

Administración de medicamentos en la piel



Tema 16

Índice de contenidos

1. Introducción
2. Estructura de la piel
3. Absorción percutánea
4. Cinética de absorción percutánea
5. Factores que modifican la absorción percutánea
6. Métodos de estudio de la absorción cutánea
7. Promotores de la absorción
8. Formas farmacéuticas de aplicación cutánea
9. Sistemas de liberación transdérmica
10. Iontoforesis
11. Sonoforesis

Introducción



Productos tópicos

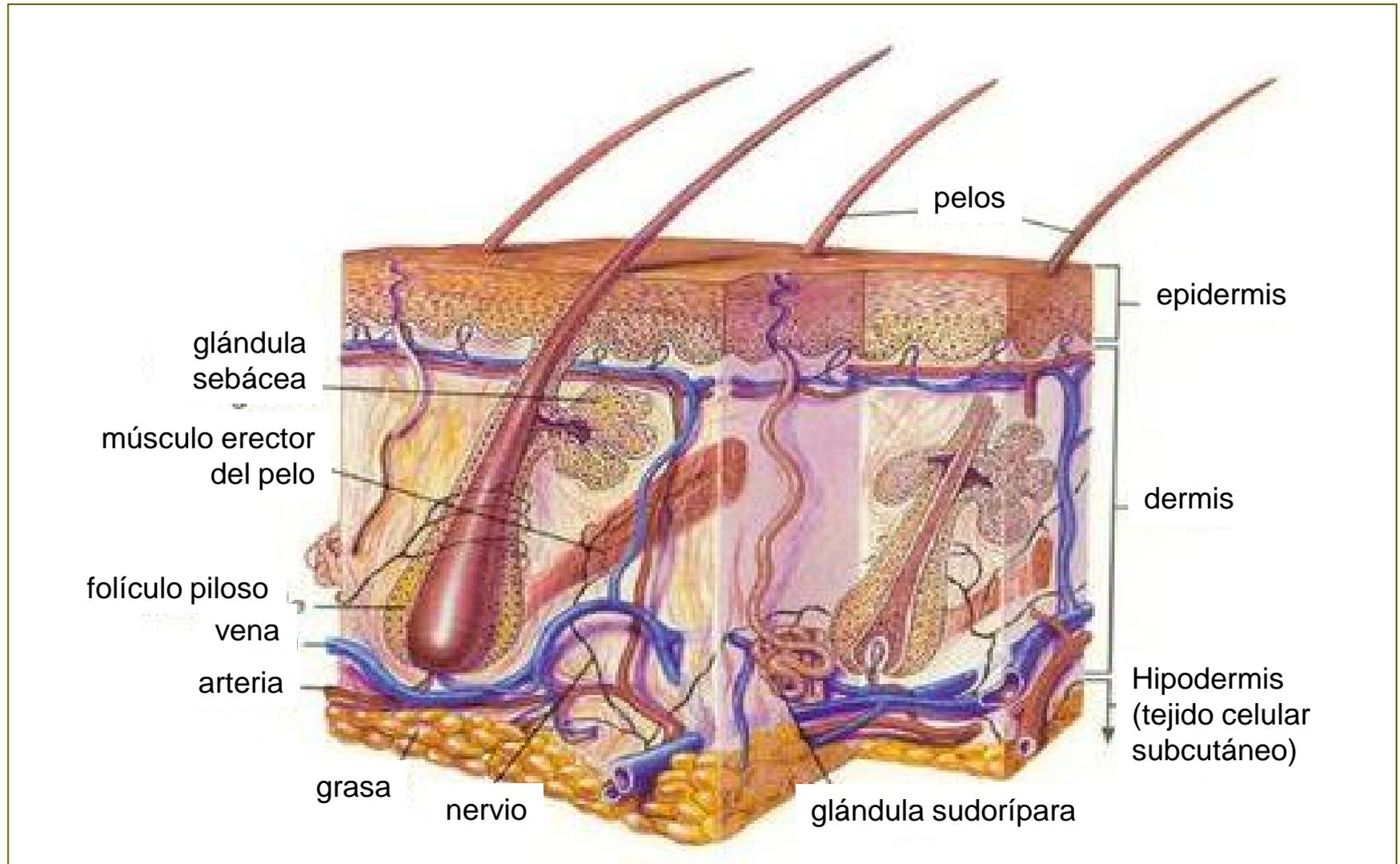


Productos transdérmicos

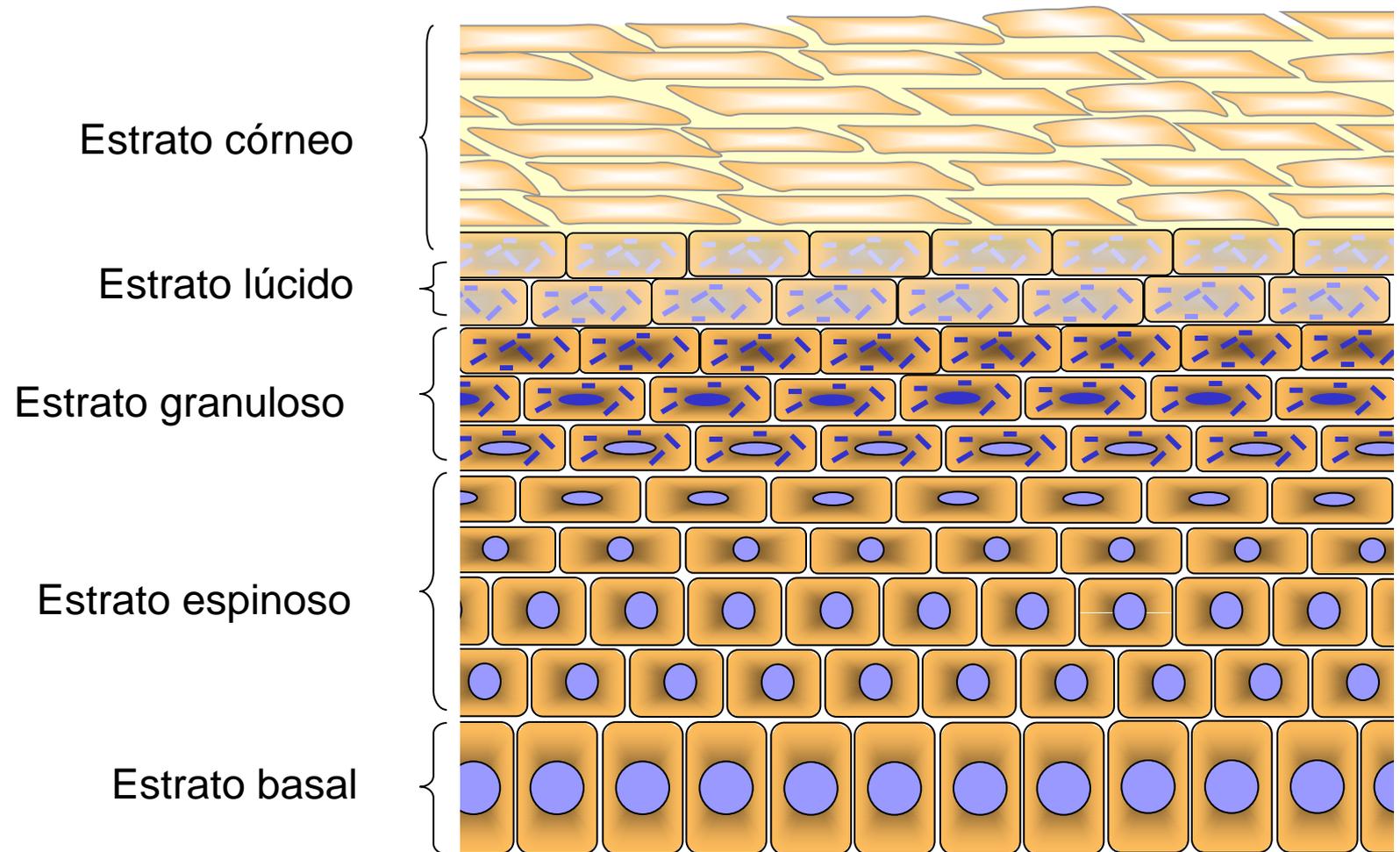
Estructura de la piel

1. EPIDERMIS
2. DERMIS
3. HIPODERMIS

Estructura de la piel



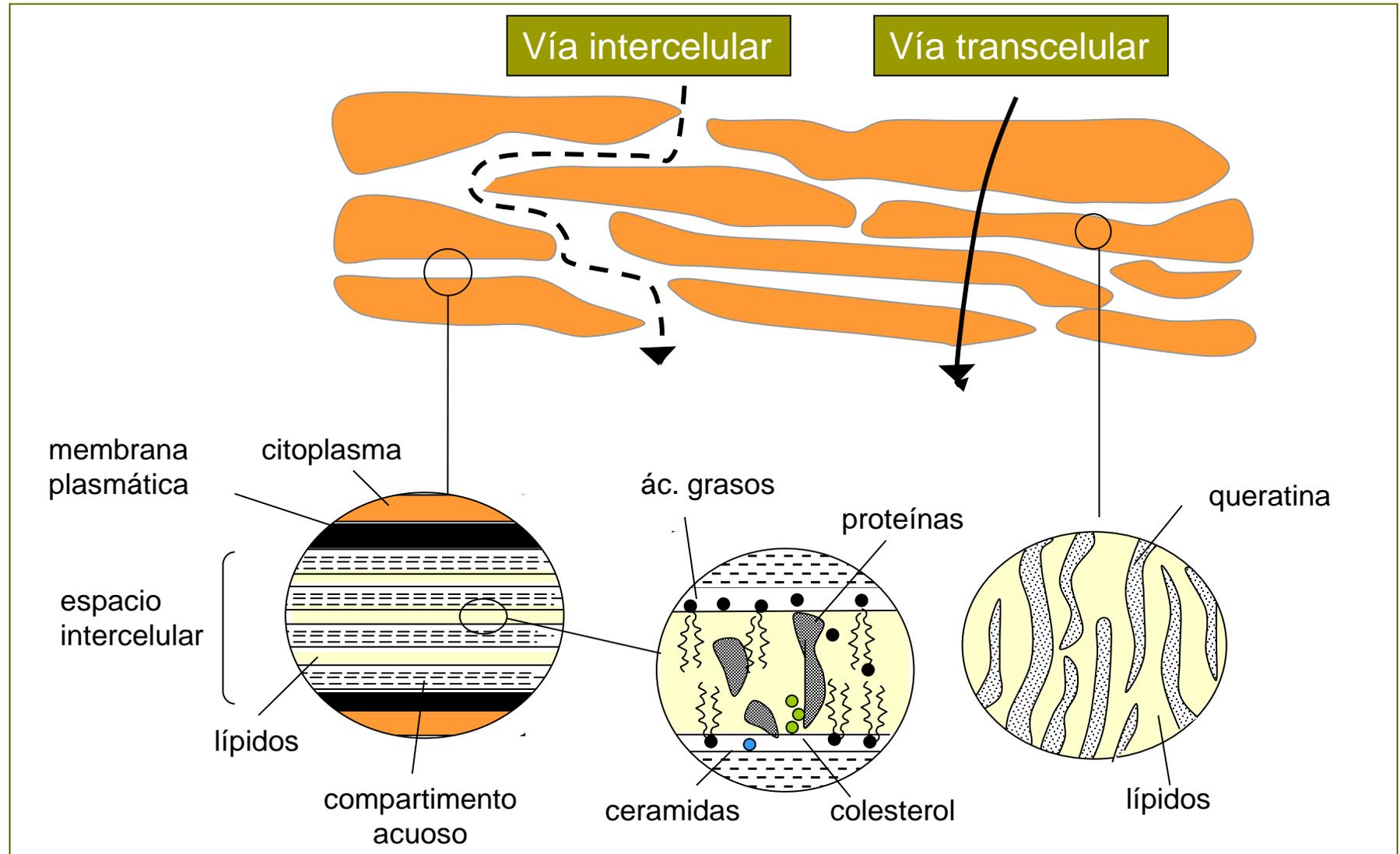
Estructura de la piel: epidermis



Vías de penetración a través de la piel

1. Vía transepidérmica:
 1. Vía transcelular
 2. Vía intercelular
2. Vía transpendicular:
 1. Vía transfolicular
 2. Vía transudorípara

Vías de penetración a través de la piel



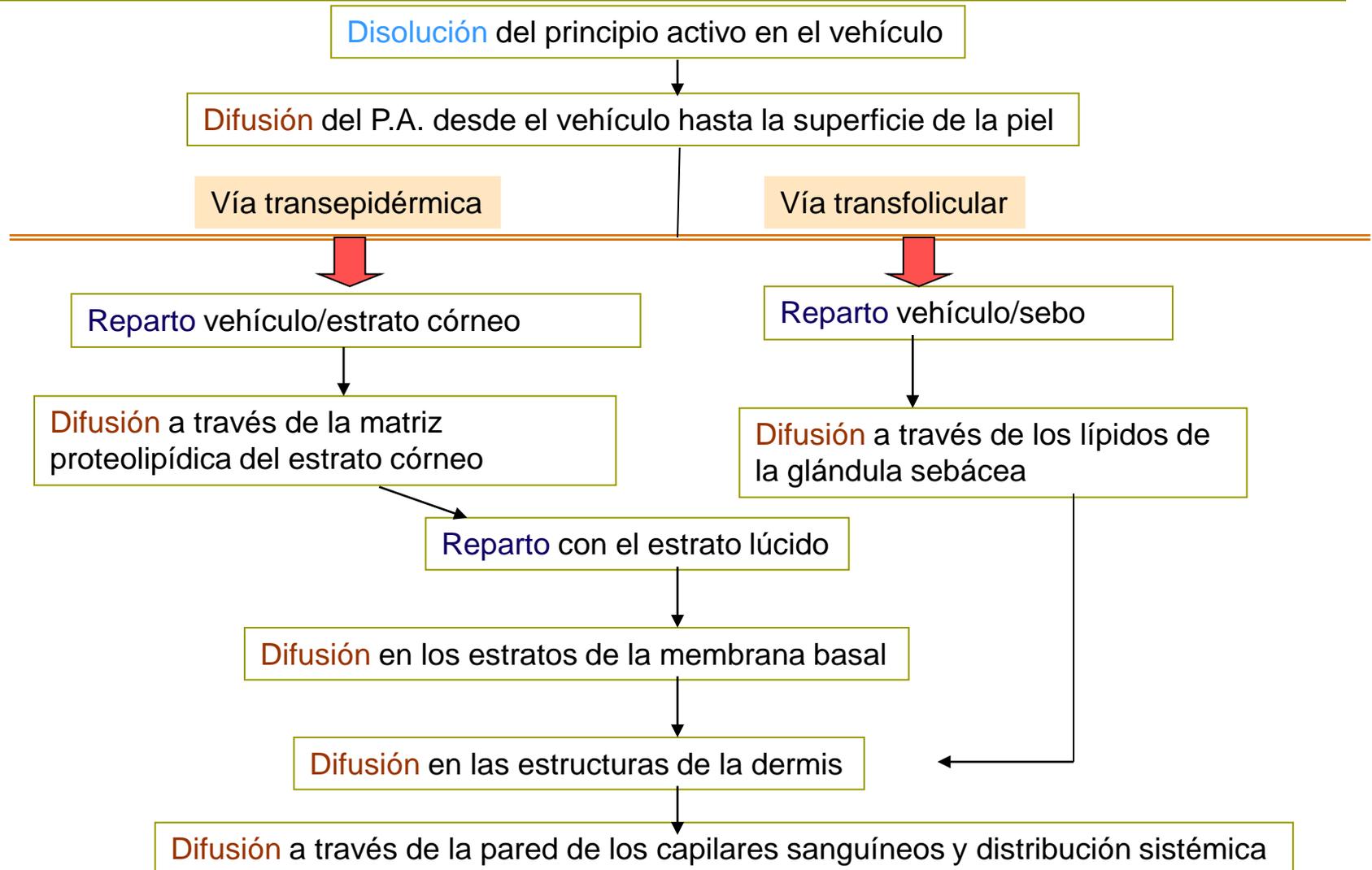
Procesos que puede sufrir el fármaco tras su aplicación sobre la piel

REGION ANATOMICA	VIAS DE PENETRACION	APLICACIONES
Superficie epidérmica	Disolución y difusión en el vehículo	Repelentes de insectos Antibióticos, antimicóticos Protectores solares
Estrato córneo epidérmico	Transepidérmica (estrato córneo)	Emoliente Exfoliante
Estructuras anejas	↓ Transpendicular (glándulas anejas)	Antitranspirante Exfoliante Antibióticos, antimicóticos
Epidermis	↓ Reparto/Difusión	Antiinflamatorio Anestésico
Dermis	↓	Antiprurito Antihistamínico

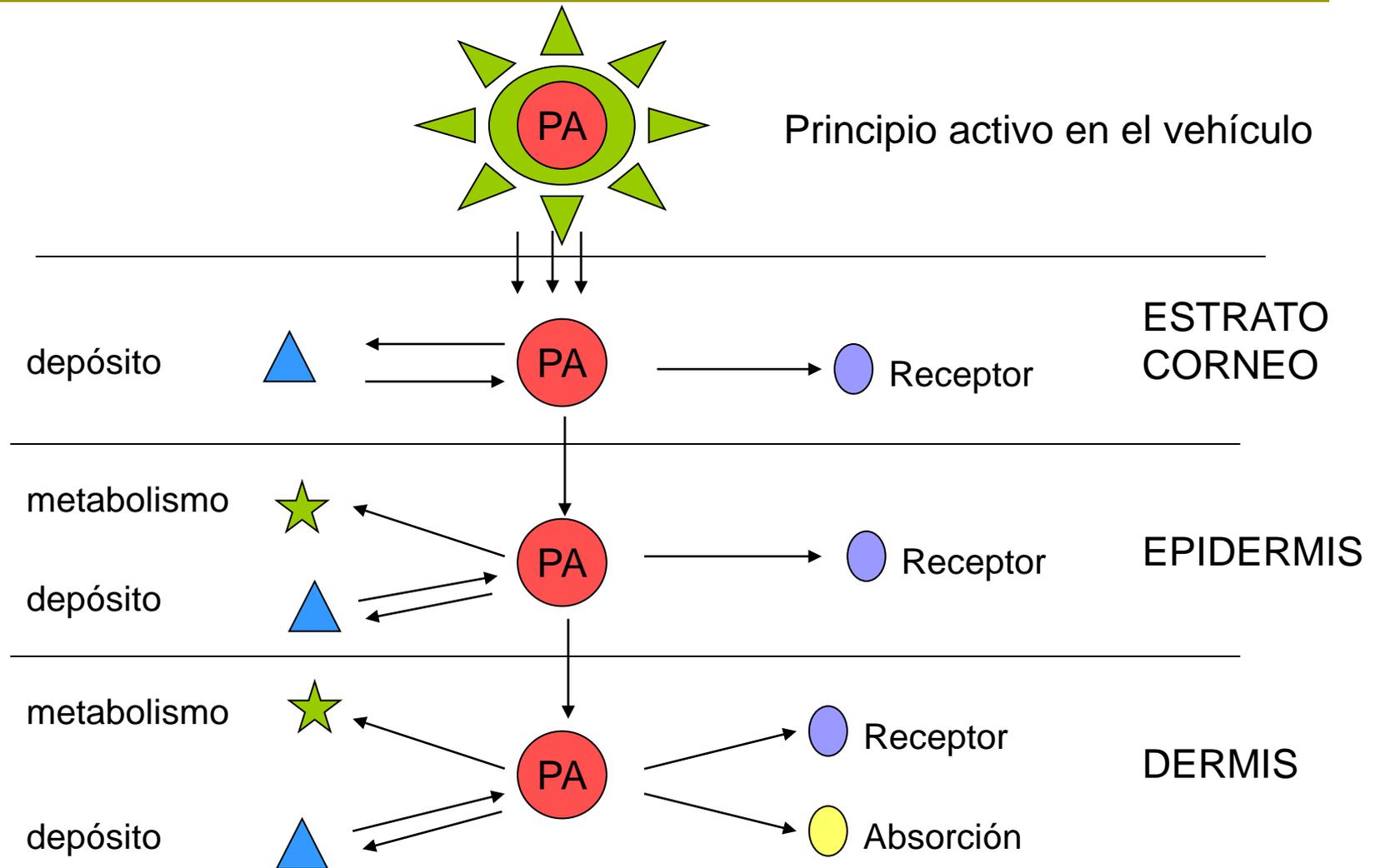
Capilares sanguíneos

Sistemas transdérmicos (acción sistémica)

Procesos que puede sufrir el fármaco tras su aplicación sobre la piel



Procesos de disposición de fármacos administrados en la piel



Cinética de absorción percutánea



Representación simulada de un perfil de permeación transdérmica.

