

Trabajos Originales

# La vía de absorción transdérmica Fármacos y profármacos

Lucía I. Della Mea<sup>1</sup> y Graciela Pinto Vitorino<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Médica dermatóloga

<sup>2</sup> Cátedra Química Medicinal. Departamento de Farmacia. Facultad de Ciencias Naturales y Ciencias de la Salud. Universidad Nacional Patagonia San Juan Bosco. Km 4. Ruta Provincial N°1. (9000). Comodoro Rivadavia. Chubut. Argentina

Conflictos de interés: no declarados

Correo electrónico: [dellamealucia@gmail.com](mailto:dellamealucia@gmail.com)

Recibido: 06-10-2015

Aceptado para publicación: 18-02-2017

## RESUMEN

El conocimiento de la compleja biología de la piel, la investigación molecular de su estructura, inmunología, vías de administración y metabolismo plantean numerosas alternativas para aumentar la permeabilidad a los fármacos; por otra parte, la tecnología puede favorecer la absorción de fármacos que quedarían fuera de los límites de la regla de cinco de Lipinski, al modificar la permeabilidad de la piel temporalmente con nuevos métodos físicos para perfeccionar su penetración. En este trabajo se describen los factores

que afectan la absorción transdérmica de los fármacos para mejorar su penetración y se incluye el ejemplo de profármacos con la aplicación clínica terapéutica fundada en aspectos estructurales, moleculares y funcionales de la vía transdérmica. El principal objetivo de este trabajo consiste en destacar el valor práctico y justificar el constante estudio para alcanzar una eficacia terapéutica óptima en la vía transdérmica.

**Palabras clave:** *barrera cutánea, enzimas, estrato córneo, profármacos*

## ABSTRACT

**The transdermal absorption pathway. Drugs and prodrugs**

Main information about the complex biology of the skin, molecular investigation of its structure, immunology, routes of administration and metabolism establish numerous alternatives for increase the permeability of drugs. On the other hand, technology can help the absorption of drugs that remain outside of the rule of five of Lipinski, modifying the permeability of the skin with new physical methods to improve the penetration of drugs. Factors affecting transdermal absorption of drugs to improve the penetration are described, and the example of prodrugs with therapeutic clinical application based on structural, molecular and functional aspects of the transdermal pathway is included. The main aim of this paper is to

emphasize the practical value and justify the constant study to reach an optimal therapeutic efficacy in the transdermal route.

**Key words:** *skin barrier, enzymes, corneum stratum, prodrugs*

## INTRODUCCIÓN

La administración transdérmica ha recobrado un interés trascendente debido a que ofrece algunas **ventajas únicas** sobre la administración de fármacos tradicionales.

La piel proporciona una gran área de superficie accesible, además de evitar el primer paso hepático y el efecto de degradación química en el tracto gastrointestinal<sup>1</sup>.

## ASPECTOS MORFOLOGICOS DE LA PIEL

El conocimiento de la histología de la piel normal y la patología cutánea, sumado a los factores que regulan el pasaje de sustancias permeables a través de la misma, constituye la base del desarrollo de los sistemas transdérmicos cada vez más precisos y seguros<sup>2</sup>.

En la capa córnea se constituyen dos compartimientos:

1) El compartimiento hidrófobo, **intercelular**, representado por las membranas proteo-ceramídicas, fosfolípidos, colesterol, ácidos grasos en espacios intercelulares que están rellenos de bicapas de lípidos y desempeñan un papel primordial en la función de barrera para agua, electrolitos, la mayoría de las sustancias químicas y los microorganismos<sup>4</sup>.

2) El compartimiento hidrofílico, **intracelular** está ligado a la presencia del complejo queratina-filagrina<sup>4</sup>. El espacio citoplasmático de las células granulosas se convertirá en un entramado proteico denso, formado por fibras de queratina y filagrina encargado de ensamblar las queratinas en el corneocito. Tanto la profilagrina, precursora de las moléculas de filagrina, como la involucrina y la lorincipina, destinadas a formar la envoltura proteica del corneocito, son fundamentales en la función barrera que realiza el estrato córneo. De estos componentes depende la adecuada hidratación de los corneocitos y el control de la pérdida de agua por la vía transepidérmica<sup>5</sup>.

Sin embargo, en el **espacio intercelular**, el cemento o glucocáliz que se aprecia entre dos queratinocitos adyacentes posee proteoglucanos formados por un cuerpo proteico al cual se unen de forma covalente una o más cadenas polisacáridas. Estos están preparados, principalmente, para captar las moléculas de agua,

La administración transdérmica evita la variabilidad de concentraciones plasmáticas, los típicos “picos y valles” que se producen en la administración oral de fármacos convencionales. Pero la ventaja fundamental que presenta esta vía es la posibilidad de administrar fármacos de acción sistémica a una velocidad constante y programada.

participar en la hidratación de la epidermis, retener y almacenar los factores de crecimiento. Además, crear una verdadera barrera de filtración iónica y organizar la matriz extracelular o, también, proteger las proteínas de una proteólisis prematura<sup>6</sup>.

