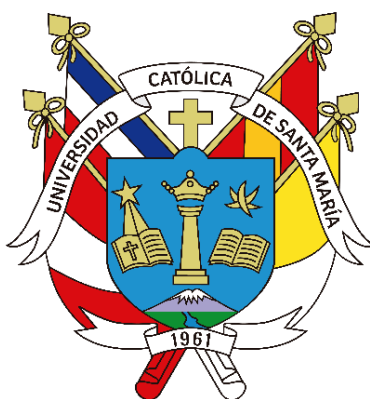


Universidad Católica de Santa María
Facultad de Ciencias Farmacéuticas,
Bioquímicas y Biotecnológicas
Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica



**ACTUALIZACIÓN DE LOS PROCESOS DE ABSORCIÓN
PERCUTÁNEA DE LOS DISPOSITIVOS MÉDICOS TRANSDÉRMICOS
PARA LA ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS**

Tesis presentada por la bachiller:

Zúñiga Mercado, Grassi Ana

Para optar el Título Profesional:

Químico Farmacéutico

Asesor:

Mtro. Torres Vela, Fernando Antero

Arequipa – Perú

2024

UCSM-ERP

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

FARMACIA Y BIOQUIMICA

TITULACIÓN CON TESIS

DICTAMEN APROBACIÓN DE BORRADOR

Arequipa, 23 de Octubre del 2023

Dictamen: 010103-C-EFFyB-2023

Visto el borrador del expediente 010103, presentado por:

2010204502 - ZUÑIGA MERCADO GRASSI ANA

Titulado:

**ACTUALIZACIÓN DE LOS PROCESOS DE ABSORCIÓN PERCUTÁNEA DE LOS DISPOSITIVOS
MÉDICOS TRANSDÉRMICOS PARA LA ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS**

Nuestro dictamen es:

APROBADO

**29262816 - LOPEZ VALENCIA YENNY CANDELARIA
DICTAMINADOR**



**41225109 - VERA LOPEZ KARIN JANNET
DICTAMINADOR**



**40617097 - NIETO MONTESINOS RITA MILAGROS
DICTAMINADOR**



ACTUALIZACIÓN DE LOS PROCESOS DE ABSORCIÓN PERCUTÁNEA DE LOS DISPOSITIVOS MÉDICOS TRANSDÉRMICOS PARA LA ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS

INFORME DE ORIGINALIDAD

1 %

INDICE DE SIMILITUD

1 %

FUENTES DE INTERNET

0 %

PUBLICACIONES

1 %

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1

hdl.handle.net

Fuente de Internet

1 %

Excluir citas

Apagado

Excluir coincidencias < 1%

Excluir bibliografía

Apagado

DEDICATORIAS

A Dios

Por la vida y permitirme llegar hasta este punto y haberme dado salud para lograr mis objetivos , por siempre cuidarme ,bendecirme en cada paso que doy , por fortalecer mi corazón e iluminar a mi mente .

A MIS PADRES

A mi padre Juan Zúñiga Montaña y a mi madre Ana María Mercado Zapata , por haberme dado la vida , la educación , inculcarme con valores , hábitos y sentimientos del bien por no haberme permitido que desmayara en cumplir mis metas trazadas buscando siempre el mejor camino , por su ejemplo de vida , ser ese motor de lucha en nuestras metas y sueños trazados .Gracias a sus esfuerzos , nos convertimos en las personas que somos hoy en día .

A mis hermanos

A mis hermanos Sandra, Juan Carlos ,Jonathan ; por su incondicional apoyo por estar en cada momento de mi vida , por sus consejos para salir adelante y mostrarme que aunque todo este en contra de uno siempre se debe librar la mejor batalla con una sonrisa .

AGRADECIMIENTOS

Agradecer a Dios por ser el dueño de mi vida

A mi familia por la comprensión y apoyo incondicional que me dan.

A nuestra alma mater. la UNIVERSIDAD CATOLICA DE SANTA MARIA por brindarme la oportunidad de estudiar en sus aulas y pasar momentos inolvidables de formación tanto académica como personal y darme una perspectiva mas amplia de la vida .

A los doctores de la escuela profesional de Farmacia y Bioquímica y demás docentes por brindarnos sus conocimientos , que al día de hoy forman parte de nuestro desarrollo profesional y personal .

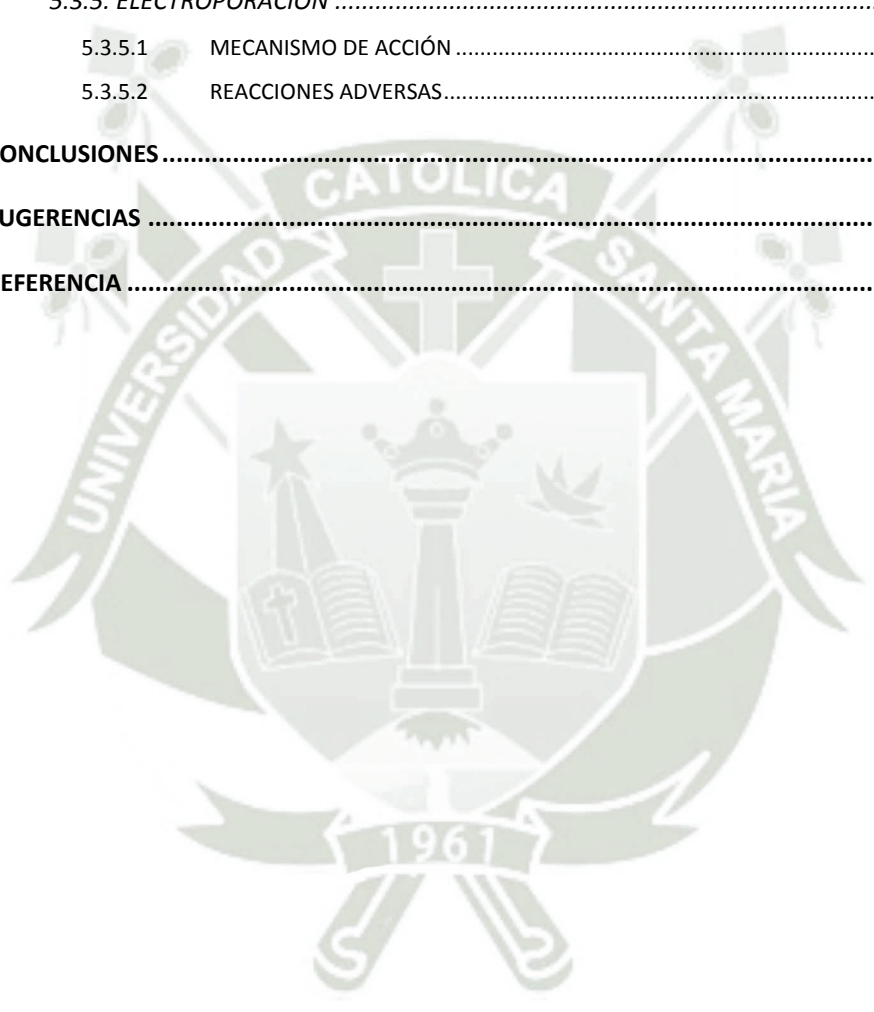
A mi asesor de tesis ,DR. Fernando Torres Vela , por sus consejos , su esfuerzo , dedicación . sus conocimientos, su experiencia.

ÍNDICE GENERAL

DEDICATORIAS	II
AGRADECIMIENTOS	III
RESUMEN	VIII
ABSTRACT	X
LISTA DE ABREVIATURAS	12
INTRODUCCIÓN	13
CAPÍTULO I	14
1. METODOLOGÍA	15
1.1. SELECCIÓN BIBLIOGRÁFICA	15
1.1.1. DE LAS PALABRAS CLAVE PARA LA BÚSQUEDA	15
1.1.2. DE LA SELECCIÓN BIBLIOGRÁFICA	16
1.2. REGISTRO BIBLIOGRAFICO	16
1.3. REDACCIÓN	17
CAPÍTULO II	18
2. LA PIEL, UNA BARRERA A SUPERAR	18
2.1. ARQUITECTURA DE LA PIEL	18
2.1.1. ESTRATOS	18
2.1.2. LA EPIDERMIS	20
2.1.2.1 LA BARRERA O ESTRATO CORNEO	20
2.1.2.2 EL ESTRATO LÚCIDO	23
2.1.2.3 EL ESTRATO GRANULOSO	24
2.1.2.4 EL ESTRATO ESPINOSO	24
2.1.2.5 EL ESTRATO GERMINATIVO	24
2.1.3. DERMIS	25
2.1.4. HIPODERMIS	26

CAPÍTULO III	27
3.PASO A TRAVES DE LA BARRERA	27
3.1. ASPECTOS FARMACOLÓGICOS INTRODUCTORIOS.....	27
3.2. EL ESTRATO CÓRNEO DETERMINANTE DE LA ABSORCIÓN TRANSDÉRMICA	28
3.3. VIAS DE ABSORCIÓN TRANSDÉRMICA	29
3.3.1. LA VÍA TRANSCELULAR.....	29
3.3.2. LA VÍA INTERCELULAR O PARACELULAR	30
3.3.3. LA VÍA APENDICULAR O FOLICULAR.....	31
3.4. FACTORES QUE AFECTAN LA ABSORCIÓN TRANSDÉRMICA.....	31
3.4.1.1 DE LA FORMA FARMACÉUTICA.....	32
3.4.1.2 DEL PRINCIPIO ACTIVO	32
3.4.1.3 DE LA ZONA DE ABSORCIÓN	33
3.5. TÉCNICAS PARA MODULAR LA ABSORCIÓN TRANSDÉRMICA.....	35
3.5.1. MODULACIÓN MOLECULAR.....	36
3.5.1.1 POTENCIADORES QUÍMICOS.....	36
3.5.1.2 PROFÁRMACOS.....	38
3.5.1.3 VESÍCULAS.....	39
3.5.1.4 MICROEMULSIONES Y NANOEMULSIONES.....	41
3.5.1.5 MICRO/NANOTRANSPORTADORES.....	43
3.5.2. MODULACIÓN BIOFÍSICA	43
CAPÍTULO IV	44
4.PRINCIPIOS ACTIVOS CANDIDATOS PARA ATRAVEZAR LA BARRERA	44
4.1. EFECTO PRESISTÉMICO EN LA PIEL	44
4.2. PRINCIPIOS ACTIVOS CANDIDATOS	45
CAPÍTULO V	48
5.DISPOSITIVOS MÉDICOS TRANSDERMICOS EN LA ACTUALIDAD	48
5.1. ASPECTOS NORMATIVOS NACIONALES	48
5.2. DE LAS ESTRATEGIAS BIOFISICAS.....	52
5.3. DISPOSITIVOS MEDICOS TRANSDÉRMICOS	53
5.3.1. MICROAGUJAS	54
5.3.1.1 TIPOS DE MICROAGUJAS.....	55
5.3.1.2 REACCIONES ADVERSAS.....	56
5.3.2. ABLACIÓN LASER.....	57
5.3.2.1 FUNDAMENTO	58
5.3.2.2 FARMACOLOGÍA EXPERIMENTAL.....	58

5.3.3. IONTOFORESIS	59
5.3.3.1 MECANISMO DE ACCIÓN	59
5.3.3.2 FARMACOLOGÍA EXPERIMENTAL.....	61
5.3.3.3 RECOMENDACIONES DE USO DESCRITAS	61
5.3.4. SONOFORESIS	62
5.3.4.1 MECANISMO DE ACCIÓN	62
5.3.4.2 FARMACOLOGÍA EXPERIMENTAL.....	63
5.3.5. ELECTROPORACIÓN	64
5.3.5.1 MECANISMO DE ACCIÓN	64
5.3.5.2 REACCIONES ADVERSAS.....	65
CONCLUSIONES.....	66
SUGERENCIAS	68
REFERENCIA	69



ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. Objetivos farmacológicos según la arquitectura de la piel	19
FIGURA 2. Tipos de vesículas transportadoras para la absorción transdérmica. Extraído de Controlled Drug Delivery Systems.	41
FIGURA 3. Estrategias para la absorción transdérmica. Extraído de Topical and Transdermal Drug Delivery	54
FIGURA 4. Tipos de microagujas, A) momento de la aplicación, y B) momento de la liberación. Extraído de Microneedles for Transdermal Drug Delivery	55
FIGURA 5. Esquema del mecanismo iontoforético para un fármaco cargado positivamente, se observa la migración desde su solución hacia el cátodo. Extraído de Enhancement strategies for transdermal drug delivery systems	60

RESUMEN

El presente trabajo de investigación, tuvo como objetivo principal realizar un análisis documental sobre la actualidad de los Procesos de Absorción percutánea de los Dispositivos Médicos Transdérmicos para la administración de fármacos.

Para concretar este objetivo se realizó una revisión bibliográfica exhaustiva, tanto de fuentes primarias y secundarias, no limitándose el presente estudio a una búsqueda y sistematización, sino además se optó por un análisis crítico con la exposición de los conceptos vigentes a los de la actualidad. Como resultado de la búsqueda, se encontraron 662 artículos tanto de fuentes primarias (Springer Link , PubMed) y fuentes secundarias (libros) de los cuales, los que cumplían la información relacionado al objetivo principal de la búsqueda , fueron 50 tanto de fuentes primarias y secundarias .

Lograr el objetivo principal requirió establecer objetivos específicos que permitieron establecer conclusiones y al ser una investigación documental cada objetivo constituyo un capítulo, así nuestro primer capítulo dedicado al entendimiento de la anatomía de la piel relacionado a los procesos de absorción nos permitió concluir que, la principal barrera es el estrato corneo; una estructura compleja y diversa, por lo tanto, es la principal estructura a ser superada por los dispositivos médicos transdérmicos.

Se estableció que las vías principales para la absorción que utilizan los dispositivos transdérmicos, es la vía intercelular y la vía apendicular.

Los principales factores relacionados a los dispositivos médicos, son los referidos al activo o agente permeante y a la zona de absorción, esto es el estrato corneo, la epidermis viable y que estrategias usan para superar estos factores y posibilitar la absorción transdérmica.

Los principios activos candidatos para la administración, mediante dispositivos médicos transdérmicos tienen que cumplir principalmente los requisitos, relacionados a una elevada potencia farmacológica, tamaño molecular y lipofilia.

De todos los dispositivos médicos transdérmicos, revisados en el presente estudio los que tienen amplio desarrollo son las Microagujas, como se menciona en este trabajo probablemente se deba a que constituyen prácticamente formas farmacéuticas y no exigen un instrumental adicional, como en el caso de la iontoforesis y otras técnicas. Además de ello la multiplicidad de polímeros existentes ha permitidos incorporar varios de ellos, generando distintos subtipos de microagujas, que junto a otros dispositivos es un campo, que aún tiene mucho por desarrollar no solo en tanto eficacia sino también en la seguridad para el paciente.

Palabras clave: Dispositivo médico, absorción, transdérmico.

ABSTRACT

The main objective of this research work was to carry out a documentary analysis on the current state of the art of percutaneous absorption processes of transdermal medical devices for drug administration.

In order to achieve this objective, an exhaustive bibliographic review was carried out, both of primary and secondary sources, not limiting the present study to a search and systematisation, but also opting for a critical analysis with the exposition of current concepts to those of the present day. As a result of the search, 662 articles were found from both primary sources (Springer Link, PubMed) and secondary sources (books), of which 50 articles from both primary and secondary sources fulfilled the information related to the main objective of the search.

Achieving the main objective required establishing specific objectives that allowed us to draw conclusions, and being a documentary research each objective constituted a chapter, thus our first chapter dedicated to the understanding of the anatomy of the skin related to the absorption processes allowed us to conclude that the main barrier is the stratum corneum, a complex and diverse structure, therefore, it is the main structure to be overcome by transdermal medical devices.

It was established that the main absorption pathways used by transdermal devices are the intercellular and appendicular pathways.

and the main factors related to medical devices are those referred to the active or permeating agent and the absorption zone, i.e. the stratum corneum

and the viable epidermis, and what strategies are used to overcome these factors and enable transdermal absorption.

Candidate active ingredients for administration via transdermal medical devices have to meet mainly requirements related to high pharmacological potency, molecular size and lipophilicity.

Of all the transdermal medical devices reviewed in this study, microneedles are the most widely developed, as mentioned in this work, probably because they are practically pharmaceutical forms and do not require additional instrumentation as in the case of iontophoresis and other techniques. In addition, the multiplicity of existing polymers has allowed the incorporation of several of them generating different subtypes of microneedles, which together with other devices is a field that still has a lot to develop not only in terms of efficacy but also in terms of safety for the patient.

Key words: Medical device, absorption, transdermal.

LISTA DE ABREVIATURAS

- **TSD** : Sistema de administración transdérmica de fármacos .
- **SC**: Estrato córneo
- **NDA** : Solicitud para un nuevo medicamento
- **APL**: Ácido poliláctico
- **APG** : Ácido poliglicólico
- **LTRS** : Regiones de transporte localizado
- **BA**: Biodisponibilidad
- **ARN**: Ácido ribonucleico
- **NMF**: Factores naturales de hidratación
- **Da.**: Dalton
- **FDA**: Administración de Alimentos y Medicamentos
- **MMI** : 2-sulfonil-1-metilimidazol
- **HLB** :Hidrofílico–lipofílico
- **ADN**: Ácido desoxirribonucleico
- **FDM**: Modelado por deposición fundida
- **HBPM**: Heparina de bajo peso molecular

INTRODUCCIÓN

El mecanismo de absorción de la mayoría de fármacos administrados por la vía convencional, es la difusión pasiva, no obstante, la vía oral tiene el inconveniente de superar el medio hostil gástrico, y el paso previo a través de sistemas enzimáticos propios de la mucosa, en particular los hepáticos.