Cinética de absorción percutánea

$$\frac{dQ}{dt} = K_p \cdot S \cdot (C_1 - C_2)$$

donde:

dQ/dt = cantidad de fármaco absorbida por unidad de tiempo

K_p = constante de permeabilidad

S = superficie de la membrana

$C_1 - C_2$ = gradiente de concentraciones entre ambos lados de la membrana

Cinética de absorción percutánea

$$K_p = K_c = K_{m,c} \frac{D_c}{e_c}$$

$K_{m,c}$: coeficiente de reparto entre el vehículo y el estrato córneo

D_c : constantes de difusión

E_c : espesor de esta misma

Factores que modifican la absorción percutánea

1. Condiciones de la piel:

1. Zona de la piel
2. Estado de la piel
3. Temperatura
4. Edad
5. Estado de hidratación
6. Especie animal

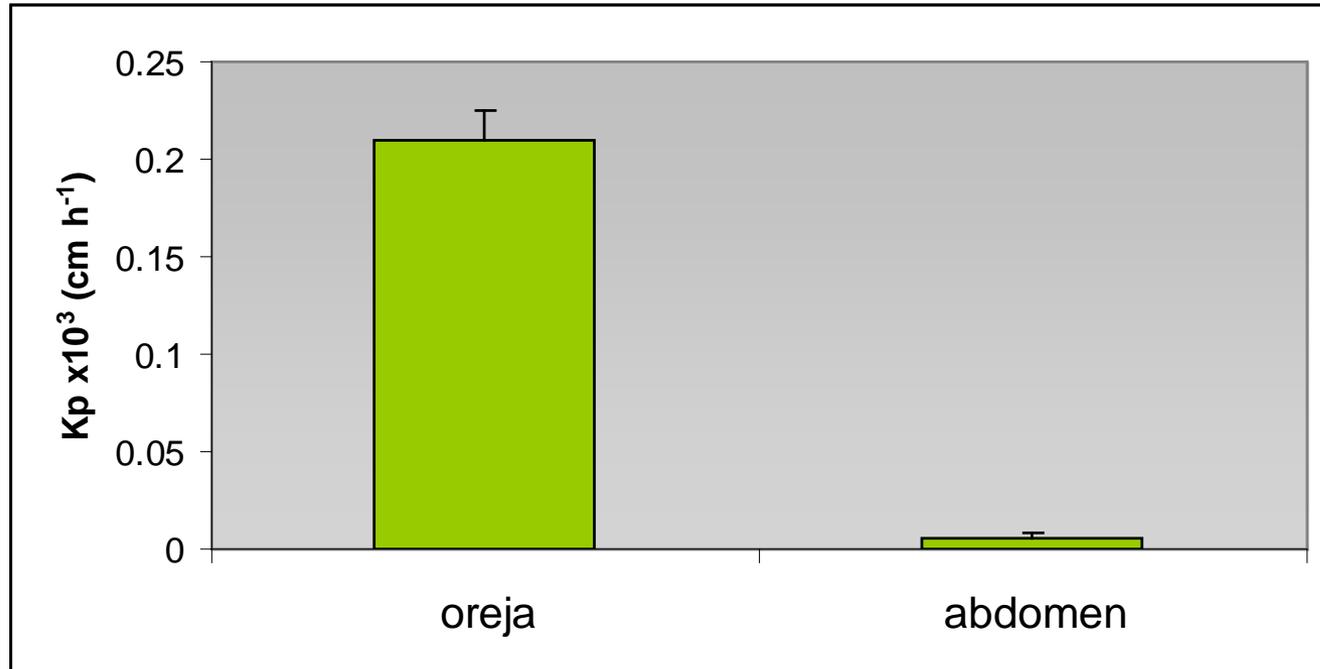
2. Propiedades físico-químicas del principio activo:

1. Coeficiente de reparto
2. Peso molecular
3. Concentración
4. Tamaño de partícula
5. Polimorfismo

3. Formulación:

1. Viscosidad
2. Volatilidad
3. pH
4. Excipientes

Zona de la piel



Coeficiente de permeabilidad de diclofenaco administrado en forma de microemulsión en piel de cerdo

Adaptado de Sintov AC, Botner S. Int J Pharmaceut 2006;311:55–62

Zona de la piel

Zona de aplicación	Relación de absorción
Antebrazo	1
Arco del pie (planta)	0.14 x
Tobillo	0.42 x
Palma	0.83 x
Espalda	1.7 x
Cuero cabelludo	3.5 x
Axilas	3.6 x
Frente	6 x
Angulo mandibular	13 x
Escroto	42 x

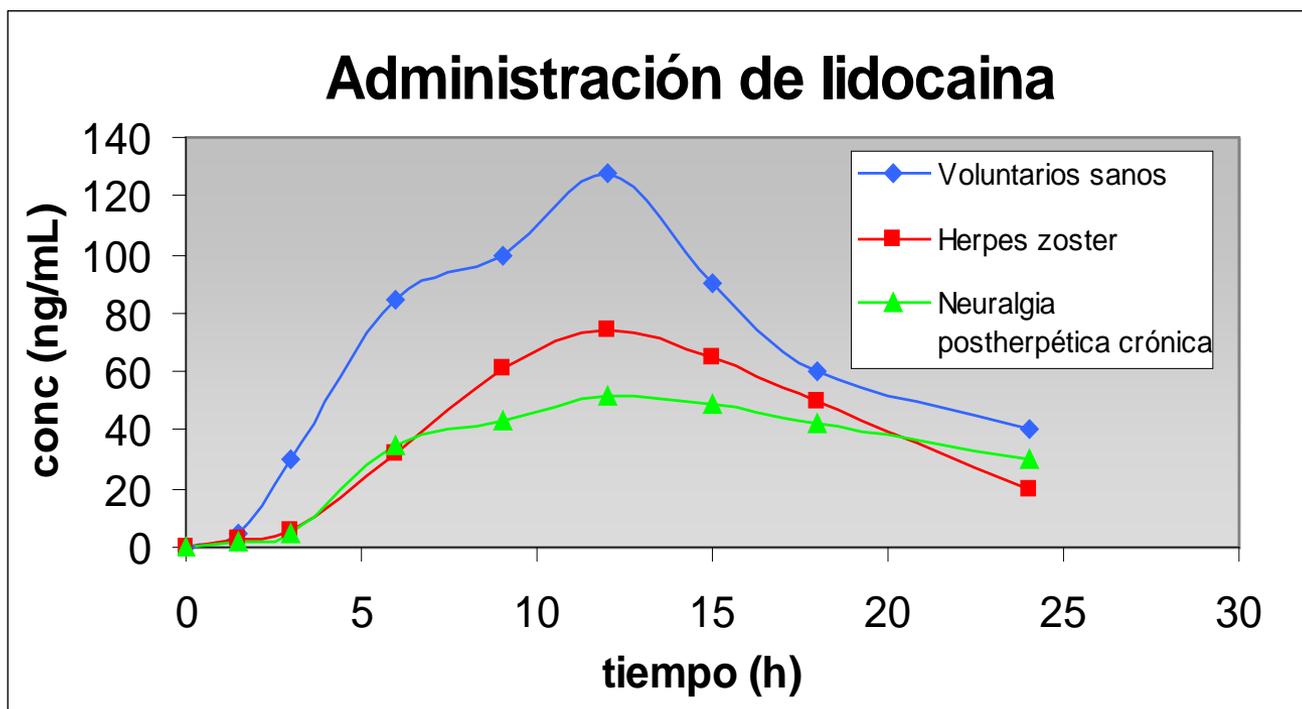
Influencia de la piel sobre la absorción de hidrocortisona en el hombre

Adaptado de Fischer LB, Maibach HI. Arch Dermatol 1971;103:39-44

Zona de la piel

- Razones que justifican las diferencias en la permeabilidad según la zona:
 1. Espesor de la capa córnea
 2. Grado de hidratación
 3. Diferencias en la composición lipídica
 4. Grado de vascularización

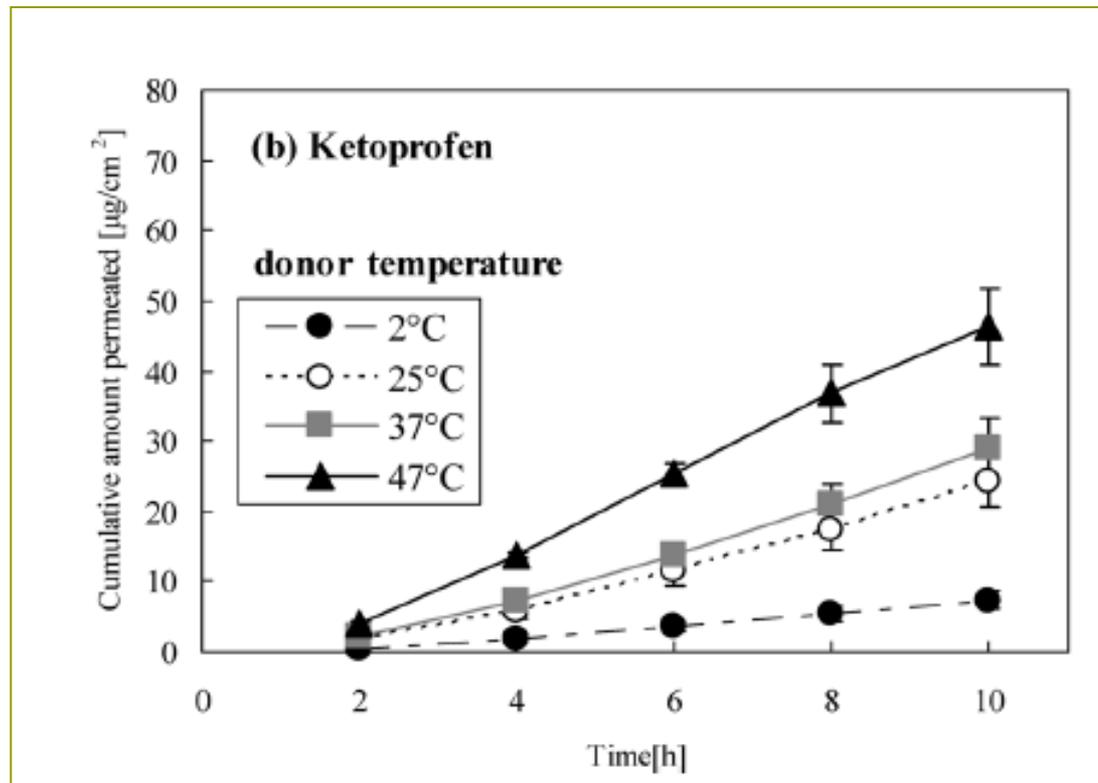
Estado de la piel



Niveles plasmáticos de lidocaína en voluntarios sanos y en pacientes con herpes zoster y neuralgia postherpética crónica tras su administración en forma de parches.

Adaptado de Campbell BJ, Rowbotham M, Davies PS, Jacob P, Benowitz NL. J Pharm Sci 2002;91:1343-50

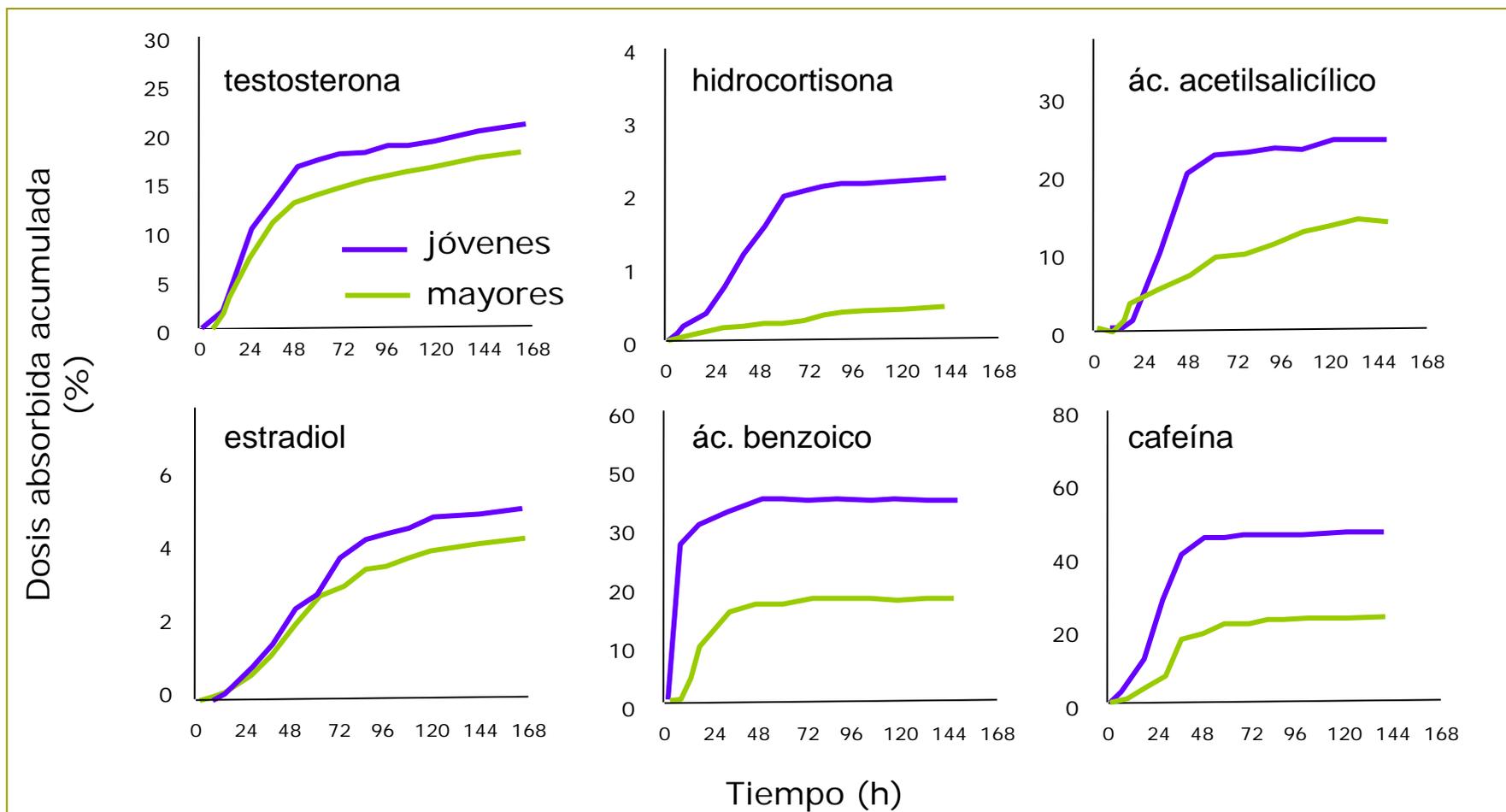
Temperatura



Perfil de penetración en la piel de ketoprofeno en estrato córneo a diferentes temperaturas

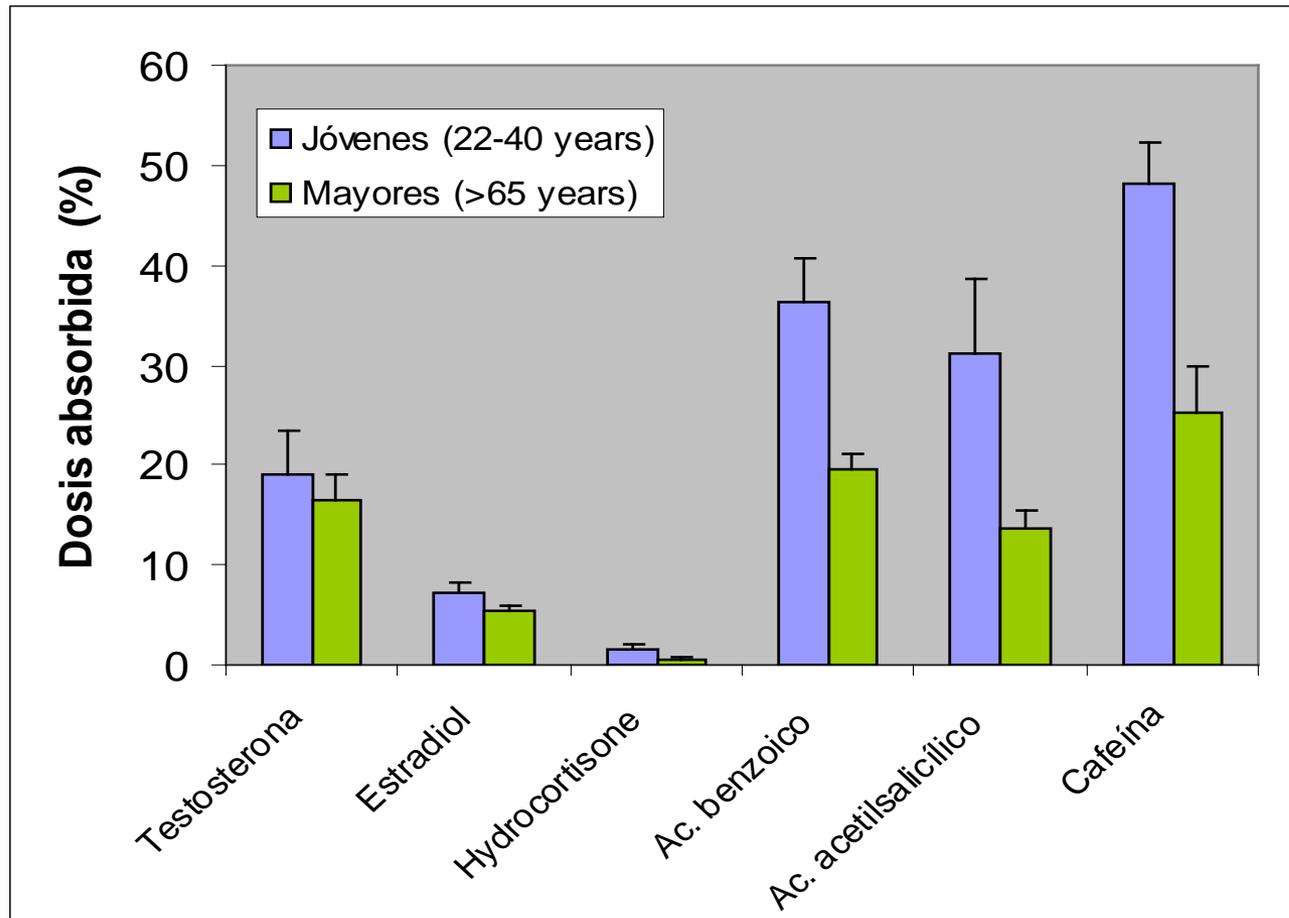
Tominaga K, Tojo K. Biol Pharm Bull 2010;33:1983-1987

Edad



Adaptado de Roskos KV, Maibach HI, Guy RH. *J Pharmacokin Biopharm* 1989;17:617-663

