



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**“TECNOLOGÍAS PARA LA LIBERACIÓN MODIFICADA DE FÁRMACOS A  
TRÁVES DE LA PIEL”**

**TRABAJO MONOGRÁFICO DE ACTUALIZACIÓN**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE**

**QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

**PRESENTA**

**Ingrid Yoaheli Nolasco Pedraza.**



**MÉXICO, CD. MX.**

**2017**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**JURADO ASIGNADO:**

**PRESIDENTE:** Profesor: ENRIQUE AMADOR GONZÁLEZ

**VOCAL:** Profesor: MARIA JOSEFA BERNAD BERNAD

**SECRETARIO:** Profesor: JORGE ESTEBAN MIRANDA CALDERON

**1er. SUPLENTE:** Profesor: ANDREA SAORI MAJLUF TREJO

**2° SUPLENTE:** Profesor: NORMA ANGELICA VILLANUEVA MARTÍNEZ

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:**

**LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA, EDIFICIO "A", FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM.**

**ASESOR DEL TEMA: M. EN C. ENRIQUE AMADOR GONZÁLEZ**

**SUSTENTANTE (S): INGRID YOAHELI NOLASCO PEDRAZA**

## **ÍNDICE GENERAL**

OBJETIVOS.....	7
INTRODUCCIÓN.....	8
<b>1. ESTRUCTURA Y FUNCIONAMIENTO DE LA PIEL.....</b>	<b>10</b>
<b>1.1 LA EPIDERMIS.....</b>	<b>11</b>
1.1.1 ESTRATO BASAL.....	13
1.1.2 ESTRATO ESPINOSO.....	14
1.1.3 ESTRATO GRANULOSO.....	15
1.1.4 ESTRATO CÓRNEO.....	16
<b>1.2 DERMIS.....</b>	<b>18</b>
1.2.1 ESTRATO PAPILAR.....	19
1.2.2 ESTRATO RETICULAR.....	20
<b>1.3 HIPODERMIS O TEJIDO GRASO SUBCUTÁNEO.....</b>	<b>21</b>
GLOSARIO.....	22
REFERENCIAS.....	23
<b>2. VÍA DE ADMINISTRACIÓN TRANSDÉRMICA.....</b>	<b>24</b>
2.1 VENTAJAS.....	24
2.2 DESVENTAJAS.....	25
2.3 ENTRADA DEL FÁRMACO A TRAVÉS DE LA PIEL.....	25
2.3.1 FACTORES QUE LIMITAN LA PENETRACIÓN.....	28
2.3.1.1 FACTORES DEPENDIENTES DE LA PIEL.....	28
REFERENCIAS.....	31
<b>3. CLASIFICACIÓN DE LOS SISTEMAS TERAPÉUTICOS TRANSDÉRMICOS.....</b>	<b>33</b>
<b>3.1 SISTEMAS TRANSDÉRMICOS DE PRIMERA GENERACIÓN.....</b>	<b>34</b>
3.1.1 PARCHES ADHESIVOS.....	34
3.1.1.1 SISTEMAS CON RESERVORIO.....	36
3.1.1.2 SISTEMAS MATRICIALES.....	37
3.1.1.3 SISTEMA DE DIFUSIÓN CONTROLADA MEDIANTE MICRO RESERVORIOS.....	39
GLOSARIO.....	40
REFERENCIAS.....	41
<b>3.2 SISTEMAS TRANSDÉRMICOS DE SEGUNDA GENERACIÓN.....</b>	<b>42</b>
3.2.1 POTENCIADORES DE LA PENETRACIÓN.....	42

3.2.2	IONTOFORESIS.....	46
3.2.3	ULTRASONIDO.....	54
	GLOSARIO.....	57
	REFERENCIAS.....	58
3.3	SISTEMAS TRANSDÉRMICOS DE TERCERA GENERACIÓN.....	60
3.3.1	ELECTROPORACIÓN.....	60
3.3.2	ABLACIÓN DÉRMICA.....	64
3.3.2.1	TERMO-ABLACIÓN.....	64
3.3.2.2	ABLACIÓN DÉRMICA POR LÁSER.....	67
3.3.2.3	ABLACIÓN DÉRMICA POR RADIOFRECUENCIA.....	69
3.3.2.4	MICRODERMOABRASIÓN.....	72
3.3.2.5	MICRO-AGUJAS.....	76
A.	FABRICACIÓN DE MICRO-AGUJAS.....	77
B.	PARÁMETROS Y ESTRUCTURA DEL DISEÑO DE MICRO-AGUJAS.....	79
C.	ESTRATEGIAS PARA LA ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS UTILIZANDO MICRO-AGUJAS.....	93
	GLOSARIO.....	102
	REFERENCIAS.....	103
	CONCLUSIONES.....	105

**ÍNDICE DE FIGURAS**

1. Estructura de la piel.....	10
2. Estructura de la epidermis.....	12
3. Placa histológica del estrato basal.....	13
4. Estrato espinoso y células espinosas.....	14
5. Estratos de la epidermis y dermis.....	16
6. Estrato córneo.....	17
7. Estructura de la dermis.....	18
8. Papilas dérmicas.....	19
9. Tejido conjuntivo.....	20
10. Hipodermis y adipocitos.....	21
11. Rutas de penetración de fármacos a través de la piel.....	27
12. Estructura general de un parche.....	35
13. Esquema de un parche transdérmico antes y después de aplicarse.....	37
14. Estructura de un sistema matricial sin control de membrana.....	38
15. Estructura de un sistema matricial con control de membrana.....	38
16. Estructura de un sistema de difusión controlada mediante micro reservorios.....	39
17. Esquema de administración transdérmica, sin iontoforesis y con iontoforesis.....	47
18. Gráfica de biodisponibilidad de la primera hora representativa del tratamiento, concentración sérica de Fentanilo, IONSYS ® comparado con Fentanilo Intravenoso.....	49
19. Gráfica de biodisponibilidad de la última hora y terminación del tratamiento, concentración sérica de Fentanilo, IONSYS ® comparado con Fentanilo Intravenoso.....	50
20. Mecanismo iontoforético.....	51
21. Imagen general del sistema iontoforético IONSYS ®.....	52
22. Esquema general del sistema iontoforético IONSYS ®, A) Muestra el botón de activación, B) Sistema de reservorios con hidrogel.....	53
23. Principales escenarios del colapso de burbuja: a) onda de choque, b) micro-jets.....	55
24. A) Técnica de electroporación, B) Cambios después de la electroporación.....	61
25. Sistema Dermain® electroporación.....	63
26. Esquema de liberación del fármaco: a) micro-electrodos comprimidos contra la piel; b) calentamiento de la piel; c) después de retirar el dispositivo de ablación; d) los micro-poros formados, cubiertos con un parche para la administración del fármaco.....	65
27. Dispositivo PassPort™.....	66
28. Posibles mecanismos de láser ablativo para mejorar la penetración de los fármacos a la piel.....	68
29. Creación de micro-poros precisos con PLEASE®.....	69
30. Posible mecanismo de ablación térmica por radio frecuencia para mejora de la administración de fármacos por vía transdérmica.....	70

<b>31.</b> Visualización de micro-canales después de poner RF. A) inmediatamente después de la aplicación de RF, b) después de 4 hrs, c) después de 8 hrs y d) después de 24 hrs.....	71
<b>32.</b> Aplicación del Sistema ViaDerm™ para administración transdérmica.....	72
<b>33.</b> Dispositivo MegaPeel®, para microdermoabrasión.....	74
<b>34.</b> Efecto del número de pasadas por microdermoabrasión en la eliminación de las capas de la piel de monos.....	75
<b>35.</b> Representación esquemática del mecanismo de acción de las micro-agujas.....	76
<b>36.</b> Proceso secuencial de fotolitografía.....	78
<b>37.</b> Algunas formas de micro-agujas.....	80
<b>38.</b> Diversas formas de micro-agujas.....	80
<b>39.</b> Vista bidimensional de micro-agujas huecas y sólidas insertadas en la piel.....	81
<b>40.</b> Micro-agujas solidas fabricadas de silicón, metal y polímero.....	82
<b>41.</b> Tipos de micro-agujas usadas para la administración transdérmica de fármacos.....	83
<b>42.</b> Micro-agujas sólidas de silicio y micro-agujas huecas de metal.....	84
<b>43.</b> Micro-agujas metálicas AdminPatch®.....	85
<b>44.</b> Fabricación de micro-agujas de cerámica por micro-moldeo.....	86
<b>45.</b> Micro-agujas metálicas recubiertas con una vacuna (color amarillo).....	87
<b>46.</b> Micro-agujas solubles que encapsulan un colorante rosado usado para simular un fármaco o una vacuna.....	88
<b>47.</b> Micro-agujas de disolución que contienen una vacuna, probadas en piel de cerdo.....	89
<b>48.</b> Fabricación de micro-agujas de disolución por litografía.....	90
<b>49.</b> Dos diferentes micro-agujas de polímero con calceína encapsulada dentro de la punta.....	91
<b>50.</b> Micro-aguja de vidrio hueca.....	92
<b>51.</b> Liberación de fármaco usando micro-agujas sólidas “poke and patch”.....	94
<b>52.</b> Liberación de fármaco usando micro-agujas de disolución “poke and release”.....	95
<b>53.</b> Liberación de fármaco usando micro-agujas recubiertas “coat and poke”.....	96
<b>54.</b> Liberación de fármaco usando micro-agujas huecas “poke and flow”.....	97
<b>55.</b> Aplicación del Sistema Zozano® (Macroflux®).....	98
<b>56.</b> Esquema del Sistema Zozano® (Macroflux®).....	99
<b>57.</b> Estructura del Sistema Zozano® (Macroflux®).....	100
<b>58.</b> Micro-agujas del Sistema MicroJet600®.....	101
<b>59.</b> Sistema MicroJet600®.....	101

**ÍNDICE DE TABLAS**

1. Ejemplos de potenciadores de la penetración.....	47
2. Administración transdérmica mediada por electroporación de compuestos seleccionados a través de diferentes modelos de piel.....	64
3. Contraindicaciones para el uso del tratamiento con microdermoabrasión.....	75
4. Abreviaturas.....	109

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

- Elaborar un material bibliográfico con base en la investigación, recopilación, depuración y sistematización de la información acerca de las tecnologías para la liberación modificada de fármacos a través de la piel, que sirva como fuente de información para los Farmacéuticos y demás profesionales que deseen incursionar en el área de Farmacia.

### **Objetivos particulares**

- Investigar, recopilar, depurar y sistematizar la información acerca de las tecnologías para la liberación modificada de fármacos a través de la piel, de manera que permita entender los conceptos básicos involucrados, así como en qué consisten dichas tecnologías.
- Conocer la importancia de mejorar las formas de dosificación convencionales para obtener formulaciones provechosas y efectivas.

## **INTRODUCCIÓN**

La administración transdérmica de fármacos ha hecho una importante contribución a la práctica médica, pero aún tiene que alcanzar plenamente su potencial como una alternativa a la administración de fármacos por vía oral y/o a través de inyecciones hipodérmicas.

Desde una perspectiva global, se propone que los avances en los sistemas de administración transdérmica pueden ser categorizados en tres generaciones de desarrollo: la primera generación que produjo muchos de los parches de hoy en día donde se dio la selección cuidadosa de los fármacos que pueden cruzar la piel a velocidades terapéuticas, básicamente parches pasivos; la segunda generación que ha producido avances adicionales para la entrega de moléculas pequeñas mediante el aumento de la permeabilidad de la piel y las fuerzas para el transporte transdérmico y la tercera generación que permite la administración transdérmica de fármacos de moléculas pequeñas, macromoléculas (incluyendo proteínas y ADN) y vacunas basadas en virus, a través de la permeación selectiva del estrato córneo de la piel.

Los sistemas de administración transdérmica de primera generación han tenido un crecimiento constante en el uso clínico de la administración de pequeñas dosis de fármacos lipofílicos. Los sistemas de suministro de segunda generación que utilizan productos químicos potenciadores, ultrasonido y la iontoforesis, también han dado como resultado productos clínicos: la capacidad de la iontoforesis para controlar la velocidad de liberación en tiempo real proporciona una mejora adicional. Los sistemas de tercera generación se dirigen al estrato córneo de la piel usando micro-agujas, ablación dérmica, microdermoabrasión y electroporación.

Las micro-agujas y la ablación térmica actualmente están progresando a través de ensayos clínicos para la entrega de macromoléculas y vacunas, tales como la insulina, la hormona paratiroidea y la vacuna contra la gripe. Utilizando estas nuevas estrategias de mejora de segunda y tercera generación, la administración transdérmica está aumentando el impacto de manera significativa en la medicina.

La administración transdérmica tiene una variedad de ventajas en comparación con la ruta oral. En particular, se utiliza cuando hay un efecto de primer paso importante en el hígado que puede metabolizar prematuramente el fármaco. También tiene ventajas con respecto a las inyecciones hipodérmicas, que son dolorosas, generan desechos médicos peligrosos y plantean el riesgo de transmisión de enfermedades por la reutilización de la aguja. Los sistemas transdérmicos no son invasivos y puede ser auto-administrados. Estos pueden proporcionar una liberación durante largos periodos de tiempo (hasta de una semana) y mejoran el cumplimiento del paciente en cuanto a la administración.

Quizá el mayor desafío para la administración transdérmica es que sólo un número limitado de fármacos son susceptibles de administración por esta vía.

Otra área de gran interés es la administración de vacunas. Además de evitar agujas hipodérmicas, podría mejorar la respuesta inmune por la entrega del fármaco con orientación a las células inmunogénicas de Langerhans en la piel.

Es probable que la tecnología de parches de primera generación continúe siendo utilizada para el suministro de fármacos de moléculas pequeñas con el conjunto adecuado de propiedades. En los sistemas de segunda generación, los promotores de la penetración transdérmica deben encontrar el uso como excipientes en las formulaciones de cremas y ungüentos dermatológicos. Los sistemas de tercera generación usando ultrasonido y electroporación, mejoran la administración transdérmica mediante la desestabilización del estrato córneo en la escala nanométrica.

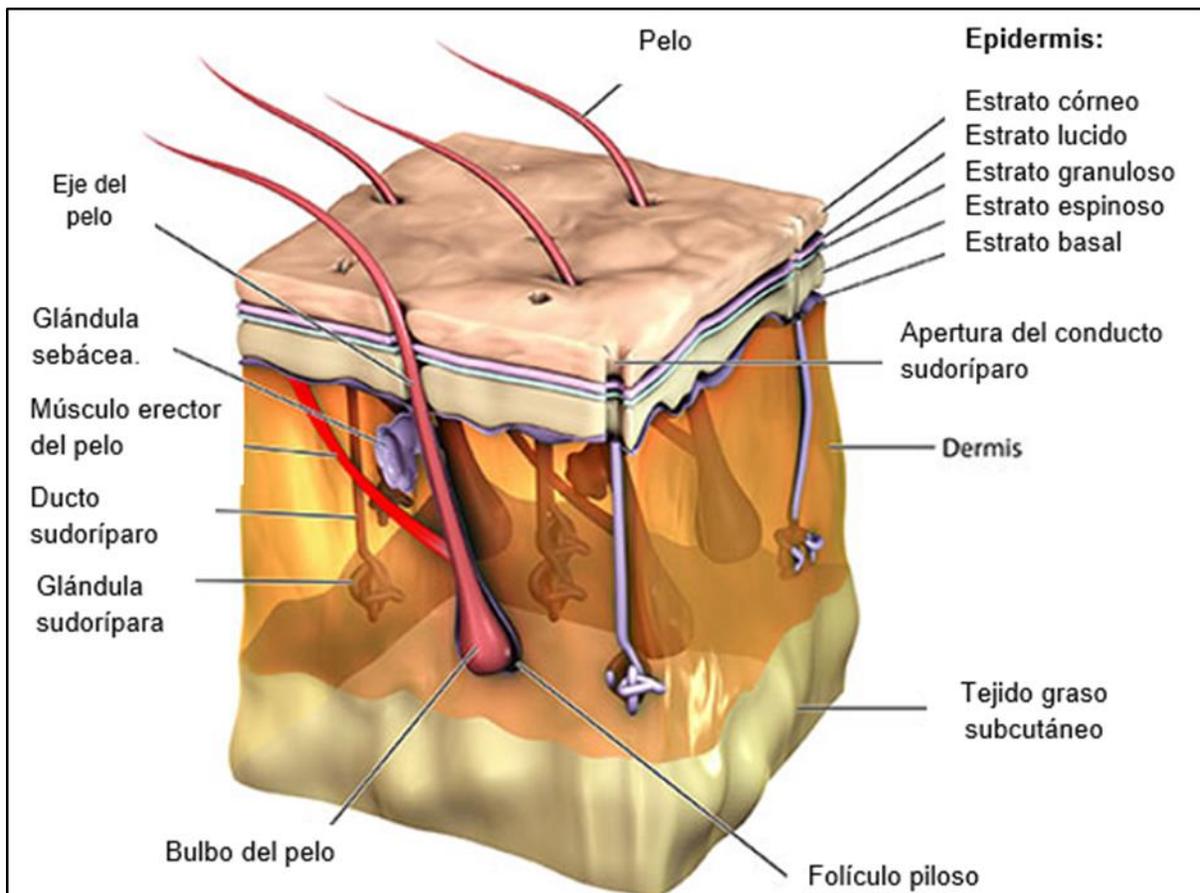
De acuerdo con H. Michael Wolff, teniendo en cuenta las experiencias y avances en cuanto a la administración transdérmica de hoy en día, se piensa que el futuro de administración transdérmica de fármacos dependerá de:

- El desarrollo de sistemas para la administración transdérmica de fármacos que cumplan con las necesidades del médico, paciente y las del fármaco.
- El desarrollo de sistemas que combinen una tecnología adecuada (apropiada) con un reservorio (depósito) para el fármaco y/o formulación.
- Los progresos realizados con tecnologías y enfoques apropiados para superar las limitaciones de difusión pasiva sin comprometer la integridad de la piel.

## 1. ESTRUCTURA Y FUNCIONAMIENTO DE LA PIEL

La piel o cutis es una membrana dura, flexible e impermeable que recubre el cuerpo y se integra con membranas protectoras<sup>2</sup>. La piel es el órgano más grande del cuerpo, representa aproximadamente el 15% del peso corporal en un adulto normal<sup>1</sup>, tiene una superficie de alrededor de dos metros cuadrados (depende de la altura y peso de la persona) y un peso de 4 kg<sup>7</sup>. En ella se llevan a cabo funciones vitales, incluyendo la protección contra agentes agresores físicos, químicos y biológicos, así como la prevención de la pérdida de agua y un papel importante en la termorregulación del cuerpo<sup>1</sup>.

La piel tiene una variedad de funciones: constituye una barrera física de permeabilidad, protección contra los agentes infecciosos, termorregulación, sensaciones, protección contra la luz ultravioleta, reparación de heridas y regeneración y apariencia física externa<sup>4</sup>.



**Figura 1.** Estructura de la piel.

Tomada de *es.dreamstime.com Digital Median Licensing Association*. . 07 de noviembre 2016.

Como se muestra en la Figura 1, la piel se compone de tres capas principales: la epidermis, la dermis e hipodermis o tejido graso subcutáneo<sup>3</sup>. Cada región de la piel depende del tejido circundante y está en conexión con él para regular y modular la estructura y la función normal de la piel en los niveles de organización moleculares, celulares y tisulares<sup>4</sup>.

## **1.1 LA EPIDERMIS**

La epidermis según Yamamoto M<sup>3</sup>, es un epitelio de superficie, plano poliestratificado queratinizado con cuatro capas. El orden de los estratos desde el interior hacia la superficie es el siguiente<sup>3</sup> (Figura 2):

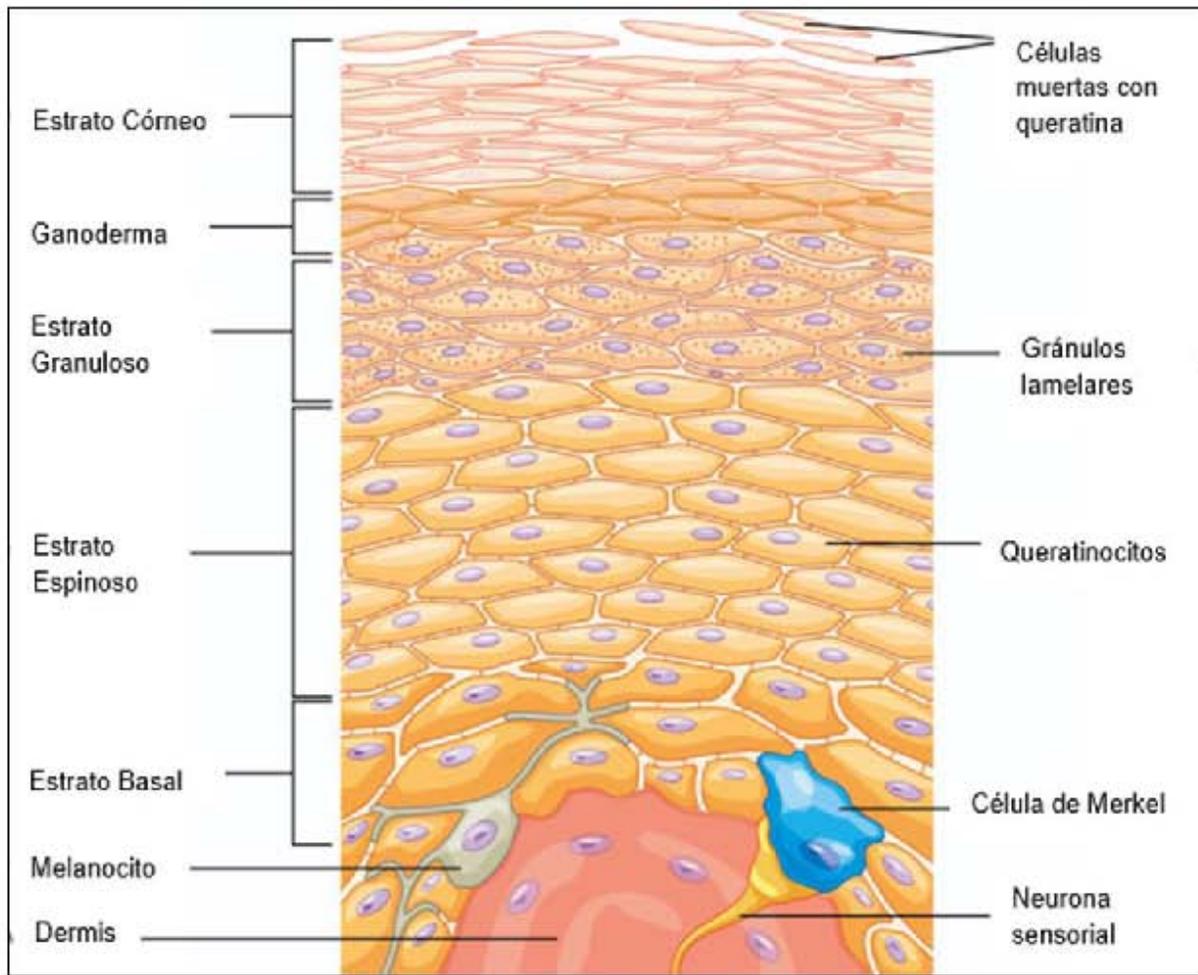
- a) Estrato basal
- b) Estrato espinoso
- c) Estrato granuloso
- d) Estrato córneo

La epidermis está constituida aproximadamente en un 90% por las células epidérmicas (queratinocitos), pero además contiene células de Langerhans (sistema inmune), melanocitos (sistema pigmentario) y células de Merkel (sistema nervioso)<sup>3</sup>.

La epidermis es una capa que se renueva continuamente y da lugar a estructuras como uñas y glándulas sudoríparas<sup>1</sup>.

De acuerdo con Yamamoto M<sup>3</sup>, a nivel funcional se pueden distinguir tres regiones (Figura 2), en la epidermis que se renuevan desde la base de modo permanente:

- a) Zona proliferativa (estrato basal): renovación celular (denominada epidermopoyesis)<sup>3</sup>.
- b) Zona de diferenciación (estrato espinoso y granuloso): diferenciación y maduración celular<sup>3</sup>.
- c) Zona funcional (estrato córneo): formación de una capa córnea protectora, eliminación celular<sup>3</sup>.



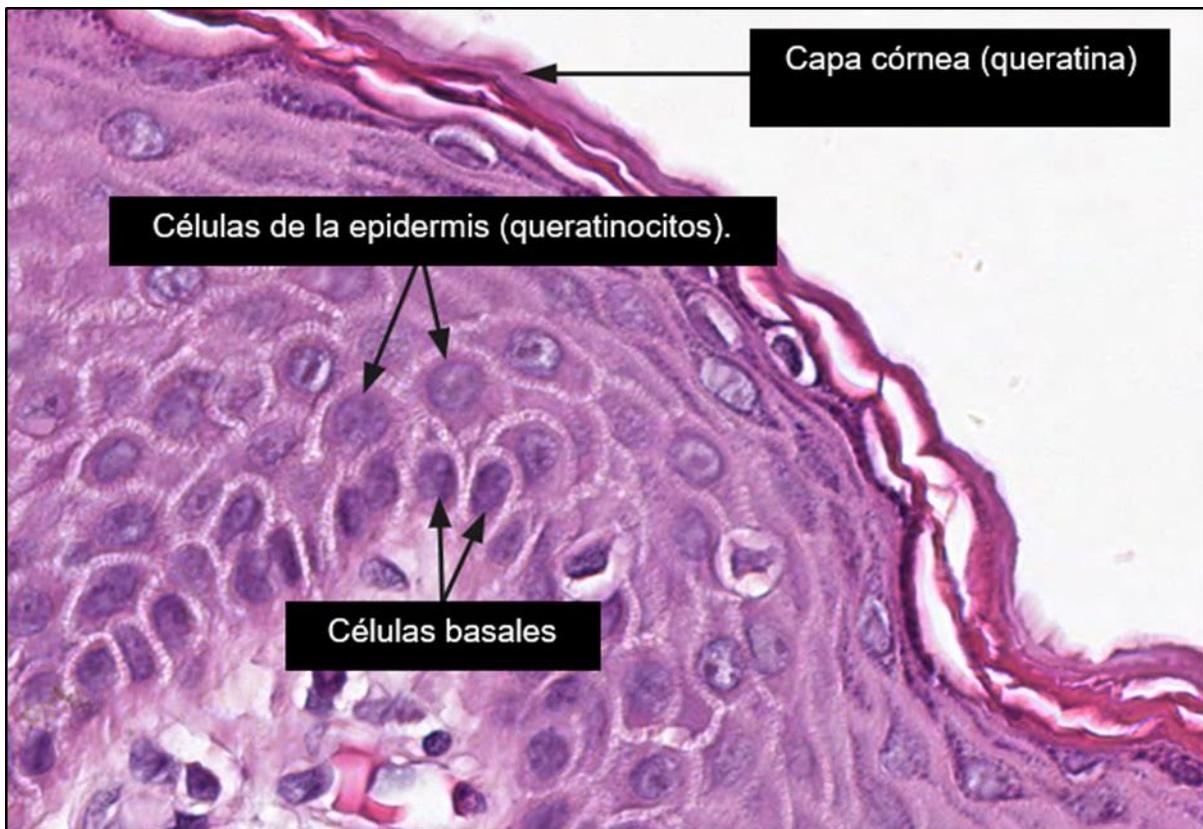
**Figura 2.** Estructura de la epidermis.

Tomada de [opentextbc.ca/anatomyandphysiology](http://opentextbc.ca/anatomyandphysiology)  
Anatomy & Physiology. OpenStax CNX. 07 de noviembre de 2016

Editada por: Nolasco I.

### 1.1.1 ESTRATO BASAL

El queratinocito (Figura 3), es una célula derivada del ectodermo y es el principal tipo celular de la epidermis, constituyendo por lo menos el 80% del total de las células. El destino final de estas células es contribuir a los componentes que forman la barrera epidérmica, como el estrato córneo. La diferenciación del queratinocito (queratinización) consta de una serie compleja de modificaciones morfológicas y eventos metabólicos programados genéticamente, cuidadosamente regulados, cuyo punto final es un queratinocito muerto, terminalmente diferenciado (corneocito) que contiene filamentos de queratina, proteínas de matriz y una membrana plasmática reforzada por proteínas con lípidos asociados a su superficie<sup>4</sup>



**Figura 3.** Placa histológica donde se muestran las células basales y los queratinocitos en el estrato basal.

Tomada de [www.proteinatlas.org/learn/dictionary/normal/anal+skin/detail+1/magnification+1](http://www.proteinatlas.org/learn/dictionary/normal/anal+skin/detail+1/magnification+1)  
The Human Protein Atlas .07 de noviembre de 2016.

Editada por Nolasco I.

### 1.1.2 ESTRATO ESPINOSO

La forma, estructura y propiedades subcelulares de las células espinosas tienen correlación con su posición dentro de la epidermis media. Se denominan así por el aspecto semejante a espinas de los bordes celulares en las secciones histológicas (Figura 4). Las células espinosas suprabasales son de forma poliédrica con un núcleo redondeado. A medida que estas células se diferencian y se desplazan hacia arriba a través de la epidermis, se tornan progresivamente más aplanadas y desarrollan orgánulos denominados gránulos laminares<sup>4</sup>.

Las espinas de las células espinosas son abundantes desmosomas, modificaciones de la superficie celular dependientes del calcio que promueven la adhesión de las células epidérmicas y la resistencia al estrés mecánico<sup>4</sup>.



**Figura 4.** Estrato espinoso y células espinosas.

Tomada de [www.dfarmacia.com/farma/ctl\\_servlet?\\_f=13&idContenido=13108303&idCategoria=2](http://www.dfarmacia.com/farma/ctl_servlet?_f=13&idContenido=13108303&idCategoria=2)  
Patricia Sánchez, M José Segundo. 07 de noviembre de 2017.

Editada por Nolasco I.

### **1.1.3 ESTRATO GRANULOSO**

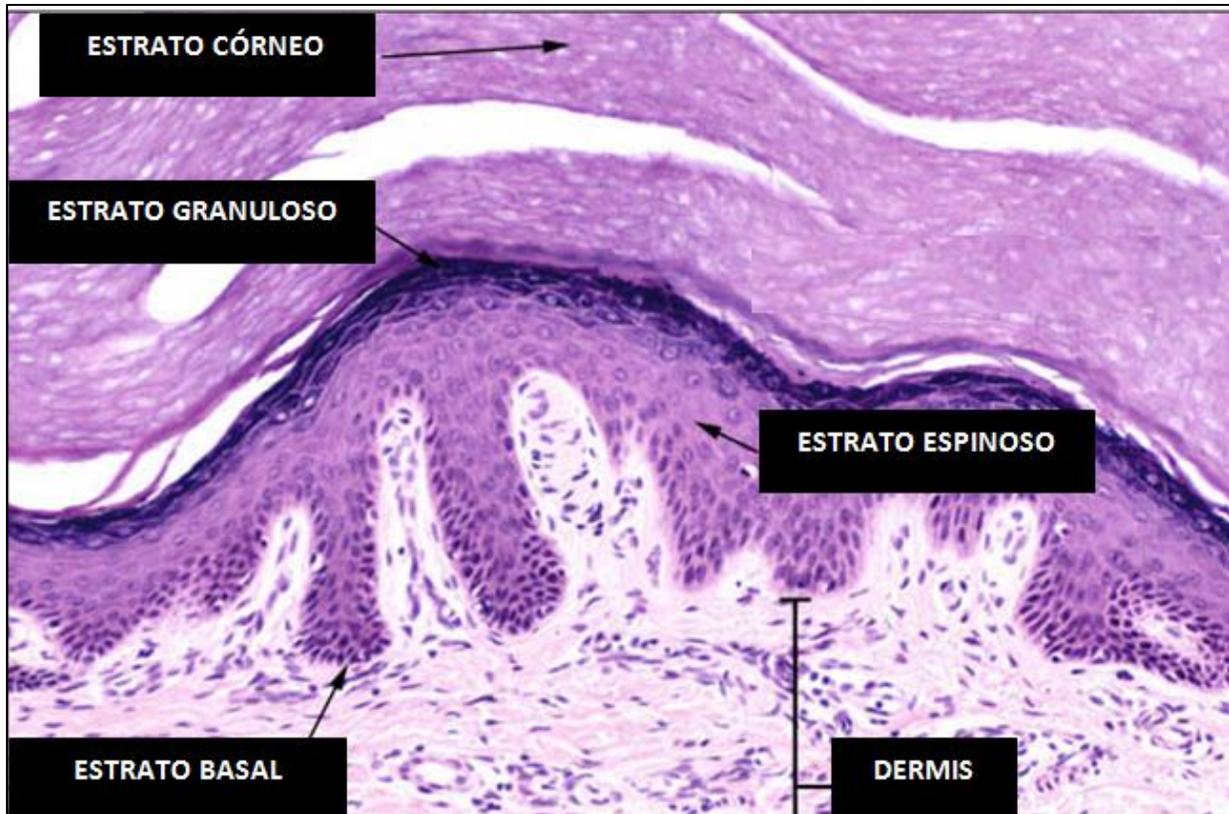
Denominado así por los gránulos queratohialinos basófilos que predominan en las células en este nivel de la epidermis (Figura 5), este estrato es el sitio de generación de numerosos componentes estructurales que formarán la barrera epidérmica, así como también numerosas proteínas que procesan esos componentes<sup>4</sup>.

Los gránulos queratohialinos están compuestos principalmente por profilagrina, filamentos de queratina y loricrina. En este estrato comienza a formarse la envoltura de células queratinizadas. La loricrina es una proteína rica en cisteína que forma el componente proteico principal de la envoltura queratinizada, constituyendo más del 70% de su masa<sup>4</sup>.

En la epidermis existe un gradiente de calcio, de modo que se detecta una baja concentración en la capa basal, más baja en el estrato espinoso y alta en el estrato granuloso, siendo de nuevo muy baja en el estrato córneo. Este gradiente es importante en la diferenciación terminal de los queratinocitos. El aumento de la concentración de calcio en el estrato granuloso produce la liberación del contenido de los gránulos de queratohialina, de forma que la profilagrina queda expuesta y va a ser procesada y fragmentada en monómeros activos de filagrina. Esta filagrina libre se une a los filamentos intermedios de queratina produciendo su agregación y compactación, lo cual provoca un colapso y aplanamiento de la célula<sup>6</sup>.

La filagrina va a seguir siendo procesada por distintas proteasas. Esta proteólisis produce la liberación de aminoácidos higroscópicos y sus derivados, que constituyen el factor humectante natural, responsable de retener el agua en el estrato córneo. La degradación de algunos de estos aminoácidos da lugar a la formación de los ácidos orgánicos transurocánicos (UCA, derivado de la histidina) y pirrolidona-5-carboxílico (PCA, derivado de la glutamina). Estos ácidos son los principales factores responsables de mantener un pH ácido en el estrato córneo<sup>6</sup>.

La etapa final de la diferenciación de las células granulosas incluye la destrucción programada de la misma célula. Durante este proceso, en el que la célula granulosa se transforma en un corneocito terminalmente diferenciado, con un mecanismo apoptótico produce la destrucción del núcleo y de casi la totalidad del contenido celular, con excepción de los filamentos de queratina y la matriz de filagrina<sup>4</sup>.



**Figura 5.** Estratos de la epidermis y dermis.

Tomada de [www.nku.edu/~dempseyd/SKIN.htm](http://www.nku.edu/~dempseyd/SKIN.htm) Northern Kentucky University. 07 de noviembre de 2016.

Editada por Nolasco I.

#### 1.1.4 ESTRATO CÓRNEO

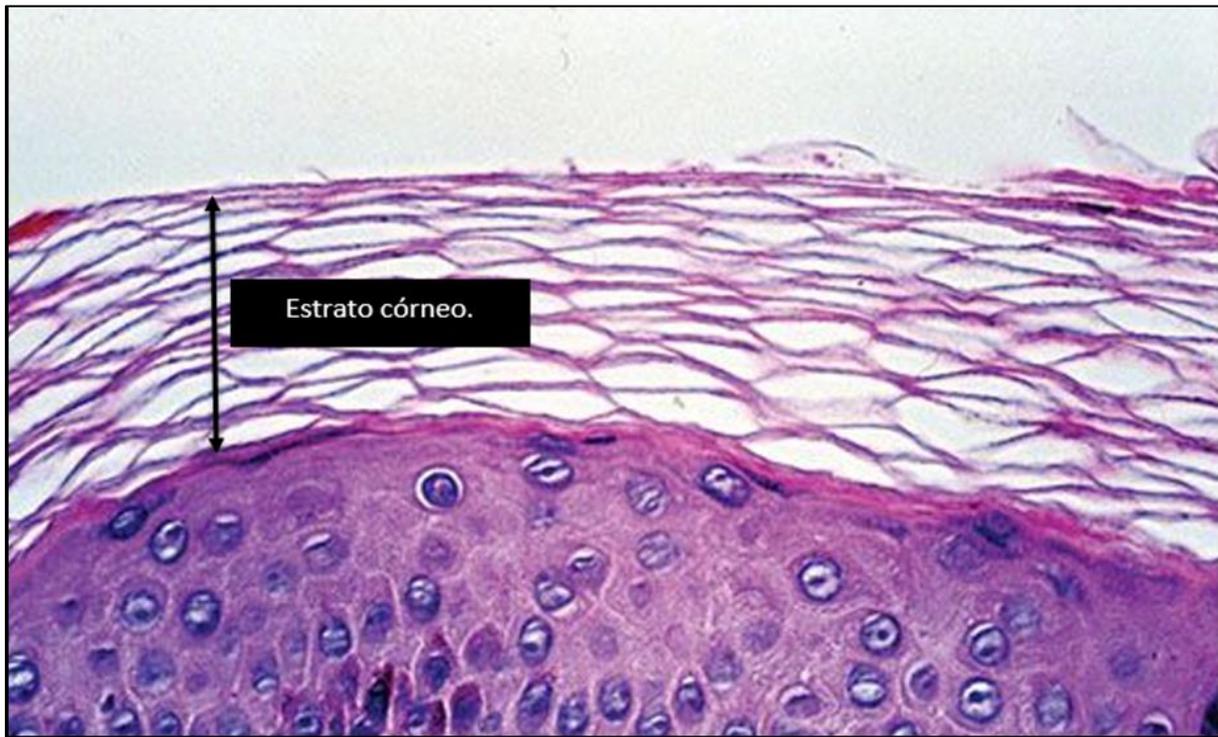
El estrato córneo juega un importante papel en la permeación de fármacos a través de la piel<sup>5</sup>. El estrato córneo (Figura 6) es el producto final de la diferenciación de los queratinocitos, que son células nucleadas y viables desde la capa basal hasta la capa granulosa y que van expresando distintas proteínas estructurales según van madurando<sup>6</sup>.

