Chen ML, Shah V, Patnaik R, Adams W, Hussain A, Conner D, et al. Bioavailability and bioequivalence: An FDA regulatory overview. *Pharm Res*. 2001;18(12):1645-50. doi:10.1023/A:1013319408893.
55. Othus M, Zhang MJ, Gale RP. Clinical trials: design, endpoints and interpretation of outcomes. *Bone Marrow Transplantation*. 2022;57(3):338-42. doi:10.1038/s41409-021-01542-0.
56. Banerjee S, Chattopadhyay P, Ghosh A, Datta P, Veer V. Aspect of adhesives in transdermal drug delivery systems. *Int J Adhes Adhes*. 2014; 50:70-84. doi:10.1016/J.IJADHADH.2014.01.001
57. Cilirzo F, Gennari CGM, Minghetti P. Adhesive properties: a critical issue in transdermal patch development. *Expert Opin Drug Deliv*. 2012; 9(1):33-45. doi:10.1517/17425247.2012.637107.
58. Enrique B, Marta B. Efficacy, effectiveness and efficiency in the health care: the need for an agreement to clarify its meaning. *Internat Archf Public Health Community Medicine*. 2020; 4(1). doi:10.23937/2643-4512/1710035
59. Gauthier S, Robillard A, Cohen S, Black S, Sampalis J, Colizza D, et al. Real-life effectiveness and tolerability of the rivastigmine transdermal patch in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: the EMBRACE study. *Curr Med Res Opin*. 2013;29(8):989-1000. doi:10.1185/03007995.2013.802230.
60. Gilbert DC, Duong T, Kynaston HG, Alhasso AA, Cafferty FH, Rosen SD, et al. Quality-of-life outcomes from the Prostate Adenocarcinoma: TransCutaneous Hormones (PATCH) trial evaluating luteinising hormone-releasing hormone agonists versus transdermal oestradiol for androgen suppression in advanced prostate cancer. *BJU Int*. 2017;119(5):667-75. doi:10.1111/bju.13687.
61. Serpell M, Tripathi S, Scherzinger S, Rojas-Farreras S, Oksche A, Wilson M. Assessment of Transdermal Buprenorphine Patches for the Treatment of Chronic Pain in a UK Observational Study. *Patient*. 2016;9(1):35-46. doi:10.1007/s40271-015-0151-y.
62. Greenland S, Satterfield MH, Lanes SF. A Meta-Analysis to Assess the Incidence of Adverse Effects Associated with the Transdermal Nicotine Patch. *Drug Saf*. 1998;18(4):297-308. doi:10.2165/00002018-199818040-00005.
63. Kaestli LZ, Wasilewski-Rasca AF, Bonnabry P, Vogt-Ferrier N. Use of transdermal drug formulations in the elderly. *Drugs Aging*. 2008;25(4):269-80. doi:10.2165/00002512-200825040-00001.
64. Lampert A, Seiberth J, Haefeli WE, Seidling HM. A systematic review of medication administration errors with transdermal patches. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13(8):1101-14. doi:10.1517/14740338.2014.926888.
65. Valladales-Restrepo LF, Gaviria-Mendoza A, Londono-Serna MJ, Ospina-Cano JA, Giraldo-Giraldo C, Machado-Duque ME, et al. Prescription of transdermal patches in Colombia: A real-world evidence study. *Int J Risk Saf Med*. 2023;34(4):325-35. doi:10.3233/JRS-220027.
66. Olesen AE, Henriksen JN, Nielsen LP, Knudsen P, Poulsen BK. Patient safety incidents involving transdermal opioids: data from the Danish Patient Safety Database. *Int J Clin Pharm*. 2021;43(2):351-7. doi:10.1007/s11096-020-01057-6.
67. Manetti F, David MC, Gariglio S, Consalvo F, Padovano M, Scopetti M, et al. Atypical fentanyl transdermal patch consumption and fatalities: case report and literature review. *Toxics*. 2022;11(1):46. doi:10.3390/toxics11010046.