Se incluye como función especializada a los cuerpos de Odland, gránulos laminares o queratinosomas que son liberados por las células granulares en el espacio intercelular creando la barrera funcional que impide la deshidratación y median la cohesión de las células córneas<sup>3</sup>. Además, los cuerpos de Odland contienen glucosilceramidas, los precursores de ceramidas y el componente principal de los lípidos de la capa córnea<sup>7</sup>. En el estrato córneo, la naturaleza compleja en los lípidos crea una microviscosidad donde la difusión de los fármacos es más lenta<sup>5</sup>. Los lípidos, ampliamente presentes en la luz de los conductos, pueden desempeñar aquí el papel de aislantes.

En el momento de la transformación de la célula granulosa en corneocito, los cuerpos laminares se fusionan con la membrana plasmática apical de la célula granulosa y descargan su contenido en los espacios intercelulares. Los elementos secretados desempeñan un papel crítico en la función de barrera del estrato córneo y, a continuación, en la descamación<sup>6</sup>.

La forma en que penetra el agua en el estrato córneo ha sido objeto de múltiples investigaciones. Potts y Francoeur (1991) utilizaron un método “*in vitro*” para medir los coeficientes de permeabilidad del agua a través del estrato córneo. Lo que hicieron es medir, en función de la temperatura, el espectro de transmitancia infrarroja del tejido cutáneo y demostraron que la

permeabilidad del estrato córneo al agua se modifica en proporción directa a la frecuencia vibracional del grupo metileno de los lípidos intercelulares de las cadenas alquílicas<sup>8</sup>.

Golden y col. (1987) determinaron que las temperaturas de transición de la fase lipídica del estrato

córneo son bajas y se incrementan por hidratación de la membrana<sup>9</sup>. Así se explicó que el transporte de agua a través del estrato córneo viene determinado por los lípidos, “cemento”, que hay entre los corneocitos constituyéndose en una vía acuosa o polar para el paso de los fármacos<sup>10</sup>.

## LA VIGILANCIA INMUNOLÓGICA

El espectro de estímulos que enfrenta la piel incluye microorganismos, radiación térmica, electromagnética, químicos y traumas mecánicos<sup>11</sup>. Entonces, el sistema inmune innato incluye la barrera química y física del estrato córneo y distintos tipos celulares como los queratinocitos, los neutrófilos y los macrófagos. Estas células participan secretando péptidos antimicrobianos. La epidermis produce citoquinas<sup>13</sup>, que desencadenan los procesos inflamatorios.

Trabajos recientes analizaron la base molecular de la unión de los queratinocitos entre sí. Una de las familias más relevantes es las caderinas, derivadas de genes múltiples. **Las caderinas son receptores de superficie** dependiente del calcio e intermediarios de la adhesión celular, así como el alojamiento y la invasión de las distintas capas de la piel<sup>15</sup>.

## MECANISMOS REGULADORES DEL PROCESO DE QUERATINIZACIÓN

Numerosos agentes como factores de crecimiento, citoquinas, hormonas, calcio y vitaminas se sintetizan en parte por las células epidérmicas y por las células dérmicas, pero también pueden ser aportadas por el sistema sanguíneo subyacente a la epidermis<sup>6</sup>.

La dermis soporta los apéndices cutáneos como glándulas sudoríparas (apocrinas y ecrinas) y unidades pilosebáceas. La interacción entre la dermis y epidermis juega un papel importante en el mantenimiento de la estructura y funciones de la piel; por ejemplo, esta interacción es la responsable del desarrollo de los apéndices epidérmicos, de la formación de la estructura y de los antígenos de la unión dermoepidérmica. Los hemidesmosomas, que actúan como medio de anclaje dermo-epidérmico, tienen también la función de la vía de comunicación bidireccional que influye en la expresión de genes, pH y flujo de calcio<sup>16</sup>. Asimismo, las uniones *gap* (*gap junctions*) establece una comunicación intercelular sumamente rápida entre los citosoles de las células adyacentes y participa en los mecanismos de control de la diferenciación, desarrollo y migración de los queratinocitos. Están formadas por

dos conexones alineados entre dos células adyacentes. Cada conexón es un hemicanal constituido por la oligomerización de seis proteínas no glicosiladas denominadas conexinas. Estas proteínas adosadas a la membrana, forman canales transmembrana que permiten el paso de iones y moléculas de pequeño tamaño hidrosolubles de una célula a otra<sup>17</sup>.

Los fenómenos proinflamatorios, que se inician con la liberación y la activación de las interleuquinas (IL)-1 $\alpha$  y la IL -1 $\beta$  a partir de los depósitos de precursores preformados en la capa córnea, también requieren la actividad de la serinaproteasa. Finalmente, la función de protección antimicrobiana de la piel depende de la acidificación de la capa córnea. Mientras la flora normal como los cocos y las corinebacterias crecen mejor en un medio con pH ácido, los microorganismos patógenos como los *Staphylococcus*, los *Streptococcus* y la *Candida albicans* ven favorecida su proliferación en un medio con pH neutro. De esta forma el pH de la capa córnea regula muchas de las funciones importantes de esta capa de la piel<sup>14</sup>.

## ETAPAS EN LA ABSORCIÓN TRANSDÉRMICA

### 1. Liberación del principio activo y difusión

La liberación del principio activo desde la formulación aplicada en la superficie de la piel y su transporte hacia la circulación sistémica o su concentración local incluye diversos pasos: disolución del principio activo y liberación desde la formulación, partición desde la formulación hacia el estrato córneo, difusión dentro del estrato córneo, partición desde el estrato córneo hacia la dermis y difusión hacia los capilares sanguíneos y/o penetración a los tejidos subyacentes<sup>19</sup>. La velocidad de difusión pasiva de un fármaco, que atraviesa una membrana, está gobernada por la denominada ley de Fick, que establece que el flujo es directamente proporcional a la diferencia de concentración a ambos lados de la membrana e inversamente proporcional al espesor<sup>20</sup>.

