

## Sistemas Terapéuticos Transdérmicos. II. El Rol de la Piel en la Absorción de Drogas

V. TARIZZO, E. GRUÑEIRO y S.M. ALBONICO

*Instituto Nacional de Farmacología y Bromatología,  
Caseros 2161, Buenos Aires 1264, Argentina*

**RESUMEN.** En este trabajo se analizan las distintas barreras difusionales que deben atravesar las moléculas de una droga cuando son absorbidas a través de la piel hasta llegar a la circulación sanguínea. La principal barrera de penetración reside en el *stratum corneum*. Cuando una droga es liberada hacia la piel por un sistema terapéutico transdérmico (S.T.T.) a una velocidad menor que la velocidad de penetración, el sistema juega el rol controlante en la concentración sanguínea. Se consideran sistemas cuyas cinéticas de liberación son de orden cero, uno y 1/2. Se analizan los factores que afectan la velocidad de penetración de una droga a través de la piel.

**SUMMARY.** "Transdermal therapeutic systems. II. Rol of Skin in Drug Absorption". The diffusional resistances that the drug molecules have to overcome during the course of penetration across the skin tissue and the subsequent uptake by the capillary network for transport to the general circulation are described. The mean diffusional barrier has been found to reside in the *stratum corneum* cell layers. If the drug is delivered to the skin via a transdermal therapeutic system (T.T.S.) at a lower releasing rate than the rate of percutaneous absorption, the process of drug release will play the rate-controlling role to the blood levels of drugs. The zero, first and 1/2 order rate constant of the drug delivery process from a T.T.S. are considered. Also, the factors that affect the rate permeation of drug through the skin are analyzed.

### INTRODUCCION

En los últimos años, el conocimiento de los factores que influyen sobre la permeabilidad de la piel y el avance en la tecnología de los polímeros condujeron al desarrollo de sistemas terapéuticos transdérmicos de liberación controlada de drogas<sup>1</sup>. Estos resultan muy promisorios, ya que evitan ciertos inconvenientes de la administración oral al pasaje por el tracto gastrointestinal.

El diseño de los sistemas terapéu-

ticos requiere como punto de partida el análisis del transporte de drogas a través de la piel.

### MECANISMOS DE PENETRACION

La piel es un órgano formado por tres capas de diferentes tejidos: epidermis, dermis e hipodermis<sup>2</sup>. En la epidermis pueden, a su vez, reconocerse cinco capas, como se aprecia en el siguiente esquema de un corte de piel<sup>3</sup> (Fig. 1).

**PALABRAS CLAVE:** Piel; Sistemas Terapéuticos Transdérmicos; Absorción percutánea.  
**KEY WORDS:** Skin; Transdermal Therapeutic Systems; Percutaneous Absorption.

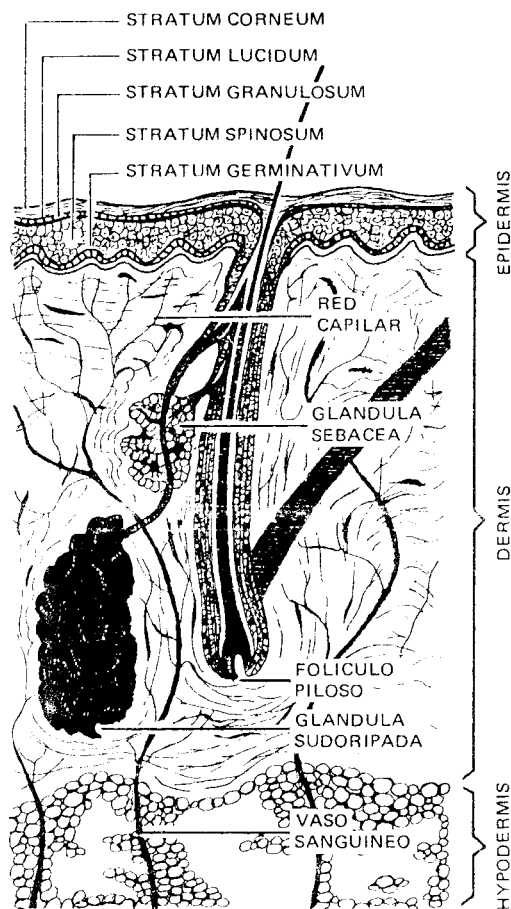


Figura 1. Esquema de un corte de piel.