Edad

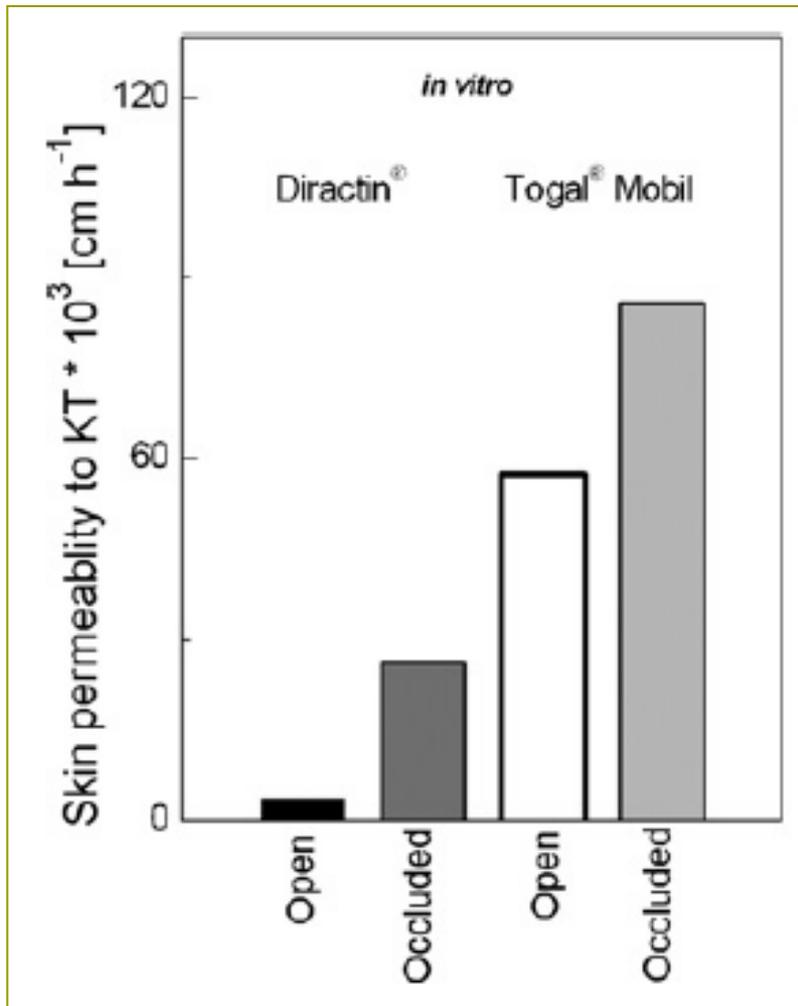


Adaptado de Konda S, Meier-Davis SR, Cayme B, Shudo J, Maibach HI. Skin Ther Let 2012; 17: 5-7

Edad

- ❑ Sequedad del estrato córneo
- ❑ Disminución de la actividad de las glándulas sebáceas, disminuyendo los lípidos de la superficie de la piel
- ❑ Alteración de las uniones intercelulares
- ❑ Atrofia de los capilares de la piel, lo que da lugar a una reducción progresiva del flujo sanguíneo

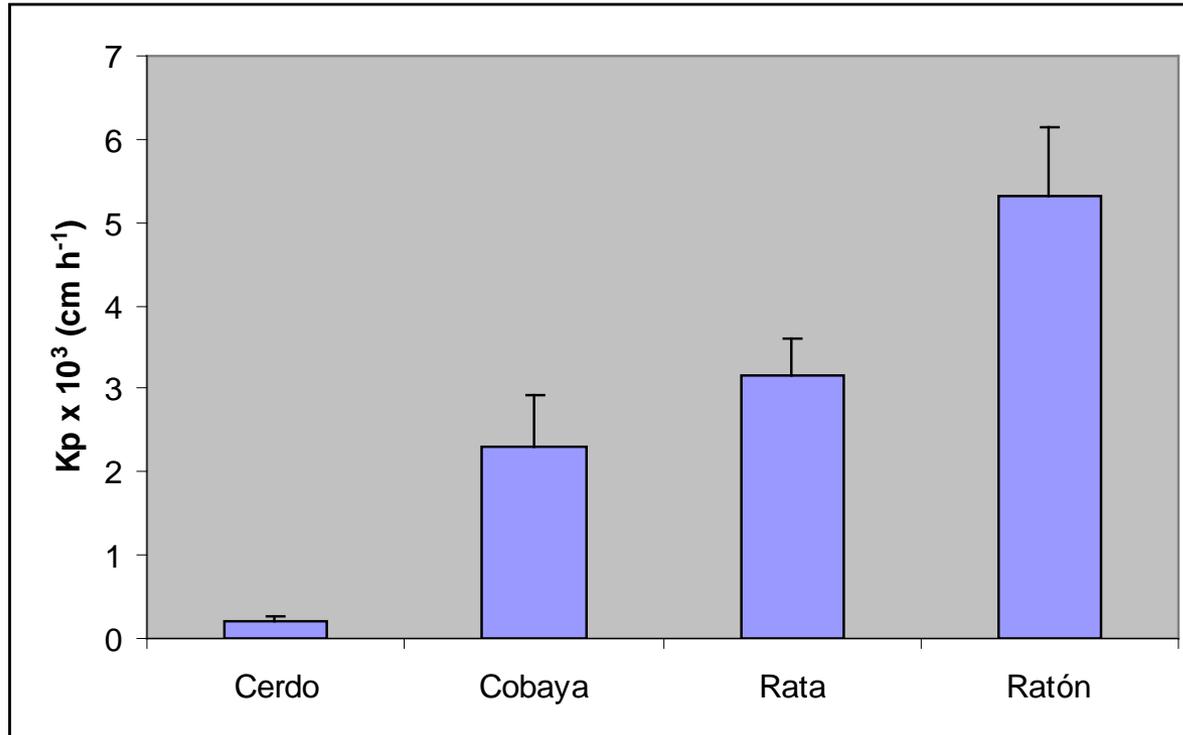
Grado de hidratación



Permeabilidad de ketoprofeno a partir de dos formulaciones comerciales aplicadas sobre piel humana en condiciones normales o bajo oclusión

Cevc G, Mazgareanu S, Rother M, Vierl U.
Int J Pharmaceut 2008;359:190-197

Influencia de la especie



Permeabilidad de diclofenaco en diferentes especies animales cuando se administra en forma de microemulsión en el abdomen.

Adaptado de Sintov AC, Botner S. Int J Pharmaceut 2006;31:55–62

Factores que modifican la absorción percutánea

1. Condiciones de la piel:

1. Zona de la piel
2. Estado de la piel
3. Temperatura
4. Edad
5. Estado de hidratación
6. Especie animal

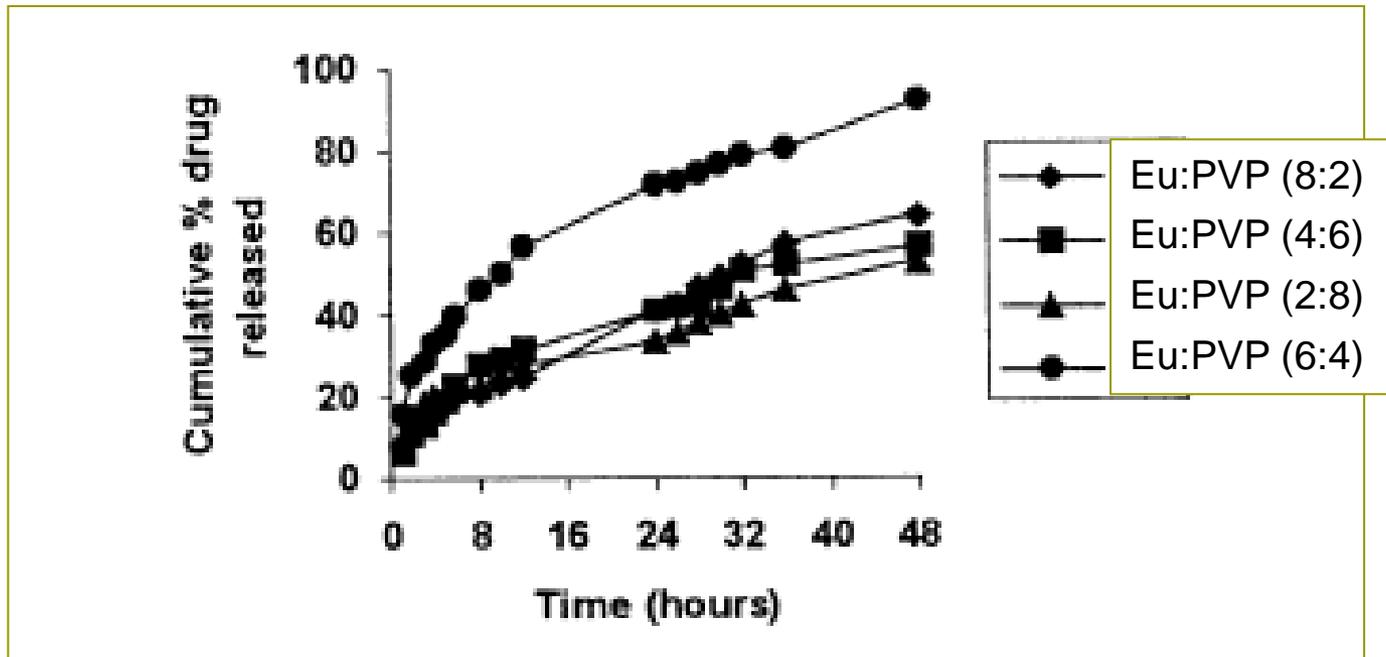
2. Propiedades físico-químicas del principio activo:

1. Coeficiente de reparto
2. Peso molecular
3. Concentración
4. Tamaño de partícula
5. Polimorfismo

3. Formulación:

1. Viscosidad
2. Volatilidad
3. pH
4. Excipientes

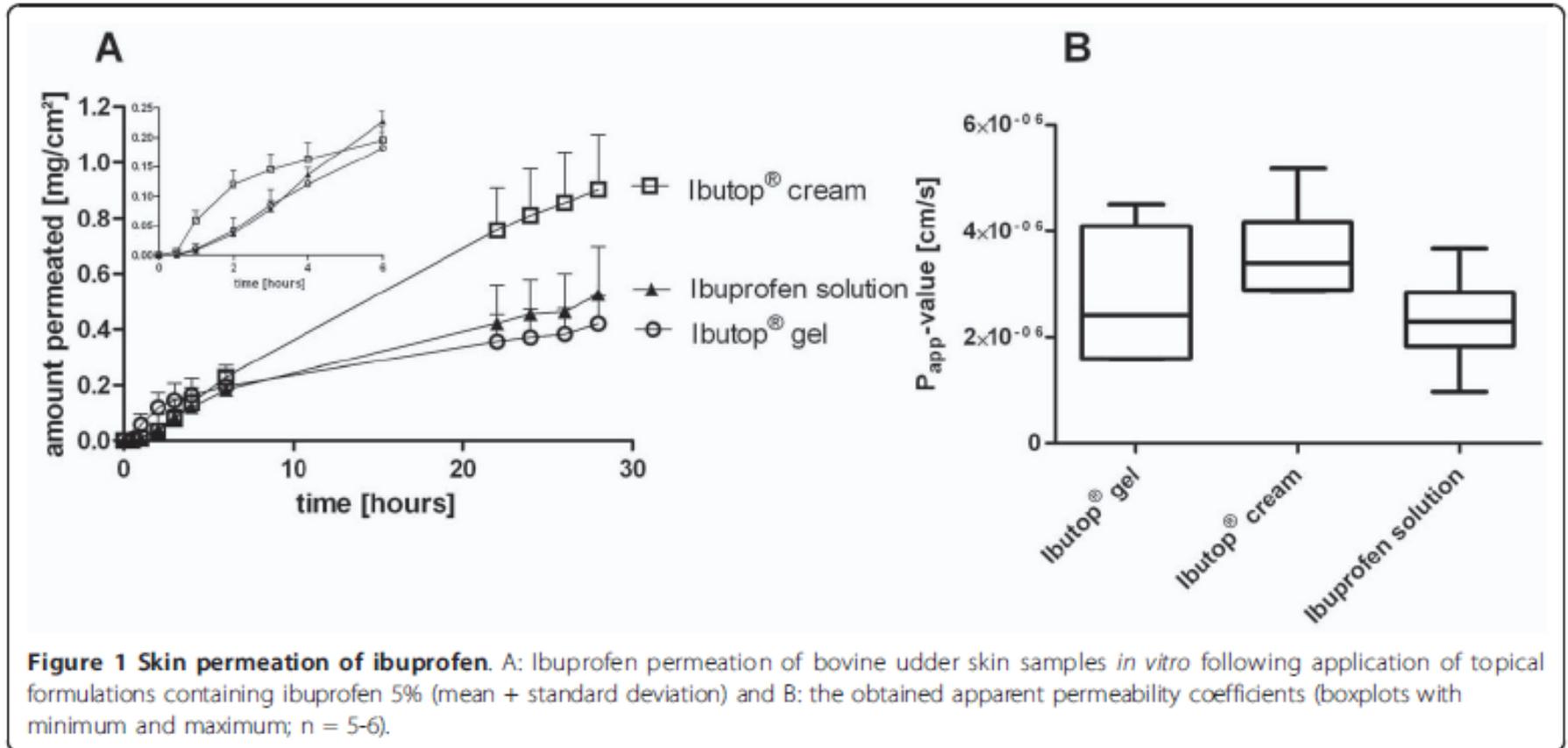
Influencia de la formulación



Perfiles de liberación *in vitro* de pinacidilo a partir de 4 sistemas transdérmicos con diferente contenido en Eudragit y PVP (polivinilpirrolidona).

Adaptado de Aqil M, Ali A. Eur J Pharm Biopharm 2002;54:161-164

Influencia de la formulación



Métodos de estudio de las formulaciones tópicas y transdérmicas

FORMULACIONES TRANSDÉRMICAS

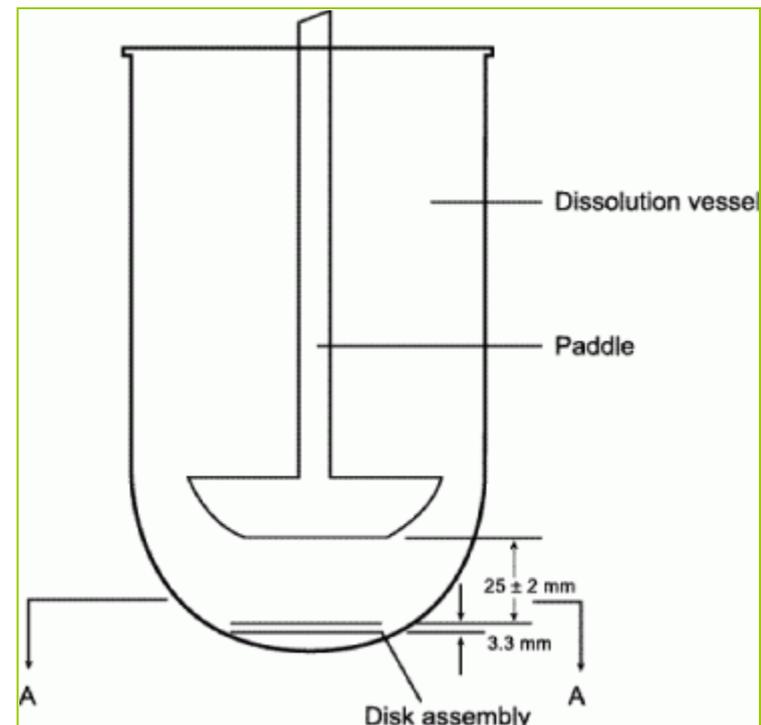
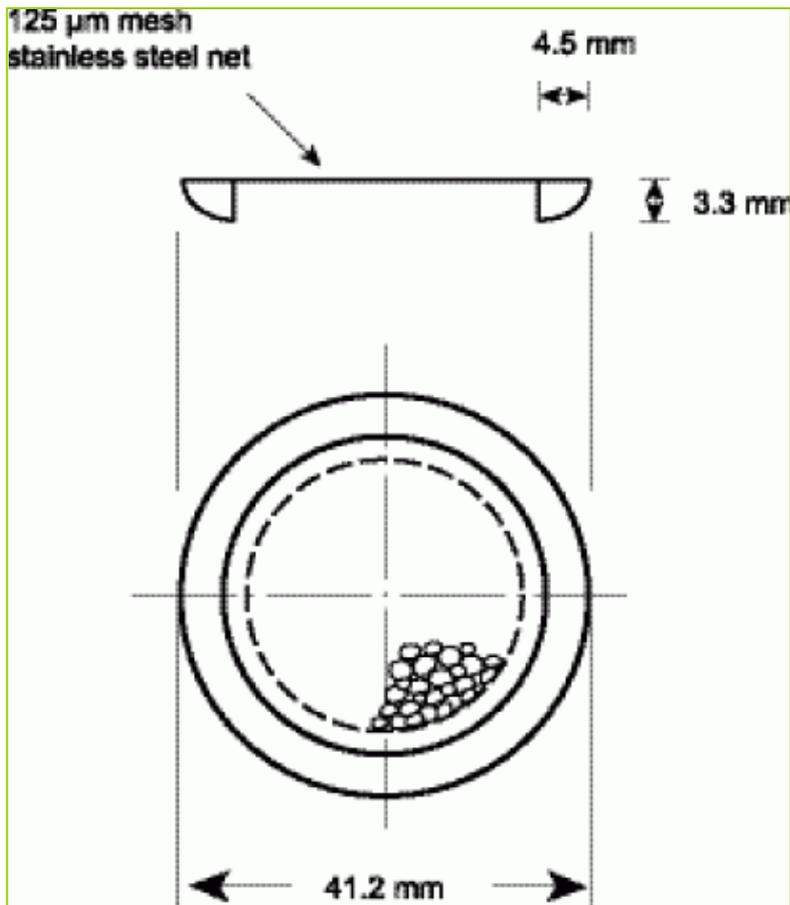
1. **In vitro**: ensayos de disolución (paletas):
 1. Método del disco
 2. Método de la celda
 3. Método del cilindro rotatorio
2. **In vivo** (animales o humanos):
 1. Medida de niveles en sangre, orina...
 2. Medida del efecto farmacológico

FORMULACIONES TÓPICAS

1. **In vitro**: ensayos de disolución (cámaras de difusión tipo Franz):
 1. Verticales
 2. Horizontales
2. **In vivo**:
 1. Medida del efecto farmacológico (vasoconstricción, vasodilatación, efecto antiinflamatorio..)
 2. Dermatofarmacocinética
 3. Microdiálisis
 4. Ensayos clínicos controlados: antiacné, antifúngicos

Sistemas de liberación transdermal

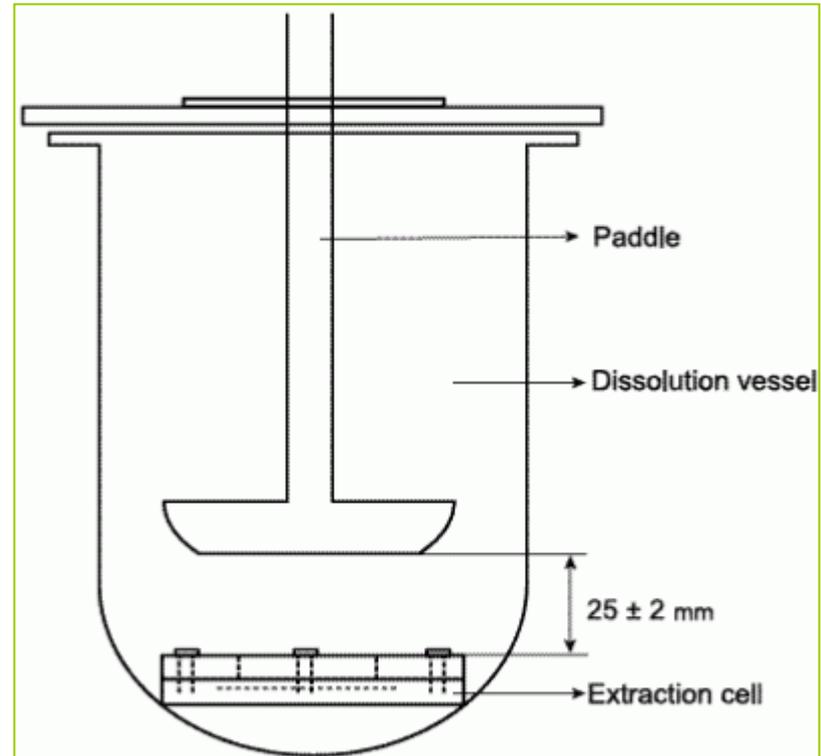
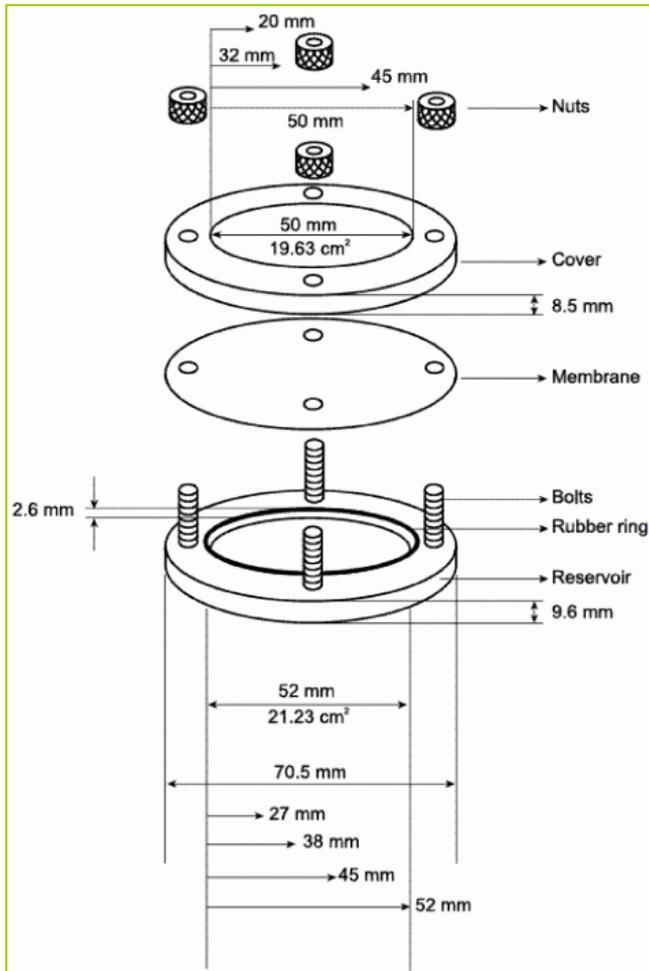
Método del disco