### 2. Penetración en la capa córnea

La piel constituye una barrera muy selectiva al paso de fármacos. La epidermis y principalmente el estrato córneo es el principal responsable de este control. En cualquier superficie cutánea la penetración cumple con la **ley de Fick**<sup>20</sup>. Al respecto es útil conocer las zonas de piel donde el estrato córneo es sumamente delgado. La piel del escroto es muy fina y casi tan permeable como la mucosa oral. En la cara y el cuero cabelludo la permeabilidad también es elevada, debido a defectos en la estructura de la capa córnea y a la abundancia de folículos que actúan como “shunts” de baja resistencia; en la cara la penetración es hasta 10 veces superior que en el tórax<sup>2</sup>.

**Se incluyen factores que pueden modificar la penetración en la capa córnea:**

- **El contenido de agua del estrato córneo** es un factor regulador del pasaje de sustancias, siendo que varía entre el 10% al 70% de acuerdo con las condiciones ambientales. El poder higroscópico de la capa córnea es muy grande y dependerá de las sustancias hidrosolubles intracelulares capaces de fijar agua. La hidratación incrementa la permeabilidad tanto para fármacos polares como fármacos no polares<sup>4</sup>.

- **El grado de ionización.** En los fármacos ionizables, el paso a través de las membranas lipídicas está condicionado por su grado de ionización. En los fármacos capaces de establecer un equilibrio ácido-base por protonación o desprotonación, sólo la fracción de fármaco no ionizado, más liposoluble, es capaz de difundir pasivamente a través de la membrana<sup>20</sup>.

- **El grado de partición** dentro de la piel puede ser estimado a partir del coeficiente de partición octanol-agua ( $\log P$ ). Fármacos con bajo  $\log P$  poseen baja permeabilidad debido a su pobre capacidad de partición dentro del dominio lipídico del estrato córneo. Fármacos con alto  $\log P$  también mostraran baja permeabilidad, en este caso debido a su escasa partición fuera del estrato córneo. La máxima penetración se observa en fármacos con  $\log P$  en el rango de 1 a 3<sup>20</sup>.

- **Las diferencias regionales en el contenido de lípidos** de la capa córnea tienen consecuencias en la absorción de fármacos. En la vía transdérmica la absorción de fármacos liposolubles, como los esteroides y los retinoides tópicos, es más rápida en sitios con alto contenido de lípidos, como la cara, las axilas y las ingles. Por ello en estos sitios hay mayor propensión a desarrollar efectos adversos cutáneos, como atrofia secundaria a la aplicación tópica de glucocorticoides.

De manera similar, fármacos lipofílicos como estradiol, nitroglicerina, la escopolamina, la clonidina y el fentanilo se absorben fácilmente por vía transdérmica cuando se administran con propósitos terapéuticos en sitios con alto contenido lipídico<sup>14</sup>.

**Modificaciones de la permeabilidad de la piel para incrementar su absorción:**

- **Desnaturalización o modificación de la queratina intracelular causando** un aumento de la hidratación con el incremento del coeficiente de difusión del fármaco en el estrato córneo.

- **Alteración de los desmosomas que mantienen la cohesión entre los corneocitos** con el desordenamiento

de la estructura del estrato córneo y un incremento de la difusibilidad.

- **Modificación del dominio lipídico** con reducción de la resistencia de la barrera epidérmica.
- **En la dermis, estimulación/modificación del metabolismo celular con la hiperplasia presente.**
- **Inhibición del metabolismo celular** con disminución del espesor de la piel<sup>19</sup>.
- **Es posible incrementar el coeficiente de partición del fármaco** en la piel mediante la estrategia de utilizar **profármacos**<sup>19</sup>. Se trata de una modificación estructural de una molécula en sus parámetros físico-químicos, hecha "a medida" para aumentar su aceptación por la piel. En los profármacos o fármacos biorreversibles la actividad farmacológica está condicionada por procesos metabólicos. Son sustancias inactivas en sí mismas que, una vez administradas, dan lugar a un metabolito responsable de la actividad farmacológica. La transformación química de principios activos en derivados inactivos *per se*, que se convierten en los compuestos de origen dentro del organismo, es relativamente sencilla para los fármacos que poseen grupos hidroxilo o carboxilo.

Se realiza la combinación del fármaco con un grupo transportador generando un nuevo grupo funcional, que por lo general presenta propiedades físico-químicas muy diferentes en comparación con sus grupos funcionales originales, pero que debe ser capaz de volver a los componentes *in vivo*.

Otra finalidad de utilización de **profármacos** puede obedecer a cuestiones de índole galénico, tales como aumentar la solubilidad en agua para preparar formas farmacéuticas de vehículo acuoso.

En resumen, los principales parámetros que influyen en la actividad de **profármacos** son biofarmacéuticos, físico-químicos, farmacocinéticos, su toxicidad y **bioactividad**<sup>1</sup>.

**Factores estructurales de los fármacos que modifican la absorción transdérmica:**

- **Los profármacos más utilizados surgen de esterificación o formación de amidas** que, al bloquear

grupos funcionales ionizables, resultan en sustancias más lipofílicas<sup>1</sup>.