En los pasos finales de la diferenciación queratinocítica, estas células sufren cambios profundos en su estructura que provocan su transformación en células escamosas, planas, anucleadas: los corneocitos. Estos corneocitos permanecen firmemente unidos entre sí mediante corneodesmosomas, están recubiertos por una envoltura celular llamada envoltura cornificada, que tiene una porción proteica y otra lipídica y que les provee de resistencia mecánica y química<sup>6</sup>.

Este estrato proporciona a la piel la protección mecánica y constituye una barrera para la pérdida de agua y la penetración de sustancias hidrosolubles desde el ambiente<sup>4</sup>.

La barrera del estrato córneo está formada por un sistema de dos compartimientos de corneocitos enriquecidos en proteínas y en lípidos, rodeados por una matriz lipídica extracelular continua. Estos compartimientos tienen funciones algo independientes, aunque complementarias que constituyen en conjunto la “actividad de barrera” de la epidermis<sup>4</sup>.

La regulación de la permeabilidad, descamación, actividad contra los péptidos microbianos, exclusión de toxinas y absorción química selectiva son todas las funciones primarias de la matriz lipídica extracelular. Por otro lado, el refuerzo mecánico, la hidratación, la iniciación de la inflamación mediada por citocinas y la protección del daño por exposición a radiación UV son todas funciones a cargo de los corneocitos<sup>4</sup>.



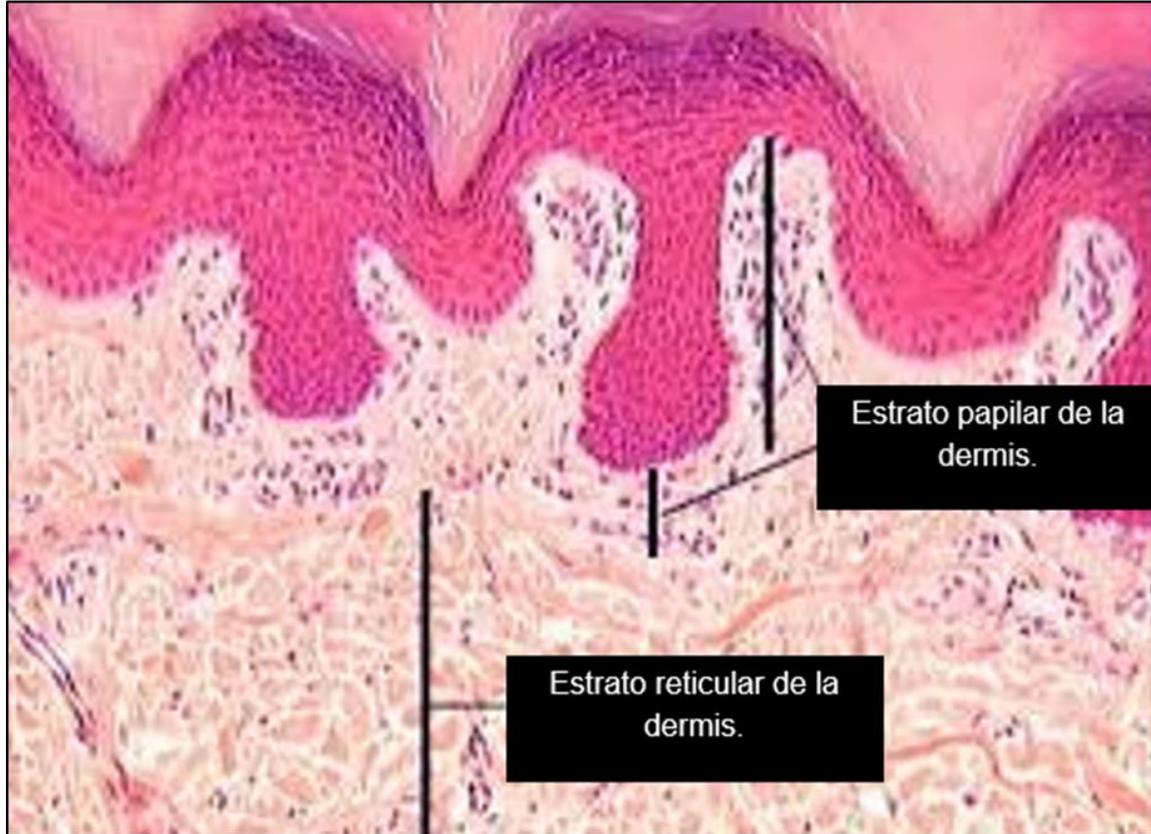
**Figura 6.** Estrato córneo.

Tomada de [plasticsurgerykey.com/histology-of-the-skin/](http://plasticsurgerykey.com/histology-of-the-skin/)

Faster Plastic Sugery & Dermatology Insight Engine. 07 de noviembre 2016

Editada por Nolasco I.

## 1.2 DERMIS



**Figura 7.** Estructura de la dermis.

Tomada de [acne-treatments-bible.org/acne-scars/acne-scarring](http://acne-treatments-bible.org/acne-scars/acne-scarring)

Michelle Macomber, *The Acne Treatments Bible: The skin encyclopedia*07 de noviembre de 2016.

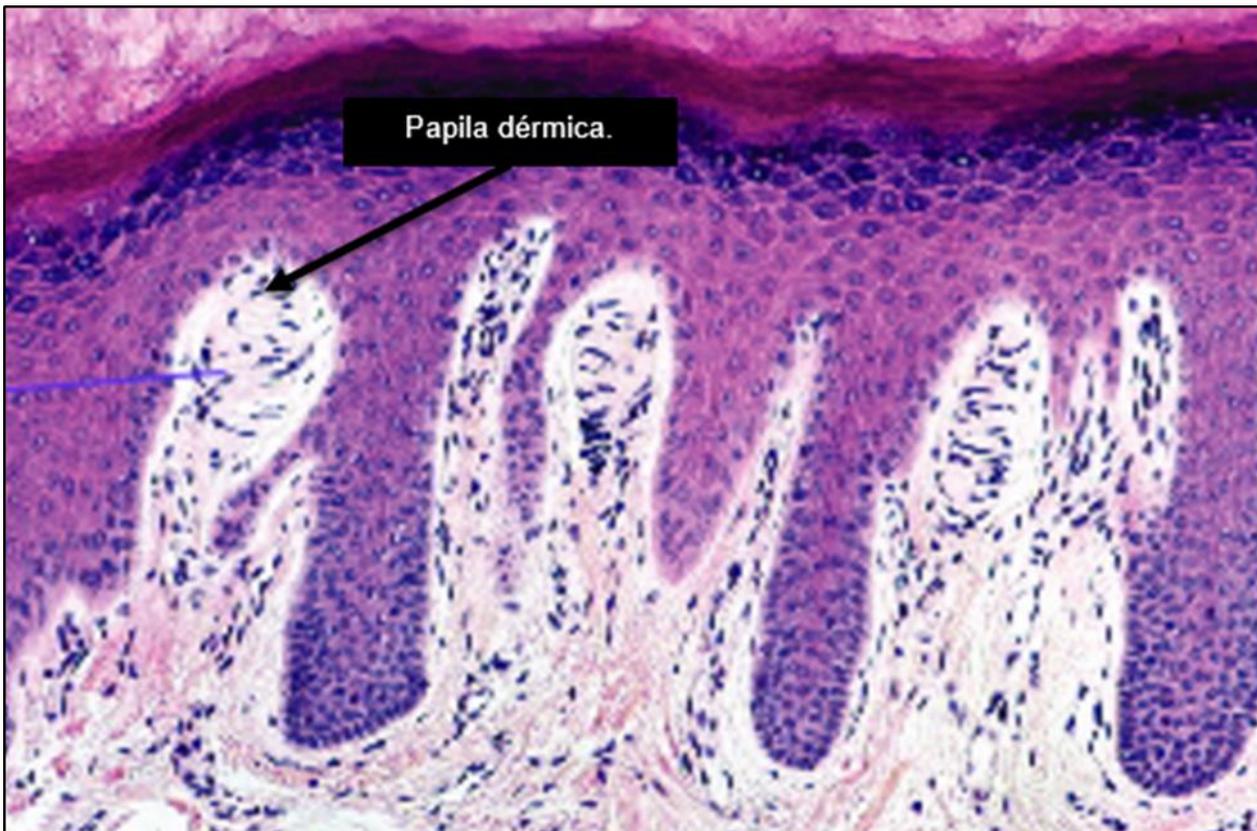
Editada por Nolasco I.

La dermis es un sistema integrado de elementos fibrosos, filamentosos, difusos y celulares del tejido conjuntivo, en el que se localizan las redes vasculares y nerviosas, los apéndices derivados de la epidermis y contiene muchos tipos de células residentes, entre ellos fibroblastos, macrófagos, células mastoideas y células circulantes transitorias del sistema inmunitario<sup>4</sup>. La dermis es el retículo más profundo de colágeno y fibras elásticas que por lo general comprende la mayor parte del espesor de la piel<sup>2</sup>.

La dermis conjuntiva (Figura 7), se divide en dos estratos: estrato papilar y estrato reticular<sup>3</sup>. Estas dos regiones son fácilmente identificables en una sección histológica y difieren en la organización del tejido conjuntivo, densidad celular y patrones nerviosos y vasculares<sup>4</sup>.

### 1.2.1 ESTRATO PAPILAR

El estrato papilar es un tejido conjuntivo superficial, delgado y rico en células y vasos. Su superficie forma papilas y contiene numerosos capilares. Este solapamiento e incremento de la superficie de contacto explica la unión mecánica entre la epidermis y la dermis, así como también la nutrición de la epidermis carente de vasos y la cooperación en las reacciones defensivas<sup>3</sup>. El estrato papilar recibe este nombre por la presencia de proyecciones hacia el interior de la epidermis, estas proyecciones se denominan papilas dérmicas (Figura 8) y se alternan con los procesos interpapilares de la epidermis<sup>7</sup>.



**Figura 8.** Papilas dérmicas.

Tomada de

[www.efn.uncor.edu/departamentos/divbioeco/anatocom/Biologia/Los%20Sistemas/Nervioso/Periferico/Sentidos/Tacto.htm](http://www.efn.uncor.edu/departamentos/divbioeco/anatocom/Biologia/Los%20Sistemas/Nervioso/Periferico/Sentidos/Tacto.htm) Facultad de Ciencias Exactas, físicas y Naturales, Universidad Nacional de Córdoba. 07 de noviembre de 2016.

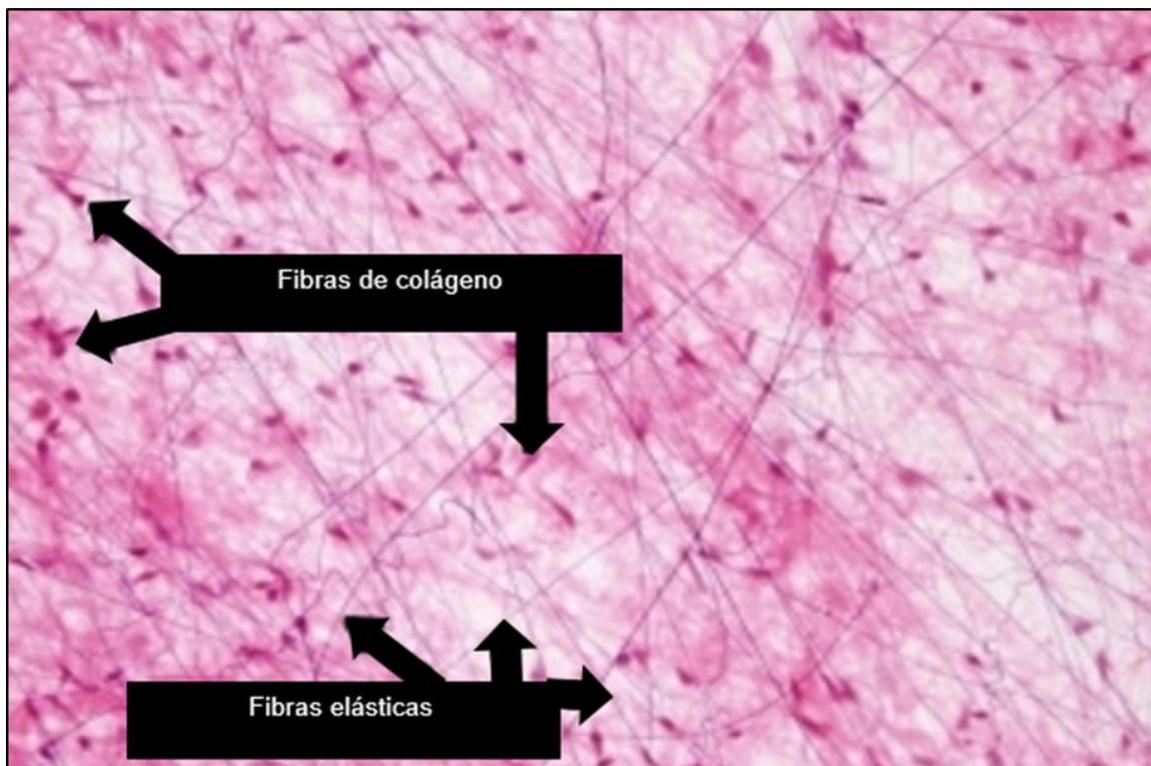
Editada por Nolasco I.

Las papilas dérmicas suelen contener redes capilares que aproximan la sangre a la epidermis. La capacidad de abrirse y cerrarse de estas redes es la responsable de la regulación de la pérdida de calor a través de la piel<sup>2</sup>.

### 1.2.2 ESTRATO RETICULAR

El estrato reticular de la dermis consiste en una masa densa de colágeno entretrejido y fibras de tejido conectivo elástico (Figura 9). Es este estrato el que le confiere a la piel su resistencia y fortaleza<sup>2</sup>.

El estrato reticular es más grueso que el papilar y recibe ese nombre por el entramado o retícula de las fibras de colágeno que forman gruesos conjuntos entrelazados con conjuntos de fibras elásticas. Esta estructura confiere también elasticidad y capacidad de adaptación a movimientos y cambios de volumen<sup>7</sup>. El límite inferior de la dermis reticular se define por la transición del tejido conjuntivo fibroso al tejido conjuntivo adiposo de la hipodermis<sup>4</sup>.



**Figura 9.** Tejido conjuntivo.

Tomada de [mmegias.webs.uvigo.es/a-imagenes-todas/epitelios.php](http://mmegias.webs.uvigo.es/a-imagenes-todas/epitelios.php) Atlas de Histología Vegetal y Animal, Dpto de biología y Ciencias de la Salud. Facultad de Biología, Universidad de Vigo, España.

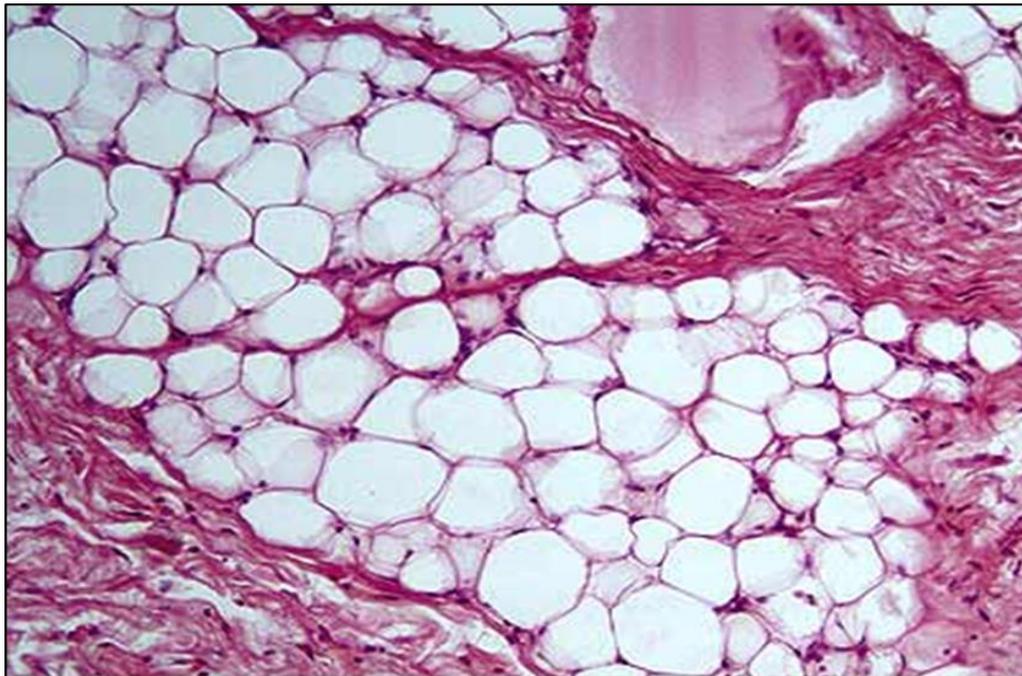
Editada por Nolasco I.

### 1.3 HIPODERMIS O TEJIDO GRASO SUBCUTÁNEO

Se trata de una capa de tejido conectivo laxo que contiene tejido adiposo y fibras elásticas (Figura 10). La cantidad de tejido adiposo subcutáneo varía según las distintas partes del cuerpo y sólo está ausente en unas pocas regiones (párpados, escroto, pene, pezones y areolas). El tejido conectivo subcutáneo contiene vasos sanguíneos y linfáticos, las raíces de los folículos pilosos, las partes secretoras de las glándulas sudoríparas, los nervios cutáneos y las terminaciones sensitivas (sobre todo los corpúsculos de Pacini)<sup>2</sup>.

El tejido de la hipodermis aísla al cuerpo, sirve como suplemento de reserva energética y protección de la piel y permite su movilidad sobre las estructuras subyacentes. Los adipocitos forman la masa principal de las células de la hipodermis. Están organizados en lóbulos definidos por tabiques de tejido conjuntivo fibroso. Los nervios, vasos sanguíneos y vasos linfáticos están localizados dentro de los tabiques, inervan, nutren y drenan la región<sup>4</sup>.

La hipodermis es el soporte de vasos sanguíneos y nervios que pasan desde los tejidos subyacentes hacia la dermis. Los folículos pilosos y glándulas sudoríparas se originan en este nivel<sup>3</sup>.



**Figura 10.** Hipodermis y adipocitos.

Tomada de [www.medic.ula.ve/histologia/anexos/atlas/7/piel.htm](http://www.medic.ula.ve/histologia/anexos/atlas/7/piel.htm) Universidad de los Andes Venezuela, medicina, cátedra de histología, Departamento de Ciencias Morfológicas. 07 de noviembre de 2016. Editada por Nolasco I.

## GLOSARIO

**Células de Langerhans:** son células del sistema inmune que se encuentran en la epidermis, controlan la proliferación de los corneocitos y son importantes células presentadoras de antígenos<sup>3</sup>.

**Células de Merkel:** son células del sistema nervioso, se ubican en el estrato basal de la epidermis y funcionan como nociceptores<sup>3</sup>.

**Corneocito:** son células llenas de queratina, proteína insoluble en agua, que hace a la epidermis hidrófoba<sup>II</sup>.

**Corpúsculos de Pacini:** son receptores sensoriales de la piel que están implicados en la percepción de las sensaciones vibratorias intensas y profundas, detecta los movimientos de estiramiento y de distensión de la piel así como las presiones fuertes<sup>VI</sup>.

**Fibroblasto:** es la célula más común y menos especializada del tejido conjuntivo. Se encarga de la síntesis y mantenimiento de la matriz extracelular y presenta gran capacidad para diferenciarse dando lugar a otros tipos celulares más especializados del tejido conjuntivo.

**Filagrina:** es una proteína fundamental para el desarrollo y mantenimiento de la barrera cutánea<sup>III</sup>. Se genera durante el proceso de cornificación a partir de su precursor profilagrina<sup>10</sup>.

**Gránulos queratohialinos:** gránulo basófilo, de forma irregular, que se presenta en el citoplasma de los queratinocitos y que aparece en el estrato granuloso de la piel<sup>IV</sup>.

**Loricrina:** es una proteína muy rica en cisteína, glicina y serina, altamente insoluble en agua que actúa como esencia para el aislamiento del corneocito frente al medio externo y para mantener la integridad del mismo<sup>3</sup>.

**Macrófago:** son células mononucleadas que se caracterizan por su capacidad de fagocitar y degradar material particulado<sup>V</sup>.

**Melanocitos:** son las células responsables de la producción de la melanina, la sustancia que le da color a la piel<sup>I</sup>.

**Polifilagrina:** es un polipéptido de 500 KDa, altamente fosforilado, rico en histidina y que se almacena en los gránulos de queratohialina<sup>10</sup>.

**Queratinocito:** son células que constituyen en un 90% a la epidermis, contienen una proteína estructural llamada queratina<sup>3</sup>.

## REFERENCIAS

1. Paul A.J (2011). Anatomy and Physiology of the Skin en Skin Cancer. Publicado por Oncology Nursing Society.
2. Nigel Palastanga.(2000). Anatomía y movimiento humano. Estructura y funcionamiento. (Tercera Edición.pp) Barcelona, Editorial Paidotribo (pp 36-39).
3. Yamamoto M. Fisiología de la piel. *Revista Peruana de Dermatología Vol. 11 (2). 2001.* Consultada en [http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/dermatologia/v11\\_n2/fisio\\_piel.htm](http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/dermatologia/v11_n2/fisio_piel.htm)
4. Klaus Wolff (2009). Dermatología en medicina general, 7ª Edición. Buenos Aires. Editorial Médica Panamericana. Tomo 1 (pp 57-67).
5. Shunichi Utsumi (2016). Thermal behavior and functional group interaction of lipids extracted from the stratum corneum. *Journal of Drug Delivery Science and Technology 35 (2016) 200-206.*
6. M. Armengot- Carbo (2015). Filagrina: papel en la barrera cutánea y en el desarrollo de patología. Elsevier, *Actas de Dermosifiliogr.*2015;106(2):86-95
7. Jesús Merino. La piel. Estructura y funciones. Fisiología General. Universidad de Cantabria. Open course ware.
8. Mark R. Prausnitz y Robert Langer, 2008. Transdermal drug delivery. *NHI Public Access,Nat Biotechnol* 26 (11):1261-1268.
9. H. Michael Wolff, 2014. Future of Transdermal Drug Delivery Systems (TDDS). *American Pharmaceutical Review.*
10. Florinda María Busi. (2008). Barrera epidérmica en la dermatitis atópica. *Rev Asoc Col Dermatol.* Volumen 16, número 4, diciembre de 2008, pág. 293, 301

## PÁGINAS WEB:

- I. [www.lumi-derm.com](http://www.lumi-derm.com) consultada el 03 de Octubre del 2016.
- II. [www.etatpur.es](http://www.etatpur.es) consultada el 03 de Octubre del 2016.
- III. [www.actasdermo.org](http://www.actasdermo.org) consultada el 03 de Octubre del 2016.
- IV. [www.cun.es](http://www.cun.es) Clínica Universidad de Navarra consultada el 03 de Octubre del 2016.
- V. [Medmol.es](http://Medmol.es) consultada el 04 de Octubre del 2016.
- VI. [www.vichy.es](http://www.vichy.es) Laboratorios de España. Consultada el 10 de Octubre del 2016.

## 2. VÍA DE ADMINISTRACIÓN TRANSDÉRMICA

Se entiende por vía de administración a la ruta que se elige para administrar un medicamento a un individuo. De manera general la vía de administración puede ser enteral (cuando la administración es en algún sitio del conducto digestivo) o parenteral (cuando la administración es por una vía diferente a la enteral)<sup>1</sup>.

El desarrollo en el campo de las formas farmacéuticas da lugar al descubrimiento de nuevos sistemas de administración de fármacos que permiten mantener una concentración de sustancia activa en el organismo<sup>10</sup>.

La administración de fármacos a través de la piel con la finalidad de obtener un efecto sistémico, ha conducido al desarrollo de unas formas farmacéuticas conocidas con la denominación de sistemas terapéuticos transdérmicos o TTS (“Transdermal Therapeutic Systems”) por sus siglas en inglés<sup>2</sup>.

Estos modernos sistemas terapéuticos permiten el control posológico y la liberación del fármaco constantemente, definiéndose como un sistema destinado a su aplicación sobre una zona determinada de la piel, que sirve de soporte o vehículo para uno o varios principios activos destinados a ejercer un efecto general después de su liberación y su paso a través de la piel<sup>2</sup>.

En los últimos años han despertado extraordinario interés, se utilizan como acarreadores de fármacos empleados en tratamientos de larga duración<sup>2</sup>.

### 2.1 VENTAJAS

Los Sistemas Terapéuticos Transdérmicos se diseñan para permitir el paso de moléculas farmacológicamente activas a través de la piel intacta de forma controlada<sup>4</sup>.

Las ventajas del transporte de fármacos a través de la piel y el uso de TTS son:

- Menor riesgo de efectos secundarios, debido al transporte del activo de forma más constante, liberación gradual y flujo controlado<sup>4</sup>.
- Alcanzan niveles sanguíneos uniformes, constantes y sostenidos debido al ingreso de una cantidad constante de principio activo<sup>4</sup>.
- Eliminación del efecto de primer paso, lo que permite que la cantidad de fármaco administrada sea menor, y por tanto más seguro en pacientes hepato-comprometidos, dando como resultado la reducción de efectos adversos<sup>8</sup>.
- Comodidad en la administración<sup>2</sup>.
- La piel es el órgano de más fácil acceso del cuerpo humano<sup>3</sup>.

También presenta algunas ventajas terapéuticas frente a las vías clásicas de administración de fármacos:

- Se evitan las variaciones de absorción y metabolismo que aparecen al administrar fármacos por vía oral<sup>5</sup>.
- Se mejora la biodisponibilidad de ciertos fármacos<sup>5</sup>.
- Útil para sustancias activas de vida media muy corta<sup>2</sup>.
- Eliminación de restricciones dietarias asociadas con el uso oral<sup>4</sup>.
- Reduce la posibilidad de que se produzcan importantes variaciones en la dosis<sup>5</sup>.
- Proporciona un régimen terapéutico con excelente aceptación del paciente<sup>5</sup>.
- Disminución de las variaciones inter e intrapacientes<sup>2</sup>.

## 2.2 DESVENTAJAS

Quizá el mayor desafío para la administración transdérmica es que sólo un número limitado de fármacos son susceptibles de administración por esta vía<sup>7</sup>.

- Reducido número de fármacos con posibilidad de atravesar la piel<sup>2</sup>.
- Aparición de reacciones alérgicas en la zona de administración<sup>2</sup>.
- Depende de las condiciones de la piel y, en parte, del lugar de aplicación<sup>10</sup>.

## 2.3 ENTRADA DEL FÁRMACO A TRAVÉS DE LA PIEL

La absorción transdérmica requiere la interrupción de la función de la barrera de la piel<sup>12</sup>.

La permeabilidad de la piel es menor que la membrana de la célula epitelial intestinal<sup>11</sup>.

El término global “absorción percutánea” describe el paso de compuestos a través de la piel<sup>11</sup>.

De acuerdo a la autora Marie Alexandrine Bolzinger<sup>11</sup> la absorción percutánea se divide en tres pasos:

- a) Penetración. La entrada de una sustancia dentro de una capa particular de la piel<sup>11</sup>.
- b) Permeación. La penetración a través de una capa a otra<sup>11</sup>.
- c) Resorción. La absorción en el sistema vascular<sup>11</sup>.

Según el autor Miguel Allevato<sup>3</sup>, 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 y liberación del principio activo en la formulación<sup>3</sup>.
- b) Partición desde la formulación hacia la capa más externa de la piel, el estrato córneo<sup>3</sup>.
- c) Difusión dentro del estrato córneo<sup>3</sup>.
- d) Partición desde el estrato córneo hacia la dermis<sup>3</sup>.
- e) Difusión hacia los capilares sanguíneos y/o penetración a los tejidos subyacentes<sup>3</sup>.

La autora Patricia Sur<sup>2</sup> propone que los principios activos o fármacos aplicados en la superficie de la piel, tienen tres rutas posibles de penetración a través de la misma<sup>2</sup> (Figura 11):

- a) Vía glándulas écrinas y sus conductos<sup>2</sup>.
- b) A través de la capa córnea:
  - Vía intercelular (a través del espacio intercelular) donde se encuentran ceramidas, ácidos grasos, colesterol, ésteres de colesterol, siendo ésta la vía más frecuente<sup>2</sup>.
  - Vía transcelular siguiendo una ruta que atraviesa los corneocitos<sup>2</sup>.
- c) Vía folículo piloso y su glándula sebácea<sup>2</sup>.

La primera ruta nombrada (vía glándulas écrinas y sus conductos) no se considera tan importante debido al área (alrededor del 0.1% del área total de la piel). La penetración a través de la glándula sebácea es problemática, ya que el fármaco puede ser acumulado en la glándula<sup>10</sup>.

Las otras dos rutas de penetración de fármacos se denominan a veces transpidermicas<sup>10</sup>.

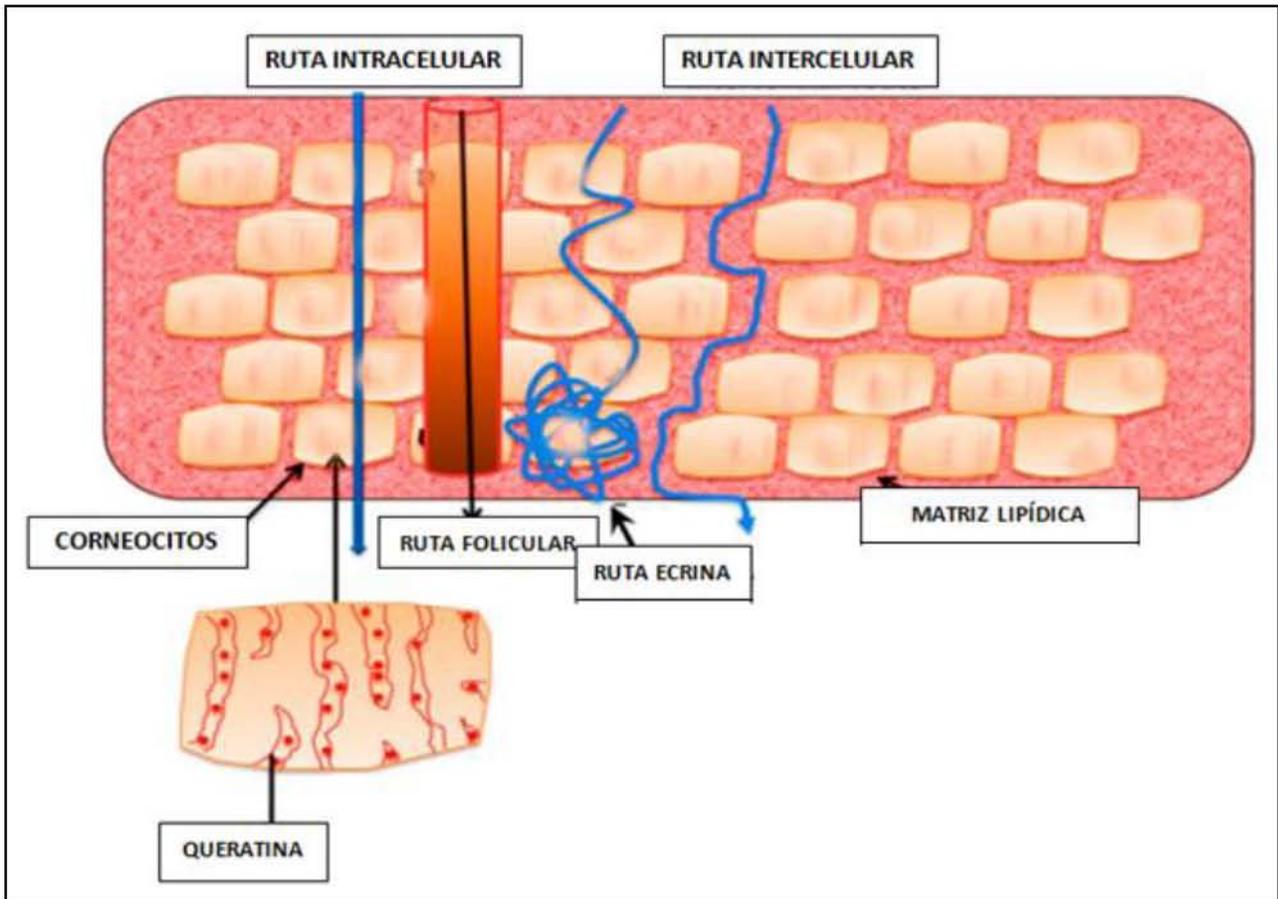
Una molécula hidrófila prefiere pasar a través del SC por la vía transcelular ó intracelular, atravesando los corneocitos. Sin embargo, es necesario que la molécula pueda atravesar los lípidos intercelulares (ceramidas 50%, colesterol 10% y una pequeña porción de sulfato de colesterol 2% y glucosilceramidas) con el fin de saltar de un corneocito a otro<sup>10</sup>.

La vía transcelular parece ser la más importante, aunque para algunos autores la vía intercelular puede tener un papel importante en la absorción de fármacos<sup>6</sup>.

En cualquier superficie cutánea la penetración cumple la Ley de Fick<sup>3</sup>. El flujo del principio activo, representa la velocidad de transporte por unidad de área en un momento y posición dada, a través del SC, ésta es proporcional a un gradiente de concentración, de acuerdo con un coeficiente de difusión (D), específico para cada molécula<sup>12</sup>.

$$J = -D \frac{dc}{dl}$$

Donde “ $J$ ” es el flujo molecular, “ $D$ ” es el coeficiente de difusión y “ $dc/dl$ ” es el gradiente de concentración<sup>14</sup>. El flujo típicamente se expresa en unidades de  $[\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}]$ .<sup>14</sup>



**Figura 11.** Rutas de penetración de fármacos a través de la piel.

Tomada de Ahlam Zaid Akilani (2015). Transdermal Drug Delivery: Innovative Pharmaceutical Developments Based on Disruption of the Barrier Properties of the stratum corneum. *Journal Pharmaceutics* 1999-4923

Editada por Nolasco I.

El estrato córneo funciona como una barrera altamente lipofílica, la cual evita la pérdida excesiva de agua y previene la penetración de moléculas. Los corneocitos queratinizados conforman una barrera que dificulta el pasaje de moléculas, independientemente de su tipo. Asimismo, los lípidos intercelulares lo hacen impermeable a las sustancias hidrofílicas<sup>3</sup>.

En los sistemas transdérmicos, una vez que el principio activo se ha liberado al medio, la penetración del fármaco por la piel se realiza a través de una serie de pasos de difusión y transporte activo<sup>3</sup>.

Uno de los aspectos más importantes de un Sistema Terapéutico Transdérmico, es la capacidad del principio activo o fármaco, de atravesar la barrera de la piel, difundirse a través de ésta en cantidad suficiente y lograr el efecto terapéutico deseado<sup>4</sup>.

### **2.3.1 FACTORES QUE LIMITAN LA PENETRACIÓN**

El suministro de fármacos a través de la piel ha sido un desafío para científicos farmacéuticos y de formulación, esto es en gran parte debido a las excelentes propiedades de este órgano<sup>6</sup>.

#### **2.3.1.1 FACTORES DEPENDIENTES DE LA PIEL**

La absorción transdérmica de fármacos a la circulación sistémica incluye la penetración a través del estrato córneo, la epidermis y capas más profundas de la piel<sup>10</sup>.

La piel presenta diferentes estructuras que actúan como barrera para la penetración de fármacos. El estrato córneo cumple la función de barrera altamente lipofílica, evitando la pérdida excesiva de agua y previniendo la penetración de moléculas. Los corneocitos queratinizados conforman una barrera que dificulta el pasaje de moléculas, independientemente de su tipo<sup>4</sup>. Asimismo, los lípidos intercelulares lo hacen impermeable a las sustancias hidrofílicas<sup>3</sup>.

- Actividades biosintéticas de la piel: la diferenciación epidérmica es un proceso vectorial que se acompaña por cambios abruptos en la composición lipídica, incluidos la pérdida de fosfolípidos y aparición de ceramidas, colesterol y ácidos grasos libres<sup>15</sup>.
- Secreción del cuerpo laminar: la única organización de dos compartimentos del SC es atribuible a la secreción de lípidos derivados del cuerpo laminar<sup>15</sup>.
- Manto ácido de la piel: la acidificación, afecta la homeostasis de la función de barrera de la piel<sup>15</sup>.

### 2.3.1.2 FACTORES DEPENDIENTES DEL PRINCIPIO ACTIVO Y DE LA FORMULACIÓN

Debido a la naturaleza selectiva de la barrera de la piel, sólo un pequeño grupo de fármacos puede ser entregado sistémicamente a tasas terapéuticamente relevantes<sup>8</sup>.

De acuerdo con el autor Mark R Prausnitz<sup>15</sup>, la absorción percutánea se realiza mediante un proceso de difusión pasiva y por tanto depende de las siguientes variables:

- Vehículo: es importante entre la potencia del fármaco y la eficacia terapéutica, ya que la composición del vehículo puede influir en la velocidad y grado de absorción del fármaco<sup>15</sup>.
- Concentración del fármaco<sup>15</sup>: presenta una relación directa con la velocidad de penetración<sup>13</sup>.
- Coeficiente de partición<sup>15</sup>.

El autor Miguel Ángel Allevato<sup>3</sup> describe las siguientes principales características que los principios activos y excipientes deben de tener para ser formulados en un TTS:

- a) Bajo peso molecular (<500 Daltons)<sup>3</sup>
- b) No iónicas<sup>3</sup>.
- c) Solubilidad en lípidos y agua<sup>3</sup>.
- d) Coeficiente de partición (Log P) adecuado (a mayor coeficiente de reparto, aumenta la absorción)<sup>6</sup>. Log P idealmente alrededor de 2 o 3<sup>13</sup>.
- e) Elevada potencia farmacológica (dosis <50mg/día; 5 a 20mg es apropiada)<sup>3</sup>.
- f) Ausencia de propiedades irritantes para la piel<sup>3</sup>.
- g) Estable a temperatura ambiente<sup>3</sup>.

La combinación de estas propiedades fisicoquímicas hace posible la penetración de los principios activos a la piel y la capacidad para obtener el efecto terapéutico<sup>13</sup>.

