

## ADMINISTRACIÓN TRANSDÉRMICA DE FÁRMACOS: UNA ALTERNATIVA TERAPÉUTICA

**NF Villarino, MF Landoni**

Cátedra de Farmacología. Facultad de Ciencias Veterinarias.  
Universidad Nacional de La Plata. CONICET.

**RESUMEN:** *La vía de administración epicutánea provee una alternativa de administración muy importante para aquellas drogas potencialmente tóxicas cuando son administradas por otras vías, para terapias prolongadas y terapias de reemplazo. Existen tres formas de administrar fármacos a través de la piel; (i) sistemas de administración transdermal (parches), (ii) drogas aplicadas como spot-on y pour-on y (iii) la aplicación epicutánea de fármacos a través de cremas y geles. La penetración de drogas a través de la piel depende de varios factores (relativos al animal, a las drogas y a las formulaciones) que pueden modificar la eficacia de un tratamiento. La presente revisión analiza cada uno de estos factores, así como las metodologías cuantitativas disponibles para su análisis.*

**PALABRAS CLAVE:** administración transdermal, epicutánea, modelos, penetración.

## TRANSDERMAL DRUG ADMINISTRATION: A THERAPEUTICAL ALTERNATIVE

**ABSTRACT:** *Epicutaneous administration represents an important alternative of administration for drugs that are toxic when administrated by other routes, long term therapies and replace therapies. There are three ways for drug administration through the skin (i) transdermal administration systems (patches), (ii) drugs applied by spot-on and pour-on and (iii) epicutaneous application of drugs formulated as creams or gels. Drug penetration through the skin depends on many factors, dependent on animal, drugs and formulation, which can modify the efficacy of a treatment. This review analyzes each of those factors, as well as, the available methodologies for their analysis*

**KEY WORDS:** Transdermal administration, epicutaneous, models, penetration.

Fecha de recepción: 24/10/05

Fecha de aprobación: 20/02/06

---

**Dirección para correspondencia:** N.F. Villarino. Cátedra de Farmacología. Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad Nacional de La Plata. Calle 60 y 118 cc 296 . B1900AVW. La Plata, Buenos Aires, Argentina.

**Email:** [nicovillarino@yahoo.com.ar](mailto:nicovillarino@yahoo.com.ar)

---

## INTRODUCCIÓN

### 1. ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE LA PIEL

La piel es el órgano de mayor tamaño del organismo, asimismo, uno de los más complejos. La piel está constituida por la epidermis, dermis y subcutis. Cada una de estas estructuras es física y funcionalmente diferente, con apéndices (pelos, glándulas sebáceas y sudoríparas) en diferentes proporciones, las cuales varían de acuerdo a la especie animal y la localización anatómica.

La función primaria de la piel es la protección frente a agentes ambientales, tanto físicos (radiación UV, calor, frío), como químicos y microbiológicos. La piel también participa en la termorregulación, actúa como órgano sensorio y tiene funciones endócrinas (síntesis de vitamina D y conversión de feromonas) (1). La piel posee una compleja estructura, y está compuesta por una amplia gama de tipos celulares incluyendo, células sanguíneas y del sistema inmune.

#### 2.1 EPIDERMIS

Las células de la epidermis pueden dividirse en corneocitos y no corneocitos. Este último grupo incluye melanocitos (2), células de Langerhans y células de Merkel. Las células de Langerhans controlan la proliferación de los corneocitos y son importantes células presentadoras de antígenos (3), mientras que las células de Merkel se ubican en la región basal y funcionan como nociceptores. En este punto cabe aclarar que el término nociceptor incluye receptores que responden estímulos de origen variado (dolor, temperatura, presión) (4).

Los corneocitos están dispuestos en capas y conectados por medio de desmosomas y hemidesmosomas (5). Las células cornificadas del estrato córneo se renuevan de forma cíclica, siendo la duración de estos ciclos menor de tres semanas (6).

#### **Estrato córneo**

El estrato córneo está constituido por células muertas que poseen en su interior una proteína insoluble, amorfa y rica en sulfuro llamada queratina (7). Estas células están rodeadas de una capa lipídica continua constituida por ceramidas, ácidos grasos y colesterol (7), a la que se denomina bicapa lipídica intercelular (7). Esta estructura funciona como una barrera altamente lipofílica, la cual evita la pérdida excesiva de agua y previene la penetración de moléculas (8).

Elias y Feingold (9) desarrollaron un modelo que describe la organización del estrato córneo al que denominaron "ladrillos y cemento". De acuerdo a este modelo, los corneocitos queratinizados conforman una barrera de alta tortuosidad (espacial) que dificulta el pasaje de

moléculas, independientemente de su tipo. Asimismo, los lípidos hidrofóbicos organizados intercelularmente como láminas finas firmemente agrupadas incrementan la impermeabilidad del estrato córneo, en este caso específicamente para sustancias hidrofílicas

El estrato córneo, representa el blanco primario de todos los métodos utilizados para mejorar la penetración transepitelial de fármacos. Sin embargo, como se discutirá posteriormente, el mejoramiento de la penetración es un objetivo difícil de alcanzar, debido a la alta velocidad de restitución que posee el estrato córneo.

Las estrategias más comúnmente aplicadas para modificar el estrato córneo se basan en: (a) remoción de lípidos aplicando solventes orgánicos (lo que conduce a un gran pérdida de agua) y (b) remoción de corneocitos y lípidos (*tape stripping*). Ambas estrategias inducen cambios en las conductancias de iones y síntesis de citocinas lo que inicia una respuesta metabólica de las células nucleadas de la epidermis, conduciendo a una restitución de la barrera lipídica y restauración la impermeabilidad. Existen técnicas no invasivas que permiten monitorizar el tiempo de la respuesta de reparación de esta barrera, como el método de pérdida de agua transepidermal (TEWL) (10).