- **La solubilidad depende del potencial disolvente de los grupos funcionales del fármaco**, por lo tanto, el grado de difusión de una molécula neutra dependerá no solo del gradiente de concentración a cada lado de la membrana, sino también del coeficiente de reparto lípido/agua del fármaco<sup>24</sup>.

- **La solubilización por introducción de grupos básicos** es para derivados hidroxílicos y la formación de grupos de ésteres que a su vez contengan en su cadena un grupo amino. Se aprovecha para la preparación de sales<sup>21</sup>.

- **Los grupos ácidos más utilizados para incrementar la solubilidad son los hemisuccinatos y fosfatos** que se suelen introducir en fármacos con grupos hidroxilo mediante esterificación. En algunos casos se emplea el grupo carboxílico como solubilizante. Los fosfatos se suelen hidrolizar *in vivo* a una velocidad adecuada, gracias a la relativa abundancia de fosfatasa en el organismo<sup>22</sup>. Cuando se reemplaza una amina por un metilo aumenta la lipofilia, cuando hay remoción de un grupo propilo disminuye el log *P*, cuando se cambia un grupo ácido carboxílico por un éster etílico aumenta el log *P* y cuando se cambia un grupo ácido carboxílico por un tetrazol disminuye el log *P*<sup>22</sup>.

**Las características del fármaco ideal en la administración de la vía transdérmica incluyen:**

atóxico, no irritante e hipoalergénico, rápida acción, duración de la actividad predecible y reproducible, sin actividad farmacológica sistémica y con efecto reversible<sup>19</sup>. Es importante marcar que se ha intentado mejorar las características químicas y físicas en la **administración transdérmica**, incluyendo su excesivo tamaño, excesiva carga eléctrica, insuficiente solubilidad, tendencia a causar irritación directa, o sus características cinético/ dinámicas incluyendo la biotransformación cutánea y alta excreción en sangre<sup>19</sup>.

## VÍAS DE PENETRACIÓN A TRAVÉS DE LA PIEL

Cuando se administra un fármaco a través de la piel puede alcanzar los capilares sanguíneos de la dermis a través de dos rutas fundamentales de acceso: la transepidérmica y la transapendicular<sup>5</sup>.

En la **Figura 1** se muestra las vías de penetración de fármacos a través de la piel: a) trans-sudorípara, b) trans-epidérmica, c) trans-folicular.

Los fármacos pueden atravesar el estrato córneo siguiendo dos vías<sup>5</sup>:

**1. Transepidérmica:** las moléculas polares y no polares difunden a través del estrato córneo por diferentes mecanismos.

**a) Intracelular:** el estrato córneo se hidrata, acumula el agua cerca de la superficie de los filamentos de las proteínas, y es a través de esta agua inmovilizada por donde las moléculas polares pueden pasar a través de la piel.

**b) Intercelular:** es la ruta de penetración que eligen la mayoría de los fármacos lipofílicos para acceder a capas más profundas de la epidermis. Es una ruta muy tortuosa y la difusión del principio activo se realiza por los canales lipídicos que hay entre las células del estrato córneo, que es la membrana biológica más impermeable.

La permeación transepidérmica es compleja con una gran variedad de barreras, una de ellas la de **Rein**, situada entre el estrato córneo y el espinoso, se opone a la entrada y salida de fármacos y tiene una alta resistencia eléctrica. Su función es evitar el paso de electrolitos y agua. Además, repele los aniones y fija los cationes por estar cargada electronegativamente. La rigidez de esta región es el resultado de fuertes interacciones entre las cabezas polares adyacentes a las ceramidas<sup>5</sup>.

**2. Transapendicular:** el fármaco utiliza esta vía de acceso a través de los anexos cutáneos: las glándulas sudoríparas y sistema pilo-sebáceo. Ambas alternativas tienen una contribución escasa a la cinética global de la penetración transdérmica<sup>5</sup>:

**a) Tranfolicular:** en la glándula sebácea todos los ácidos grasos se hallan esterificados como los triglicéridos. Luego, en el conducto sebáceo y en la superficie cutánea, los esteres son hidrolizados por la actividad lipolítica de varias enzimas microbianas, originándose ácidos grasos libres que llegan a representar el 30% de los lípidos de superficie. Las glándulas sebáceas son más permeables que los corneocitos, por lo tanto **la unidad pilosebácea** (fólculo piloso, pelo y glándula sebácea) constituye una vía alternativa que permite que los fármacos alcancen la dermis evadiendo la impermeabilidad relativa del estrato córneo intacto. La existencia de esta vía fue demostrada por Mackee y col. (1943), quienes consideran que es óptima para la absorción percutánea, ya que las moléculas sólo tienen que atravesar la capa basal del fólculo pilosebáceo. En el aparato pilosebáceo la epidermis se vuelve más delgada hasta reducirse, al nivel de la base del pelo, a una única capa de células no queratinizadas. Si un fármaco es capaz de difundir en el sebo del fólculo pilosebáceo, podrá acceder a la dermis y llegar a la microcirculación sistémica con facilidad.

Ciertos fármacos bastante lipofílicos, al disolverse en el sebo, son capaces de superar esa barrera, viendo favorecida su absorción percutánea a través de la glándula. Por esta vía se absorben sustancias que tienen un alto coeficiente de reparto (lípidos/agua) solubles en el sebo. En ciertas circunstancias también es posible que difundan moléculas que se pueden acumular en los fólculos pilosos (Hadgraft, 1996; Denoel y Jaminet, 1971)<sup>5</sup>.