La penetración de una droga a través de la piel se realiza por un proceso de difusión pasiva a través de sus distintas capas, cada una de las cuales ofrece resistencia al paso de las moléculas de la droga.

La resistencia difusional total ( $R_p$ ) que una molécula de droga debe superar durante el curso de la penetración y la subsiguiente captación por la red capilar para ser transportada por circulación general puede ser descripta matemáticamente<sup>3</sup> por la ecuación (1), donde  $R$ ,  $H$ ,  $D$  y  $k$  representan —respectivamente— la resistencia difusional, el espesor, el coeficiente de difusión y el coeficiente de partición, en tanto que los subíndices  $p$ ,  $sc$ ,

$$R_p = R_{sc} + R_e + R_{cp} + R_c$$

$$= \frac{H_{sc}}{D_{sc}k_{sc}} + \frac{H_e}{D_e k_e} + \frac{H_{cp}}{D_{cp}k_{cp}} + \frac{1}{F_c H_p} \quad (1)$$

$e$  y  $cp$  se refieren a la piel, el *stratum corneum*, la epidermis y la capa papilar en la dermis, respectivamente;  $R_c$  y  $F_c$  representan la resistencia a la penetración de las moléculas en los capilares y el flujo de sangre en los capilares, respectivamente (Fig. 2).

Estudios realizados *in vitro* para un gran número de sustancias, mostraron concluyentemente que la principal barrera de penetración reside en el *stratum corneum* y que la permeabilidad de la piel entera es indistinguible de la piel del *stratum corneum*<sup>4</sup>. Por lo tanto esta capa juega un rol limitante en la velocidad de penetración transdérmica. El coeficiente de penetración transdérmico, que es la recíproca de la resistencia difusional total, puede ser considerado como la recíproca de la resistencia difusional del *stratum corneum*:

$$P_p = P_{sc} = \frac{1}{R_{sc}} \quad (2)$$

donde  $P$  es el coeficiente de penetración.

El *stratum corneum* consiste esencialmente en un ordenamiento paralelo de placas delgadas<sup>4</sup>, las cuales están constituidas principalmente por proteínas y están separadas entre sí por capas delgadas de tejido lipídico intersticial. La fase lipídica intersticial (fase L) es la fase continua de la matriz, mientras que la parte proteica (fase P) es discontinua y consti-

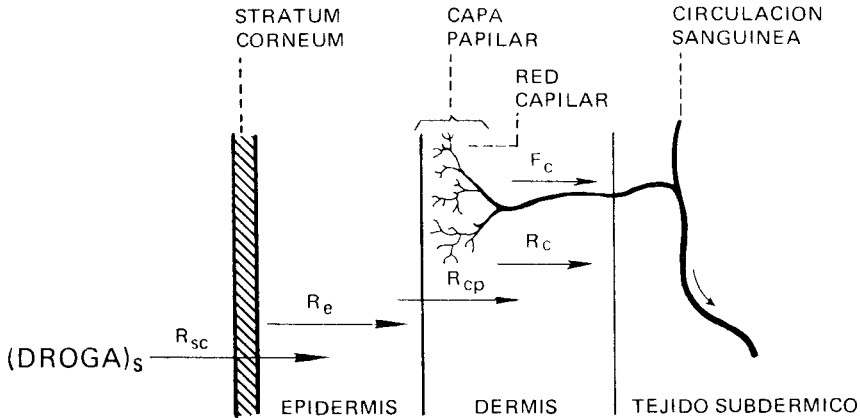


Figura 2. Esquema de las resistencias difusionales que encuentra una droga hasta la incorporación en la circulación sanguínea.

