



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID – FACULTAD DE FARMACIA

TRABAJO DE FIN DE GRADO

ASPECTOS QUE AFECTAN A LA ADMINISTRACIÓN TÓPICA Y BUCAL DE FÁRMACOS

Presentado por Miguel Paz Álvarez

DNI 44495865-L

Para optar al Grado en Farmacia

por la Universidad Complutense de Madrid

Tutora

Dra. Pilar Gómez-Serranillos

Convocatoria

Febrero 2015

0. Índice

1. Resumen	3
2. Introducción y antecedentes	4
2.1 Piel.....	4
2.1.1. Piel como un órgano	4
2.1.2. Estructura de la piel	5
2.1.3. Apéndices.....	8
2.1.4. Absorción percutánea	9
2.1.5. Ley de Fick	10
2.2. Cavidad oral	11
2.2.1. Mucosa oral.....	11
2.2.2. Ventajas y limitaciones de la absorción bucal	12
3. Objetivos.....	14
4. Métodos	15
5. Resultados y discusión	16
5.1. Promotores químicos de la absorción cutánea.	16
5.2. LogD a diferentes valores de pH.....	18
5.3. Diferencias entre administración tópica y bucal	20
6. Conclusiones.....	21
7. Bibliografía.....	22

1. Resumen

Las vías oral e intravenosa como ejemplo de principales vías de administración poseen una serie de limitaciones que pueden ser cubiertas por otras vías, como puede ser la administración bucal y transdérmica. Tanto una como otra permite una administración fácilmente aceptable por el paciente, que además protege del metabolismo de primer paso, y que puede proporcionar una liberación estable a lo largo del tiempo. Tanto es así, que estas alternativas están cobrando importancia en el campo de la administración de fármacos, para proporcionar formulaciones aceptables y de fácil administración. Este hecho se puede ver ampliamente reflejado en la literatura científica, cada vez con mayor número de referencias en los últimos años. (Alexander et al., 2012, Dhote et al., 2012, Sattar and Lane, 2014)

La naturaleza de estas barreras es compleja, por lo que para que las moléculas sean capaces de atravesarla, tanto la formulación como el vehículo serán decisivos. Los promotores químicos de la absorción interaccionan con el estrato córneo y mucosa bucal, permitiendo la interacción con las membranas lipídicas de ambos epitelios. Aunque el mecanismo de estos promotores no se conoce a ciencia cierta, el estudio de su efecto es crucial para el desarrollo de formulaciones eficientes para administración tópica y bucal. Por otra parte, el efecto del pH en la formulación es otro de los métodos más empleados para modular la absorción de un fármaco, ya que en el caso de aquellos principios activos ionizables, un diferente estado de ionización puede emplearse para dirigir la acción de dicho fármaco.

En este presente trabajo, se analizarán las características de acción de los diferentes promotores químicos de la absorción, y se demostrará su efecto potenciador en formulaciones para la administración tópica. Por otra parte, se estudiará el comportamiento de un principio activo ionizable en soluciones de diferente alcalinidad, y las consecuencias del estado de ionización sobre la penetración a través de la mucosa oral.

2. Introducción y antecedentes

2.1 Piel

2.1.1. Piel como un órgano

La piel es una capa desarrollada por los humanos para resistir la pérdida de agua hacia el medio exterior, de tal manera que se mantienen estables las condiciones del medio. Por lo tanto, la piel presenta una función homeostática a través de la estabilización de la temperatura, el contenido hídrico y de la presión sanguínea. Además, la piel también actúa como órgano de percepción (a través del sentido del tacto) e identidad (a través del sudor y los olores personales).

La piel está estructurada como un órgano complejo, formado por epidermis, dermis y tejido subcutáneo (que conecta la piel con el torrente sanguíneo). Este extenso recubrimiento exterior funciona como barrera selectiva contra microorganismos y agentes químicos, además de barrera contra diversas formas de energía como la radiación solar o energía calorífica, reaccionando a esta a través del sudor. La piel también controla la pérdida hídrica a través del intercambio de agua con el medio y protege de traumatismos actuando como cojín ante los golpes. Este tejido es capaz de recibir información del exterior y llevar la información al cerebro con aferencias térmicas y nerviosas (Washington et al., 2002).

Esta membrana externa se encuentra cubriendo todo el cuerpo humano, cubriendo un área de 1.5 a 2 m². La piel tiene un grosor variable, de 0.2 a 4 mm según la raza, condiciones climáticas o parte del cuerpo. La epidermis y la dermis son muy diferentes una de la otra, ya que provienen de distintas capas germinativas. La epidermis se origina del ectodermo y la dermis proviene del mesodermo. La epidermis está formada por tejido epitelial, con células estratificadas y queratinizadas, mientras que la dermis está principalmente constituida de tejido conectivo. Muchas enfermedades de la epidermis están relacionadas con el sistema nervioso, porque ambas estructuras provienen de la misma capa germinativa (ectodermo) (Wilson and Hemmati-Brivanlou, 1995).

La epidermis no está irrigada por vasos sanguíneos, mientras que la dermis, sí. Esa es la razón por la que en un corte superficial que solo daña la epidermis, no debería de producirse sangrado. Por lo tanto, los nutrientes llegan indirectamente a

la epidermis a través de capilares procedentes de la dermis (a la que sí llega el torrente sanguíneo). La comunicación se establece a partir de la membrana basal de la epidermis (estrato germinativo)