#### 2.2 DERMIS

La dermis está conformada, principalmente, por mucopolisacáridos. Las principales células encontradas en esta región son fibroblastos, los cuales producen tejido conectivo. Esta región se caracteriza por estar altamente innervada y poseer una gran cantidad de vasos sanguíneos y linfáticos (10).

#### 2.3 APÉNDICES

Los apéndices representan estructuras muy importantes en los animales domésticos cumpliendo fundamentalmente funciones de protección. El estrato córneo se invagina dentro de las estructuras de la piel constituyendo el folículo piloso.

Desde el punto de vista de la penetración de drogas el número y tipo de apéndices cutáneos es muy relevante. A nivel de los apéndices, el espesor del estrato córneo disminuye e, inclusive, puede desaparecer. Consecuentemente los apéndices cutáneos se transforman en vías de penetración muy importantes. El número de apéndices varía de acuerdo a la especie y a la región anatómica (11).

Entre las especies domésticas, los ovinos presentan la mayor densidad de folículos pilosos (10.000 folículos/cm<sup>2</sup>). Este es un número extraordinariamente alto si lo comparamos con los humanos que poseen solamente 40-70 folículos/cm<sup>2</sup> (10).

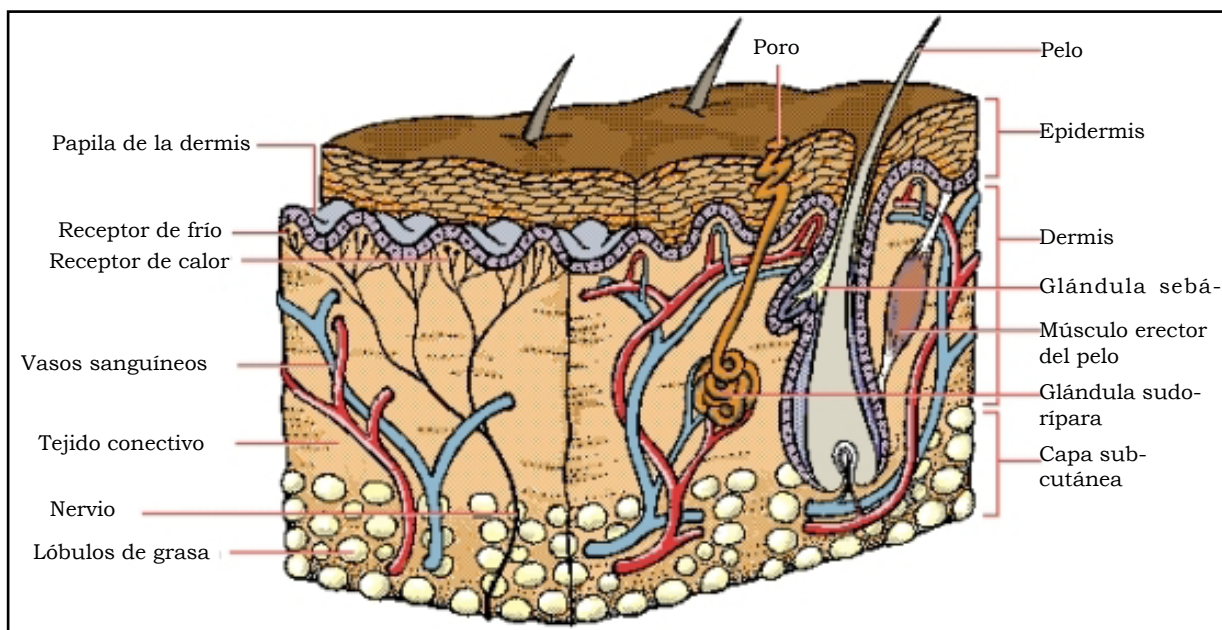


Fig. 1. Estructura de la piel  
Fig.1 Skin structure

### 3. PENETRACIÓN DE DROGAS

La liberación del principio activo desde la formulación aplicada en la superficie de la piel y su transporte hacia la circulación sistémica o su concentración local es un proceso que incluye diversos pasos: (a) disolución del principio activo en y liberación desde la formulación, (b) partición desde la formulación hacia la capa más externa de la piel, o sea el estrato córneo (EC), (c) difusión dentro del estrato córneo, (d) partición desde el estrato córneo hacia la dermis y (e) difusión hacia los capilares sanguíneos y/o penetración a los tejidos subyacentes (12).

Posteriormente a la administración epicutánea de las formulaciones/sistemas de liberación las drogas pueden penetrar la piel por diferentes vías, concentrarse localmente y/o penetrar en el torrente sanguíneo.

#### 3.1 VÍAS DE PENETRACIÓN DE DROGAS

La penetración de las drogas a través de los dominios lipídicos del estrato córneo es un proceso lento, seguido de una rápida difusión a través de la epidermis viable y la dermis papilar (13). Ambos procesos se llevan a cabo por difusión pasiva. La velocidad y la magnitud de este transporte están gobernadas por la ley de Fick, según la cual la velocidad de difusión es directamente proporcional al coeficiente de difusión y al de partición del principio activo y a la solubilidad del mismo en el medio acuoso que rodea la membrana, siendo inversamente proporcional al grosor de la membrana a ser atravesada.

Las drogas aplicadas de forma epicutánea pueden atravesar la piel a través de diferentes rutas: (a) intercelular, (b) transcelular, (c) transfolicular, (d) vía glándula sebácea (e) vía glándula sudorípara y (f) mixta (7, 10, 13, 14), siendo la vía intercelular la más común (6).

Se ha reportado que las drogas no polares atraviesan el estrato córneo por la ruta intercelular, mientras que las drogas polares lo hacen por la ruta transcelular (4). Las glándulas sebáceas son más permeables que los cornecitos, por lo tanto la unidad pilo sebácea (folículo piloso, pelo y glándula sebácea) constituye una vía alternativa que permite que las drogas alcancen la dermis evadiendo la impermeabilidad del estrato córneo intacto (7).

