

Aspectos biofarmacéuticos de las preparaciones dermatológicas

Revisión de tema

Bertha Pareja¹

RESUMEN

En el presente artículo revisamos los trabajos de varios autores que han analizado los factores de variación de la respuesta biológica cuando se administran formas de dosificación en el tratamiento de los diferentes procesos patológicos cutáneos, de manera particular los empleados por la vía transepidermal.

Los autores inician la revisión con la explicación de los fenómenos de sorción y su relación con la liberación de los principios activos, la influencia de las propiedades fisicoquímicas, de las variaciones individuales que modifican la permeación cutánea, así como de otros factores tales como el pH, la temperatura y el grado de hidratación de la piel. También explican la importancia de la naturaleza del vehículo de las formas farmacéuticas, la concentración del principio activo, así como el coeficiente de partición y su influencia sobre la absorción.

Palabras clave: Sorción; Difusión; Partición; Lipofílico.

SUMMARY

In the present article we review the investigations of several authors who have analyzed the factors of variation of the biological response drugs are given in the treatment of the different pathological cutaneous processes, specially for the transepidermal route. The authors begin the review with the explanation of the phenomena of sorption and its relation with the liberation of the active principles, the influence of the physicochemical properties, of the individual variations that modify the cutaneous permeation, as well as of other factors such as pH, temperature and the degree of hydration of the skin. They also explain the importance of the nature of the vehicle of the drugs, the concentration of the active principle, as well as the coefficient of partition and its influence on the absorption.

Key words: Sorption; Diffusion; Partition; Lipophilic.

Si bien desde el punto de vista del volumen de producción las preparaciones dermatológicas ocupan el 4% en las estadísticas, constituyen, sin embargo, un grupo de significativa importancia dentro de la tecnología farmacéutica. Esto se debe a que su formulación requiere de consideraciones muy especiales, no solamente en lo referente a la naturaleza de los principios activos, las bases o vehículos y los diferentes aditivos, sino también por la complejidad del órgano sobre el cual van a ser aplicados, es decir, sobre la piel. Como sabemos, la piel es el órgano más voluminoso del cuerpo humano y el que presenta mayores variaciones estructurales y funcionales aún en condiciones normales, aparte de las producidas en los diferentes estados patológicos.

De otro lado, es tan difícil establecer la línea divisoria que separa los preparados dermatológicos de los cosméticos medicados y de algunos cosméticos propiamente dichos, tales como las cremas, lociones, suspensiones, etc., que todos los conceptos aplicables a las formas farmacéuticas para uso dermatológico pueden aplicarse en la formulación de un buen cosmético.

No vamos a extendernos revisando la anatomía ni la fisiología de la piel que es bastante conocida, solamente revisaremos de manera somera algunos conceptos biofarmacéuticos que serán de utilidad para evaluar las preparaciones dermatológicas.

Un principio elemental en biofarmacia es aquel que establece que «... para que se produzca una acción

¹ Farmacéutica Clínica, Profesora Emérita de la UNMSM
Correo electrónico: bporejap@hotmail.com

farmacológica el principio activo debe ser absorbido y llegar a un lugar receptor, es decir, a una bioface para producir una interacción, la cual puede llevarse a cabo en las capas superficiales o profundas, en las cavidades corporales o en los órganos internos después de haber llegado a la circulación sistémica⁽¹⁾. Si el principio medicinal es efectivo solamente sobre la superficie de la piel o la mucosa, se mantiene unido a ésta por uniones iónicas, por uniones hidrógeno o por fuerzas del tipo Van der Waal, fenómeno al cual se le designa como **adsorción**; si el principio activo llega a las capas más profundas de la piel o a las mucosas se denomina **penetración**; si penetra dentro de células y tejidos se llama **permeación**; y finalmente, si pasa a través de la piel, las mucosas u otras barreras y llega al torrente sanguíneo o linfático y participa en el metabolismo se llama **absorción**. De manera general cuando se habla de penetración y permeación se usa un término más general que es el de **sorción**.