**b) Transudorípara:** la glándula sudorípara ecrina está formada por dos segmentos, una porción secretora y un conducto excretor. La porción secretora está formada por: células claras (**secretoras**), células oscuras (**mucoideas**) y células **mioepiteliales**<sup>23</sup>. La vía transudorípara es menos importante, ya que proporciona una pequeña ruta de absorción. A través de este conducto pueden acceder a la dermis sustancias de carácter polar, hidrófilas de bajo peso molecular y

que sean solubles en el sudor. El pH del sudor es entre pH 4 y pH 6,8 debido a su contenido en ácidos láctico y pirúvico resultantes del metabolismo de las células

## METABOLISMO DE LA PIEL

La piel y particularmente la epidermis presentan una actividad metabólica muy activa en la biotransformación de fármacos. El sistema enzimático que posee tiene aplicación terapéutica importante, y esto permite administrar **profármacos** con características adecuadas para atravesar la piel y, una vez allí, sufrir el proceso de metabolismo que lo convierta en el fármaco deseado. **La respuesta metabólica de la epidermis** como barrera, por la afectación de solventes orgánicos, erosiones por cintas y detergentes, es el aumento de la síntesis de los lípidos y de DNA que es proporcional al grado de alteración de la barrera<sup>14</sup>. La actividad en la epidermis de las enzimas limitantes de la velocidad de las tres especies más abundantes de lípidos, el colesterol, las ceramidas y los ácidos grasos libres es importante. Estas enzimas son 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa; la serinapal-mitoiltransferasa (SPT); la acetil-CoA carboxilasa (ACC) y la ácido graso sintetasa (FAS)<sup>14</sup>.

La epidermis se renueva constantemente gracias a la existencia de una población de células madre. Las enzimas **fosfatasa ácida y arilsulfatasa** desempeñarían un papel relevante en la disolución del núcleo y queratinocitos que se registra en el estrato granular<sup>3</sup>. La destrucción de los corneodesmosomas en la superficie de la capa córnea, por la acción de **enzimas glucolíticas** seguidas de **enzimas proteolíticas**, permite a los corneocitos perder la adherencia a medida que se acercan a la superficie de la epidermis, de forma ordenada e imperceptible a simple vista. Esta descamación está regulada por **proteasas** muy sensibles a las variaciones de pH y por sus inhibidores. En este proceso están implicados dos grupos de enzimas proteolíticas. Las **proteasas de serina**, secretadas en los espacios intercorneocíticos, actúan con pH neutrosalcalinos, presentes en las porciones profundas de la capa córnea. Las proteasas lisosómicas de cisteína y aspartato (**catepsinas**) funcionan, por su parte, de

secretantes. Así los fármacos pueden llegar a la base de la glándula sudorípara que, al no estar queratinizada, no ofrece resistencia a ser atravesada y se producirá la absorción del compuesto<sup>5</sup>.

manera óptima en pH ácido, lo cual sugiere su implicación cerca de la superficie de la epidermis. Es también posible encontrar en la capa córnea otras proteasas y antiproteasas, como la **calicreína 14**, la **catepsina C**, la **descamina**, el **LEKTI-2** y el **alfa2ML1 inhibidor**. Numerosas **glucosidasas endógenas** contribuyen a disminuir la tasa de glucosilación, lo que hace que las proteínas sean más accesibles a las distintas proteasas, algo particularmente importante para el futuro de las estructuras de unión<sup>6</sup>. Esto demuestra el papel preponderante en el proceso de descamación de **las enzimas** que degradan los corneodesmosomas.

En **Tabla I** se muestra las enzimas presentes en el estrato córneo y su fase metabólica. Estas enzimas intervienen en funciones de cornificación, de protección, de resistencia a xenobióticos, la defensa antimicrobiana, la filtración de rayos UV, la defensa antioxidante, el procesamiento de los lípidos de la capa córnea y enzimas limitantes de la velocidad de recuperación de lípidos. Por lo tanto, la epidermis tiene capacidad de metabolizar fármacos que serían absorbidos a la circulación sistémica (efecto de primer paso cutáneo) habiendo sido reportada la presencia de enzimas que catalizan reacciones metabólicas encontrándose presentes en la fase I y la fase II.

Esta **actividad metabólica de la piel** podría ser de utilidad para activar **profármacos**, tal que se puedan usar especies químicas, que son precursores de fármacos y que pasarán a la forma activa por la acción de las enzimas existentes en la epidermis<sup>5</sup>.

En la **Figura 2** se esquematiza al cuerpo de Odlan o Lamelar segregando la producción de lípidos precursores y enzimas hidrolíticas de dominio

extracelular<sup>14</sup>. La homeostasis de la epidermis depende de la interacción de varias hormonas y factores que

controlan el equilibrio entre la proliferación,

diferenciación y apoptosis de los queratinocitos.