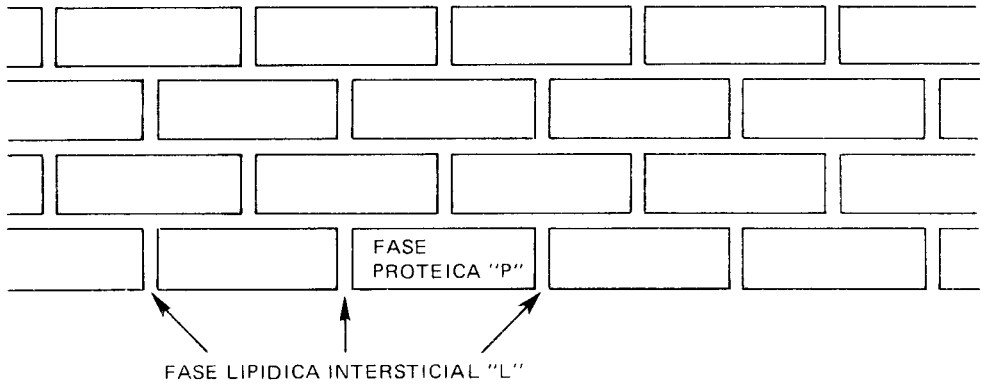


Figura 3. Esquema de la composición de la piel.

tuye la mayor parte del volumen del tejido (Fig. 3).

La permeabilidad de la barrera puede relacionarse cuantitativamente con las

propiedades del transporte específicas de las dos fases y sus configuraciones geométricas<sup>3</sup>:

$$P_{sc} = \frac{1}{R_{sc}} = \frac{k_{pa} D_p}{H_{sc}} \left[ \frac{1,16}{\left( \frac{0,16}{k_{pl}} \cdot \frac{D_p}{D_l} \right) + 1} + 0,0017 k_{pl} \frac{D_l}{D_p} \right] \quad (3)$$

Donde  $K_{pa}$  es el coeficiente de distribución de las moléculas penetrantes entre el gel proteico y la solución penetrante en el equilibrio,  $k_{pl}$  es el coeficiente de distribución de las moléculas penetrantes entre la matriz lipídica y el

gel proteico.  $D_p$  es el coeficiente de difusión de las moléculas penetrantes en el gel proteico,  $D_l$  es el coeficiente de difusión de las moléculas penetrantes en la matriz lipídica.  $H_{sc}$  es el espesor del *stratum corneum*.

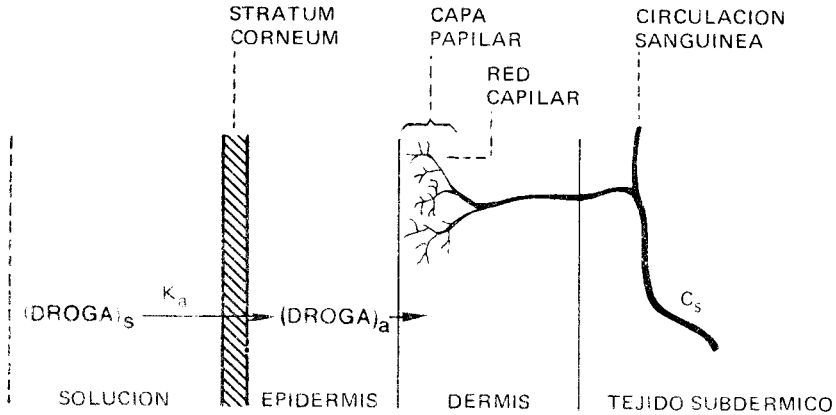


Figura 4. Esquema de la penetración de las moléculas de droga de acuerdo a un modelo farmacocinético de un solo compartimiento abierto.

La ecuación (3) sugiere que el  $P_{sc}$  de una molécula penetrante está determinada por dos parámetros fisicoquímicos:

$$\frac{k_{pa} D_p}{H_{sc}} \text{ y } \frac{k_{pl} D_l}{D_p}$$

Si la droga aplicada a la superficie de

la piel es una solución simple (no existen interacciones fisicoquímicas entre las moléculas de droga y la composición de la formulación) la concentración de droga ( $C_s$ ) en la circulación sanguínea puede ser descrita matemáticamente por la ecuación (4):

$$C_s = \frac{Droga_a}{V_d} \frac{K_a}{K_a - K_e} (EXP^{-K_e t} - EXP^{-K_a t}) \quad (4)$$

Esto se cumple si el patrón farmacocinético de la droga sigue el modelo de un comportamiento abierto (Fig. 4).

La ecuación (4) indica que  $C_s$  es función de la cantidad de droga absorbida en los tejidos de la piel ( $droga_a$ ), del volumen de distribución de la droga ( $V_d$ ), de la constante de velocidad de absorción de la piel ( $K_a$ ), de la constante de velocidad de eliminación de la droga ( $K_e$ ) y del tiempo de administración de la droga ( $t$ ). Si el patrón farmacocinético de la droga está mejor descrito por un modelo de compartimientos múltiples abiertos,  $K_e$  es reemplazado por una constante compleja de velocidad de eliminación de la droga total ( $\beta$ ), que es función además de  $K_e$ , de otras cons-

tantes farmacocinéticas.