Además de gran potencia, las características fisicoquímicas de los fármacos a menudo son enfocados para favorecer la entrega percutánea e incluyen lipofilia moderada y bajo peso molecular. Sin embargo, un gran número de fármacos no cumplen con estos criterios. Su eficacia y permeación varían de un fármaco a otro dependiendo de la naturaleza fisicoquímica del compuesto. Sin embargo, existen métodos para facilitar la permeación del fármaco a través de la piel mediante el aumento del grado de partición, aumentando la difusividad del fármaco, en el dominio del estrato córneo<sup>8</sup>.

## GLOSARIO

**Ceramida:** familia de lípidos compuesta por un ácido graso unido por un enlace amida a una esfingosina. La ceramida es la molécula base de los esfingolípidos, que son importantes sustancias estructurales de las membranas celulares<sup>II</sup>.

**Corneocito queratinizado:** son células llenas de queratina, proteína insoluble en agua, que hace a la epidermis hidrófoba<sup>V</sup>.

**Disrupción:** rotura o interrupción brusca.

**Glándulas ecrinas:** son de tipo exocrino, localizadas en la dermis y que desembocan directamente en la superficie cutánea por medio de una formación tubular productora del sudor<sup>I</sup>.

**Hidrofílico:** carácter de una sustancia que tiene afinidad por el agua<sup>III</sup>.

**Lipofílico:** que tiene afinidad por las grasas y gran solubilidad en los lípidos<sup>III</sup>.

**Transporte activo:** a los transportes realizados contra gradiente de concentración, por medio de proteínas transportadoras y con gasto de energía<sup>IV</sup>.

**Transporte intercelular:** se refiere al movimiento de sustancias a través de las uniones estrechas que existen entre las células<sup>9</sup>.

**Transporte transcelular ó intracelular:** es el que se realiza a través de las células epiteliales, mediante transportadores membranales<sup>9</sup>.

**Vía oral:** el medicamento es colocado en la boca para ser deglutido<sup>1</sup>.

## REFERENCIAS

1. Secretaría de Salud, 2014. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Undécima edición. Volumen 1. (pp 8)
2. Dr. José Ma. Suñe Negre. Nuevas aportaciones galénicas a las formas de administración. Formación continuada para farmacéuticos de hospital. Grupo Ferrer. (pp 49-53).
3. Dr. Miguel Angel Allevato, 2007. Sistemas Terapéuticos Transdérmicos. *Actividad Terapéutica Dermatológica* 2007. 30:154
4. Dr. Patricia Sur Milner, 2008. Sistemas terapéuticos de penetración transdérmica. *Tendencias en la medicina* 2008.32: 121-130.
5. Navarro Ruiz A. 2000. Sistema de liberación transdérmico de Fentanilo: una nueva forma de analgesia oncológica. *Hospital General Universitario de Elche* 2000:24(2):64-73.
6. Majella E. Lane (2013), Skin penetration enhancers. *Elsevier International Journal of Pharmaceutics*; 447 (2013) 12-21.
7. Mark R. Prausnitz y Robert Langer, 2008. Transdermal drug delivery. *NIH Public Access, Nat Biotechnol* 26 (11):1261-1268.
8. Kalpana S Paudel (2010). Challenges and opportunities in dermal/transdermal delivery. *NIH Public Access*; 1 (1):109-131.
9. Beatriz Gal Iglesias (2007). Bases de la Fisiología. Editorial Tebar. 2da edición. pp 332.
10. Josef Jampilek (2010). Azone Analogues: Classification, Design, and Transdermal Penetration Principles. *Medicinal Research Reviews*, 32, No.5, 907, 2012
11. Marie Alexandrine Bolzinger (2012). Penetration of drugs through skin, a complex rate-controlling membrane. *Elsevier, Current opinion in colloid & Interface Science*, 17 (2012). 156-165.
12. Roberta Liuzzi (2015). Transport efficiency in transdermal drug delivery: What is the role of fluid microstructure?; *Elsevier, Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 139 (2016) 294-305.
13. Sandra Wiedersberg (2014). Transdermal drug delivery: 30 + years of war and still fighting!; *Elsevier, Journal of Controlled Release* 190 (2014) 150-156.
14. Ahlam Zaid Alkilani (2015). Transdermal Drug Delivery: Innovative Pharmaceutical Developments Based on Disruption of the Barrier Properties of the stratum corneum. *Journal Pharmaceutics* 1999-4923.
15. Mark R Prausnitz (2012). Skin Barrier and Transdermal Drug Delivery. *Medical Therapy* 124. Pp 2065-2072.

**PÁGINAS WEB:**

- I. [www.pharmacosmetics.es](http://www.pharmacosmetics.es) consultada el 23 de octubre del 2016.
- II. [www.encyclopediasalud.com](http://www.encyclopediasalud.com) consultada el 23 de octubre del 2016.
- III. [www.saludyriesgos.com](http://www.saludyriesgos.com) consultada el 23 de octubre del 2016.
- IV. [www.genomasur.com](http://www.genomasur.com) consultada el 25 de octubre del 2016.
- V. [www.etatpur.es](http://www.etatpur.es) consultada el 25 de Octubre del 2016.
- VI. [dle.rae.es/?id=Dy0VRiZ](http://dle.rae.es/?id=Dy0VRiZ) Consultada el 13 de Octubre del 2017.

### 3. CLASIFICACIÓN DE LOS SISTEMAS TERAPÉUTICOS TRANSDÉRMICOS

Hacia finales del siglo XIX surgió la idea de permeabilidad de la piel, a partir de observaciones de medicamentos cuyos efectos tóxicos eran severos por la vía oral, resultando inefectivos si se aplicaban sobre la piel. Se abandonaron entonces los intentos de la terapéutica a través de la piel, esta teoría demoró hasta el siglo XX la concepción de la piel como un portal de penetración de fármacos<sup>3</sup>.

Más tarde Monash demostró que era el estrato córneo la principal barrera para la penetración de fármacos y el dermatólogo inglés Vicker describió la capacidad de reservorio del estrato córneo<sup>3</sup>.

Los sistemas transdérmicos se han desarrollado en las áreas de la terapéutica, cosmecéutica, productos de venta libre y cuidado personal<sup>3</sup>.

Los sistemas transdérmicos han dado lugar a la forma farmacéutica denominada parche transdérmico que, oportunamente perfeccionada, se aproxima bastante al sistema terapéutico ideal: liberación constante del principio activo controlada por el sistema, así como regulación simple de la duración del tratamiento por mera adherencia y retiro de la piel<sup>1</sup>.

Los sistemas transdérmicos constituyen una alternativa a las vías tradicionales (oral, inyectables tradicionales, subcutánea, intramuscular) de administración de principios activos y medicamentos<sup>2</sup>.

La sofisticada tecnología ha encontrado a nivel molecular rutas de transporte de fármacos a través de las membranas biológicas, e investiga la forma en que la función de barrera puede ser modulada<sup>2</sup>.

En el 2008 el autor Mark R.<sup>4</sup> propuso que, desde una perspectiva global se propone que los avances en los sistemas de administración transdérmica, pueden ser clasificados en tres generaciones de desarrollo.

- a) **Primera generación:** son los sistemas que producen muchos de los parches de hoy en día, por la selección cuidadosa de los fármacos, que pueden cruzar la piel a velocidades terapéuticas, básicamente parches pasivos<sup>4</sup>.
- b) **Segunda generación:** son los sistemas que utilizan sustancias químicas, el ultrasonido y la iontoforesis, como potenciadores de la penetración de los fármacos a la piel<sup>4</sup>.
- c) **Tercera generación:** son aquellos sistemas que se dirigen al estrato córneo de la piel usando micro-agujas, ablación dérmica, microdermoabrasión y electroporación<sup>4</sup>.

### 3.1 SISTEMAS TRANSDÉRMICOS DE PRIMERA GENERACIÓN

La primera generación de sistemas de administración transdérmica es responsable de la mayor parte de los parches transdérmicos que tienen hasta ahora un uso en la terapéutica<sup>4</sup>.

Los parches transdérmicos se han utilizado durante más de tres décadas como un método conveniente y eficaz de administración controlada para ciertos medicamentos a través de la piel humana<sup>6</sup>.

El enfoque de sistemas de primera generación para la administración transdérmica está limitado, principalmente, por la capa más externa de la piel llamada estrato córneo, que tiene de 10 a 20 micrómetros de espesor<sup>4</sup>.

#### 3.1.1 PARCHES ADHESIVOS

En la estructura de los parches de manera general de la parte externa a la parte interna que hace contacto con la piel, hay una lámina de recubrimiento impermeable (capa protectora externa), un reservorio de principio activo o módulo de liberación, una capa adhesiva o sistema afianzador sobre la piel y, protegiendo a esta, una lámina plástica desprendible que debe retirarse antes de la aplicación<sup>1</sup>.

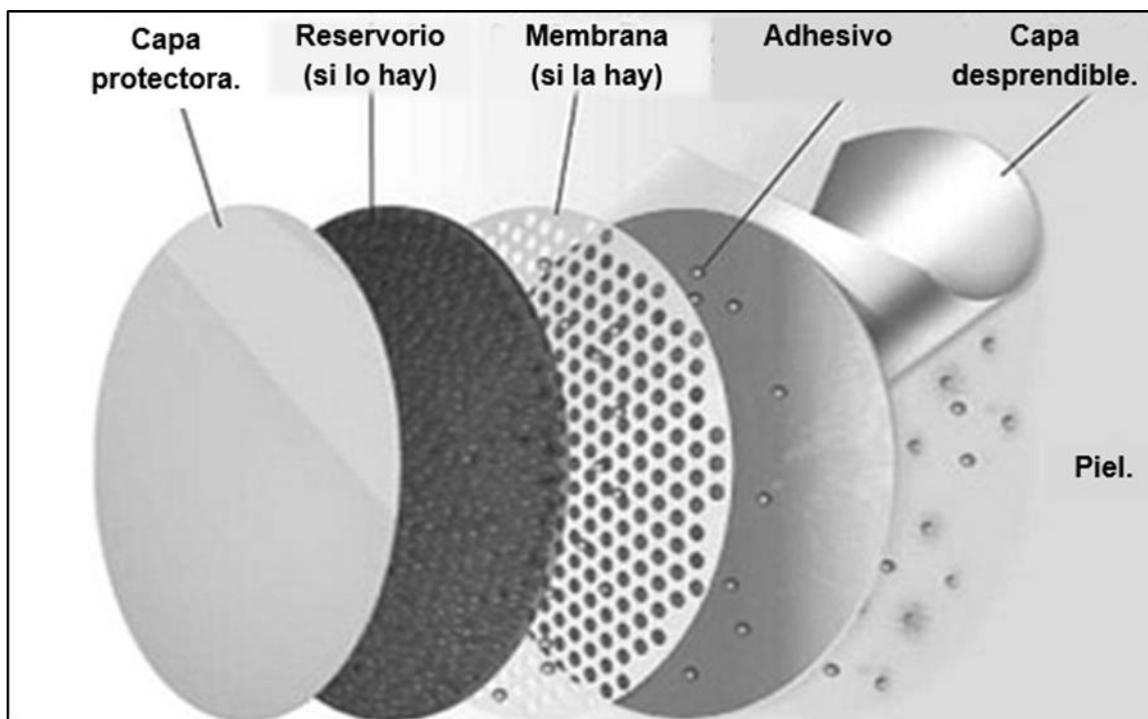
De manera general un TTS según la autora Anna M. Wokovich<sup>8</sup> es la siguiente (Figura 12):

- **Soporte de liberación.**  
Durante el almacenamiento, el parche está cubierto por un protector, que se retira y desecha antes de la aplicación del parche en la piel, este soporte debe de ser químicamente inerte ya que está en contacto con el TTS.<sup>8</sup>
- **Capa protectora.**  
Las capas protectoras se eligen por apariencia, flexibilidad y oclusión. Algunos ejemplos de respaldos son: una película de polietileno y una película de poliolefina. A menudo puede dar lugar a rigidez y protección a la permeación de vapor de agua y aire.<sup>8</sup>
- **Membrana.**  
Una membrana puede ser sellada al soporte para encerrar a la matriz que contiene el fármaco. Se utiliza para controlar la disponibilidad del fármaco y/o excipientes a la piel.<sup>8</sup>

- **Adhesivo.**

Todos los TDDS deben aplicarse a la piel y mantenerse en su lugar durante varias horas o incluso días<sup>9</sup>. El adhesivo es crítico para la seguridad, eficacia y calidad del producto<sup>8</sup>.

Los adhesivos sensibles a la presión, deben de proveer fuerza adhesiva, compatibilidad con el fármaco, estabilidad y seguridad durante el tiempo de aplicación, adaptación a las condiciones de la piel (humedad, temperatura, estiramiento mecánico)<sup>3</sup>. La adhesión de los sistemas transdérmicos a la piel es un factor crítico directamente relacionado con la administración del fármaco y el efecto terapéutico. Dado que el proceso de absorción del fármaco está relacionado con la partición del fármaco entre el TDDS, la piel y el proceso de permeación del fármaco. Es esencial el contacto completo de la piel con toda la superficie de suministro durante todo el período de exposición. Si el TDDS se eleva o se separa parcialmente del área efectiva de TDDS con el contacto con la piel, entonces la absorción del fármaco cambia de manera impredecible<sup>9</sup>.



**Figura 12.** Estructura general de un parche.

Tomada de [www.pharmatutor.org/articles/sonophoresis-nanotechnology-review-latest-technology-transdermal-drug-delivery-system](http://www.pharmatutor.org/articles/sonophoresis-nanotechnology-review-latest-technology-transdermal-drug-delivery-system) Mary Joseph Parakka. Sonophoresis and nanotechnology- a review on the latest techniques in T.D.D.S 15 de noviembre de 2016.

Editada por Nolasco I.

El autor José Ma. Suñe Negre<sup>1</sup> reconoce tres sistemas de diseño de parches adhesivos:

- a) Sistemas de reservorio o Sistema controlado de permeación con membrana.<sup>1</sup>
- b) Sistemas matriciales.<sup>1</sup>
- c) Sistemas de difusión controlada mediante micro reservorios.<sup>1</sup>

### 3.1.1.1 SISTEMAS CON RESERVORIO

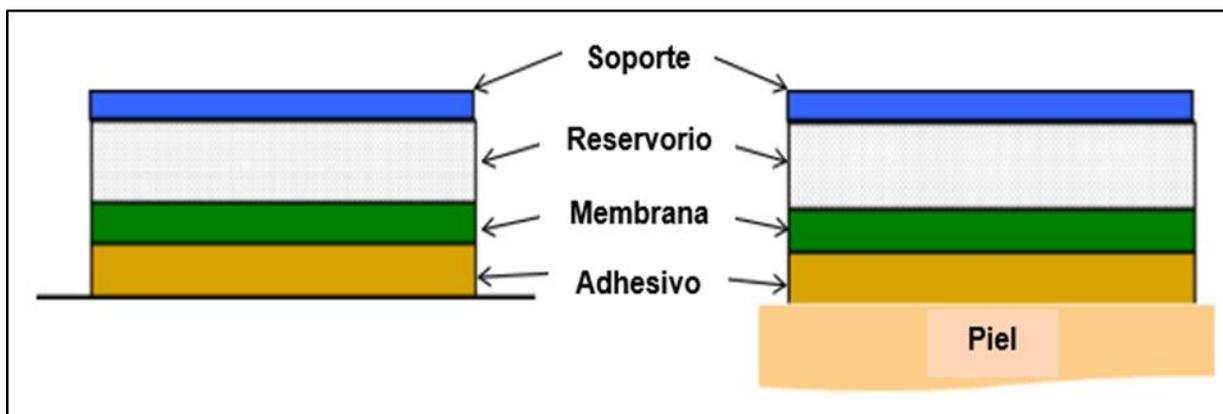
Bajo esta denominación se incluyen los sistemas de reservorio o depósito de principio activo junto a una membrana de difusión (Figura 13). Puede diferir en su estructura según estén diseñados para contener un reservorio de medicamento sólido o líquido, en cualquier caso, es característica la existencia de una membrana que controla la liberación del principio activo.<sup>1</sup>

En estos sistemas, el fármaco está contenido en un reservorio y se libera a través de una membrana polimérica porosa de permeabilidad selectiva que crea un sistema de liberación controlada. La capa de polímero asegura un buen contacto del parche con la piel.<sup>3</sup>

Los principales sistemas existentes difieren en el tipo de membrana utilizada. Así, el Scopoderm<sup>®</sup> está constituido por una capa exterior de poliéster, un depósito de escopolamina dispersa en aceite mineral y polibutileno, una membrana de control de polipropileno y una capa adhesiva que contiene una pequeña cantidad de escopolamina que actúa como dosis de carga; posee unas dimensiones muy pequeñas que permiten su aplicación detrás de la oreja, liberando una cantidad de 0.5mg/día durante tres días consecutivos.

El reservorio usualmente contiene un exceso del fármaco, el vehículo de este depósito puede ser un líquido, un gel o un polímero sólido permeable.<sup>6</sup>

El Transderm-Nitro<sup>®</sup> presenta un reservorio líquido en donde el principio activo (nitroglicerina) se encuentra disperso en una mezcla de lactosa, sílice coloidal anhidra y silicona líquida, conjunto que está rodeado por una lámina plástica metalizada a excepción de la zona en donde se encuentra la membrana semipermeable de control que, en este caso, es de copolímero de etilenvinilacetato, la capa adhesiva de fijación a la piel recubre toda la membrana y, aunque inicialmente no contiene nitroglicerina, al cabo de un tiempo de haber sido elaborado el parche, migra hasta un 8% del fármaco desde el reservorio hasta dicha capa adhesiva<sup>1</sup>.



**Figura 13.** Esquema de un parche transdérmico antes y después de aplicarse.

Tomada de J.I Osborne, (2013) An asymptotic analysis of drug delivery from transdermal patches. *Journal of Membrane Science* 442 (2013) 27-30.

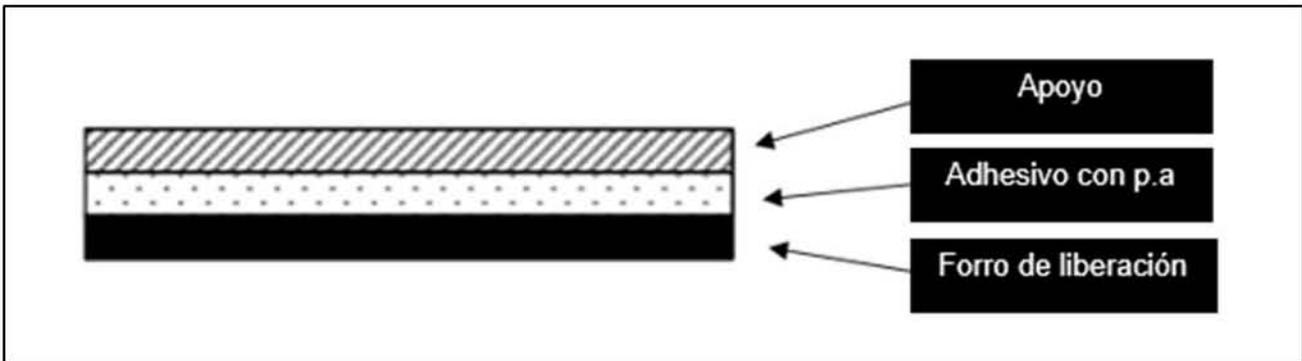
Editada por Nolasco I.

### 3.1.1.2 SISTEMAS MATRICIALES

En este tipo de sistema, se encuentra una matriz semisólida que contiene una solución o una suspensión del fármaco en un adhesivo<sup>9</sup>. El principio activo se encuentra incluido en una matriz de adhesivo, de donde se libera mediante un proceso de difusión a través de ella<sup>1</sup>. Existen dos categorías dentro de este tipo de parche: sistema matricial con membrana de control y sistema matricial sin membrana de control (Figura 14). En los sistemas matriciales con control de membrana, el sistema contiene una membrana en medio de dos capas de adhesivo con principio activo (Figura 15).<sup>8</sup>

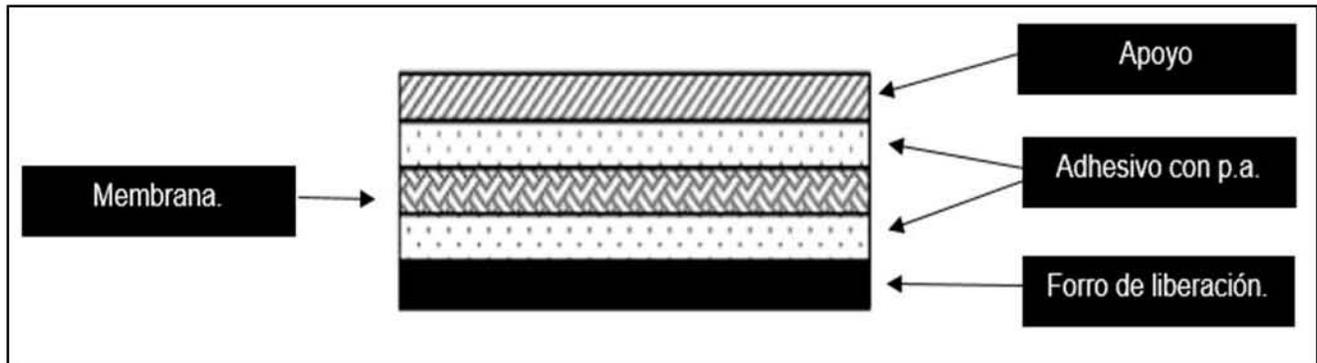
El adhesivo está constituido por un disco polimérico hidrofílico o hidrofóbico, de grosor y área definidas, en el cual está uniformemente dispersado el fármaco. El entrecruzamiento del polímero controla la liberación de acuerdo a los excipientes involucrados en la formulación<sup>3</sup>.

El polímero debe ser químicamente no reactivo, no se debe descomponer en el almacenamiento, no ser tóxico y el costo no debe ser alto. Algunos ejemplos de polímeros derivados de celulosa son: zeína, gelatina, goma laca, ceras, gomas, polibutadieno, caucho de hidrina, poliisobutileno, caucho de silicona, nitrilo, acrilonitrilo, neopreno, alcohol polivinílico, cloruro de polivinilo, polietileno, polipropileno, poliácrlato, poliamida, poliurea, polivinilpirrolidona y polimetilmetacrilato<sup>7</sup>.



**Figura 14.** Estructura de un sistema matricial sin control de membrana.

Tomada de Anna M. Wokovich (2006). Transdermal drug delivery system (TDDS) adhesion as a critical safety, efficacy and quality attribute. *Elservier European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 64 (2006) 1-8. Editada por Nolasco I.



**Figura 15.** Estructura de un sistema matricial con control de membrana.

Tomada de Anna M. Wokovich (2006). Transdermal drug delivery system (TDDS) adhesion as a critical safety, efficacy and quality attribute. *Elservier European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 64 (2006) 1-8.

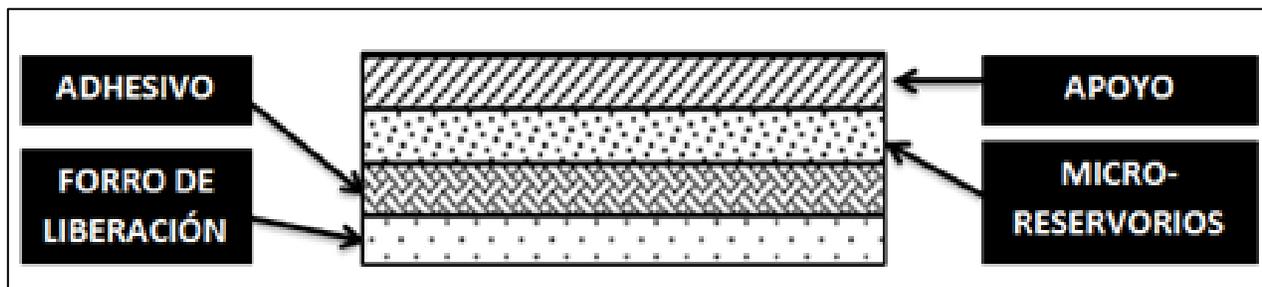
Editada por Nolasco I.

### 3.1.1.3 SISTEMA DE DIFUSIÓN CONTROLADA MEDIANTE MICRO RESERVORIOS

Estos parches también se denominan sistemas MDD (Microsealed Drug Delivery) o sistemas microreservorio<sup>1</sup>.

Este sistema de administración de fármacos es una combinación de sistemas de reserva y matriz-dispersión. El depósito del fármaco se forma suspendiendo primero el fármaco en una solución acuosa de polímero soluble en agua y dispersando después la solución homogéneamente en un polímero lipófilo para formar miles de esferas microscópicas no enlazables de depósitos de fármacos (Figura 16)<sup>9</sup>.

Un ejemplo es el Nicotinell TTS<sup>®</sup> empleado para la deshabituación de fumadores y que contiene una capa central embebida de solución de nicotina incluida dentro de una matriz polimérica, proporcionando una liberación efectiva del fármaco durante 24 horas<sup>1</sup>.



**Figura 16.** Estructura de un sistema de difusión controlada mediante micro reservorios.

Tomada de Subham Banerjee (2014). Aspect of adhesives in transdermal drug delivery systems. Elsevier International Journal of Adhesion & Adhesives. 50 (2014) 70-84.

Editada por Nolasco I.

## GLOSARIO

**Adhesivo:** capaz de adherirse o pegarse<sup>I</sup>.

**Cohesión:** acción y efecto de reunirse o adherirse las cosas entre sí o la materia de que están formadas<sup>I</sup>.

**Lipófilo:** que tiene afinidad por las grasas y gran solubilidad en los lípidos<sup>II</sup>.

**Oclusión:** cerrar un conducto, con algo que lo obstruya, o una abertura, de modo que no se pueda abrir naturalmente<sup>I</sup>.

**Parche:** preparación farmacéutica flexible de tamaño variable, adherible, que contiene uno o más fármacos. Se aplica en forma externa y puede ser de acción local o sistémica. También conocido como emplasto<sup>10</sup>.

**Reticulación:** La reticulación es una reacción química mediante la cual los polímeros se unen en cadenas tridimensionales componiendo una red que vuelve más estable al material. Luego de esta reacción, las propiedades químicas del polímero inicial se modifican. La reticulación le ofrece al material estabilidad frente a los cambios de temperatura (termoestabilidad)<sup>III</sup>.

## REFERENCIAS

1. Dr. José Ma. Suñe Negre. Nuevas aportaciones galénicas a las formas de administración. Formación continuada para farmacéuticos de hospital. Grupo Ferrer. (pp 49-53).
2. Dr. Patricia Sur Milner, 2008. Sistemas terapéuticos de penetración transdérmica. *Tendencias en la medicina 2008.32*: 121-130
3. Dr. Miguel Angel Allevato, 2007. Sistemas Terapéuticos Transdérmicos. *Actividad Terapéutica Dermatológica 2007*. 30:154
4. Mark R. Prausnitz y Robert Langer, 2008. Transdermal drug delivery. *NIH Public Access, Nat Biotechnol* 26 (11):1261-1268.
5. Kalpana S Paudel (2010). Challenges and opportunities in dermal/transdermal delivery. *NIH Public Access*; 1 (1):109-131.
6. J.I Osborne, (2013). An asymptotic analysis of drug delivery from transdermal patches. *Journal of Membrane Science* 442 (2013) 27-30.
7. Sonia Dhiman (2011). Transdermal patches: a recent approach to new drug delivery system. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*; Vol 3, Suppl 5, 2011.
8. Anna M. Wokovich (2006). Transdermal drug delivery system (TDDS) adhesion as a critical safety, efficacy and quality attribute. *Elsevier European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 64 (2006) 1-8.
9. Subham Banerjee (2014). Aspect of adhesives in transdermal drug delivery systems. *Elsevier International Journal of Adhesion & Adhesives*. 50 (2014) 70-84.
10. Secretaría de Salud, 2014. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Undécima edición. Volumen 1. (pp 10).

## PÁGINAS WEB:

- I. [dle.rae.es](http://dle.rae.es) Diccionario de la lengua Española. Consultada el 01 de Febrero 2017.
- II. [www.saludyriesgos.com/1/lipofilo](http://www.saludyriesgos.com/1/lipofilo) Consultada el 02 de Febrero 2017.
- III. [www.construmatica.com/construpedia/Polietileno Reticulado](http://www.construmatica.com/construpedia/Polietileno_Reticulado) Consultada el 02 de Febrero 2017.

### 3.2 SISTEMAS TRANSDÉRMICOS DE SEGUNDA GENERACIÓN

De acuerdo con la clasificación Sistemas Terapéuticos Transdérmicos (ver capítulo 3), la primera generación se ocupó principalmente para moléculas pequeñas, lipofílicas y no cargadas que pueden ser entregadas en el marco terapéutico sólo por difusión pasiva. La mayoría de los TDDS que están actualmente en el mercado pertenecen a esta generación, pero con el avance de la ciencia y la ingeniería se ha observado el uso de potenciadores químicos y técnicas tales como el ultrasonido e iontoforesis para el suministro de moléculas que no pueden atravesar la piel por simple difusión pasiva<sup>3</sup>.

La segunda generación de sistemas de liberación transdérmica, reconoce que es necesario incrementar la permeabilidad de la piel<sup>1</sup>. Ésta generación de productos transdérmicos se dirigen a la disrupción reversible de la capa externa de la piel, el estrato córneo, o utilizan una fuerza motriz adicional para la administración de fármacos<sup>3</sup>.

Para superar este efecto de barrera, se han utilizado numerosas sustancias químicas como potenciadores de la permeación para la administración transdérmica de fármacos<sup>5</sup>.

#### 3.2.1 POTENCIADORES DE LA PENETRACIÓN

Los TDDS proporcionan numerosas ventajas y han sido un tema atractivo en las últimas décadas. Sin embargo, la piel forma una barrera natural para evitar la entrada de sustancias exógenas, su baja permeabilidad depende de la capa más externa, el estrato córneo<sup>7</sup>.

Las estrategias más ampliamente aplicadas, con el objetivo de mejorar la penetración de los fármacos a la piel, implican el uso de potenciadores químicos<sup>6</sup>.

Uno de los retos de este enfoque es el aumento de la permeación, incluso para moléculas pequeñas. Un pequeño subconjunto de estos potenciadores se ha utilizado para entregar pequeñas moléculas, pero han tenido un impacto limitado al suministrar compuestos hidrófilos o macromoléculas<sup>1</sup>.

Los potenciadores muestran varios beneficios, como flexibilidad de formulación, procesamiento y bajo costo en algunos casos<sup>7</sup>.

El inconveniente más común de los potenciadores de la permeación es que su eficacia es a menudo muy limitada por la irritación a la piel<sup>3</sup>.

En general, los potenciadores químicos pueden aumentar la permeabilidad de la piel y proporcionar una fuerza motriz para el transporte, al aumentar el coeficiente de partición del fármaco en la piel<sup>1</sup>.

El autor Yang Chen<sup>5</sup> menciona que se conocen varios mecanismos de acción:

- Interrupción de la estructura altamente ordenada de los lípidos en el estrato córneo<sup>5</sup> y su fluidez<sup>8</sup>.
- Interacción con la queratina de la epidermis<sup>5</sup>.
- Aumento en el coeficiente de partición del fármaco en la piel<sup>5</sup>.

La hidratación de la piel no debe subestimarse, ya que un estrato córneo completamente hidratado (bajo una oclusión) presenta menor resistencia difusional a los xenobióticos que su contraparte deshidratada<sup>3</sup>.

La autora Richa Sacha<sup>2</sup> menciona las siguientes propiedades deseadas para los potenciadores de la penetración:

- No debe ser irritante, ni fototóxico y no comedogénico<sup>2</sup>.
- El inicio de la acción debe ser rápido y la actividad debe ser predecible y reproducible<sup>2</sup>.
- No tienen actividad farmacológica en organismo, no debe unirse al sitio receptor<sup>2</sup>.
- Tras la eliminación del potenciador, la capa superior debe recuperar de forma inmediata y completa su propiedad de barrera<sup>2</sup>.
- Debe ser química y físicamente compatible con todos los fármacos y excipientes en la formulación<sup>2</sup>.
- Debe adherirse y extenderse bien sobre la piel con una sensación adecuada<sup>2</sup>.

Los potenciadores químicos de la permeación, se dividen convencionalmente en varios grupos, basados en la estructura química más que en el mecanismo de acción (Tabla 1). Esto se debe a la dificultad de determinar un mecanismo de acción primario o mixto para muchos de ellos, además de que los compuestos del mismo grupo pueden ejercer su efecto a través de diferentes mecanismos<sup>3</sup>.

El autor Kalpana Paudel<sup>3</sup> menciona que la mayoría de los potenciadores químicos conocidos se incluyen en las siguientes categorías:

- **Alcoholes:** etanol, pentanol, alcohol bencílico, alcohol laurílico, propilenglicol y glicerol<sup>3</sup>.
- **Ácidos grasos:** ácido oléico, ácido linoléico, ácido valérico y ácido láurico<sup>3</sup>.
- **Aminas:** dietanolamina y trietanolamina<sup>3</sup>.
- **Ésteres:** palmitato de isopropilo, miristato de isopropilo y acetato de etilo<sup>3</sup>.
- **Amidas:** 1-dodecilazacicloheptano-2-ona, urea, dimetilacetamida, dimetilformamida y derivados de pirrolidona<sup>3</sup>.
- **Hidrocarburos:** alcanos y escualeno<sup>3</sup>.
- **Tensoactivos:** laureato de sodio, bromuro de cetiltrimetilamonio, Brij<sup>®</sup>, Tween<sup>3</sup>.
- **Terpenos:** D-limoneno, carvona y aceite de anís<sup>3</sup>.

- **Sulfóxidos:** dimetilsulfóxido<sup>3</sup>.
- **Fosfolípidos:** lecitina<sup>3</sup>.

El potenciador Azone, fue el primer compuesto diseñado específicamente como un potenciador de la penetración de la piel y se investigó extensamente en los años 1980 y 1990, estructuralmente, la molécula es una amida que comprende un anillo polar (anillo de siete miembros) unido a una cadena C12<sup>18</sup>.

Un ejemplo de éteres de glicol es el Transcutol<sup>®</sup>, un monoetiléter de dietilenglicol, que ha demostrado que aumenta la penetración de los fármacos en la piel<sup>18</sup>.

Recientemente, los líquidos iónicos han ganado interés para su uso en aplicaciones farmacéuticas y como potenciadores de la administración de fármacos en la piel. Los líquidos iónicos son sales orgánicas, generalmente compuestas de un catión orgánico y un anión orgánico o inorgánico, que son líquidos a temperatura ambiente por ejemplo (N,N-bromuro de dihexildabco, ácido pirrolidinico)<sup>8</sup>.

Tienen algunas propiedades peculiares, tales como una presión de vapor despreciable, la capacidad de disolver materiales orgánicos, inorgánicos y poliméricos, así como una elevada estabilidad. Aumentan la difusibilidad del fármaco a través de la piel, atribuible a una disminución de la función del estrato córneo que se debe a la fluidización lipídica. Sin embargo, han demostrado toxicidad a una concentración de 1.0% p/p<sup>8</sup>.

A pesar de estos hallazgos en el uso de potenciadores químicos, sólo unos pocos se encuentran actualmente en el mercado debido a la incompatibilidad en la formulación o causar irritación local<sup>8</sup>.

Adicionalmente productos como la nitroglicerina (Nitro-Dur<sup>®</sup>, Nitro Disc<sup>®</sup> y Transderm-Nitro<sup>®</sup>) utilizan ácidos grasos, ésteres y lidocaína como potenciadores de la penetración<sup>3</sup>.

En general, los métodos químicos, aunque eficaces, no pueden competir con los métodos de mejora física (iontoforesis y ultrasonido), que proporcionan una mayor magnitud de permeabilidad de la piel<sup>3</sup>.

Clasificación química	Potenciador
Alcoholes	<i>Alcoholes de cadena corta</i> Etanol, isopropanol. <i>Alcoholes de cadena larga</i> Decanol, hexanol, alcohol láurico, octanol.
Amidas	<i>Amidas cíclicas</i> Azone
Ésteres	<i>Ésteres de alquilo</i> Acetato de etilo <i>Ésteres de ácido benzoico</i> Salicilato de octilo. <i>Ésteres de ácidos grasos</i> Etil oleato, isopropil palmitato. Propilenglicol monolaurato.
Alcohol Éter	Transcutol®
Ácidos grasos	Ácido láurico, ácido mirístico, ácido oleico, ácido palmítico, ácido esteárico.
Glicoles	Dipropilenglicol, propilenglicol
Pirrolidonas	N-metil-2-pirrolidona, 2-pirrolidona.
Sulfoxidos	Decimetil sulfoxido, dimetil sulfoxido.
Surfactantes	<i>Surfactantes aniónicos</i> Lauril sulfato de sodio <i>Surfactantes catiónicos</i> haluros de alquil dimetilbencilamonio, haluros de alquil trimetil amonio <i>Surfactantes no iónicos</i> Brij 36T, Tween 80.
Terpenos	<i>Monoterpenos</i> Eugenol, D- limoneno, Mentol. <i>Sesquiterpenos</i> Farnesol, Neridol

**Tabla 1.** Ejemplos de potenciadores de la penetración.

Tomada de Majella E. Lane (2013), Skin penetration enhancers. *Elsevier International Journal of Pharmaceutics*; 447 (2013) 12-21 Editada por Nolasco I.

### 3.2.2 IONTOFORESIS

El método de la iontoforesis fue descrito por Pivati en 1747, Galvani y Vota, dos conocidos científicos, dieron a conocer que la electricidad puede mover diferentes iones. El método de administración de agentes farmacológicos por iontoforesis se hizo popular a principios del siglo XX<sup>10</sup>.

Este enfoque se basa principalmente en la fuerza eléctrica motriz para el transporte de moléculas de fármacos a través del estrato córneo<sup>2</sup>. Se afirma comúnmente que la iontoforesis proporciona principalmente una fuerza electroquímica motriz adicional para el transporte del fármaco a través de la piel, en lugar de aumentar la permeabilidad de la piel<sup>3</sup>.