Una vía alternativa es la administración transdérmica mediante el uso de dispositivos médicos, que a diferencia de la difusión pasiva que depende del gradiente de concentración y lograr su paso transmembrana, estos fuerzan la molécula del fármaco para su paso a través de vías foliculares, creando nichos o canales en la epidermis, se trata pues de procesos “activos” cuya finalidad en la actualidad es promover la administración de fármacos hidrófilos, vacunas, macromoléculas biológicas, etc. y todo ello casi siempre a nano escala, sobre la arquitectura de la piel tan compleja y variable.

Las ventajas sobre la vía transdérmica han despertado gran interés ya que se trata de técnicas de administración de fármacos mínimamente invasivas, donde la farmacocinética está íntimamente ligada al dispositivo debido a que la molécula depende casi umbilicalmente del dispositivo, es por lo que a mi consideración constituyen formas farmacéuticas, por lo tanto este campo no debe sustraerse de la atención, alcance y competencia del profesional químico farmacéutico.

Por todo ello el presente trabajo que se introduce al lector presenta una revisión de todos los aspectos relacionados al proceso de absorción, de los dispositivos médicos transdérmicos, a través del estudio de fuentes primarias y secundarias de reciente publicación, máxime si en nuestro medio no existen publicaciones de parte del sector farmacéutico respecto a este tema, se trata de un análisis introductorio ya que cada tipo de dispositivo implica una revisión amplia que escapa a los objetivos de investigación, los que fueron desarrollados en los capítulos correspondientes y ubicaran

con mucha modestia al entendimiento integral de este fascinante y actual tema no solo al sector farmacéutico sino también a otros profesionales de la salud.

Como en todo trabajo documental la revisión relacionada al tema principal y los temas satélites a este fueron organizados en objetivos, los que se detallan a continuación y constituyen los capítulos del presente trabajo de investigación documental, los mismos que trascienden para las conclusiones presentadas al final de la presente investigación.

Objetivo general

- Describir mediante un análisis documental sobre la actualidad de los Procesos de absorción percutánea de los Dispositivos Médicos transdérmicos para la administración de fármacos.

Objetivos Específicos

- Describir la anatomía de la piel relacionado a los procesos de absorción percutánea.
- Describir los procesos de absorción percutánea involucrados en la absorción transdérmica.
- Describir las características fisicoquímicas de los principios activos posibles de ser administrados mediante dispositivos médicos transdérmicos.
- Analizar los Dispositivos Médicos Transdérmicos para la administración de fármacos utilizados y aprobados en la actualidad.

CAPITULO I

1.METODOLOGÍA

Conforme el planteamiento metodológico propuesto en el plan de investigación, se ejecutó la presente investigación, la misma que se dividió en tres grandes etapas como son, la selección de la bibliografía, análisis del registro y la redacción del trabajo final.

1.1. SELECCIÓN BIBLIOGRÁFICA

1.1.1.De las palabras clave para la búsqueda

Para la búsqueda bibliográfica en primer lugar se tuvo que establecer palabras claves, estas palabras permitieron conformar frases de búsqueda relacionadas al tema, y debido a la escasa bibliografía en lenguaje español, las palabras claves fueron en el idioma inglés ,se estableció una lista exhaustiva y fueron las siguientes:

- Absorption
- Delivery
- Dermal
- Devices
- Drug
- Penetration
- Percutaneous
- Permeation
- Pharmacokinetics

- Skin
- Transdermal

1.1.2. De la selección bibliográfica

Para la selección bibliográfica en primer lugar se consideró ,todos los textos o fuentes secundarias disponibles y las fuentes primarias constituidas por bases de datos disponibles en Springer Link y PubMed, para las primeras se estableció como fecha límite de publicación en un inicio al año 2010 y para las fuentes primarias el año 2020. Sin embargo, en la fase de registro y fichaje de la información la fecha de las fuentes secundarias se amplió debido a la invocación de algunos autores a textos que van más allá del 2010.

Es importante precisar que se consideró las fuentes secundarias debido a que el presente trabajo de investigación es un informe de tesis documental, por lo que es necesario consultar los textos o libros en primer lugar para determinar los conocimientos que ya se encuentran como base teórica, para posteriormente indagar en las fuentes primarias sobre investigaciones que amplían, modifican, corrigen o integran a las fuentes primarias

1.2. Análisis del registro bibliográfico

El consultar las fuentes secundarias fue muy importante en la fase, análisis del registro, ya que varias investigaciones ya fueron revisadas por autores de los textos revisados por lo que fueron redundantes, a continuación, el inventario bibliográfico.

Tipo de fuente	Total inicial	Total prefinal	Total final
Fuentes Primarias	134	88	19
Fuentes secundarias	528	103	31

NOTA.

El cuadro anterior resume el inventario bibliográfico, el total inicial se refiere al total de fuentes que brotaron de los buscadores aplicando las frases compuestas con las palabras clave, un ejemplo de frase fue *Transdermal drug delivery, percutaneous drugs*, etc. Una vez obtenidas estas se revisó uno a uno los títulos de las investigaciones, y la

descripción de las tablas de contenido para los textos, con la finalidad de verificar si están relacionados al tema, fue así que se estableció una cantidad que denominamos prefinal.

Fueron estas fuentes “prefinales” las que fueron revisadas mediante la lectura de los resúmenes (abstracts) de las fuentes primarias y los capítulos, títulos o subtítulos de las fuentes secundarias. La lectura de las fuentes permitió constituir los distintos tipos de fichas, es necesario indicar al lector de este trabajo que esta fase tomo mucho mayor tiempo de lo planificado.

1.3. REDACCIÓN

La redacción fue estructurada en base a los objetivos, cada llamada o parafraseo a una fuente fue debidamente referenciada, como es evidente el análisis crítico y los postulados propios no se encuentran referenciados. La fase de redacción final constituyo precisamente el total final del cuadro anterior, algunas fuentes “prefinales” fueron descartadas por redundantes, todo ello constituyó nuestra bibliografía final. La redacción implico también una revisión de cada capítulo que constituye un objetivo de investigación.

CAPÍTULO II

2.LA PIEL, UNA BARRERA A SUPERAR

2.1. ARQUITECTURA DE LA PIEL

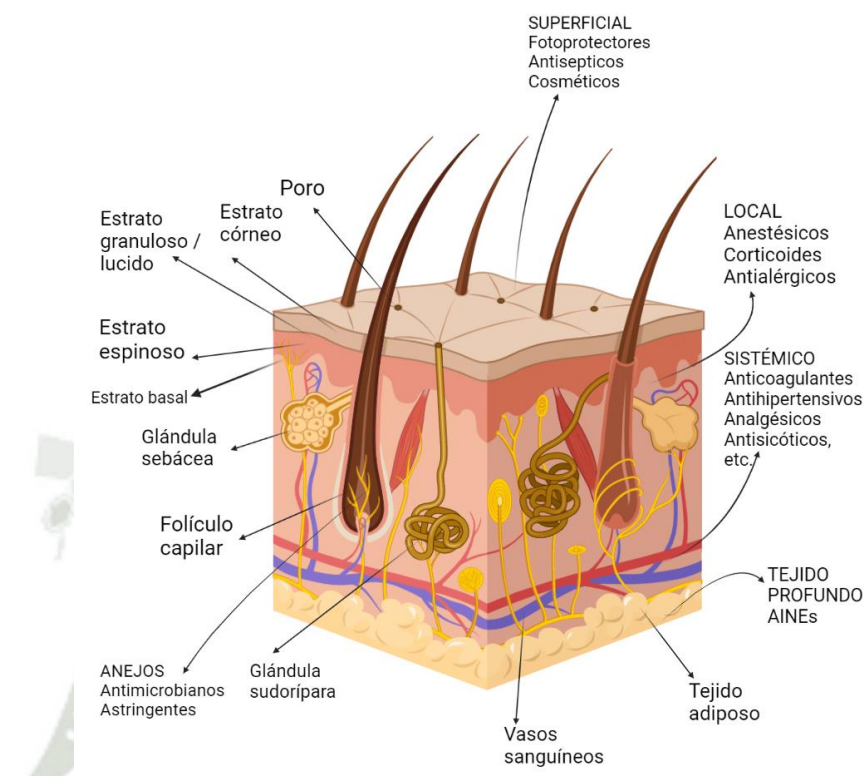
La piel cumple múltiples funciones, todas estas son posibles debido a su arquitectura única, su principal función es la de constituir una barrera formidable hacia los xenobióticos, y si estos superan sus capas externas las capas o estratos subyacentes tienen una permeabilidad selectiva, que permite solo las sustancias lipófilas y de menor tamaño molecular atravesar dichos estratos.

2.1.1.Estratos

Es importante reconocer la estructura de la piel en sus diferentes estratos, Como se muestra en la **Fig. 1**, para así poder tener una comprensión de los procesos que involucran la absorción de fármacos en la propia dermis o a través de ella que es el tema de investigación que nos detiene, es decir, la absorción transdérmica.

La comprensión de la estratificación de la piel no solo aplica para la absorción transdérmica sino también para la aplicación local e incluso superficial, por ello toda la estructura de la piel en sus distintos estratos son objetivos farmacológicos (1).

FIGURA 1. Objetivos farmacológicos según la arquitectura de la piel.



***Según la arquitectura de la piel.**

En este sentido en algunos textos se describe la piel que está formada por dos capas, así Dómenech, indica que la piel está constituida fundamentalmente por dos capas histológicas una zona externa de células eminentemente protectoras (epidermis) y un estrato subyacente, vascularizado o innervado (dermis), que queda separado de la epidermis por una capa basal germinativa (1). Sin embargo, más recientemente Sugibayashi afirma que la piel está formada por la epidermis, la dermis y la hipodermis (o subcutánea), que se encuentra en capas bajo la dermis (2). Estas diferentes formas de describir se debe principalmente al margen de la aparente complejidad de la estructura de la piel a la perspectiva del autor, en tanto que cuando se refiere a aspectos relacionados a la absorción a nivel dérmico esto es con la finalidad de tratamientos tópicos se menciona probablemente por conveniencia académica como estratos, la epidermis y la dermis, y cuando es relevante sobre todo tener un conocimiento completo de la piel debido a que se requiere un entendimiento de procesos de absorción transdérmica o el conocimiento integral de la arquitectura de la piel necesario para un especialista en dermatología por

ejemplo es que se hace imprescindible describir la piel en sus tres estratos, así Sarkar describe muy precisamente que la piel, está compuesta por tejidos epiteliales y adiposos. El tejido epitelial comprende la epidermis y la dermis. El tejido adiposo, en cambio, contiene la hipodermis. Las estructuras accesorias incluyen pelos, uñas, glándulas sebáceas, sudoríparas, receptores sensoriales, etc. En el presente estudio es necesario por sus objetivos considerar a la piel en base a estos tres estratos.

La piel como órgano cumple diversas funciones, no obstante, la principal función de la piel es ser un órgano protector, su función primordial es constituirse como una frontera entre el organismo humano y el mundo externo, es precisamente este afán el que convierte a la piel en una barrera que impide la absorción de muchos fármacos. A continuación, se describe las principales capas de los estratos de la piel que por sus cualidades específicas o particulares limitan la absorción transdérmica (3).

2.1.2. La Epidermis

La epidermis está conformada por varias capas celulares el número de capas dependerá de la zona del cuerpo, en zonas de mayor fricción como las palmas de las manos se diferencian 5 capas, en pilas delgadas como la de los párpados se aprecian solo 4. Una característica que limita la absorción de fármacos de parte de la epidermis es su ausencia de vasos sanguíneos.

2.1.2.1 La barrera o estrato corneo

De fuera hacia dentro forma parte del estrato epidérmico la capa cornea, es importante recalcar que la piel como se mencionó constituye una barrera al mundo externo, pero además de ello tiene una función relacionada con la homeostasis hídrica – que como sabemos tiene a su principal actor al sistema renal tan es así que esta función se manifiesta con el agua de perspiración, en tanto los corneocitos tienen un aspecto saludable cuando presentan una adecuada hidratación, por el contrario, la baja hidratación genera la ruptura de la capa cornea. El estrato córneo se compone en realidad de unas 10 a 15 capas de estas células aplanadas y cornificadas (4).

La capacidad del estrato corneo se fundamenta en su arquitectura celular por ello con razón se afirma que, las propiedades de barrera del estrato córneo pueden estar relacionadas en parte con su altísima densidad (1,4 g/cm³ en estado seco) y su baja

hidratación, del 15 al 20%, frente al 70% habitual en el cuerpo. Cada célula del estrato córneo está compuesta principalmente por queratinas insolubles (70 %) y lípidos (20 %) envueltos en una envoltura celular, que representan aproximadamente el 5 % del peso del estrato córneo. La barrera de permeabilidad se encuentra en las bicapas lipídicas de los espacios intercelulares del estrato córneo y está formada por ceramidas (40-50%), ácidos grasos (15-25%), colesterol (20-25%) y sulfato de colesterol (5-10%) (5).

En cuanto a las ceramidas se afirma que, a pH fisiológico, se ha demostrado que las ceramidas de cadena larga de la barrera de la capa córnea, en presencia de colesterol y ácidos grasos, tienen la misma capacidad de formar estructuras lipídicas laminares que los fosfolípidos. La longitud de la cadena de las ceramidas es en gran medida superior a 18 carbonos, incluso hasta 34 carbonos en una de las cadenas, y esto sugiere un empaquetamiento estrecho de tipo cristalino a temperaturas normales de la piel. Se han descrito varias clases de ceramidas en la piel humana. Actualmente se considera que las ceramidas son esenciales para las propiedades de barrera. Se ha sugerido que la menor cantidad de ceramidas que se encuentra en el estrato córneo en la dermatitis atópica explica el aumento del TEWL que se observa en la piel atópica seca. En este contexto, resulta especialmente interesante observar que parte de las ceramidas de cadena larga de la capa córnea están unidas covalentemente a las proteínas que forman la envoltura de los corneocitos. Esto sugiere que dichos lípidos constituyen anclajes de la fase hidrofóbica a los corneocitos y, por tanto, contribuyen a la cohesión de las células de la capa córnea (6).

En cuanto a los ácidos grasos y el colesterol en el mismo texto referido a propósito de las ceramidas se describe con precisión que los datos recientes demuestran que los ácidos grasos libre extraídos de la piel del antebrazo desnudo (y, por tanto, esencialmente no contaminados por los lípidos del sebo) son todos especies saturadas y de cadena larga ($C > 20$). Esto armoniza con los datos sobre los lípidos de los quistes epidérmicos, que están prácticamente libres de triglicéridos de origen sebáceo. Además, las ceramidas de los lípidos de la barrera son todas especies de cadena larga y, por tanto, también cumplen el requisito establecido para una barrera impermeable al agua. La tercera clase de lípidos encontrados en los extractos del estrato córneo está representada por el colesterol y los ésteres de colesterol. El papel real del colesterol sigue siendo enigmático, y hasta ahora no se ha propuesto ninguna razón clara para su papel en la función de barrera. Sin embargo, es posible que, al contrario de lo que ocurre en las

membranas celulares, donde el colesterol aumenta el empaquetamiento estrecho de los fosfolípidos, pueda actuar como una especie de detergente en las bicapas lipídicas de lípidos saturados de cadena larga. Esto permitiría que alguna fracción de la barrera estuviera en estado cristalino líquido, y por tanto fuera permeable al agua, a pesar de que no sólo las ceramidas, sino también los ácidos grasos que se encuentran en la barrera son especies saturadas de cadena larga (6).

La función de barrera se ve facilitada además por la descamación continua de esta capa córnea, con un recambio total del estrato córneo que se produce una vez cada 2-3 semanas. Las células del estrato córneo se originan en la epidermis viable y sufren muchos cambios morfológicos antes de la descamación. Así pues, la epidermis está formada por varios estratos celulares con distintos niveles de diferenciación (5).

El grosor total de la piel es de unos 2 a 3 mm, pero el grosor del estrato córneo es sólo de unos 10 a 15 μm . Sin embargo, la mayor parte de la masa epidérmica se concentra en el estrato córneo, y esta capa constituye la principal barrera para la penetración de los fármacos (4).

La compleja estratificación y su composición repercute en la capacidad barrera de la capa cornea, esto se conocía desde hace mucho y se indicaba que, el fenómeno de la estratificación múltiple dentro de la capa córnea debe considerarse como el factor fundamental que tiene que ver con la inhibición de la penetración de la mayoría de las sustancias. La estratificación múltiple consiste en alternar capas lipofílicas e hidrofílicas. Las capas lipofílicas están formadas por la grasa de la piel (formada en las células epidérmicas) y por el sebo. La queratina seca también es hidrofóbica. Las capas hidrofílicas están formadas por el contenido de los corneocitos, es decir "factores naturales de hidratación", aminoácidos, azúcares y sus derivados (7).

La composición de los lípidos intercelulares del estrato córneo es única en los sistemas biológicos; una característica notable es la falta de fosfolípidos y la preponderancia del colesterol y las ceramidas. Las láminas lipídicas intercelulares están muy estructuradas, son muy estables y constituyen una barrera muy eficaz contra la penetración y la permeabilidad química (8).

Con esta descripción es evidente la función barrera de la epidermis ya que la baja proporción de sustancias grasas sumada a la escasa proporción de agua en comparación a otros órganos, las sustancias lipofílicas e hidrofílicas tendrían dificultades

para atravesar la córnea, y si se considera el tamaño molecular es evidente que la absorción sería casi imposible mediante métodos o formas farmacéuticas convencionales (9).

