

## **EVOLUCIÓN BIOFARMACÉUTICA DE LAS VÍAS DE ADMINISTRACIÓN Y MEDICACIÓN TÓPICA, EN SUS ALCANCES SUPERFICIAL, INTRACUTANEO, REGIONAL Y TRANSDERMICO**

**Cosme De Los Santos C.**

Universidad de Montevideo - Uruguay\*

La piel, es un órgano bien conocido por la función de protección que ofrece al organismo, por la eficaz resistencia que opone a la difusión de permeantes desde el exterior y a la pérdida del medio interno, por ser asiento de cientos de patologías de etiología tanto local como sistémica, y como vía de administración de medicamentos. Tanto ésta como la medicación aplicada, ha venido presentando una interesante evolución en los últimos cincuenta años. Apreciamos como ha ido pasando de un uso externo para proteger el órgano cutáneo y tratar enfermedades superficiales, a un recurso para patologías con asiento intracutáneo; a alcanzar efectos regionales en el tejido conectivo hipodérmico; para finalmente transformarse en el último cuarto de siglo, en una valiosa vía de administración para fármacos de acción sistémica.

La barrera epicutánea, es la resultante del continuo proceso de germinación, diferenciación, muerte y exfoliación que sufre la epidermis en su permanente renovación fisiológica. Tiene su génesis en la división del queratinocito a nivel basal dermoepidérmico, el que en su ascenso, se diferencia en los estratos espinoso, granuloso y termina en el estrato córneo, constituido por corneocitos muertos, los que continuamente se están descamando. Este proceso continuo de renovación epidérmico, que fisiológicamente se cumple en 28 días, puede sufrir importante acortamiento, con la patología cutánea.

A nivel ultraestructural, es importante señalar tres cambios de trascendencia farmacocinética y biofarmacéutica. En primer lugar, la transformación de los lípidos hidrofílicos originarios de los cuerpos de Odland, subestructuras celulares de 200-300 nm, que aparecen en el estrato espinoso, en lípidos hidrofóbicos, los que con el agua, se organizan laminarmente en el espacio intercórneo, dando lugar a particulares estructuras, donde las láminas se alternan a distancias regulares de 6,4 y 13,4 nm. En segundo lugar, con el vaciamiento protoplasmático del corneocito, la queratinización de la membrana citoplasmática y el desarrollo de un nuevo componente hidrofílico-queratínico intercelular, aparece otro mecanismo de resistencia a la difusión de permeantes. En tercer lugar, la aparición de una barrera electrostática, identificable a un condensador, con cargas negativas orientadas hacia la superficie exterior.

La sumatoria de los cambios ultraestructurales señalados, son determinantes de que en el estrato córneo, esté localizada la barrera epicutánea. Las moléculas liposolubles, o sea las que presentan favorables coeficientes de partición [octano]/[agua], para poder difundir en forma pasiva, deben ser capaces de practicar por la ruta intercelular, una no fácil doble partición. La primera, entre los lípidos laminares del espacio intercórneo y el vehículo donde la molécula realmente está disuelta, seguida de una segunda

partición, entre la epidermis viva que se equivale a un buffer de fosfatos de pH 7,4 y los lípidos intercórneos. A las sustancias hidrofílicas, salvo raras excepciones, les es muy difícil permear, tanto por la ruta inter como intracelular, a pesar que otrora, aunque ya no, ésta última fuera sobrevalorada. A los polipéptidos y proteínas, prácticamente les es imposible penetrar por difusión pasiva, a no ser que haya inducción promovida por medios físicos, capaces de vencer la barrera electrostática.

Clásicamente, el principal alcance de la vía de administración tópica, ha sido la de protección del propio órgano cutáneo y el tratamiento de afecciones dermatológicas limitadas a los estratos superficiales cutáneos.

Con el advenimiento de la corticoterapia tópica a principio de la década de los cincuenta y la posibilidad de tratar procesos inflamatorios y proliferativos localizados en estratos más profundos del órgano cutáneo, frente a la necesidad de actuar en células activadas que normalmente se encuentran en la piel -queratinocitos, células dendríticas, fibroblastos, células endoteliales, basófilos, histiocitos-, al igual que a células infiltradas en los procesos patológicos, sean polimorfonucleares -neutrófilos, eosinófilos-, monocitos-macrófagos, linfocitos-, etc., es que la biofarmacia contribuye significativamente en el desarrollo de formulaciones mejoradas, capaces de establecer un adecuado flujo transcutáneo (J) y por lo tanto, de alcanzar concentraciones farmacodinámicamente activas a nivel de los receptores celulares.