## MÉTODOS FÍSICOS PARA PERFECCIONAR LA PENETRACIÓN TRANSEPITELIAL DE FÁRMACOS

Los métodos físicos favorecen la absorción de fármacos al modificar la permeabilidad de la piel temporalmente con la incorporación de corriente eléctrica, voltaje, calor, radiofrecuencia, campos magnéticos, vibración inducida por láser y ultrasonido. Se logra así incrementar el flujo de fármacos a través de la piel, a la vez que se permite mejorar más de 1000 veces la penetración de ciertos fármacos, entre ellos insulina, eritropoyetina e interferón<sup>19</sup>. Se ha determinado que el 98% de los 111 fármacos aprobados por FDA de administración no-oral, que incluye vía oftálmica, inhalación y transdérmica, tienen características fisicoquímicas dentro de los límites de **la regla de cinco de Lipinski**<sup>25</sup>. Esta regla expresa que los fármacos con potencial de absorberse por vía oral: **a)** no debe contener más de cinco donadores de enlace por puente de hidrógeno (sumados los grupos OH y NH), **b)** debe poseer un peso molecular inferior a 500 Dalton, **c)** debe poseer un coeficiente de reparto octanol-agua ( $\log P$ ) inferior a 5, **d)** no debe contener más de diez aceptores de enlace por puentes de hidrógeno (sumados los átomos de O y N en la estructura)<sup>26</sup>. Sin embargo, los fármacos administrados actualmente por la vía transdérmica con la aplicación de las nuevas tecnologías pueden quedar fuera de los límites con estas propiedades al modificarse la permeabilidad de la piel temporalmente. Por ejemplo, fármacos que exceden los límites para estos parámetros fisicoquímicos con peso molecular mayor de 500. Los métodos físicos que mejoran la penetración de fármacos a través de la piel son numerosos; sin embargo, la mayoría se basa en la aplicación de corrientes y/o campos eléctricos<sup>19</sup>.

Básicamente, estos **métodos físicos** se aplican con el objetivo de: **a)** promover la penetración de fármacos que normalmente no atraviesan la barrera cutánea (fármacos de alto peso molecular como pueden ser hormonas). **b)** aumentar la penetración de aquellos

fármacos que penetran en concentraciones subterapéuticas.

**c)** reducir los períodos de latencia de aquellos productos aplicados tópicamente<sup>19</sup>.

Se mencionan métodos físicos que mejoran la penetración de fármacos en la piel:

**Ultrasonido:** el principal cambio estructural observado en la piel tras la aplicación de ondas de sonido de baja frecuencia es la aparición de cavidades (cavitación) alterando la estructura del estrato córneo. Ha sido demostrado que la utilización de ondas de baja frecuencia (16- 20 kHz) mejora más de 1000 veces la penetración de ciertos fármacos, entre ellos insulina, eritropoyetina e Interferón<sup>19</sup>. **Vibración inducida por láser:** puede actuar generando lagunas en el estrato córneo<sup>27</sup>. **Iontoforesis:** consiste en la aplicación de pequeñas corrientes eléctricas ( $\sim 0.5 \text{ mA/cm}^2$ ) a través de electrodos. La corriente eléctrica actuaría como un transportador de los fármacos a través de las estructuras de la piel. Los mecanismos principales que conducen al incremento de la penetración son: repleción de iones, disminución de la resistencia de la piel aumentando la permeabilidad y electroósmosis. La eficiencia de la iontoforesis depende, básicamente, de las propiedades fisicoquímicas de las moléculas (polaridad, valencia) y de la interacción principio activo/formulación<sup>19</sup>. Esta técnica relativamente nueva mejora la absorción percutánea, específicamente favorece la penetración de fármacos polares. La efectividad clínica de la iontoforesis ha sido reportada especialmente para formulaciones de anestésicos locales y fármacos antiinflamatorios. Existe la posibilidad, por lo tanto, para el desarrollo de una estrategia de diseño de profármacos, de sintetizar un

transportador de un fármaco activo cargado para ser entregado por iontoforesis<sup>1</sup>.

**Electropermeabilización:** consiste en aplicar pulsos de corriente eléctrica (~100-1000V/cm) sobre la piel por

períodos cortos (micro o milisegundos). La corriente aplicada induce la formación reversible de poros cuosos en el estrato córneo, los cuales conforman una nueva ruta para la penetración de fármacos<sup>19</sup>.

## LA ADMINISTRACIÓN TRANSDÉRMICA

Es importante señalar que la administración transdérmica es posible siempre que aprovechemos al máximo las características de referencia del fármaco y su buena penetrancia, modificando los esquemas de regulación compleja que posee la epidermis. Teniendo presente que el modelo bicompartimental cuenta con la notable capacidad de los corneocitos para atraer agua y la presencia de proteínas extracelulares, como los componentes desmosómicos, y una gran actividad

enzimática hidrolítica en los dominios extracelulares que proporcionan redes de señalización que ligan al estrato córneo a las capas subyacentes. Con lo cual se facilitará comprender la **respuesta diferente** del fármaco al alcanzar la biofase, atravesando una serie de compartimientos, y requerirá una serie de equilibrios termodinámicos entre las regiones de naturaleza lipídica (membranas) y acuosas (fluidos intra e intercelulares).

## CONCLUSIONES

La administración transdérmica de fármacos ha recobrado un interés transcendente y es posible abordar su complejidad desde los criterios de investigación de fármacos de uso frecuente. Con la finalidad de aumentar el espectro de fármacos disponibles, se han intentado mejoras desde los aspectos químicos y físicos para favorecer la administración transdérmica, incluyendo modificaciones en tamaño, carga eléctrica, solubilidad, tendencia a causar irritación directa, etc.; o sus características cinético/ dinámicas, incluyendo la biotransformación cutánea y alta excreción en sangre. En los últimos años se han desarrollado diversas estrategias tecnológicas con el objetivo de mejorar la capacidad de penetración de los fármacos. Se ha podido mejorar la difusión de los fármacos aprovechando las diferentes enzimas presentes en la piel, que son utilizadas para la activación de los profármacos.