2.1.2. Estructura de la piel

Una de las funciones principales de la epidermis es actuar como agente defensor para aislar el organismo del medio exterior de manera selectiva. Esta estructura protege el medio interno de la entrada de sustancias potencialmente dañinas y también produce pigmentos que protegen la piel de las radiaciones solares. Esta extensa capa presenta diferentes estratos celulares, cada una con una función bien definida. Los melanocitos son células dendríticas que sintetizan melanina dentro de corpúsculos localizados en los pseudópodos. La melanina se sintetiza para proteger el núcleo de los queratinocitos de las radiaciones. Las células de Langerhans también tienen una disposición de célula dendrítica (presentan pseudópodos), con un citoplasma cargado de corpúsculos. Su principal función es protectora a través de la liberación de histamina en caso de agresión de sustancias con capacidad alérgica. Los queratinocitos se encuentran diseminados por la epidermis, y presentan diferentes conformaciones según la capa en la que se encuentren. Las partes de la epidermis son las siguientes (Narayan, 2009), siendo la primera la capa más interna:

- Estrato germinativo o estrato basal
- Estrato espinoso
- Estrato granuloso
- Estrato lúcido
- Estrato córneo

Desde la parte interna, el primer estrato es el estrato germinativo. Esta capa está compuesta por una sola línea de células cilíndricas en constante división, que reemplazan la pérdida constante de células en el estrato córneo, asegurando una renovación continuada. A medida que estas células se dividen, van ascendiendo hacia la siguiente capa, el estrato espinoso. Las células en este estrato son cúbicas y más estrechas en comparación con los queratinocitos del estrato granuloso. Estas células se van progresivamente llenando de filamentos de queratina, y esta apariencia fibrosa es la que le da el nombre a esta capa. El estrato granuloso da paso

al siguiente, el estrato lúcido, que está formado por células ya enucleadas y completamente queratinizadas. El recubrimiento externo recibe el nombre de estrato córneo. Este estrato está compuesto por de ocho a dieciséis capas de células muertas estratificadas. Estas se posicionan tangencialmente a la superficie de la piel y se encuentran unidas entre sí a través de corneodesmosomas para formar una placa compacta (Elias, 1991). Estas células están llenas de queratina, que forma una red filamentosa aportando protección y flexibilidad.

El estrato córneo presenta un sistema de control de la humedad para mantener a los corneocitos hidratados y prevenir una descamación exagerada a través de ácidos grasos esenciales y NMF (Factor Natural de Hidratación, por sus siglas en inglés). Éstos crean un recubrimiento de la epidermis, compuesto por una fase acuosa formada por la combinación de la perspiración y sudor, y una fase orgánica constituida por lípidos resultado de la queratinización y secreción por parte de las glándulas sudoríparas, dando lugar a una emulsión *in situ*. Esta capa tiene un carácter ácido (pH de 5 a 6) que proporciona una función antimicrobiana, así como de tampón para contrarrestar la acción de agentes modificadores del pH. También mantiene la piel hidratada evitando la evaporación del agua interna y regulando el equilibrio de agua con el exterior. Ya que se trata de un equilibrio, también evita que demasiada agua entre en la piel; una situación que no ocurre tras un largo baño en agua caliente, dado que el agua traspasa la epidermis en los dedos de manos y pies (zona que por su exposición presenta una capa más fina emulsión epicutánea), dando esa característica forma de arrugas. El NMF es hidrosoluble y presenta un comportamiento higroscópico que absorbe el agua atmosférica para mantener los niveles de agua incluso ante niveles bajos de humedad (Rawlings et al., 1994).

El estrato germinativo da lugar a la membrana basal que separa la dermis de la epidermis. Esta membrana tiene circunvoluciones que facilitan la unión íntima de dos capas tan diferentes en origen. La dermis o corium es mucho más gruesa que la epidermis. Está formada por una matriz de colágeno y tejido conectivo inmerso en agua, iones y carbohidratos complejos (matriz). La dermis se divide en dos capas: la capa papilar como la capa más externa, y la envoltura reticular. La primera está principalmente constituida por prominencias cónicas de tejido conjuntivo, mientras que la capa reticular está compuesta por colágeno y elastina, que permite a la piel recuperar la forma original tras el estiramiento. La dermis está inervada e irrigada

por vasos sanguíneos, y mantiene los órganos anejos tales como folículos pilosos o glándulas sebosas y sudoríparas. Las células que forman la dermis son las siguientes:

- **Fibroцитos:** su función es sintetizar el colágeno, elastina y matriz (formada por glucosaminoglucanos, mucopolisacáridos, hidratos de carbono, proteínas y lípidos).
- **Histiocitos:** presentan una acción fagocítica ante patógenos.
- **Mastocitos:** se encargan de liberar histamina al torrente sanguíneo como respuesta a la irritación.

La capa grasa que se encuentra por debajo de la dermis es un tejido especializado cuya función es la de actuar como aislante, protegiendo de los golpes, y como reserva de energía para las capas superiores. Está principalmente constituido por tejido conectivo y actúa como unión entre las capas más superficiales y las estructuras inferiores.

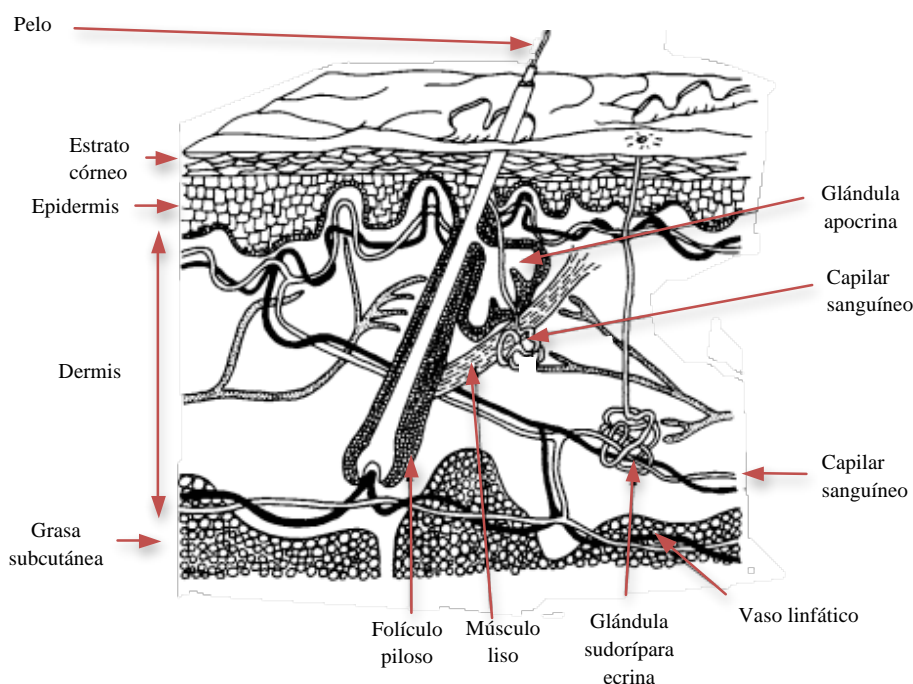


Figure 2.1. Sección cruzada de la piel, adaptado de *Physiological Pharmaceutics*, 2000