Término	Localización
Adsorción	En la superficie de las células
Sorción	Dentro de las células y tejidos
Absorción	A través de las células y tejidos ingresando al torrente sanguíneo y linfático

El que un principio activo se adsorba, penetre, permee la piel o se absorba, depende de las propiedades físicas y químicas del mismo, tales como su solubilidad en el agua, su coeficiente de partición lípido-agua, su constante de disociación, su estructura química y su peso molecular. Además, depende de las propiedades del principio activo una vez que éste se encuentre incorporado en una forma farmacéutica, por ejemplo el pH, la naturaleza del vehículo, etc., así como del tipo de barrera que va a atravesar, la cual puede presentar variaciones morfológicas y funcionales y otras tales como presencia de cargas eléctricas.

En el lugar de absorción el principio activo debe atravesar una barra lipídica, la cual puede ser una barrera compleja como la piel o el epitelio intestinal. Este pasaje puede llevarse a cabo merced a varios mecanismos⁽¹⁾:

- Difusión pasiva
- Absorción convectiva
- Transporte activo
- Difusión facilitada
- Absorción por ión-pareado
- Pinocitosis

La absorción percutánea o transepidermal en el hombre y otros mamíferos se lleva a cabo primordialmente por difusión pasiva, por lo que nos concretaremos a revisar sólo este mecanismo. La difusión pasiva es una forma de absorción que se caracteriza porque la velocidad de transporte o transferencia de los principios activos a

través de la membrana es directamente proporcional a la gradiente de concentración a ambos lados de ésta. Tanto las sustancias liposolubles como las insolubles en grasas (siempre que sean de tamaño pequeño) pueden atravesar la membrana por difusión pasiva; en este caso específico la membrana juega un rol pasivo de manera que la velocidad depende de las propiedades físicas y químicas de la sustancia disuelta, del soluto y de la gradiente de concentración. En términos técnicos «difusión pasiva» significa el pasaje de moléculas liposolubles de un medio acuoso a una barrera lipídica y luego a través de ésta a otro líquido acuoso que puede ser el plasma o el líquido cerebro espinal (Gráfico 1⁽¹⁾).

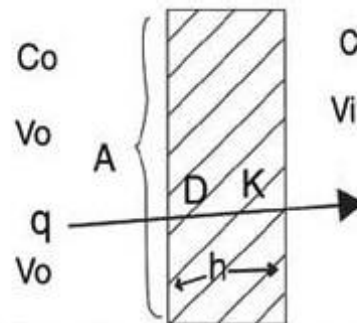


Gráfico 1. Difusión pasiva a través de una membrana descrita por la 1ª Ley de Fick = velocidad de difusión o transporte a través de una membrana es proporcional a la diferencia de concentración a ambos lados de la membrana.

La difusión pasiva a través de una membrana está descrita por la 1ª Ley de Fick: La velocidad de difusión o transporte a través de una membrana es proporcional a la diferencia de concentración a ambos lados de la membrana. La corriente de transporte en este proceso es proporcional al coeficiente de partición (K) de la molécula entre la membrana y el solvente. La cantidad de soluto (q) que difunde es proporcional al área superficial de la membrana (A) e inversamente proporcional al grosor de la membrana (h)⁽¹⁾.

De otro lado, sabemos que una de las funciones de la piel es la de «protección». La epidermis es una barrera muy efectiva que evita la penetración de sustancias a través de la piel; esto se demuestra por que cuando se producen heridas o desgarramientos en su superficie, la piel puede ser permeada por diferentes sustancias, las cuales pueden llegar rápidamente al torrente sanguíneo o linfático, proceso que en la piel intacta sería muy lento. Esta permeabilidad de la piel en comparación con otras membranas corporales posiblemente es debida a la ausencia de un sistema de transporte activo especializado y a la estructura y funciones del estrato córneo. Para la permeación de la piel hay dos rutas principales: a) la vía transepidermal y b) la vía transapendicular, o sea, a través de los apéndices. La absor-

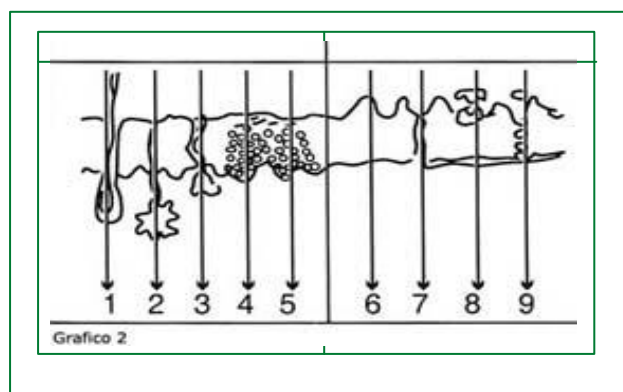
ción a través de estos últimos se lleva a cabo esencialmente a través de las glándulas pilosebáceas, mientras que las glándulas sudoríparas tienen un rol menos importante.