#### 3.2 FACTORES QUE LIMITAN LA PENETRACIÓN

El pasaje de los fármacos administrados en forma tópica a través de todas las estructuras que conforman la piel es imprescindible si se pretende alcanzar concentraciones efectivas a nivel local o sistémico. Sin embargo, este es un objetivo difícil de lograr, dado que este pasaje (penetración) es altamente variable (15), lo cual se refleja en las diferencias significativas en la concentración alcanzada en el sitio de acción.

Los factores que determinan la penetración de las drogas a través de la piel pueden ser divididos de acuerdo a su determinante primario en: a) dependientes del paciente, b) dependientes del principio activo y c) dependientes de la formulación.

### 3.2.1 FACTORES DEPENDIENTES DEL PACIENTE

Existen diferentes estructuras que actúan como barrera para la penetración de drogas: (i) la capa epicutánea (un manto ácido y una capa acuosa), (ii) la capa electrolítica subcórnea, (iii) la epidermis (iv) la unión dermatoepidérmica (v) la dermis y (vi) la unidad pilosebácea (folículo piloso, pelo y glándula sebácea) (7). Como se mencionara previamente, el estrato córneo es considerado como la principal barrera de la piel (13, 16).

La penetrabilidad de las drogas a través del estrato córneo varía dependiendo de la especie y edad del animal. El pH de la piel (determinante fundamental del estado de ionización de las moléculas), la temperatura medioambiental (como determinante del grado de hidratación cutánea) (17) y el estado de hidratación general son factores que pueden alterar la magnitud del proceso de penetración de las drogas aplicadas epicutáneamente (13).

Considerando que el estrato córneo posee carga negativa, (7) las moléculas catiónicas (ej. PSGAGs) (18) no penetrarán fácilmente el estrato córneo.

Los pelos alteran la penetración de las drogas actuando como barrera física, limitando el contacto necesario entre la droga y el epitelio para la posterior penetración (10). Las consecuencias de la alta densidad pilosa sobre la penetración de drogas son discutidas. Algunos autores consideran que existe una correlación negativa entre la densidad pilosa y la penetración (10), mientras que otros consideran que la alta densidad de folículos pilosos mejora la penetración de las drogas debido a que las invaginaciones del epitelio en los folículos pilosos incrementaría el área total de contacto formulación/piel (19).

Otro factor importante a considerar es el metabolismo epidermal de drogas (19). La epidermis tiene la capacidad de metabolizar drogas antes de que sean absorbidas a la circulación sistémica (efecto de 1° paso cutáneo), habiendo sido reportada la presencia de enzimas que catalizan reacciones metabólicas tanto de fase 1 como de fase 2 (13). Esta actividad metabólica de la piel podría ser de utilidad para activar prodrogas las cuales pueden ser formuladas para maximizar la penetración transdermal (20).

Las secreciones de las glándulas sebáceas y sudoríparas constituyen otra importante variable en el pasaje de las drogas a través de la piel (10). La zona anatómica de aplicación es otro factor importante en la penetración transepitelial de los fármacos (10). En este contexto, existen importantes diferencias en el grosor y contenido lipídico de la piel entre las diversas zonas anatómicas con características de zonas de aplicación. Un factor relacionado es el flujo sanguíneo local, cuya modificación determina cambios en los pa-

trones de penetración de drogas (21). Estudios de flujo sanguíneo local utilizando eco-doplers han permitido demostrar diferencias intra-animal así como inter-animal (11).

### 3.2.2 FACTORES INHERENTES A LAS DROGAS

En forma general, la capacidad de las drogas de difundir a través de las membranas biológicas depende de a) peso molecular (< 400), b) tamaño molecular, c) grado de ionización y d) solubilidad.

Con respecto a las propiedades fisicoquímicas de las drogas, la capacidad intrínseca de penetración de las moléculas está determinada por el adecuado equilibrio entre la liposolubilidad e hidrosolubilidad. Siendo el coeficiente de partición lípido/agua uno de los factores determinantes de la magnitud de las concentraciones iniciales de droga en la capa más superficial del estrato córneo.

Otro factor relacionado con el principio activo es su grado de ionización (7). En este punto es importante tener en cuenta que el grado de ionización del principio activo para aplicaciones epicutáneas estará determinado no sólo por el pH de la piel, sino también por el pH de la formulación.

Como se mencionara previamente, la dermis posee un alto contenido de agua y se comporta como barrera para la penetración de las drogas, fundamentalmente para aquellos componentes lipofílicos con un coeficiente de partición lípido/agua mayor a 600 (22). Se ha estimado que el estrato córneo provee una resistencia difusional de la penetración 1000 veces superior para las drogas hidrosolubles comparado con aquella para drogas liposolubles (10).

### 3.2.3 DEPENDIENTES DE LAS FORMULACIONES

La más simple de las formulaciones para la administración transdérmica de drogas consiste en un vehículo semisólido (ungüentos o cremas), conteniendo una suspensión de la droga homogéneamente distribuida.

La primera etapa del proceso de penetración esta representado por la liberación de la droga, la cual es controlada por la formulación, siendo éste el primer paso limitante del proceso (12). Una vez liberado desde la formulación el principio activo difunde hasta alcanzar la interfase formulación-piel, sitio en el que alcanza un equilibrio (estado estacionario).

La penetración de un principio activo desde la formulación aplicada epicutáneamente hasta la circulación sistémica o tejidos locales involucra múltiples procesos; (a) disolución y liberación dentro y desde la formulación (b) partición dentro

del estrato córneo, (c) difusión a través del estrato córneo, (d) partición desde el estrato córneo hacia la fase acuosa de la epidermis, (e) difusión a través de la dermis y (f) acceso a la circulación sistémica y/o tejidos circundantes (24).

Las propiedades relacionadas a las drogas que influyen su flujo a través de la piel son, de acuerdo a la ley de Fick, el coeficiente de difusión y de partición del principio activo y la solubilidad del mismo en el medio acuoso que rodea la zona de pasaje.