Las células en el estrato córneo están estratificadas y unidas entre sí, pero los dominios intercelulares tienen una gran relevancia para entender cómo funciona la administración tópica de fármacos (Elias, 1991). A través de fijación y tinción con

tetraóxido de rutenio junto con técnicas estándar de fijación se pudo elucidar la estructura del estrato córneo, caracterizando los dominios intercelulares con las laminillas lipídicas. Se defiende desde entonces como una ‘vía relativamente privada de lípidos’ que facilitaría la permeabilidad de moléculas hidrofílicas o anfipáticas (Nemanic and Elias, 1980)

2.1.3. Apéndices

Los apéndices de la piel son originalmente una parte de la epidermis, aunque se encuentren anclados en la dermis o el tejido subcutáneo.

Las glándulas sudoríparas ecrinas se encuentran dispersadas discontinuamente a lo largo del cuerpo. Sus valores varían de 80 por cm^2 en la espalda a 500 por cm^2 en las palmas, y estas liberan su contenido directamente a la superficie de la piel. Las glándulas ecrinas tienen una estructura tubular, y la porción del corium se encuentra enrollada. Estas glándulas secretan un fluido formado en un 99% de agua y otros componentes como proteínas, lipoproteínas, lípidos y azúcares.

Las glándulas apocrinas liberan sudor al folículo piloso a diferencia de las ecrinas. Estas se encuentran principalmente en axilas y canal auditivo. Las glándulas apocrinas liberan una secreción lechosa con un pH cercano a 8 como respuesta a estímulos nerviosos de origen sexual o emocional. El sudor es una mezcla de secreciones tanto ecrinas como apocrinas. El olor característico del sudor no es producto de las secreciones, sino de la proliferación bacteriana en dicho medio. El sudor es un producto acuoso nutritivo para las bacterias, que crecen y generan el olor corporal natural.

El pelo crece del folículo piloso, que tiene su base en una invaginación de la epidermis en la dermis. La parte inferior está compuesta por células en división constante que ascienden a la vez que se cornifican a lo largo de su ascenso a la superficie de la piel. Cada pelo está formado por tres anillos concéntricos de células queratinizadas. Estas tres capas son la médula en la parte más interna, córtex y cutícula como la más externa (Park, 2012).

Las glándulas sebáceas se encuentran principalmente en la cara, cuero cabelludo, pecho y espalda. Estas glándulas están normalmente unidas a un folículo piloso porque las secreciones se producen para ayudar a que el pelo crezca. Si el

folículo no tiene pelo, la glándula actúa como si estuviera sola. Las glándulas sebáceas tienen una estructura lobular con un crecimiento similar al de la epidermis: primero, células nucleadas, que van perdiendo el núcleo a medida que ascienden. Finalmente, dan lugar a células completamente enucleadas llenas de lípidos que se liberan al folículo piloso, dando lugar al sebo cutáneo.

Las uñas son otra adaptación de la estructura epidérmica. Estos apéndices queratinizados tienen una función protectora, y están fuertemente unidas, de tal manera que no se separan, tal y como hacen las células de la capa más externa del estrato córneo.

2.1.4. Absorción percutánea

La piel actúa como barrera física contra compuestos no deseados, pero esta protección es selectiva. Algunas sustancias, aplicadas durante un determinado periodo de tiempo, bajo condiciones establecidas y en una formulación adecuada, son capaces de atravesar la piel. Uno de los objetivos principales de este trabajo es el de explicar los procesos de penetración y la influencia de las formulaciones en ésta.

Se han propuesto varios mecanismos de absorción percutánea a lo largo de la historia, y recientemente han recibido la denominación de vías alternativas (Hadgraft, 2001). Estas tres rutas explican cómo un compuesto puede traspasar el estrato córneo, y se conocen como vía intercelular, transcelular y transapendicular. La última nombrada se refiere a la absorción a través de glándulas ecrinas o folículos pilosos, pero el área cubierta por apéndices es tan reducida comparada con la de la piel intacta que esta vía no se considera significativa.

Tal y como figura en la literatura, la epidermis se puede describir como una serie de ‘ladrillos’ inmersos en fluidos intercelulares (Heisig et al., 1996), y la absorción percutánea dependerá de las características de los corneocitos y su conformación en el estrato córneo. Como consecuencia a la disposición de los corneocitos a lo largo del estrato córneo y a través de la zónula ocludens que mantiene las células unidas, la vía intercelular resultará más tortuosa y larga comparada con la sección en línea recta del estrato córneo. Así pues, las moléculas capaces de seguir la vía transcelular seguirán un camino más corto y rápido a lo

largo del estrato córneo. Esto da lugar a una penetración más rápida y un tiempo de latencia de acción más corto (Moser et al., 2001).

2.1.5. Ley de Fick

La primera ley de difusión de Fick enuncia cómo las sustancias atraviesan las membranas biológicas. Para entender el movimiento de las moléculas en solución a través de las barreras biológicas, se desarrolló un método matemático. El flujo, J , se define como la masa o número de moléculas que se mueven a través de la sección transversal de una superficie durante un periodo de tiempo conocido.