La iontoforesis ha estudiado el aumento de la motricidad por vía transdérmica durante más de un siglo<sup>10</sup>, aplicando un voltaje pequeño de 10V o menos y una corriente continua constante de baja intensidad de  $0.5 \text{ mA/cm}^2$ .<sup>19</sup>

Azad Khan<sup>10</sup> menciona las siguientes ventajas y desventajas de la técnica:

#### VENTAJAS.

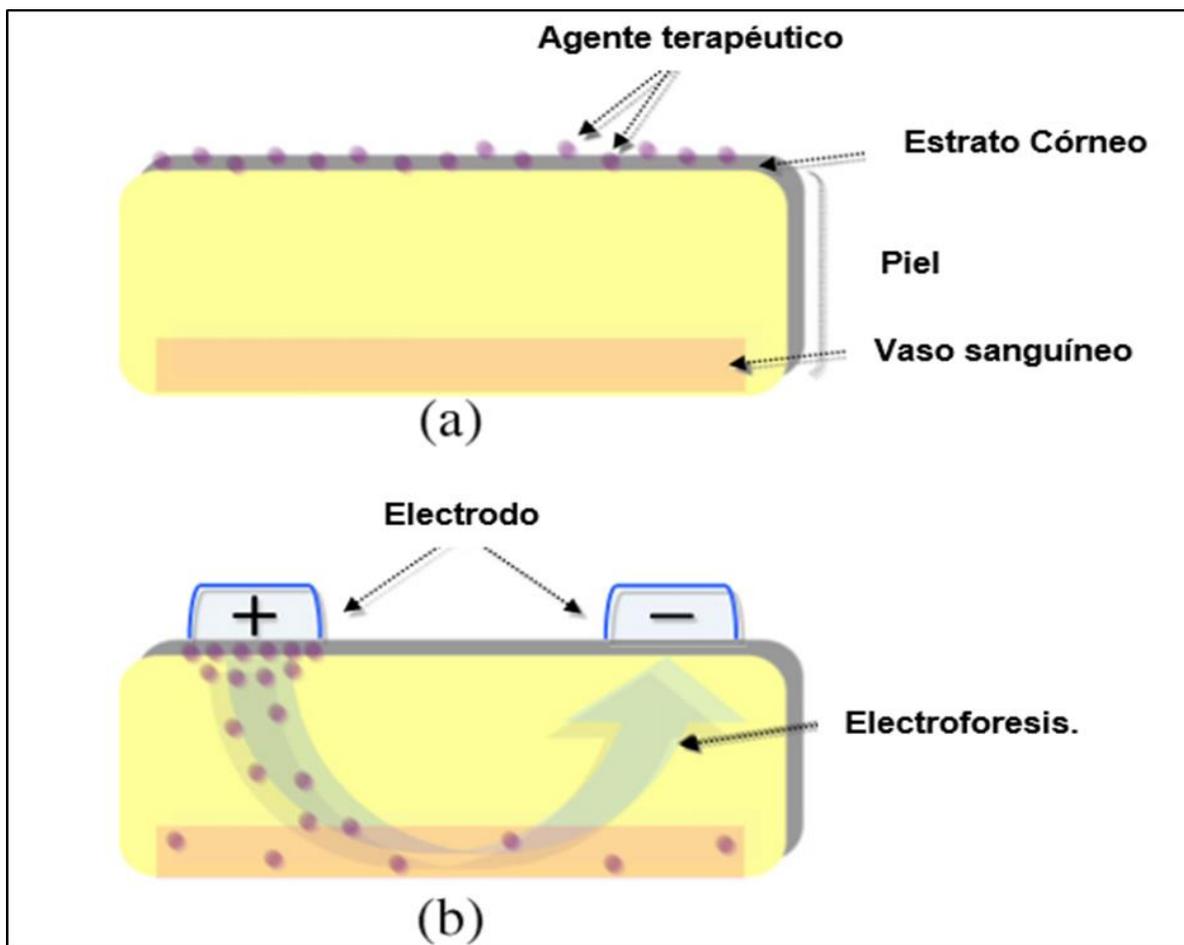
- Entrega de medicamentos ionizados y no ionizados<sup>10</sup>.
- Dependiendo de la corriente aplicada, administra el fármaco de forma pulsátil<sup>10</sup>.
- Ofrece un mejor control sobre la cantidad de fármaco entregado, ya que ésta cantidad depende de la corriente aplicada y el área de la piel expuesta a la corriente<sup>10</sup>.
- Restauración de las funciones de barrera de la piel, sin producir irritación severa<sup>10</sup>.
- Mejora el suministro de moléculas polares, así como compuestos de alto peso molecular<sup>10</sup>.
- Reduce considerablemente la variabilidad inter y/o intra-sujeto, debido a que la tasa de administración de fármacos es más dependiente de la corriente aplicada que de las características del estrato córneo<sup>10</sup>.

#### DESVENTAJAS.

- Una corriente excesiva, generalmente produce dolor<sup>10</sup>.
- Las quemaduras son causadas por cambios de electrolitos dentro de los tejidos<sup>10</sup>.
- La corriente alta y el tiempo de aplicación, generan un pH extremo, lo que resulta en una quemadura química<sup>10</sup>.
- Posibilidad de un paro cardíaco debido al paso excesivo de la corriente a través del corazón<sup>10</sup>.
- Moléculas de alto peso molecular 8,000-12,000Da resultan en una tasa de administración incierta<sup>10</sup>.

La iontoforesis (Figura 17), implica la permeación de un agente terapéutico aplicado tópicamente, mediante la aplicación de corriente eléctrica de bajo nivel, directamente a la piel o indirectamente a través de la forma de dosificación. Los parámetros críticos en el diseño de un sistema de piel ionóforo incluyen el tipo de electrodo, intensidad de corriente y pH del sistema<sup>4</sup>.

Una de las razones por las que se prefiere el sistema de electrodos Ag/AgCl es porque resiste cambios en el pH, éste es uno de los principales requisitos para una iontoforesis eficiente. Dado que el par Ag/AgCl son muy versátiles, las reacciones electroquímicas que se producen se llevan a cabo a voltajes que son inferiores a los requeridos para la electrólisis del agua, evitando el cambio en el pH y aumentando la eficacia de entrega de fármacos<sup>16</sup>.



**Figura 17.** Esquema de administración transdérmica, (a) sin iontoforesis (difusión pasiva) y (b) con iontoforesis.

Tomada de Fuminori Ito (2014). Dermal administration of manganese porphyrin by iontophoresis. *Elsevier Materials Science and Engineering C*; 41 (2014) 349-353.

Editada por Nolasco I.

El transporte del fármaco, como resultado de esta metodología, puede atribuirse a uno o a una combinación de los siguientes mecanismos: Electro-repulsión (por solutos cargados), electro-ósmosis (solutos sin carga), electro-perturbación (por solutos cargados y no cargados)<sup>4</sup>.

Los fármacos cargados se mueven a través de electroforesis, mientras que los compuestos débiles y cargados pueden ser movidos por el flujo electro-osmótico del agua generado por el flujo de cationes (por ejemplo, Na<sup>+</sup>) en lugar de aniones fijos (por ejemplo, queratina) en el estrato córneo<sup>1</sup>.

Debido a que la iontoforesis no cambia la propia barrera cutánea, es aplicable principalmente a moléculas pequeñas que se encuentran cargadas y a algunas macromoléculas<sup>1</sup>.

El agente terapéutico puede pasar por el estrato córneo por difusión pasiva, pero cuando se aplica un campo eléctrico, el agente terapéutico se aleja del electrodo de la misma carga y entra en el estrato córneo, principalmente a través de los poros de folículo piloso y conductos del sudor, la velocidad de este proceso y el paso del fármaco administrado por iontoforesis depende de su peso molecular, por lo que los fármacos más grandes muestran un paso más lento a través de la piel<sup>9</sup>.

La técnica iontoforética se basa en el principio de que las cargas similares se repelen. Así durante la iontoforesis, si la administración de un fármaco cargado positivamente es deseada, el fármaco cargado se disuelve en el electrolito que rodea al electrodo de polaridad similar, es decir el ánodo. En aplicación de una fuerza electromotriz, el fármaco es repelido y se mueve a través del estrato córneo hacia el cátodo, que es colocado en otra parte del cuerpo<sup>10</sup>.

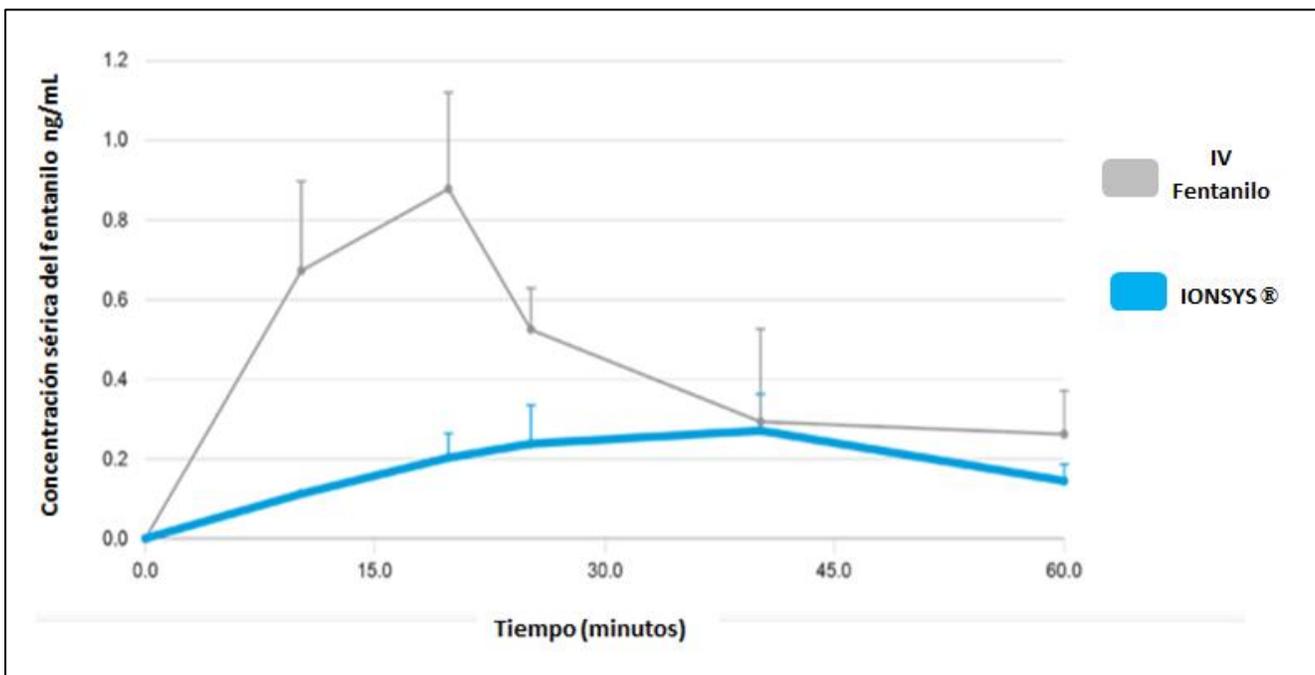
Cuando el cátodo se coloca en el compartimiento donante de una celda de Franz para aumentar el flujo de un anión, se denomina iontoforesis catódica y para la iontoforesis anódica, la situación es invertida. Se ha observado que las moléculas neutras se mueven por flujo convectivo como resultado de electro-osmosis<sup>10</sup>.

La iontoforesis aumenta sustancialmente la capacidad de penetración de agentes cargados positivamente, lipófilos y de tamaño pequeño<sup>15</sup>.

Uno de los productos que actualmente se encuentra en el mercado es IONSYS<sup>®</sup> (Sistema Transdérmico Iontoforético de Fentanilo) aprobado en el 2006 por la FDA<sup>1</sup>. El fentanilo es un opioide potente que fue sintetizado por Janssen en 1960<sup>14</sup>. Indicado para el tratamiento a corto plazo del dolor agudo post-operatorio, lo suficientemente grave como para requerir un analgésico opiáceo en el hospital y para el cual los tratamientos alternativos son inadecuados, es sólo para uso en pacientes que estén lo suficientemente consientes y tengan capacidad cognitiva adecuada para entender las instrucciones de uso<sup>IV</sup>.

El nombre químico del fentanilo es clorhidrato de N-fenil-N-(1-(2-feniletíl)-4-piperidinil)propanamida<sup>V</sup>.

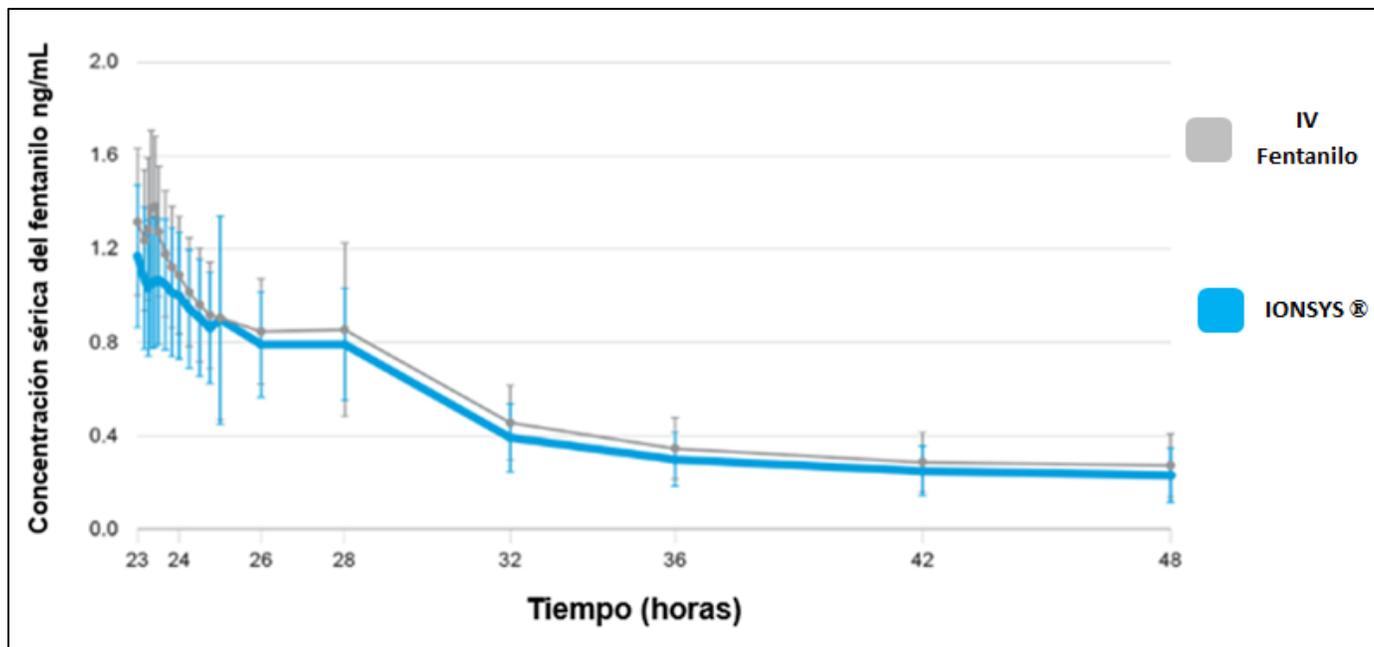
El Sistema Transdérmico Iontoforético de Fentanilo IONSYS<sup>®</sup> contiene 10.8mg de clorhidrato de fentanilo equivalente a 9.7mg de fentanilo<sup>X</sup>, está diseñado para que cada paciente controle la administración de fentanilo, IONSYS<sup>®</sup> puede administrar una dosis de 40µg de fentanilo, durante un período de 10 minutos cada vez que se presiona el botón de dosis y hasta seis dosis de 40µg por hora. Este sistema, está limitado a 80 dosis en 24 horas y puede ser usado hasta por un máximo de 3 días<sup>V</sup> (Figura 18 y 19). La absorción sistémica del fentanilo en IONSYS<sup>®</sup> aumenta en función del tiempo, este aumento parece ser independiente de la frecuencia de dosificación<sup>15</sup>.



**Figura 18.** Gráfica de biodisponibilidad de la primera hora representativa del tratamiento, concentración sérica de Fentanilo, IONSYS ® comparado con Fentanilo Intravenoso. IONSYS ® 40 µg, dos dosis consecutivas de 20 min cada hora por 23 horas y 20 min; fentanilo IV 80 µg una sola dosis de 20 min cada hora por 23 horas y 20 min.

Tomada de <http://www.ionsys.com/about.html#pharmacokinetics> 16 de mayo de 2017.

Editada por Nolasco I.



**Figura 19.** Gráfica de biodisponibilidad de la última hora y terminación del tratamiento, concentración sérica de Fentanilo, IONSYS® comparado con Fentanilo Intravenoso. IONSYS® 40 µg, dos dosis consecutivas de 20 min cada hora por 23 horas y 20 min; fentanilo IV 80 µg una sola dosis de 20 min cada hora por 23 horas y 20 min.

Tomada de <http://www.ionsys.com/about.html#pharmacokinetics> 16 de mayo de 2017.

Editada por Nolasco I.

Una vez activado el sistema IONSYS® (Figura 20), se activa una corriente eléctrica que mueve una dosis de fentanilo desde el reservorio hasta el sistema circulatorio atravesando la piel<sup>15</sup>.

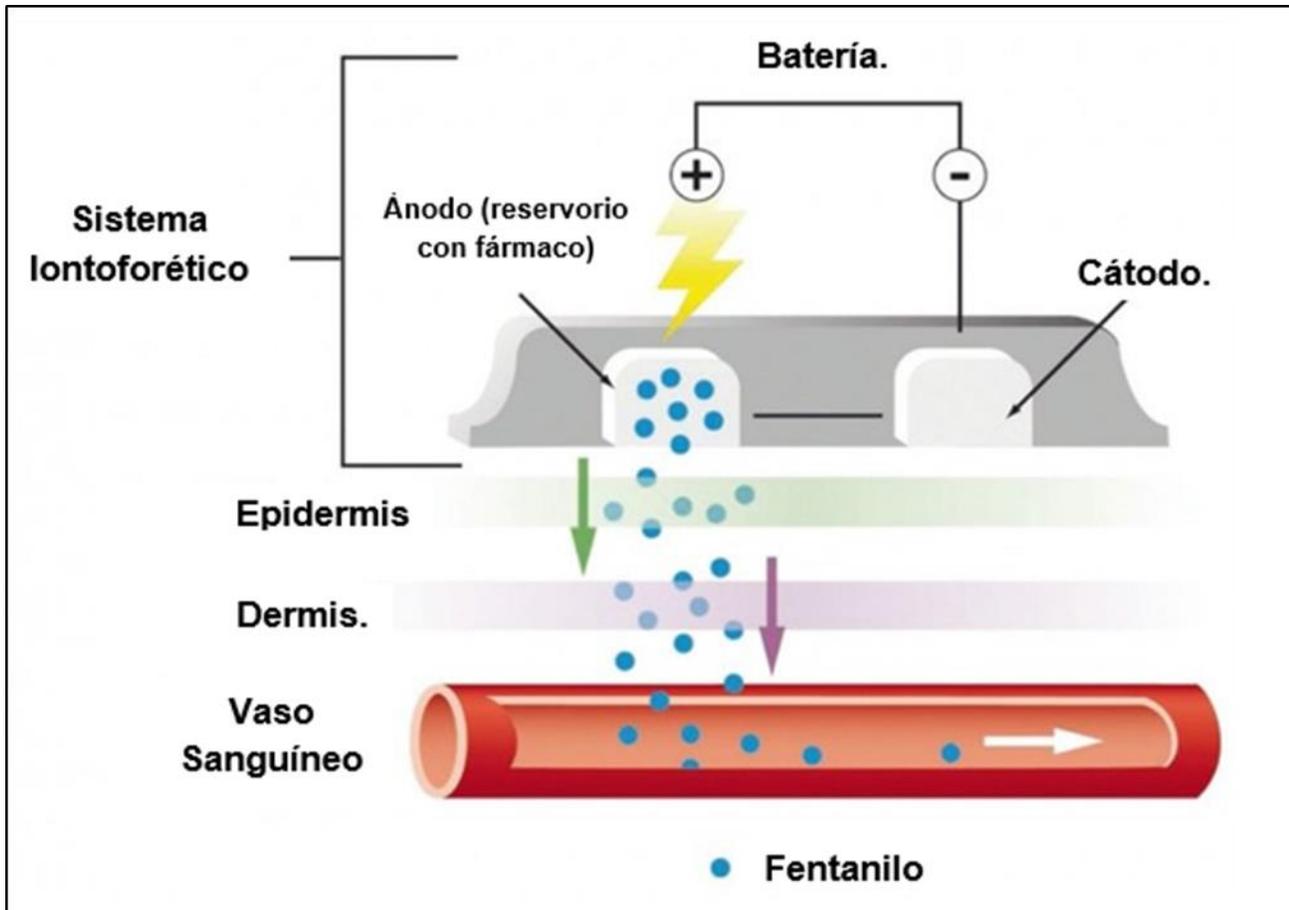


Figura 20. Mecanismo iontoforético.

Tomada de Harold S. Minkowitz (2007). Fentanyl iontophoretic transdermal system: a review. *Elsevier Techniques in Regional anesthesia and Pain Management* (2007) 11, 3-8.

Editada por Nolasco I.

El sistema IONSYS® contiene los ingredientes inactivos en los hidrogeles que consisten en: cloruro de cetilpiridinio, ácido cítrico, poliacrilina, citrato de sodio, cloruro de sodio, hidróxido de sodio y agua purificada. El sistema está compuesto (Figura 21 y 22) por una carcasa superior de plástico que contiene la batería y los componentes electrónicos, una carcasa inferior de plástico de color rojo que contiene dos depósitos de hidrogel y un adhesivo de poliisobutileno para la piel. Sólo uno de los hidrogeles (el ánodo, situado en la dosificación) contiene clorhidrato de fentanilo, junto con los excipientes; el otro hidrogel (el cátodo) contiene sólo ingredientes farmacológicamente inactivos. Una silicona transparente y el revestimiento de plástico cubren los dos hidrogeles, los cuales deben retirarse y desecharse antes de la colocación en la piel<sup>V</sup>.



**Figura 21.** Imagen general del sistema iontoforético IONSYS ®.

Tomada de Harold S. Minkowitz (2007). Fentanyl iontophoretic transdermal system: a review. *Elsevier Techniques in Regional anesthesia and Pain Management* (2007) 11, 3-8.

Editada por Nolasco I.



**Figura 22.** Esquema general del sistema iontoforético IONSYS ©, A) Muestra el botón de activación, B) Sistema de reservorios con hidrogel.

Tomada de Harold S. Minkowitz (2007). Fentanyl iontophoretic transdermal system: a review. *Elsevier Techniques in Regional anesthesia and Pain Management* (2007) 11, 3-8.

Editada por Nolasco I.

Se ha demostrado que el aporte de fentanilo iontoforético es consistente y reproducible, porque está relacionado con la magnitud de la corriente aplicada al sistema<sup>15</sup>.

### **3.2.3 ULTRASONIDO**

El ultrasonido fue reconocido por primera vez como un potenciador de la permeabilidad de la piel cuando los fisioterapeutas descubrieron que el masaje con agentes antiinflamatorios, usando ondas de calentamiento ultrasónico, aumentaba la eficacia<sup>1</sup>.

El ultrasonido de alta (MHz) o baja (KHz) frecuencia, mejora el paso de los fármacos a través de la piel, el de baja frecuencia ha mostrado mejores resultados en el flujo del fármaco<sup>3</sup>.

El ultrasonido de baja frecuencia presenta un método atractivo para la administración transdérmica de fármacos, ya que una amplia gama de fármacos podrían ser administrados por esta vía<sup>11</sup>.

El autor Mark R. Prausnitz<sup>1</sup> plantea la hipótesis de que los gradientes de presión y la oscilación asociados con el ultrasonido actúan como una fuerza impulsora para mover los fármacos a través de la piel, sin embargo, parece que el efecto dominante es la disrupción de la estructura de los lípidos del estrato córneo y por tanto aumenta la permeabilidad<sup>1</sup>.

Los efectos del ultrasonido, del tipo no cavitatorio, sobre la permeabilidad de la piel se ha limitado específicamente a mejorar pequeños compuestos lipofílicos<sup>1</sup>.

Las condiciones de ultrasonido utilizadas en la sonoforesis van desde frecuencias de entre 0.02MHz y 16MHz<sup>17</sup>.

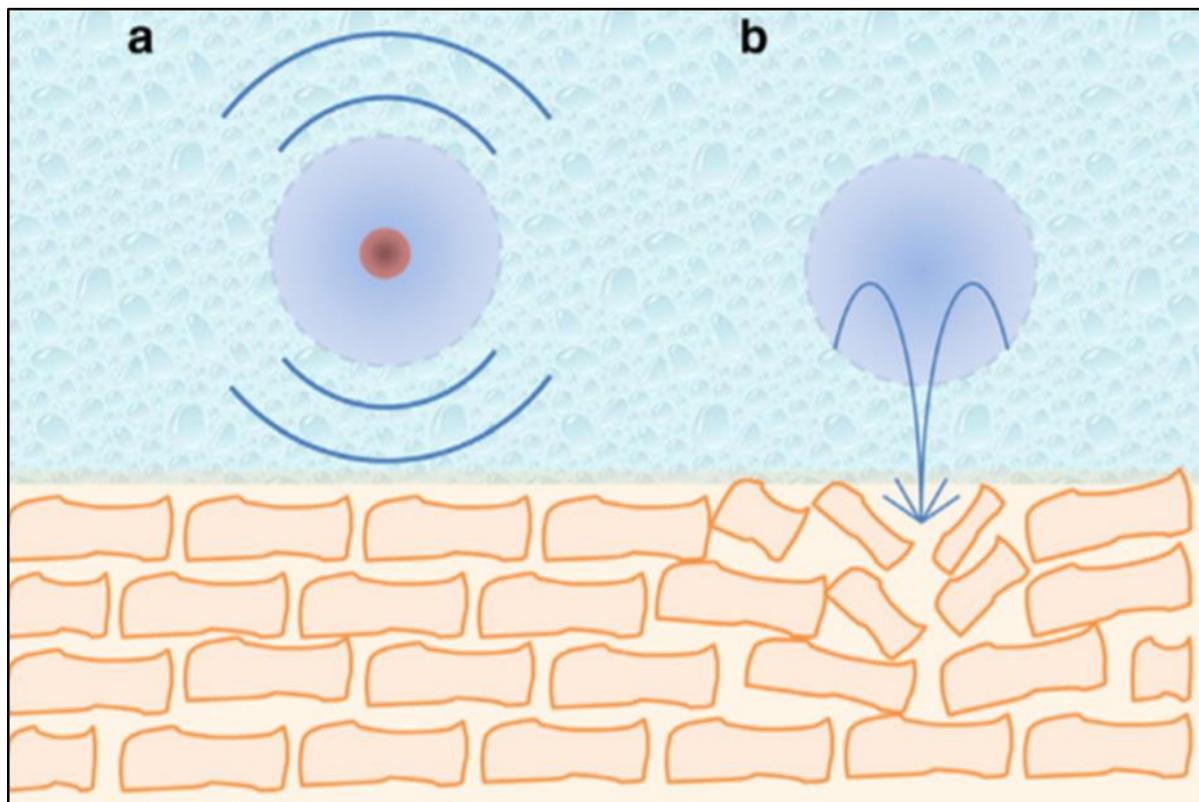
Este método no causa dolor o irritación cuando se usa dentro de ciertas limitaciones<sup>3</sup>.

Los principales efectos del ultrasonido son la cavitación, transmisión acústica y efectos térmicos<sup>17</sup>.

Se sabe que el ultrasonido genera cavitación, que es la formación, oscilación y, en algunos casos, colapso de burbujas en un campo de presión ultrasónica. La cavitación sólo se genera bajo condiciones específicas (ultrasonidos de bajas frecuencias) que difieren de los dispositivos de calentamiento por ultrasonido (sonoforesis) o de formación de imágenes<sup>1</sup>.

El autor Mitragotri<sup>17</sup>, evaluó el papel de una serie de fenómenos relacionados con el ultrasonido, incluyendo, la cavitación, los efectos térmicos, la generación de flujos convectivos y los efectos mecánicos. Éste autor propuso que la mejora del transporte transdérmico con la aplicación de ultrasonido de baja frecuencia, se produce a través de los queratinocitos en lugar de los folículos pilosos. También propuso que la cavitación genera el cambio en los lípidos del estrato córneo, haciendo que, el agua penetre en la región de los lípidos desordenados<sup>17</sup>.

El mecanismo del ultrasonido cavitatorio (Figura 23) hace que las burbujas oscilen y se rompan en la superficie de la piel, lo que genera ondas de choque localizadas y micro-jets líquidos dirigidos al estrato córneo, esto altera la estructura lipídica del estrato córneo y, por tanto, aumenta la permeabilidad de la piel<sup>1</sup>.



**Figura 23.** Principales escenarios del colapso de burbuja: a) onda de choque, b) micro-jets.

Tomada de Aharon Azagury (2014). *Ultrasound mediated transdermal drug delivery*. *Elsevier Advanced Drug Delivery Reviews*.72 (2014) 127-143.

Wolloch y Kost investigaron la importancia de la formación de micro-jets y las ondas de choque, ellos encontraron que los micro-jets creados por el colapso de la burbuja son más efectivos en incrementar la permeabilidad de la piel comparados con las ondas de choque<sup>17</sup>.

Un ejemplo de este tipo de técnica es SonoPrep<sup>®</sup> Ultrasonic Skin Permatation System. Éste es un sistema portátil, que puede ser reutilizable con pilas o conectarse a la corriente eléctrica, que interrumpe la capa del estrato córneo de la piel mediante cavitación de un fluido con energía ultrasónica durante 15 segundos, antes de la aplicación de una crema tópica de lidocaína al 4.0%, para la anestesia dérmica local antes de una inserción de una aguja o un procedimiento intravenoso<sup>VI</sup>.

Mitragotri y Kost encontraron que después de la exposición de la piel en el antebrazo de adultos con SonoPrep<sup>®</sup> a una frecuencia de 55KHz, a una intensidad de 15W/cm<sup>2</sup>, el área expuesta es altamente permeable por 42 horas post-exposición<sup>17</sup>.

El dispositivo no causa dolor, el ultrasonido reorganiza temporalmente los lípidos de la piel, abriendo canales que permiten que el fármaco penetre en la piel<sup>VII</sup>.

## GLOSARIO

**Ánodo:** electrodo con carga positiva<sup>II</sup>.

**Cátodo:** electrodo con carga negativa<sup>II</sup>.

**Cavitación:** formación de burbujas de vapor o de gas en el seno de un líquido, causada por las variaciones que este experimenta en su presión. Formación patológica de cavidades en un tejido u órgano<sup>XII</sup>.

**Comedogénico:** se refiere a un producto que produce imperfecciones conocidas como puntos negros<sup>XIII</sup>.

**Difusión pasiva:** es el transporte de una molécula a través de la bicapa lipídica a favor de un gradiente de concentración sin ayuda de ningún transportador. Es el mecanismo de transporte más habitual<sup>13</sup>.

**Flujo convectivo:** es una de las tres formas de transferencia de calor y se caracteriza debido a que se produce por medio de un fluido que transporta el calor entre zonas con diferentes temperaturas<sup>III</sup>.

**Hertz o Hz:** es una medida física utilizada para medir la frecuencia de ondas y vibraciones de tipo electromagnético, debe su nombre a su descubridor, H.R. Hertz, quien observó que los impulsos eléctricos se comportaban como ondas, y por lo tanto se podía medir su frecuencia contando los ciclos por segundo<sup>XI</sup>.

**Ionóforo:** Agentes químicos que aumentan la permeabilidad de membranas de lípidos biológicos o artificiales con iones específicos. La mayoría de los ionóforos son moléculas orgánicas relativamente pequeñas que actúan como transportadores móviles dentro de las membranas o se unen formando canales permeables<sup>IX</sup>.

**Pulsátil:** Fenómeno caracterizado por manifestar latidos o pulsaciones rítmicas<sup>VIII</sup>.

**Xenobiótico:** se refiere a compuestos cuya estructura química fue sintetizada artificialmente por el hombre en un laboratorio<sup>I</sup>.

## REFERENCIAS

1. Mark R. Prausnitz y Robert Langer, 2008. Transdermal drug delivery. *NIH Public Access, Nat Biotechnol* 26 (11):1261-1268.
2. Richa Sachan (2013). Transdermal Drug Delivery: A review. *International Journal of Research and Development in Pharmacy and Life Sciences*. 2013, Vol. 3, No.1, pp748-765.
3. Kalpana S Paudel (2010). Challenges and opportunities in dermal/transdermal delivery. *NIH Public Access*; 1 (1):109-131.
4. Sonia Dhiman (2011). Transdermal patches: a recent approach to new drug delivery system. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*; Vol 3, Suppl 5, 2011.
5. Yang Chen (2014). Novel chemical permeation enhancers for transdermal drug delivery. *Asian Journal Of Pharmaceutical Sciences*; 9 (2014) 51-64.
6. Boglárka Baláz (2016). Investigation of the efficacy of transdermal penetration enhancers through the use of human skin and skin mimic artificial membrane. *Elsevier Journal of Pharmaceutical Sciences*; 105 (2016) 1134-1140.
7. Xiaochang Liu (2017). Time dependence of the enhancement effect of chemical enhancers: molecular mechanisms of enhancing kinetics. *Elsevier Journal of Controlled Release*; 248 (2017) 33-44.
8. Daniela Monti (2017). Ionic liquids as potential enhancers for transdermal drug delivery. *Elsevier International Journal of Pharmaceutics*; 516 (2017) 45-51.
9. Fuminori Ito (2014). Dermal administration of manganese porphyrin by iontophoresis. *Elsevier Materials Science and Engineering C*; 41 (2014) 349-353.
10. Azad Khan (2011). Iontophoretic drug delivery: History and applications. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*; 01 (03); 2011: 11-24.
11. Carl M. Schoellhamer (2015). Applicability and saffetty of dual-frequency ultrasonic treatment for the transdermal delivery of drugs. *Elsevier Journal of Controlled Release*; 202 (2015) 93-100.
12. Subham Banerjee (2014). Aspect of adhesives in transdermal drug delivery systems. *Elsevier International Journal of Adhesion & Adhesives*. 50 (2014) 70-84.
13. Jesús Flórez (2003). *Farmacología Humana*. Barcelona, España: MASSON. pp 54.
14. Majella E. Lane (2013). The transdermal delivery of fentanyl. *Elsevier European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*; 84 (2013) 449-455.
15. Harold S. Minkowitz (2007). Fentanyl iontophoretic transdermal system: a review. *Elsevier Techniques in Regional anesthesia and Pain Management* (2007) 11, 3-8.
16. Longsheng Hu (2010). Handbook of non- invasive drug delivery systems: Chapter 4 Iontophoretic Transdermal Drug Delivery. Pp 95-101.
17. Aharon Azagury (2014). Ultrasound mediated transdermal drug delivery. *Elsevier Advanced Drug Delivery Reviews*. 72 (2014) 127-143.

18. Majella E. Lane (2013), Skin penetration enhancers. *Elsevier International Journal of Pharmaceutics*; 447 (2013) 12-21.
19. Daniela S. (2016), Efective transcutaneous immunization using a combination of iontophoresis and nanoparticles. *Elsevier Nanomedicine, Nanotechnology Biology and Medicine*; 12 (2016) 2439-2448.

**PÁGINAS WEB:**

- I. [diccionario-nutriologia.orto-molecular.info/home/xenobiotico](http://diccionario-nutriologia.orto-molecular.info/home/xenobiotico) Consultada el 08 de marzo de 2017.
- II. [definicion.de](http://definicion.de) Consultada el 08 de marzo de 2017.
- III. [lexicoon.org/es/conectivo](http://lexicoon.org/es/conectivo) Consultada el 08 de marzo de 2017.
- IV. [www.ionsys.com/](http://www.ionsys.com/) Consultada el 14 de marzo de 2017.
- V. [www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM446439.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM446439.pdf) Consultado el 15 de marzo de 2017.
- VI. [www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf4/K040525.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf4/K040525.pdf) Consultado el 16 de marzo de 2017.
- VII. [www.amacotravel.com.au/e-news-articles/medical-marvels/](http://www.amacotravel.com.au/e-news-articles/medical-marvels/) Consultado el 16 de marzo de 2017.
- VIII. [www.doctissimo.com/mx/salud/diccionario-medico/pulsatil](http://www.doctissimo.com/mx/salud/diccionario-medico/pulsatil) Consultado el 25 de abril de 2017.
- IX. [agclass.nal.usda.gov/mtwdk.exe?k=2007es&l=115&w=234&n=1&s=5&t=2](http://agclass.nal.usda.gov/mtwdk.exe?k=2007es&l=115&w=234&n=1&s=5&t=2) Consultada el 25 de abril de 2017.
- X. [www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000612/WC500074454.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000612/WC500074454.pdf) Consultada el 12 de mayo de 2017.
- XI. [www.mastermagazine.info/termino/5236.php](http://www.mastermagazine.info/termino/5236.php) Consultada el 18 de mayo de 2017.
- XII. [dle.rae.es/](http://dle.rae.es/) Consultada el 19 de Octubre de 2017.
- XIII. [www.laroche-posay.es/glosario-de-belleza/C/Comedog%C3%A9nico-gl3-w2378.aspx](http://www.laroche-posay.es/glosario-de-belleza/C/Comedog%C3%A9nico-gl3-w2378.aspx) Consultada el 18 de Octubre de 2017.

### 3.3 SISTEMAS TRANSDÉRMICOS DE TERCERA GENERACIÓN

La tercera generación de sistemas de administración transdérmica está preparada para producir un impacto significativo en la administración de fármacos, ya que dirige sus efectos al estrato córneo. Esta orientación permite una disrupción más fuerte del estrato córneo, y por lo tanto una liberación transdérmica más eficaz, mientras que no causa daño a tejidos más profundos de la piel. De esta manera, se ha demostrado a través de los ensayos clínicos en humanos la administración a través de la piel de macromoléculas, incluyendo proteínas terapéuticas y vacunas<sup>1</sup>.

#### 3.3.1 ELECTROPORACIÓN

El uso de impulsos cortos de alto voltaje es bien conocido como un método para interrumpir reversiblemente las membranas celulares para la transfección génica y otras aplicaciones. También se ha demostrado que la electroporación interrumpe las estructuras de la bicapa lipídica de la piel<sup>1</sup>.

La electroporación transdérmica, que también se llama electro-permeabilización, tiene lugar cuando la piel se expone a los impulsos de un campo eléctrico<sup>2</sup>.

La resistencia eléctrica de la capa córnea está entre 5 y 25k $\Omega$ /cm<sup>2</sup> y el potencial eléctrico de ruptura es de aproximadamente de 75-100V<sup>18</sup>. La electroporación puede ser eficaz para el suministro transdérmico de compuestos iónicos, así como no iónicos<sup>2</sup>.

Aunque el campo eléctrico aplicado durante la electroporación proporciona una fuerza impulsora electroforética, la difusión a través de electro-poros de larga duración puede persistir durante horas, de manera que el transporte transdérmico puede aumentarse para fármacos pequeños, péptidos, vacunas y ADN<sup>1</sup>.