La absorción transepidermal parece ser la vía principal de absorción debido a que su área superficial es mil veces mayor que la vía transapendicular⁽²⁾. En la absorción transepidermal, el factor limitante de los procesos de transferencia es el estrato córneo conjuntamente con la capa de células más superiores de la epidermis. Esta barrera es efectiva contra el pasaje del agua, los electrolitos, las sustancias hidrosolubles y las sustancias hidrosolubles no disociadas, tanto para el paso de adentro hacia fuera como para el de afuera hacia adentro⁽³⁾.

De otro lado, sabemos que la piel está cargada negativamente y se ha postulado que estas cargas electrostáticas serían la que impiden la penetración de los cationes y repelen a los aniones. Las capas superiores del estrato córneo tienen poca función aislante, debido a la mayor permeabilidad celular y a los espacios intercelulares más grandes, de modo que permiten el ingreso de moléculas mayores, tanto aniones como cationes, dentro del estrato córneo, mientras que las capas profundas, donde las células se presentan más íntimamente unidas, actúan en realidad como una barrera. Tan pronto como un principio medicinal ha atravesado la epidermis no hay más obstáculos para la absorción en la dermis y el principio absorbido puede llegar a la circulación por medio de los capilares.

Las vías de absorción percutánea pueden clasificarse de la siguiente manera:

- Entre las células del estrato córneo (vía transepidermal).
- A través de las células del estrato córneo (vía transepidermal)^(2,3).
- A través de la pared de los folículos pilosos (vía transapendicular).
- A través de las glándulas sebáceas (vía transapendicular).
- A través de las glándulas sudoríparas (vía transapendicular) (**Gráfico 2**).



En la absorción percutánea encontramos grandes diferencias individuales; estas diferencias en la permeabilidad del estrato córneo se ven influenciadas por las propiedades físicas y químicas del principio activo, así como por las condiciones fisiológicas o patológicas de la piel. Estos factores que son numerosos y muy complejos han sido resumidos por Malkinson, Ritschel y Munzen⁽⁴⁾ en los siguientes puntos:

- Características de liberación del principio activo.
- Coeficiente de partición lípido/agua.
- Modificaciones del estrato córneo.
- Influencia de la capa lipídica.
- pH.
- Variaciones de hidratación de la piel.
- Grado de hidratación de la piel.
- Temperatura.
- Hiperemia.
- Efecto de la concentración.
- Influencia del vehículo.
- Condición de la piel.
- Quemaduras u otras agresiones.

En lo referente a las características de liberación del principio activo, cuanto más fácil sea la liberación habrán mayores oportunidades de absorción. La liberación depende del estado en que se encuentre el principio activo en la forma farmacéutica, es decir, si está disuelto o suspendido, así como de otros factores tales como el coeficiente de partición del principio activo entre el vehículo y la piel.

Respecto al coeficiente de partición, todos los principios medicinales deben tener cierto grado de liposolubilidad para penetrar la membrana celular. Para una efectiva absorción percutánea es necesario un coeficiente de partición de 1 ó mayor⁽⁴⁾.

La capa córnea, especialmente el estrato conjunto, puede ocasionalmente modificar las características de absorción de un principio activo actuando como un lugar de depósito. La posibilidad de unión de los principios activos con la queratina es muy limitada ya que se produce una rápida saturación; sin embargo, se ha observado que en este estrato se produce una acumulación de yodo y de hormonas esteroides. El depósito de esteroides en el estrato conjunto puede permanecer hasta por dos semanas.

La película que cubre la superficie de la piel, formada por productos de excreción de las glándulas sebáceas y lípidos provenientes de las células epidemiales, contiene agentes emulsificantes que juegan un rol muy importante en el mantenimiento de la flexibilidad, grado de hidratación y características de permeación de la piel. El aumento de la absorción de determinadas sustancias después de desengrasar la piel con solventes orgánicos es probablemente debida a la influencia sobre la barrera del

estrato córneo y no a la eliminación del manto lipídico, pero es innegable la influencia de esta capa en el mantenimiento de la función aislante del estrato córneo.

El pH tiene importancia no sólo para mantener el manto ácido natural de la piel y proteger la flora residente, sino también porque afecta el grado de ionización de los electrolitos.