El gradiente de concentración es influenciado por la partición de la droga dentro de la piel y desde la piel hacia los tejidos subyacentes (25). El grado de partición dentro de la piel puede ser estimado a partir del coeficiente de partición octanol-agua (25), siendo la curva de correlación coeficiente de partición octanol-agua ( $\log P$ ) vs ritmo de penetración una parábola, lo que define una relación asintótica (26).

Compuestos con bajo coeficiente de partición ( $\log P$ ) poseen baja permeabilidad debido a su pobre capacidad de partición dentro del dominio lipídico del estrato córneo. Compuestos con un alto  $\log P$  también mostrarán baja permeabilidad, en este caso debido a su escasa partición fuera del estrato córneo. La máxima penetración se observa en compuestos con  $\log P$  en el rango de 1 a 3 (26).

Otra característica del principio activo que determina la partición de la droga dentro de la piel y en el vehículo es la actividad termodinámica en la formulación. El grado de actividad termodinámica puede ser mejorado incrementando la concentración de la droga o manipulando la formulación para reducir la solubilidad de la droga en el vehículo. La solubilidad de la droga en el estrato córneo puede ser mejorada incorporando sustancias denominadas "mejoradoras" de la penetración, entre ellas DMSO y propilenglicol (27).

La estructura química de la droga también influye la difusibilidad (28). Esto sería consecuencia de la interacción de los grupos polares de la molécula con el dominio lipídico del estrato córneo. La temperatura corporal es otro factor a considerar ya que puede alterar la cinética molecular y el emplazamiento espacial del principio activo (17).

## 4 MEJORAMIENTO DE LA PENETRACIÓN

Existen drogas no apropiadas para la aplicación epicutánea. Esto puede ser consecuencia de (i) sus características fisicoquímicas (excesivo tamaño, excesiva carga eléctrica, insuficiente solubilidad, tendencia a causar irritación directa, etc.) o (ii) sus características cinético / dinámicas (biotransformación cutánea, alta extracción en sangre o baja potencia) (10).

En los últimos años se han desarrollado diversas estrategias tecnológicas con el objetivo de mejorar la capacidad de penetración de las drogas. Estas estrategias pueden ser de tipo químico (mejoradores de la penetración) (29) o físico (iontoforesis, ultrasonido y microagujas) (30).

### 4.1 MEJORADORES DE LA PENETRACIÓN TRANSEPITELIAL DE FÁRMACOS

Aún cuando existe un gran número de sustancias con características apropiadas para mejorar la penetración de drogas, son muy pocas las que inducen un mejoramiento significativo in vivo de la penetración transepitelial, el cual se refleje en las concentraciones sistémicas y/o locales del principio activo (31). Otra característica que reduce el número de mejoradores aptos para uso in vivo es la irritación cutánea que estos compuestos provocan a las dosis efectivas para incrementar la difusibilidad de fármacos a través del estrato córneo (32, 33).

#### 4.1.1 MECANISMO DE ACCIÓN

El mecanismo exacto por el cual las sustancias mejoradoras aumentan la penetración de fármacos a través de la piel no ha sido dilucidado en forma completa y, es probable que tengan múltiples efectos una vez que acceden al estrato córneo (34).

Se han propuesto un gran número de acciones para estos compuestos que explican el incremento en la permeabilidad observada *in vivo*. Estas acciones pueden ser divididas en dos grupos:

(a) Acciones que incrementan la permeabilidad de la piel (7, 19, 30, 35, 37):

- Desnaturalización o modificación de la queratina intracelular causando un aumento de la hidratación (incremento del coeficiente de difusión de la droga en el estrato córneo).

- Alteración de los desmosomas que mantienen la cohesión entre los corneocitos (desordenamiento de la estructura del estrato córneo con un incremento de la difusibilidad).

- Modificación del dominio lipídico con reducción de la resistencia de la barrera epidérmica.

- En la dermis viable, estimulación/modificación del metabolismo celular con la consecuente hiperplasia.

- Inhibición del metabolismo celular con disminución del espesor de la piel.

(b) Acciones que modifican las propiedades fisicoquímicas de las drogas:

- Incremento del coeficiente de partición de la droga en la piel por aumentar la actividad termodinámica de la droga en el vehículo (34).

La combinación de sustancias mejoradoras de la permeabilidad (SCOPE) (*synergic combination of permeability enhancers*) puede considerarse como una alternativa en el desarrollo de las formulaciones. Ha sido reportado que la combinación de dos o mas mejoradores químicos de la penetración conduce a un sinergismo de suma (34). Inclusive un grado mayor de mejoramiento en la penetración de drogas tras la aplicación epicutánea podría lograrse combinando métodos físicos y químicos (30).

**4.1.2 CARACTERÍSTICAS DEL MEJORADOR IDEAL DE LA PENETRACIÓN (63)**

- Atóxico, no irritante e hipoalérgenico.
- Rápida acción.
- Con un tipo y duración de actividad predecible y reproducible.
- Sin actividad farmacológica sistémica.
- Con efecto reversible.
- Compatible con excipientes y drogas.

**4.2 MÉTODOS FÍSICOS PARA MEJORAR LA PENETRACIÓN TRANSEPITELIAL DE FÁRMACOS**

Los métodos físicos que mejoran la penetración de fármacos a través de la piel son numerosos. Sin embargo, la mayoría se basa en la aplicación de corrientes y/o campos eléctricos. Básicamente, estas técnicas se aplican con el objetivo de (a) promover la penetración de fármacos que normalmente no atraviesan la barrera cutánea (fármacos de alto peso molecular como pueden ser hormonas), (b) aumentar la penetración de aquellos fármacos que penetran en concentraciones subterapéuticas y (c) reducir los períodos de latencia de aquellos productos aplicados tópicamente.