La ley de Fick propone que el flujo de difusión es inversamente proporcional al gradiente de concentración, expresado como una ecuación diferencial en Ec 2.1, donde J es el flujo en $\mu\text{g cm}^{-2} \text{h}^{-1}$, y D es el coeficiente de difusión expresado en $\text{cm}^2 \text{min}^{-1}$ (la velocidad de las moléculas moviéndose a través del medio de difusión). Aun así, esta ecuación solo es válida si la concentración tiene una correlación linear de la concentración con el tiempo, también conocido como estado estacionario (Allen, 2011).

$$J = -D \frac{dC}{dx} \quad \text{Ecuación 2.1}$$

La ecuación se puede llevar a su forma final (Ec. 1.2) para encontrar el valor del flujo de difusión una vez conocidos K (coeficiente de partición), h , que se define como el grosor de la membrana o camino de penetración seguido por el principio activo y C_d , que es la concentración de principio activo en contacto con el donador.

$$J = \frac{KDC_d}{h} \quad \text{Ecuación 2.2}$$

Aun así, algunas consideraciones se han de tener en cuenta para considerar la absorción como válida (Brodin et al., 2010):

- El gradiente de concentración ha de ser constante a lo largo de la absorción, y para eso es aconsejable trabajar en condiciones *sink*, es decir, asumiendo que la concentración en el receptor es despreciable comparada con la del donador.
- Asegurar que no tiene lugar gradiente eléctrico ni hidrodinámico durante la absorción.

- No debería existir ningún otro mecanismo de transporte que no sea transporte pasivo.

2.2. Cavidad oral

La cavidad oral o boca comprende desde los labios a la orofaringe en la parte posterior. Este órgano garantiza la respiración y nutrición, así como el habla. *Senso estricto*, la cavidad oral se encuentra entre los arcos en donde se dispone la dentadura y las amígdalas, la lengua por debajo y el paladar blando por encima. Sin embargo, el término de cavidad bucal teóricamente solo comprendería el área de la mejilla, el objeto de estudio en este trabajo (Washington et al., 2002).

El paladar se encuentra en la parte superior de la boca. Su función es separar las cavidades nasal y oral. En dirección hacia los labios se encuentra el paladar duro, que hacia la parte posterior de la boca pasa a ser paladar blando. El paladar blando ayuda a mantener la comida dentro de la boca durante el masticado, y el paladar duro genera una cavidad que permite a la lengua el movimiento y también proporciona la base de la cavidad nasal.

Los dientes son apéndices que permiten el corte y trituración de la comida. Estos se encuentran anclados en el hueso de la mandíbula. La corona se proyecta hacia fuera, y la raíz se encuentra dentro de las encías.

2.2.1. Mucosa oral

La cavidad oral se recubre de moco, que se secreta por pequeñas glándulas. La mucosa oral se divide en (Mathiowitz, 1999):

- Epitelio oral
- Membrana basal. Conecta al epitelio con el tejido conectivo
- Lamina propia
- Muco-periostio. Formado por tejido conectivo graso o glandular, vasos sanguíneos mayores y nervios

El epitelio de la mucosa oral está compuesto de células escamosas en una disposición característica, muy similar a la de la piel. Los componentes internos de las células y la forma varía a lo largo del epitelio, siendo cúbicas en la base, y a medida que ascienden se van aplanando y colocándose tangencialmente a la superficie de la piel.

Las mejillas presentan un tejido más extensible y no queratinizado en comparación con el paladar duro.

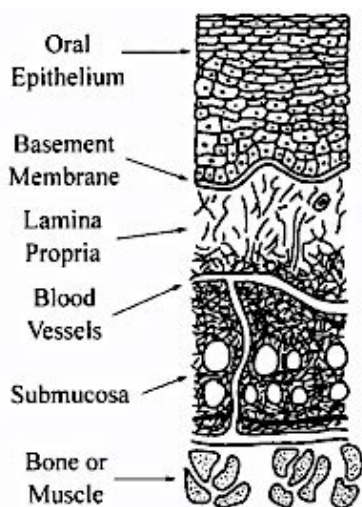


Figura 2.2. Sección cruzada de la mucosa bucal, adaptado de *Physiological Pharmaceutics*, 2000

La mucosa oral tiene una mayor irrigación que la piel, y la mayoría de los vasos sanguíneos de la cavidad bucal desembocan en la vena yugular.

Las glándulas salivares secretan la saliva, y están formadas por dos partes, la porción secretora y el ducto. La saliva se genera en dos fases. Primero, una secreción primaria isotónica sale de las células acinares (porción secretora). A continuación, este fluido es modificado en la porción ductal. A lo largo de los ductos, tiene lugar la reabsorción y secreción de electrolitos. La saliva resultante que entra en la boca contiene ~25 mEq/L de NaCl y ~2-5 mg/mL de proteínas. Este fluido tiene múltiples funciones, como protección de la mucosa, mantenimiento del pH, control microbiano, remineralización de los dientes, facilitación de la alimentación (por hidratación y formación del bolus), digestión y mediación del gusto.

2.2.2. Ventajas y limitaciones de la absorción bucal

La administración bucal tiene muchas ventajas como pueden ser la comodidad para el paciente y la estabilidad de las formulaciones, aunque los principios activos no siempre son candidatos para esta vía de administración. Esta opción tiene beneficios como evitar el primer paso hepático y el metabolismo del tracto gastrointestinal, lo que permite la administración de una dosis más baja de la formulación. No es una vía de administración dolorosa, ya que solo requiere dejar la

preparación sobre la mucosa, proporcionando una fácil aplicación. Dado que la mucosa bucal está muy irrigada, se llega a concentraciones terapéuticas mucho más rápido y de manera más eficiente, con una menor pérdida de principio activo. Además, ya que la formulación se absorbe directamente en sangre, el inicio de la acción es mucho más rápido (Hoogstraate, 1998). Este hecho hace que se puedan administrar dosis más bajas de fármaco que en sus análogos de administración oral, dando lugar por lo tanto a una menor incidencia de efectos secundarios a nivel sistémico.