Farmacopea Europea 7.8

Sistemas de liberación transdermal

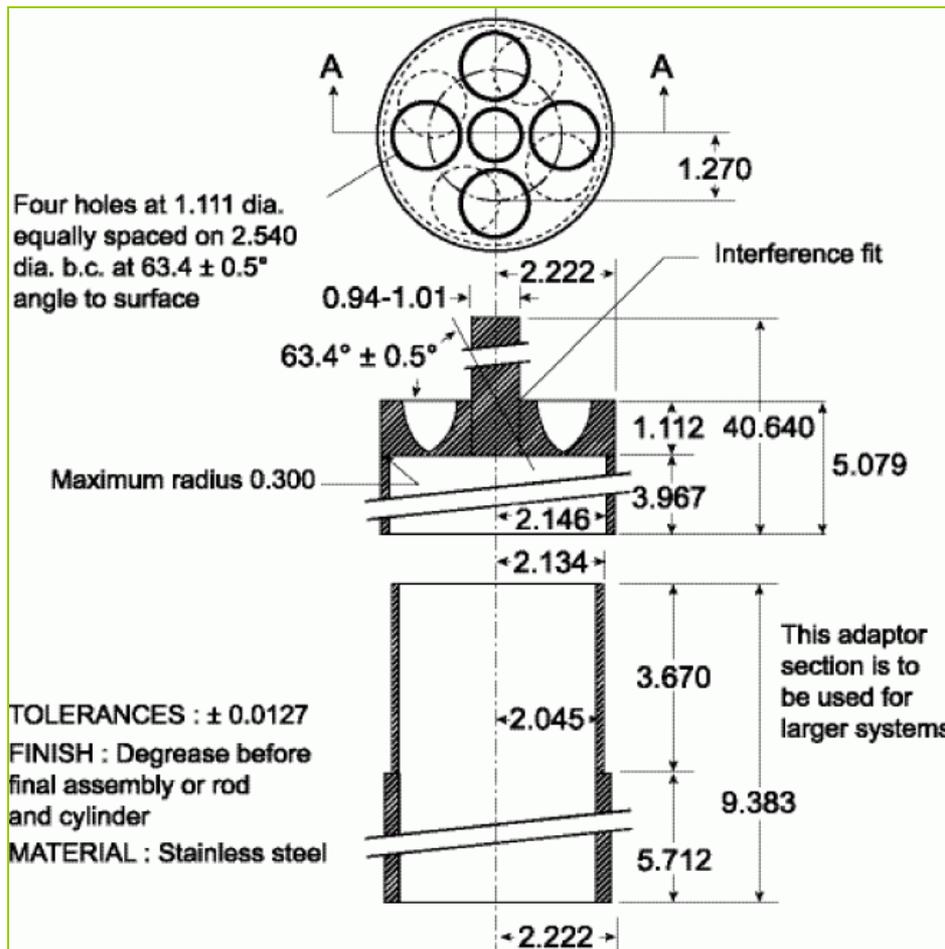
Método de la celda



Farmacopea Europea 7.8

Sistemas de liberación transdermal

Método del cilindro rotatorio



Farmacopea Europea 7.8

Métodos de estudio de las formulaciones tópicas y transdérmicas

FORMULACIONES TRANSDÉRMICAS

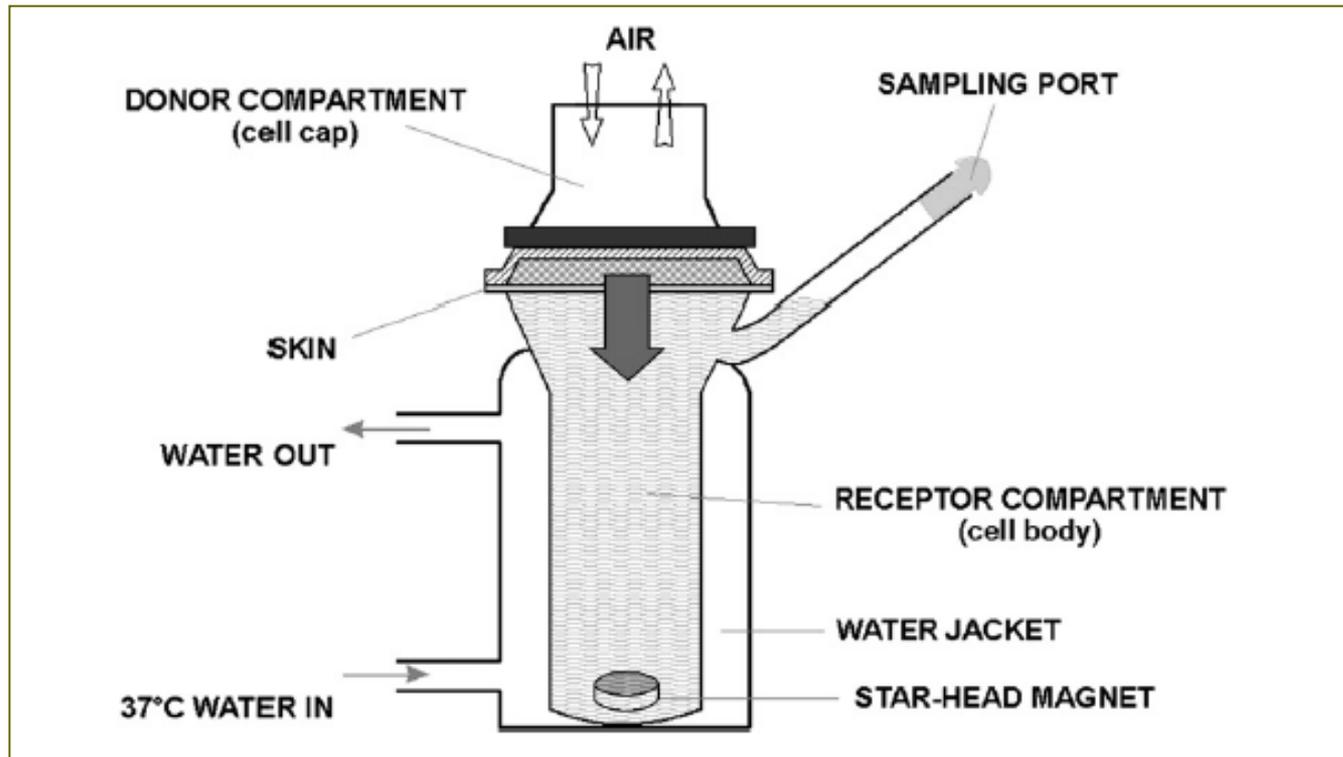
1. In vitro: ensayos de disolución (paletas):
 1. Método del disco
 2. Método de la celda
 3. Método del cilindro rotatorio
2. In vivo (animales o humanos):
 1. Medida de niveles en sangre, orina...
 2. Medida del efecto farmacológico

FORMULACIONES TÓPICAS

1. In vitro: ensayos de disolución (cámaras de difusión tipo Franz):
 1. Verticales
 2. Horizontales
2. In vivo:
 1. Medida del efecto farmacológico (vasoconstricción, vasodilatación, efecto antiinflamatorio..)
 2. Dermatofarmacocinética
 3. Microdiálisis
 4. Ensayos clínicos controlados: antiacné, antifúngicos

Evaluación de productos tópicos

Ensayos de difusión en piel

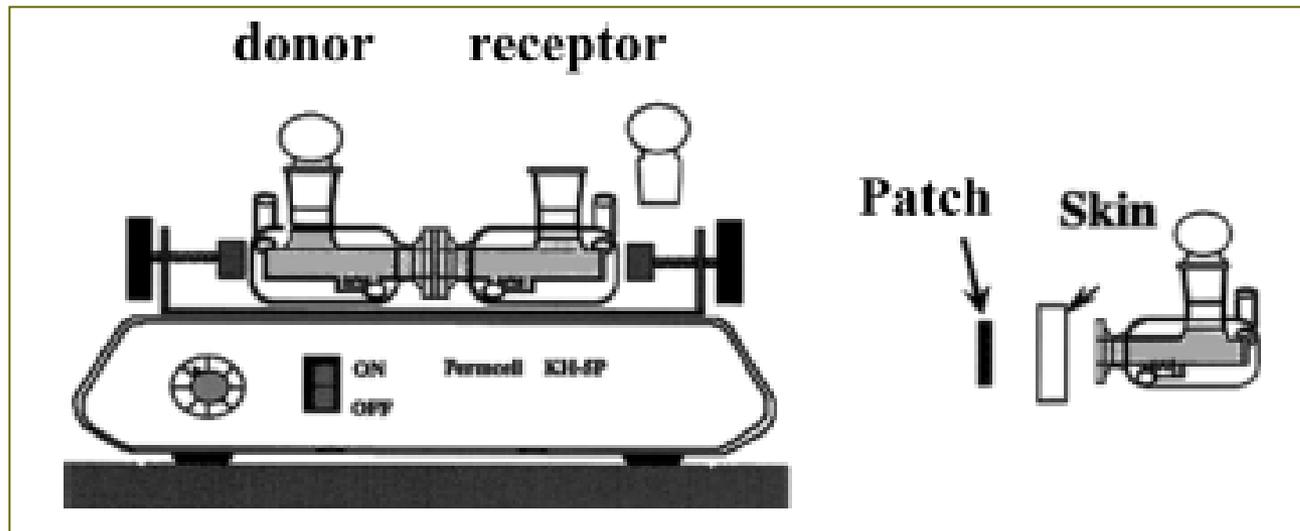


Celda de difusión tipo Franz

Bonina FP, Giannossi ML, Medici L, Puglia C, Summa V, Tateo F. Appl Clay Sci 2008;41:165-171

Evaluación de productos tópicos

Ensayos de difusión en piel

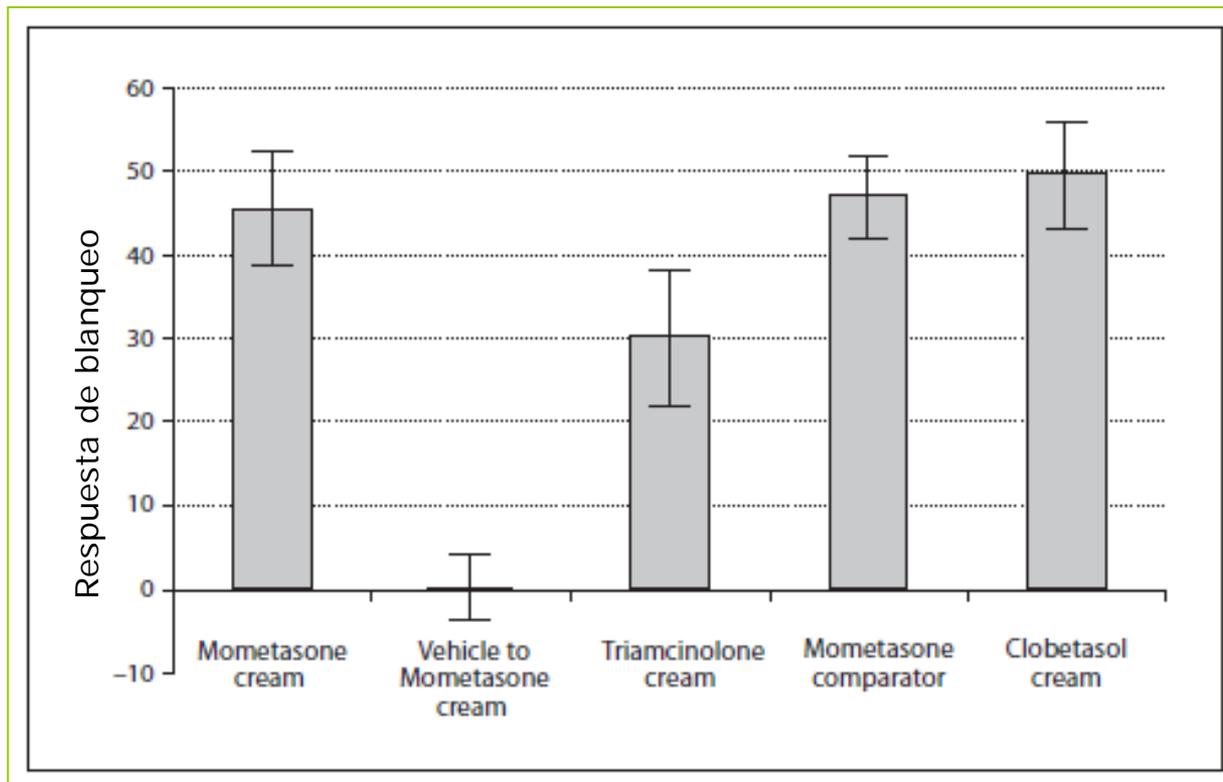


Equipo para estudiar la permeación en piel

Tominaga K, Tojo K. Biol Pharm Bull 2010;33:1983-1987

Evaluación de productos tópicos: evaluación del efecto farmacológico

Blanqueo de la piel debido al efecto vasoconstrictor de corticoides

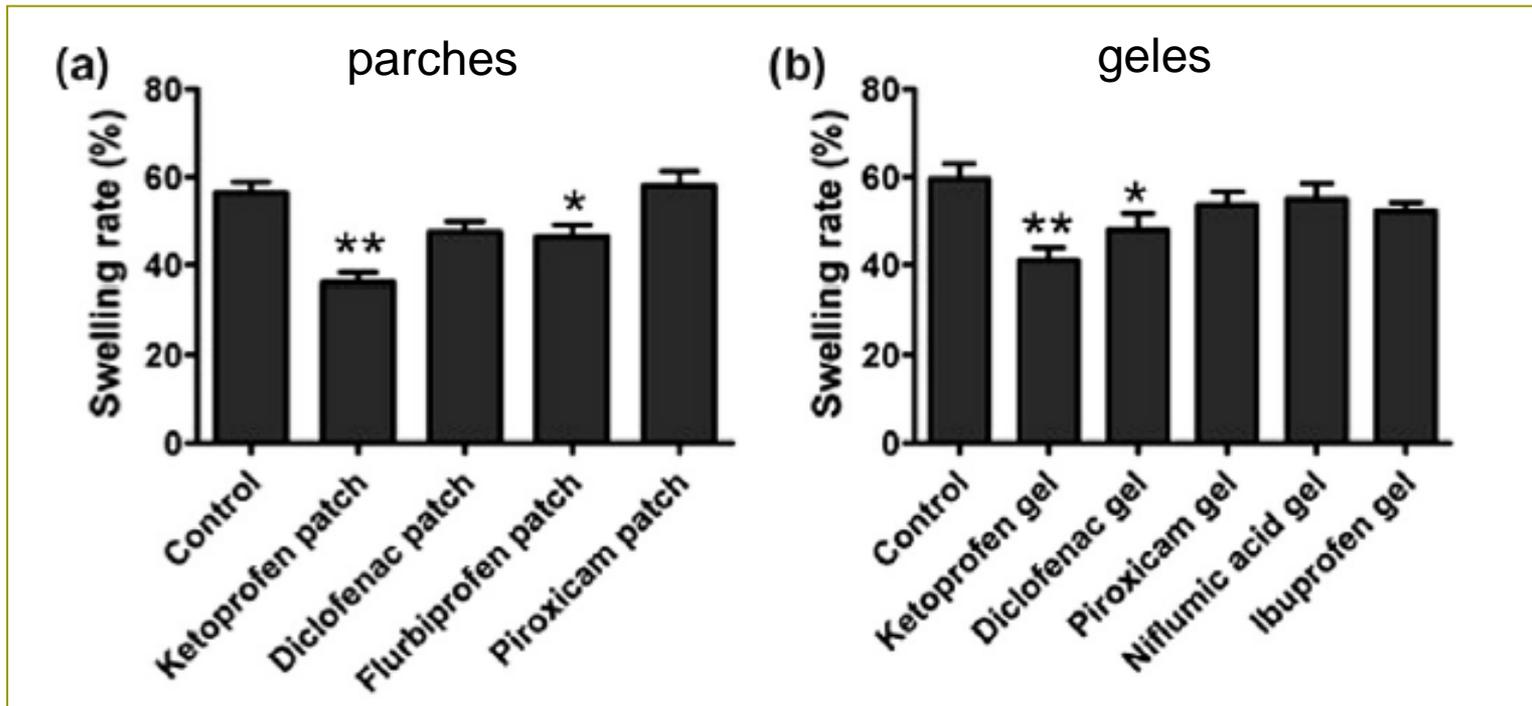


Respuesta de
blanqueo de varios
corticoides

Adaptado de Korting HC, Schöllmann C, Willers C, Wigger-Alberti W.
Skin Pharmacol Physiol 2012;25:133-141

Evaluación de productos tópicos: evaluación del efecto farmacológico

Respuesta antiinflamatoria

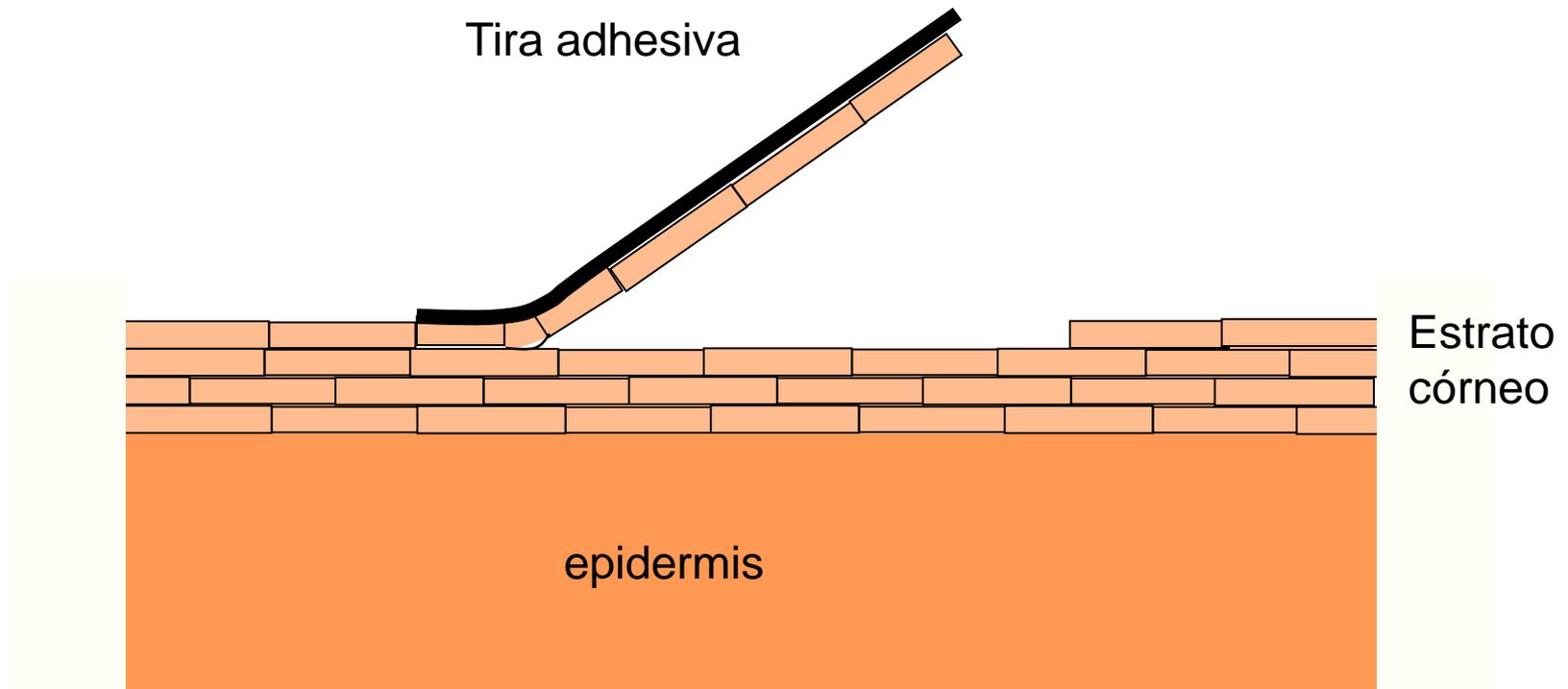


Respuesta antiinflamatoria de varios antiinflamatorios no esteroídicos en un modelo animal de rata (*: diferencias estadísticamente significativas).