**4.2.1 ULTRASONIDO**

El ultrasonido mejora la penetración transdermal de drogas alterando la estructura del estrato córneo (39). El principal cambio estructural

observado en la piel tras la aplicación de ondas de sonido de baja frecuencia es la aparición de cavidades (cavitación) (30). Ha sido demostrado que la utilización de ondas de baja frecuencia (16- 20 kHz) mejora más de 1000 veces la penetración de ciertos fármacos, entre ellos insulina, eritropoyetina e interferón (35, 38).

**4.2.2 IONTOFORESIS**

La iontoforesis consiste en la aplicación de pequeñas corrientes eléctricas (~ 0.5 mA/cm<sup>2</sup>) a través de electrodos. La corriente eléctrica actuaría como un transportador de las drogas a través de las estructuras de la piel (39). Los mecanismos principales que conducen al incremento de la penetración son (i) repleción de iones, (ii) disminución de la resistencia de la piel aumentando la permeabilidad y (iii) electroósmosis (40).

La eficiencia de la iontoforesis depende, básicamente, de las propiedades fisicoquímicas de las moléculas (polaridad, valencia) y de la interacción principio activo/formulación (40). La efectividad clínica de la iontoforesis ha sido reportada especialmente para formulados de anestésicos locales y drogas antiinflamatorias (41).

**4.2.3 ELECTROPERMEABILIZACIÓN**

La electropermeabilización consiste en aplicar pulsos de corriente eléctrica (~100-1000V/cm) sobre la piel por períodos cortos (micro o milisegundos) (42). La corriente aplicada induce la formación reversible de poros acuosos en el estrato córneo (11, 43) los cuales conforman una nueva ruta para la penetración de fármacos (44).

**4.2.4 OTROS MÉTODOS FÍSICOS MEJORADORES DE LA PENETRACIÓN TRANSEPITELIAL DE FÁRMACOS (ver tabla 1)**

*Microagujas:* son agujas microscópicas lo suficientemente grandes como para crear orificios en el estrato córneo de la piel y permitir el pasaje de moléculas, pero no para generar dolor (30).

Tabla I Características de los mejoradores químicos y físicos de la penetración cutánea de fármacos

MÉTODO	AUMENTA TRANSPORTE	NO CAUSA DOLOR O REACCIÓN	BAJO COSTO
Sustancias químicas	X	XX	XXX
Iontoforesis	XX	XXX	X
Permeabilización eléctrica	XX	XX	X
Ultrasonido	XX	XXX	X
Microagujas	XX	XXX	X
Inyección Jet	XXX	X	X
Permeabilización térmica	XX	XXX	X

Los métodos mejoradores son comparados en base a baja (x) moderada (xx) o alta (xxx) eficacia en su categoría.

*Inyección Jet* : consiste en la inyección a alta presión/velocidad dentro de la piel de gotas de líquido o partículas sólidas conteniendo la droga (30).

*Permeabilización térmica*: representa la formación de canales acuosos dentro del estrato córneo de la piel, tras la aplicación de pulsos térmicos (4).

## 5. LIPOSOMAS

El desarrollo de liposomas y tranferosomas ha permitido mejorar la eficacia de los fármacos aplicados por la vía epicutánea. Los liposomas son estructuras concéntricas biocompatibles formadas por bicapas lipídicas que rodean una fase acuosa. Los liposomas transportan tanto drogas hidrofóbicas como hidrofílicas, pudiendo entregar los principios activos intracelularmente (45, 46).

El desarrollo de inmunoliposomas ha permitido maximizar la utilidad de este tipo de formulaciones evitando el acumulo en células del sistema retículo endotelial (46).

## 6. MÉTODOS *IN VIVO* e *IN VITRO* PARA EL ESTUDIO DE PENETRACIÓN TRANSEPITELIAL DE DROGAS

### 6.1 MÉTODOS *IN VITRO*

Los métodos *in vitro* aplicados al estudio de la penetración de drogas representan las técnicas más difundidas. En estos métodos se utilizan tanto piel animal o humana como membranas artificiales (piel artificial).

#### 6.1.1 CELDA DE DIFUSIÓN

La celda de difusión de Franz representa, desde su desarrollo en 1975, el principal método utilizado para evaluar la penetración transepitelial de fármacos (24, 47, 48, 49). La celda de difusión es un sistema compuesto por dos cámaras, una donante y otra aceptora, separadas por piel o membrana artificial. El estrato córneo es orientado hacia la cámara donante a través de la cual se aplican las drogas a estudiar. Las celdas de difusión son mantenidas a 32-35 °C (50).

Aún cuando este método es considerado un sistema confiable de *screening* para evaluar la bioequivalencia/ biodisponibilidad (51) tiene varias limitaciones, por un lado, no contiene como variable de análisis a las rutas de eliminación de drogas (sistema vascular y metabolismo en la dermis) y, por otro, no pondera las modificaciones fisiológicas de la piel (contenido de agua, pH cutáneo, descamación del estrato córneo, temperatura) (10, 37). Es importante remarcar que la piel una vez montada en celdas de Franz o sistemas similares permanece con un grado constante de hidratación durante todo el periodo

del ensayo. Este factor podría afectar la bicapa lipídica (52) o inducir la formación de vesículas extracelulares en el estrato (53).

Con sus desventajas este modelo *in vitro* es un buen indicador cualitativo de la penetración cutánea de fármacos (54).

## 6.2 METODOS *IN VIVO*

### 6.2.1 ESTUDIOS EN ANIMALES

La penetración de drogas a través de las estructuras de la piel ha sido estudiada utilizando animales vivos. En estos casos, la capacidad de penetración de formulaciones o drogas aplicadas localmente es estimada evaluando las concentraciones alcanzadas en la circulación sistémica u orina. Feldman y Maibach (55) demostraron, utilizando hidrocortisona marcada (<sup>14</sup>C), que existen diferencias en la penetración de drogas relacionadas al sitio de aplicación. Asimismo, se ha reportado que ciertas drogas podrían quedar secuestradas en las estructuras de la piel (57) o concentrarse localmente sin penetrar en la circulación sistémica (55). Estos factores indicarían que las concentraciones de una droga mensuradas en la circulación sistémica no son reflejo de la penetración absoluta de un fármaco. Es por esta razón que las concentraciones sistémicas de una droga no son útiles para predecir concentraciones en los tejidos o en el líquido sinovial tras la administración tópica (56).