Uno de los principales problemas de esta vía de administración parece ser la limitada caracterización de las vías de absorción en comparación con la administración tópica y nasal. En la actualidad se está produciendo un gran avance en este sentido con la aparición de técnicas analíticas para evaluar la cavidad oral. Otra limitación que presenta la administración bucal es la dificultad de simular las condiciones de la administración en modelos *in vitro*. Finalmente, factores como los regulatorios parecen ser una limitación significativa de cara a la industria farmacéutica, a diferencia entre la administración tópica, en la que se ha establecido correlación significativa entre los resultados *in vivo* e *in vitro*.

2.2.3. Formas farmacéuticas de administración a través de la mucosa oral

Existe un gran número de productos comercializados para administración a través de la mucosa oral. Los comprimidos bucales y sublinguales se formulan usando excipientes convencionales de granulación, y también existen comprimidos efervescentes disponibles para esta vía de administración. Hay formulaciones en forma de geles mucoadhesivos para absorción gingival. En forma de goma hay formulaciones como el clásico chicle de nicotina, que incluye además agentes saborizantes y edulcorantes, entre otros (Sattar and Lane, 2014).

3. Objetivos

Los objetivos de este trabajo se pueden resumir en cinco puntos:

- Llevar a cabo una revisión bibliográfica de la piel: fisiología y principios de absorción percutánea; los mecanismos de penetración y promotores químicos de la absorción.
- Estudio del tejido bucal: repaso de sus partes y papel de cara a la administración bucal de fármacos.
- Presentar una comparación entre la administración tópica y bucal de fármacos.
- Estudio del efecto de diferentes promotores de la absorción.
- Estudio de la relación entre el grado de ionización del fármaco naratriptan en función del pH y del coeficiente de distribución, así como el efecto del pH en la formulación a la absorción de este principio activo.

4. Métodos

Para el estudio de la fisiología y principios de absorción percutánea, así como la revisión del tejido bucal, se emplearon diversas referencias bibliográficas de publicaciones de revisión o recopilación de información especializada. Para llevar a cabo este proceso de búsqueda, se emplearon diversos buscadores. El principal fue Thomson Reuters WEB OF SCIENCE[®], que recoge las referencias de las principales publicaciones de cualquier disciplina de conocimiento científico, tecnológico y humanístico desde 1900 y le aporta un complemento importante con citas y factor de impacto. Los resultados fueron filtrados por número de citas y publicaciones de mayor factor de impacto. Las palabras empleadas para la búsqueda fueron: “skin physiology”, “oral drug delivery”, “naratriptan buccal delivery”, “chemical permeation enhancers”, “percutaneous in vitro permeation”, “partition coefficient”, entre otros.

Las principales revistas científicas empleadas para la recogida de información fueron International Journal of Pharmaceutics, European Journal of Pharmaceutics, y Journal of Controlled Release.

Para la caracterización de las propiedades fisicoquímicas del fármaco naratriptan, se emplearon los datos extraídos del National Chemical Database Service.

5. Resultados y discusión

Tras un estudio exhaustivo de la bibliografía correspondiente, se han extraído una serie de factores que influyen en la penetración de sustancias a través de la piel y de la mucosa oral, que se explicarán a continuación.

5.1. Promotores químicos de la absorción cutánea.

La piel actúa como barrera contra la entrada de sustancias no deseadas, por lo que la aplicación de moléculas a través de esta barrera ha de cumplir una serie de requerimientos para atravesarla. La parte más externa, a la par que gruesa, es el estrato córneo. Esta capa formada por células queratinizadas tiene un grosor aproximado de 15 μm (Lane, 2013) y las moléculas pasan a través de esta barrera mediante difusión pasiva, tanto por la vía transcelular como intercelular. Las propiedades químicas de las moléculas determinarán la vía de permeación, que será en mayor proporción intercelular si el compuesto es más hidrofílico, o transcelular si tiene una mayor afinidad por la fase oleosa (Albery and Hadgraft, 1979).

Los promotores químicos de la absorción funcionan por distintos mecanismos (Moser et al., 2001):

- Aumentando el coeficiente de difusión a través de ácidos grasos promotores que desorganizan los lípidos del estrato córneo, aumentando así la difusividad del compuesto modelo.
- Aumentando la solubilidad del principio activo en la membrana. Los promotores que siguen este mecanismo son el polietilenglicol (PG), etanol, transcitol y N-metil pirrolidona (Hadgraft, 1999). Este mecanismo proporciona una mayor incorporación de principio activo por parte de la piel acercando los parámetros de solubilidad (Δ) de la piel y el del activo en la formulación
- Aumentando tanto el coeficiente de difusión y de solubilidad. Combinando diferentes promotores de la absorción con efectos aditivos y sinérgicos, se potenciará la penetración por ambos mecanismos.
- Aumentando el nivel de saturación. La actividad termodinámica de un principio activo puede aumentarse incrementando la concentración en el vehículo o disminuyendo la solubilidad del principio activo en el disolvente

(Pellett et al., 1994). La supersaturación se presenta como otra manera de aumentar la actividad termodinámica, pero está limitada a una corta administración de la formulación, ya que para formulaciones de larga aplicación, existe el riesgo de recristalización del principio activo, resultando en una menor solubilidad en el vehículo. Otro método para incrementar progresivamente la concentración de un principio activo en la formulación es a través de promotores de la absorción volátiles en el vehículo, siendo de nuevo el tiempo de exposición una limitación por el temprano agotamiento del potenciador en el vehículo.

Además, entre propiedades deseables para un promotor químico de la absorción se debe demostrar que no sea irritante o sensibilizador y que la duración del efecto sea reproducible. No han de presentar actividad farmacológica en el organismo y serán también compatibles con la formulación, así como ser cosméticamente aceptables (Alexander et al., 2012).