Adaptado de Komatsu T, Sakurada T. Eur J Pharm Sci 2012;47:890-895

Evaluación de productos tópicos: dermatofarmacocinética

Concentración de fármaco en el estrato córneo



Evaluación de productos tópicos: dermatofarmacocinética

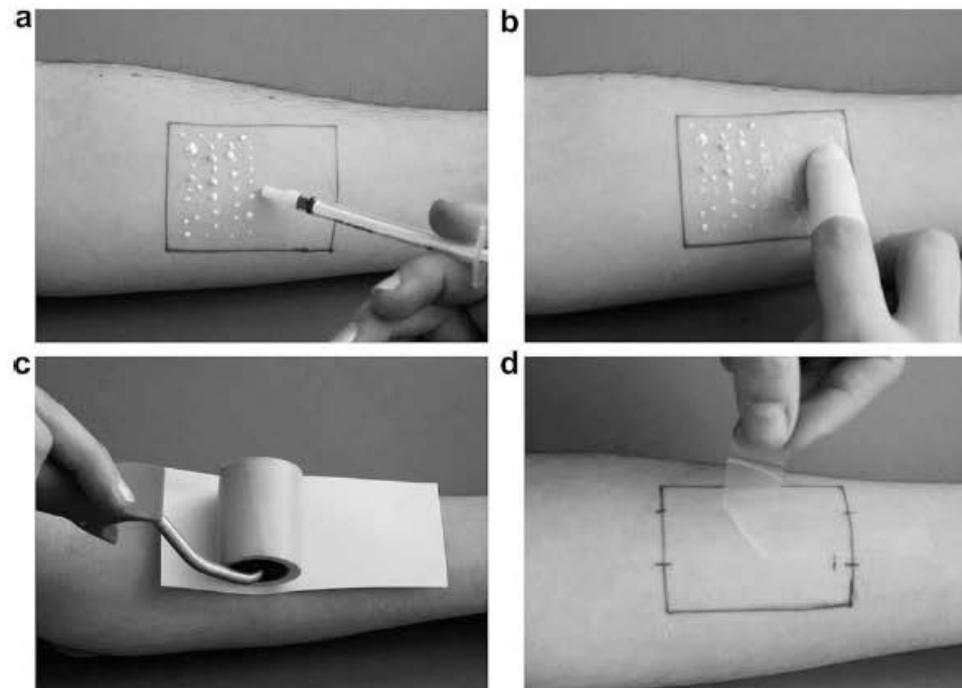
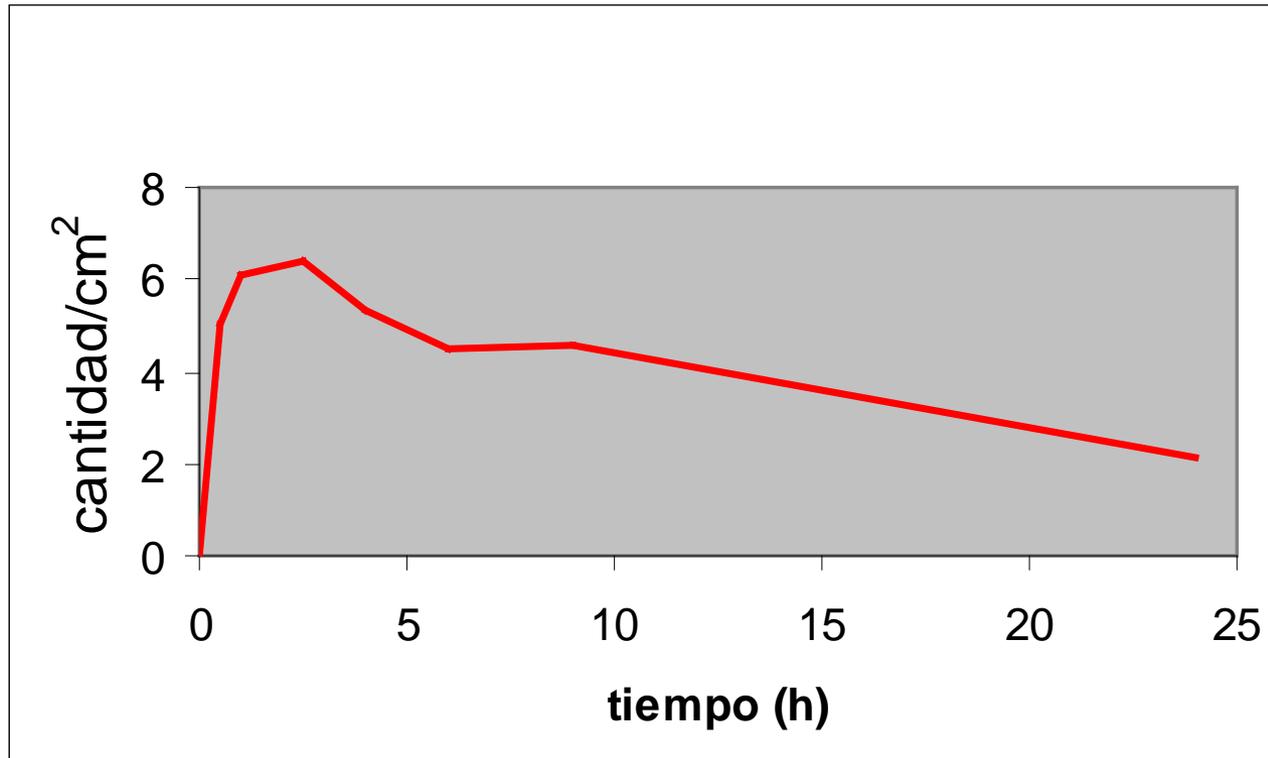


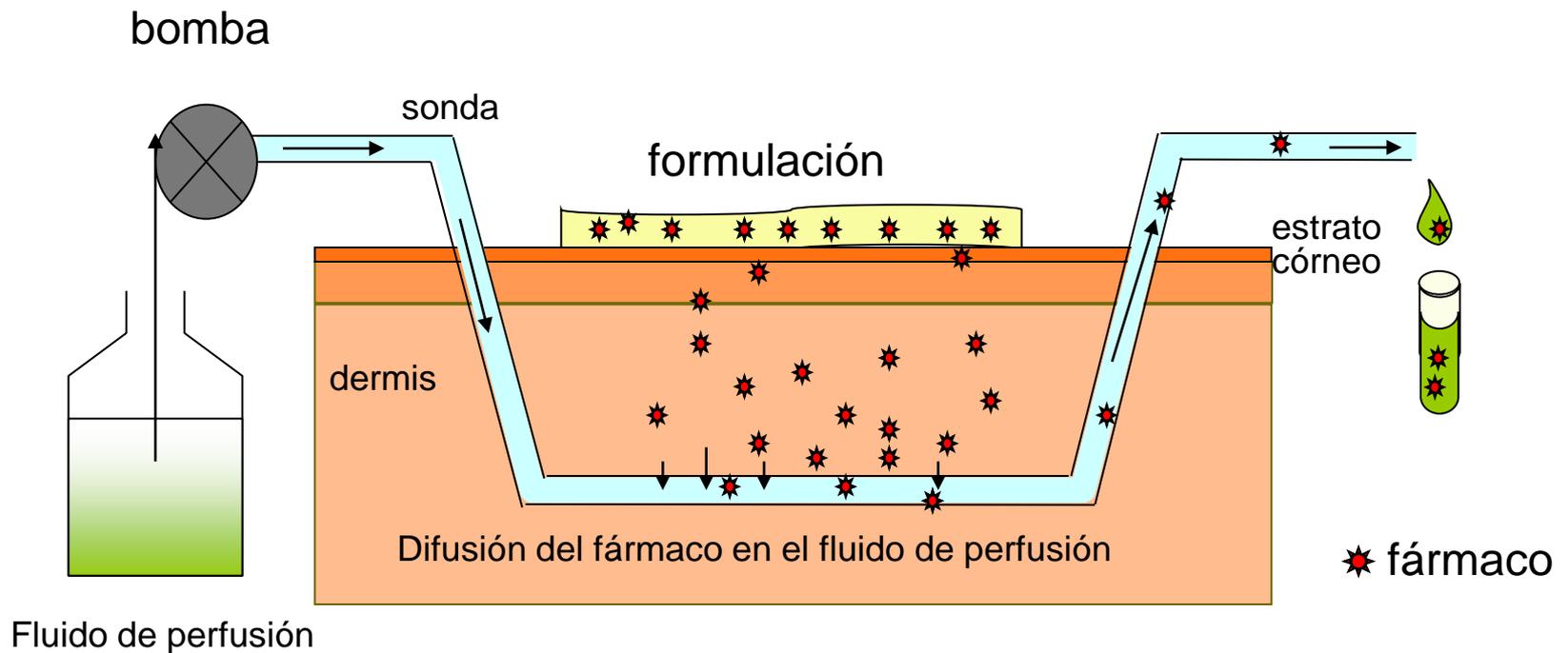
Fig. 1. Method of tape stripping (a) application of the formulation on a marked skin area; (b) homogeneous distribution; (c) the adhesive tape is pressed with a roller on the skin, an empty sheet of paper avoids the transfer of the formulation onto the back side of the tape; (d) removal of the tape.

*Lademann J, Jacobi U, Surber C, Weigmann HJ, Fluhr JW.
Eur J Pharm Biopharm 2009;72:317-323*

Evaluación de productos tópicos: dermatofarmacocinética



Evaluación de productos tópicos: microdiálisis



Evaluación de productos tópicos: microdiálisis

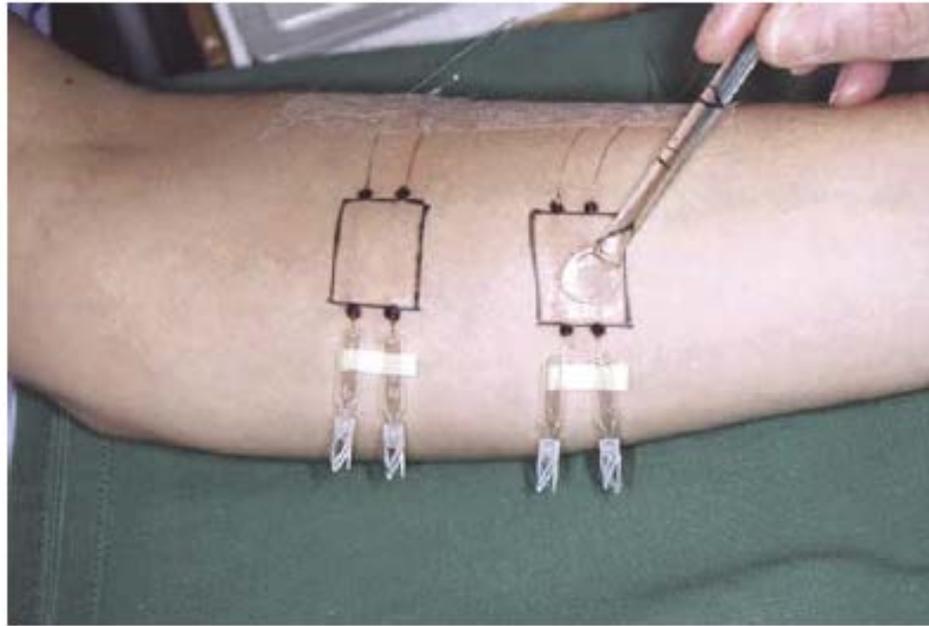
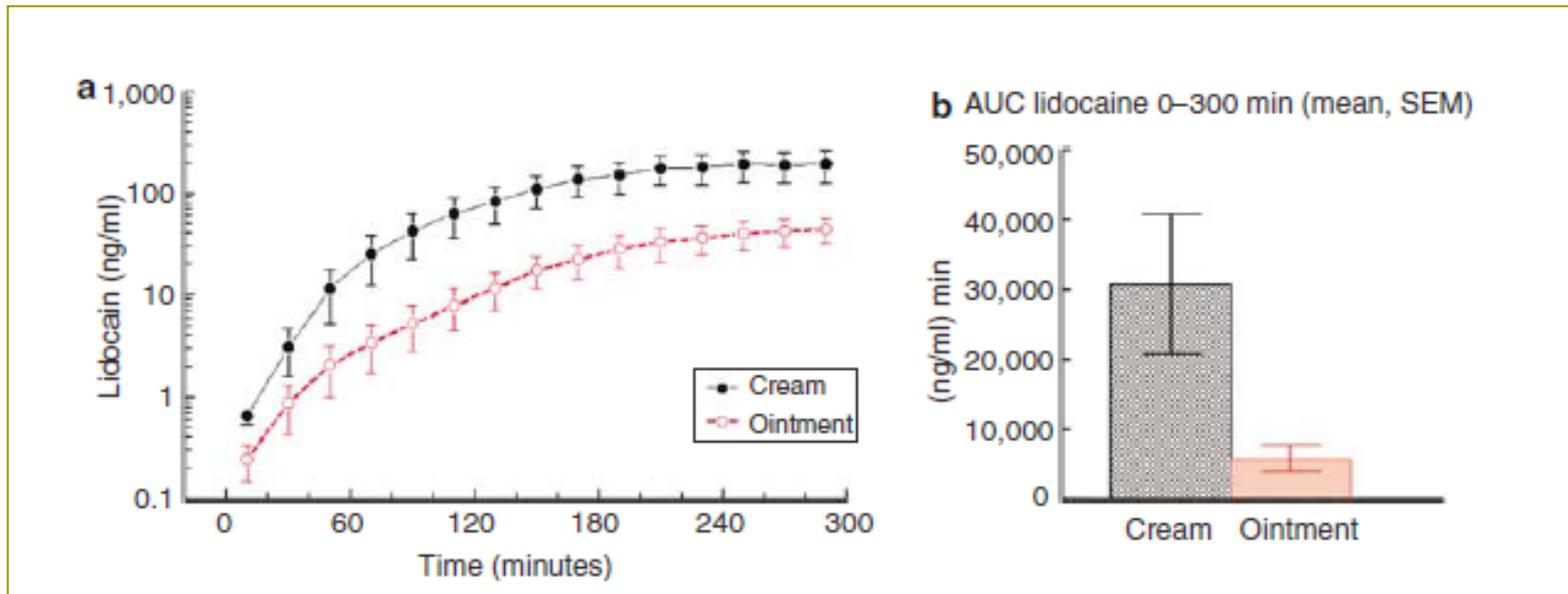


Figure 1. Linear microdialysis probes *in situ* in the dermis. The length accessible to microdialysis sampling is 3 cm. A microdialysis pump provides the perfusate flow of $1.25 \mu\text{l}/\text{minute}$. Samples of $25 \mu\text{l}$ are collected every 20 minutes for 5 hours. At $t=0$, the topical formulation is applied in a dose of $4 \text{ mg}/\text{cm}^2$ and left throughout the experiment. Markings for insertion of the guide cannula are circles in order to avoid the introduction of a tattoo.

Benelfdt E, Hansen SH, Volund A, Menné T, Shah VP. J Invest Dermatol 2007;127:170-178

Evaluación de productos tópicos: microdiálisis



Penetración de lidocaína a partir de dos formulaciones diferentes (pomada y crema), medida mediante microdiálisis

Benelfdt E, Hansen SH, Volund A, Menné T, Shah VP. J Invest Dermatol 2007;127:170-178

Evaluación de productos tópicos: Ensayos clínicos (eficacia)

- Antiacné: 275-500 pacientes
- Antifúngicos: 275-300

Promotores de la absorción

CARACTERÍSTICAS IDEALES

1. Farmacológicamente inertes
2. No tóxicos, no irritantes, no alergénicos
3. Compatible con el fármaco y con el resto de excipientes
4. Inicio rápido, acción duradera, reproducible y adecuada
5. La piel debe recuperar las características iniciales
6. Fáciles de formular
7. Cosméticamente aceptables: Sin olor, sin sabor, incoloro
8. Baratos

Promotores de la absorción

- ❑ Ácidos grasos y n-alcanoles (ac. laúrico)
- ❑ N-alquilazacicloheptanonas (Azona[®])
- ❑ N-alquilpirrolidonas (N-metilpirrolidona)
- ❑ Tensioactivos (laurilsulfato sódico)
- ❑ Otros derivados alquílicos (oleato de glicerilo, laurato de glicerilo)
- ❑ Terpenos (d-limoneno, mentol)
- ❑ Alcoholes hidrófilos. Etanol y polioles
- ❑ Sulfóxidos (DMSO)

Promotores de la absorción

Efecto de terpenos sobre la permeación de ofloxacino y lidocaína formulados en un gel

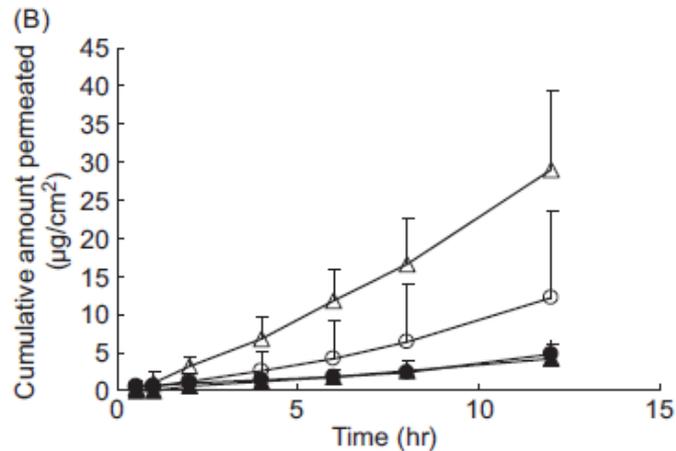
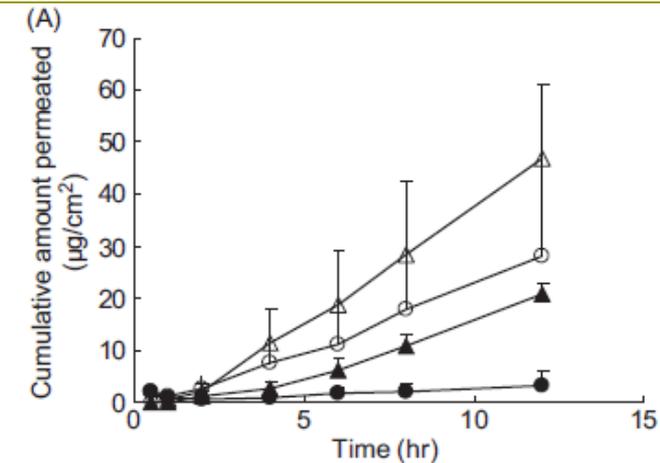


Figure 2. Effect of terpenes on the permeation of ofloxacin from mono-hydrogels (A) and mono-patches (B) through excised hairless mouse skin. ●: None, ○: cineole, ▲: *l*-menthol, △: *d*-limonene. Data were expressed as the mean \pm SD ($n = 3$).