Si la droga es administrada tópicamente por un sistema de liberación controlada, en el caso de que la velocidad de liberación de la droga desde el sistema terapéutico transdérmico sea significativamente más lenta que la velocidad de absorción percutánea, el proceso de liberación de la droga juega un rol controlante en la concentración de la droga en sangre. Por ejemplo, suponiendo que la droga liberada hacia la piel a través de un sistema de liberación de orden cero (Fig. 5), en el estado estacionario se alcanzará una concentración constante de la droga y será simplemente una función lineal de la velocidad de liberación de la droga ( $K_0$ ) e inversamente proporcional a la

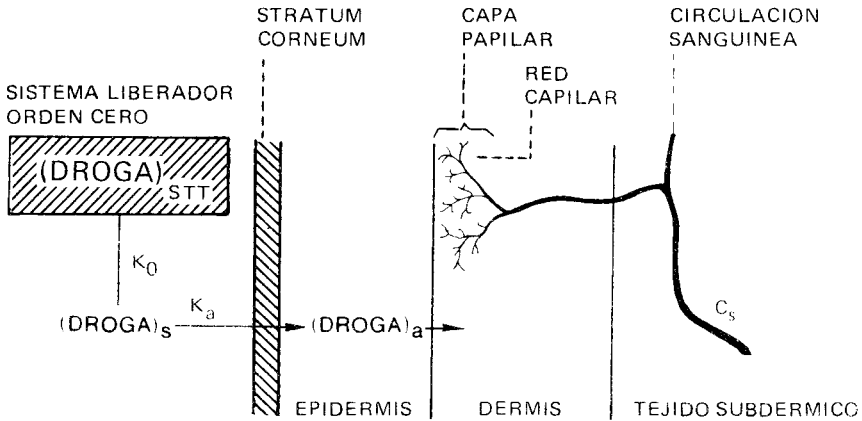


Figura 5. Esquema de la penetración de las moléculas de droga desde un sistema liberador de orden 0

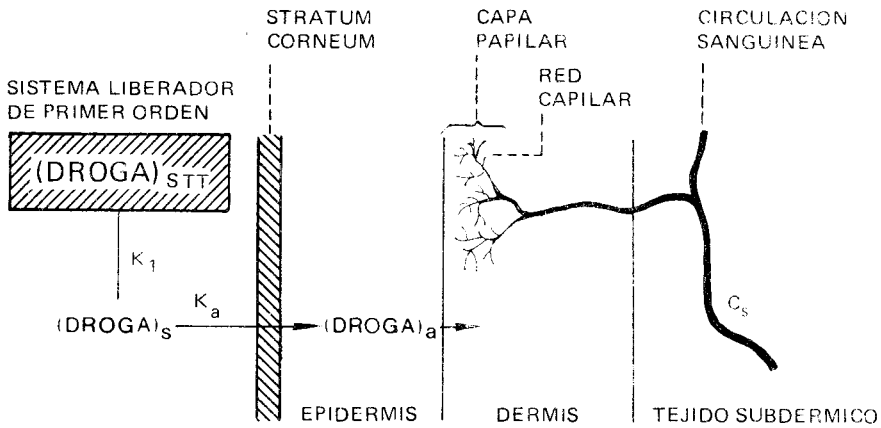


Figura 6. Esquema de la penetración de las moléculas de droga desde un sistema liberador de orden 1

constante de velocidad de eliminación ( $K_e$ ) y al volumen de distribución ( $V_d$ ).

*Fase inicial*

$$C_s = \frac{K_0}{K_e V_d} (1 - \text{EXP}^{-K_e t}) \quad (5)$$

*Estado estacionario:*

$$C_s = \frac{K_0}{K_e V_d} \quad (6)$$

La ecuación (6) indica que los niveles en sangre de la droga pueden ser contro-

lados en el rango terapéutico deseado programando la magnitud de  $K_0$  del sistema liberador, dado que  $K_e$  y  $V_d$  son propiedades farmacocinéticas intrínsecas de la molécula de la droga.