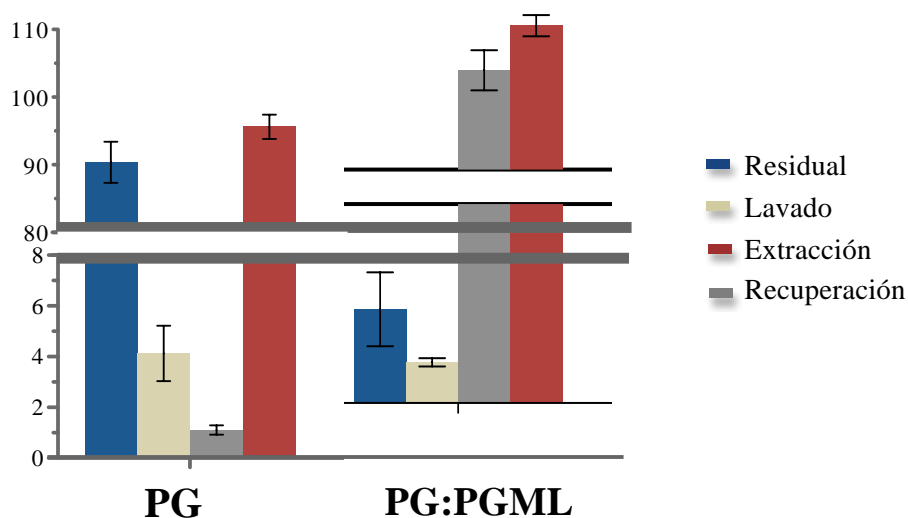


Figura 5.1. Diferencia entre Residual, Lavado, Extracción y Recuperación (%) tras una permeación de dosis finita usando 0.1% (w/v) de Hexamidina en una solución de propilenglicol (a), y en una solución 50:50 de propilenglicol:propilenglicol monolaurato

Tal y como se demuestra en el gráfico (Parisi, 2014), el empleo de promotores químicos de la absorción puede generar grandes aumentos del fármaco absorbido a través de la epidermis. Tras un periodo de administración de 24 horas, se analizan las cantidades de principio activo sin traspasar la membrana (residual y lavado), la cantidad en la membrana (extracción) y la cantidad que llega al torrente sanguíneo (siempre nula

porque el ingrediente activo usado como modelo no presenta absorción percutánea), y se demuestra por lo tanto que en el caso del sistema binario PG:PGML, la fracción de fármaco extraído de la membrana epidérmica es considerablemente mayor. Este efecto se atribuye a la propiedad del propilenglicol monolaurato de aumentar la actividad termodinámica del principio activo en la formulación. Ya que la molécula empleada no presenta una gran afinidad por el vehículo, ésta se desplaza con mayor avidez hacia dentro de la epidermis, llegando hasta el agotamiento casi total del vehículo (en este caso propilenglicol).

El mecanismo de acción propuesto para el PGML es a través de la fluidificación de las regiones lipídicas por interacción con las cadenas lipófilas a través de interacciones hidrofóbicas, disminuyendo la resistencia difusional de la piel (Kanikkannan and Singh, 2002) ha demostrado que los ácidos grasos saturados y alcoholes de cadena larga, las cadenas carbonadas de 10 a 12 carbonos se consideran ideales para la potenciación de la absorción. PGML está formado por una cadena de 12 carbonos empleado en diversos productos transdérmicos comercializados, así como disolvente para varios principios activos de administración tópica.

5.2. LogD a diferentes valores de pH

Cambiar el pH de la formulación es uno de los mecanismos más empleados para aumentar la absorción de un principio activo, junto con cambios en la osmolaridad o a través de la adición de promotores de la absorción. Con cambios en el pH, los estados de ionización de una molécula variarán, y por lo tanto presentarán diferentes perfiles de partición agua/octanol.

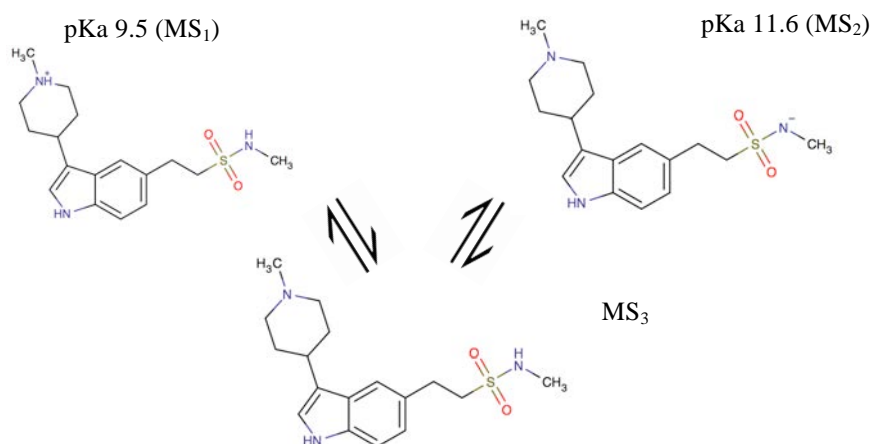


Figura 5.2. Estructura química de las distintas microespecies del fármaco naratriptan

El fármaco naratriptan, como molécula anfotérica, presenta dos valores de pKa como consecuencia de los dos grupos ionizables. A valores mayores de 11, la proporción de base libre (MS_3) será muy baja, debido al carácter ácido del protón de la sulfamida. Por otro lado, a valores por debajo de 8, la especie predominante será MS_1 como consecuencia del nitrógeno básico de la metil-piperidina. Esto significa que pequeños cambios de pH pueden afectar a la ionización de la molécula y así variar el coeficiente de distribución.