Además se mejoró la difusión con los sistemas de liposomas que transportan fármacos tanto hidrofóbicos

como hidrofílicos pudiendo entregar los principios activos intracelularmente.

El desarrollo de inmunoliposomas ha permitido maximizar la utilidad de este tipo de formulaciones evitando el acumulo en células del sistema retículo endotelial.

Al mismo tiempo, se desarrollaron los parches transdérmicos que posibilitan administrar fármacos promotores de la permeación, de acción sistémica, a una velocidad constante y programada. Otros métodos de origen físico son mejoradores de la penetración transdérmica, como la iontoforesis, la vibración inducida por laser, el ultrasonido, los sistemas transdérmicos con microagujas, la inyección jet y la permeabilización térmica.

Por lo tanto, se concluye que es muy activo el campo de investigación de la vía transdérmica e investigaciones futuras favorecerán la comprensión integral y aumentarán el potencial de esta vía.

**Tabla I.** Enzimas presentes en el estrato córneo

Enzimas	Epidermis	Fase I	Fase II
Hidrolasa de hidrocarburos aromáticos policíclicos	Sí	Sí	-----
Esteroidesulfatasa	Sí	-----	Sí
*Transglutaminasa epidérmica	Sí	Sí	-----
*Transglutaminasa capa granulosa	Sí	Sí	-----
Glutamiltanspeptidasa	Sí	Sí	-----
Nucleasas	Sí	Sí	-----
Ornitina decarboxilasa <sup>2</sup>	Sí	Sí	-----
DNAsa	Sí	Sí	-----
RNAsa	Sí	Sí	-----
Hidrolasas ácidas:	Sí	Sí	-----
* β –Glucocerebrosida	Sí	Sí	-----
* Lipasa ácida	Sí	Sí	-----
* Esfingomielinasa ácida	Sí	Sí	-----
* Fosfolipasa A <sub>2</sub>	Sí	Sí	-----
Estearasas	Sí	Sí	-----
Fosfatasas	Sí	Sí	-----
Proteasas de serina:	Sí	Sí	-----
*Calicreína 5. Stratum corneum Trysin-like enzyme ( SCTE)	Sí	Sí	-----
* Calicreína 7. Stratum corneum Chymotrypsin-like enzyme ( SCCE)	Sí	Sí	-----
* Calicreína 14.	Sí	Sí	-----
Catepsinas :Proteasas lisosómicas de Aspartato y Cisteína	Sí	Sí	-----
Caspasa-14 es proteasa de cisteína se activa entre la capa granulosa y córnea.	Sí	Sí	-----
Activador del plasminógeno	Sí	Sí	-----
Glucoroniltransferasa	Sí	-----	Sí
Sulfotransferasa	Sí	-----	Sí
Glutati6n-S-transferasa	Sí	-----	Sí
Fosfolipasas secretorias	Sí	Sí	-----
Glucosilceramidas:	Sí	Sí	-----
*Ceramidasa	Sí	Sí	-----
* Esfingomielina desacilasa	Sí	Sí	-----
* Desacilasa glucosilceramida	Sí	Sí	-----
Serinaproteasa quimotriptica	Sí	Sí	-----
Serinaproteasa micros6mica	Sí	Sí	-----
Catalasas	Sí	Sí	-----
Super6xido Dismutasa	Sí	Sí	-----
Glutati6n Reductasa	Sí	Sí	-----
Histidasa	Sí	Sí	-----
3 hidrox-3metilglutaril coenzima A reductasa(HMG- CoA)	Sí	Sí	-----
Serinapalmitoiltransferasa (SPT)	Sí	Sí	-----
Acetil CoA carboxilasa (ACC)	Sí	Sí	-----
Ácido grasa sintetasa (FAS)	Sí	Sí	-----
Estearoil-CoA desaturasa (SCD1)	Sí	Sí	-----