Por otro lado, si la droga es administrada con un sistema liberador transdérmico el cual libera las moléculas de la droga con una constante de velocidad de primer orden ( $K_1$ ), el nivel de la droga en sangre (Fig. 6) puede ser descripto por la ecuación (7).

$$C_s = \frac{K_1 (\text{droga})_{STT}}{(K_1 - K_e) V_d} (\text{EXP}^{-K_e t} - \text{EXP}^{-K_1 t}) \quad (7)$$

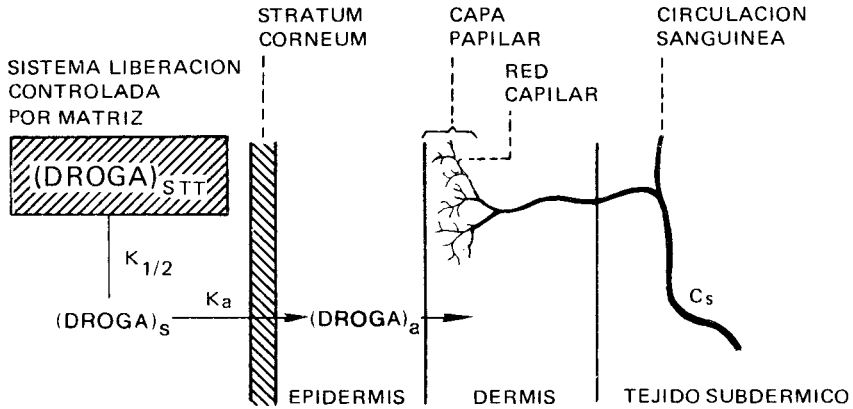


Figura 7. Esquema de la penetración de las moléculas de droga desde un sistema liberador de orden  $1/2$

En este caso la concentración de la droga en sangre ( $C_s$ ), será dependiente del nivel de la droga en el sistema liberador ( $droga$ )<sub>STT</sub> (STT: Sistema Terapéutico Transdérmico); por lo tanto, cualquier cambio en el nivel de la dosis afectará el nivel de la droga en sangre.

Además, si el sistema de liberación

transdérmica libera las moléculas de la droga hacia la superficie de la piel bajo un proceso de difusión controlado por una matriz con un perfil de velocidad de liberación de  $Q$  versus  $t^{1/2}$  (o  $K_{1/2}$ ) (Fig. 7), en este caso, el nivel de la droga en sangre es proporcional a la raíz cuadrada del nivel de la droga:  $(droga)^{1/2}_{STT}$ .

$$C_s = \frac{K_{1/2} (droga)^{1/2}_{STT}}{(K_{1/2} - K_e) V_d} (EXP^{-K_e t} - EXP^{-K_{1/2} t}) \quad (8)$$

En ambos casos (Figs. 6 y 7), la concentración de la droga en la circulación sanguínea también será dependiente de las magnitudes relativas entre la constante de velocidad de liberación ( $K_1$  o  $K_{1/2}$ ) y la constante de velocidad de eliminación de la droga ( $K_e$ ), así como del volumen de distribución de la misma ( $V_d$ ).

Si la penetración a través del *stratum corneum* es el paso limitante, es decir, si la velocidad de liberación de la droga desde el sistema de liberación es sustancialmente mayor que la velocidad de absorción percutánea, entonces el nivel de la droga en sangre será definido por la ecuación (4). Bajo estas condiciones el sistema liberador de la droga no ejerce nin-

gún control, como sería conveniente para la administración controlada transdérmica.

#### FACTORES QUE AFECTAN LA VELOCIDAD DE PENETRACION DE UNA DROGA A TRAVES DE LA PIEL

La velocidad de penetración de una droga depende de tres variables:

1) *naturaleza de la droga*<sup>5</sup>

a) *la composición química y la configuración espacial* de la molécula de una droga determinan su tamaño y forma; los que a su vez inciden sobre las características difusionales de la misma. Las moléculas de mayor peso molecular y las más ramificadas tienen menor coeficiente de permeabilidad.

b) la *relativa afinidad de la molécula de droga entre el sistema y la piel*, que se refleja en el coeficiente de partición, modifica la velocidad de penetración. A mayor coeficiente de partición piel/sistema el coeficiente de permeabilidad será mayor.

c) *uniones de la droga*<sup>6</sup>: en algunos casos una porción de las moléculas penetrantes permanece en sitios de unión en la piel y, aunque estas uniones sean reversibles, las moléculas involucradas no están disponibles para difundir. Por lo tanto, uniones de este tipo prolongan el tiempo requerido para alcanzar el estado estacionario.

d) *metabolismo cutáneo*: la piel posee actividad metabólica<sup>2,3</sup>. Esta actividad disminuye la biodisponibilidad de la droga intacta y puede variar de un área de la piel a otra.