Las sustancias hidrofílicas requieren agua para su difusión, y las sustancias lipofílicas, por el contrario requieren componentes grasos, en su contraparte en la piel los lípidos epidérmicos conforman la parte lipofílica de la piel y las proteínas insolubles la parte hidrofílica, por esta última hidrofilia no se puede deducir que las sustancias hidrosolubles aprovechen la queratina celular corneocítica para ser absorbidos, para esta suposición se menciona que, no se espera que la difusión del agua a través de los queratinocitos se produzca libremente debido a que la queratina adsorbe el agua. Es probable que el agua ligada adquiera un cierto grado de organización estructurada; por lo que la cantidad de agua libremente difusible será comparativamente pequeña. En consecuencia, el transporte de agua a través de los queratinocitos se verá impedido. Han demostrado que la permeabilidad del agua a través de las membranas del estrato córneo extraídas de los lípidos es sólo unas tres veces mayor que a través de una membrana del estrato córneo no extraída (6).

La eliminación de todo el estrato córneo se traducirá en un aumento sustancial de la permeabilidad de la piel, especialmente en el caso de los productos poco permeables. De hecho, una vez que una molécula ha atravesado esta capa, se considera que seguirá viajando y difundiendo hacia la parte inferior de la piel y finalmente, e inevitablemente, llegará a la circulación sistémica (9).

2.1.2.2 El estrato lúcido

El estrato *lúcido* de la epidermis es la capa que se distingue sobre todo en áreas corporales de mayor fricción como ya mencionamos en pieles finas solo se aprecian cuatro capas epidérmicas, siendo el estrato lúcido el ausente en este tipo de pieles. A menudo se considera que el estrato lúcido es funcionalmente indistinto del estrato córneo y que puede ser un artefacto de la preparación del tejido y de la diferenciación celular, más que una capa morfológicamente distinta. Las células del estrato lúcido son alargadas, translúcidas y, en su mayoría, carecen de núcleo u orgánulos citoplasmáticos. Esta capa está mucho más queratinizada y contiene células mucho más planas que las capas subyacentes de la epidermis. A efectos de nuestra investigación podemos inferir que esta capa no es relevante para efectos de la aplicación de fármacos mediante dispositivos

transdérmicos, salvo que se presente la necesidad de aplicarlos a través de pieles gruesas, sin embargo, lo más probable es que sean aplicados a través de pieles finas como las del brazo (10).

2.1.2.3 El estrato granuloso

Le sigue al estrato lúcido el *estrato o capa granulosa*, su nombre se debe a que sus células tienen gránulos de queratohialina. Estos gránulos son masas basófilas ricas en proteínas de cistina e histidina, precursoras de la filagrina, que agrega los filamentos de queratina en el estrato córneo. También facilita la liberación de los lípidos por parte de los cuerpos lamelares de las células creando una capa impermeable a su alrededor (11).

2.1.2.4 El estrato espinoso

La penúltima capa de la epidermis la constituye la capa espinosa o *estrato espinoso*. A menudo se describe, junto con la capa basal, como la capa de Malpighi. Está compuesta de células que tienen abundante ARN lo que las prepara para la síntesis de queratina.

Tiene varias capas (normalmente entre dos y seis) de grosor y se forja a partir de células de morfología irregular, cuya estructura varía de columnar a poliédrica a medida que esta capa avanza hacia el exterior. Cada célula posee desmosomas tonofilamentales distintos, caracterizados como espinas o púas, que se extienden desde la superficie de la célula en todas las direcciones y que ayudan a mantener una distancia de aproximadamente 20 nm entre las células. Las espinas de las células adyacentes se unen mediante puentes intercelulares, lo que proporciona una mayor rigidez estructural y aumenta la resistencia de la piel a la abrasión. Aunque carece de mitosis, la capa de células espinosas es metabólicamente activa (12).

2.1.2.5 El estrato germinativo

La capa más profunda de la epidermis es el *estrato germinativo*, o capa basal. Esta capa metabólicamente activa contiene células que son similares a las que se encuentran en otros tejidos del cuerpo, ya que contienen orgánulos como las mitocondrias y los ribosomas. Su grosor suele ser unicelular y contiene células de forma cuboide o

columnar ovalada que descansan sobre la lámina basal. Las células basales se someten continuamente a mitosis, ya que proporcionan células de reemplazo para la epidermis superior (externa). Los queratinocitos basales están conectados a la membrana dermoepidérmica por medio de hemidesmosomas, que conectan las células basales con la membrana basal. En toda la capa basal y las capas superiores de la epidermis, como el estrato espinoso, las células de los queratinocitos están conectadas entre sí por desmosomas. En la capa basal también se encuentran otras células, como los melanocitos, las células de Langerhans y las células de Merkel. Las células basales se vuelven más planas y granulares a medida que ascienden por la epidermis (12).

Las células nucleadas de la epidermis tienen tres capas, el estrato basal (donde se encuentran las células madre y las células postmitóticas que se amplifican transitoriamente), el estrato espinoso (o capa espinosa) y el estrato granuloso. Los queratinocitos elaboran proteínas estructurales como la queratina epidérmica, los factores naturales de hidratación (NMF) y los lípidos de barrera, proliferan para curar las heridas o sustituir los corneocitos que se pierden por exfoliación, transportan agua, glicerol y urea a través de las acuaporinas, reciben melanina de los melanocitos y albergan las células de Langerhans (centinelas) que presentan antígenos. Los lípidos de barrera se elaboran como cuerpos laminares epidérmicos que también contienen péptidos antimicrobianos, sirviendo así de base a la permeabilidad y a las barreras antimicrobianas. La epidermis también segrega una variedad de quimiocinas, factores de crecimiento, etc., para la comunicación celular dentro de la epidermis, así como con las células dérmicas (fibroblastos, mastocitos). Esta capa también estimula la producción de la matriz dérmica o, en su caso, su degradación (13).

2.1.3.Dermis

La dermis en esencia es una matriz acuosa compuesta por tejido conectivo, a diferencia de la epidermis la división o regeneración celular es más lenta, en dicha matriz se encuentran diferentes elementos celulares además de anexos como glándulas sebáceas, glándulas sudoríparas y folículos pilosos.

La dermis es el lugar donde se encuentran los vasos sanguíneos de la piel, que se extienden hasta 0,2 mm de la superficie cutánea y derivan de los sistemas arterial y venoso del tejido subcutáneo. Los vasos sanguíneos irrigan los folículos pilosos, los apéndices cutáneos glandulares y la grasa subcutánea, así como la propia dermis (12).

La riqueza vascular de la piel repercute en la absorción transdérmica de fármacos, es conocido en farmacología que el suministro de sangre mediante la irrigación inducida por vasodilatadores facilita la absorción sistémica y los vasoconstrictores provocan lo contrario, por lo tanto, un suministro continuo de sangre genera un gradiente de concentración alto que promueve la absorción sistémica. El rol fisiológico de la vasculatura dérmica es la regulación de la temperatura corporal, el aporte de nutrientes a la propia matriz y sus anexos.

El sistema linfático, que se encuentra a una distancia similar del exterior de la piel y del suministro de sangre, también puede facilitar la eliminación (12).

2.1.4. Hipodermis

También es conocida como tejido subcutáneo y constituye la capa más profunda de la piel, algunos autores como mencionamos al inicio afirman incluso que no forma parte de la piel, sin embargo, se debe considerar como parte de esta ya que su estructura y funciones están vinculadas íntimamente a la dermis y es consustancial a esta.

La hipodermis actúa como aislante térmico, amortiguador y región de almacenamiento de energía. Esta capa es una red de células grasas dispuestas en lóbulos y unidas a la dermis por fibras de colágeno y elastina interconectadas. Las otras células principales de la hipodermis son los fibroblastos y los macrófagos. Una de las principales funciones de la hipodermis es transportar los sistemas vascular y neural de la piel. También ancla la piel al músculo subyacente. Los fibroblastos y los adipocitos pueden ser estimulados por la acumulación de líquido intersticial y linfático en la piel y el tejido subcutáneo. El grosor total de la piel es de unos 2-3 mm, pero el grosor del estrato córneo es sólo de unos 10-15 μm .

Debido al contenido de células grasas, en la hipodermis o tejido subcutáneo puede encontrarse un fármaco en forma de depósito sobre todo si es altamente lipófilo, como ocurre con algunas hormonas sexuales (5).

CAPÍTULO III

3. PASO A TRAVÉS DE LA BARRERA

3.1. ASPECTOS FARMACOLÓGICOS INTRODUCTORIOS

Es importante precisar que el término absorción implica el paso del fármaco del lugar de la administración hacia el torrente sanguíneo esto es con efectos sistémicos, por el contrario, la adsorción no implica efectos sistémicos, ello debido a que el fármaco queda “atrapado” en el lugar en el que fue administrado, generalmente la piel. Por ello los tratamientos dermatológicos se circunscriben a los procesos de adsorción, en los que el fármaco queda en la superficie de la piel o en sus vecindades, como la dermis. Ejemplo de estos tratamientos tenemos los filtros solares, sustancias protectoras de la piel, antibacterianos, antimicóticos, etc (2).

Para los objetivos de nuestra investigación importa la absorción ya que los dispositivos de absorción transdérmica tienen la finalidad de que el fármaco sea absorbido hacia el torrente sanguíneo con fines sistémicos. En este sentido la literatura farmacéutica ha discutido y desarrollado ampliamente los procesos de absorción, la revisión de esta literatura permite resumir en líneas generales clasificándolos según el gasto o no de energía celular, todo ello en relación a la membrana celular ya que los la mayoría de fármacos descritos en farmacología son absorbidos a través de la membrana celular mediante difusión pasiva, esta misma orientación tienen los textos de biología celular y molecular, no obstante mirando siempre el objetivo de la investigación es menester abordar clasificaciones un tanto más amplias como aquella que parte de clasificar en dos grandes procesos como es el transporte paracelular y el transporte transcelular, es en esta

última categoría en la que se subsumen los métodos activos y pasivos, o con gasto y sin gasto energético respectivamente.

Considerando que se está de acuerdo que la principal barrera para la absorción de fármacos a través de la piel es el estrato córneo y tomando en cuenta las clasificaciones de absorción de fármacos, también se está de acuerdo que: la vía del estrato córneo se divide de nuevo en la vía transcelular o intracelular y la vía intercelular o paracelular; la primera es una vía a través de los corneocitos y la segunda una vía a través del dominio lipídico intercelular que se encuentra entre los corneocitos (2).

3.2. EL ESTRATO CÓRNEO DETERMINANTE DE LA ABSORCIÓN TRANSDÉRMICA

Como se describió en el capítulo anterior el estrato corneo se compone esencialmente de proteínas y agua, además de lípidos. El contenido lipídico se concentra en la fase extracelular del estrato córneo y forma en gran medida la membrana que rodea a las células. Dado que la principal vía de penetración de un fármaco es a través de los canales intercelulares, el componente lipídico se considera un determinante importante en el primer paso de la absorción.

La queratina componente esencial proteico se encuentra en un soporte celular muerto, es por ello que las variables intervinientes relacionadas con aspectos celulares como el metabolismo celular y la composición y naturaleza de la membrana resultan poco trascendentes por lo mismo se han considerado para el estudio de la absorción transdérmica muchos modelos *in vitro* e *in vivo* que simulan el estrato corneo a fin de determinar las velocidades de difusión a través de este estrato, escapando a los objetivos de este estudio la descripción de las metodologías propuestas así como de las constantes cinéticas calculadas bajo dichos métodos.

Esta descripción no debe hacernos pensar en una capa cornea muerta conformada por restos de queratina sin ninguna organización estructural, porque la tiene (14).

La barrera del estrato córneo se ha descrito tradicionalmente como una estructura de "ladrillos y mortero. Los "ladrillos" representan los corneocitos fuertemente empaquetados, y están incrustados en un "mortero" de bicapas lipídicas. Estas células aplanadas y altamente proteicas son el punto final de la diferenciación de los

queratinocitos y están interconectadas por estructuras llamadas corneodesmosomas. Los "ladrillos" están encerrados en una bicapa lipídica continua y altamente ordenada. Estructuralmente, las ceramidas son los componentes más importantes de esta fase laminar; son lípidos polares que contienen cadenas laterales alquílicas hidroxiladas que, en condiciones normales, se empaquetan tanto hexagonal como ortorrómbicamente. Los "ladrillos" de queratinocitos de la barrera cutánea pueden hidratarse ampliamente, lo que provoca cambios significativos en el empaquetamiento, la estructura y la permeabilidad del estrato córneo. Los corneocitos del estrato córneo cambian en sus funciones morfológicas y bioquímicas a medida que progresan de los niveles inferiores a los superiores del estrato córneo. Dichas transiciones se asocian a un aumento de la reticulación de proteínas mediada por la transglutaminasa y a un incremento de los niveles de ceramidas y ácidos grasos intercorneocitarios, lo que da lugar a una progresión de estructuras frágiles a rígidas, como la transición del "stratum compactum" al "stratum disjunctum". Esta transición se produce junto con un aumento de la aparición de la proteína (pro)filagrina, que se cree que desempeña un papel clave en la agregación de los filamentos de queratina dentro de los corneocitos (10).

3.3. VIAS DE ABSORCIÓN TRANSDÉRMICA

Antes de describir las vías de absorción transdérmica es importante describir que el mecanismo de absorción es la difusión pasiva. La difusión pasiva como mecanismo tiene su descripción matemática mediante la ley de difusión de Fick de 1855 (15).

Luego las vías posibles de absorción son: la vía transcelular, paracelular y apendicular.

3.3.1. La vía transcelular

La vía transcelular implica que la sustancia permeante atraviese las células de la epidermis, y como describimos el principal y primer estrato es el corneo, como también describimos el estrato corneo está conformado por queratina y agua, esta queratina hidratada nos podría hacer pensar que las sustancias hidrófilas tendrían más posibilidades de seguir la vía transcelular para ser absorbidas, sin embargo, los corneocitos están formados por queratina fuertemente empaquetada lo que significa que la estructura proteica goza de enlaces covalentes, no se olvide además que están rodeados también por

una capa lipídica, y luego interconectados con una matriz lipídica, y estas estructuras difieren a través del propio estrato córneo, todo esta organización conlleva a constituir numerosos y diferentes escollos que tiene que afrontar la sustancia permeante.

Se debe considerar para el permeante una serie de procesos que ocurren en esta vía transcelular. En primer lugar, la molécula entrará en el corneocito hidratado según su coeficiente de partición; esto se verá favorecido por moléculas hidrofílicas con un $\log P_{\text{octanol/agua}}$ típicamente <1 . Tras su entrada, la molécula se difundirá a través del corneocito, impulsada por un gradiente de concentración a través de la célula. Para salir de la célula, la molécula debe entrar en la bicapa lipídica, que será favorable para las moléculas lipofílicas con un $\log P_{\text{octanol/agua}}$ típicamente >1 , antes de la difusión a través de la lámina lipídica para alcanzar el siguiente corneocito. Desde el punto de vista conceptual, hay niveles de complejidad aún mayores en los entornos que encuentra una molécula. Los dominios lipídicos son en sí mismos complejos con cadenas hidrofóbicas y grupos de cabeza hidrofílicos (con agua asociada). De nuevo, habrá múltiples pasos de partición y difusión dentro de las 4 a 20 láminas lipídicas bicapa entre los corneocitos. Evidentemente, la alternancia de múltiples dominios hidrofílicos y lipofílicos que se encontraría por la vía transcelular supone un obstáculo importante para un permeante con propiedades fisicoquímicas definidas, como su coeficiente de partición fijo (16).

3.3.2. La vía intercelular o paracelular

La vía intercelular o paracelular consiste en que la sustancia permeante llegue a los estratos profundos pasando entre las células epidérmicas, existe consenso de que es la vía principal de absorción transdérmica.

La difusión de fármacos en los canales intercelulares es altamente anisotrópica, ya que implica la difusión de moléculas de fármacos a lo largo de las rutas tortuosas presentes entre las láminas lipídicas heterogéneas sucesivas y estructurales alrededor de los corneocitos. La región interlamelar se compone de cadenas hidrofóbicas que tienen más flexibilidad y lípidos menos ordenados, y por lo tanto los fármacos lipofílicos migran junto con estas colas lipídicas comparativamente fluidas. Sin embargo, las moléculas hidrofílicas atraviesan predominantemente a lo largo de superficies de unos pocos espacios interlamelares que contienen agua o a lo largo de las cabezas polares lipídicas (17).

3.3.3. La vía apendicular o folicular

Algunos la denominan transapendicular o transfolicular. Esta vía en la actualidad reviste cierta importancia debido a que las glándulas sudoríparas están llenas de sudor acuoso y las glándulas foliculares de sebo lipoidal, y pese a que los apéndices representan solo el 0.1 y 1% del total de la piel, en los últimos años, se ha renovado el interés por dirigirse a los apéndices de la piel, en particular la administración folicular dirigida. Esto puede lograrse manipulando la formulación o modificando la molécula objetivo para dirigir la administración. Los enfoques de formulación han incluido formas de dosificación basadas en partículas/vesículas y el uso de excipientes miscibles con el sebo, mientras que la modificación molecular implica la optimización de las propiedades fisicoquímicas como el tamaño, la lipofilia, el parámetro de solubilidad y la carga (18). De hecho, se considera como la vía preferida para los fármacos hidrofílicos y está documentado que es fundamental para el enfoque de iontoforesis para el aumento de la penetración de fármacos. También se ha sugerido como la vía vital en la difusión transdérmica pasiva y activa de fármacos (17).

La mejora en la absorción según el enfoque de aplicación vesicular o particulado se observó cuando el protocolo de aplicación de la sustancia incluía un masaje. Se planteó la hipótesis de que la estructura superficial del cabello y el folículo piloso, que está determinada por el grosor de las células de queratina, podría actuar como un trinquete que transporta las partículas profundamente en el folículo piloso. La aplicación de masaje parece estimular este efecto de trinquete *in vitro*, mientras que *in vivo*, se produce un movimiento fisiológico del cabello.

Mientras que la penetración de sustancias particuladas en el conducto folicular ha sido bien investigada, todavía hay controversia en cuanto a si tales sustancias particuladas son capaces de superar el estrato córneo o penetrar transfolicularmente en las capas más profundas de la piel (19).