### 6.2.2 BIOPSIA CUTÁNEA

La biopsia cutánea representa un método que permite evaluar la cantidad de droga que penetra a través de las diferentes estructuras de la piel en función del tiempo. Sin embargo, este método, sólo permitiría evaluar la penetración al tiempo de la toma de muestra.

### 6.2.3 EXTRACCIÓN DEL ESTRATO CÓRNEO

La extracción del estrato córneo mediante una cinta adhesiva es otra de las técnicas que han sido utilizadas para evaluar la progresión de una droga a través del estrato córneo (57), así como para evaluar la influencia de este pasaje en el proceso de penetración de fármacos.

### 6.2.4 MICRODIÁLISIS

La técnica de microdiálisis es otro método importante utilizado para evaluar la penetración de fármacos tras la aplicación epicutánea (51). Esta técnica, poco invasiva, permite evaluar la penetrabilidad de fármacos aplicados localmente

Las principales limitaciones de esta técnica son reflejo de la interacción entre la droga en estudio (basado en sus propiedades fisicoquímicas -relación hidrosolubilidad/ liposolubilidad, PKa, etc-) y las características del líquido de diálisis

(58) así como la relación entre el tamaño molecular de la droga y el tamaño del poro de la membrana de diálisis. La mayoría de las membranas de microdiálisis solo son permeables a componentes hidrofílicos de bajo peso molecular (58).

El análisis comparativo de la penetración transepitelial evaluada usando microdiálisis y la celda de difusión tipo Franz, demuestran una buena correlación cuali y cuantitativa entre la penetración *in vitro* y los coeficientes de absorción *in vivo* (51).

### 6.2.5 MODELO ANTIEDEMATOSO

El modelo de edema intraepitelial ha sido utilizado para evaluar la penetración de diferentes fármacos a través del estrato córneo de animales vivos (50). Sin embargo, es importante considerar que este método de evaluación no serviría para predecir concentraciones de drogas en los tejidos subyacentes, ni la biodisponibilidad de la droga cuando es administrada epicutáneamente.

## 7. EVALUACIÓN DE LA PENETRABILIDAD

La aplicación de la ley de Fick al análisis la curva de disposición de droga tras la administración epicutánea, permite determinar los parámetros de que reflejan la penetración como, flujo de droga (J) y coeficiente de penetrabilidad (59). La penetración de una molécula a través de las estructuras de la piel genera un gradiente de concentración alcanzando un flujo de régimen estacionario que se puede describir con la siguiente fórmula:

$$\text{Flujo (Js)(\text{g/cm/h})} = (\text{Dq/Dt}) \times (1/A)$$

Donde Dq es la cantidad de droga que atraviesa la piel, Dt es el tiempo, siendo la relación Dq/Dt representativa del flujo de droga en estado estacionario expresado en g/h, y A el área de aplicación.

El flujo de una droga está estrechamente relacionado con el coeficiente de penetrabilidad que relaciona el flujo del soluto con el gradiente de concentración a través de la membrana o piel.

Coficiente de penetrabilidad ( $K_p$ ) = Js/dosis aplicada.

El flujo máximo ( $J_{\text{max}}$ ) puede ser medido experimentalmente como el flujo desde una solución saturada a partir de  $k_p$  multiplicado por la solubilidad de la droga en la fase donante y representa una estimación de la cantidad máxima de droga que puede atravesar un área definida por unidad de tiempo (60).

El desarrollo de modelos matemáticos para describir y estimar la permeabilidad de la piel es un área de crecimiento constante, especialmente

para predecir la penetrabilidad de sustancias hidrofóbicas a través del estrato córneo (61). Estos modelos pueden ser categorizados de acuerdo a: (1) la relación de penetrabilidad/estructura cuantitativa (QSPRs), (2) expresiones basadas en mecanismos de difusión o (3) combinación de ambos.

## 8. PAUTAS PARA EL DESARROLLO DE UNA FORMULACIÓN

El desarrollo de una formulación es un ejercicio complejo en el cual se deben tener en cuenta tanto los efectos clínicos del principio activo (su farmacología) así como, los factores biofarmacéuticos del sistema de liberación, entre ellos : (i) solubilidad de la droga en el vehículo (27), (ii) interacción de la droga con los excipientes (34) (ii) elección de los mejoradores químicos de la penetración (29), (iv) toxicidad de los excipientes (32, 33) y (v) tiempo de acción de los mejoradores de la penetración (34).

## CONCLUSIÓN

A pesar de que la vía de administración epicutánea no ha sido extensamente explotada en medicina veterinaria, sus ventajas potenciales respecto a otras vías de administración son innumerables, entre ellas (i) disminución de las dosis, (ii) evitamiento del efecto de primer pasaje, (iii) posibilidad de administrar drogas sin abrasión de epitelio y, en algunos casos, (iv) fácil manejo de la forma farmacéutica aplicada (posibilidad de controlarla y/o removerla).

La administración epicutánea de drogas representa una vía de administración alternativa más práctica, segura y menos invasiva que las vías convencionales de administración basadas en el uso de agujas. En un futuro, serán posibles los tratamientos continuos con un mayor espectro de drogas, fundamentalmente con aquellos fármacos que requieran de administración endovenosa, intervalos interdosis cortos, así como para drogas con baja biodisponibilidad tras la administración oral o que posean efectos tóxicos cuando son administradas por otras vías. Es importante hacer hincapié en el desarrollo de los inmunoliposomas lo que posibilitará tratamientos más dirigidos e, inclusive, la inmunización segura y efectiva de animales a través de la aplicación epicutánea de antígenos (24, 62).