## 2) *formulación del sistema*

a) *pH*: la aplicación de soluciones cuyos pH son muy altos o muy bajos pueden ser destructivas para la piel.

Para valores de pH moderados el flujo de drogas ionizables puede ser afectado por cambios en el pH, pues se altera la relación entre especies cargadas y no cargadas. Estudios realizados han demostrado que las formas no ionizadas son más penetrantes que la ionizadas<sup>5</sup>.

b) *solvente*: puede influir sobre la penetración de las drogas a través de la piel. La afinidad del solvente por la droga, a menudo expresada en términos de solubilidad, debe tenerse siempre en cuenta. Una alta afinidad por la droga disminuye el coeficiente de partición piel/vehículo, luego el flujo de la droga hacia la piel tiende a ser pequeño. Una reducción en la afinidad eleva la tendencia a la partición y el flujo hacia la piel aumenta<sup>5</sup>.

## 3) *la piel*

a) *hidratación*: un aumento en la hidratación de la piel produce generalmente un aumento de la velocidad de penetración<sup>5,7</sup>.

b) *temperatura*: un aumento de la temperatura de la piel produce un aumento en la velocidad de penetración<sup>5,7,9</sup>. Este efecto es general. En los sistemas terapéuticos transdérmicos existe oclusión de la piel. La oclusión incrementa la hidratación de la piel y la temperatura, ambos cambios producen un aumento en la permeabilidad de las drogas a través de la piel.

c) *variaciones inter e intra pacientes*: la permeabilidad de la piel varía según el sitio del cuerpo para un mismo individuo<sup>7,9</sup>. Además existen variaciones para un mismo sitio entre distintos individuos, ya que la permeabilidad de la piel depende del sexo, el grupo étnico y de la edad<sup>8,9</sup>.

d) *otros factores*: alteraciones en el funcionamiento de las glándulas sudoríparas o en el flujo sanguíneo pueden cambiar transitoriamente la permeabilidad de la piel.

El diseño de un sistema transdérmico de liberación controlada de una droga es de gran importancia para el caso de drogas eficaces, que en las formas de dosaje convencionales presentan algunos de los siguientes problemas:

- 1) dificultades en la aceptación de los tratamientos convencionales por parte del paciente.
- 2) drogas que presenten efectos colaterales no deseados o acciones terapéuticas poco confiables con dosis repetitivas.
- 3) necesidad de frecuentes administraciones debido a la corta vida media.
- 4) irritación gástrica con la terapia oral.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Gruñeiro, E., V. Tarizzo y S.M. Albónico (1985) *Acta Farm. Bonaerense* 4: 117-24
2. Katz, M. y B. Poulsen (1971) en "*Handbuck der Experimentell en Pharmacologie. Concepts in Biochemical Pharmacology*". Part I (B.B. Brodie y J.R. Gillett, eds.) Springer-Verlag, New York, págs. 102-74
3. Chien, Y.W. (1983) *Dr. Dev. Ind. Pharm.* 9: 497-520
4. Chandrasekaran, S.K. (1980) en "*Advances in Biomedical Engineering*", Part I (Cooney, D.O., ed.), New York y Basel, págs. 305-40
5. Zatz, J.L. (1983) *Dr. Dev. Ind. Pharm.* 9: 561-77
6. Chandrasekaran, S.K. (1983) *Dr. Dev. Ind. Pharm.* 9: 627-46
7. Shaw, J.E., L. Taskovich y S.K. Chandrasekaran (1980) en "*Current Concepts in Cutaneous Toxicity*", Academic Press Inc., New York, págs. 127-33
8. Shaw, J.E. y J. Urquhart (1980) *Trends Phrarmacol. Sci.* 1: 208-11
9. Shaw, J.E. y S.K. Chandrasekaran (1981) *Drug Absorption* 18: 186-93