3.4. FACTORES QUE AFECTAN LA ABSORCIÓN TRANSDÉRMICA

Según los descritos en la literatura específica a nuestro tema y los referidos a la farmacología en general, los factores que afectan la absorción transdérmica podemos clasificarlos en (8):

- Los relacionados a la forma farmacéutica o forma de administración
- Los relacionados al principio activo que constituye la sustancia permeante.
- Los referidos a la zona de absorción o zona anatómica.

3.4.1.1 De la forma farmacéutica

La sobresaturación de un fármaco en una formulación, que aumenta la actividad termodinámica de la sustancia en su vehículo, puede utilizarse como estrategia para aumentar la penetración/permeación del fármaco. Sin embargo, las formulaciones sobresaturadas son inestables y puede producirse la cristalización del fármaco. El pH, la viscosidad y la composición del vehículo son de extrema importancia, ya que puede producirse la ionización del fármaco, la oclusión de la superficie cutánea, la modulación de la liberación del fármaco y la alteración de la superficie cutánea. El uso de potenciadores de la permeabilidad, así como la incorporación del fármaco en los sistemas portadores, se analiza con más detalle en las secciones (8).

3.4.1.2 Del principio activo

En cuanto a las características del fármaco tenemos que, la velocidad de permeación depende en gran medida de las características fisicoquímicas del penetrante, siendo la más importante la capacidad relativa de partición en las láminas intercelulares. Hay tres variables principales que explican las diferencias en la velocidad de penetración de los distintos compuestos en la piel: la concentración de permeante aplicada, el coeficiente de partición del permeante entre el estrato córneo y el vehículo, y la difusividad del compuesto dentro del estrato córneo. Sin embargo, como se ha demostrado, el estrato córneo no es una membrana lipídica pura y la relación entre la tasa de permeabilidad y la lipofilia del permeante es sigmoideal, lo que refleja la existencia de barreras hidrofílicas. Los permeantes relativamente polares se repartirían y difundirían preferentemente a través de estas regiones hidrofílicas. Hay una mayor pérdida de sensibilidad de partición directa en la permeación cuando el permeante es más lipofílico. Esto se atribuye a menudo a la epidermis viable más acuosa, que puede presentar una resistencia significativa a la permeación de compuestos altamente lipofílicos. Esto sugiere, por lo tanto, que los compuestos con coeficientes de partición de entre $\log P$ 1 y

3 permeabilizarían la piel con relativa rapidez. Está claro que estos requisitos fisicoquímicos limitarán el número de candidatos para la administración transdérmica de fármacos (8).

En cuanto al tamaño molecular del fármaco es evidente que los de tamaño molecular pequeño tendrán más posibilidades de absorción y si a ello se incrementa su lipofilia la absorción será mayor, es un claro ejemplo de sustancia activa para este ejemplo los compuestos monoterpénicos presentes en los aceites esenciales de las plantas, en líneas generales el rango de absorción en cuanto tamaño se ha descrito entre 100 a 1000 (20)(21).

Esto último se confirma en una revisión reciente en donde se afirma que los fármacos tópicos de moléculas pequeñas se absorben más fácilmente, y que la mayoría de estos tienen un tamaño molecular inferior o cercano a 500 Da, se cita algunas excepciones como el tacrolimus y pimecrolimus con tamaños de 822 y 810 Da respectivamente.

El pH del fármaco también es relevante, es conocido en farmacología que la forma iónica del fármaco depende del medio y que la forma no ionizada es la que presenta mayor tasa de absorción en este sentido un fármaco de naturaleza básica se encuentra no ionizado en un medio básico y un fármaco ácido se encuentra no ionizado en un medio ácido. Se ha descrito recientemente que las proteínas de membrana de la piel son de naturaleza básica por lo tanto los fármacos básicos no ionizados tendrán mayor posibilidad de absorción. Esta característica se debe tener en cuenta no solo con la zona anatómica sino como se describió anteriormente con el pH de la formulación (22).

3.4.1.3 De la zona de absorción

A la luz de los estudios anatomo fisiológicos de la piel existen muchas variaciones, en primer lugar, se ha visto diferencias entre géneros dependientes del control hormonal, así se ha observado que la estimulación a cargo de hormonas androgénicas incrementa el tamaño y la secreción de las glándulas sebáceas. Se ha establecido que la piel masculina es más gruesa que la femenina independientemente del lugar anatómico, y que en esta última su grosor disminuye después de la menopausia y con la terapia de reemplazo hormonal incrementa el grosor de la piel (16).

No obstante, las variaciones descritas y establecidas, no se han hallado diferencias significativas de absorción transdérmica de fármacos en la práctica clínica.

Luego del género otro factor importante a analizar es la edad, como es de esperar existen variaciones por este factor, ello debido por la cantidad y calidad de colágeno presente en la piel, además de la elastina y ceramidas de la piel; se anotan también las repercusiones del uso de sustancias exógenas a lo largo de la vida del individuo, pese a diferentes factores presentes no se han determinado con precisión la repercusión de estos factores en tanto y cuanto la absorción transdérmica (16).

Una revisión reciente concluye que estos cambios relacionados con la edad pueden afectar directa o indirectamente a la tasa de penetración percutánea de los fármacos en ambas direcciones. Aunque los mecanismos de reparación pueden ser menos eficaces con la edad, lo que hace que el daño de la barrera permanezca durante más tiempo con la posibilidad de aumentar la penetración, los análisis de la influencia de otros factores biológicos en la tasa de penetración indican que la penetración percutánea puede ser más lenta en los individuos de edad avanzada. Esto se ve respaldado por las observaciones sobre la disminución de la pérdida de agua transepidérmica entre las personas de 65 años o más, así como por la observación de que el fentanilo penetra en la piel de los individuos jóvenes en mayor cantidad y con una tasa de absorción más elevada que en los individuos de mediana y avanzada edad *in vitro*.

Otro factor a considerar es el lugar anatómico. Se ha demostrado una diferencia de más de 40 veces en el índice de penetración cutánea de la hidrocortisona a través de la piel plantar y escrotal. Aparentemente, la variación de la tasa de penetración entre zonas de la piel no está directamente relacionada con el grosor de la piel en el lugar concreto, sino que parecen influir factores como el número de folículos, el grosor del SC, la composición del sebo y la distancia entre los capilares y la superficie de la piel (15).

No obstante ello en una revisión reciente aún no se determina los factores que determinan la variación regional en la absorción de fármacos, dicha variación se encuentra totalmente verificada, sin embargo, la aplicación de fármacos aprobados por la FDA mediante parches transdérmicos en varias regiones corporales tiene la misma tasa de absorción, por lo tanto si bien es cierto existe la variación regional a la luz de la presentes investigaciones ello no significa que un fármaco está limitado a determinada región corporal sino puede administrarse en varias regiones corporales y en otras no. Sin

duda, la variación regional en la absorción de fármacos tiene importancia clínica, y se recomiendan más estudios para comprender esta variación regional (23).

Los factores relacionados con la piel cambian en función del aumento de la edad. Estos factores incluyen el flujo sanguíneo, el pH, el grosor de la piel, la densidad del vello y de los poros, y el contenido y la estructura de las proteínas, los glicosaminoglicanos, el agua y los lípidos (15).

Finalmente, otro factor a considerar en tanto zona de absorción es la flora microbiana presente en la piel, ya que en esta se encuentran bacterias, hongos y virus, contrario a lo que podemos pensar existe mayor diversidad de especies en el brazo que en el cuero cabelludo y la axila, se describe que la flora microbiana puede tener repercusión en reacciones de biotransformación sobre todo de fármacos de naturaleza peptídica (16).

3.5. TÉCNICAS PARA MODULAR LA ABSORCIÓN TRANSDÉRMICA

Escapa a nuestros objetivos y rebasa el alcance de la presente investigación verificar todas las técnicas utilizadas hasta la actualidad para la modulación de la absorción transdérmica, sin embargo, con la finalidad de ubicar en que contexto se ubican los dispositivos de absorción transdérmica se describe brevemente a continuación las técnicas para modular la absorción transdérmica dentro de las cuales se encuentran los ya mencionados dispositivos médicos para la absorción transdérmica que serán desarrollados en el capítulo IV. Todas las técnicas tienen como objetivo incrementar no solo la tasa de absorción sino permitir la absorción de moléculas de fármacos que de otro modo no sería posible su permeación, como son péptidos sintéticos, proteínas virales como vacunas, oligonucleótidos por citar algunos importantes.

Se clasificó de manera muy pedagógica los sistemas de absorción transdérmica a través de una clasificación generacional, este tipo de clasificación como su nombre lo indica considera el avance o desarrollo de las mismas a través del tiempo (12).

Así se mencionan a los sistemas de primera generación a las que pertenecen los parches transdérmicos, que como veremos en el próximo capítulo son considerados por nuestra legislación como formas farmacéuticas. Este tipo sistema de absorción transdérmica se limita a fármacos cuya lipofilia y tamaño molecular pequeño permiten la

absorción a través de la piel, son sistemas eminentemente pasivos y no constituyen *per se* un dispositivo médico.

Los sistemas de segunda generación consisten en la introducción o modificación química o físico química de la formulación que promueve alteraciones reversibles en la piel que facilita la absorción transdérmica, en esta generación se consideran los potenciadores químicos, profármacos, iontoforesis, entre otros.

Los sistemas de tercera generación están muy relacionados con el objetivo de la presente investigación, ya que dichos sistemas que promueven la absorción transdérmica consisten en dispositivos concretos, es decir, aparatos o instrumentos cuya tecnología permite dicha absorción del fármaco a través de la piel. Todos estos dispositivos serán desarrollados en el capítulo correspondiente ya que como se mencionó es el objetivo del presente estudio.

Además de las clasificaciones mencionadas existe también la clasificación atendiendo a la naturaleza de la modificación o modulación introducida para la absorción transdérmica, siendo así, modulación química, física y tecnológica. Ambas clasificaciones agrupan diferentes técnicas o estrategias, sobre todo la generacional, por ello se propone en este estudio la clasificación de técnicas moleculares y biofísicas (19).

3.5.1. Modulación molecular

Por modulación molecular en esencia aglutina a todas las estrategias que consisten en la modificación de la molécula del permeante sea de forma directa como es el caso de profármacos o en forma indirecta pero que tiene repercusión en el propio fármaco o en la biología molecular de la piel, se encuentran sin duda comprendidos también las nanopartículas, nanoemulsiones y la formación de vesículas todos ellos relacionados a la química supramolecular. Todas estas estrategias tienen además la característica de ser pasivas ya que no importan la aplicación de energía para promover la absorción del fármaco permeante. A continuación, se revisan brevemente las estrategias de lo que llamamos estrategias moleculares destinadas a promover la absorción transdérmica (1).

3.5.1.1 Potenciadores químicos

Los potenciadores químicos como su nombre lo indica consiste en sustancias químicas que tienen la propiedad de alterar la estructura de la piel, en particular la humedad y los lípidos dérmicos.

Estas sustancias fueron clasificados en tres categorías, clasificación que se mantienen vigente. La primera clase está conformada por solventes apróticos como el dimetilsulfóxido y el propilenglicol, la segunda clase por el ácido oleico y el producto Azone, la tercera clase está conformada por compuestos orgánicos diseñados para potenciar moléculas de fármacos específicos.

En cuanto a los primera clase incluyen además del dimetilsulfóxido a la dimetilacetamida y la dimetilformamida, no obstante, el primero es el que mejor perfil potenciador presenta, su carácter altamente osmótico promueve junto a su capacidad de alterar la conformación lipídica son los responsables de su efecto potenciador, su desventaja es la irritación provocada a altas concentraciones, la literatura especializada refiere el sinergismo junto a polioles como el propilenglicol o el polietilenglicol 400. Otras moléculas participes son los monoterpenos de los aceites esenciales, pero su característica principal de ser volátiles no garantiza la composición de la formulación. A esta clase se suman los surfactantes mencionados en las microemulsiones dentro de los tipos de surfactantes conocidos los que mejor participan como potenciadores químicos son los aniónicos no así los catiónicos y no iónicos. La característica de los primeros como irritantes no se manifestó en los estudios realizados su actividad es la interacción con las proteínas promoviendo el desenrollado de las mismas en el estrato corneo. El laurato aniónico se informa que presenta la mayor actividad como promotor químico de la absorción (1).

Se suman también muchas otras moléculas no siendo exhaustiva se citan la urea, pirrolidonas, moléculas como el etanol y hasta la propia agua, sin embargo, como se mencionó muchas de estas moléculas constituyen excipientes de la formulación.

Dentro de la clase dos tenemos aceites y se suman moléculas lipídicas como el miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, aceite mineral, ácidos grasos, ácido oleico. Todas ellas al igual que el dimetilsulfóxido tienen la capacidad de alterar la capa lipídica de la piel y tienen la tendencia de sinergizar con los de la clase uno como el propilenglicol o el alcohol (12).

El producto Azona correspondiente a la segunda clase ha mostrado baja toxicidad e irritación en la piel, y se ha demostrado que es eficaz en bajas concentraciones. Sin embargo, mostraron que la azona no tenía efecto de mejora en la administración del medicamento antiviral arildona. Se cree que el mecanismo de acción de la azona se debe a la fluidización de las bicapas lipídicas intercelulares del estrato córneo. Esto reduce la resistencia difusora de la barrera cutánea a la permeación de sustancias químicas exógenas con una amplia gama de características fisicoquímicas (12).

La problemática de los potenciadores químicos es su diversidad y su presencia en las formulaciones que no permiten definir o establecer bien su rol, más aún que se aprecian sinergismos entre los mismos, otro aspecto es la seguridad a largo plazo ya que también se tiene que establecer si el potenciador químico favorece su propia absorción y en que cuantía o si también promueve la absorción de otros componentes de la formulación, además de ello se debe establecer el metabolismo de los mismos, en resumen una serie de realidades problemáticas que abren la puerta para futuras investigaciones (4).

Un ejemplo de potenciadores químicos orgánicos específicos recientes son líquidos iónicos compuestos de aminoácidos de colinio, se observó que mejoraron la solubilidad y permeabilidad de ácido ferúlico y puerarina, todo ello a concentraciones bajas (24).

3.5.1.2 Profármacos

Los profármacos se definen como compuestos que se someten a biotransformación, ya sea por reacción química o enzimática antes de exhibir una respuesta biológica. En el contexto de la focalización de fármacos, se pueden utilizar una variedad de mecanismos para lograr este objetivo mediante el uso de profármacos (25).

La técnica de diseñar un profármaco para mejorar la permeación de la sustancia activa a través de la piel, consiste en modificaciones en la estructura química del mismo, dichas modificaciones deben alterar solamente los parámetros farmacocinéticos relacionados sobre todo a su tasa de absorción y superar el efecto de primer paso en la piel de la molécula original, si está presente dicho inconveniente, y teniendo en cuenta la estructura de la piel en tanto la capa cornea, dicha modificación repercute en su lipofilia, ello se logra añadiendo grupos lipofílicos a la molécula original,

lo que promueve su absorción a través del estrato corneo y las capas dérmicas siguientes (25).

Por ejemplo, en el uso de la forma de valerato lipofílico de betametasona-17- valerato que resulta en una mejor permeación de la piel. Esto aumenta la permeabilidad de la droga en el estrato córneo, donde después puede penetrar aún más en la piel (12). Sin embargo, el ungüento de dipropionato de betametasona al 0,05% se clasifica como altamente potente (Clase II del Reino Unido, Clase 2/3 de los Estados Unidos). Otros componentes profármacos comúnmente utilizados para los esteroides incluyen acetato (por ejemplo, acetato de hidrocortisona, baja potencia), acetónido (por ejemplo, acetónido de triamcinolona, potencia moderada) y furoato (por ejemplo, furoato de mometasona, alta potencia) (16).

La permeación adicional puede ir acompañada de degradación enzimática, que devuelve el profármaco a su agente terapéutico original, ya sea en los tejidos viables de la piel o en la circulación sistémica. No obstante, el uso clínico de profármacos transdérmicos es limitado, ya que se considera que tales entidades son nuevas entidades químicas, lo que limita las oportunidades de desarrollo (12).

En este sentido se han evaluado nuevos profármacos antihipertiroidismo derivados del 2-sulfonil-1-metilimidazol (MMI) para la administración transdérmica, evidenciándose que el profármaco éster de alcohol laurílico, libero el MMI luego de sufrir la acción de las esterasas de la piel, mostrando eficiencia en su pasaje a través de los estratos dérmicos (26).

3.5.1.3 Vesículas

Comprenden los liposomas, niosomas, transfersomas, etosomas y transetosomas. Como se muestra en la **Fig. 2.** Es necesario mencionar que en las fuentes bibliográficas consultadas existen muchas más formas vesiculares, en este estudio se citan a continuación las que tienen repercusión para la absorción transdérmica, otras no consideradas como por ejemplo son los acuasomas y farmacosomas por citar dos ejemplos no descritos. La técnica vesicular consiste en la encapsulación en gotículas en cuyo seno se deposita a la sustancia activa, su utilización es frecuente en cosmética, a nivel medicinal se utilizan para encapsular fármacos antineoplásicos (17).

En ciencias farmacéuticas sabemos que las primeras vesículas que se utilizaron como estrategia para la administración de fármacos fueron los liposomas, los que a lo largo de su historia hasta la actualidad han sido utilizados con diferentes fines, por lo que desde su conformación original han sufrido diferentes modificaciones con la intención de mejorar aspectos relacionados a su constitución o para la mejor interacción con el medio fisiológico o para mejorar el transporte de fármacos.