Tal y como demuestra la literatura, a pH entre los dos valores de pKa, la proporción de especie en estado neutro será máxima. Después de los estudios de absorción del principio activo en soluciones de distinta alcalinidad, se extrajeron los siguientes datos:

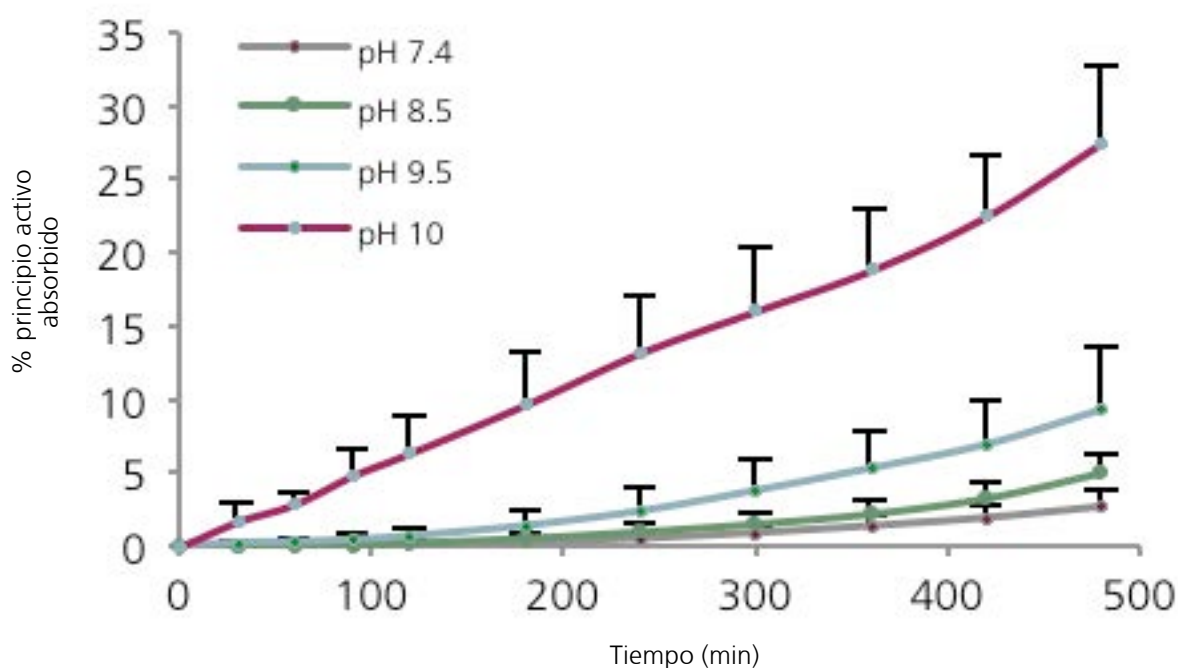


Figura 5.3. Proporción de naratriptan absorbido a través de la mucosa oral en función del pH a lo largo de un periodo analizado de 6 horas.

La figura anterior ejemplifica cómo a valores más alcalinos de pH (en los que el principio activo se encuentra en la forma desionizada), la molécula atraviesa la membrana bucal en mayor proporción, y más rápidamente. Este hecho permite, además, dilucidar la vía de absorción del principio activo, que será transcelular. La molécula atraviesa en mayor proporción al estar desionizado, y en la forma ionizada penetra menos (en este caso sería la vía intercelular), por lo que el principio activo pasa a través

de la mucosa bucal entre la bicapa lipídica de las células epiteliales. Esta conclusión se puede asumir siempre y cuando no exista otro tipo de absorción a parte de la difusión pasiva.

5.3. Diferencias entre administración tópica y bucal

Hasta cierto punto, la estructura de la mucosa bucal se parece a la de la piel, ya que ambas están formadas por diversas capas de células con progresivos niveles de estratificación. Aun así, la mucosa bucal no está queratinizada y no presenta los amplios dominios lamelares como los que se encuentran en piel. Las propiedades protectoras de la mucosa bucal se atribuyen principalmente a los lípidos intercelulares, constituidos por fosfolípidos y colesterol, mientras que el estrato córneo está formado por ceramidas y no se hayan fosfolípidos en su estructura (Lane, 2013).

En la comparación de la administración bucal y tópica del fármaco nifedipino (Kondo and Sugimoto, 1987), la administración bucal proporciona una concentración en sangre mayor que la transdérmica. Tras el pico de concentración en la administración bucal, los niveles de principio activo bajan significativamente más rápido que los de la administración tópica, que mantienen concentraciones terapéuticas durante periodos de tiempo más prolongados. En un reciente estudio con metilxantinas para administración bucal y transdérmica (Thakur et al., 2007), un número de formulaciones de diferentes metilxantinas se prepararon con varios promotores de la absorción (se trata de compuestos hidrofílicos con un bajo coeficiente de distribución). De nuevo, el flujo de estos principios activos a través del tejido bucal no queratinizado fue considerablemente mayor que en la piel.

Hay otros detalles a tener en cuenta en cuanto a estos dos tipos de administración como la comodidad para el paciente. Previo al estudio, se preguntó a los sujetos sobre la formulación, y había una disposición más favorable hacia la vía transdérmica. El efecto de la administración bucal es más limitado, ya que no es posible llevar una formulación en la cavidad gingival durante más de 4-5 horas, mientras que para la administración tópica, la liberación de principio activo permite mantener niveles terapéuticos en sangre durante un periodo más largo de tiempo. Además, el área de absorción en la membrana bucal es mucho menor que la extensión de la piel, y el efecto diluyente de la saliva hace que compuestos con alto peso molecular o baja lipofilia traspasen la membrana más lentamente.

6. Conclusiones.

Los promotores químicos de la absorción proporcionan un aumento significativo de la absorción de principios activos candidatos para la administración tópica.

El sistema binario formado por propilenglicol y propilenglicol monolaurato al 50:50, generó un aumento significativo de la absorción del principio activo, en comparación con otros sistemas binarios o simples. Esto demuestra la capacidad de ciertos compuestos de realmente potenciar la absorción de principios activos para la administración tópica.