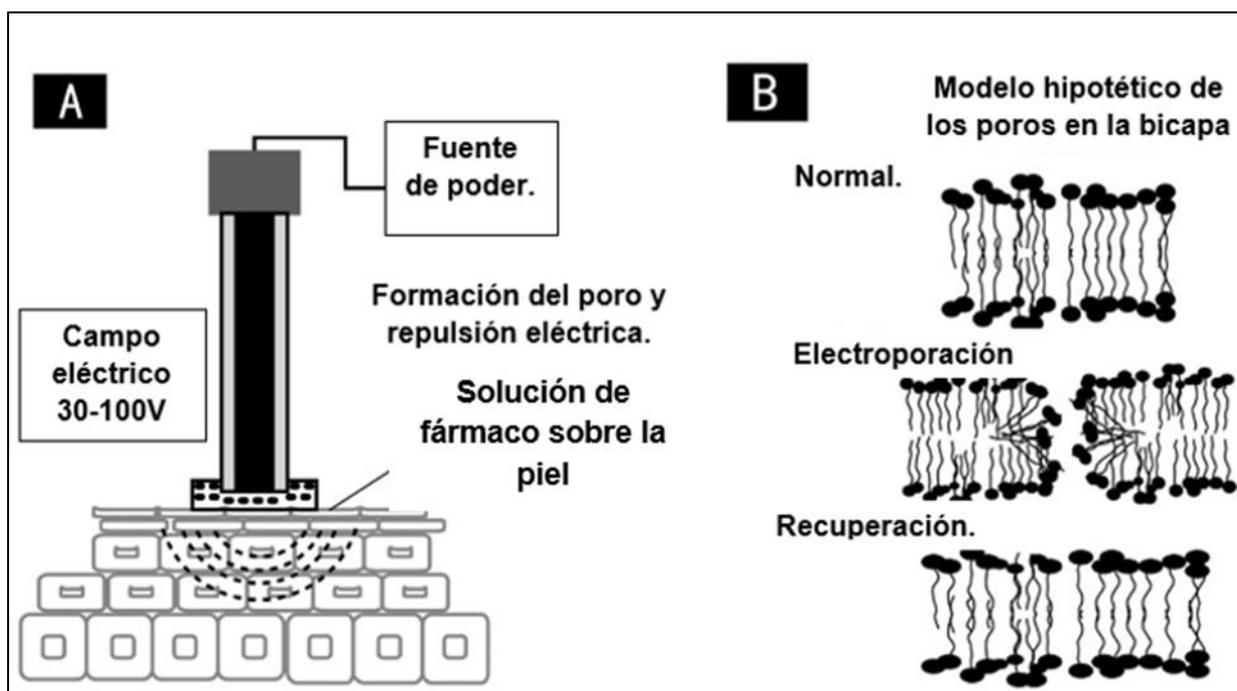
La electroporación se basa en el uso de impulsos eléctricos de corta duración (microsegundos a milisegundos), para crear interrupciones transitorias en la estructura del estrato córneo. Tales interrupciones, o poros, facilitan el transporte de moléculas pequeñas y grandes<sup>3</sup>. Se ha sugerido, para la formación de poros transitorios, voltajes de 100V y duraciones cortas de milisegundos<sup>4</sup>.

Durante la electroporación, el estrato córneo se modifica conduciendo a aumentos de movilidad electroforética, la difusividad molecular y la conductividad eléctrica. Se ha observado que el "flash" de corta duración y de alto voltaje en la electroporación transdérmica puede ser más eficaz en la entrada de fármacos en comparación con la aplicación continua de pulsos de baja tensión como en el caso de la iontoforesis<sup>2</sup>.

El transporte transdérmico asistido por electroporación depende de la forma, amplitud, duración, cantidad de impulsos eléctricos, así como la distancia en los electrodos<sup>2</sup>.

La electroporación temporal de la piel (Figura 24) ocurre cuando el potencial externo excede el potencial crítico transmembranal. Desde el punto de vista molecular, los mecanismos subyacentes que gobiernan los cambios estructurales en la piel, durante la electroporación, aún no son claros. Sin embargo, se ha postulado que los poros con agua se forman en la piel después de la aplicación de impulsos de alta tensión<sup>2</sup>.

Este método (Figura 24) es un proceso no térmico a nivel de la membrana celular. Cuando la membrana está sujeta a la electroporación, el agua es forzada a entrar al ambiente lipídico debido a la gran diferencia en la constante dieléctrica ( $\epsilon_{\text{agua}}=87$ ,  $\epsilon_{\text{lipídico}}=2$ ). Tan rápido como el electro-poro es formado, el agua dentro de él se polariza, estabilizándolo en el proceso. Los poros son pequeños (<10nm), temporales y escasos (0,1% de la superficie)<sup>2</sup>.



**Figura 24.** A) Técnica de electroporación, B) Cambios después de la electroporación.

Tomada de [www.alibaba.com/product-detail/CE-approval-transdermal-drug-delivery-apparatus\\_60343888435.html](http://www.alibaba.com/product-detail/CE-approval-transdermal-drug-delivery-apparatus_60343888435.html) 18 de mayo de 2017.

Editada por Nolasco I.

Año	Método de electroporación.	Especies moleculares.	Modelo de piel.
2013	Impulsos eléctricos de 70 a 570 V	Doxorrubicina, fentanilo, dextrano marcado FITC	Piel de ratón.
1994	100-300 V	Metropolol	Piel de rata sin pelo.
2000	88±25 V	Clorhidrato de terazosina	Ratas sin pelo.
2010	120 V	Doxepina	Piel de porcino.
2003	300 V	Nalbufina	Piel de rata.
2000	130 V	Tetracaína	Piel de rata.
2013	45 y 500 V	Calceína	Piel de porcino.
1995	150-350 V	Heparina	Piel humana.
2003	150-600 V	Ácido benzoico	Piel de rata sin pelo.
2003	400 V	Timolol	Piel humana.
2003	500 V	Manitol	Rata sin pelo.

**Tabla 2.** Administración transdérmica mediada por electroporación de compuestos seleccionados a través de diferentes modelos de piel.

Tomada de Kevin Ita (2016). Perspectives on Transdermal Electroporation. *College of Pharmacy, Touro University. MDPI*

Editada por Nolasco I.

Durante las últimas décadas, varios investigadores han llevado a cabo estudios destinados al uso de la electroporación para mejorar la penetración de los fármacos (Tabla 2). A pesar de tener cierto grado de éxito, aún hay retos. La mayoría de los experimentos de electroporación transdérmica se llevaron a cabo utilizando una aproximación de diferentes protocolos de alta tensión y de baja tensión repetitivamente, estos pulsos son de diferentes amplitudes, duraciones y números, por tanto, la interpretación de los resultados debe tener en cuenta estas diferencias<sup>2</sup>.

Otra área importante de preocupación es la seguridad de la electroporación transdérmica, porque estos experimentos implican el uso de pulsos de alto voltaje, por lo que se debe estudiar la seguridad a largo plazo de esta tecnología<sup>2</sup>.

Aunque la electroporación se ha estudiado ampliamente en animales, este enfoque de administración ha recibido atención limitada al uso en humanos hasta ahora debido en gran medida a la complejidad del diseño del dispositivo<sup>1</sup>.

La electroporación ha sido ampliamente usada en el ámbito cosmético, un ejemplo es el sistema Dermain® Electroporación, (Figura 25) es un equipo de alta tecnología, micro-controlada. Éste se presenta con una pantalla (display) de visualización y un sencillo control de tipo mono-comando digital que permite un control fácil e intuitivo<sup>1</sup>.

El sistema Dermain® puede tener varios objetivos dependiendo de los principios activos que se estén utilizando, por ejemplo: en estética, para el rejuvenecimiento facial, líneas de expresión, secuelas de acné, celulitis, estrías, flacidez, reafirmación de senos, cara y cuello, cicatrices e hiperpigmentación; en tratamientos reumatológicos y medicina deportiva, para regeneración muscular, esguinces y distensiones ligamentosas, secuelas de contusiones, roturas musculares y neuralgias<sup>1</sup>.



**Figura 25.** Sistema Dermain® electroporación.

Tomada de [www.gogroup.com.ar/pdf/dermain\\_mu.pdf](http://www.gogroup.com.ar/pdf/dermain_mu.pdf) 23 de mayo de 2017.

Editada por Nolasco I.

Algunos investigadores han combinado la electroporación con otras técnicas para la mejora de la penetración de los fármacos a la piel, tales como iontoforesis, ultrasonido o micro-agujas, siendo importante conocer los efectos y el tipo de cambios estructurales que ocurren en la piel cuando estas técnicas se combinen<sup>2</sup>.

### **3.3.2 ABLACIÓN DÉRMICA**

La ablación física de la piel, puede ser una estrategia efectiva de mejora de la permeación de fármacos a través de la piel. La ablación controlada del estrato córneo, la barrera predominante para la entrada del fármaco, se lleva a cabo mediante técnicas que incorporan el uso de láseres, micro-agujas, micro-dermoabrasión y radiofrecuencia. Estas técnicas físicas utilizan dispositivos para lograr la eliminación del estrato córneo con un control más preciso, después de la asistencia de estos métodos físicos, los fármacos se pueden administrar al sitio objetivo para tratar alguna enfermedad<sup>6</sup>.

Se ha demostrado que los enfoques ablativos utilizados para mejorar el transporte de fármacos proporcionan algunas ventajas, incluyendo el aumento de la biodisponibilidad y una recuperación rápida de la integridad del estrato córneo<sup>6</sup>.

#### **3.3.2.1 TERMO-ABLACIÓN**

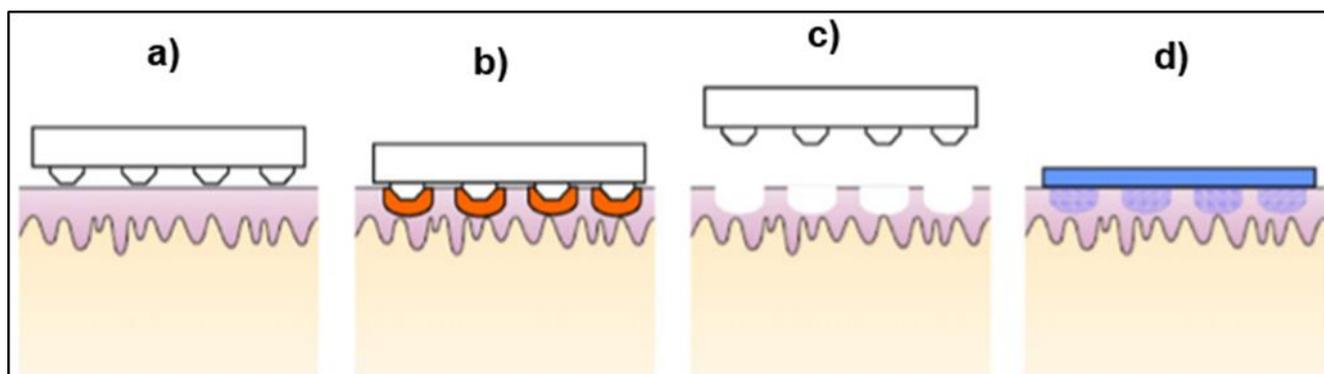
Recientemente los dispositivos de ablación térmica a micro-escala se ha desarrollado para la eliminación controlada del estrato córneo y por tanto, térmicamente, genera micro-poros a la piel para la entrega transdérmica de fármacos<sup>5</sup>.

La ablación térmica (Figura 26), calienta selectivamente la superficie de la piel para generar perforaciones a escala micrométrica en el estrato córneo. El calentamiento transitorio de la superficie de la piel a cientos de grados durante un intervalo de microsegundos a milisegundos, localiza la transferencia de calor a la superficie de la piel sin permitir que el calor se propague a los tejidos viables<sup>1,5</sup>.

La ablación térmica elimina selectivamente el estrato córneo de la piel, sin dañar los tejidos más profundos, esto se logra a través del control cuidadoso de la temperatura en la superficie de la piel. Los micro-poros son de 30µm de diámetro y 70µm de profundidad con ausencia de necrosis, rodeados de tejido<sup>5</sup>.

Un mecanismo hipotético es que el agua que está en el estrato córneo debe calentarse más allá de su punto de ebullición, este repentino aumento de volumen de explosiones de agua genera micro-cráteres locales en el estrato córneo<sup>5</sup>.

La temperatura, la duración y la localización de la energía térmica aplicada a la piel son todos los parámetros críticos. La piel debe calentarse por encima de los 100°C, ya que el calentamiento de la piel se realiza por un periodo muy corto de tiempo y extremos gradientes de temperatura en la piel ( $\geq 10,000^\circ\text{C}/\text{mm}$ ), esto ha dificultado la medición precisa de la temperatura en la piel<sup>5</sup>.



**Figura 26.** Esquema de liberación del fármaco: a) micro-electrodos comprimidos contra la piel; b) calentamiento de la piel; c) después de retirar el dispositivo de ablación; d) los micro-poros formados, cubiertos con un parche para la administración del fármaco.

Tomada de Anubhav Arora (2008). Micro-scale devices for transdermal drug delivery. Elsevier International Journal of Pharmaceutics; 364 (2008) 227-236

Un enfoque para la consecución de calentamiento controlado, implica una rejilla de dos alambres que tienen micro-resistencias entre cada uno de los nudos. Una breve corriente eléctrica, a través de la red, causa que las resistencias se calienten debido a la resistencia óhmica, los electrodos se enfrían tan rápido como la corriente es desconectada<sup>5</sup>.

El dispositivo PassPort™ se basa en este concepto, éste utiliza una matriz de 80µm de diámetro de cables de tungsteno como resistencias para producir corrientes cortas de energía térmica para la ablación del estrato córneo<sup>5</sup>

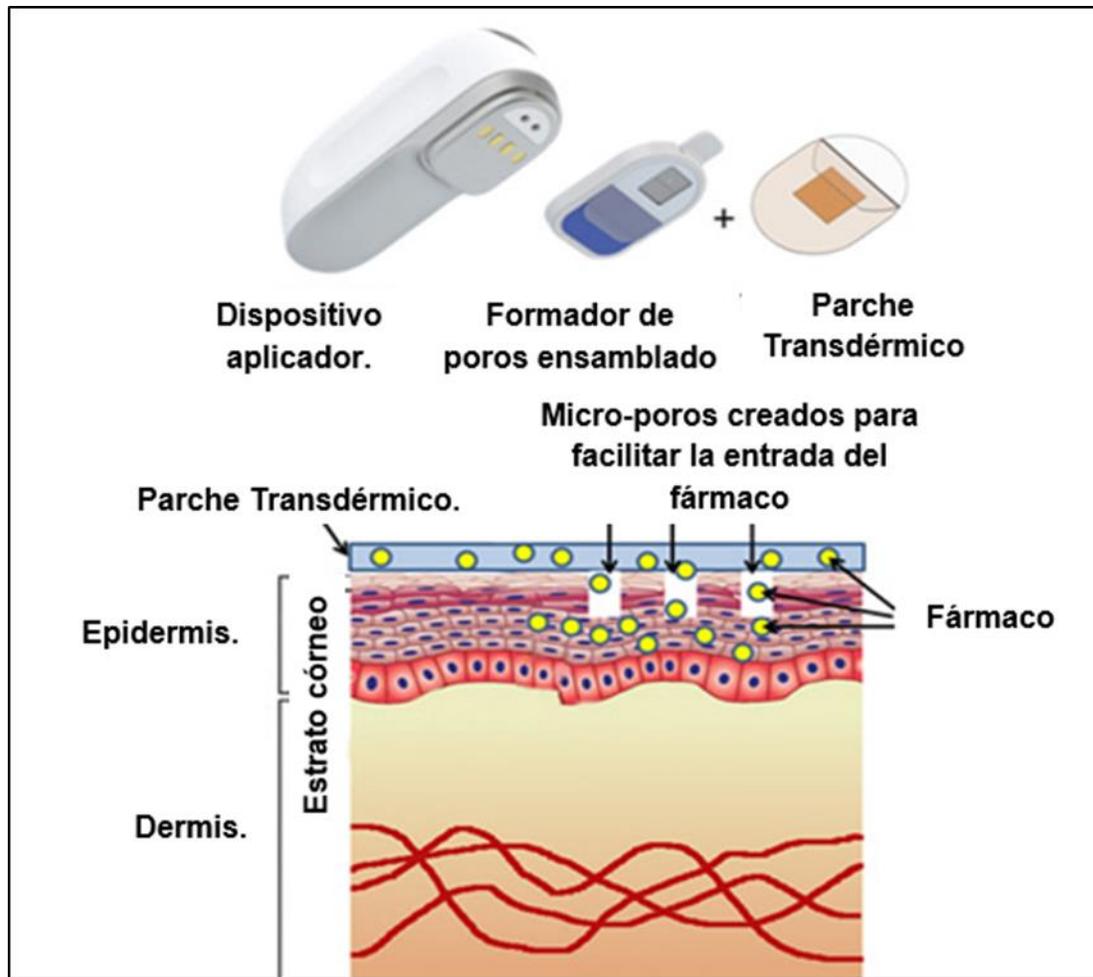


Figura 27. Dispositivo PassPort™.

Tomada de [www.ndtcorp.com/passport-technology.php](http://www.ndtcorp.com/passport-technology.php)

Editada por Nolasco I.

El dispositivo PassPort™ (Figura 27) comprende un aplicador de mano reutilizable y un solo porador con el parche que contiene el fármaco, este sistema crea sin dolor micro-poros acuosos en el estrato córneo en pocos milisegundos. Estos canales acuosos permiten que los fármacos solubles en agua puedan fluir del parche transdérmico e introducirse hacia la epidermis y posteriormente a circulación sistémica<sup>11</sup>. El sistema está diseñado para que al pulsar el botón de activación, el aplicador libere un pulso de energía al porador, la rápida conducción de esta energía, en la superficie de la piel, da lugar a la ablación de la capa córnea para crear micro-canales<sup>11</sup>.

La ablación dérmica por PassPort™ ha sido probada para la administración de la vacuna de adenovirus, liberación de antígenos de la gripe, tétanos, eritropoyetina y citrato de fentanilo en estudios preclínicos<sup>5</sup>.

### 3.3.2.2 ABLACIÓN DÉRMICA POR LÁSER

Un láser se puede utilizar para la ablación de la piel, creando poros, estos poros permiten que los fármacos aplicados en la superficie de la piel, eviten la barrera difusional de la piel y penetren fácilmente a las capas más profundas vascularizadas<sup>3</sup>.

Este método implica el control directo sobre la exposición de un láser, lo que resulta en la ablación del estrato córneo sin perjudicar las capas subyacentes a la epidermis<sup>4</sup>.

Los láseres se pueden dividir en dos modalidades: no ablativos y ablativos, ambas modalidades se pueden utilizar para mejorar la penetración de los fármacos a la piel<sup>6</sup>.

Los láseres ablativos por otro lado son aquellos que pueden eliminar de forma viable y precisa el estrato córneo, irradiar la piel sin contacto y con una fluencia muy baja, son necesarias para mejorar la penetración de fármacos, asegurando la eficacia de estos dispositivos<sup>6</sup>.

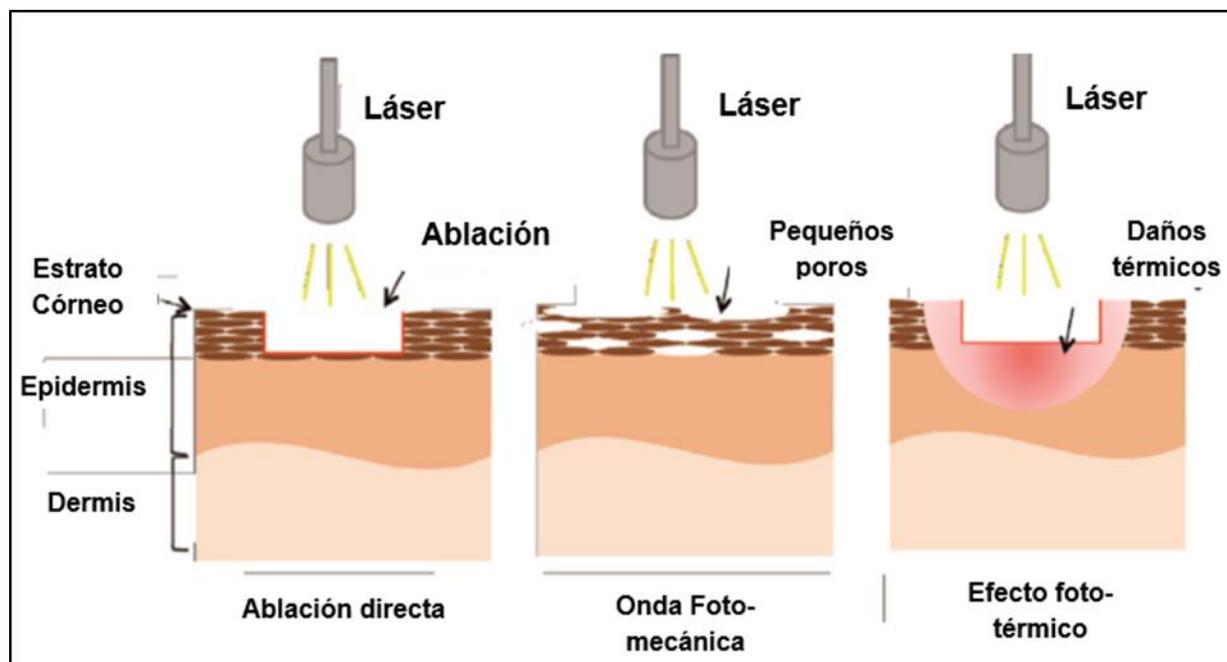
Se conocen tres principales mecanismos por los cuales el láser promueve la penetración de los fármacos a la piel: ablación directa, descomposición óptica por una onda foto-mecánica y un efecto foto-térmico<sup>6</sup>.

Cuando un cromóforo en la piel absorbe una longitud de onda de la energía emitida por el láser se convierte en calor, la profundidad de la penetración del láser en la piel depende de la absorción y dispersión de la longitud de onda utilizada, esta onda resulta en la evaporación selectiva de agua que contiene ciertos tejidos, creando micro-canales en la epidermis, que sirven para que los fármacos pasen a través de la piel, este principio es la base del láser ablativo<sup>7</sup>.

La técnica viene con efectos térmicos residuales no deseados tales como: efectos prolongados como exudación, dolor, hinchazón, enrojecimiento persistente en la piel y recuperación más larga en comparación con el láser fraccionario no ablativo<sup>7</sup>.

Los láseres no ablativos o láseres ablativos fraccionarios, como el láser rubí, generan una onda foto-mecánica, que transitoriamente permeabiliza la membrana celular y la superficie de la piel, pero no puede hacer poros en el estrato córneo. La onda foto-mecánica interrumpe los lípidos del estrato córneo y así permite el paso de los fármacos, por otra parte, afecta a la membrana plasmática y así abre rutas transcelulares<sup>6</sup> (Figura 28). La principal diferencia entre el láser ablativo directo y los ablativos fraccionados es la presencia de piel no afectada alrededor de las partes ya ablatadas, promoviendo la curación más rápida<sup>7</sup>.

Los láseres ablativos fraccionales usan foto-termólisis fraccional para crear lo que se describió por primera vez como “heridas térmicas microscópicas”, o ahora conocidas como zonas microscópicas de tratamiento (MTZs). Estas MTZ son zonas de ablación que penetran el estrato córneo y se extienden a la epidermis y la dermis<sup>7</sup>.



**Figura 28.** Posibles mecanismos de láser ablativo para mejorar la penetración de los fármacos a la piel.

Tomada de 6. I.A.Aljuffali (2014). Skin ablation by physical techniques for enhancing dermal/transdermal drug delivery. *J. Drug Del. Sci. Tech*; 24 (3) 277-287 2014.

Editada por Nolasco I.

El láser como el de Itrio-Aluminio-Granate (Er: YAG)<sup>6</sup> es muy eficaz para la eliminación controlada del estrato córneo, ya que ejerce sus efectos en los tejidos con una profundidad de penetración mínima y térmicamente<sup>7</sup>.

El láser Er: YAG, con una onda de longitud de 2,940nm, produce irradiación láser en la porción del infrarrojo cercano del espectro electromagnético, esta longitud de onda corresponde al pico principal de absorción del agua, esta característica causa un mínimo daño a la piel. La corta profundidad de irradiación, da lugar al control de la ablación superficial de la piel con lesiones reducidas<sup>6</sup>.

El láser ablativo de superficie total, sigue siendo el estándar de uso. Sin embargo, está asociado con el tiempo de inactividad a largo plazo, re-epitelización retrasada y eritema post-láser que puede conducir a hiper-pigmentación, una recuperación de 3 a 4 días de la barrera cutánea<sup>6</sup>.

El dispositivo PLEASE® (Figura 29), que significa “Precise Laser Epiderm Al SystEm”, tiene un tratamiento extensible para diversas aplicaciones incluyendo: la preparación de la piel para permitir la entrega transdérmica de proteínas, grandes moléculas, así como también los tratamientos con láser en dermatología estética. PLEASE® es programada por una simple interfaz gráfica de usuario para generar de 1 a 5,000 poros, las funciones de la unidad con un conjunto predeterminado de parámetros de funcionamiento (ancho de pulso, densidad de energía y tasa de repetición) garantizan la formación de micro-poros precisos, rápidamente y prácticamente sin daño a la piel<sup>III</sup>.

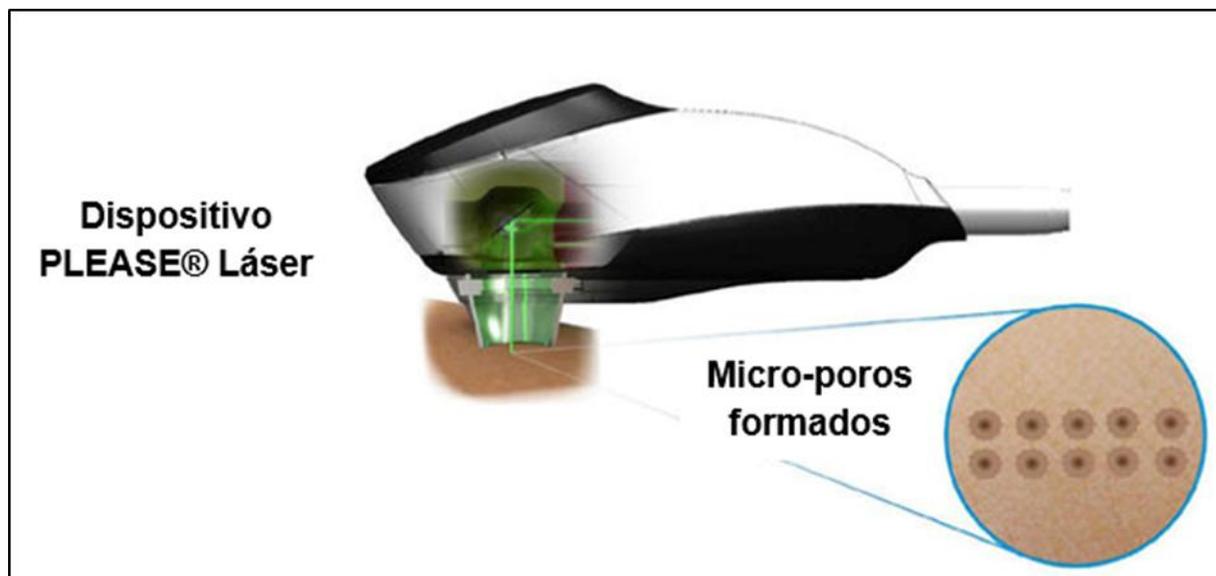


Figura 29. Creación de micro-poros precisos con PLEASE®.

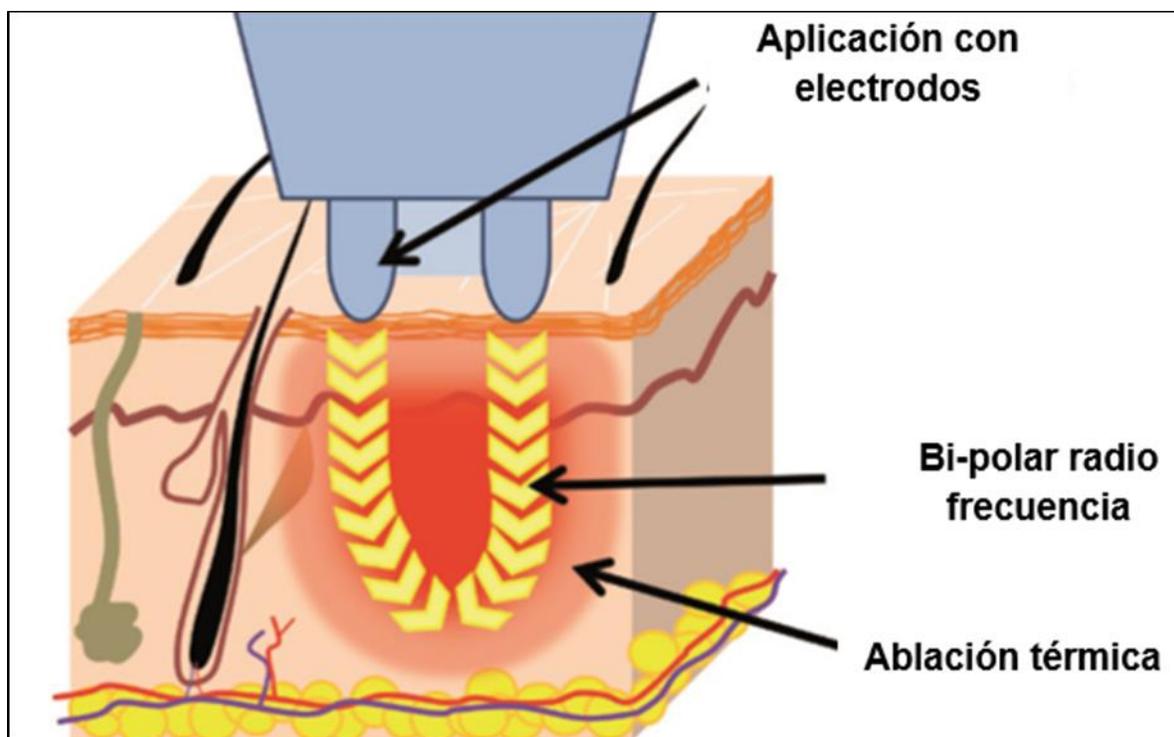
Tomada de [www.pantec-biosolutions.com/en/technology/laser-microporation](http://www.pantec-biosolutions.com/en/technology/laser-microporation) 03 de abril de 2017.

Editada por Nolasco I.

### 3.3.2.3 ABLACIÓN DÉRMICA POR RADIOFRECUENCIA

La ablación térmica por radiofrecuencia es una técnica bien conocida en los campos de la dermatología y la medicina estética para rejuvenecer la piel y destruir el tejido maligno<sup>6</sup>.

Esta técnica implica la exposición de la piel a la corriente alterna de alta frecuencia que resulta en la formación de micro-canales inducidos por calor en la membrana. La velocidad de liberación del fármaco se controla por la cantidad y la profundidad de los micro-canales formados mediante el dispositivo, la duración del tratamiento dura menos de un segundo<sup>4</sup> (Figura 30 y 31).



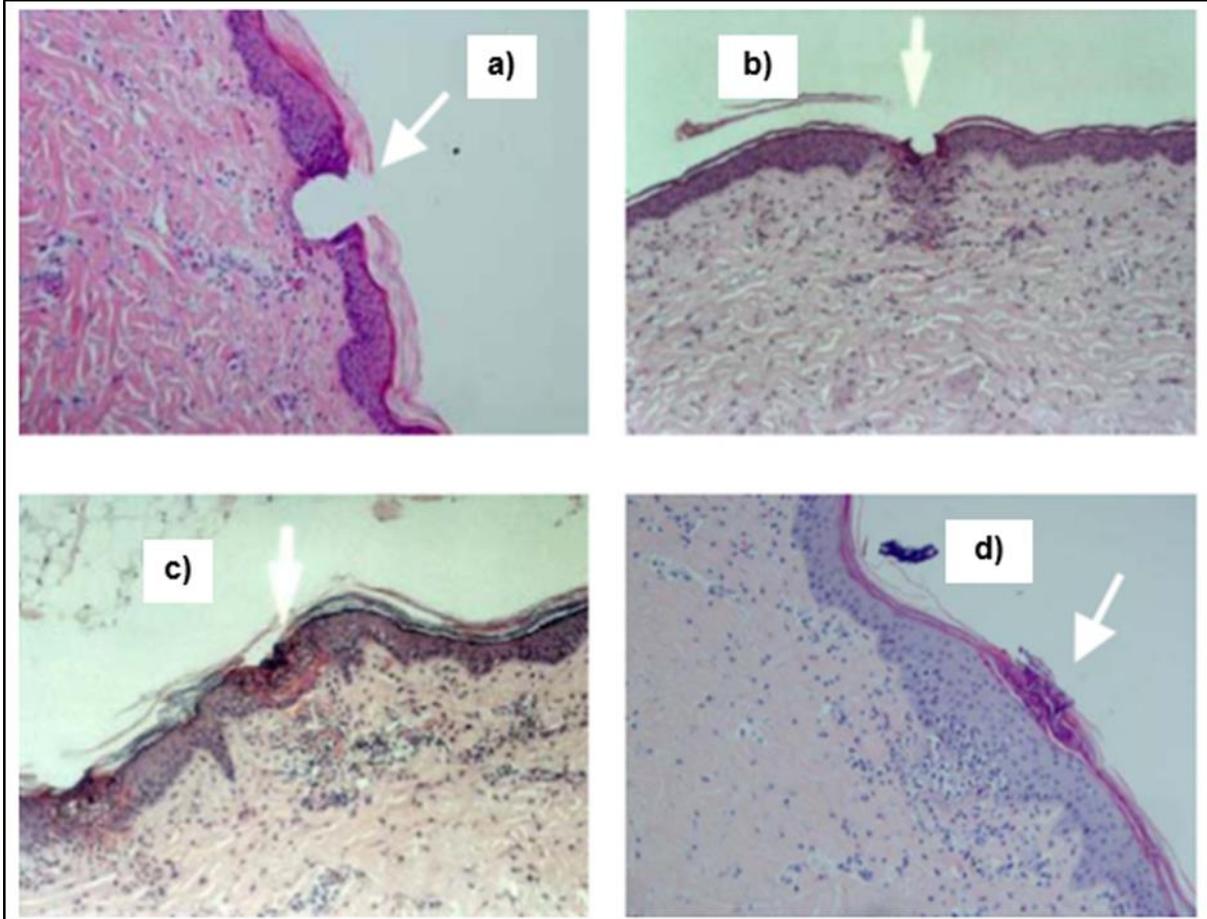
**Figura 30.** Posible mecanismo de ablación térmica por radiofrecuencia para mejora de la administración de fármacos por vía transdérmica.

Tomada I.A.Aljuffali (2014). Skin ablation by physical techniques for enhancing dermal/transdermal drug delivery. J Drug Del. Sci.Tech; 24 (3) 277-287 2014.

Editada por Nolasco I.

El calentamiento por radiofrecuencia se genera en los materiales por la energía transferida desde el campo eléctrico a las cargas en el material, la acción de este tipo de radiación sobre la piel humana genera solo un efecto térmico<sup>6</sup>.

La radiofrecuencia se clasifica como: frecuencia baja (1 – 25,000Hz), frecuencia media (25 – 500KHz) y alta frecuencia ( $\geq 500$ KHz). El suministro transdérmico de un fármaco utilizando ablación térmica se realiza calentando la superficie de la piel para eliminar localmente el estrato córneo en los sitios de calentamiento, al mantener la exposición térmica lo suficientemente corta, el gradiente de temperatura a través del estrato córneo puede ser lo suficiente pronunciado como para que la superficie de la piel sea extremadamente caliente, mientras que la epidermis viable y los estratos más profundos no experimentan un aumento significativo de la temperatura<sup>6</sup>.



**Figura 31.** Visualización de micro-canales después de aplicar RF. A) inmediatamente después de la aplicación de RF, b) después de 4 hrs, c) después de 8 hrs y d) después de 24 hrs.

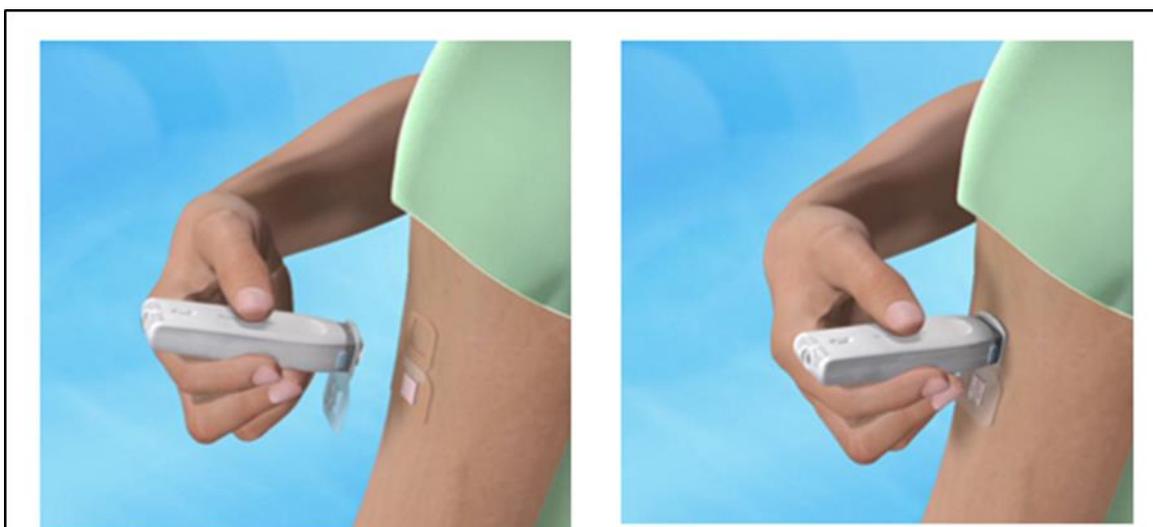
Tomada de Yossi Kam (2012). Radio Frequency- Microchannels for Transdermal Delivery: Characterization of Skin Recovery and Delivery Window. *Pharmacy & Pharmacy*; 2012,3,20-28.

Editada por Nolasco I.

Otro enfoque consiste en una matriz de electrodos que es activada por un mecanismo de retroalimentación que pasa brevemente por radiofrecuencia dentro de la piel, el resultado genera calor en el estrato córneo selectivamente. Un equipo como este basado en RF es ViaDerm™ Transpharma Ltd, Israel<sup>5</sup>, se compone principalmente de dos partes: un controlador eléctrico reutilizable y una matriz desechable que encaja en el extremo del controlador<sup>19</sup>.