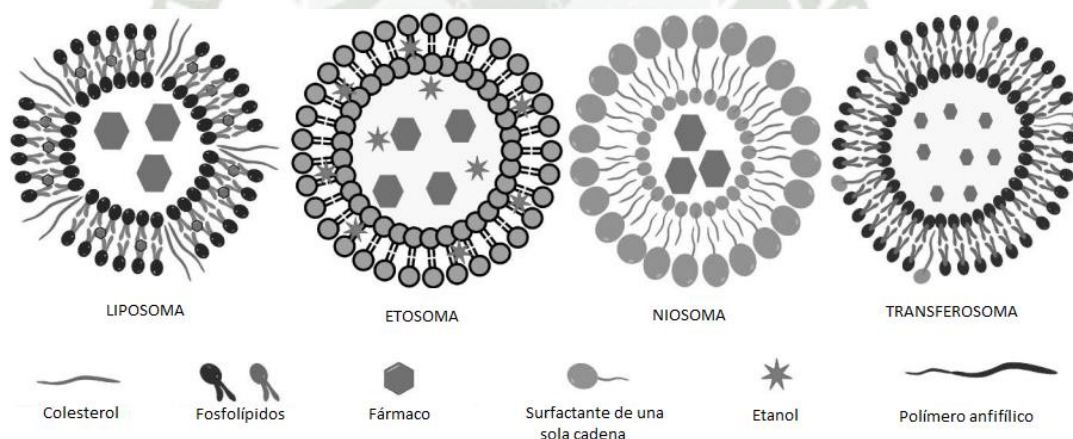
Así se introdujo los transfersomas como vesículas ultra deformables y se caracteriza por tener un activador de bordes (surfactantes como el Tween 80 o el Span 80) responsable de su deformabilidad permitiendo una penetración profunda en la piel. Como vesículas son más hidrofílicas que los liposomas, precisamente por la presencia del surfactante que hace que la vesícula se hinche, aprovechando la vía apendicular. El transfersoma es un portador versátil para la administración sistémica y local de macromoléculas, como macromoléculas hidrofílicas, proteínas y péptidos (insulina), esteroides (corticosteroides), otros fármacos (ketoprofeno, medicamentos contra el cáncer), y también para el transporte de material genético. Estos nanotransportadores parecen ser más eficaces que los liposomas, y su flexibilidad permite el desarrollo de vacunas transdérmicas (17). También se han desarrollado investigaciones para incorporar fitoconstituyentes empaquetados en transfersomas, así se diseñó transfersomas con polisorbato 80 como activador de borde en una base de gel de carbopol ultrez 21, al conjunto se denominó gel transfersómico, esta formulación mostró una óptima cinética de liberación de diarilheptanoides fitoestrogenicos de *Curcuma comosa* (27). Otro estudio evaluó transfersomas elaborados con ácido hialurónico en una base de carbopol 940, los transfersomas modificados empaquetaron indometacina en un tamaño de partícula de 221 nm, mostrando un buen perfil cinético *in vitro* y buena actividad analgésica en un estudio preclínico en animales, constituyendo una buena alternativa para la administración local de indometacina (28).

Los niosomas son las vesículas preparadas a partir de surfactantes no iónicos y formadas por su autoensamblaje en un medio acuoso. Según el método de preparación y su estructura interna, pueden ser unilamelares o multilamelares. Durante la formación de los niosomas, los surfactantes no iónicos se autoensamblan en una estructura bicapa; mientras tanto, las drogas hidrofóbicas se incorporan dentro de la bicapa, mientras que las drogas hidrofílicas se confinan dentro del espacio interior de la vesícula. La formación y la eficiencia de encapsulación de fármacos de los niosomas dependen del valor de

equilibrio hidrofílico–lipofílico (HLB) del surfactante, y por lo general se ha observado que la mayor eficiencia de atrapamiento de fármacos se puede obtener con un surfactante de valor HLB 8.6 (17).

Otro sistema lipídico deformable, los etosomas, con alto contenido de etanol, se introdujo los transetosomas como una prometedora combinación de Transfersomas y Etosomas (11). Los etosomas son vesículas multilamelares suaves, maleables y homogéneas de lípidos, etanol (en concentraciones relativamente altas (20% -50%) y agua. El alto nivel de etanol proporciona a las vesículas propiedades suaves, flexibles y elásticas, lo que mejora su fluidez en los estratos dérmicos al alterar la organización de la barrera bicapa lipídica del tejido subcutáneo. La incorporación de etanol y colesterol puede mejorar la elasticidad y estabilidad de los etosomas al alterar su temperatura de transición de fase en interacción con la fosfatidilcolina (17) .

FIGURA 2. Tipos de vesículas transportadoras para la absorción transdérmica.



*Extraído de *Controlled Drug Delivery Systems* (17)

3.5.1.4 Microemulsiones y nanoemulsiones

Las microemulsiones y nanoemulsiones serán el uno o el otro dependiendo del tamaño de la gotícula conformada, al igual que las emulsiones son sistemas heterogéneos compuestos por dos fases, una fase acuosa y una fase oleosa, con la adición de un surfactante se genera la miscibilidad entre fases, con la consecuente formación de gotículas dispersas aceite en agua o agua en aceite, pero a diferencia de las emulsiones propiamente dichas o macroemulsiones, las microemulsiones y nanoemulsiones son termodinámicamente estables y no son blancas sino más bien transparentes, debido a la

formación de muy pequeñas gotas dispersas, de allí el nombre de microemulsiones. A efectos de la absorción transdérmica importan las nanoemulsiones las que generalmente utilizan cosurfactantes, y el tamaño de la gotícula es <100 nm (17).

Para aumentar la administración intradérmica o transdérmica del fármaco disuelto debido al efecto potenciador de la penetración de los aceites utilizados o debido al surfactante, o debido al aumento de las concentraciones por solubilización del fármaco (4). Es importante señalar que los surfactantes son considerados por algunos como potenciadores químicos por si mismos, no obstante, ello muchas formulaciones no los reclaman ya que participan como excipientes de emulsión y para constituir potenciadores químicos se requieren altas concentraciones.

Si bien es cierto las microemulsiones las ubicamos dentro de estrategias moleculares estas también implican procesos de formulación, tan es así que con la finalidad de proporcionar nuevas alternativas terapéuticas se realizó un estudio preclínico en ratones, a los que se les indujo lesiones psoriásicas con imiquimod, se formuló una microemulsión a base de carbopol 934 de indirubina un antisoriasico tradicional que tiene baja permeación por problemas de solubilidad que le otorga baja biodisponibilidad. Esta microemulsión tenía un tamaño de gotícula promedio de 84.37 nm, al final se observó mejoras significativas de la soriasis inducida (29).

Las nanoemulsiones de aceite en agua son las mejores para administrar medicamentos lipofílicos, mientras que los medicamentos hidrofílicos se formulan utilizando nanoemulsión de agua en aceite. Por lo tanto, la naturaleza del fármaco rige la selección del tipo de nanoemulsión donde el fármaco siempre se disuelve en el medio interno disperso respectivo. En otras palabras, el fármaco hidrofóbico se disuelve en fase de aceite y se formula como nanoemulsión de aceite en agua, mientras que viceversa es cierto para los fármacos hidrofílicos.

Las nanoemulsiones han ganado un interés considerable en la distribución transdérmica de fármacos debido a los beneficios adicionales del contenido de aceite y surfactante que pueden ayudar a la permeación transdérmica del fármaco. Las nanoemulsiones tienen una aplicación generalizada para la administración transdérmica de nimesulida, gamma tocoferol, salicilato de metilo, cafeína, insulina, aspirina y ADN plásmido (17).

3.5.1.5 Micro/Nanotransportadores

Los nanotransportadores son partículas de muy pequeño tamaño también se les denomina nanopartículas o nanoesferas. Tienen un interés particular para la administración de moléculas proteicas o peptídicas. Se ha demostrado que las partículas con un diámetro de hasta 10 nm pueden penetrar en los anexos de la piel, es decir, las glándulas sudoríparas y sebáceas y los folículos pilosos. Un estudio reciente indica que la nanodispersión sólida en aceite muestra la posibilidad de la entrega de proteínas transdérmicas.

3.5.2. Modulación biofísica

Entiéndase la modulación biofísica para la absorción transdérmica todas aquellas técnicas que consideran los principios de la física como son la electricidad, sonido, magnéticos e incluso mecánica, aplicados a la vida en concreto los estratos dérmicos con la finalidad de potenciar la absorción transdérmica del permeante activo. Este tipo de modulación requiere sin duda dispositivos o instrumentos, algunos autores a muchas de estas estrategias las denominan de tercera generación o físico-tecnológicas, no obstante considero la clasificación propuesta más adecuada, ya que existen técnicas físicas que no implican tecnología y que no son de ninguna generación como la aplicación de masajes, pero dentro de nuestra clasificación constituye una modulación biofísica ya que consiste la aplicación de calor en la piel, y es precisamente esta energía que utilizan las técnicas de termoporación (30).

CAPÍTULO IV

4. PRINCIPIOS ACTIVOS CANDIDATOS PARA ATRAVERZAR LA BARRERA

4.1. EFECTO PRESISTÉMICO EN LA PIEL

Previos a considerar que principios activos pueden considerarse candidatos para atravesar la barrera epidérmica, con énfasis en el estrato córneo, es importante considerar el efecto presistémico.

Si el objetivo es aplicar un principio activo con efectos sistémicos es necesario conocer el metabolismo de xenobióticos en el seno de la epidermis y la dermis, ya que ello repercute en la eficacia e incluso de la seguridad de los principios activos administrados. En este sentido existen estudios sobre el metabolismo que ocurre en la piel humana, sin embargo, se trata de estudios *in vitro* en piel de animales depilados o no, y también en piel humana *in vitro*.

Se conoce que cuando algunos tipos de sustancias químicas se aplican a la piel, su permeabilidad y su metabolismo se producen simultáneamente. Se conoce también que la actividad metabólica en la piel es considerable y presenta similitud con la actividad metabólica del hígado, se han identificado enzimas del sistema P450 en el seno de la epidermis, específicamente en el estrato corneo se identificaron lipasa, proteasa, fosfatasa, sulfatasa y glicosidasa. A diferencia del hígado la actividad metabólica es menor en la piel debido a que el riego sanguíneo es de un 6,25% respecto del principal órgano metabólico del organismo. La actividad catalítica de las enzimas en los folículos pilosos es especialmente elevada. Mientras que las actividades epidérmicas del citocromo P450 en la piel son sólo del 1% al 5% de las del hígado, la actividad de la transferasa en la piel puede llegar al 10% de los valores hepáticos (4).

Además de ello al igual que en el metabolismo hepático, en la piel influyen aspectos relacionados a la fisiología y genética, así se ha observado polimorfismo genético y la diferencia de metabolismo en cuanto a la edad de los sujetos. El entorno de la sustancia generado por otros compuestos exógenos como la contaminación de administración de otras sustancias como el tabaco, alcohol toxinas, tensioactivos, cosmeceúticos, propilenglicol entre otros también repercute en la actividad metabólica de enzimas cutáneas (2).

La investigación en torno a este aspecto es compleja, ya que el metabolismo de la piel es difícil de medir *in vivo* sin la interferencia de las enzimas sistémicas. Además, algunos sistemas metabólicos de la piel, como el citocromo P450, tienen una actividad relativamente baja en comparación con el hígado. Un sistema *in vitro* permite aislar la piel para poder distinguir el metabolismo en el órgano del metabolismo sistémico. Los estudios *in vitro* indican que puede producirse un metabolismo significativo durante el proceso de absorción percutánea (31).

En este sentido se afirma que el metabolismo del fármaco y los efectos quirales deben definirse y compararse con los observados después de la administración del fármaco a través de otras vías de administración. Debido a que la mayoría de los medicamentos que se desarrollan actualmente para la administración transdérmica se desarrollaron anteriormente para otras vías de administración, se deben comprender los cambios en el metabolismo de los medicamentos y los efectos quirales que pueden ocurrir con la transición a la administración transdérmica. La piel es un órgano viable que es capaz de metabolizar ciertos medicamentos, y esta capacidad, cuando está presente, puede plantear requisitos regulatorios especiales. Como se ha observado para la nitroglicerina, que posee dos metabolitos potencialmente activos (1,2-y 1,3-dinitroglicerina), las proporciones de metabolito a padre cambian dependiendo de si el fármaco se administra por vía intravenosa, oral o transdérmica (19).

4.2. PRINCIPIOS ACTIVOS CANDIDATOS

Debido a que la estructura de la piel representa una formidable barrera para la absorción de xenobióticos, es que para seleccionar los principios activos para la administración transdérmica se deben observar todas las propiedades o indicadores relacionados al fármaco y su mejora en la absorción, esto es los aspectos fisicoquímicos

de la molécula, la farmacocinética y la farmacología. De todos ellos un aspecto muy importante a la molécula activa y que esta intrínsecamente ligado a ella es la potencia farmacológica que aplica como requisito en general incluso a la administración tópica. Para la absorción transdérmica el fármaco debe tener por lo tanto elevada potencia farmacológica.

Es de esperarse dentro de los aspectos fisicoquímicos considerar el tamaño molecular, en este sentido se sabe que la absorción a través de la barrera epidérmica es inversamente proporcional a la masa molecular. Siguiendo las consideraciones de lipofilia para la aplicación tópica, el fármaco candidato debe tener la suficiente lipofilia para seguir la ruta intercelular, pero además la suficiente hidrofilia para alcanzar el torrente sanguíneo, por lo tanto, el coeficiente de partición es un parámetro importante, junto a este se encuentra la constante de disociación y ambos ayudan a predecir la solubilidad de la molécula y su avance a través de los estratos epidérmicos. También en forma general se acepta que el pH de la solución saturada del medicamento candidato debe ser entre 5 a 9 (17).

En cuanto a la farmacocinética el medicamento ideal debe tener vida media corta (1) (17), además de ser pasivo en forma reducida efecto de primer paso en la piel (1).

Evidentemente estos parámetros referentes a la molécula del principio activo candidato deben estar relacionados con los parámetros de la absorción transdérmica que brotan directamente de la anatomofisiología de la piel (17).

Ello en cuanto aspectos generales, luego como veremos mas adelante cada dispositivo médico transdérmico tiene un mecanismo de acción particular por lo tanto un principio activo candidato debe reunir factores relacionados al dispositivo en particular y dentro de estos existen diversidad de variaciones, describir el requisito para cada uno de ellos constituye una investigación de largo aliento, por citar en forma resumida se describe por ejemplo para el caso de la iontoforesis.

Factores como la lipofilia, la solubilidad en agua, la carga y la potencia farmacológica cobran especial relevancia en una molécula para constituirse como candidata para la administración mediante iontoforesis (4).

En cuanto al tamaño molecular no se ha establecido el límite máximo para la administración iontoforética. Sin embargo, se ha notificado electrotransporte in vitro de

macromoléculas de hasta 14 kDa. Varios estudios han investigado la administración iontoforética de insulina, que podría haber existido con un peso molecular de hasta 36.000, porque normalmente existe como un hexámero y el MW del monómero es de aproximadamente 6.000. Sin embargo, siguiendo los principios del fármaco ideal las moléculas de menor tamaño molecular tienen mayores posibilidades de permeación

En tanto la carga se acepta que mejores candidatos son las formas salinas cargadas positivamente (formas protonadas), por otra parte, también exhiben mejor permeación las formas no ionizadas, sin embargo, si estas formas no ionizadas tienen una buena difusibilidad pasiva, hace que se evalúe el uso de la iontoforesis.

El volumen molecular puede ser más importante que el peso molecular, porque una molécula plegada compacta, como una proteína globular, puede pasar a través de los poros más fácilmente que una fibrosa extendida abierta, como una globular desplegada o una proteína fibrosa. Por lo tanto, la estructura terciaria y cuaternaria de una proteína jugará un papel en la viabilidad general y la eficiencia de la entrega.

Finalmente, no se han relacionado la estructura química de la molécula con la absorción transdérmica mediante iontoforesis debido al elevado número de variables intervinientes, como los grupos funcionales y el pH del medio (de la formulación y fisiológico) (4).

CAPÍTULO V

5.DISPOSITIVOS MÉDICOS TRANSDERMICOS EN LA ACTUALIDAD .

5.1. ASPECTOS NORMATIVOS NACIONALES

En nuestro país las normas que regulan tanto productos farmacéuticos y dispositivos médicos son la Ley del Producto Farmacéutico N° 29459 y el Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos y Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios Decreto Supremo N° 016-2011-SA, según estos cuerpos normativos se define como Producto farmacéutico a todo preparado de composición conocida, rotulado y envasado uniformemente, destinado a ser usado en la prevención, diagnóstico, tratamiento y curación de una enfermedad; conservación, mantenimiento, recuperación y rehabilitación de la salud (51).

Por otra parte, se define como dispositivo médico a cualquier instrumento, aparato, implemento, máquina, reactivo o calibrador in vitro, aplicativo informático, material u otro artículo similar o relacionado, previsto por el fabricante para ser empleado en seres humanos, solo o en combinación, para uno o más de los siguientes propósitos específicos:

- a) Diagnóstico, prevención, monitoreo, tratamiento o alivio de una enfermedad.
- b) Diagnóstico, monitoreo, tratamiento, alivio o compensación de una lesión.
- c) Investigación, reemplazo, modificación o soporte de la anatomía o de un proceso fisiológico.

- d) Soporte o mantenimiento de la vida.
- e) Control de la concepción.
- f) Desinfección de dispositivos médicos.

Por otra parte el artículo 138 del reglamento en su literal g señala como requisito del rotulado de los envases mediato e inmediato la indicación de que el dispositivo contiene o incorpora una sustancia medicinal o biológica, en caso corresponda; este mismo reglamento en el artículo 140 en su numeral tres señala información que debe estar presente en el manual o inserto del dispositivo, la información sobre el producto farmacéutico o los productos farmacéuticos que el dispositivo médico esté destinado a administrar, incluida cualquier restricción en la elección de sustancias que se puedan suministrar.