68. Thornton SL, Darracq MA. Patch problems? characteristics of transdermal drug delivery system exposures reported to the national poison data system. *J Med Toxicol*. 2020;16(1):33-40. doi:10.1007/s13181-019-00723-0.

69. Hasdeu S, Montero G, Albornoz F, Campo D, Villafañe D, Luchetti G. Parches transdérmicos anticonceptivos: evaluación de tecnología sanitaria. *Rev Argent Salud Pública*. 2023;15: 104-104.
70. FDA. Accidental exposures to fentanyl patches continue to be deadly to children. FDA; 2024. Cited: 2025 Sep 10. Available from: <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/accidental-exposures-fentanyl-patches-continue-be-deadly-children>
71. Specialist Pharmacy Service. Using transdermal patches safely in healthcare settings. Specialist Pharmacy Service; 2025. cited 2025 Sep 10. Available from: <https://www.sps.nhs.uk/articles/using-transdermal-patches-safely-in-healthcare-settings/>
72. U.S. Food and Drug Administration. Transdermal and topical delivery systems product development and quality considerations. FDA; 2019. cited 2025 Sep 7. Available from: [https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/transdermal-and-topical-delivery-systems-product-development-and-quality-considerations U.S.](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/transdermal-and-topical-delivery-systems-product-development-and-quality-considerations-U.S.)
73. U.S. Food and Drug Administration. Assessing the irritation and sensitization potential of transdermal and topical delivery systems for ANDAs. FDA;2023. cited 2025 Sep 7. Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/assessing-irritation-and-sensitization-potential-transdermal-and-topical-delivery-systems-andas>
74. United States Pharmacopeia. General Chapter -1207- Package Integrity Evaluation-Sterile Products. USP-NF. Rockville, MD: United States Pharmacopeia; 2024.
75. OECD. Guidance notes on dermal absorption. studies. Series on Testing and Assessment No. 156. ENV/JM/MONO(2011)36/REV1 ; 2022. [https://one.oecd.org/document/ENV/JM/MONO\(2011\)36/REV1/en/pdf](https://one.oecd.org/document/ENV/JM/MONO(2011)36/REV1/en/pdf)
76. OECD. Test guideline 439: in vitro skin irritation: reconstructed human epidermis test method; 2025. Cited: 2025 Sep 7. Available from: https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-439-in-vitro-skin-irritation-reconstructed-human-epidermis-test-method_9789264242814-en
77. OECD. Test Guideline 428: Skin Absorption, In vitro method. OECD; 2004. https://www.oecd.org/content/dam/oecd/en/publications/reports/2004/11/test-no-428-skin-absorption-in-vitro-method_g1gh4b52/9789264071087-en.pdf
78. OECD/OCDE. Test No. 427: Skin absorption: in vivo method. OECD; 2004. https://www.oecd.org/content/dam/oecd/en/publications/reports/2004/11/test-no-427-skin-absorption-in-vivo-method_g1gh4b50/9789264071063-en.pdf
79. Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA). Guia no 20/2019 - versao 2 (2021): estudos de dissolucao/perfil de dissolucao e requisitos aplicaveis (aplicacao caso a caso). 2021. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/>
80. Ministerio de Salud y Proteccion Social. Resolución 1124 Por la cual se establece la Guía que contiene los criterios y requisitos para el estudio de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de medicamentos, se define el listado de los que deben presentarlos y se establecen las condiciones de las Instituciones que los realicen. Ministerio de Salud y Proteccion Social; 2016.
81. INVIMA. Guia para la presentacion de protocolos y enmiendas de estudios de biodisponibilidad (BD) y bioequivalencia (BE). Invima; 2016. Cited: 2025 Sep 11. <https://www.invima.gov.co/biblioteca/guia-protocolos-enmiendas-biodisponibilidad-bioequivalencia>
82. INVIMA. Guia para la presentacion de estudios de estabilidad de medicamentos en investigacion. Invima; 2018. Cited: 2025 Sep 11. Available from: https://www.invima.gov.co/invima_website/static/attachments/medicamentos_ensayos_clinicos/ASS-RSA-GU055_1.pdf