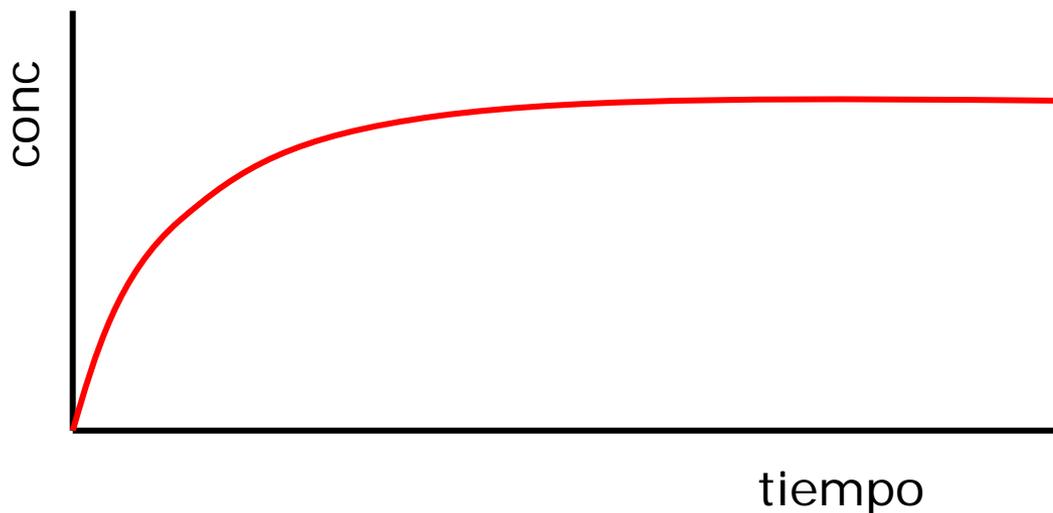
Formas farmacéuticas de aplicación cutánea

- Parches transdérmicos (efecto sistémico)
- Polvos para aplicación cutánea
- Preparaciones líquidas:
 - Soluciones
 - Emulsiones
 - Suspensiones
 - Ejemplos: Champús (pueden ser también preparaciones semisólidas) y espumas cutáneas
- Preparaciones semisólidas:
 - Pomadas
 - Cremas
 - Geles
 - Pastas
 - Cataplasmas
 - Apósitos adhesivos medicamentosos
 - Parches cutáneos (efecto local)

Sistemas de liberación transdérmicos

Ventajas

1. Niveles plasmáticos constantes (eficacia y seguridad)
2. Se evita el efecto de primer paso hepático
3. Reducción de la dosis total y de la frecuencia de administración
4. Cumplimiento de la posología



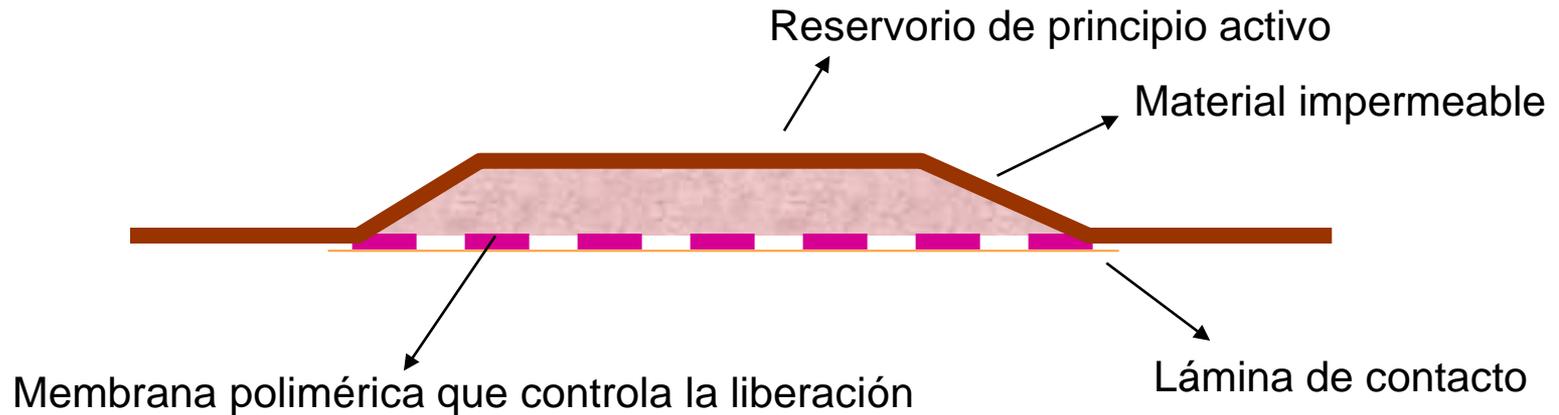
Sistemas de liberación transdérmicos

Inconvenientes

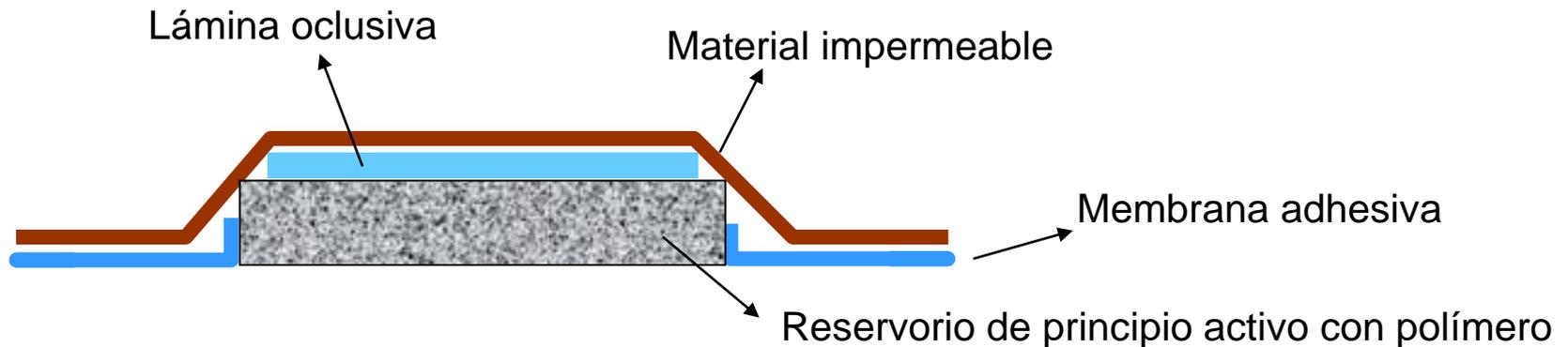
- ❑ Tolerancia
- ❑ Irritación de la piel
- ❑ No aplicable a fármacos poco potentes (limitación de dosis)
- ❑ Coste

Sistemas de liberación transdérmicos

Sistema reservorio (membrana que controla la liberación)



Sistema matricial (la matriz polimérica controla la liberación)



Sistemas de liberación transdérmicos

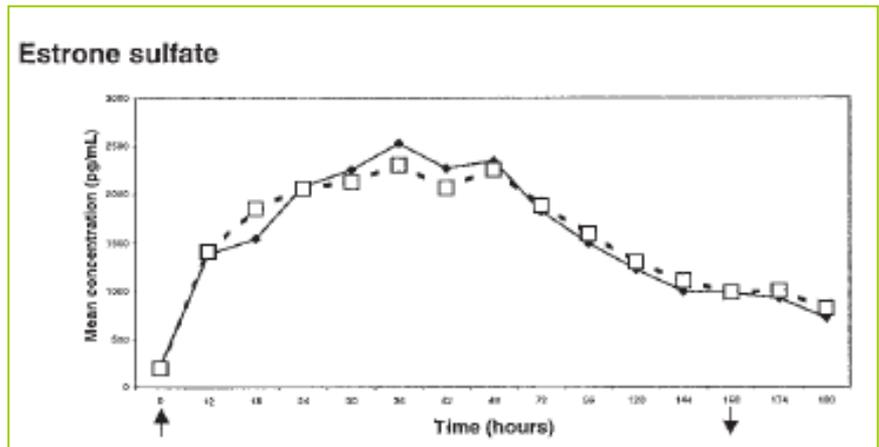
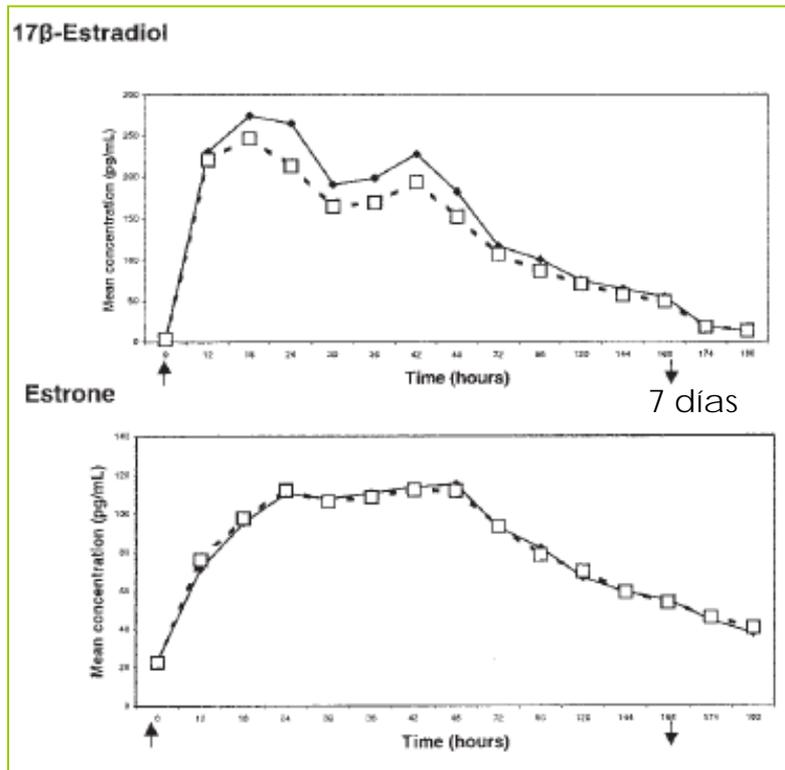


Figure 1. Mean serum concentrations of 17 β -estradiol, estrone, and estrone sulfate uncorrected for baseline after application of the Estradiol Transdermal System (\blacklozenge) or Climara (\square) to the buttock of postmenopausal women for 7 days. Arrows indicate application and removal of the patches.

IONTOFORESIS

Iontoforesis

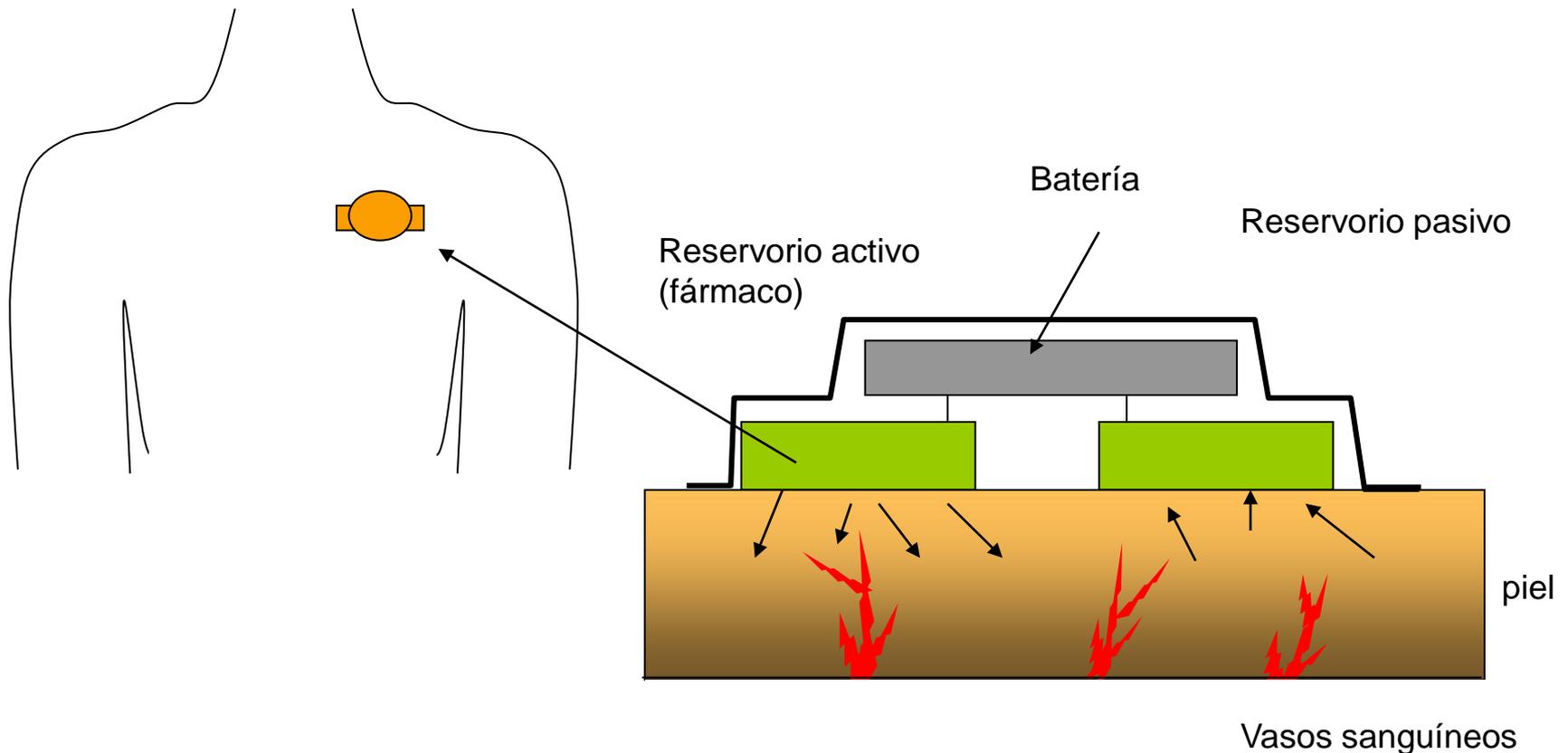
1. Concepto
2. Mecanismo de acción
3. Ventajas
4. Inconvenientes

Iontoforesis: Concepto

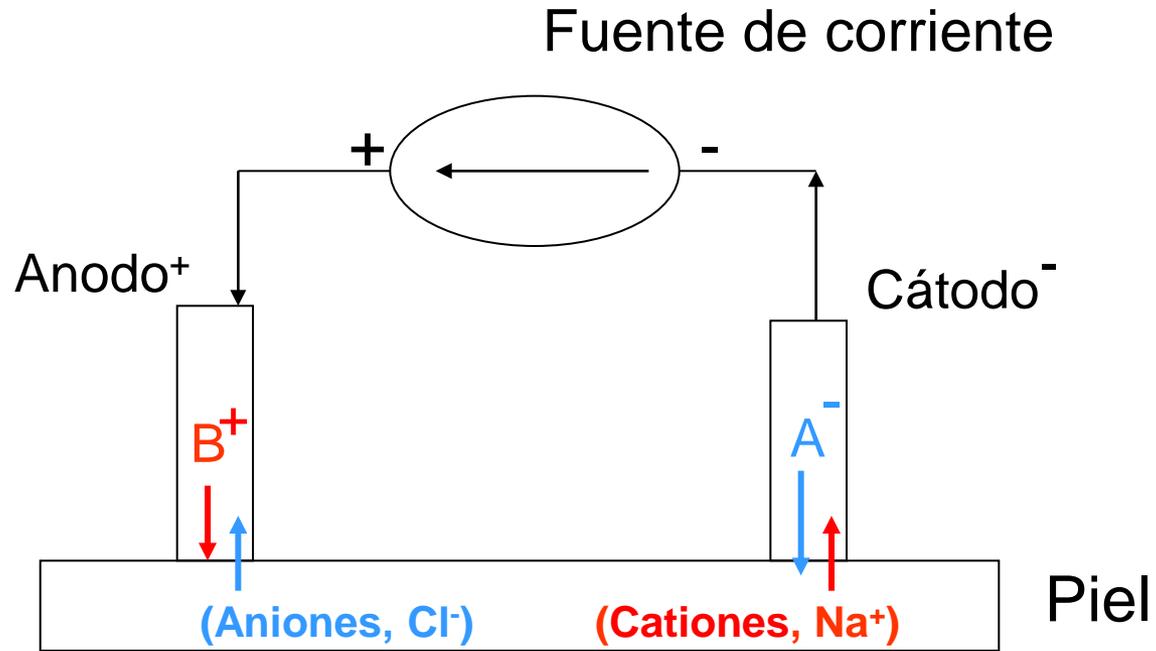
Administración de agentes terapéuticos de carácter iónico a través de la piel por aplicación de una corriente eléctrica

Iontoforesis: Concepto

Administración de agentes terapéuticos de carácter iónico a través de la piel por aplicación de una corriente eléctrica



Iontoforesis: Concepto



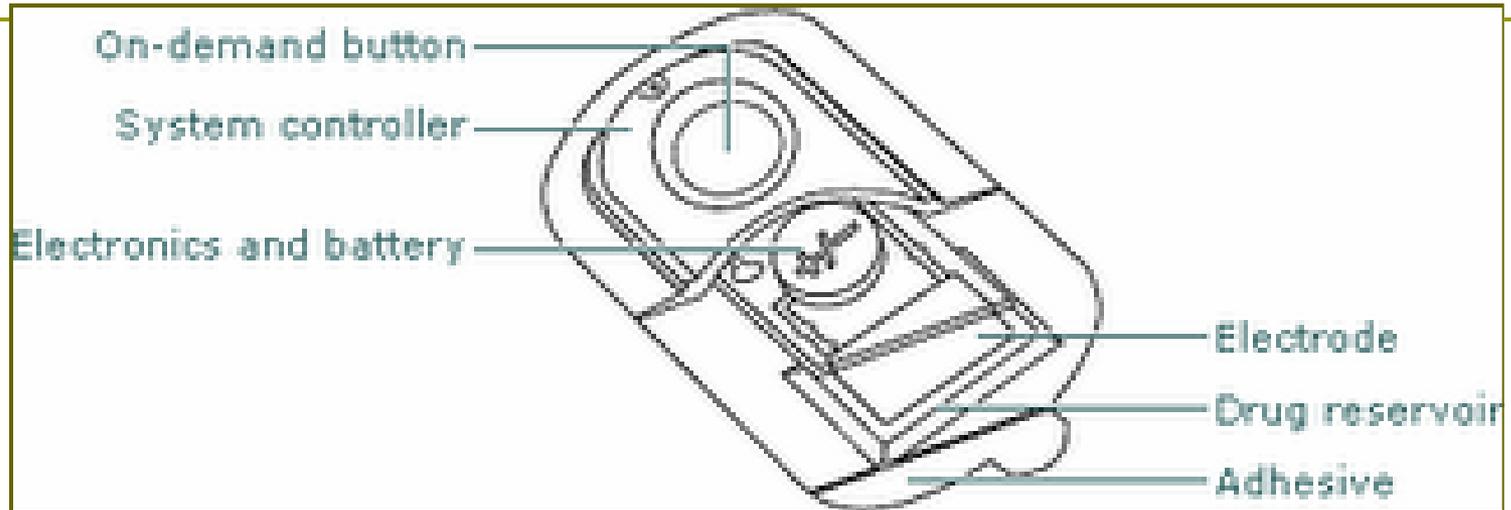
Esquema del sistema de iontoforesis

Iontoforesis: equipo



*Publicada en Morphopedics con licencia Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0
License <http://morphopedics.wikidot.com/physical-therapy-management-of-lateral-epicondylitis>*

Iontoforesis: equipo



Ionsys: Sistema de iontoforesis para la administración de fentanilo

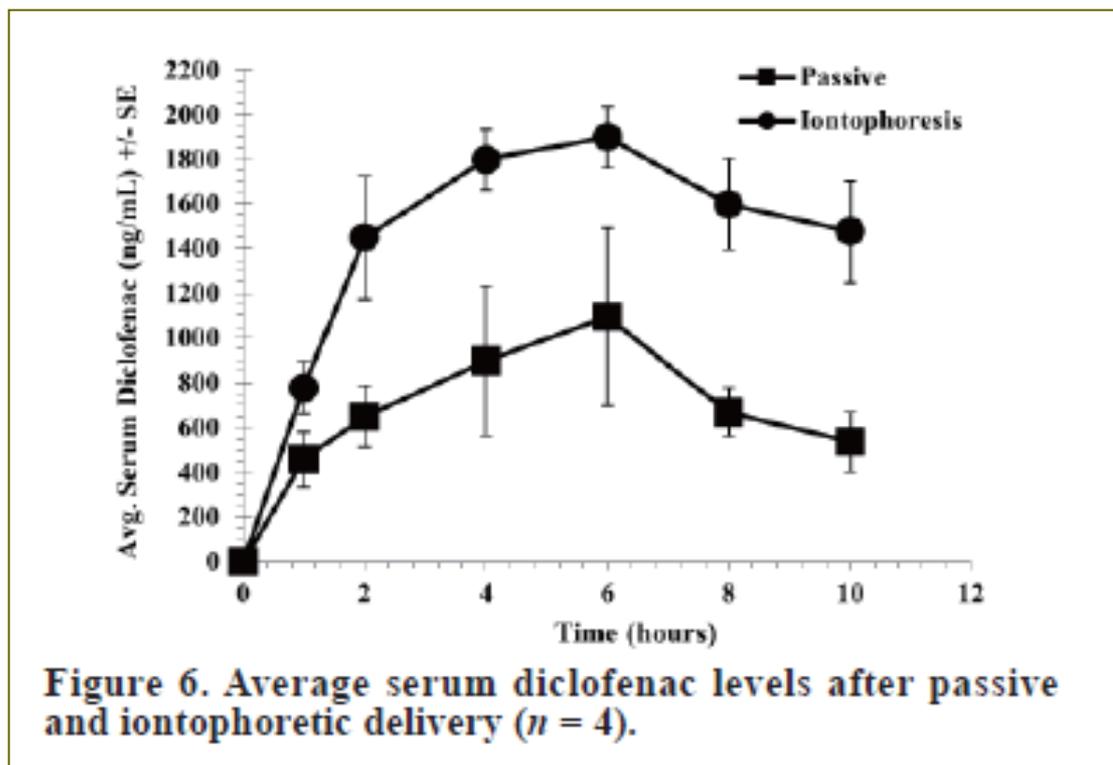
*Publicada con licencia Creative Commons Attribution 2.5 License.
<http://docsurg.blogspot.com.es/2006/08/pain-relief-iontophoresis.html>*