El sistema ViaDerm™ emplea una gama de micro-electrodos de acero (100µm de longitud y 40µm de diámetro, 200electrodos/cm<sup>2</sup>) montado sobre un cuerpo de policarbonato. La activación del dispositivo se rige por la presión mediada del dispositivo en la piel, en el sitio de aplicación<sup>5</sup>. Los electrodos están diseñados para crear micro-canales de 40µm de ancho y 70 µm de profundidad<sup>19</sup>.

El funcionamiento del sistema ViaDerm™, es simple y fácil (Figura 32), el usuario tiene el controlador en su mano y presiona la matriz contra el sitio donde se aplicará el tratamiento en la piel, cuando la presión mínima es colocada sobre la piel, el sistema de RF se activará y el tratamiento comienza automáticamente, en segundos la matriz ha completado el tratamiento<sup>19</sup>.



**Figura 32.** Aplicación del Sistema ViaDerm™ para administración transdérmica.

Tomada de [www.jbdesign.co.il/en/portfolio-item/viaderm-micro/](http://www.jbdesign.co.il/en/portfolio-item/viaderm-micro/) 05 de abril de 2017.

Editada por Nolasco I.

#### 3.3.2.4 MICRODERMOABRASIÓN

Una manera final de quitar la barrera del estrato córneo emplea la abrasión. La microdermoabrasión es un método ampliamente utilizado para alterar y eliminar el tejido de la piel. Se ha demostrado que este mecanismo abrasivo, aumenta la permeabilidad de la piel a fármacos, incluida la lidocaína y el 5-fluorouracilo<sup>1</sup>.

Esta técnica ablativa es un procedimiento cosmético aprobado por la FDA, desarrollado en 1985<sup>6</sup>.

Mecánicamente la microdermoabrasión implica el uso de micro-partículas afiladas en la superficie de la piel, que luego se retiran con una bomba de vacío hacia un contenedor de residuos junto con el tejido que fue retirado de la piel<sup>9</sup>.

La microdermoabrasión daña el estrato córneo por bombardeo de partículas abrasivas, tales como alúmina o cloruro de sodio, bajo vacío<sup>10</sup>.

Esta técnica utiliza las cualidades abrasivas de los cristales de óxido de aluminio (alúmina) para lograr la abrasión parcial de la piel. La microdermoabrasión es un procedimiento simple y rápido que puede repetirse fácilmente a intervalos cortos, es no dolorosa y no invasiva<sup>6</sup>.

El uso de esta técnica está contraindicado en las siguientes enfermedades (Tabla 3)<sup>8</sup>.

Absolutas	Relativas
Rosácea activa Acné inflamatorio Verrugas Úlceras Eczemas Psoriasis Lupus eritematoso Fragilidad capilar Lesiones vasculares Infección herpética activa Silicosis, asbestosis y fibrosis pulmonar	Queratosis seborreica Diabetes mellitus mal controlada Tumores malignos de la piel (indicado sólo en asociación con 5- fluorouracilo y ácido 5- aminoevulínico. Tratamiento con isotretinoína (debería esperar un año)

**Tabla 3.** Contraindicaciones para el uso del tratamiento con microdermoabrasión.

Tomada de Hugo Vázquez Veiga (2011). *Technique and indications for microdermabrasion. Piel: Formación continuada en dermatología*; 2011, 26(9): 477-481. Editada por Nolasco I.

La microdermoabrasión funciona tirando suavemente de la piel por succión en una parte de la mano, que inicia el flujo controlado de los cristales, debido a que es un proceso bucle-cerrado, los residuos y las partículas se recogen en un depósito, el caudal y la presión de vacío controlan el impacto de partículas sobre la piel, dando como resultado el adelgazamiento del estrato córneo después de la exfoliación con la microdermoabrasión<sup>6</sup>.

Esta técnica se realiza a través de una bomba de aspiración, en un circuito que se cierra con la capa córnea, mediante la cual se hace impactar sobre la piel cristales u otras sustancias abrasivas que van a dañar la epidermis de forma controlada, pudiendo llegar, como mucho, a la dermis papilar, cuando se aumenta voluntariamente la presión de la bomba de vacío. La presión de la salida de los cristales en la piel puede variar entre 10 y 75mmHg, variando la intensidad de la abrasión según el grado de presión y el tiempo de contacto para un mismo tipo de sustancia<sup>8</sup>.

A diferencia de la dermoabrasión tradicional, en la microdermoabrasión la profundidad del daño ocasionado dependerá de la presión programada y del número de tratamientos y no de la fuerza empleada por la persona que la aplica<sup>8</sup>.

Existe un dispositivo aprobado por la FDA, MegaPeel<sup>®</sup> (Figura 33), con puntas de microdermoabrasión desechables, con un diámetro interno de 7mm de acero inoxidable, varillas finas electroporizadas que proporcionan cristales finos de minerales que crean la exfoliación de la piel, se usa principalmente para personas con problemas de la piel y piel severamente dañada<sup>IV</sup>.

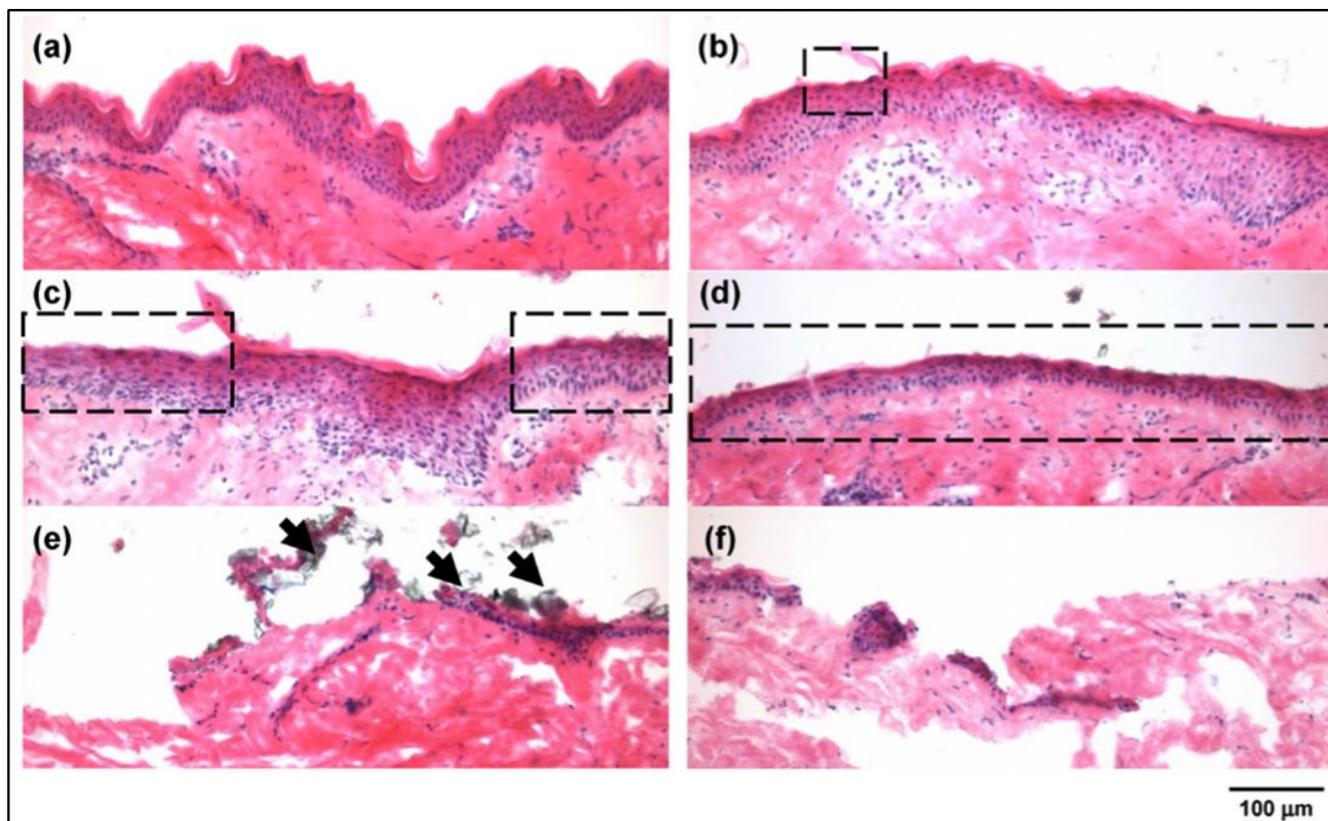


Figura 33. Dispositivo MegaPeel<sup>®</sup>, para microdermoabrasión.

Tomada de [www.purespadiirect.com/MegaPeel-EX-Medical-Grade-Crystal-Diamond-Micr-p/mt-610102.htm](http://www.purespadiirect.com/MegaPeel-EX-Medical-Grade-Crystal-Diamond-Micr-p/mt-610102.htm) 06 de abril de 2017.

Editada por Nolasco I.

El dispositivo de microdermoabrasión funciona colocando una pieza de mano sobre la piel, que ocluye la apertura de la punta de plástico para crear vacío, tras la oclusión de la punta, los cristales fluyen desde el puerto de entrada y raspan la piel, al mismo tiempo, los desechos de la piel y los cristales ya usados se llevan hacia la parte de atrás del puerto de salida del dispositivo y se recoge en un contenedor de residuos. Este sistema de circuito cerrado evita la contaminación cruzada entre los pacientes y la exposición del personal médico<sup>10</sup>.



**Figura 34.** Efecto del número de pasadas por microdermoabrasión en la eliminación de las capas de la piel de monos; biopsias obtenidas (a) control no tratado, (b) 10 pasadas, (c) 30 pasadas, (d) 50 pasadas, (e) 80 pasadas y (f) 100 pasadas, sitios expuestos a microdermoabrasión en modo móvil con presión de vacío de 50 KPa. Los rectángulos punteados indican áreas de eliminación del estrato córneo de espesor total y las flechas apuntan a partículas de óxido de aluminio residuales.

Tomada de Harvinder S. Gill (2009). Selective removal of stratum corneum by microdermabrasion to increase skin permeability. *Elsevier European Journal of Pharmaceutical Sciences*; 38 (2009) 95-103.

Varios investigadores han demostrado el aumento de la permeabilidad de la piel de los animales (Figura 34), en compuestos de peso molecular  $<300\text{Da}$ , registrando una mejora de 10 a 20 veces la penetración del estradiol, vitamina C y ácido 5-aminolevulínico. Sin embargo, no han demostrado la remoción de todo el espesor del estrato córneo, lo cual es crítico para la administración transdérmica controlada de compuestos de gran peso molecular y vacunas<sup>9</sup>. En el estudio realizado por Harvinder S. Gill<sup>9</sup>, demostró por primera vez que la microdermoabrasión puede causar una gama de efectos de eliminación de tejido de la piel, incluyendo la eliminación selectiva del espesor del estrato córneo con algunas condiciones y eliminación de la epidermis viable o la formación de micro-ampollas en otras condiciones, utilizando MegaPeel<sup>®9</sup>.

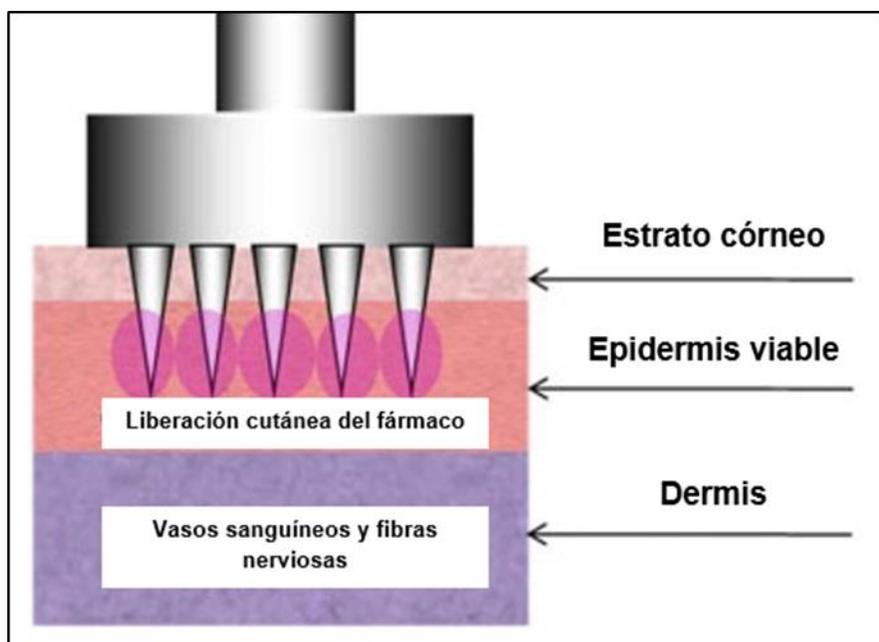
La microdermoabrasión es una técnica clínica bien establecida, utilizada rutinariamente para aplicaciones cosméticas, compitiendo con métodos que alteran la estructura del estrato córneo, tales como potenciadores químicos, ultrasonido e iontoforesis. Ésta se limita generalmente a la entrega de moléculas de bajo peso molecular y pequeñas macromoléculas, ya que el estrato córneo no se retira completamente<sup>10</sup>.

En contraste con otros métodos, microdermoabrasión tiene la ventaja de ser una técnica rápida, sin dolor, reproducible y capaz de generar poros a escala micrométrica<sup>10</sup>.

### 3.3.2.5 MICRO-AGUJAS

La permeación del fármaco a través de la piel se puede mejorar mediante el uso de micro-agujas, proyecciones a escala micrométrica dispuestas en una matriz que penetran a través del estrato córneo, creando una vía superficial a través de la cual los fármacos pueden acceder a estratos más profundos de la piel<sup>6</sup> (Figura 35).

El concepto de micro-aguja, para uso en la administración de fármacos, se consideró hace ya algunas décadas atrás, con la primera patente presentada por Gerstel y Place en 1976, pero debido a limitaciones en la fabricación no fue hasta finales de los 90's que se publicaron artículos que detallaban una técnica viable y desde entonces este método ha crecido considerablemente<sup>13</sup>, convirtiéndose en una de las principales técnicas de mejora en el campo de la administración transdérmica, lo suficientemente largas como para perforar las capas superiores de la epidermis, pero lo suficientemente cortas como para no estimular las terminaciones nerviosas en la piel, éstas ofrecen una permeabilidad dérmica indolora y potente<sup>3</sup>.



**Figura 35.** Representación esquemática del mecanismo de acción de las micro-agujas.

Tomada de Tuan- Mazlelaa (2013). Microneedles for intradermal and transdermal drug delivery. *Elsevier European Journal of Pharmaceutical Sciences*; 50 (2013) 623-637.

Editada por Nolasco I.

Las micro-agujas son agujas de tamaño micrométrico que perforan la piel para la administración de fármacos, tienen una serie de ventajas, sin dolor, menor riesgo de infección, mínima invisibilidad, facilidad de eliminación y la capacidad de aumentar el flujo transcutáneo de medicamentos<sup>11</sup>. Existen micro-agujas de diversas geometrías y materiales (silicio, metales, polímeros, etc)<sup>14</sup> y tienen una longitud aproximada de 50-900 $\mu\text{m}$  y un diámetro externo de no más de 300 $\mu\text{m}$ <sup>21</sup>. Las micro-agujas se aplican en la piel y sin dolor perforan la epidermis, creando micro-poros acuosos a través de los cuales los fármacos difunden a la dermis<sup>14</sup>.

### A. FABRICACIÓN DE MICRO-AGUJAS

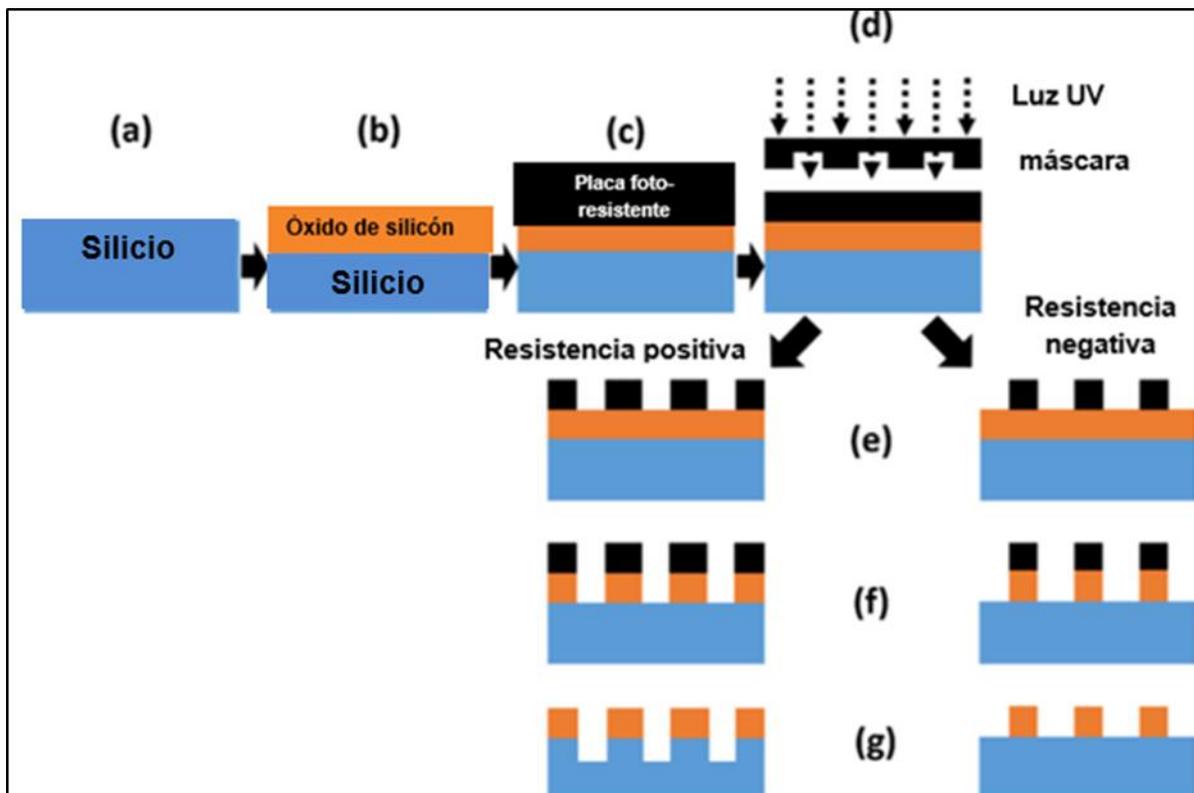
Fue la industria de la micro-electrónica la que permitió la producción de estas estructuras tan pequeñas a través de la micro-fabricación. Las micro-agujas más antiguas fueron fabricadas utilizando técnicas estándar de micro-fabricación para grabar formaciones de agujas de tamaño micrométrico en el silicio. Desde entonces, se han producido utilizando una gama de materiales, tales como cerámica, vidrio, poli-dimetil-siloxano (PDMS), dextrina y polímeros, así como también los metales tales como el acero inoxidable y titanio. Uno de los materiales más utilizados es el silicio. También se han producido en numerosas geometrías, tamaños y formas, permitiendo su uso en diferentes aplicaciones<sup>12</sup>.

La mayoría de los métodos de fabricación de micro-agujas se basan en las técnicas de micro-fabricación: agregación, extracción y copia de micro-estructuras utilizando procesos fotolitográficos, corte por láser, galvanoplastia de metales, ataque químico, pulido electrónico de metal y micro-moldeo. Sin embargo, las tres técnicas básicas en tecnología de micro-agujas son: fotolitografía, depósito de película fina y grabado<sup>12</sup>.

La deposición de una película fina, implica procesar sobre la superficie del sustrato (normalmente una película de óxido de silicio con un espesor de 300-700 $\mu\text{m}$ ) se añade el material en forma de capas delgadas, que pueden ser capas estructurales o actuar como espaciadores para más tarde ser eliminadas. Las técnicas de deposición en micro-agujas son principalmente de dos tipos dependiendo si el proceso es químico o físico. En la deposición química, las películas se depositan mediante una reacción química entre el sustrato caliente y los gases inertes en una cámara a presión baja o atmosférica. En la deposición física, las materias primas (sólidas, líquidas o de vapor) se liberan y se mueven físicamente a la superficie del sustrato, por ejemplo, evaporación térmica, pulverización catódica y recubrimiento iónico. La elección del proceso de deposición depende de varios factores como: la estructura del sustrato, temperatura de funcionamiento, velocidad de deposición y la fuente proveniente del sustrato<sup>12</sup>.

La fotolitografía (Figura 36) es una técnica que se utiliza para transferir un patrón maestro sobre la superficie de un sustrato. Para este propósito, esta superficie se recubre previamente con un material fotosensible por exposición selectiva a una fuente de radiación, por ejemplo, la luz UV<sup>14</sup>.

El primer paso, utilizando una placa de sustrato, es formar una capa delgada de óxido del sustrato por calentamiento entre 900 y 1,150°C en presencia de vapor u oxígeno húmedo. Posteriormente, una capa de un polímero orgánico sensible a la radiación UV, conocida como fotosensible se recubre sobre la superficie de la placa de óxido del sustrato mediante un proceso de revestimiento por rotación, entre 1,500 y 8,000rpm, para producir una capa foto-resistente con un espesor definido. Tras la etapa de revestimiento por centrifugación, el disolvente presente en la capa resistente se elimina por calentamiento entre 75 y 100°C durante 10min. Una vez eliminado el disolvente, la placa resistente se expone a radiación UV entre 150 y 500nm. Este procedimiento permite la transferencia de la imagen de la máscara sobre la placa foto-resistente. A continuación, se hace un tratamiento de oxígeno-plasma, que se utiliza para eliminar los residuos no deseados de la capa foto-resistente<sup>14</sup>.



**Figura 36.** Proceso secuencial de fotolitografía. (a) Placa de Silicio, (b) Placa de Silicio con revestimiento de óxido, (c) revestimiento por centrifugado de una capa foto-resistente, (d) Guía de máscara y exposición a la luz UV, (e) retirado del material soluble de la placa foto-resistente, (f) película de dióxido de silicio y (g) remoción de la placa foto-resistente.

Tomada de Eneko Larrañeta (2016). Microneedle arrays as transdermal and intradermal drug delivery systems: Materials science, manufacture and commercial development. *Elsevier Materials Science and Engineering R*; 104 (2016) 1-32. Editada por Nolasco I.

El grabado es una técnica para cortar las partes no protegidas de la superficie de un material, usando un ácido fuerte o un proceso físico para crear un diseño en él, se divide en dos categorías: grabado húmedo y grabado seco. Se utiliza para grabar las películas delgadas previamente depositadas y/o el propio sustrato<sup>12</sup>.

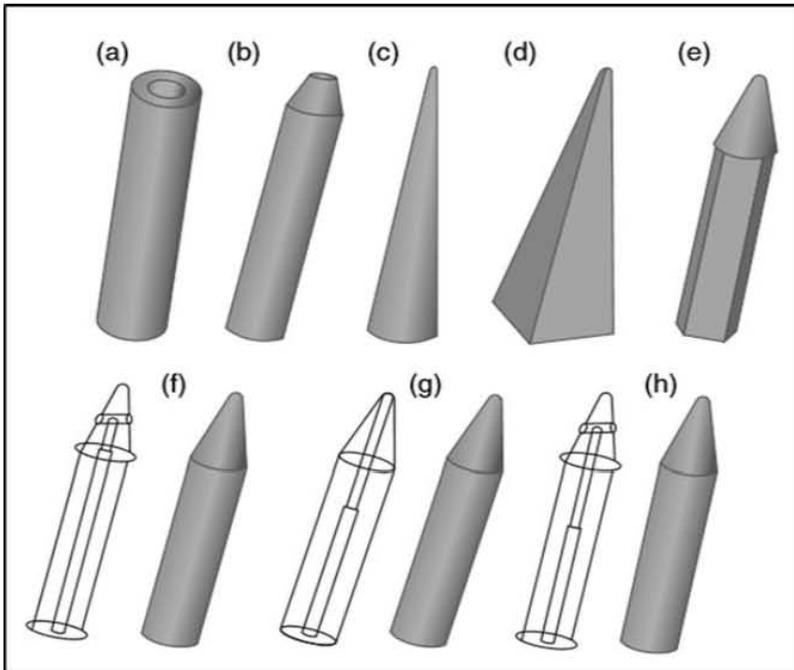
En el grabado húmedo el material se elimina por inmersión de un material en un baño líquido de un agente de ataque químico, los cuales se clasifican como isotrópico y anisotrópico; los grabadores isotrópicos<sup>12</sup>, generalmente fluorhídrico y nítrico, en combinación con metanol o agua<sup>14</sup>, atacan el material a la misma velocidad en todas las direcciones; los materiales de grabado anisotrópicos a diferentes velocidades en diferentes direcciones, por lo que son más rápidos en una dirección, hidróxido de potasio e hidróxido de tetra-metil-amonio. El grabado en seco se puede dividir en tres clases: reactiva, grabado por pulverización catódica y grabado en fase vapor<sup>12</sup>.

Después de la foto-litografía, es necesario grabar la delgada capa del óxido del sustrato previamente depositada, para lo cual se lleva a cabo un grabado húmedo o seco<sup>14</sup>.

## **B. PARÁMETROS Y ESTRUCTURA DEL DISEÑO DE MICRO-AGUJAS**

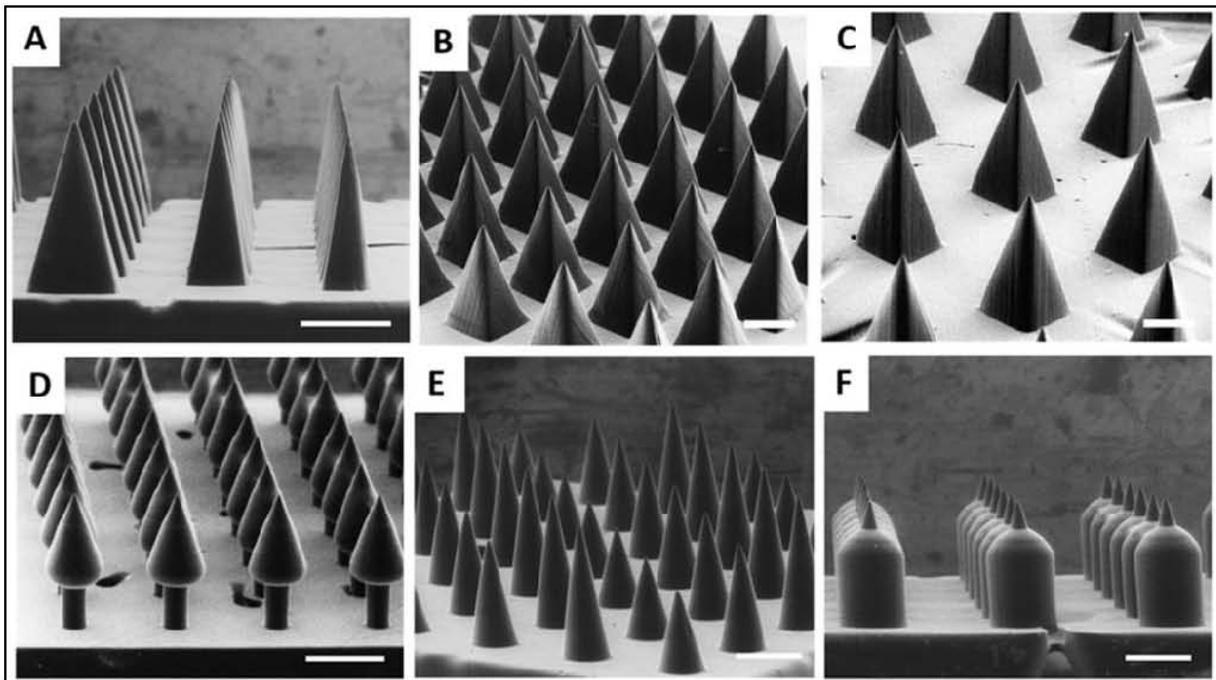
La forma y la geometría de las micro-agujas son críticas durante el diseño y la fabricación. Las agujas deben de ser capaces de insertarse en la piel y deben tener la longitud, anchura y forma adecuadas<sup>12</sup>.

Las micro-agujas se pueden clasificar con base en la forma y la punta, que van desde cilíndrico, rectangular, piramidal, cónico, octagonal, cuadrangular, con diferentes longitudes y anchos de aguja. La forma de la punta de las micro-agujas es importante para la penetración de la piel, ya que los diámetros más delgados tienen un mayor potencial para penetrarla y los diámetros de punta más grandes requieren mayores fuerzas de inserción, lo que puede conducir a la flexión o la rotura de las agujas en la piel<sup>12</sup> (Figura 37 y 38).



**Figura 37.** Algunas formas de micro-agujas (a) Cilíndricas; B) punta cónica; C) Cónica; (D) Base cuadrada; (E) Punta cónica de base pentagonal; (F) Límite único abierto en el costado; (G) doble luz; (H) Luminosidad doble abierta en el costado.

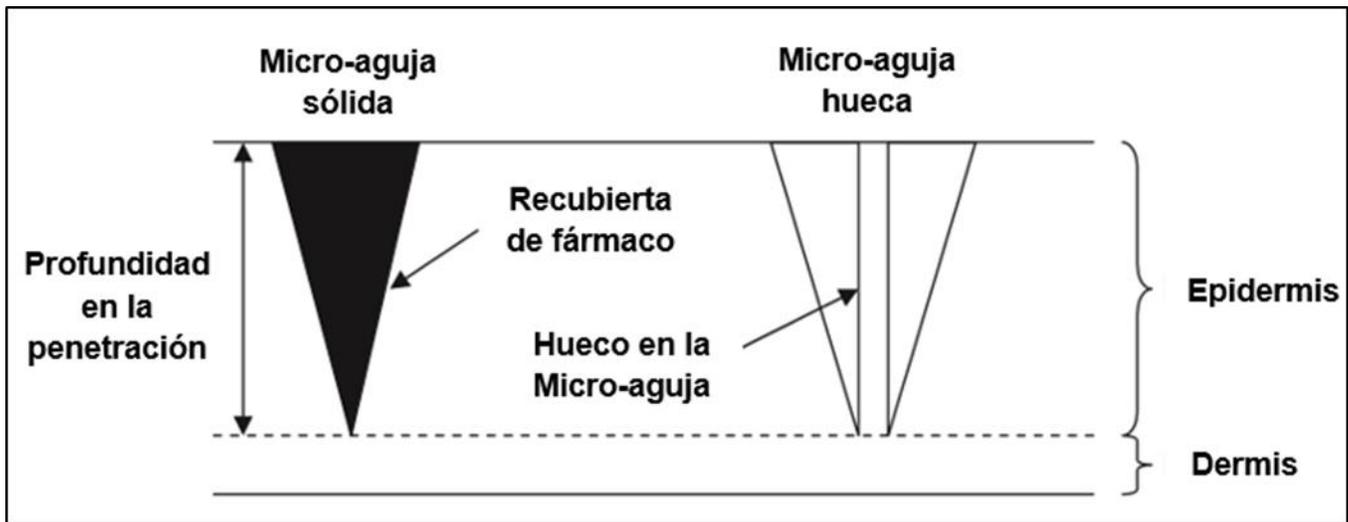
Tomada de T.R.R Singh (2013). Microfluidic devices for biomedical applications: *Cap 6 Microneedles for drug delivery and monitoring*; 185-219.



**Figura 38.** Diversas formas de micro-agujas. A) micro-agujas de 1000  $\mu\text{m}$  de altura, B) y C) micro-agujas cónicas, D) micro-agujas de punta de flecha, E) micro-agujas en escalera y F) micro-agujas de torreta. Escala de 500  $\mu\text{m}$ .

Tomada de [www.researchgate.net/figure/307956057\\_fig1\\_Fig-4-TMPTA-Microneedles-of-Different-ShapesA-TMPTA-microneedles-of-aspect-ratio-2](http://www.researchgate.net/figure/307956057_fig1_Fig-4-TMPTA-Microneedles-of-Different-ShapesA-TMPTA-microneedles-of-aspect-ratio-2) 05 de junio 2017.

Las micro-agujas pueden ser huecas o sólidas (Figura 39) y las técnicas de su aplicación también varían, dependiendo del propósito pretendido<sup>15</sup>.



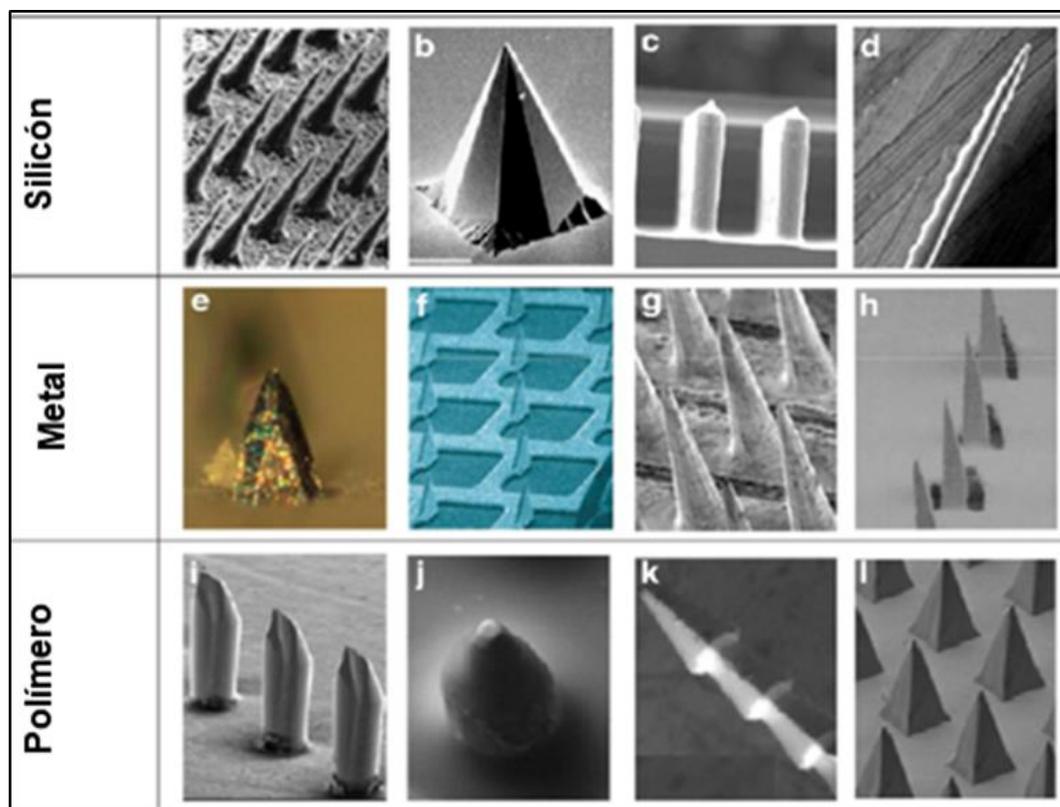
**Figura 39.** Vista bidimensional de micro-agujas huecas y sólidas insertadas en la piel.

Tomada de O Olatunji (2011). Drug Delivery Using Microneedles. *Elsevier Biopharmaceuticals, In vitro Drug Testing and Drug Delivery*; pp 625-640.

Editada por Nolasco I.

Las micro-agujas se usan para hacer micro-canales a través de la piel, seguido de la aplicación de un parche transdérmico, las micro-agujas pueden recubrirse con un fármaco o contener un fármaco disuelto en su matriz<sup>3</sup>.

Las micro-agujas sólidas, como su nombre lo indica son sólidos sin aberturas en la estructura, existe una gran variedad de materiales que son utilizados para su fabricación, incluidos metales, de silicio, vidrio, polímeros no biodegradables y polímeros biodegradables<sup>12</sup> (Figura 40).



**Figura 40.** Micro-agujas solidas fabricadas de silicón, metal y polímero.  
 Tomada de Kevin Ita (2015). Transdermal Delivery of Drugs with Microneedles Potential and Challenges Review. *Pharmaceutics*; 7,2015,90-105.

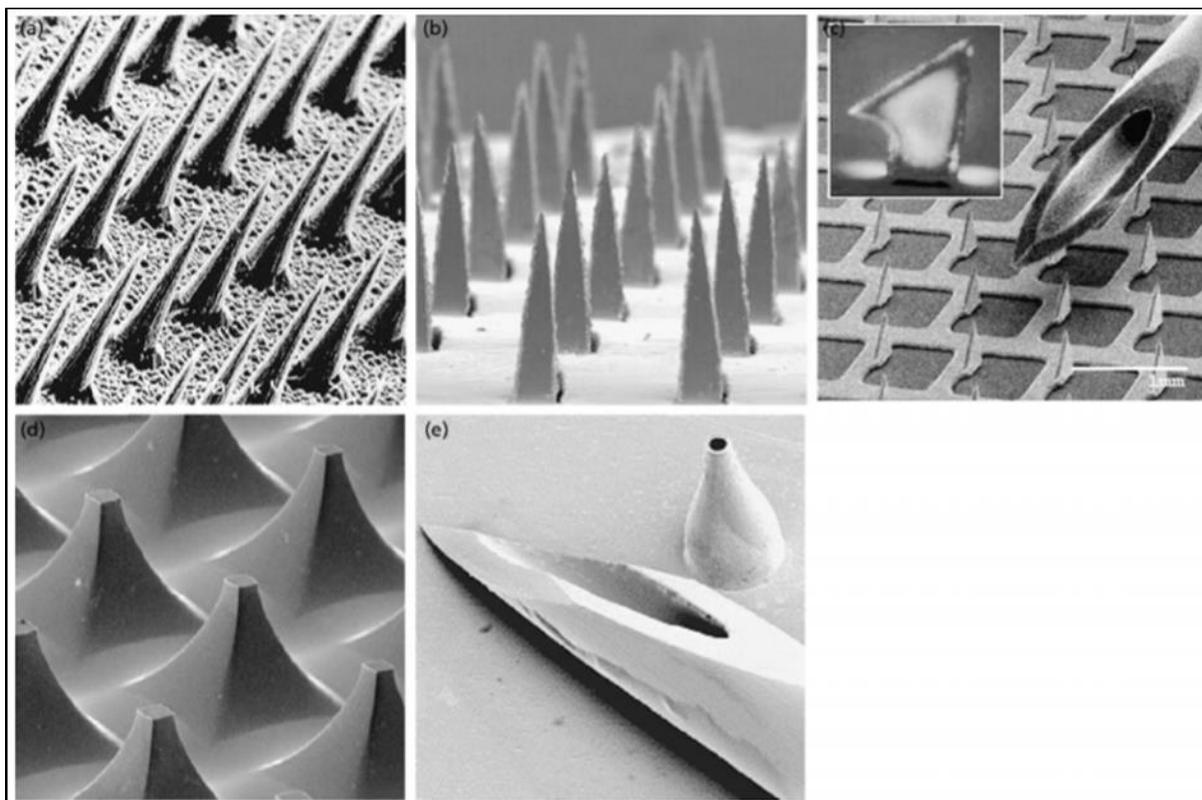
Las micro-agujas sólidas se fabrican generalmente de manera que perforan la capa superior de la piel para permitir que el fármaco pase a través de las capas inferiores de la piel donde la difusión es más rápida. Alternativamente, el fármaco puede recubrirse sobre la superficie de las micro-agujas sólidas de manera que cuando se inserta en la piel, el fármaco se disuelve en ésta y se retira la micro-aguja<sup>15</sup> (Figura 41).