## BIBLIOGRAFIA

- Menon GK. New insights into skin structure: scratching the surface. *Adv Drug Deliv Rev.* 2002; 54, S3-17.
- Jimbow K, Le, SK, King MG, Hara H, Chen H, Dakour J, Marusyk H. Melanin pigments and melanosomal proteins as differentiation markers unique to normal and neoplastic melanocytes. *J. Invest Dermatol* 1993; 100: 259-268.



3. Aiba S, Katz SI. Phenotypic and functional characteristics of in vivo-activated Langerhans cells. *Journal of Immunology* 1990; 145: 2791-2796.
4. Tachibana T. The Merkel cell: recent findings and unresolved problems. *Archives of Histology and Cytology* 1995; 58: 379-396.
5. Borradori L, Sonnenberg A. Structure and function of hemidesmosomes: more than simple adhesion complexes. *J. Invest. Dermatol.* 1999; 112: 411-418.
6. Walters KA, Roberts MS. *The Structure and Function of Skin*, (Ed.) Marcel Dekker (New York), 2002; 1-40.
7. Barry BW. Novel mechanisms and devices to enable successful transdermal drug delivery. *Eur. J. Pharmacol. Sci.* 2001; 14 (2): 101-114.
8. Lampe MA, Burlingame AL, Whitney J, Williams ML, Brown BE, Roitman E, Elias PM. Human stratum corneum lipids: characterization and regional variations. *J. of Lipid Res.* 1983; 24: 120-130.
9. Elias PM, Feingold KR. Coordinate regulation of epidermal differentiation and barrier homeostasis. *Skin Pharmacol.* 2001; 14 (1):28-34.
10. Riviere J, Papich M. Potential and problems of developing transdermal patches for veterinary applications. *Adv Drug Deliv Rev.* 2001; 50: 175-203.
11. Monteiro-Riviere N. Altered epidermal morphology secondary to lidocaine iontophoresis: in vivo and in vitro studies in porcine skin. *Fundam. Appl. Toxicol.* 1990. 15, 74-85.
12. Kalia YN, Guy RH. Modeling transdermal drug release. *Adv Drug Deliv Rev.* 2001; 48 (2-3): 159-72.
13. Ramachandran C, Fleisher D. Transdermal delivery of drugs for the treatment of bone diseases. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2000; 42 (3): 197-223.
14. Degim I, Acartürk F, Erdogan E, Lortlar DN. Transdermal administration of Bromocriptine. *Biol. Pharm. Bull.* 2003; 26: 501-505.
15. Dehghanyar P, Mayer BX, Namiranian K, Mascher H, Mueller M, Brunner M. Topical skin penetration of diclofenac alter single -and multiple dose application *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2004; 42 (7): 353-359.
16. Barry BW. Drug delivery routes in skin: a novel approach *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2002; 54 (1): 31-40.
17. Akomeah F. and Nazir T. Effect of heat on the percutaneous absorption and skin retention of three model penetrants. *Eur J Pharm Sci.* 2004; 21: 337-345.
18. Platt.D. The role of oral disease -modifying agents glucosamine and Chondroitin Sulphate in the management of equine Degenerative joint disease *Equine Vet. Educ./ AE/* 2001; p. 262-263.
19. Magnusson BM, Walters KA, Roberts, MS. Veterinary drug delivery: potential for skin penetration enhancement. *Adv Drug Deliv Rev* 2001; 50 (3): 205-227.
20. Hotchkiss SA. *Dermal Metabolism*, Ed. Marcel Dekker (New York), 1998; p. 43-101.
21. Caron D, Queille-Roussel C, Shah VP, Schaefer H. Correlation between the drug penetration and the blanching effect of topically applied hydrocortisone creams in human beings. *J Am Acad of Dermatol.* 1990; 23: 458-462.
22. Barry BW. Breaking the Skin Barrier. *The Nature Biotechnology* 2004; 22: 165-167.
23. Cevc G, Schatzlein A, Richardsen H. Ultradeformable lipid vesicles can penetrate the skin and other semi-permeable barriers unfragmented. Evidence from double label CLSM experiments and direct size measurements. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1564: 21-30.
24. Higaki K, Nakayama K, Suyama T, Amnuaikit C, Ogawara K, Kimura T. Enhancement of topical delivery of drugs via direct penetration by reducing blood flow rate in skin *Inter. J Pharm.* 2005; 288: 227-233
25. Müller M. Permeation, metabolism and site of action concentration of nicotinic acid derivatives in human skin: Correllation with topical pharmacological effect. *Eur J Pharm Sci.* 2003; 20: 181-185.
26. Guy RH, Hadgraft J. Physicochemical aspects of percutaneous penetration and its enhancement. *Pharmacol Res.* 1988; 5: 753-758.
27. Aungst BJ, Blake JA, Hussain MA. Contributions of drug solubilization, partitioning, barrier disruption, and solvent permeation to the enhancement of skin permeation of various compounds with fatty acids and amines. *Pharmacol Res.* 1990; 7: 712-718.
28. Scheuplein RJ. Mechanism of percutaneous absorption. *J Invest Dermatol.* 1965; 45: 334-346.
29. Karande P, Jain A, Mitragotri S. Discovery of transdermal penetration enhancers by high-throughput screening. *Nature Biotechnology* 2004; 22 (2):192-197.
30. Prausnitz. M.R., Mitragotri, S., Langer, R. Current status and future potential of transdermal drug delivery. *Nat Rev Drug Discov.* 2004; 3 (2):115-24.
31. Mitragotri S. Breaking the skin barrier. *Adv Drug Deliv Rev.* 2004; 56 (5): 555-556.
32. Kim N, El-Khalili M, Henary ML, Strekowski L, Michniak B. Percutaneous penetration enhancement activity of aromatic S,S-dimethyliminiosulfuranes. *Inter. J. Pharm* 1999; 187: 219-229.
33. Chuong CM, Nickoloff B, Elias P. What is the 'true' function of skin? *Exp Dermatol.* 2002; 11: 159-187.
34. Williams AC, and Barry BW. Penetration enhancers. *Adv Drug Del Rev.* 56: 603-618.
35. Mitragotri S, Edwards DA, Blankschtein D, Langer R. A mechanistic study of ultrasonically-enhanced transdermal drug delivery. *J Pharm Sci.* 1995; 84: 697-706.
36. Sintov AC, Krymmerk I, Gavrillov V, Gorodischer R. Transdermal delivery of paracetamol for paediatric use: effects of vehicle formulations on the percutaneous penetration. *J Pharm Pharmacol.* 2003; 55: 911-919.
37. Ponec M. Skin constructs for replacement of skin tissues for *in vitro* testing. *Adv Drug Deliv Rev.* 2002; 54: 19-30.