Iontoforesis: equipo

Algunos sistemas de iontoforesis comercializados

Sistema	Compañía	Aplicación
GlucoWatch® Biographer	Cygnus, Inc	Monitorización de glucosa
Phoresor®	Iomed Inc.	Administración de fármacos poco solubles ionizados (lidocaína, adrenalina)
Iontophor® Microphor®	Life-Tech, Inc.	Fármacos de naturaleza iónica. Puede aplicarse al tratamiento del dolor
Macroduct®	Wescor, Inc	Obtención de sudor para el diagnóstico de fibrosis quística
Nanoduct®	Wescor, Inc	Obtención de sudor para el diagnóstico de fibrosis quística en neonatos
Dupel®	Empi, Inc.	Administración de fármacos poco solubles ionizados
Drionic®	General Medical Co.	Tratamiento de la hiperhidrosis

Iontophoresis



Kasha PC, Anderson CR, Morris RL, Sembrowich WL, Chaturvedula A, Banga AK.
Drug Discov Ther 2012; 6:256-262

Mecanismo de acción

$$M_j = f \left(t \frac{i_j}{z_j} F \right)$$

Ley de Faraday

M_j : moles de ión

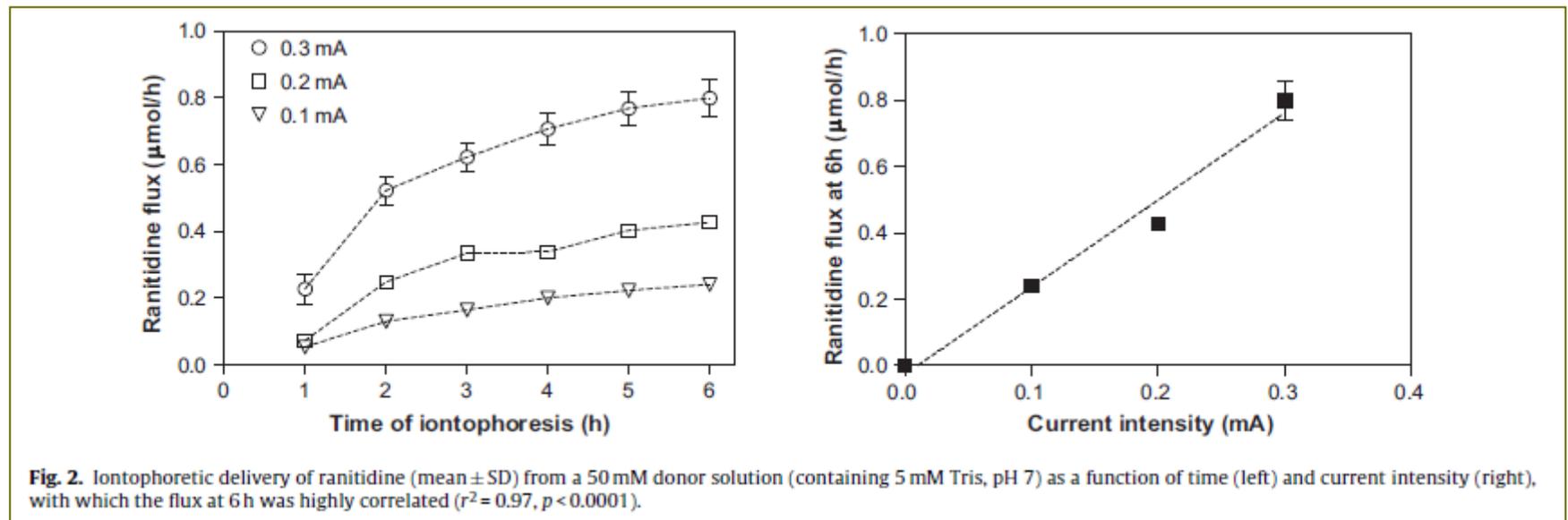
t : tiempo

i_j : intensidad de la corriente

z_j : carga del ión

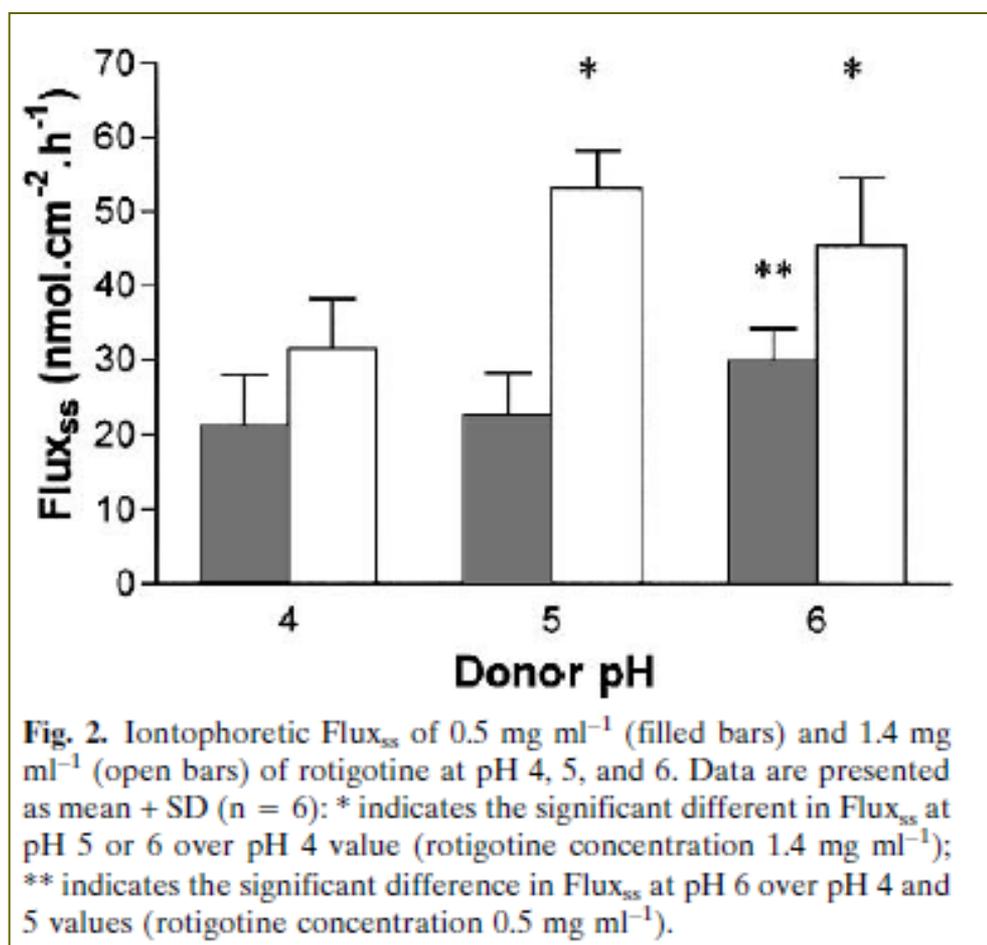
F : constante de Faraday

Iontoforesis: efecto de la intensidad de la corriente



Djabri A, Guy RH, Delgado-Charro MB. *Int J Pharmaceut* 2012; 435:27-32

Iontoforesis: efecto del pH



Nugroho AK, Li GL, Danhot M, Bouwstra JA. *Pharm Res* 2004 21:844-850

Ventajas

1. Liberación programada:
 1. Liberación constante
 2. Individualización del régimen de dosificación
2. Aumento del cumplimiento
3. Seguridad

Inconvenientes

1. Los fármacos deben ser especies cargadas
2. La dosificación, en principio, es desconocida
3. Eficacia de la corriente
4. Costoso

SONOFORESIS

Sonoforesis

1. Concepto
2. Selección de parámetros
3. Mecanismo de acción
4. Seguridad

Sonoforesis: concepto

Administración de fármacos en la piel aplicando ultrasonidos

Modalidades:

1. Simultanea
2. Pretratamiento



Sonoforesis: concepto



Figure 4. Low-frequency ultrasound treatment in a clinical setting with the SonoPrep[®] device (Echo Therapeutics, Franklin, MA, USA). The patient holds a conductive polymer hand-piece and the device automatically stops when the skin impedance is decreased to the desired treatment level. Usual treatment times are on the order of 10 s (reprinted with permission from [92]).

Sonoforesis: selección de parámetros

Frecuencia de ultrasonidos: 20 KHz a 16 MHz

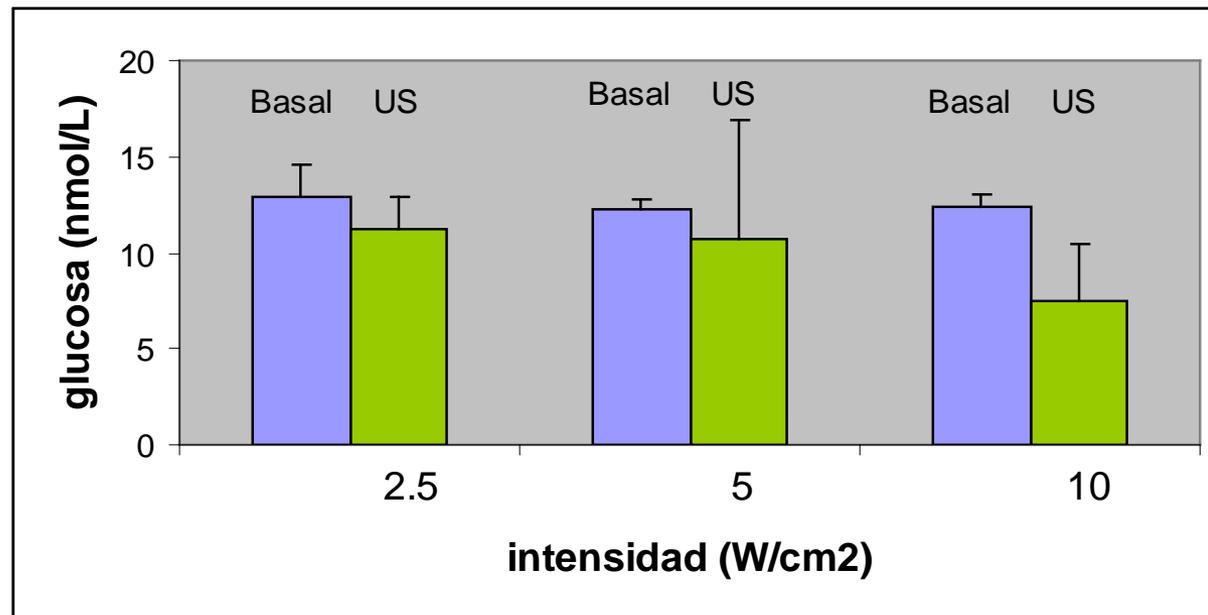
1. Frecuencia terapéutica (1-3 MHz):
al \uparrow frecuencia \downarrow eficacia
2. Alta frecuencia (>3 MHz):
Ac. Salicílico: 10 MHz > 16 MHz > 2 MHz
3. Baja frecuencia (< 1 MHz): insulina, interferón γ , eritropoyetina

Intensidad de ultrasonidos: 0,1 a 2 W/cm²

Pulsos

Tiempo de aplicación

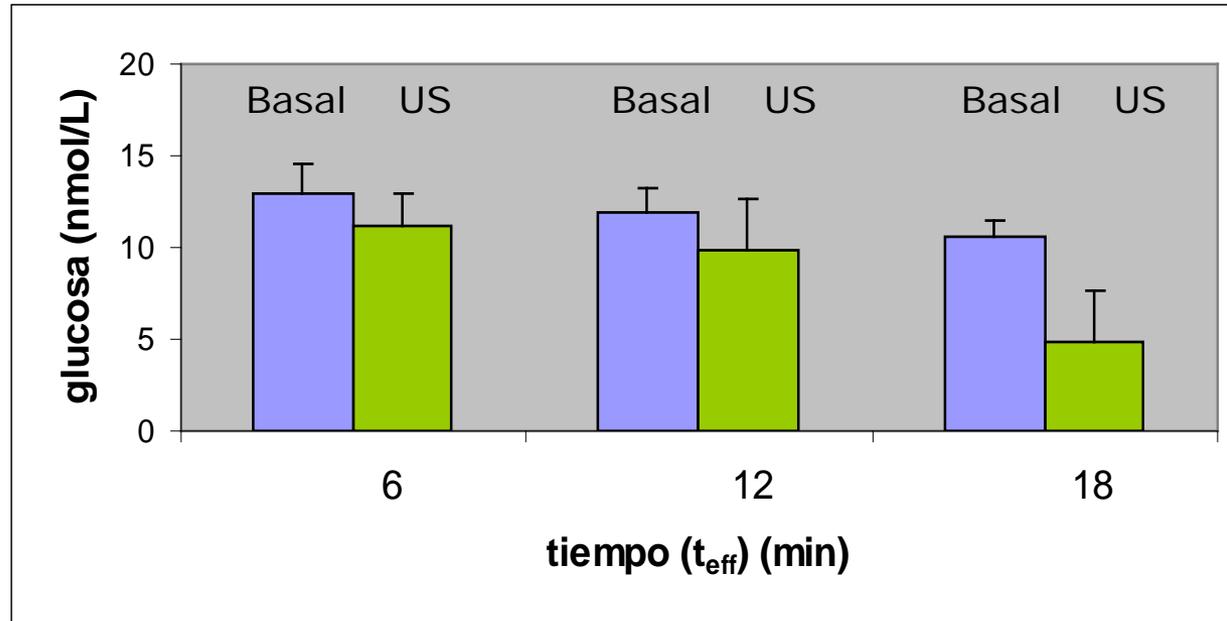
Sonoforesis: efecto de la intensidad



Niveles de glucosa en ratas tratadas con insulina mediante sonoforesis con diferente intensidad (t_{US} 60 min, t_{eff} 6 min, t_{on} 0.1 s)

Adaptado de Boucaud A, Garrigue MA, MACHet L, Vaillant L, Patat F. J Control Release 2001;81:113-119

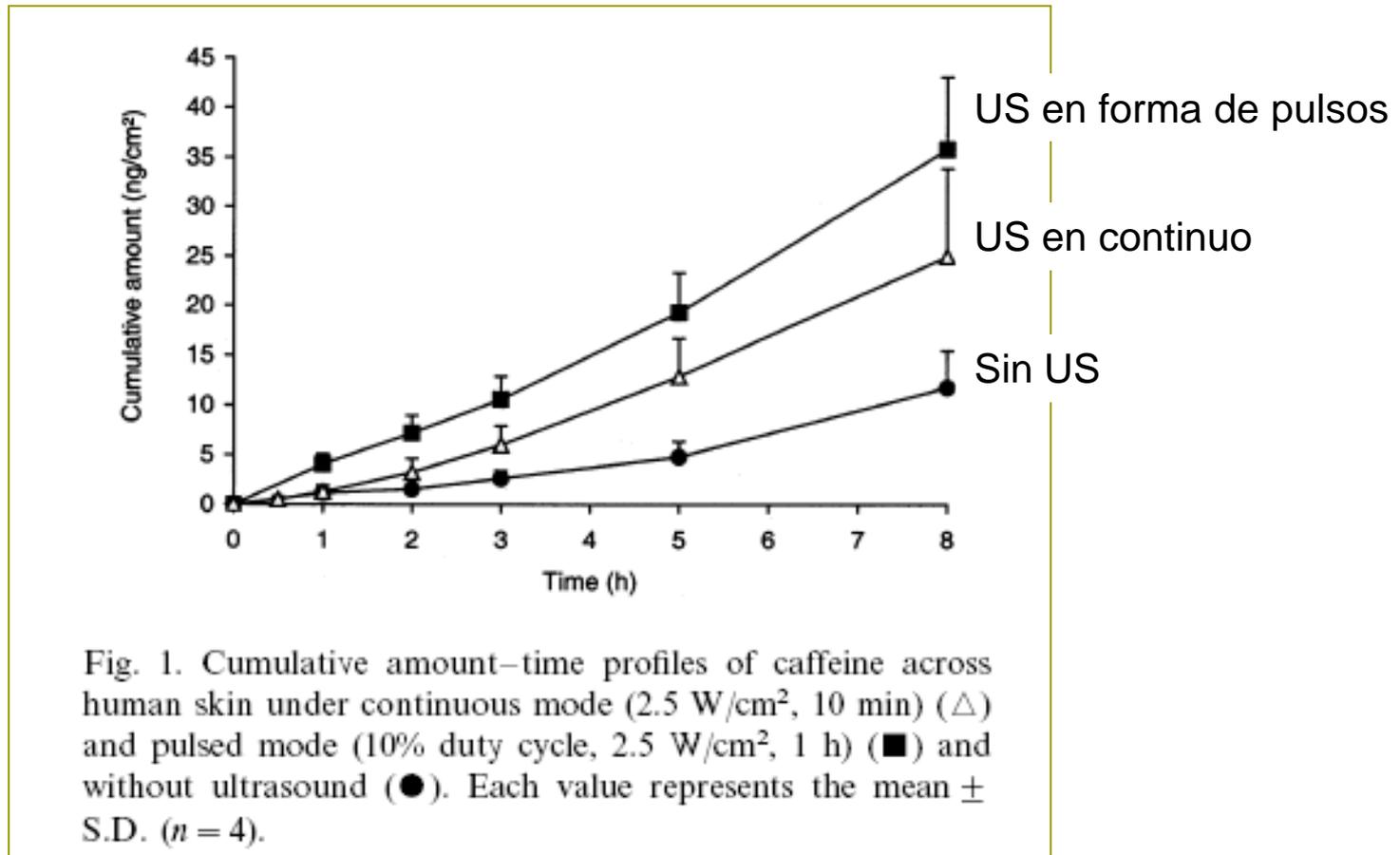
Sonoforesis: efecto del tiempo de exposición



Niveles de glucosa en ratas tratadas con insulina mediante sonoforesis durante diferente tiempo (I: 2.5 W/cm²; t_{US} 60 min, t_{on} 0.1 s)

Adaptado de Boucaud A, Garrigue MA, Mchet L, Vaillant L, Patat F. J Control Release 2002;81:113-119