El pH de la formulación es otra variable para controlar la cantidad de principio activo que atraviesa la mucosa bucal.

En el caso del fármaco naratriptan, se demostró su carácter ionizable, presentando a valores de pH más alcalinos un estado no ionizado (hasta llegar a valores superiores a 11.6, a partir del cual iría transformándose en la especie negativamente cargada). En estados libres de carga, la molécula tiene un carácter más lipofílico, debido a las cadenas hidrocarbonadas y el ciclo indólico. Estas propiedades hacen que el principio activo sea más soluble en los fosfolípidos de las membranas de los corneocitos, atravesando así mejor la barrera de la piel, y por lo tanto llegando al torrente sanguíneo en mayor proporción y más rápido.

La administración tópica y bucal de fármacos se consolida por lo tanto como una manera alternativa de administrar fármacos que no son candidatos para la vía oral. Gracias al interés que estas opciones están atrayendo, las referencias bibliográficas y la investigación en esta línea permitirá el desarrollo de formulaciones efectivas, seguras y de calidad para la administración de fármacos para administración tópica y bucal.

7. Bibliografía

- ALBERY, W. J. & HADGRAFT, J. 1979. Percutaneous absorption: in vivo experiments. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 31, 140-147.
- ALEXANDER, A., DWIVEDI, S., AJAZUDDIN, GIRI, T. K., SARAF, S., SARAF, S. & TRIPATHI, D. K. 2012. Approaches for breaking the barriers of drug permeation through transdermal drug delivery. *Journal of Controlled Release*, 164, 26-40.
- ALLEN, L. V. P., NICHOLAS G.; ANSEL, HOWARD C. 2011. Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Wolters Kluwer.
- BRODIN, B., STEFFANSEN, B. & NIELSEN, C. U. 2010. Passive diffusion of drug substances: the concepts of flux and permeability. *ULLA Pharmacy Series*, 135-151.
- DHOTE, V., BHATNAGAR, P., MISHRA, P. K., MAHAJAN, S. C. & MISHRA, D. K. 2012. Iontophoresis: a potential emergence of a transdermal drug delivery system. *Scientia Pharmaceutica*, 80, 1-28.
- ELIAS, P. M. 1991. Epidermal barrier function: intercellular lamellar lipid structures, origin, composition and metabolism. *Journal of Controlled Release*, 15, 199-208.
- HADGRAFT, J. 1999. Passive enhancement strategies in topical and transdermal drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*.
- HADGRAFT, J. 2001. Skin, the final frontier. *International Journal of Pharmaceutics*.
- HEISIG, M., LIECKFELDT, R., WITTUM, G., MAZURKEVICH, G. & LEE, G. 1996. Non Steady-state Descriptions of Drug Permeation Through Stratum Corneum. I. The Biphasic Brick-and-Mortar Model. *Pharmaceutical Research*, 13, 421-426.
- HOOGSTRAATE, J. A. J. W., PHILIP W. 1998. Drug delivery via the buccal mucosa. *Pharmaceutical Science & Technology Today*, 1, 309-315.
- KANIKKANNAN, N. & SINGH, M. 2002. Skin permeation enhancement effect and skin irritation of saturated fatty alcohols. *International Journal of Pharmaceutics*, 248, 219-228.
- KONDO, S. & SUGIMOTO, I. 1987. Moment analysis of intravenous, intraduodenal, buccal, rectal and percutaneous nifedipine in rats. *Journal of Pharmaco-biodynamics*, 10, 462-9.
- LANE, M. E. 2013. Skin penetration enhancers. *International Journal of Pharmaceutics*, 447, 12-21.
- MATHIOWITZ, E. 1999. *Bioadhesive Drug Delivery Systems*.
- MOSER, K., KRIWET, K., NAIK, A., KALIA, Y. N. & GUY, R. H. 2001. Passive skin penetration enhancement and its quantification in vitro. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 52, 103-112.
- NARAYAN, R. 2009. *Biomedical Materials*.
- NEMANIC, M. K. & ELIAS, P. M. 1980. In situ precipitation: a novel cytochemical technique for visualization of permeability pathways in mammalian stratum corneum. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, 28, 573-8.
- PARISI, N. P.-A., M; LANE, M E 2014. Hexamidine diisethionate, high throughput of factors affecting topical delivery of drugs. *Unpublished*.
- PARK, G.-S. K., YONG HYUP; HAN, HAEWOOK; HAN, JOON KOO; AHN, JAEWOOK; SON, JOO-HIUK; PARK, WOONG-YANG 2012. *Convergence of Terahertz Sciences in Biomedical Systems*, Springer.
- PELLETT, M. A., DAVIS, A. F. & HADGRAFT, J. 1994. Effect of supersaturation on membrane transport: 2. Piroxicam. *International Journal of Pharmaceutics*, 111, 1-6.
- RAWLINGS, A. V., SCOTT, I. R., HARDING, C. R. & BOWSER, P. A. 1994. Stratum Corneum Moisturization at the Molecular Level. *J Invest Dermatol*, 103, 731-740.
- SATTAR, M. & LANE, M. E. 2014. Oral transmucosal drug delivery – Current status and future prospects. *International Journal of Pharmaceutics*.
- THAKUR, R. A., MICHNIAK, B. B. & MEIDAN, V. M. 2007. Transdermal and Buccal Delivery of Methylxanthines Through Human Tissue In Vitro. *Drug Development & Industrial Pharmacy*, 33, 513-521.
- WASHINGTON, N., WASHINGTON, C. & WILSON, C. 2002. *Physiological Pharmaceutics: Barriers to Drug Absorption*, Taylor & Francis.
- WILSON, P. A. & HEMMATI-BRIVANLOU, A. 1995. Induction of epidermis and inhibition of neural fate by Bmp-4. *Nature*, 376, 331-333.