De la lectura de esta normativa se desprende claramente la diferencia entre dispositivo médico y producto farmacéutico, llama la atención la distinta terminología referida en el artículo 138 y 140 para señalar al fármaco, ya que se le menciona como sustancia medicinal o biológica para el caso del rotulo, y producto farmacéutico para la información del manual e inserto (51).

Este abordamiento legislativo difiere en mucho al de otros países en especial EEUU, ya que en dicho país un sistema de administración transdérmica de fármacos (TSD por sus siglas en inglés), que obviamente está destinado para el abordamiento de una enfermedad mediante la distribución sistémica del medicamento es considerado como un nuevo fármaco según la Ley de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos de los Estados Unidos, por lo tanto requiere de una nueva solicitud de inscripción para su revisión completa (19).

Además de ello con mucha certeza se afirma que, dado que un TDS suministra el fármaco durante un período de tiempo prolongado, debe demostrar características de liberación controlada/extendida para apoyar el etiquetado del fármaco. Para todas las TDS actualmente disponibles en el mercado estadounidense, la aprobación de la administración por otras vías ha precedido a la aprobación de una formulación de TDS. En este contexto, los requisitos de presentación de la NDA pueden reducirse sustancialmente, dado que tanto la seguridad como la eficacia del fármaco han sido previamente establecidas. Por lo tanto, el principal reto en el desarrollo de una TDS puede

consistir en demostrar que un cambio en el patrón de exposición, tal y como se refleja en las medidas de BA, puede dar lugar a una mayor eficacia y/o seguridad en comparación con la administración de la sustancia farmacológica por otra vía de administración. Normalmente, la vía de predicado ha sido la oral (19).

Bajo esta revisión en nuestro país a la fecha de ejecución de esta investigación solo están disponibles fármacos transdérmicos bajo nombres comerciales incorporados como forma farmacéutica de parches transdérmicos, a saber, la siguiente **Tabla 1**.

Tabla 1. Nombres comerciales como forma farmacéutica de parches transdérmicos

N°	Nombre	Principio activo	Concentración
1	ALZEILIN	Rivastigmina	9 mg
2	ALZEILIN	Rivastigmina	18 mg
3	DUROGESIC D TRANS	Fentanilo	25 µg/h
4	DUROGESIC D TRANS	Fentanilo	50 µg/h
5	EVRA	Nolelgestromina + etinilestradiol	6 + 0.6 mg
6	EXELON PATCH 10	Rivastigmina	18 mg (9.5 mg/24 h)
7	EXELON PATCH 15	Rivastigmina	27 mg (13.3 mg/24 h)
8	EXELON PATCH 5	Rivastigmina	9 mg (4.6 mg/24 h)
9	FENTADUR 100	Fentanilo	11 mg
10	GUTONG TIEGAO	Aceites esenciales varios	
11	NITROFIX	Nitroglicerina	5 mg
12	NORSPAN	Buprenorfina	10 ug/h
13	NORSPAN	Buprenorfina	5 ug/h
14	PREQIFIN	Buprenorfina	20 ug/h
15	SMARTPROL	Aceites esenciales varios	
16	TAFCILEX® -10	Rivastigmina	18 mg
17	TAFCILEX-5	Rivastigmina	9 mg
18	TRANSTEC	Buprenorfina	35 µg/H
19	TRANSTEC	Buprenorfina	35 µg/H
20	XALOFENAC	Diclofenaco	15 mg
21	XALOFENIL	Fentanilo	8.4 mg

*Extraído de **Topical Drug Bioavailability, Bioequivalence, and Penetration (19)**

Como se observa en el cuadro en el país existen muy pocas especialidades farmacéuticas transdérmicas con registro sanitario vigente, y si tenemos en cuenta a los ingredientes farmacéuticamente activos de estas especialidades la lista se acorta aún más

ya que se trata respecto de fármacos al fentanilo, nitroglicerina, rivastigmina, buprenorfina, diclofenaco y nolelgestromina junto al etinilestradiol; y respecto a drogas vegetales tenemos dos especialidades farmacéuticas que tienen mezclas de distintos aceites esenciales. Este listado refleja la situación global que si bien en un momento dado los parches transdérmicos tuvieron la atención y motivación para su desarrollo tiene el limitante de las características ideales de la molécula a ser promovida. Por ejemplo, se cita que para que los fármacos se entreguen por difusión pasiva, es decir, un peso molecular del fármaco <500 Da, una solubilidad lipídica suficiente y una pequeña dosis terapéutica. Esto se ejemplifica aún más, ya que el fármaco más pequeño incorporado actualmente en un parche transdérmico comercial es la nicotina (162 Da) y el más grande es la oxibutinina (359 Da) (32).

Existen investigaciones actuales para incorporar al metotrexato en parches transdérmicos, así se evaluó este fármaco en una matriz de carboximetilcelulosa sódica e hidroxipropilmetilcelulosa, como agentes moduladores de la disolución y liberación del metotrexato, se observó buenos perfiles farmacocinéticos *in vivo* por lo que estos excipientes podrían brindar una formulación potencial para el tratamiento de la soriasis.

Los fármacos con pesos moleculares superiores a 500 Da y una lipofilidad baja no han logrado la biodisponibilidad deseada cuando se administran pasivamente a través de la piel. Por lo tanto, el éxito de los parches transdérmicos depende de la selección juiciosa de medicamentos que pueden atravesar pasivamente la piel a velocidades terapéuticas sin la ayuda de la interrupción física o química del estrato córneo. Han clasificado como la primera generación de sistemas transdérmicos de administración de fármacos (33).

Respecto a los dispositivos médicos transdérmicos que se describen más adelante no existe información oficial de información sobre ellos, en particular las microagujas que se utilizan en centros cosmiátricos en donde se manifiesta la aplicación de sueros, es de mi parecer que al igual que la legislación estadounidense estos deben ser considerados como nuevos fármacos ya que en este caso particular las sustancias activas están íntimamente ligadas al dispositivo, y su cinética que determina su eficacia están condicionadas a los aspectos físico químicos que brinda u ofrece el dispositivo en favor de su absorción y posterior distribución, a la vez que dicha influencia pueda repercutir negativamente en la estabilidad del fármaco, cuestión a parte la seguridad del producto, el análisis de este aspecto de índole normativo y como se viene cumpliendo en nuestra

realidad escapa a los objetivos del presente estudio y constituye un objetivo general para otra investigación (32).

5.2. DE LAS ESTRATEGIAS BIOFISICAS

Para centrarnos en nuestro tema fue muy necesario realizar todas las indagaciones previas y poder comprender el objeto de estudio, de lo que revisamos en los capítulos anteriores y considerando los conocimientos de las ciencias farmacéuticas que ostentamos como estudiantes de farmacia, ya que en esta investigación documental no se puede revisar todo ello, es que podemos resumir muy escuetamente que existen diversas estrategias para incrementar la absorción transdérmica de moléculas activas o tienen el potencial de serlo como candidatos. Estas estrategias pueden ser desde farmacotécnicas, que no fueron revisadas en este trabajo ya que ello importa otra investigación en donde se analice aspectos sobre excipientes utilizados, formas farmacéuticas, interacciones, temas de resistencia o irritabilidad en la zona de aplicación etc, todos ellos destinados a ser aplicados en la fase de preformulación.

Luego se encuentran estrategias en la propia molécula, muchas de las cuales fueron referidas en este estudio como estrategias moleculares, dentro de estas se encuentra la manipulación de la molécula como los profármacos o elaboración de nanopartículas, o adicionar potenciadores de la absorción. Todas ellas son también conocidas como estrategias pasivas.

Por otra parte, se encuentran las estrategias biofísicas son aquellas que están destinadas a afectar en forma reversible el entorno dérmico para promover la absorción transdérmica, a estas estrategias se les conoce como estrategias activas por que utilizan energía para promover la absorción, esta energía puede consistir en calor, luz, electricidad, incluso sonido entre otros (30).

Estas estrategias biofísicas además pueden implicar el uso de dispositivos (o instrumentos que es nuestro tema) o no (como aplicar masajes) que generen de algún modo la energía necesaria para promover la absorción transdérmica. Por ello es importante distinguir el concepto de estrategia o método si se quiere, del de instrumento, nuestro tema consiste en dispositivos médicos para la absorción transdérmica, por lo que se refiere al uso de estrategias o métodos biofísicos que utilizan dispositivos o instrumentos médicos que promueven a la absorción transdérmica de fármacos. Por ello

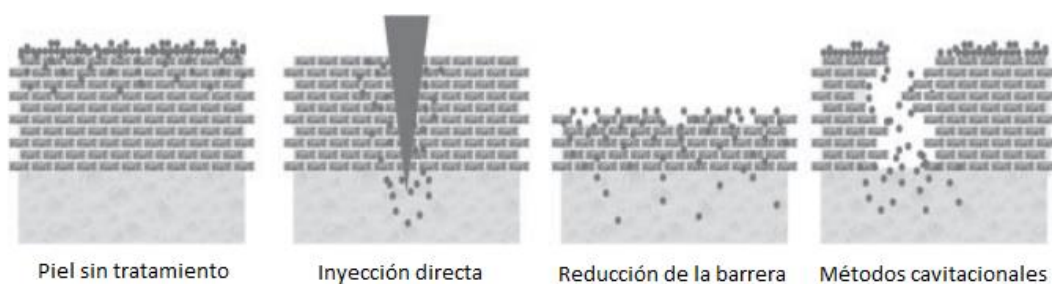
podemos concluir que toda estrategia biofísica no siempre requiere un dispositivo médico y que todo dispositivo médico implica inexorablemente una estrategia biofísica que recurre a una fuente de energía.

Estas clasificaciones tienen como finalidad presentar en forma ordenada y sistemática cada tipo de estrategia o técnica, ya que como ocurre en farmacología al combinar fármacos ocurren fenómenos de sinergismos, al combinar estas técnicas también se observan sinérgicos, por ejemplo se han combinado las microagujas con sonoforesis, incluso la combinación no solo es entre dispositivos sino también es viable entre modulaciones moleculares y biofísicas, ya que nada impide que mediante microagujas se apliquen profármacos (32).

5.3. DISPOSITIVOS MEDICOS TRANSDÉRMICOS

Los Dispositivos Médicos como mencionamos son tecnologías que utilizan estrategias biofísicas que aprovechan una fuente de energía, una clasificación muy acertada dentro de estos atendiendo sus efectos en la piel es la clasificación mecánica, en particular sobre el estrato corneo que como vimos en el capítulo primero es la principal y formidable barrera a superar.

Así tenemos los métodos de inyección directa, es decir, aquellos que rompen la continuidad de los estratos, el otro método mecánico es los que utilizan la abrasión que consiste en la reducción o eliminación de los estratos, luego los métodos cavitacionales son aquellos que eliminan los estratos, pero generando pequeñas cavidades o microcanales Como se muestra en la **Fig. 3**. Por último, existen tecnologías como el ultrasonido no cavitacional, la dermoportación (magnetoforesis) y la iontoforesis diseñada para mejorar la penetración al aumentar la fuerza motriz en un penetrante (18).

FIGURA 3. Estrategias para la absorción transdérmica.

* Extraído de *Topical and Transdermal Drug Delivery* (18)

5.3.1. Microagujas

Las microagujas han existido desde antiguo, sin embargo, en la actualidad como dispositivos médicos han cobrado relevancia para la administración de fármacos como método no invasivo, y relativamente inocuo por su pequeño calibre (menor a la de un cabello humano), lo que permite la administración del fármaco en la piel evitando no solo la capa muscular sino también el efecto presistémico a nivel del tracto gastrointestinal, se evita el riesgo de contaminación microbiana latente que existe con las agujas hipodérmicas, y se supera el estrato córneo.

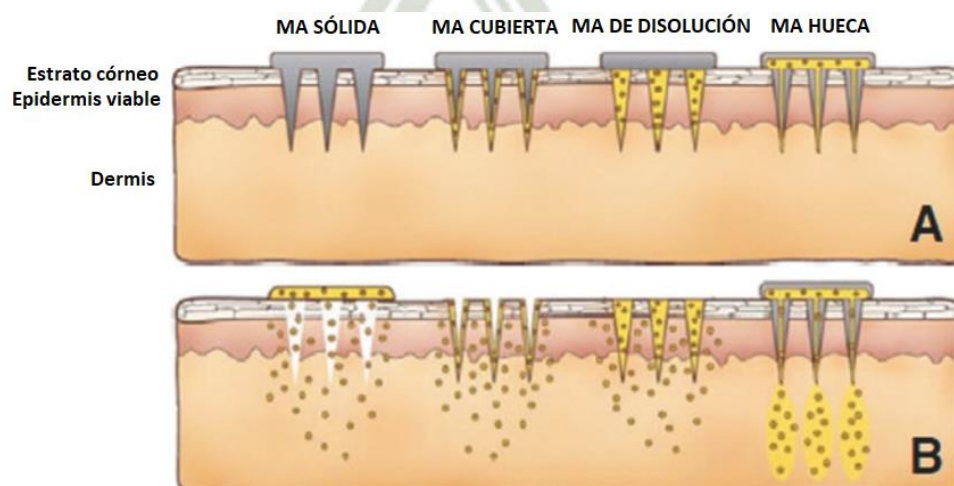
Como lo indica el nombre, son agujas a escala de micrómetros y se pueden definir como cánulas delgadas, cortas, sólidas o huecas. Tras la aplicación, los microagujas pueden penetrar en el SC y la epidermis sin alcanzar la dermis y sus terminaciones nerviosas sensibles al dolor. En consecuencia, proporcionan una interrupción mínimamente invasiva, segura e indolora de la barrera de la piel (34).

En cuanto la utilidad las microagujas son especialmente útiles en pacientes que padecen de diabetes ya que requieren la administración frecuente de insulina, pueden ser utilizadas en inmunización y para la obtención de muestras de sangre, otra ventaja es que permite la administración por el propio paciente. Sin embargo, uno de los escollos principales es su fabricación a gran escala, con las aprobaciones sanitarias correspondientes, precisamente debido a este motivo para abordar la pandemia durante el 2020 y 2021 producto de una revisión, solo se develado dos informes para el uso de parches con microagujas con candidatos para vacunas contra el virus del SARS-CoV-2, agente causal de COVID-19 (35).

5.3.1.1 Tipos de microagujas

Los tipos de microagujas están directamente relacionados con el o los materiales con los que están elaboradas, ya que el material en particular determinara la funcionalidad de la microaguja. Por lo tanto, los materiales son diversos pudiendo ser de acero, silicio, titanio, polímeros entre otros materiales. Se pueden clasificar en cuatro categorías: microagujas sólidas, microagujas recubiertos de fármaco, microagujas de disolución o biodegradables, y microagujas huecas. Como se muestra en la **Fig. 4**,... Las microagujas sólidas se utilizan principalmente para pretratar la piel y están hechos de metal, silicio o polímero. Otros materiales como vidrio o cerámica también se han propuesto recientemente. Están diseñados para perforar la piel y luego la formulación que contiene fármaco se coloca en el área tratada para que el fármaco pueda liberarse a través de los poros para ingresar a la piel. Otro tipo consiste en recubrir las microagujas sólidas con el activo antes de la inserción (34), es lo que se denomina microagujas recubiertas, y son las que liberan su cubierta una vez aplicadas a la piel. El tercer tipo son las microagujas de disolución o biodegradables, algunas las llaman agujas poliméricas que encapsulan el fármaco, pero pueden o no disolverse en la piel tras la aplicación. El último tipo son las microagujas huecas, que como su nombre lo indica tienen canales que conducen el fármaco hacia los estratos epidérmicos (32).

FIGURA 4. Tipos de microagujas, A) momento de la aplicación, y B) momento de la liberación



* Extraído de *Microneedles for Transdermal Drug Delivery* (32).

Las microagujas presentan tamaños que oscilan entre 20 y 500 μm de longitud y entre 100 y 3000 nm de diámetro. Las microagujas recubiertas con fármacos están diseñadas para administrar medicamentos o vacunas en la piel. Se pueden recubrir con una gama de medicamentos, como la lidocaína, la bupivacaína o la tetracaína, para reducir el dolor causado por las microagujas durante su aplicación.

Las microagujas de disolución o biodegradables están hechas de polímeros biodegradables, tales como quitosano, ácido poliláctico (APL), o ácido poliglicólico (APG), y se disuelven en la piel después de la aplicación. También se fabrican microagujas huecas de polímeros biodegradables (36).

En la actualidad de los cuatro tipos de microagujas, tienen mayor interés investigativo las microagujas de disolución, precisamente por la mayor velocidad de disolución de los polímeros con los que están confeccionadas, en efecto, recientemente se han elaborado microagujas de disolución utilizando la tecnología de impresión en 3D, conteniendo valerato de estradiol utilizando ácido poliláctico (APL) con la combinación de impresión 3D FDM, esta técnica permitió un tamaño de aguja de 173 μm con un contenido de 29.79 ± 0.03 mg y la liberación tuvo una latencia de 7 días (36). Otro estudio debido a la poca biodisponibilidad de la anfotericina B debido a su solubilidad, mostró la viabilidad de administrar este fármaco mediante microagujas de disolución elaboradas con polivinilpirrolidona y ácido hialurónico, se evidenció la disolución rápida de estas microagujas y con buena resistencia mecánica proporcionando una disolución del 100% del fármaco, mostrando buena permeabilidad en el tejido corneal (37).

5.3.1.2 Reacciones adversas

Debido a que es un método muy poco invasivo las reacciones adversas son poco frecuentes, la preocupación es por el uso repetido. Sin embargo, en comparación a la ruptura de la piel producida por una aguja hipodérmica, y el hecho de que estadísticamente es muy poco probable que los microporos se creen exactamente en los mismos sitios más de una vez en la vida de un paciente, es predecible que las microagujas tengan un perfil de seguridad más favorable. De hecho, se sabe que la función de barrera de la piel se recupera completamente a las pocas horas de la eliminación de las

microagujas. La irritación local o el eritema (enrojecimiento) de la piel puede ser un problema para algunos pacientes.