El silicio fue el material seleccionado para las primeras micro-agujas debido a que la tecnología necesaria para fabricar estructuras micrométricas sólo estaba disponible con la llegada de industrias con herramientas de alta presión de micro-electrónica en la década de los 90's<sup>14</sup>. El silicio se ha utilizado para fabricar micro-agujas huecas y sólidas utilizadas para diversos fines de entrega de fármacos<sup>15</sup>

Las micro-agujas de silicio se fabrican típicamente por foto-litografía, deposición de película delgada y técnicas de grabado<sup>11</sup>. La principal ventaja del silicio es la flexibilidad en los procesos que se utilizan para darle forma, en una variedad de formas y tamaños deseables pueden ser producidos fácilmente. El silicio es un material cristalino anisotrópico, puede presentar un módulo de elasticidad comparable a los metales, su considerable capacidad mecánica permite que las micro-agujas de silicio perforen con éxito la piel, facilitando la administración transdérmica de fármacos<sup>14</sup>.

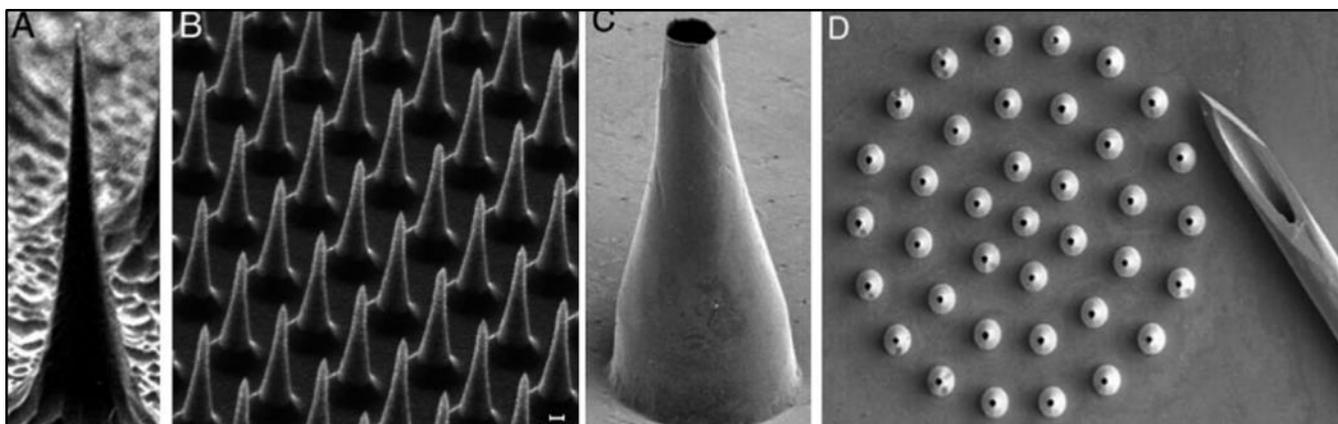
Los tres tipos principales de micro-agujas que se han fabricado utilizando este material son: sólidas, huecas y revestidas. Las principales limitaciones del silicio son: su elevado costo, implica tiempos largos de fabricación y un procesamiento complejo de múltiples etapas<sup>14</sup>.

Aunque las micro-agujas de silicio (Figura 42) sean caras y quebradizas, se han utilizado ampliamente para los estudios de administración transdérmica de fármacos, se ha demostrado que la permeabilidad de la piel se incrementó al usar estas micro-agujas para administrar insulina y albumina sérica bovina, estas micro-agujas eran de 150 $\mu\text{m}$  con un radio de la base de 80 $\mu\text{m}$  y un radio de la punta de 1 $\mu\text{m}$ <sup>15</sup>.



**Figura 41.** Tipos de micro-agujas usadas para la administración transdérmica de fármacos. (a) micro-agujas sólidas de silicio, (b) micro-agujas sólidas de acero inoxidable, (c) micro-agujas sólidas de hoja de titanio, (d) micro-agujas solidificadas a partir de siliconas y (e) micro-agujas huecas formadas por electrodeposición de metal sobre polímero.

Tomada de Shital H. Bariya, (2011). Microneedles: an emerging transdermal drug delivery system. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*; 10.1111.2042-7158.2011.01369.x



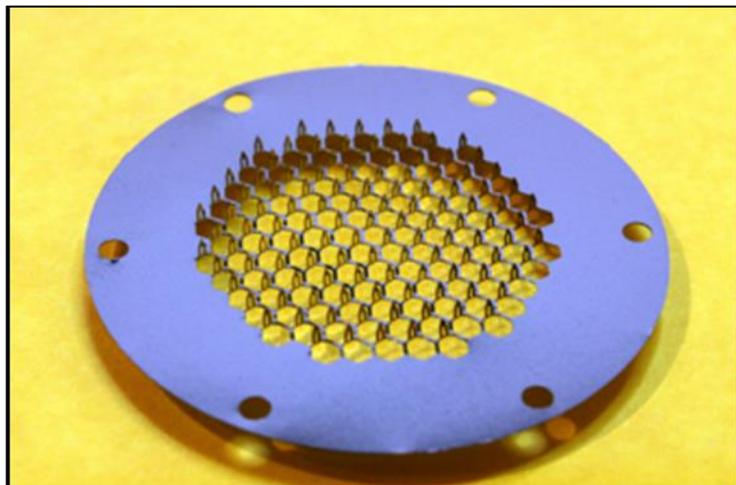
**Figura 42.** A) Micro-agujas sólidas de silicio de 150  $\mu\text{m}$  de longitud, B) Matriz de micro-agujas sólidas de silicio que contiene 160 000 micro-agujas de 25  $\mu\text{m}$  de longitud, C) micro-agujas huecas de metal de 500  $\mu\text{m}$  de longitud y D) conjunto de micro-agujas huecas de metal de 500  $\mu\text{m}$  de longitud y la punta de una aguja hipodérmica de calibre 26.

Tomada Carla Pegoraro (2012). Transdermal drug delivery: from micro to nano. *Nanoscale*; 2012,4,1881.

Las micro-agujas de metal (Figura 43) tienen una buena resistencia mecánica, son fáciles de fabricar, relativamente baratas y los metales utilizados, tales como acero inoxidable, titanio y níquel, han establecido registros de seguridad en dispositivos aprobados por la FDA. Se han fabricado mediante corte por láser, grabado en húmedo, ablación con láser y galvanoplastia metálica<sup>12</sup>.

Otros principales metales utilizados en las producciones de micro-agujas son el paladio y la aleación paladio-cobalto<sup>14</sup>.

El acero inoxidable fue el primer metal utilizado en la producción de micro-agujas metálicas. El titanio a pesar de que posee propiedades mecánicas menos robustas que el acero inoxidable, es ciertamente lo suficientemente fuerte para aplicaciones biomédicas<sup>14</sup>. Sin embargo, existe la posibilidad de que las micro-agujas de metal se rompan al insertarse en la piel dejando piezas irrecuperables de metal, lo que plantea problemas de seguridad<sup>15</sup>.



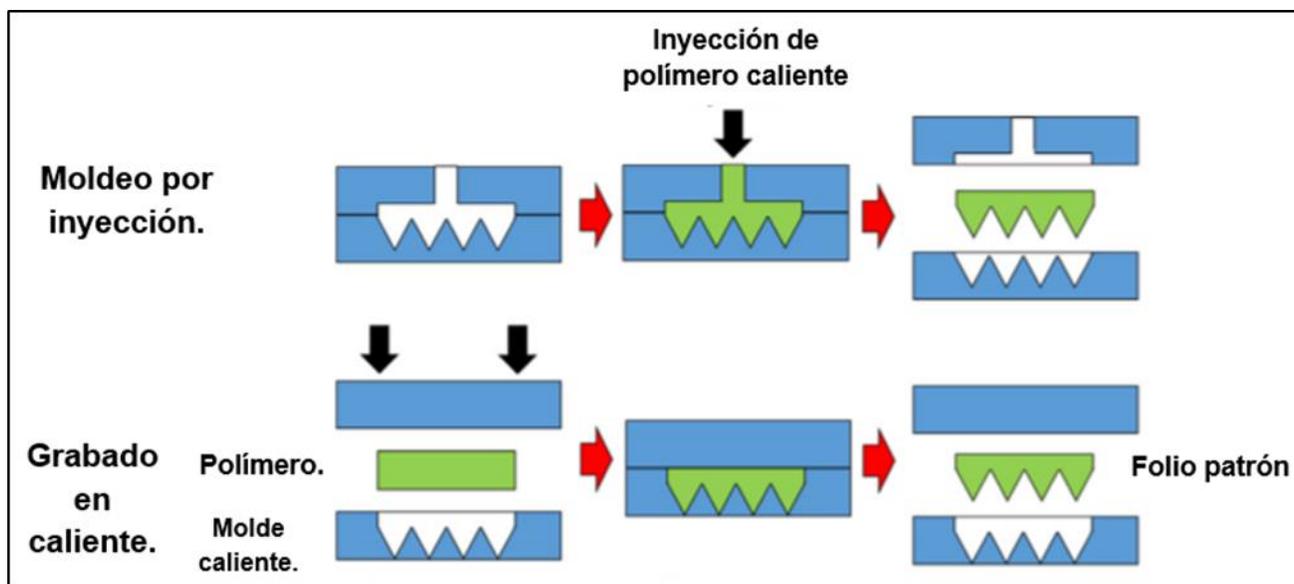
**Figura 43.** Micro-agujas metálicas AdminPatch®.

Tomada de [www.adminmed.com/node/17](http://www.adminmed.com/node/17) 06  
junio de 2017.

El uso de materiales cerámicos permitió la posibilidad de fabricar micro-agujas porosas, que podían cargarse con un líquido para suministro de fármacos o con fines de diagnóstico<sup>12</sup>.

Principalmente se producen usando una técnica de micro-moldeo (Figura 44) por la suspensión de cerámica en un micro-molde, esta técnica ofrece la ventaja de producción de dispositivos con bajo costo. El principal tipo de cerámica utilizada para producir micro-agujas ha sido la alúmina, este material presenta algunas ventajas, principalmente resistencia química, este compuesto es uno de los óxidos más estables, debido a los enlaces covalentes entre los átomos de Aluminio y Oxígeno, por lo que no se ve afectada por la corrosión, bajo compresión la alúmina ha demostrado una buena resistencia<sup>14</sup>.

Las micro-agujas de cerámica tienen un volumen definido de principio activo para la liberación controlada a través de su volumen del poro. Otros tipos de cerámica biocompatible utilizados para fabricar micro-agujas son sulfato de calcio dihidratado y fosfato de calcio dihidratado<sup>14</sup>.



**Figura 44.** Fabricación de micro-agujas de cerámica por micro-moldeo.

Tomada de Eneko Larrañeta (2016). Microneedle arrays as transdermal and intradermal drug delivery systems: Materials science, manufacture and commercial development. *Elsevier Materials Science and Engineering R*; 104 (2016) 1-32.

Editada por Nolasco I.

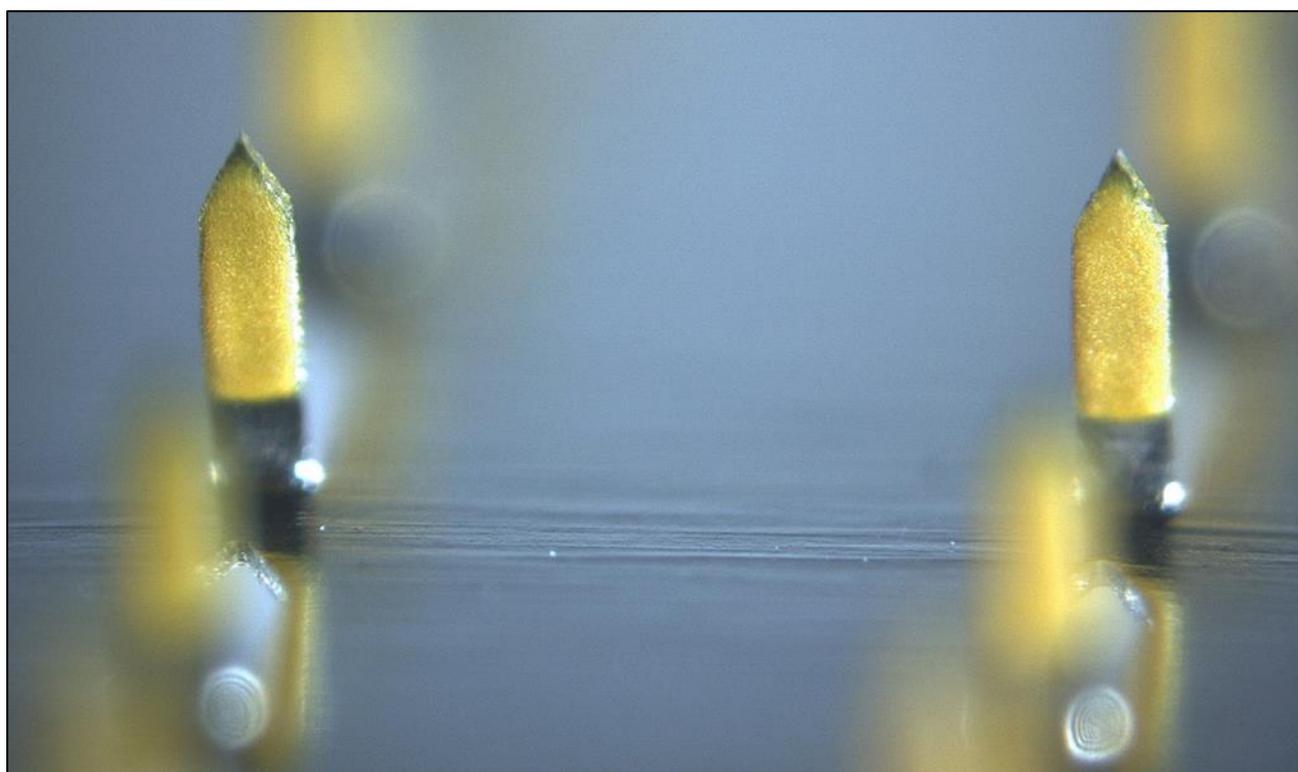
Las micro-agujas recubiertas que contienen formulaciones sólidas son útiles para la administración transdérmica de vacunas<sup>11</sup>.

Las micro-agujas recubiertas pueden fabricarse a partir de silicio o metales y el fármaco se carga sobre las agujas individuales de la matriz de las micro-agujas en un estado seco como capa de recubrimiento<sup>13</sup>.

Para poder recubrir con fármaco las micro-agujas sólidas la formulación de recubrimiento debe tener tensoactivos para facilitar la aplicación y la extensión de la solución de fármaco en la superficie de la micro-aguja. Además de que los excipientes de la solución de recubrimiento y el solvente deben ser seguros para el uso humano y el método de recubrimiento compatible con los procesos de fabricación y no dañar los medicamentos recubiertos<sup>12</sup>.

Después de la inserción de las micro-agujas recubiertas en la piel, el fármaco se libera rápidamente en el tejido, estas micro-agujas ofrecen una ventaja de permitir una aplicación simplista en un solo paso, en comparación con las micro-agujas sólidas no recubiertas que requieren un enfoque de dos pasos<sup>13</sup>.

Las micro-agujas recubiertas (Figura 45) han sido consideradas como candidatas particularmente para la rápida administración cutánea de macro-moléculas tales como, proteínas, péptidos y ADN. Sin embargo, el factor limitante para lograr este fin es la cantidad restringida del fármaco que puede recubrirse sobre la superficie de la minúscula estructura de la micro-aguja. Por tanto, esto sugiere que la entrega a través de las micro-agujas recubiertas es sólo para moléculas/fármacos potentes para asegurar una dosis, sin comprometer la resistencia mecánica que se requiere para la inserción en la piel. Además, la optimización de los métodos de recubrimiento de micro-agujas afecta cuestiones como: la uniformidad, reproducibilidad y estabilidad del fármaco; mientras se minimiza la pérdida de fármacos durante el proceso de recubrimiento, así como también la pérdida prematura y perjudicial de fármaco de la superficie de la micro-aguja antes de la inserción de la piel<sup>13</sup>.

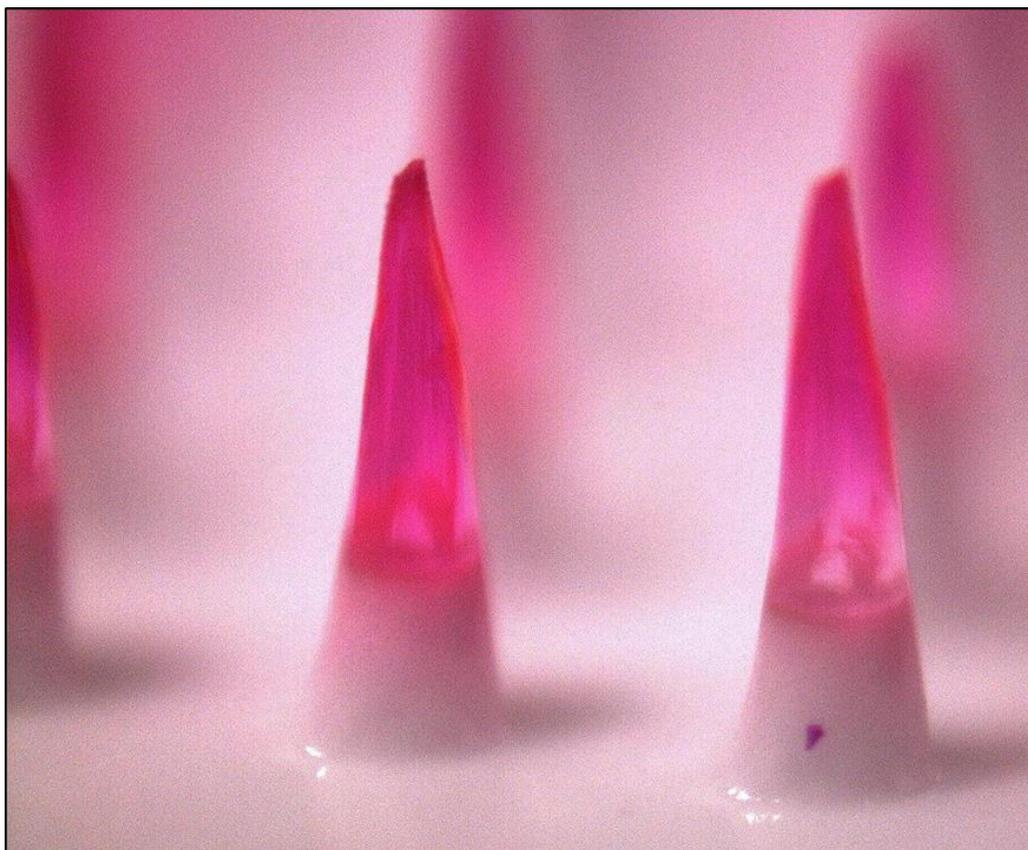


**Figura 45.** Micro-agujas metálicas recubiertas con una vacuna (color amarillo). Cada micro-aguja tiene 750  $\mu\text{m}$  de longitud.

Tomada de [drugdelivery.chbe.gatech.edu/gallery\\_microneedles.html](http://drugdelivery.chbe.gatech.edu/gallery_microneedles.html) 13 de junio de 2017.

Se han desarrollado y adaptado diferentes metodologías para recubrir con éxito todos los ejes de las micro-agujas individuales con compuestos farmacológicos particulares. Por ejemplo, el proceso de recubrimiento por inmersión, los dos parámetros importantes que afectan es la tensión superficial y la viscosidad de la formulación. Se demostró que la reducción de la tensión superficial mediante la adición de tensoactivos y la viscosidad de la dispersión de recubrimiento mediante adición de agentes viscosantes, daba como resultado recubrimientos uniformes de fármacos en las micro-agujas<sup>13</sup>.

Las micro-agujas de disolución (Figura 46, 47 y 49) están hechas de polisacáridos u otros polímeros. Estas micro-agujas, tienen el fármaco encapsulado que liberan dentro de la piel después de la aplicación. El micro-moldeo es el método de fabricación preferido para hacer las matrices de micro-agujas. Debido a la termolabilidad de ciertos fármacos y vacunas, los moldes a menudo se llenan con soluciones de fármacos y excipientes termo-resistentes. El proceso de fabricación implica verter la solución polimérica en un molde, llenarlo bajo presión, secando bajo condiciones ambientales, centrifugación o presión<sup>11</sup>.



**Figura 46.** Micro-agujas de disolución que encapsulan un colorante rosado usado para simular un fármaco o una vacuna. Cada micro-aguja tiene una longitud de 650  $\mu\text{m}$ .

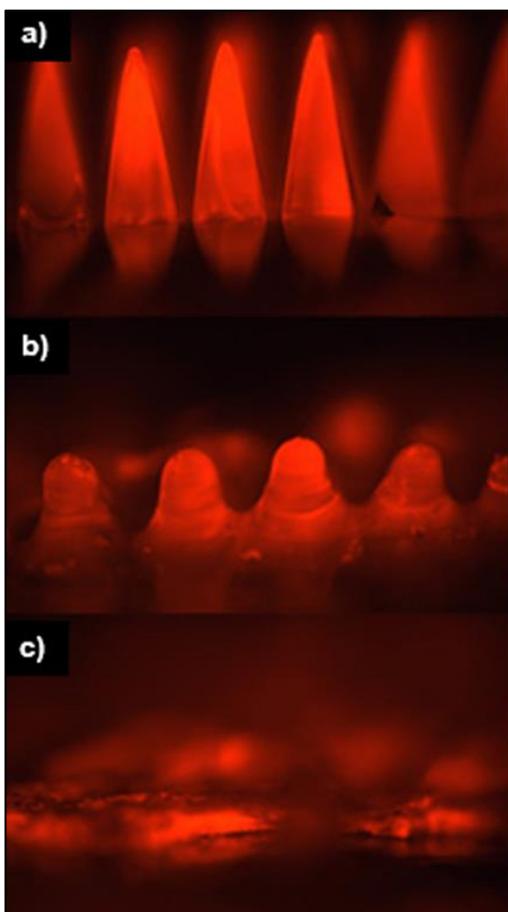
Tomada de [drugdelivery.chbe.gatech.edu/gallery\\_microneedles.html](http://drugdelivery.chbe.gatech.edu/gallery_microneedles.html)

13 de

Las estructuras de las micro-agujas de disolución se fabrican por estiramiento (Figura 48), se utiliza la temperatura de transición vítrea y la viscosidad del polímero<sup>11</sup>.

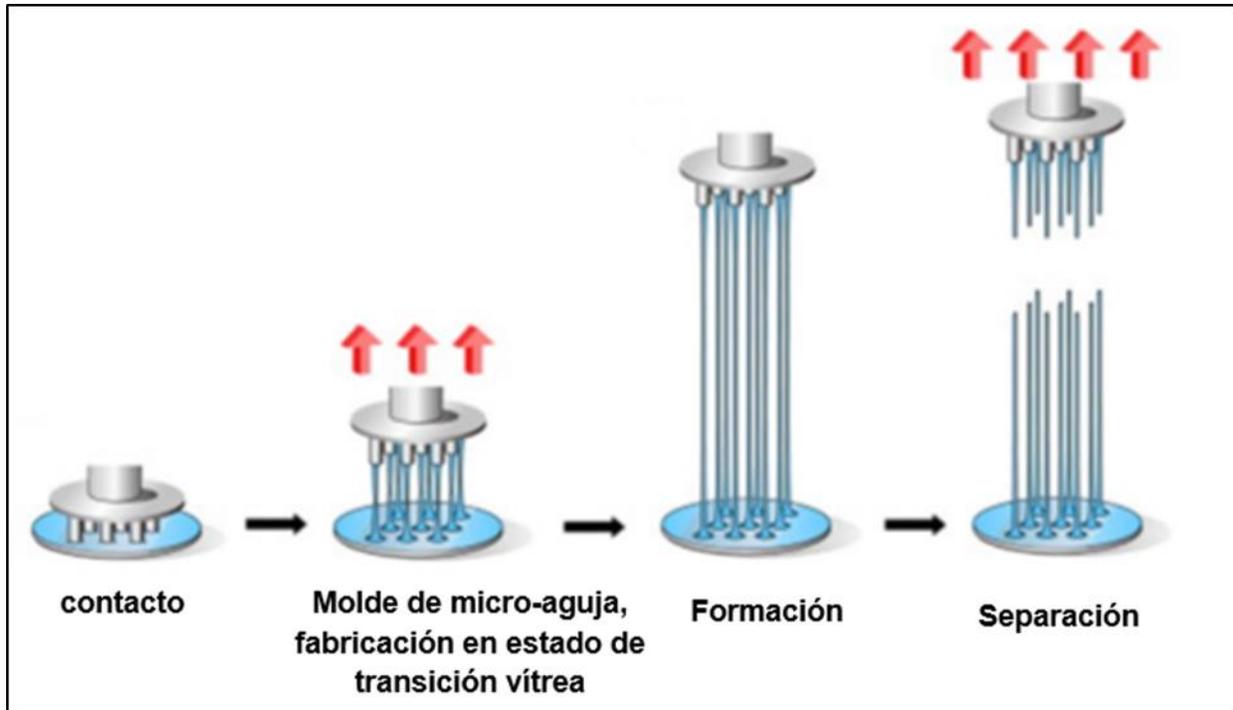
Ejemplos de polímeros utilizados en la fabricación de micro-agujas de disolución incluyen: ácido poliláctico (PLA), ácido poliglicólico (PGA), poliláctico-co-glicólico (PLGA), polivinilpirrolidona (PVP) y polimetilviniléter-maléico, biopolímeros tales como hialuronato de sodio, sulfato de condroitina e hidratos de carbono<sup>13</sup>.

En el sistema de micro-agujas de disolución, las tasas a las que el polímero constituyente se degrada dentro de la piel influirán en la cinética del fármaco incorporado. Con este fin, hay que tener en consideración la elección del polímero con el cual se fabricaran las matrices, además de que, para obtener una administración controlada del fármaco, es alcanzable por un simple ajuste de la composición polimérica de la matriz o por modificación del proceso de fabricación de las micro-agujas. El uso de polímeros solubles en agua y biodegradables elimina el riesgo potencial de dejar residuos peligrosos en la piel y, además, garantiza la seguridad de la micro-aguja. El bajo costo de algunos de los materiales y su relativamente fácil fabricación le da una gran ventaja de que micro-agujas sean formuladas por este medio<sup>13</sup>.



**Figura 47.** Micro-agujas de disolución que contienen una vacuna, probadas en piel de cerdo, a) antes de ser introducidas en la piel, b) un minuto después, c) cinco minutos después de la inserción.

Tomada de Holly Korschun, (2010). Disappearing Needles: Vaccine-Delivery Patch with Dissolving Microneedles Eliminates "Sharps" Waste and Improves Protection. *EMORY HEALTHCARE*.

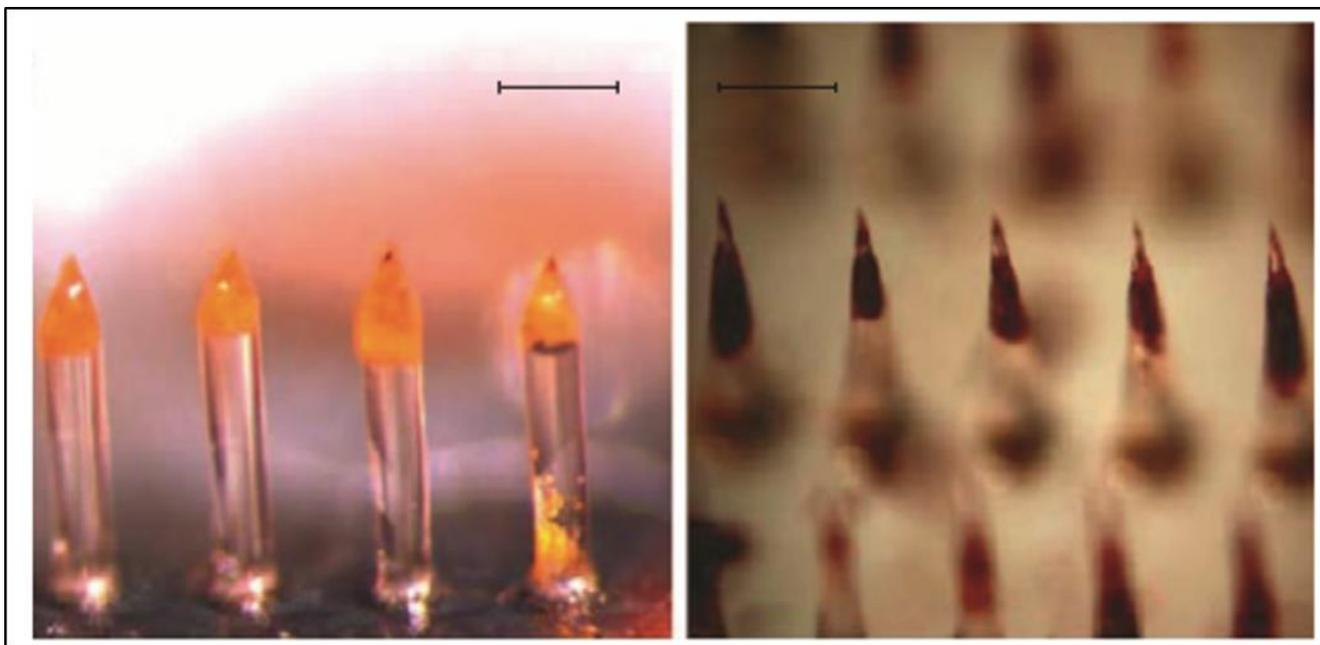


**Figura 48.** Fabricación de micro-agujas de disolución por litografía.

Tomada de Eneko Larrañeta (2016). Microneedle arrays as transdermal and intradermal drug delivery systems: Materials science, manufacture and commercial development. *Elsevier Materials Science and Engineering R*; 104 (2016) 1-32.

Editada por Nolasco I.

Los polímeros son baratos, biocompatibles, tienen una temperatura de fusión más baja que la del silicio, además de la propiedad viscoelástica de los polímeros puede permitir la flexibilidad mecánica de los materiales, reduciendo así las posibilidades de daños durante la manipulación<sup>15</sup>.



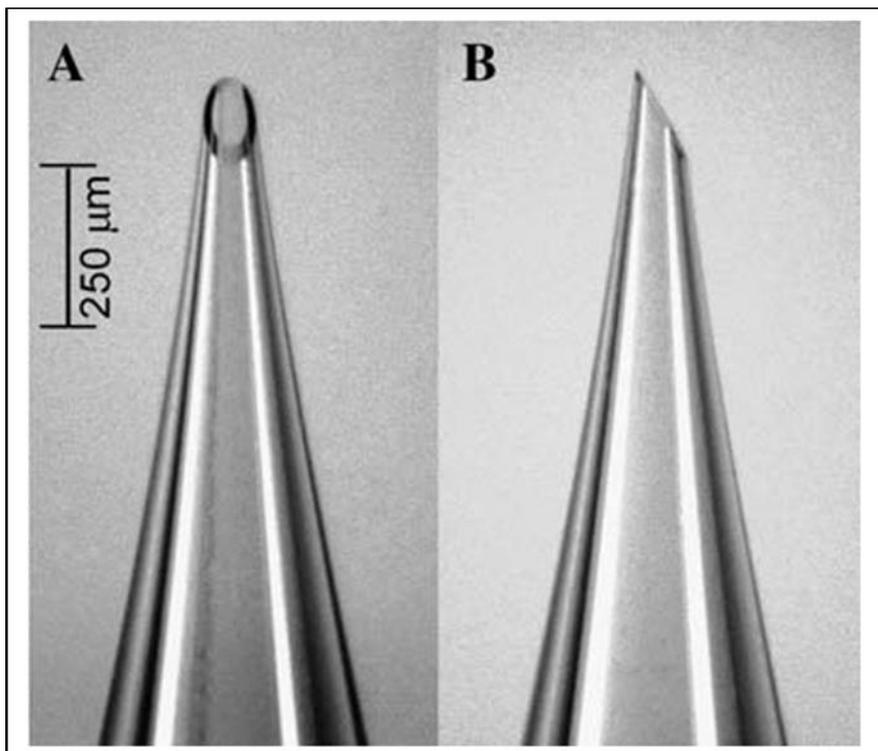
**Figura 49.** Dos diferentes micro-agujas de polímero con calceína encapsulada dentro de la punta. Escala 250  $\mu\text{m}$ .

Tomada de O Olatunji (2011). Drug Delivery Using Microneedles. *Elsevier Biopharmaceuticals, In vitro Drug Testing and Drug Delivery*; pp 625-640.

Las micro-agujas huecas (Figura 50) son de interés para aplicaciones farmacéuticas porque permiten la transferencia de una amplia gama de moléculas transdérmicamente, la tasa de administración puede ser modulada, una infusión lenta o una velocidad de administración variable en el tiempo<sup>12</sup>.

Estas micro-agujas se han fabricado en una amplia gama de tamaños y geometrías principalmente hechas de vidrio, silicio y de metal, permiten la entrega continua de moléculas a través de la piel ya sea por difusión o eléctricamente impulsada. En comparación con las micro-agujas sólidas y recubiertas, que son capaces de entregar pequeñas cantidades de productos farmacéuticos, este enfoque permite la infusión de grandes cantidades de fármacos<sup>13</sup>.

Las micro-agujas huecas de vidrio pueden ser fácilmente fabricadas para uso en laboratorio a pequeña escala usando un extractor de micropipeta, tienen la ventaja de permitir la visualización del proceso de suministro de fármacos debido a su transparencia, además el vidrio es fisiológicamente inerte y por tanto no suponen ningún riesgo de reaccionar con el líquido que fluye a través de las micro-agujas huecas<sup>15</sup>.



**Figura 50.** (A) Vista frontal y (B) laterales de una micro-aguja de vidrio hueca. La micro-aguja mostrada tiene un radio de apertura en la punta de  $30\ \mu\text{m}$  con un ángulo de bisel de  $38^\circ$ .

Tomada de Wijaya Martanto (2006). Microinfusión Using Hollow Microneedles. *Pharmaceutical Research*, Vol.23, No. 1

Se ha reportado un nuevo método para fabricar micro-agujas huecas usando un compuesto de nanotubos de carbono y poliimida alineados verticalmente, el paquete de nanotubos es utilizado como andamio poroso para definir la geometría de las micro-agujas huecas, la resina de poliimida se somete al andamio de nanotubos de carbono para reforzar la estructura y proporcionar la resistencia mecánica<sup>16</sup>.

Las micro-agujas huecas también se pueden fabricar usando otros sistemas micro-electro-mecánicos como: el micro-mecanizado por láser, granado iónico reactivo profundo, moldeo litográfico, grabado químico húmedo y foto-litografía de rayos X<sup>16</sup>.

Es deseable que las micro-agujas huecas posean una resistencia mecánica adecuada y que los huecos no sean obstruidos durante la administración transdérmica de fármaco<sup>16</sup>.

Se han desarrollado micro-agujas de hidrogel que no contienen ningún fármaco en ellas, si no que toman líquido intersticial de la piel después de la inserción, formando conductos entre la piel y un parche adjunto que contiene un reservorio de fármaco<sup>11,16</sup>. Mediante el desarrollo de estas micro-agujas se han superado algunas limitaciones, como el que la dosis administrada de moléculas era la que se podía cargar en las micro-agujas<sup>11</sup>.

Las micro-agujas de hidrogel han sido fabricadas utilizando mezclas acuosas de materiales poliméricos, son sistemas integrados que consisten de agujas reticuladas que sobresalen de una placa. Dado que el proceso se lleva a cabo a condiciones ambientales, se pueden emplear para suministrar compuestos termolábiles como proteínas<sup>13</sup>.

Entre las ventajas de micro-agujas formadores de hidrogel son: que pueden ser fabricadas en una amplia gama de tamaños de parche y geometrías, se pueden esterilizar fácilmente y se eliminan completamente de la piel<sup>16</sup>.

### **C. ESTRATEGIAS PARA LA ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS UTILIZANDO MICRO-AGUJAS**

Las micro-agujas son capaces de perforar el estrato córneo y entregar los fármacos en el cuerpo de una manera mínimamente invasiva. Esto las hace mejores candidatas para la administración de fármacos en comparación con los parches transdérmicos ordinarios donde la eficacia está limitada por la barrera del estrato córneo, o agujas hipodérmicas que a menudo son dolorosas y llevan peligros tales como la transmisión de infecciones<sup>15</sup>.

El autor I.A. Aljuffali<sup>6</sup> menciona que existen tres categorías amplias para los abordajes de la permeación de fármacos asistidos por micro-agujas: 1) el uso de micro-agujas sólidas para perforar el estrato córneo y así aumentar el flujo de fármacos de la formulación tópica aplicada posteriormente, 2) la utilización de micro-agujas huecas, únicas o múltiples, para perforar el estrato córneo y crear un conducto físico temporal a través del cual los fármacos pueden difundir en la piel, 3) un recubrimiento de fármaco sobre la superficie de las micro-agujas para facilitar tanto la punción de la piel como la liberación de los fármacos desde las micro-agujas hacia ésta<sup>6</sup>.