## BIBLIOGRAFÍA

1. Anroop, B.: Prodrugs for Transdermal Drug Delivery. Disponible en: <http://www.pharmainfo.net/reviews/prodrugs-transdermal-drug-delivery>. Consultado el 03/05/2007.
2. Allevato, M.A.: Sistemas terapéuticos transdérmicos. *Act Terap Dermatol* 2007; 30: 154-164.
3. Cordero, A.A.: El Queratinocito. La Cornificación. En: Cordero, A.A. *Biología de la Piel*. Buenos Aires, Editorial Médica Panamericana; 1996; págs.: 17-24.
4. Ariza Osorio, A.M.: Sistemas transdérmicos: influencia del tipo de membrana en la transferencia del ácido salicílico a través de la piel. Tesis Doctoral, Universidad Complutense de Madrid. Facultad de Farmacia, 2004.
5. Haftek, M.: Kératinisation épidermique. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), *Dermatologie*, 98-010-A-10, 2010. Disponible en: [www.em-consulte.com/es](http://www.em-consulte.com/es)
6. Murphy, G.E.: Histología de la piel. En: Elder, D.; Elenitsas, R.; Jaworsky, C.; Johnson, B. (h). *Lever. Histopatología de la piel*. 8ª ed.; Buenos Aires; Intermédica Editorial; 1999; págs.: 5-40.
7. Chu, D.H.; Haake, A. R.; Holbrook, K.; Loomis, C. A.: Estructura y desarrollo de la piel. En: *Fitzpatrick Dermatología en Medicina General*. Tomo 1. 6ª ed.; Buenos Aires; Editorial Médica Panamericana; 2005; págs.: 64-96.
8. Potts, R.O.; Francoeur, M.L.: The influence of stratum corneum morphology on water permeability. *J Invest Dermatol* 1991; 96: 495-499.
9. Golden, G.M.; Mckie, J.E.; Potts, R.O.: The role of stratum corneum lipid fluidity in Transdermal drug flux. *J Pharm Sci* 1987; 76: 25-28.
10. Guy, R.H.; Hadgraft, J.: Transdermal drug delivery: a perspective *J Control Release* 1987; 4: 237-251.
11. Woscoff, A.; Troielli, P.A.; Label, M.G.: Sistema Inmune en Acción. En: Woscoff, A.; Troielli, P.A.; Label, M.G. *Principios de Inmunodermatología*. Buenos Aires; 2003; págs.: 334-336.
12. Woscoff, A.; Troielli, P.A.; Label, M.G.: Presentando los actores. En: Woscoff, A.; Troielli, P.A.; Label, M.G. *Principios de Inmunodermatología*. Buenos Aires; 2003; págs.: 142-282.
13. Halaban, R.; Hebert, D. N.; Fisher, D. E.: Biología de los melanocitos. En: *Fitzpatrick Dermatología en Medicina General*. Tomo 1. 6ª ed.; Buenos Aires; Editorial Médica Panamericana; 2005; pág.: 145.
14. Falabella-Falabella, R.; Escobar, R.C.E.; Barona, C.M.I.: Estructura y Funciones de la Piel. En: Vélez, A.H; Rojas, M.W.; Borrero, R.J.; Restrepo, M.J.: *Fundamentos de Medicina*. 6ª ed.; Colombia; Fondo Editorial CIB; 2002; pág.: 6
15. Woscoff, A.; Troielli, P.A.; Label, M.G.: Sistema Inmune en Acción. En: *Fitzpatrick Dermatología en Medicina General*. Tomo 1. 6ª ed.; Buenos Aires. Editorial Médica Panamericana; 2005; págs.: 283-313.
16. Elias, P. M; Feingold, K. R; Fluhr, J. W.: La piel como órgano protector. En: *Fitzpatrick Dermatología en Medicina General*. Tomo 1. 6ª ed.; Buenos Aires; Editorial Médica Panamericana; 2005; págs.:120-132.
17. Villarino, N.F.; Landoni, M.F.: Administración transdérmica de fármacos: una alternativa terapéutica *Analecta Veterinaria* 2006; 26: 28-37.
18. Delgado Cirilo, A.; Minguillón Llombart, C.; Joglar Tamargo, J.: Propiedades físico-químicas y actividad farmacológica. En: *Introducción a la Química Terapéutica*. 1ª ed. Barcelona; Cooperativa Universitaria San Jordi; 2000; págs.: 13-24.
19. Llama, E.; Avendaño, C.: Metabolismo de fármacos. En: Avendaño López, C.: *Introducción a la Química Farmacéutica*. 2ª ed.; España; McGraw- Hill/ Interamericana de España; 2001; pág.: 144.
20. Stahl, P.H.: Preparation of water-soluble compounds through salt formation. En: Wermuth, C.G.: *The practice of medicinal chemistry*. 2ª ed. Academic Press; 2003; pág.: 611.
21. Menéndez, J.C.; Avendaño, C.: Profármacos y sus aplicaciones. La manipulación de las propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas como objetivo de diseño de fármacos. En: Avendaño López, C.: *Introducción a la Química Farmacéutica*. 2ª ed.; España; McGraw- Hill/ Interamericana de España; 2001; págs.:175-207.
22. Goldsmith, L.A.: Biología de las glándulas sudoríparas ecrinas y apocrinas En: *Fitzpatrick Dermatología en Medicina General*. Tomo 1. 6ª ed.; Buenos Aires; Editorial Médica Panamericana; 2005; pág.: 111.
23. Choy, Y.B.; Prausnitz, M.R.: The rule of five for non-oral routes of drug delivery: ophthalmic, inhalation and transdermal. *Pharm Res* 2011; 28: 943-948.
24. Bowker, M.J.; Stahl P.H.: Drug solubilization with organic solvents or using micellar solutions or other colloidal dispersed systems. En: Wermuth, C.G.: *The practice of medicinal chemistry*. 2ª ed. Academic Press; 2003; pág.: 788.
25. Burkhart, C.; Morrell, D.; Goldsmith, L.: Farmacología dermatológica. En: Brunton, L.; Chabner, B.A.: *Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 12ª ed. McGraw-Hill/ Interamericana Editores; 2012; págs.: 1291-1292.

**Fig. 1:** Vías de penetración de fármacos a través de la piel: a) trans-sudorípara. b) trans-epidérmica. c) trans-folicular. Tomado de referencia 5 y adaptado.

**Fig. 2:** El cuerpo de Odlan o Lamelar segrega la producción de lípidos precursores y enzimas hidrolíticas de dominio extracelular, que tienen funciones relacionadas con la barrera y los procesos de degradación, como la descamación. Tomado de referencia 14 y adaptado.