La infección es un tema que se ha discutido durante mucho tiempo en relación con el uso de dispositivos de microporación. Sin embargo, la penetración microbiana a través de orificios inducidos por microagujas es mínima. De hecho, nunca ha habido informes de microagujas u otros dispositivos de microporación que causen infecciones cutáneas o sistémicas. Esto puede deberse al componente inmunitario de la piel, o a las defensas no inmunitarias y basadas en enzimas inherentes a la piel. Queda por ver si es necesaria la limpieza de la piel o la esterilización del dispositivo, lo primero muchos autores lo descartan ya que ello sería un factor de incomodidad al paciente, debido a que la asepsia pertenece más al ámbito hospitalario, en cuanto a la esterilización el método es de mucha importancia ya que las microagujas poliméricas podrían afectarse (38).

5.3.2. Ablación laser

Un dispositivo médico que como estrategia física y dentro de esta la cavitación es la ablación con láser es un proceso mediante el cual la energía proveniente de un rayo láser es absorbida por un material receptor y este material reacciona al rayo láser incidente acorde a la naturaleza del material, en el caso de la piel el rayo láser destruye la estructura de la piel en sus diferentes capas acorde a la intensidad de la radiación proveniente del rayo láser, formando pequeñas o microcavidades.

Los dispositivos médicos que utilizan la ablación laser tienen diferentes usos como eliminar células cancerosas, lunares, verrugas y tatuajes, entre otras “anomalías” cutáneas como los lentigos labiales asociados con el síndrome de Peutz-Jeghers, mediante un estudio metaanalítico sobre 13 estudios clínicos se demostró los resultados satisfactorios del tratamiento. No obstante, y a propósito del presente estudio un dispositivo con ablación laser puede ser utilizado para eliminar el estrato córneo y permitir la administración de un fármaco, con la finalidad de ejercer acción farmacológica eminentemente local ya que para un efecto sistémico se requiere la remoción además de la capa cornea otras áreas subyacentes, lo que es muy cuestionable.

Los láseres utilizados para este procedimiento suelen ser láseres de diodo con longitudes de onda en el rango de 532-1064 nm y anchos de pulso entre 1-2 milisegundos. Las variaciones en tanto longitud de onda y el ancho del pulso repercuten para tratar o

extirpar el tejido dañado o las capas de piel a ser eliminadas, es decir existe una densidad de potencia del rayo directamente relacionada con la profundidad de la piel que se desee retirar (39).

Los láseres utilizados son excimer, granate de erbio, itrio, escandio y galio, granate de itrio y aluminio dopado con erbio (16).

5.3.2.1 Fundamento

Debido a las duraciones de pulso ultracortas (femtosegundo) utilizadas en el ámbito experimental, es probable que el mecanismo de deposición de la piel sea la ablación mediada por plasma, en la que el plasma se forma por la ruptura del tejido inducida por el láser. Dentro del volumen de plasma, se produce la vaporización y desintegración del tejido. Para que se produzca la descomposición y la formación de plasma en el tejido, debe alcanzarse un umbral de densidad de electrones libres. La presencia de un umbral de deposición, es el resultado de este requisito de densidad mínima de electrones para la ruptura de la piel inducida por láser; los parámetros de la irradiación láser deben ser tales que la densidad de electrones se acumule a pesar de la pérdida de electrones libres a través de la difusión y la recombinación, y la pérdida de energía a través de las colisiones con los iones (40).

La energía láser pulsada se utiliza para calentar y vaporizar rápidamente el estrato epidérmico en un lugar focalizado, con poco efecto en las capas cutáneas subyacentes. Los microcanales resultantes formados a través del SC conducen a un aumento de la permeabilidad de la piel. Esto se demostró en un primer estudio en el que se utilizó un láser UV (193 nm, 14 - ns de ancho de pulso) para tratar piel humana extirpada, en el que se observaron aumentos significativos de la permeabilidad al agua tritiada y reducciones de la resistencia de la piel. El control del grado de ablación puede lograrse mediante el ajuste de los parámetros del láser, incluyendo la longitud de onda y la energía del pulso, la frecuencia y la anchura (18).

5.3.2.2 Farmacología experimental

Se ha demostrado la eficacia comparable del tratamiento del 5-fluorouracilo administrado mediante laser con la administración intralesional con aguja hipodérmica

para el tratamiento del vitíligo, concluyendo que los pacientes muestran mayor cumplimiento al tratamiento con láser (41).

5.3.3. Iontoforesis

La iontoforesis consiste en la introducción de una sustancia ionizada en el organismo mediante la aplicación de una corriente eléctrica. Es una técnica utilizada para la administración de fármacos a través de la piel, esta utiliza corriente eléctrica continua de bajo voltaje para aumentar la permeabilidad de la piel y permitir la absorción del fármaco, por lo tanto, es un método no invasivo. Algunas enfermedades pasivas de este tipo de farmacoterapia son la acrocianosis, la eritromelalgia y la urticaria colinérgica, acné, o para administrar fármacos, como la hidrocortisona, a personas con enfermedades de la piel. Además de las mencionadas anteriormente también se puede utilizar para administrar fármacos a personas con enfermedades del sistema nervioso, como la esclerosis múltiple.

Estos sistemas controlan la tasa de administración de medicamentos por la corriente eléctrica aplicada. aún más, hay proporcionalidad entre la tasa de liberación del fármaco y la corriente. Por lo tanto, los perfiles sistémicos extendidos o complejos del fármaco se pueden lograr muy fácilmente cambiando el amperaje o los voltios del dispositivo. Al igual que con los profármacos, dado que no hay un cambio directo en la barrera de la piel, la irritación de la piel suele ser baja para los dispositivos iontoforéticos. Sus principales desventajas tienen que ver con el hecho de que sus candidatos ideales son medicamentos para los que la estabilidad se convierte en un problema. Estos fármacos cargados se mueven convectivamente a través de las capas de la piel mediante la inducción de un mecanismo similar a la electroforesis con pulsos de corriente continua o incluso de voltaje (42).

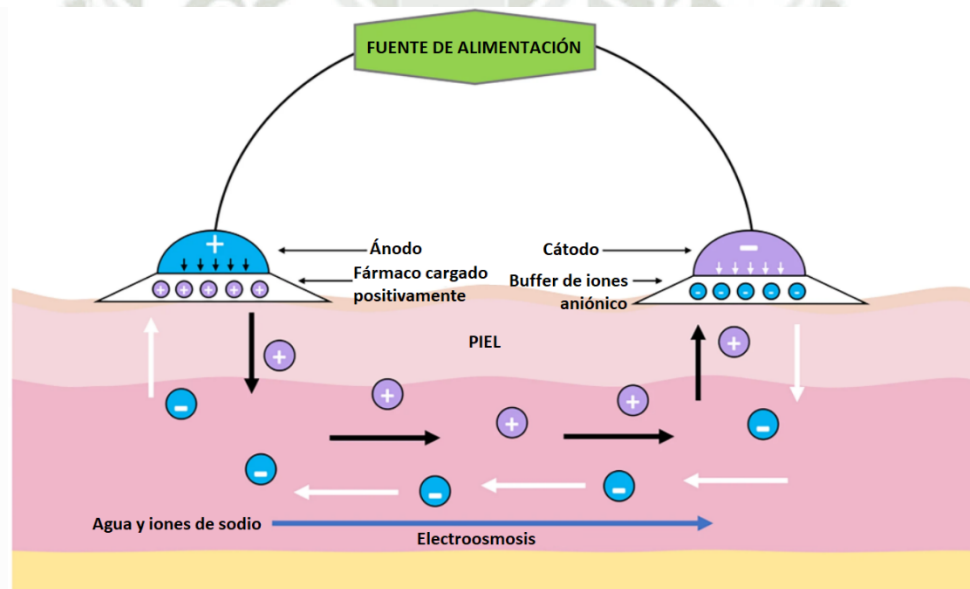
5.3.3.1 Mecanismo de acción

El principio de funcionamiento se basa en que las células del organismo son permeables a los iones, pero no a la forma no ionizada de la sustancia. Esto permite que la sustancia ionizada pase a través de la piel y llegue a la zona afectada, mientras que la sustancia no ionizada se queda en la piel. Las especies cargadas positivamente, generalmente sales de bases orgánicas débiles, son conducidas a la piel en el electrodo

positivo, o ánodo, mientras que los fármacos cargados negativamente, como las sales de ácidos orgánicos, se liberan desde el cátodo cargado negativamente.

La permeabilidad de una especie ionizada bajo un campo eléctrico aplicado se debe al gradiente de potencial electroquímico aplicado a través de la piel, al aumento de la permeabilidad de la piel bajo el campo eléctrico aplicado y a un efecto de transporte de agua inducido por corriente, relacionado con efectos electro- osmóticos, convectivos o iontohidrocinesis (12) Como se muestra en la **Fig. 5**.

FIGURA 5. Esquema del mecanismo iontoforético para un fármaco cargado positivamente, se observa la migración desde su solución hacia el cátodo.



*Extraído de *Enhancement strategies for transdermal drug delivery systems* (43).

En cuanto a la vía que utiliza la iontoforesis, está bien establecido que es la vía folicular y la vía intercelular (entre las células epidérmicas y las células foliculares), esto es las glándulas sudoríparas, sebáceas y folículos pilosos, ya que en estas zonas la resistencia al flujo continuo de la corriente aplicada o impedancia es menor.

La iontoforesis genera la sensación de hormigueo y picazón, además de estos efectos incómodos pero inofensivos, la irritación de la piel es el efecto adverso local más común de la iontoforesis cutánea. Ocurre tanto en el ánodo como en el cátodo. El eritema es el efecto adverso más frecuentemente descrito, con una frecuencia variable según los

protocolos de iontoforesis. La irritación cutánea se resuelve rápida y espontáneamente, no produce daños permanentes en la piel y no perturba la función de barrera de la piel. Aunque raras, se han observado quemaduras, principalmente debido al error del operador y a la elección incorrecta de los electrodos/composición de la formulación (38).

5.3.3.2 Farmacología experimental

Se ha evaluado la administración de metotrexato un fármaco muy utilizado para tratar la psoriasis, se comparó la administración mediante iontoforesis de metotrexato en piel sana y piel psoriásica, la iontoforesis mostro mayor distribución en la piel psoriásica (44). Un estudio muy importante fue el realizado para la administración de latanoprost como antiglaucomatoso, se elaboraron nanopartículas de ácido poliglicólico cargadas de latanoprost, este mejoro una buena absorción y liberación sostenida durante varios días, lo que supone una ventaja frente a la administración de la solución oftálmica, que además tiene un rápido aclaramiento. Las condiciones iontoforeticas para este estudio fue de 4mA, 30 min, y el tamaño de partícula optimo fue de 300 nm (45).

El baclofeno, que es fármaco agonista de GABA-b utilizado en enfermedades neurodegenerativas, y que tiene la desventaja de un tiempo de vida media bajo, fue evaluado mediante una administración *in vitro* en oreja de porcino combinando microagujas y iontoforesis, además en forma individual, y se observó que la iontoforesis junto con las microagujas mostró buenos perfiles de distribución (46).

Otro estudio demostró la utilidad de la iontoforesis utilizando corriente eléctrica débil (0,3–0,5 mA/cm²) para la administración de fármacos de tipo ácidos nucleicos, si bien es cierto este estudio fue preclínico en órganos aislados la tecnología utilizada fue muy eficiente en la entrega del ácido nucleico a nivel celular (47).

5.3.3.3 Recomendaciones de uso descritas

Varias recomendaciones simples pueden disminuir el riesgo de lesiones en la piel, como evitar la presión sobre los electrodos (no pegar, unir o comprimir ninguno de los electrodos) y asegurarse de que el electrodo esté mojado de manera uniforme. De hecho, la mayoría de los electrodos disponibles en el mercado están hechos de pequeñas esponjas en contacto con la piel. Después de humedecer la esponja con la solución del medicamento, conduce la corriente. Por lo tanto, la heterogeneidad en la amortiguación

de la esponja aumenta localmente la densidad de corriente y puede provocar lesiones en la piel. De la misma manera, el sello adhesivo debe adherirse uniformemente a la piel para evitar fugas. Además, también se recomienda limpiar la piel con alcohol y evitar defectos cutáneos y el contacto entre componentes metálicos y la piel. Finalmente, intensidad de corriente debe ser $<0.5 \text{ mA por cm}^2$ (38).

5.3.4. Sonoforesis

La sonoforesis o fonoforesis se usa sobre todo para la administración de fármacos en la piel y el mecanismo de transporte es mediante ultrasonidos. El medicamento es incorporado mediante el dispositivo o también puede aplicarse tópicamente previamente a la sonoforesis. La aplicación puede generar calor y ardor en la zona por lo que esta contraindicada en pacientes con dermatopatías e hipersensibilidad al calor.

La fuente de energía es el ultrasonido de baja frecuencia de 20 a 100 kHz. Se ha informado de que los ultrasonidos de baja frecuencia a 20 kHz son hasta 1.000 veces más eficaces para mejorar la administración de fármacos que las frecuencias más altas (1 a 3 MHz) (18).

5.3.4.1 Mecanismo de acción

La sonoforesis (fonoforesis, ultrasonido) hace uso de ondas ultrasónicas de baja frecuencia (20 khz) para interrumpir las bicapas lipídicas e inducir microvibraciones en los tejidos. Estas vibraciones generan calor que a su vez aumenta la energía cinética de las moléculas del fármaco e impulsan el transporte convectivo de las entidades hacia los poros dentro de las capas de la piel. en comparación con otros sistemas, la sonoforesis ha existido durante mucho tiempo. por ejemplo, en imágenes de ultrasonido de fetos en el útero de la madre. sin embargo, sus aplicaciones para la administración transdérmica de macromoléculas han comenzado a explorarse hace solo una década (42).

El mecanismo implica la cavitación debido a la rápida expansión y contracción de las burbujas de gas dentro de las bicapas lipídicas del SC. Esto da lugar a la formación de canales acuosos a través de los cuales pueden permeabilizarse compuestos de diversos tamaños, cargas y lipofilias. Estos canales se forman en áreas discretas, denominadas regiones de transporte localizado (LTRs). Recientemente se han

realizado investigaciones más complejas sobre los mecanismos de la sonoforesis transdérmica, incluyendo la modelización matemática del crecimiento de las burbujas de cavitación y la creación de canales, en lugar de ser transitorios, estos canales parecen permanecer abiertos durante largos períodos de tiempo. En un estudio reciente en el que se aplicaron ultrasonidos de 55 kHz a la piel del antebrazo de adultos sanos con un dispositivo comercial (SonoPrep® Ultrasonic skin permeation system, Sontra Medical Corp., Franklin, MA), se observó un aumento de la permeabilidad (mediante la medición de la impedancia de la piel) hasta 48 horas después del tratamiento, especialmente con la oclusión (18).

5.3.4.2 Farmacología experimental

Existen numerosos informes sobre la mejora de la administración de fármacos, macromoléculas, oligonucleótidos, ADN y vacunas mediante sonoforesis, que se resumen en algunas excelentes revisiones recientes. Descubrieron que la sonoforesis podía administrar con éxito heparina de bajo peso molecular (HBPM, 3000 Da) a una profundidad de 150 μm por debajo de la superficie del SC de la piel de rata sin pelo, con un flujo similar al observado con la ionoforesis (18).

Otro estudio más reciente, utilizó la sonoforesis en combinación con esponja Haliclona-Espículas, utilizando como fármaco modelo heparina de bajo peso molecular, observándose un flujo de absorción sinérgico de alta eficiencia, los autores suponen que este sinergismo se debe a los nanoporos creados por la esponja, probablemente este estudio realizado en orejas de conejo, sean el comienzo para su utilización en trastornos tromboembólicos (48).

Otro trabajo reciente sobre la administración de insulina en ratas demostró que la glucosa en sangre podía reducirse en mayor medida con la sonoforesis que con una inyección subcutánea de 0,25 U/kg, una dosis de insulina estándar en personas con diabetes. La administración de vacunas es otra aplicación para la que se han investigado los ultrasonidos. En dos informes sobre la administración asistida por sonoforesis del toxoide tetánico, se logró la activación de las células de Langerhans y fuertes títulos de anticuerpos sin necesidad de otros adyuvantes potentes. La sonoforesis en sí misma se consideró un adyuvante físico eficaz, que disminuye la necesidad de irritantes, toxinas o abrasión para este fin y, por lo tanto, podría desarrollarse como otra alternativa para la inmunización sin agujas y sin dolor (18).

Existen dispositivos disponibles para la administración de insulina como el U-STRIP™ Trans-Insulin™ patch que es un sistema patentado de parche que no utiliza microagujas, más bien ultrasonido para la administración de insulina (48).

5.3.5. Electroporación

La electroporación es una técnica comúnmente utilizada para administrar fármacos a través de la piel. La piel es una barrera natural que protege al cuerpo de la invasión de patógenos y la pérdida de líquidos. Sin embargo, como muy bien revisamos esta barrera también impide que muchos fármacos lleguen a sus sitios de acción en el cuerpo. Encontraron que la aplicación de un campo eléctrico a una solución de célula, efectivamente causaba la introducción de moléculas en la célula. La electroporación en teoría permitiría que los fármacos atraviesen la piel y lleguen a sus sitios de acción, lo que permite una administración más eficaz de los fármacos.