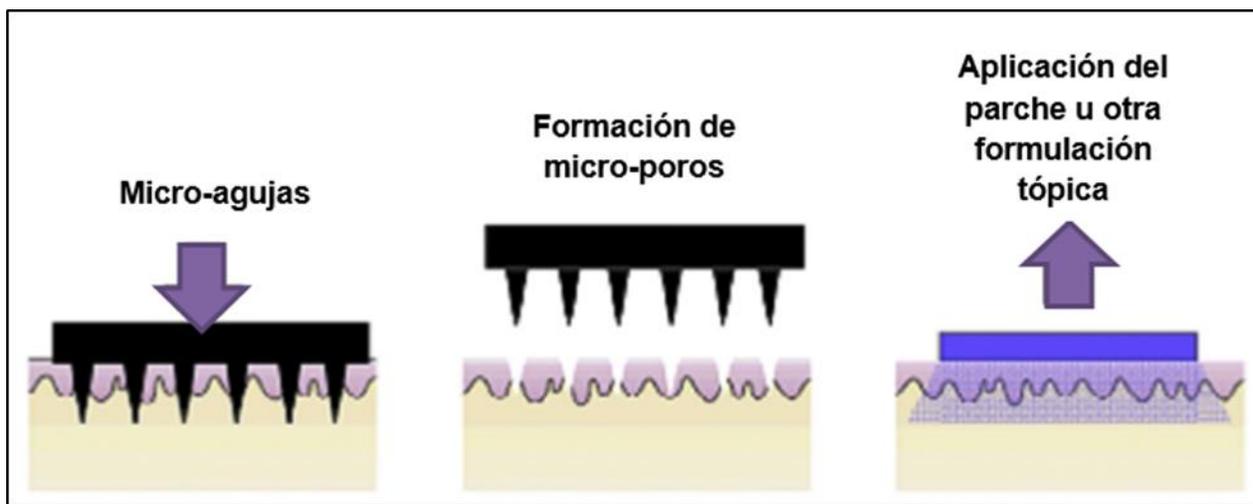
El autor T.R.R Singh<sup>12</sup> menciona cuatro principales estrategias para la administración de fármacos basados en micro-agujas:

- Pretratamiento de la piel “poke and patch”.<sup>12</sup>
- Disolución, hinchamiento o micro-agujas porosas “poke and release”.<sup>12</sup>
- Micro-agujas recubiertas “coat and poke”.<sup>12</sup>
- Liberación continua de fármaco usando micro-agujas huecas “poke and flow”.<sup>12</sup>

La primera estrategia de fármacos mediada por micro-agujas (pretratamiento de la piel “poke and patch”) se realiza a través de micro-agujas sólidas<sup>13</sup> (Figura 51).

El pretratamiento de la piel se realiza por la aplicación de micro-agujas que produce micro-conductos a través de los cuales las moléculas son capaces de moverse. Los fármacos están contenidos dentro de un parche o una formulación tópica semisólida que se coloca en el área donde se aplicaron las micro-agujas con anterioridad<sup>12</sup>. El movimiento de moléculas a través de los micro-canales se produce a través de difusión pasiva<sup>13</sup>.

La entrega de fármacos que se realiza con este método, investigó inicialmente la viabilidad de la liberación de moléculas a través de la piel, como la calceína (623Da), con y sin usar micro-agujas. Se observó un aumento de la permeabilidad de alrededor de 10,000 veces, cuando las micro-agujas fueron aplicadas durante 10 segundos<sup>12</sup>. Sin embargo, la limitación de este método está asociada al requisito de un proceso de dos etapas que lleva a provocar algunos errores por parte de los usuarios<sup>13</sup>.



**Figura 51.** Liberación de fármaco usando micro-agujas sólidas “poke and patch”.

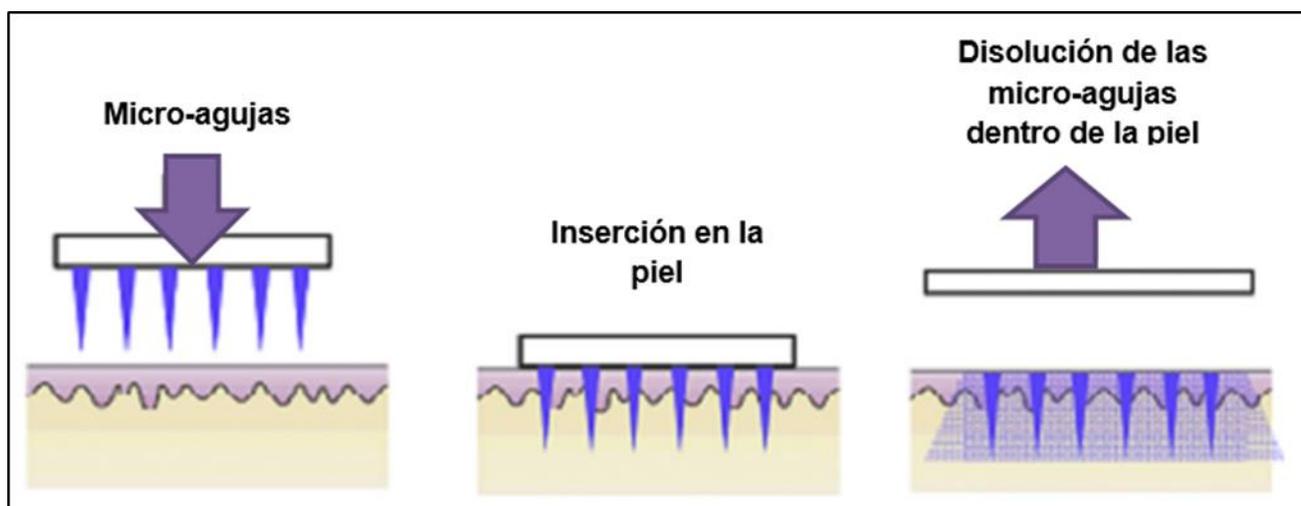
Tomada de Song Xie (2015). Microneedles for transdermal delivery of insulin. *Elsevier Journal of Drug Delivery Science and Technology*; 28 (2015) 11-17.

Editada por Nolasco I.

Es muy importante que durante la aplicación los micro-poros se mantengan abiertos, se ha demostrado que la apertura puede extenderse hasta siete días cuando hay diclofenaco en la formulación<sup>17</sup>.

El método de disolución, hinchamiento o micro-agujas porosas “poke and release”, implica la aplicación de las micro-agujas que se pueden disolver o bien hincharse, contener poros, a través de donde el fármaco se difundirá hacia la circulación sistémica<sup>12</sup> (Figura 52).

La disolución de las micro-agujas tras la inserción en la piel es la que permite la liberación del fármaco que esta encapsulado dentro de las agujas<sup>12</sup>. Las micro-agujas recubiertas han sido empleadas para esta técnica, permiten un sencillo proceso de aplicación en un solo paso<sup>14</sup>.

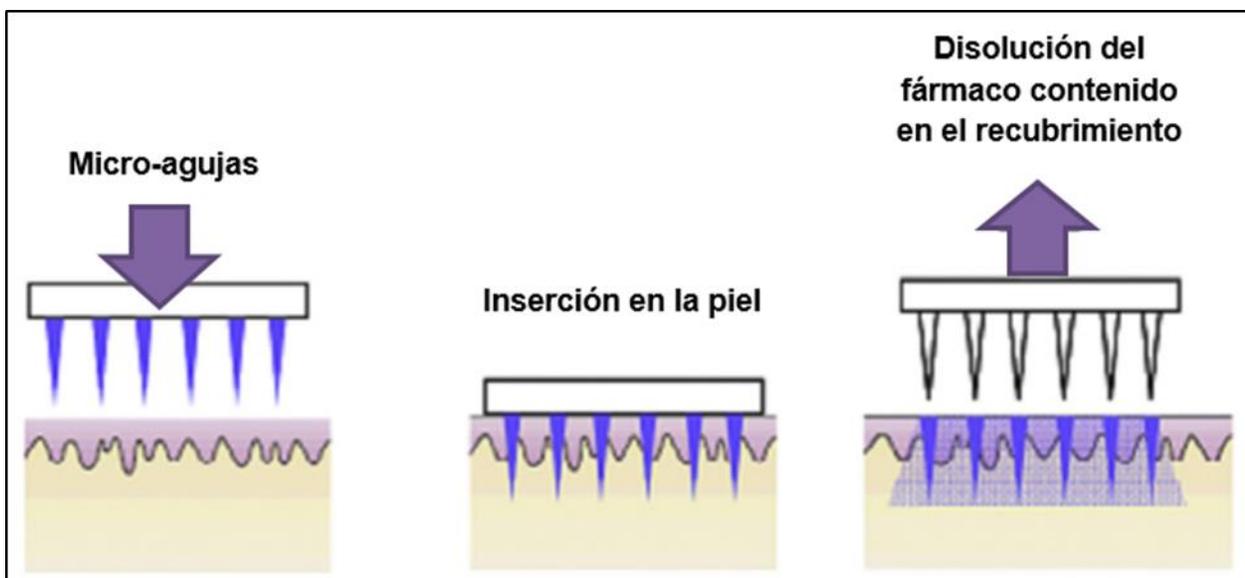


**Figura 52.** Liberación de fármaco usando micro-agujas de disolución “poke and release”.

Tomada de Song Xie (2015). Microneedles for transdermal delivery of insulin. *Elsevier Journal of Drug Delivery Science and Technology*; 28 (2015) 11-17.

Editada por Nolasco I.

La estrategia por micro-agujas recubiertas “coat and poke” (Figura 53), puede proporcionar la administración de fármacos rápidamente, en algunos casos en un minuto<sup>12</sup>. Las capas gruesas de recubrimiento de fármaco no son factibles, ya que afecta la eficiencia de suministro bajo la piel<sup>12</sup>. Con esta estrategia, al insertar la micro-aguja, el recubrimiento de fármaco se disuelve en el fluido del tejido y el fármaco disuelto difunde a través de la piel hacia los capilares sanguíneos<sup>13,15</sup>.



**Figura 53.** Liberación de fármaco usando micro-agujas recubiertas "coat and poke".

Tomada de Song Xie (2015). Microneedles for transdermal delivery of insulin. *Elsevier Journal of Drug Delivery Science and Technology*; 28 (2015) 11-17.

Editada por Nolasco I.

Las micro-agujas huecas se utilizan para entregar soluciones de fármacos a través de la estrategia "poke and flow" (Figura 54), que implica la inserción de la micro-aguja en el tejido para después un medicamento en solución pueda ser transportado a través del orificio de la micro-aguja de manera similar a una aguja hipodérmica. Comúnmente se utiliza una jeringa para conducir la solución a través de la micro-aguja en el tejido<sup>12</sup>.

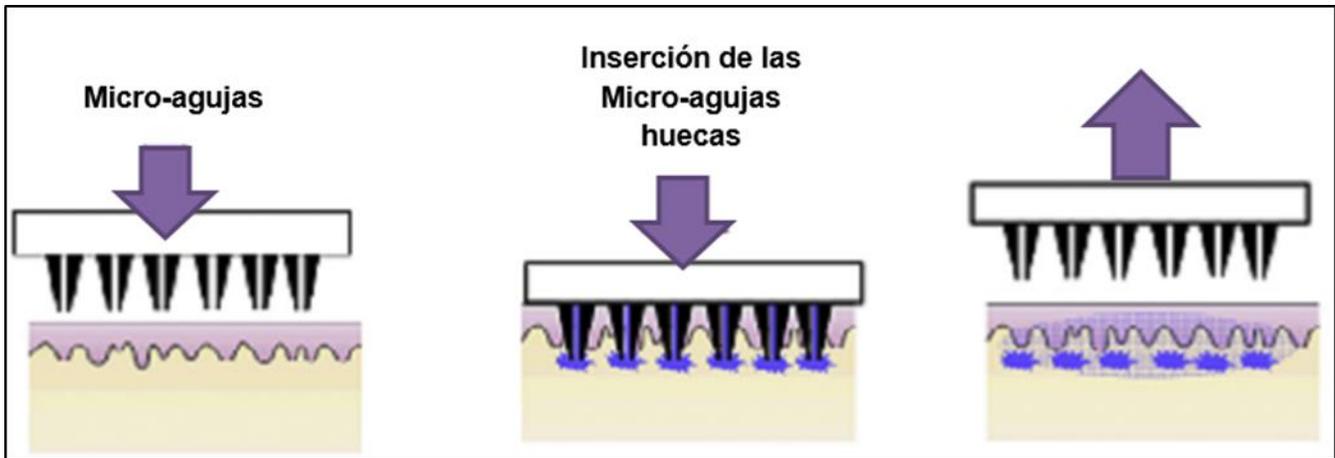
El uso de micro-agujas huecas permite la entrega continua de un medicamento particular, mediante la inyección de una formulación fluida que contiene el principio activo de elección a través de la aguja hueca que perfora la piel<sup>13</sup>. Los suministros de moléculas a través del orificio de las micro-agujas existen en diferentes métodos: difusión, presión o manejo eléctricamente del fluido<sup>14</sup>.

La inyección del fluido a través de micro-agujas huecas se produce cuando las micro-agujas están diseñadas con agujero en el centro, a través de los cuales los fármacos son micro-inyectados en las capas inferiores de la piel, los fármacos se difunden a través de ésta hasta que llegan a los vasos sanguíneos en la dermis.<sup>15</sup>

Un estudio realizado por Gupta (2009), quién utilizó una única micro-aguja hueca para la entrega de anestesia local, la lidocaína. Comparó este método de entrega con el método convencional de utilizar aguja hipodérmica para la entrega de lidocaína intradérmica<sup>12</sup>.

Los resultados mostraron que los niveles subsiguientes de anestesia local fueron los mismos para cada método, pero la satisfacción del paciente con la micro-aguja hueca era mucho mayor debido a la reducción del dolor<sup>12</sup>.

Las principales limitaciones de la estrategia con micro-agujas huecas es el potencial de obstrucción de las aperturas de la aguja con la inserción de la piel y la resistencia al flujo, debido al tejido dérmico comprimido alrededor de las puntas de las micro-agujas durante la inserción<sup>14</sup>.



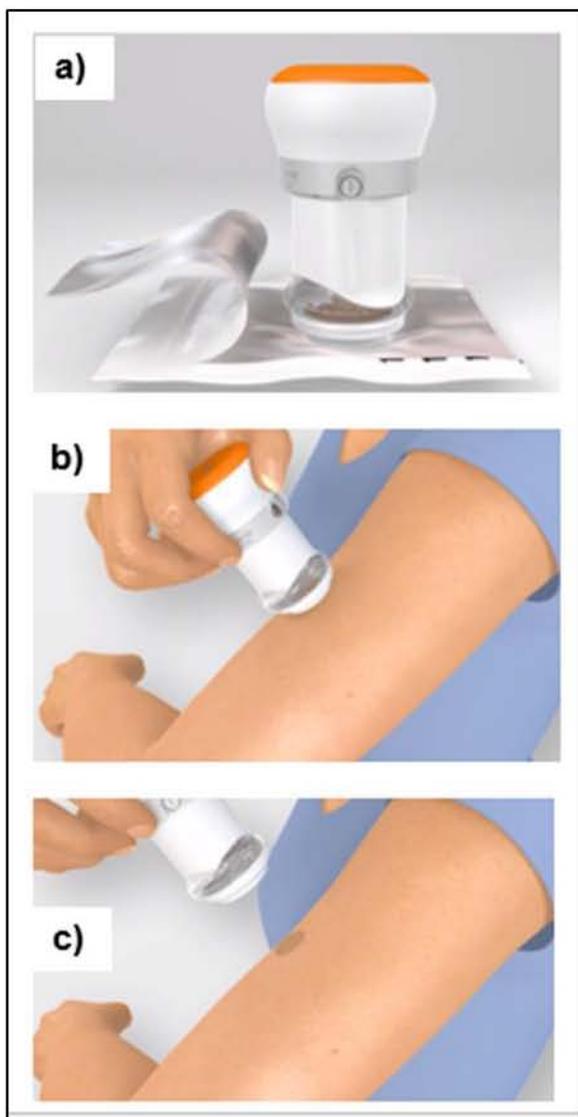
**Figura 54.** Liberación de fármaco usando micro-agujas huecas "poke and flow".

Tomada de Song Xie (2015). Microneedles for transdermal delivery of insulin. *Elsevier Journal of Drug Delivery Science and Technology*; 28 (2015) 11-17.

Editada por Nolasco I.

La empresa Zosano Pharma (Figura 55) ha desarrollado algunos productos, usando el sistema de administración de fármacos transdérmicos de micro-agujas (anteriormente Macroflux<sup>®</sup>, ALZA Corp). Incorpora un conjunto de micro-agujas de titanio recubiertas de fármaco y un aplicador reutilizable portátil. El sistema aplicador del parche permite la administración directa de micro-agujas recubiertas del fármaco en las capas superficiales de la piel, donde el recubrimiento puede disolverse rápidamente, creando una concentración local alta para impulsar la absorción sistémica eficiente<sup>20</sup>.

Es un parche de micro-agujas recubiertas de hormona paratiroidea (PTH) “1-34” para el tratamiento de la osteoporosis. Puede ofrecer varias ventajas potenciales como una alternativa para el paciente a una inyección, un producto estable a temperatura ambiente y un suministro rápido y eficiente de un parche de uso de corto tiempo (minutos)<sup>20</sup>.



**Figura 55.** Sistema Zozano® (Macroflux®), a) aplicador de parche, b) presionar para aplicar y c) parche aplicado

Tomada de <http://www.zosanopharma.com/technology/>

17 de julio 2017.

Editado por Nolasco I.

El sistema Zosano<sup>®</sup> tiene una plataforma de micro-agujas de titanio con un área de 2cm<sup>2</sup> que se une a un adhesivo de 5cm<sup>2</sup>, este adhesivo está unido a un anillo de policarbonato<sup>20</sup>. La matriz de micro-agujas recubiertas con PTH “1-34” tiene una distancia entre micro-agujas de 370µm, la longitud de la placa base a la punta de las micro-agujas es de 190µm y el ancho del eje es de 60µm. El recubrimiento de PTH “1-34” está solo en la punta de la flecha de la micro-aguja. El ángulo de la punta es de 60° (Figura 56 y 57).<sup>20</sup>

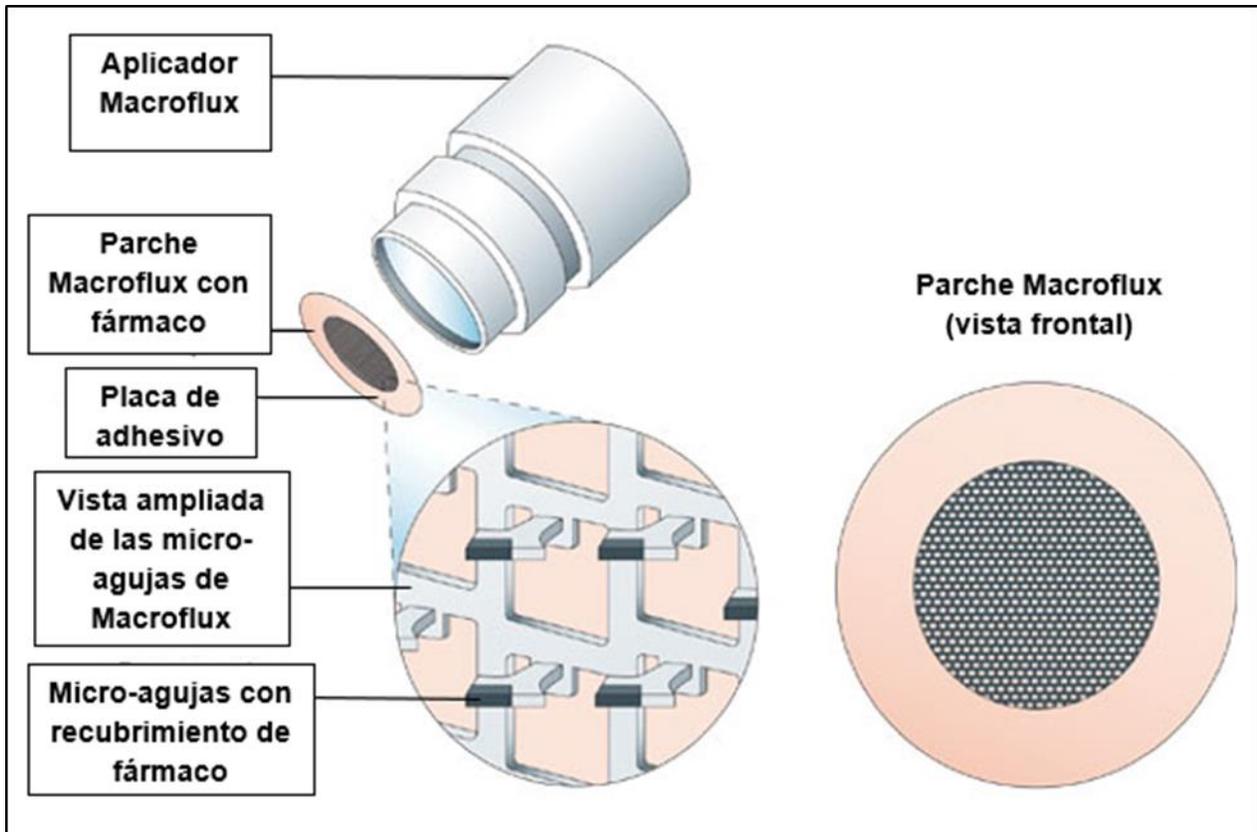
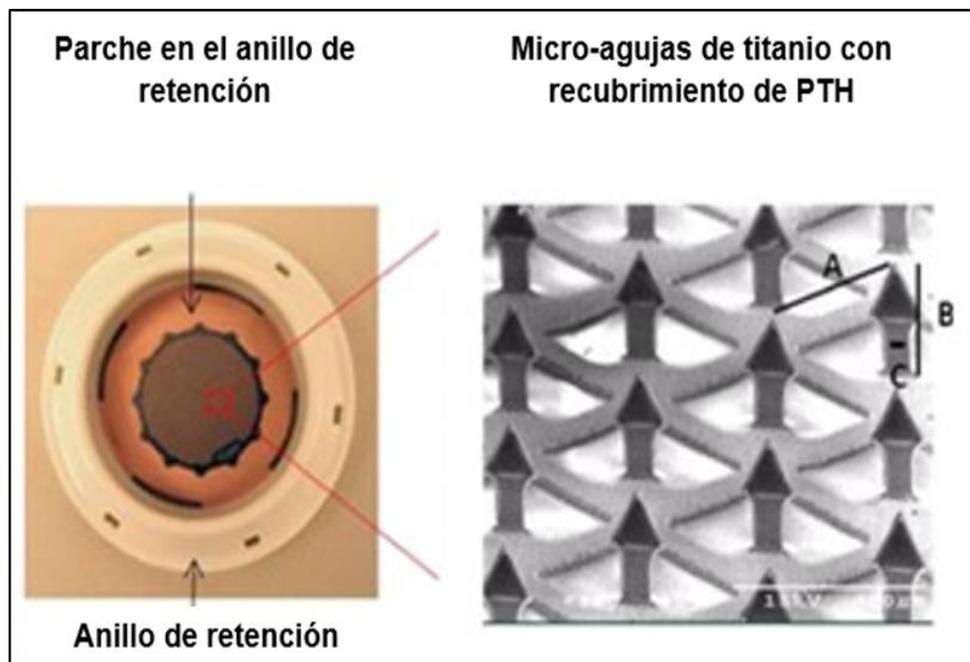


Figura 56. Esquema del sistema Zosano<sup>®</sup>, (Macroflux<sup>®</sup>).

Tomada de Timeline: The rise and rise of drug delivery. [https://www.researchgate.net/7874468\\_fig5\\_Figure-4-Intracutaneous-deliveryThe-Macroflux-needle-free-skin-patch-for-intracutaneous](https://www.researchgate.net/7874468_fig5_Figure-4-Intracutaneous-deliveryThe-Macroflux-needle-free-skin-patch-for-intracutaneous) 18 de julio de 2017. Editada por: Nolasco I.



**Figura 57.** Estructura del Sistema Zosano® (Macroflux®), a) distancia entre micro-agujas de 370  $\mu\text{m}$ , b) la longitud de la placa base a la punta de las micro-agujas es de 190  $\mu\text{m}$  y c) el ancho del eje es de 60  $\mu\text{m}$ .

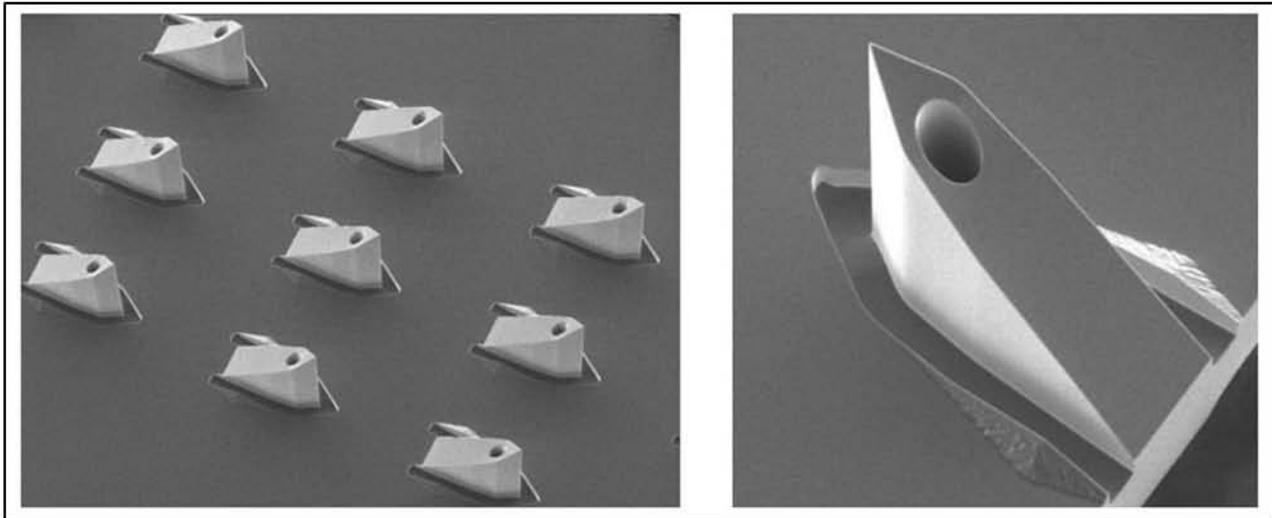
Tomada de Peter E. Daddona (2010). *Parathyroid Hormone (1-34) Coated Microneedle Patch System: Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics for Treatment of Osteoporosis.* Pharm Res; DOI 10.1007/s11095-010-0192-9.

Editada por Nolasco I.

El sistema de Zosano® ha demostrado estabilidad a temperatura ambiente de hasta 2 años, el sitio preferido para su aplicación en la piel es el abdomen lateral con un tiempo de uso del parche de 30 minutos<sup>20</sup>

Otro ejemplo del uso de micro-agujas, es el sistema MicroJet600® de Nanopass™ Technologies LTO, es un dispositivo basado en micro-agujas para la administración transdérmica de fármacos. El dispositivo está destinado a ser utilizado para la inyección de fluidos por debajo de la superficie de la piel (Dermis) y está indicado para inyecciones intradérmicas de cualquier sustancia o fármaco aprobado para esta ruta de entrega<sup>V</sup>.

El sistema MicroJet600® (Figura 58 y 59) puede ser utilizado con cualquier jeringa estándar para inyectar sustancias líquidas directamente en la piel, incluyendo vacunas, fármacos, péptidos y rellenos dérmicos. El tamaño de las micro-agujas es de 0.6 $\mu\text{m}$ , que permite la inyección poco profunda lo que lo hace menos doloroso que las inyecciones regulares. Tiene un diseño robusto, son micro-agujas huecas, su fabricación se basan en la tecnología MEMS (Micro Electro Mechanical Systems) y están hechas de cristal de silicio puro<sup>V</sup>.



**Figura 58.** Micro-agujas del Sistema MicroJet600®.

Tomada de [www.nanopass.com/technology/](http://www.nanopass.com/technology/) 30 de mayo de 2017.



**Figura 59.** Sistema MicroJet600®.

Tomada de <http://www.ihcv.co.il/portfolio-items/nanopass/> 18 de julio de 2017.

## GLOSARIO

**Ablación:** extirpación de cualquier parte del cuerpo<sup>VIII</sup>.

**Abrasión:** acción y efecto de raer o desgastar por fricción<sup>XII</sup>.

**Constante dieléctrica:** la permitividad (o impropriamente constante dieléctrica) es una constante física que describe cómo un campo eléctrico afecta y es afectado por un medio. La permitividad está determinada por la tendencia de un material a polarizarse ante la aplicación de un campo eléctrico y de esa forma anular parcialmente el campo interno del material. Está directamente relacionada con la susceptibilidad eléctrica<sup>VII</sup>.

**Cromóforo:** las sustancias que absorben la radiación electromagnética<sup>IX</sup>.

**Exudación:** dicho de un líquido o de una sustancia viscosa que sale por los poros o las grietas del cuerpo que lo contiene<sup>X</sup>.

**Hz (Hertz):** es una medida física usada para medir la frecuencia de ondas y vibraciones de tipo electromagnético. Debe su nombre a su descubridor, H.R. Hertz, quien observó que los impulsos eléctricos se comportaban como ondas, y por tanto se podía medir su frecuencia contando los ciclos por segundo<sup>XI</sup>.

**Transfección génica:** es una técnica empleada para introducir fragmentos de ADN adicional en células de mamíferos<sup>VI</sup>.

## REFERENCIAS

1. Mark R. Prausnitz y Robert Langer (2008). *Transdermal drug delivery*. NIH Public Access, *Nat Biotechnol* 26 (11):1261-1268.
2. Kevin Ita (2016). Perspectives on Transdermal Electroporation. *College of Pharmacy, Touro University*. MDPI.
3. Kalpana S Paudel (2010). Challenges and opportunities in dermal/transdermal delivery. *NIH Public Access*; 1 (1):109-131.
4. Sonia Dhiman (2011). Transdermal patches: a recent approach to new drug delivery system. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*; Vol 3, Suppl 5, 2011.
5. Anubhav Arora (2008). Micro-scale devices for transdermal drug delivery. *Elsevier International Journal of Pharmaceutics*; 364 (2008) 227-236.
6. I.A.Aljuffali (2014). Skin ablation by physical techniques for enhancing dermal/transdermal drug delivery. *J. Drug Del. Sci. Tech*; 24 (3) 277-287 2014.
7. Sindhu S. Ganti (2016). Non-Ablative Fractional Laser to Facilitate Transdermal Delivery. *Elsevier Journal of Pharmaceutical Sciences*; 105 (2016) 3324-3332.
8. Hugo Vázquez Veiga (2011). Technique and indications for microdermabrasion. *Piel: Formación continuada en dermatología*; 2011, 26(9): 477-481.
9. Harvinder S. Gill (2009). Selective removal of stratum corneum by microdermabrasion to increase skin permeability. *Elsevier European Journal of Pharmaceutical Sciences*; 38 (2009) 95-103.
10. Samantha N. Andrews (2011). Optimization of microdermabrasion for controlled removal of stratum corneum. *Elsevier International Journal of Pharmaceutics*; 407 (2011) 95-104.
11. Kevin Ita (2015). Transdermal delivery of drugs with microneedles: Strategies and outcomes. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*; 29 (2015) 16-23.
12. T.R.R Singh (2013). Microfluidic devices for biomedical applications: Cap 6 Microneedles for drug delivery and monitoring; 185-219.
13. Tuan- Mazlelaa (2013). Microneedles for intradermal and transdermal drug delivery. *Elsevier European Journal of Pharmaceutical Sciences*; 50 (2013) 623-637.
14. Eneko Larrañeta (2016). Microneedle arrays as transdermal and intradermal drug delivery systems: Materials science, manufacture and commercial development. *Elsevier Materials Science and Engineering R*; 104 (2016) 1-32.
15. O Olatunji (2011). Drug Delivery Using Microneedles. *Elsevier Biopharmaceuticals, In vitro Drug Testing and Drug Delivery*; pp 625-640.
16. Kevin Ita (2015). Transdermal Delivery of Drugs with Microneedles Potential and Challenges Review. *Pharmaceutics*; 7,2015,90-105.
17. Song Xie (2015). Microneedles for transdermal delivery of insulin. *Elsevier Journal of Drug Delivery Science and Technology*; 28 (2015) 11-17.
18. Arindam Sen (2002). Transdermal insulin delivery using lipid enhanced electroporation. *Elsevier Biochimica et Biophysica Acta*; 1564 (2002) 5-8.

19. Amnon C. Sintov (2003). Radiofrequency-driven skin microchanneling as a new way for electrically assisted transdermal delivery of hydrophilic drugs. *Elsevier Journal of Controlled Release*. 89 (2003) 311-320.
20. Peter E. Daddona (2010). Parathyroid Hormone (1-34) Coated Microneedle Patch System: Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics for Treatment of Osteoporosis. *Pharm Res*; DOI 10.1007/s11095-010-0192-9.
21. Shital H. Bariya (2011). Microneedles: an emerging transdermal drug delivery system. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*; 10.1111.2042-7158.2011.01369.x

#### **PÁGINAS WEB:**

- I. [www.gogroup.com.ar/pdf/dermain\\_mu.pdf](http://www.gogroup.com.ar/pdf/dermain_mu.pdf) Consultada el 24 de marzo de 2017.
- II. [www.ndtcorp.com/passport-technology.php](http://www.ndtcorp.com/passport-technology.php) Consultada el 30 de marzo de 2017.
- III. [www.pantec-biosolutions.com/en/technology/laser-microporation](http://www.pantec-biosolutions.com/en/technology/laser-microporation) Consultada el 03 de abril de 2017.
- IV. [dermamedsolutions.com/spa\\_equipment/microdermabrasion\\_treatment/overview/](http://dermamedsolutions.com/spa_equipment/microdermabrasion_treatment/overview/) Consultada el 18 de abril de 2017.
- V. [www.nanopass.com/product/](http://www.nanopass.com/product/) Consultada el 30 de mayo de 2017.
- VI. [medmol.es/tecnicas/30/](http://medmol.es/tecnicas/30/) Consultada el 19 de julio de 2017.
- VII. [iupsm.files.wordpress.com/2010/08/permitividad.pdf](http://iupsm.files.wordpress.com/2010/08/permitividad.pdf) Consultada el 19 de julio de 2017.
- VIII. [dle.rae.es/?id=068qwN0](http://dle.rae.es/?id=068qwN0) Consultada el 19 de julio de 2017.
- IX. [quimica.laguia2000.com/enlaces-quimicos/cromoforo#ixzz4nl8YqhT7](http://quimica.laguia2000.com/enlaces-quimicos/cromoforo#ixzz4nl8YqhT7) Consultada el 19 de julio de 2017.
- X. [dle.rae.es/?id=HQTQbSb](http://dle.rae.es/?id=HQTQbSb) Consultada el 19 de julio de 2017.
- XI. [www.mastermagazine.info/termino/5236.php](http://www.mastermagazine.info/termino/5236.php) Consultada el 18 de mayo de 2017.
- XII. [dle.rae.es/?id=0ACsKwg](http://dle.rae.es/?id=0ACsKwg) Consultada el 19 de julio de 2017

## **CONCLUSIONES**

- Se elaboró un material bibliográfico con base en la investigación, recopilación, depuración y sistematización de la información actual acerca de las tecnologías para la liberación modificada de fármacos a través de la piel, en un solo documento que cuenta con 3 capítulos extensos acerca de la estructura y funcionamiento de la piel, vía de administración transdérmica y clasificación de los sistemas transdérmicos, cada uno con más de 6 subcapítulos, un índice general, 59 imágenes y 5 glosarios. Se consultaron cerca de 64 artículos, 6 libros y 38 páginas web, de manera que permite entender los conceptos básicos involucrados, así como en qué consisten dichas tecnologías.
- El documento presenta un equilibrio entre texto, imágenes y tablas, con un buen lenguaje técnico que da a conocer a alumnos de la carrera Química Farmacéutica Bióloga y profesionistas de la salud, la importancia de mejorar las formas de dosificación convencionales para obtener formulaciones provechosas y efectivas. Este material puede servir de apoyo a los alumnos interesados en cursar la materia optativa Tecnología Farmacéutica II “Formas farmacéuticas no convencionales y parenterales”, impartida en el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Química de la UNAM, ya que está dentro del contenido de la asignatura.
- Los sistemas de administración transdérmica de fármacos están representando una alternativa atractiva a la administración oral y a las inyecciones hipodérmicas. Tienen algunas ventajas tales como no generan desperdicios médicos peligrosos, algunas de estas tecnologías pueden ser auto-administradas, tienen mayor aceptación por parte el paciente ya que, son sistemas que no provocan dolor y pueden proporcionar la liberación del fármaco por largos períodos de tiempo (hasta por una semana).  
Las compañías farmacéuticas están en el desarrollo de nuevas tecnologías que aumenten la lista de fármacos que pueden ser entregados transdérmicamente, tecnologías como iontoforesis y sonoforesis (ultrasonido) tienen una alta perspectiva para la entrega de fármacos a través de la piel. La tecnología de micro-agujas es la más prometedora hasta ahora, ya que utiliza un arreglo de pequeñas estructuras en forma de agujas para abrir poros en el estrato córneo y facilitar el transporte del fármaco, sin ninguna sensación de dolor, ya que éstas micro-agujas no son accesibles a las terminaciones nerviosas.  
En los últimos años se ha presentado interés en la entrega de vacunas a través de sistemas de liberación transdérmica, además de evitar las agujas, podría mejorar la respuesta inmunitaria dirigiendo la entrega a las células de Langerhans inmunogénicas de la piel. Existe la posibilidad de no sólo suministrar fármacos con este tipo de tecnologías, sino también de extraer moléculas a través de la piel usando métodos eléctricos.

- En este documento se abordó una de las muchas clasificaciones en sistemas transdérmicos, donde se dividen en tres principales generaciones, se investigó acerca de tecnologías como son parches adhesivos ( tipo reservorio, matriciales y de difusión controlada mediante micro reservorios), potenciadores químicos de la penetración, iontoforesis, ultrasonido, electroporación y ablación dérmica ( termo ablación, ablación dérmica por láser, ablación dérmica por radio frecuencia, microdermoabrasión y micro-agujas) dentro de las micro-agujas se abordaron temas como los principales métodos de fabricación, parámetros, estructura y estrategias de administración; si se llevara a cabo la continuación de esta tesis se recomienda la investigación acerca de la clasificación de los sistemas transdérmicos basada en su sofisticación: sistemas de administración preprogramados, sistemas de administración modulados por activación, sistemas de administración regulados por retroalimentación y sistemas de administración basados en portador.

**ABREVIATURAS**

<b>MDD</b>	Microsealed Drug Delivery
<b>SC</b>	Stratum Corneum /Estrato Córneo
<b>TDDS</b>	Transdermal Drug Delivery Systems
<b>TTS</b>	Transdermal Therapeutic Sístems
<b>W / cm<sup>2</sup></b>	Vatio por centímetro cuadrado