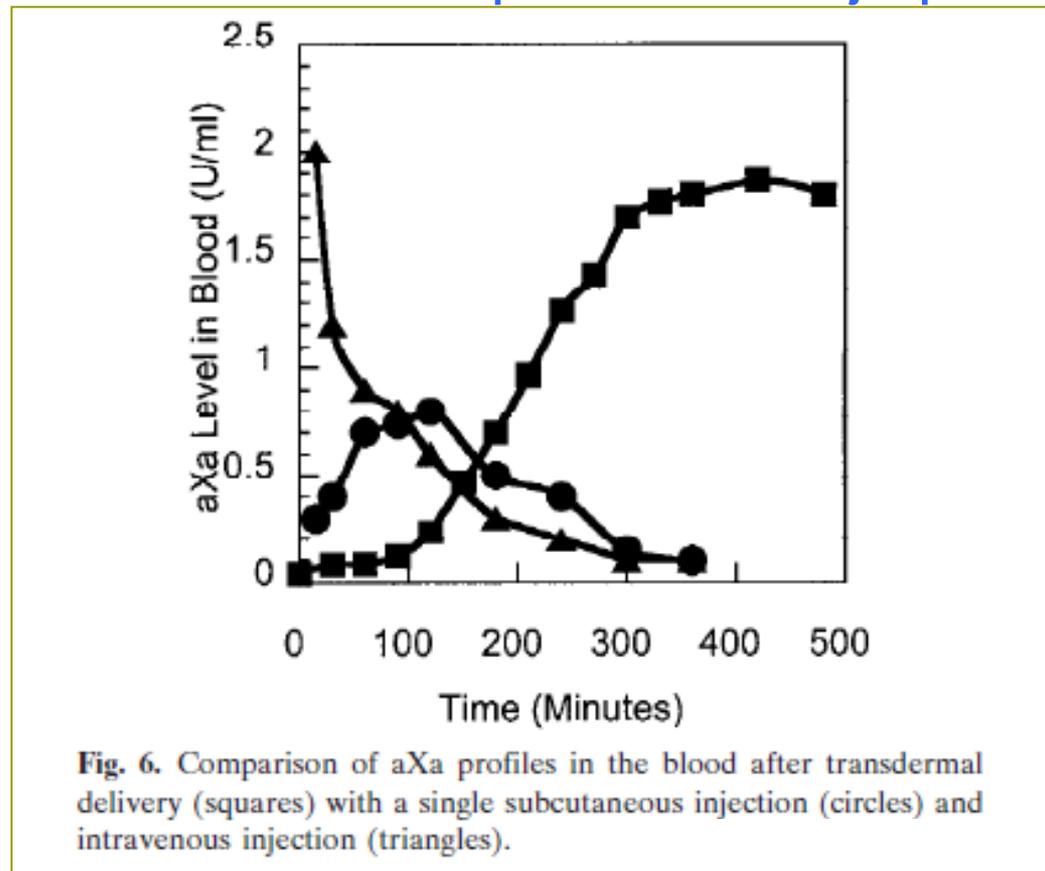
Sonoforesis: forma de administración



Boucaud A, Machet L, Arbeille B, MAchet MC, Sournac M, Mayon A, Patat F, VAillat L. *Int J Pharmaceut* 2001; 228

Sonoforesis: ejemplos

Administración de heparina de bajo peso molecular



Mitragotri S, Kost J. Pharm Res 2001; 18:1151-1156

Sonoforesis: ejemplos

Ensayo clínico en humanos con un anestésico local

- placebo
- parche + US
- ▨ parche sin US

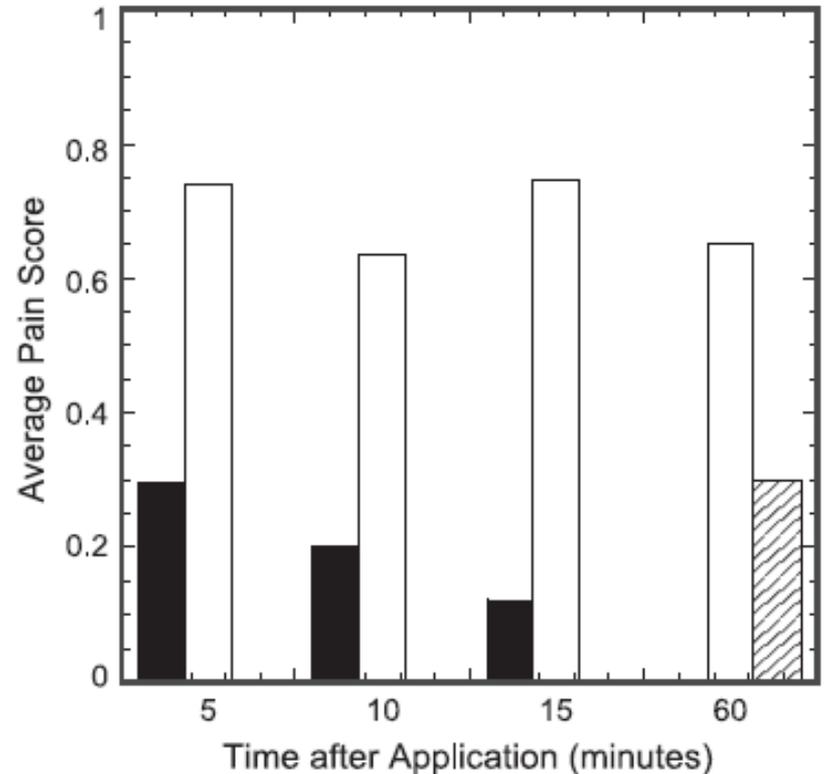


Fig. 3. Topical delivery of local anesthetic (EMLA) using low-frequency sonophoresis. White bars indicate pain score after placement of a placebo cream. Black bars indicate pain score after placement of EMLA on ultrasonically-treated skin. Hatched bar indicates pain score of EMLA on non-sonicated skin. Pain score after 5 min of EMLA + ultrasound is comparable to that of 60 min of EMLA alone.

Sonoforesis: ejemplos

Histamina

- Frecuencia: 36 KHz
- US1:
 - 2 s on/5 s off
 - intensidad I1 = 2.72 W/cm²
- US2:
 - 3 s on/5 s off
 - I2 = 3.50 W/cm²

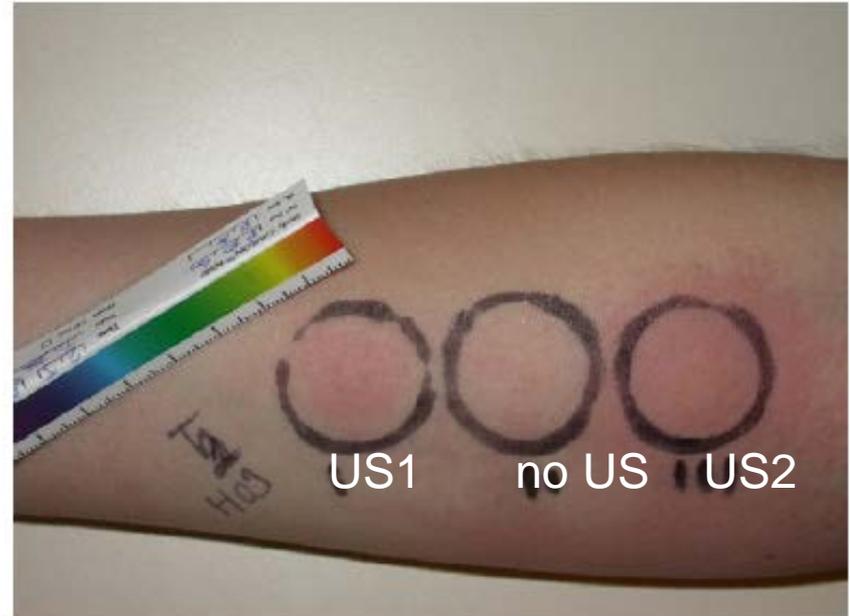


Fig. 3. Papules observed 30 min after the deposition of histamine on skin: one zone showed a large papule (zone III, after US₂), one a moderate papule (zone I, after US₁) and one no papule (zone II, no US previously applied).

Table 1

Area of papule induced by the deposition of histamine: measurements obtained 30 min after the application or not ultrasound in 10 patients.

	Number of subjects showing a papule	Area of the papule (mm ²), median [interquartile range]
No US	0	–
US ₁	9	39.3 [12.6–121.0]
US ₂	9	62.8 [16.5–141.4]

US: ultrasound; US₁: ultrasound with intensity = 2.72 W/cm²; US₂: ultrasound with intensity = 3.50 W/cm².

Sonoforesis: aplicación en el tratamiento del cáncer

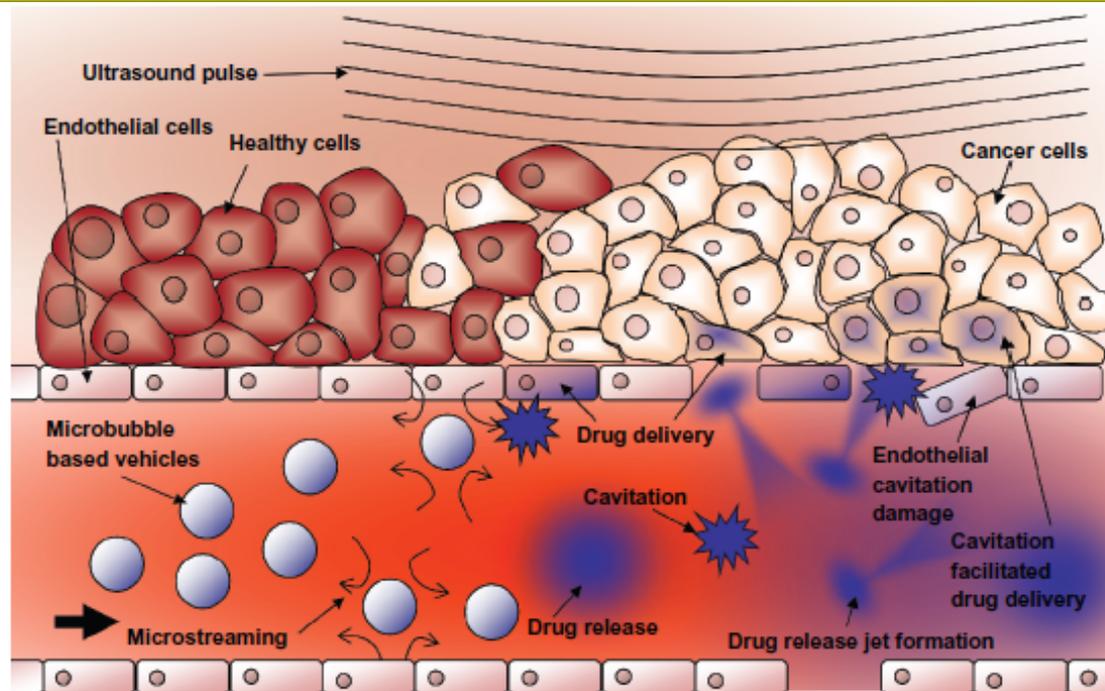


Figure 8 Schematic representation of ultrasound-triggered drug delivery on the cellular level.

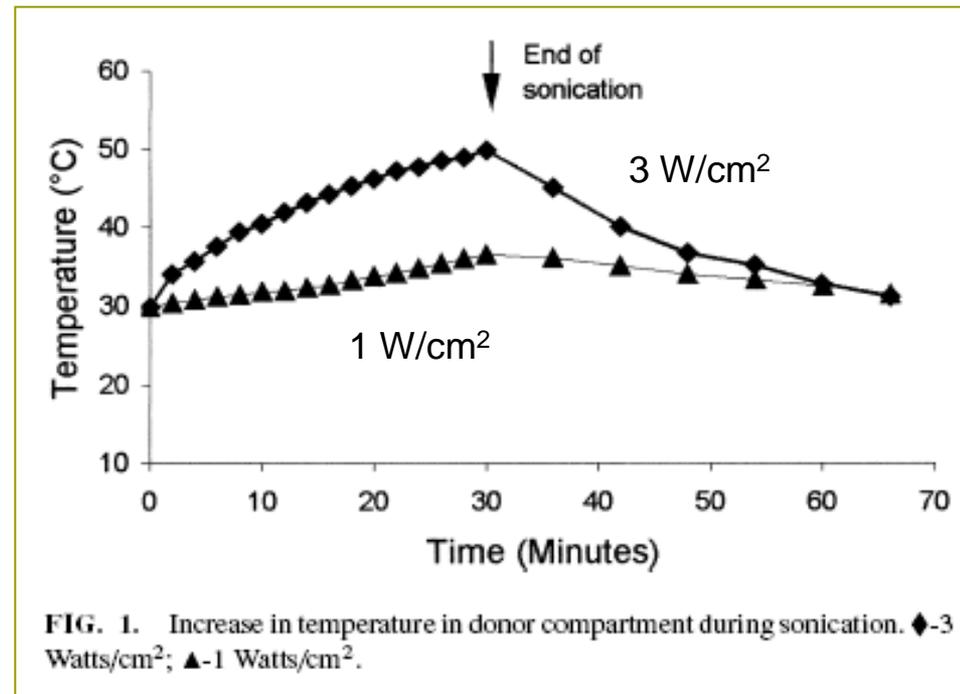
Notes: Microbubble-based drug-delivery vehicles flow through the vasculature into the ultrasound focal zone within the tumor region where they undergo cavitation. Microbubbles on the edge of the focal zone undergo some vibration, resulting in microstreaming. These two mechanisms help to increase the permeability of the cell membranes of the nearby endothelial cells, facilitating drug delivery to the tumor neovasculature. The inherent leakiness of the tumor vasculature allows some of the released drug to gain access to the tumor cells, which can be enhanced through damage done to the vasculature by the inertial cavitation shockwave. The concentration of the drug in the tumor circulation increases with further ultrasound pulses that allow fresh vehicles to enter the tumor. Over time, the drug has a chance to spread further into the tumor tissue. Drug that is not taken up by the tumor is swept downstream where it is diluted into systemic circulation, creating a dramatically smaller systemic dose than would be encountered by simply injecting the free drug into circulation.

Efectos biológicos

1. Efectos térmicos
2. Corriente acústica
3. Efecto cavitacional

Sonoforesis: efecto térmico

1. Alto contenido en proteínas del tejido
2. Pobre vascularización
3. Huesos
4. Aumenta con:
 - a. Intensidad
 - b. Frecuencia
 - c. Tiempo de aplicación
 - d. Aplicación de forma continua



Corriente acústica

1. Movimiento de fluidos biológicos
2. Aplicación de ultrasonidos de forma continua

Sonoforesis: efecto cavitacional

1. Ultrasonidos de baja frecuencia y alta intensidad
2. Temperatura del tejido más alta de lo normal

Sonoforesis: efecto cavitacional

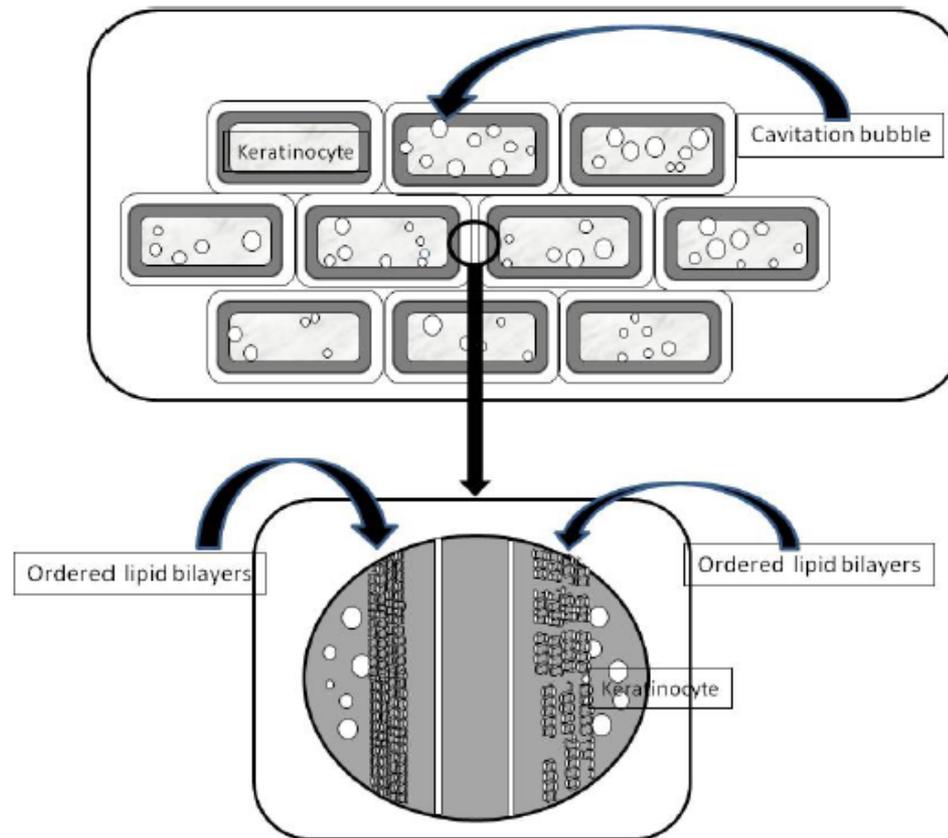


Figure 4. Schematic sketch of cavitation occurring in the keratinocytes. Cavitation occurs preferentially at the interface between the keratinocytes and the lipid bilayers

Sonoforesis: efecto cavitacional

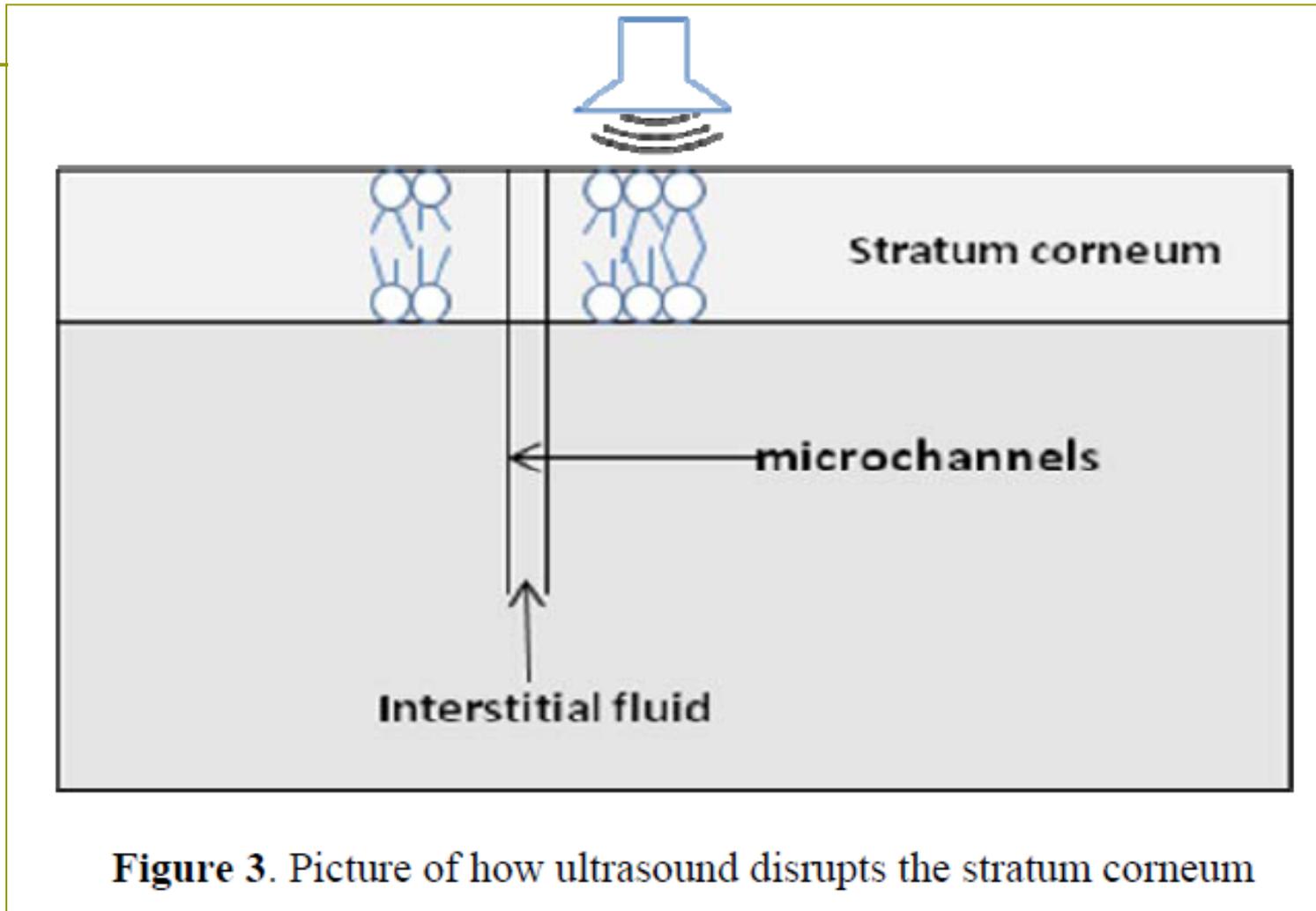


Figure 3. Picture of how ultrasound disrupts the stratum corneum

Escobar-Chávez JJ, Bonilla-Martínez D, Villegas-González A, Rodríguez-Cruz IM, Domínguez-Delgado CL. *J Pharm Pharm Sci* (www.cspsCanada.org) 2009;12:88-115;