Como su nombre lo indica es generar poros mediante estímulos eléctricos ello se logra mediante la aplicación de pulsos de alto voltaje de varios cientos de voltios durante duraciones de 10 μ s-10 ms para alterar el estrato córneo y producir poros hidrofílicos transitorios o permanentes. La administración de fármacos se realiza principalmente por difusión pasiva a través de estos poros. Una amplia gama de moléculas puede ser entregada por electroporación, incluyendo pequeñas moléculas, proteínas y oligonucleótidos. Sin embargo, la seguridad clínica es un problema, ya que los pulsos de alto voltaje pueden cambiar rápidamente la resistencia del estrato córneo. Esto puede dar lugar a una estimulación eléctrica que ya no se limita al estrato córneo. La estimulación de los nervios inferiores y de las neuronas motoras de la dermis provoca dolor y contracciones musculares. Estas preocupaciones han limitado el interés por el desarrollo de la electroporación como técnica de mejora transdérmica (49).

5.3.5.1 Mecanismo de acción

Al aplicar un campo eléctrico superior a la barrera de potencial transmembrana de la membrana celular, la estructura fosfolípida de la membrana puede interrumpirse (42).

La electroporación hace uso de pulsos cortos de alto voltaje (≥ 50 v) para interrumpir la estructura de la bicapa lipídica dentro del tejido subcutáneo e impulsar la

difusión del fármaco en poros nanométricos transitorios profundos en las capas de la piel. El mecanismo de acción no se entiende exactamente, pero se ha planteado la hipótesis de que la diferencia de carga potencial entre el dispositivo y la piel conduce a una reducción de la resistividad de la piel al inducir cambios conformacionales y/o reorientaciones de los lípidos, otra teoría sugiere que la reducción de la resistencia de la piel, y por lo tanto un aumento en la permeabilidad de los fármacos, es causada por la alteración del contenido de iones de la piel al aplicar una carga eléctrica. Esto puede crear aberturas hidrofílicas temporales que permiten el transporte de moléculas a través de la membrana. El tamaño del poro creado, así como su densidad, dependen de la amplitud, el tiempo y la frecuencia del campo eléctrico aplicado, el diseño del electrodo, el medio extracelular y la presencia de diferentes moléculas en el área circundante (50). En comparación con la iontoforesis, la electroporación se asocia con voltajes mucho más altos unas 10 veces más (42).

5.3.5.2 Reacciones adversas

La seguridad del método a nivel clínico es el principal problema de esta estrategia, ya que los pulsos de alto voltaje pueden cambiar rápidamente la resistencia del estrato córneo. Esto puede dar lugar a una estimulación eléctrica que ya no se limita al estrato córneo. La estimulación de los nervios inferiores y de las neuronas motoras en la dermis provoca dolor y contracciones musculares. Estas preocupaciones han limitado el interés en un mayor desarrollo de la electroporación como técnica de mejora transdérmica (49).

CONCLUSIONES

Primera

La arquitectura de la piel es muy compleja y diversa, la piel es muy variable en distintas zonas anatómicas, y de todos sus estratos el estrato corneo representa hasta la actualidad la principal barrera, su organización y bioquímica representan un gran obstáculo para la administración en o a través de la piel y es la que determina finalmente que solo las sustancias muy lipofílicas y de menor tamaño las que puedan permear.

Segunda

Al ser el estrato corneo la principal barrera dérmica, se ha estudiado las vías para atravesar la epidermis siendo hasta la actualidad las más utilizadas por un agente permeante, la vía paracelular y la vía apendicular. Podemos concluir que los principales factores relevantes para la absorción transdérmica, mediante dispositivos médicos son los relacionados al principio activo y a la zona de absorción, de ello se desprende que existan estrategias o técnicas para modificar al activo permeante en su naturaleza como el diseño de profármacos o modular su molécula mediante la formación de vesículas o nanopartículas. Entre tanto los dispositivos médicos tienen la particularidad de alterar la zona de absorción enfocándose en los primeros estratos dérmicos.

Tercera

Al igual que el resto de vías para la vía transdérmica, las fuentes revisadas consideran de un modo u otro todos los aspectos que deben poseer los principios activos candidatos para ser administrados mediante esta vía, sin embargo, podemos concluir que, considerando la arquitectura de la piel revisada en el primer capítulo, los principios activos candidatos ideales son: alta potencia farmacológica, pequeño tamaño molecular (<500 Da), no presentar carga y tener una lipofilia de log P de 1-3. Precisamente estas limitaciones que impone la arquitectura dérmica hacen que se desarrollen nuevas técnicas y tecnologías como los abordados en el presente estudio.

Cuarta

De los dispositivos médicos transdérmicos revisados ,existe amplia literatura y desarrollo respecto a las Microagujas, no obstante, es un campo aun en desarrollo y aún existen muchos desafíos relacionados sobre todo a los fármacos posibles de ser administrados mediante esta técnica y su fabricación a escala masiva. También podemos concluir que revisada nuestra legislación existe camino por recorrer para incorporar a estas tecnologías como formas farmacéuticas, ya que la tecnología y estrategia utilizada determina la farmacocinética de la molécula y consecuentemente su eficacia.

Finalmente y de suma importancia podemos concluir que a diferencia de la farmacología general, en donde se describe en la literatura dentro de la Farmacocinética el proceso de absorción como el primer proceso ADME, y en este se describe tanto los procesos pasivos y activos, en cambio con relación a los dispositivos médicos para la absorción transdérmica los procesos de absorción están implicados la anatomía de la piel y el dispositivo en particular, es decir, que los procesos de absorción están intrínsecamente ligados al dispositivo y la estrategia que utiliza este, por lo tanto no se podrían describir procesos de absorción generales para todos los dispositivos y por esa misma razón es necesario y se insiste que estos dispositivos deberían constituir formas farmacéuticas y ser desarrollados en el ámbito académico en las disciplinas correspondientes.

SUGERENCIAS

Primera

Se sugiere realizar una investigación documental sobre las técnicas farmacotécnicas o de formulación para promover la absorción de principios activos por vía transdérmica.

Segunda

Se sugiere realizar una investigación documental relacionado a los ingredientes farmacéuticamente activos de fuentes vegetales como extractos secos o estandarizados y su absorción transdérmica.

Tercera

Se sugiere realizar investigaciones experimentales destinados a empaquetar aceites esenciales provenientes de plantas medicinales locales o nacionales en vesículas para la absorción transdérmica.

REFERENCIA

1. Doménech Berrozpe J, Martínez Lanao J, Plá Delfina JM, editors. Biofarmacia y Farmacocinética Volumen II: Biofarmacia. Primera ed. Madrid: Editorial Síntesis S.A.; 1998. p.6-15
2. Sugibayashi K, editor. Skin Permeation and Disposition of Therapeutic and Cosmeceutical Compounds. 1st ed. Tokyo: Springer Japan; 2017. p.10-22
3. Sarkar R, Das A, Sethi S, editors. Concise Dermatology. 1st ed. Florida: Taylor & Francis Group, LLC; 2021. p.12-5.
4. Banga AK. Transdermal and Intradermal Delivery of Therapeutic Agents Application of Physical Technologies. 1st ed. Florida: Taylor and Francis Group, LL.; 2011. p.6-8
5. Escobar-Chavez JJ, editor. Current Technologies to increase the Transdermal Delivery Drugs. 1st ed. Mexico: Bentham Books. p.2-4.
6. Lodén M, Maibach HI, editors. Dry Skin an Moisturizers Chemistry and Function. 2nd ed. Florida: Taylor & Francis Group. LLC; 2006. p.13-5.
7. Schaefer H, Zesch A, Stütigen G, Schalla W. Skin Permeability. 1st ed. Berlin: Springer-Verlag; 1982. p.548-50
8. Ghosh TK, editor. Dermal Drug Delivery From Innovation to Production. 1st ed. Florida: Taylor & Francis Group, LL.C; 2020.p.4-6
9. Trottet L, Maibach H. Dermal Drug Selection and Development. 1st ed. California: Springer International Publishing; 2017.p.29
10. Moss GP, Gullick DR, Wilkinson SC. Predictive Methods in Percutaneous Absorption. 1st ed.: Springer Verlang Berlin Heidelberg; 2015.p.7-11
11. Ascenso A, Simoes S, Ribeiro H, editors. Carrier-Mediated Dermal Delivery Applications in the Prevention and Treatment of Skin Disorders. Firts ed. Singapore: Pan Stanford Publishing Pte. Ltd.; 2017.p.6-10.

12. Donnelly R, Thakur RS, editors. Novel Delivery Systems for Transdermal and Intradermal Drug Delivery. 1st ed. United Kingdom: John & Wiley Sons, Ltd.; 2015.p.2-21
13. Pappas A, editor. Lipids and Skin Health. 1st ed. New York: Springer Science; 2015.p10
14. Allen LV. Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Eleventh ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2018.p.270
15. Agner T, editor. Skin Barrier Function. 1st ed. Copenhagen: Karger; 2016.p.103-8
16. Brown MB, Williams AC. The Art and Science of Dermal Formulation Development. 1st ed. Florida: Taylor & Francis Group, LLC.; 2019.p.23-8
17. Opara E, editor. Controlled Drug Delivery Systems. 1st ed. Florida: Taylor & Francis Group, LLC; 2020.p.246-57
18. Benson H, Watkinsom AC, editors. Transdermal and Topical Drug Delivery Principles and Practice. 1st ed. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc. ; 2012.p.14-55
19. Shah VP, Maibach HI, Jenner J, editors. Topical Drug Bioavailability, Bioequivalence, and Penetration. 2nd ed. New York: Springer Science; 2014.p.319-23
20. Hilal-Dandan R, Brunton LL. Gogman & Gilman Manual de Farmacología y Terapéutica. Segunda ed. México: McGraw-Hill Interamericana Editores S.A.; 2015.p.5-6
21. Flórez J. Farmacología Humana. Sexta ed. Barcelona: Elsevier España S.L.; 2014.p.4-5
22. Law RM, Ngo M, Maibach HI. Twenty Clinically Pertinent Factors/Observations for Percutaneous Absorption in Humans. American Journal of Clinical Dermatology. 2019 November.

[Twenty Clinically Pertinent Factors/Observations for Percutaneous Absorption in Humans - PubMed \(nih.gov\)](#)

23. Bormann JL, Maibach H. Effects of anatomical location on in vivo percutaneous penetration in man. *Cutaneous and Ocular Toxicology*. 2020 June.p.182-5
24. Yuan J, al. e. Ionic liquids as effective additives to enhance the solubility and permeation for puerarin and ferulic acid. *The Royal Society of Chemistry*. 2022 January;(6).45-56
25. Perrie Y, Rades T. *Pharmaceutics: Drug Delivery and Targeting*. 1st ed. London: Pharmaceutical Press; 2010.p.166
26. Dai Y, Wu X, al. e. GSH/enzyme-responsive 2-sulfonyl-1-methylimidazole prodrug for enhanced transdermal drug delivery and therapeutic efficacy against hyperthyroidis. *International Journal of Pharmaceutics*. 2022 February;(5).112-9
[GSH/enzyme-responsive 2-sulfonyl-1-methylimidazole prodrug for enhanced transdermal drug delivery and therapeutic efficacy against hyperthyroidis - ScienceDirect](#)
27. Tuntiyasawasdikul S, Sripanidkulchai B. Curcuma comosa loaded transfersomal gel for transdermal application: Formulation, in vitro and in vivo evaluation. *Drug development and industrial pharmacy*. 2022 April.67-9
[Curcuma comosa loaded transfersomal gel for transdermal application : formulation, in vitro and in vivo evaluation - PubMed \(nih.gov\)](#)
28. Niu J, al. e. Hyaluronan-modified transfersomes based hydrogel for enhanced transdermal delivery of indomethacin. *Drug delivery*. 2022 April; 29(1).45-55
[Hyaluronan-modified transfersomes based hydrogel for enhanced transdermal delivery of indomethacin - PubMed \(nih.gov\)](#)
29. He E, al. e. Transdermal Delivery of Indirubin-Loaded Microemulsion Gel: Preparation, Characterization and Anti-Psoriatic Activity. *International journal of molecular sciences*. 2022 March;(7).21-8
[Transdermal Delivery of Indirubin-Loaded Microemulsion Gel: Preparation, Characterization and Anti-Psoriatic Activity - PubMed \(nih.gov\)](#)

30. Jorgensen L, Nielsen H, editors. Delivery Technologies for Biopharmaceuticals Peptides, Proteins, Nucleid Acids and Vaccines. 1st ed. United Kingdom: John Wiley & Sons. Ltd.; 2009.p.56
31. Bronaugh RL, Maibach HI, editors. Percutaneous Absorption Drugs-Cosmetics-Mechanisms-Methodology. 4th ed. Florida: Taylor & Francis Group, LLC.; 2005.p.273-4
32. Singh Kochhar J, Kwang YC, Tan J, Kang L. Microneedles for Transdermal Drug Delivery. 1st ed. Cham: Springer Nature Switzerland; 2019.p.3-6
33. Shahid Latif M, al. e. Formulation and Evaluation of Hydrophilic Polymer Based Methotrexate Patches: In Vitro and In Vivo Characterization. Molecular Diversity Preservation International. 2022 March; 14(7).26-9
- [Formulation and Evaluation of Hydrophilic Polymer Based Methotrexate Patches: In Vitro and In Vivo Characterization - PubMed \(nih.gov\)](#)
34. Bachhav YG, editor. Innovative Dosage Forms Design and Development at Early Stage. 1st ed. Mumbai: Wiley-VCH Verlag; 2020.p.247-8
35. Kumar A, Kumar A. Mucosal and transdermal vaccine delivery strategies against COVID-19. Drug Delivery and Translational Research - Springer. 2021 May.p.221-31
36. Khosraviboroujeni A, al. e. Preparation and characterization of 3D printed PLA microneedle arrays for prolonged transdermal drug delivery of estradiol valerate. Drug Delivery and Translational Research. 2021 May.24-9
- [Preparation and characterization of 3D printed PLA microneedle arrays for prolonged transdermal drug delivery of estradiol valerate | SpringerLink](#)
37. Albar AA, al. e. Rapidly dissolving microneedle patch of amphotericin B for intracorneal fungal infections. Drug Delivery and Translational Research - Springer. 2021 July.31-9
- [Rapidly dissolving microneedle patch of amphotericin B for intracorneal fungal infections | SpringerLink](#)

38. Dragicevic N, Maibach HI, editors. Percutaneous Penetration Enhancers Drug Penetration Into/Through the Skin Methodology and General Considerations. First ed. Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2017.p.137-45
39. De Lima Y, Viana Faría Lea. Laser therapy and light sources for labial lentigines in patients with Peutz-Jeghers syndrome. Dermatologic therapy. 2022 April.p.3
40. Garvie-Cook H. Novel (Trans)dermal Drug Delivery Strategies Micro- and Nano-scale Assessments. First ed. United Kingdom: Springer International Publishing Switzerland; 2016.p.17-8
41. Elgarhy LH, Tatawy R, et.al.. Treatment of stable nonsegmental vitiligo using transdermal delivery of 5-fluorouracil by fractional CO₂ laser versus intralesional injection of 5-fluorouracil, both followed by narrow-band type ultraviolet B (UVB): A comparative study. Journal of cosmetic dermatology. 2021 December; 1(10).32-9
[Treatment of stable nonsegmental vitiligo using transdermal delivery of 5-fluorouracil by fractional CO₂ laser versus intralesional injection of 5-fluorouracil, both followed by narrow-band type ultraviolet B \(UVB\): A comparative study - PubMed \(nih.gov\)](#)
42. Wang B, Hu L, Siahann TJ, editors. Drug Delivery Principles and Applications. 2nd ed. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc; 2016.p.214-5
43. Ramadon D, McCrudden M, et.al.. Enhancement strategies for transdermal drug delivery systems: current trends and applications. Drug Delivery and Translational Research. 2021 January; 12.
[Enhancement strategies for transdermal drug delivery systems: current trends and applications | SpringerLink](#)
44. Vora D, Garimella H, et.al.. Microneedle and iontophoresis mediated delivery of methotrexate into and across healthy and psoriatic skin. International journal of pharmaceutics. 2021 December; 618.
[Microneedle Mediated Iontophoretic Delivery of Tofacitinib Citrate | SpringerLink](#)
45. Kim SN, Hee Min C, et.al.. Iontophoretic ocular delivery of latanoprost-loaded nanoparticles via skin-attached electrodes. Acta biomaterialia. 2022 March; 343.

[Iontophoretic ocular delivery of latanoprost-loaded nanoparticles via skin-attached electrodes - ScienceDirect](#)

46. Junaid M, Banga A. Transdermal Delivery of Baclofen Using Iontophoresis and Microneedles. AAPS PharmSciTech. 2022 March; 23(3).58-65

47. Hasan M, Fukuta T, et.al.. Iontophoresis-mediated direct delivery of nucleic acid therapeutics, without use of carriers, to internal organs via non-blood circulatory pathways. Journal of Controlled Releas. 2022 January; 343.

[Iontophoresis-mediated direct delivery of nucleic acid therapeutics, without use of carriers, to internal organs via non-blood circulatory pathways - PubMed \(nih.gov\)](#)

48. Zhai H, Zhang C, et.al.. Transdermal delivery of heparin using low-frequency sonophoresis in combination with sponge spicules for venous thrombosis treatment. Biomaterials science. 2021 Jun;(7).67-74

[Transdermal delivery of heparin using low-frequency sonophoresis in combination with sponge spicules for venous thrombosis treatment - Biomaterials Science \(RSC Publishing\)](#)

49. Berner B, Gordi T, Benson HA, Roberts MS, editors. Drug Delivery Approaches Perspectives from Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. 1st ed. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.; 2021.p.79-86

50. Shegokar R, editor. Delivery of Drugs Expectations and Realities of Multifunctional Drug Delivery Systems Volume 2. 1st ed. Cambridge: Elsevier Inc.; 2020.p.166

51. Decreto Supremo N° 016-2011-SA. Ley N° 29459- Ley de los Productos Farmacéuticos , Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios .Peru: El Peruano;2009 p.80-81