En cuanto a las variaciones regionales, la permeación varía según las diferentes regiones de la piel debido a las diferencias en el grosor de la barrera. La velocidad de permeación según Mazurelli aumenta en el siguiente orden: región plantar, antebrazo, empeine, cuero cabelludo, región ventral, escroto y la región auricular posterior⁽²⁾.

Con respecto a la hidratación de la piel, la permeabilidad aumenta con la hidratación del estrato córneo. Las sustancias hidrosolubles, que forman sobre la barrera el factor natural humectante (NMF), son las responsables de la hidratación de la piel. Una piel seca no es el resultado de la ausencia de lípidos, sino de la ausencia de agua. Exponiendo la piel al vapor de agua, por inmersión prolongada o por contacto con el agua, se aumentará el contenido de humedad de la misma. El método más simple de hidratación de la piel consiste en la oclusión, la cual produce la acumulación de sudor y vapor de agua condensado de la transpiración. Gracias a la hidratación la piel se hincha y puede ser permeada por principios activos lipofílicos⁽⁴⁾.

La temperatura aumenta el grado de difusión debido a que el coeficiente de difusión es dependiente de este factor; asimismo, el aumento de la temperatura produce la dilatación de los capilares de la piel.

En la hiperemia se produce un aumento del flujo sanguíneo, lo que hace que los principios activos pasen más rápidamente de los capilares a la circulación, aumentando el gradiente de concentración entre la piel y los tejidos profundos, dando lugar a un aumento en la velocidad de absorción.

La influencia de la concentración sobre la absorción transperpendicular es un factor importante ya que se ha ob-

servado que aumentando la concentración se aumenta la absorción para algunos compuestos y se disminuye para otros, como ocurre con el fenol. Este caso particular se explicaría por la naturaleza cáustica del fenol, el cual produce una lesión que actúa como una barrera artificial.

La composición del vehículo utilizado en la elaboración de las formas farmacéuticas para administración por la vía externa influye marcadamente en la absorción. Esto no es debido a que el vehículo actúe como portador del principio activo a través de la barrera, sino que a menudo altera la permeabilidad de la barrera, ya sea por hidratación o por combinación con los lípidos naturales de la piel⁽⁵⁾.

La absorción de los diferentes principios activos se ve dramáticamente aumentada cuando la piel está lesionada, como se comprueba con el «peeling» (eliminación mecánica de las capas superficiales). El aumento de permeabilidad de la piel «desnuda» es debida principalmente a la eliminación de la barrera; sin embargo, la vasodilatación producida por el «peeling» también tiene cierta influencia.

Cuando se producen quemaduras en la piel, su influencia sobre la absorción depende del grado de la quemadura, las que son superficiales aumentan la absorción, mientras que las profundas la disminuyen.

La exposición prolongada de la piel a los solventes orgánicos y a los detergentes puede alterar igualmente las propiedades protectoras de la piel. Los trabajos acerca de la absorción transepidermal son numerosos y todos los autores están de acuerdo en que la absorción aumenta al aumentar la solubilidad del principio activo de las grasas. Sin embargo, a la luz de los nuevos conocimientos, este concepto tiene que ser modificado ya que es indispensable igualmente una solubilidad parcial en el agua.

Entre los principios activos ligeramente solubles en el agua que atraviesan la piel intacta tenemos el oleato de acetil colina.

Con excepción del CO₂, toda las sustancias gaseosas atraviesan la piel a temperatura ordinaria, esto incluye el O, N, He, vapor de H₂O, aceites esenciales y otros.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 RITSCHER WA. Absorption Mechanisms. Handbook of Basic Pharmacokinetics. 2da ed. Hamilton Press Inc; 1980.
- 2 QUIROGA M, EFILLOT C. Permeabilidad selectiva de la superficie cutánea y penetración de los cosméticos. Cosmética Dermatológica Práctica. Buenos Aires: Ateneo; 1969.
- 3 VIGLIOLA PA. La permeabilidad cutánea. Cosmiatría II. Buenos Aires: América Publicaciones S.A.; 1991.
- 4 RITSCHER WA. Factors Affecting Performance. Handbook of Basic Pharmacokinetics. 4ta ed; 1992.
- 5 PAREJA B, BANARER M. Formulación de preparados de uso externo. Lima: Farmacotecnia; 1967.