38. Mitragotri S, Blankschtein D, Langer R. Transdermal drug delivery using low-frequency sonophoresis. *Pharm. Res.* 1996; 13, 411-420.
39. Banga AK, Bose S, Ghosh TK. Iontophoresis and electroporation: comparisons and contrasts. *Intern J Pharm.* 1999; 179: 1-19.
40. Naik A, Kalia YN, Guy RH. Transdermal drug delivery: overcoming the skin's barrier function. *Pharm Sci and Tech. Today* 2000; 3: 318-326.
41. Shchekoldin P, Kozlova L, Budkar L. A new method for treating rheumatoid arthritis patients by electrophoresis using mefenamic acid. *Voprosy Kurortologii, Fizioterapii i Lechebnoi Fizicheskoi Kultury* 1993; 4: 17-21.
42. Prausnitz MR, Bose VG, Langer R, Weaver JC. Electroporation of mammalian skin: a mechanism to enhance transdermal drug delivery. *Proc Nat Acad Sci. USA.* 1993; 90, 10504-10508.
43. Monteiro-Riviere NA. *Comparative Anatomy, Physiology, and Biochemistry of Mammalian Skin*, CRC Press, (Boca Raton), 1991; p. 3-72.
44. Prausnitz MR. A practical assessment of transdermal drug delivery by skin electroporation. *Adv Drug Deliv Rev.* 1999; 35, 61-76.
45. Cevc G. Lipid vesicles and other colloids as drug carriers on the skin. *Adv Drug Deliv Rev.* 2004; 56: 675-711.
46. Torchilin VP. Recent advances with liposomes as pharmaceutical carriers. *Nature Rev Drug Discov.* 2005; 4: 145-160.
47. Bonina F, Puglia C, de Caprariis P, Palagiano F, Rimoli M., Saija A. *In vitro* and *in vivo* evaluation of polyoxyethylene esters as dermal prodrugs of ketoprofen, naproxen and diclofenac. *Eur J Pharm Sci.* 2001; 14: 123-134.
48. Jacobi U, Taube H, Schäfer UF, Sterry W, Lademann J. Comparison of four different *in vitro* systems to study the reservoir capacity of the stratum corneum. *J of Control. Rel.* 2005; 103: 61-71.
49. Mukherjee B, Mahapatra S, Gupta R, Patra B, Tiwari A, Arora P. A comparison between povidone-ethylcellulose and povidone-eudragit transdermal dexamethasone matrix patches based on *in vitro* skin permeation. *Eur J Pharm and Biopharm.* 2005; 59 (3): 475-483.
50. Escribano E, Calpena AC, Queralt J, Obachand R, Doménech J. Assessment of diclofenac permeation with different formulations: anti-inflammatory study of a selected formula. *Eur J Pharm I Sci.* 2003; 19 (4): 203-210.
51. Kreilgaard M. Assessment of cutaneous drug delivery using microdialysis *Adv Drug Deliv Rev* 2002; 54, 99-121.
52. Warner RR, Boissy YL, Lilly NA, McKillop K, Marshall JA, Stone KJ. Water disrupts stratum corneum lipid lamellae: damage is similar to surfactants. *J Invest Dermatol.* 1999; 960-966.
53. van Hal DA, Jeremiase E, Junginger HE, Spies J, Bouwstra JA. Structure of fully hydrated human stratum corneum: a freeze-fracture electron microscopy study. *J Invest Dermatol.* 1996; 106: 89-95.
54. Nokhodch A, Nazemiyed H, Ghafourian T, Hassan Zadeh D. The effect of glycyrrhizin on the release rate and skin penetration of diclofenac sodium from topical formulations. *Il Farmaco.* 2003; 57 (11):888-895.
55. Feldmann RJ, Maibach HI. Regional variation in percutaneous penetration of <sup>14</sup>C cortisol in man. *J Invest Dermatol* 1967; 48: 181-183.
56. Radermacher J, Jentsch D, Scholl NA, Lustinetz T, Frolich J C.. Diclofenac Concentration in Synovial Fluid and Plasma after Cutaneous Application in Inflammatory and Degenerative Joint Disease. *Br. J. of Clin. Pharm.* 1991; 31 (5): 537-541.
57. Roberts MS, Cross SE, Amissimov YG. Factors affecting the formation of a skin reservoir for topically applied solutes *Skin Pharm. and Physiol.* 2004; 17: 3-16.
58. Khramov AN, Stenken JA. Enhanced microdialysis recovery of some tricyclic antidepressants and structurally related drugs by cyclodextrin-mediated transport. *Analyst* 1999; 124: 1027-1033.
59. Flynn, G.L. *Modern pharmaceuticals.* Ed. Marcel Dekker (New York), 1990; p. 263-325.
60. Hadgraf J. *Advances in transdermal drug delivery.* Practitioner. 1996; 240 (1568): 656-658.
61. Potts RO, Guy RH. Predicting skin permeability. *Pharm Res.* 1992; 9: 663-669.
62. Hammond RA, Hannon R, Frean S. Endotoxin induction of nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 in equine alveolar macrophages. *Am J Vet Res.* 1999; 60: 426-431.
63. Langer R. Transdermal drug delivery: past progress, current status, and future prospects. *Adv Drug Deliv Rev* 2005; 56 (5): 557-558.