El dominio de las variables que intervienen en las leyes de difusión de Fick, y de los sistemas experimentales tricompartmentales de difusión, ha permitido optimizar la actividad terapéutica de los medicamentos de uso tópico, a la vez de minimizar los riesgos iatrogénicos. Modificaciones estructurales dentro de un mismo grupo farmacológico, posibilitan acceder a fármacos más liposolubles y por ende más compatibles con los lípidos de la barrera epicutánea. La optimización de la concentración de fármaco realmente disuelto en el vehículo, permite alcanzar mayores concentraciones de principio activo en los estratos superficiales córneos y por ende, una mayor gradiente difusional dentro de la epidermis muerta, o sea dentro de la barrera epicutánea. Mediante la desorganización intencionada de la ultraestructura laminar de la barrera epicutánea, es posible disminuir la resistencia que opone a la difusión. Este efecto, se puede alcanzar con el uso de vehículos y técnicas con propiedades oclusivas, capaces de producir un aumento en la hidratación del estrato córneo, lo que deriva en un flujo transcutáneo incrementado. La desorganización de la estructura laminar mediante facilitadores de la permeación, es una práctica usual, la que puede consistir en cosolventes capaces de difundir y/o desorganizadores específicos, los que al intercalarse entre los lípidos hidrofóbicos laminares que han orientado sus cabezas hidrofílicas hacia la lámina acuosa y su fracción hidrofóbica hacia la lámina no polar, disminuyen significativamente la resistencia a la difusión.

Ejemplos de buena optimización biofarmacéutica, resultan ser los adrenocorticoides tópicos. Mediante la adecuada selección de derivados ya sean no halogenados, fluorados y/o clorados, al igual que el vehículo más apropiado, sea crema, gel, ungüento monofásico o bifásico, es posible disponer de medicamentos tópicos con diferentes niveles de potencia, y así poder controlar cuadros clínicos de diferente intensidad, evolución y extensión superficial, con el menor riesgo iatrogénico posible, tanto a nivel local como sistémico. También resulta novedoso, la formulación de un antimicótico imidazólico

como el nitrato de econazol, en un vehículo anhidro, emulsionado y oclusivo, con indicación especial en micosis secas, hiperqueratósicas, crónicas, ungueales rebeldes a los tratamientos. Sería valioso resolver, una formulación optimizada que permita usar tópicamente a la ciclosporina A, y así evitar gran parte de los efectos sistémicos secundarios que presenta este inmunosupresor.

Los antiinflamatorios no esteroideos formulados en medicamentos de uso tópico, cuando tienen una adecuada activación termodinámica y se acompañan de promotores de sorción, son capaces de aliviar dolores de mediana intensidad, como los de tejidos blandos y osteoarticulares. Además de las reacciones adversas como pueden producir en el lugar de aplicación, tales como irritación, eritema, urticaria, dermatitis por fotocontacto, una vez que alcanzan la microcirculación, se distribuyen en todo el organismo, pudiendo producir disturbios gastrointestinales, asma, etc., si bien con menor riesgo que con los sistémicos, son de tener en cuenta.

La biofarmacia, no sólo ha tratado de mejorar el flujo transcutáneo a partir del medicamento aplicado, sino de crear recursos terapéuticos que contrarresten los neo-compartimentos farmacocinéticos superpuestos sobre las lesiones cutáneas. Así se busca contrarrestar las escamas hiperqueratósicas superpuestas sobre la lesión psoriática, de forma que los medicamentos contacten mejor con la alterada barrera epicutánea, difundan con mayor regularidad, sea menor la erraticidad terapéutica, y frente a citostáticos tópicos como la antralina, minimizar el riesgo de aparición de eritema retardado, muchas veces invalidante de la terapia. Conceptos semejantes podemos aplicar a la dermatitis atópica, donde el prurito, las escoriaciones, las infecciones y la liquenificación derivadas, muchas veces hacen usar adrenocorticoides de potencia mayor que la necesaria, lo que es particularmente riesgoso en los niños, especialmente en edad de crecimiento.

La optimización biofarmacéutica del flujo transcutáneo condujo a partir de la década de los 70, al desarrollo de los sistemas transdérmicos por difusión pasiva, los que han abierto un capítulo importante en las ciencias farmacéuticas. a través de la aplicación de parches adhesivos que contienen principios activos liposolubles activados termodinámicamente, mediante adecuado grado de saturación del principio activo en el vehículo, uso de facilitadores de permeación, una cubierta exterior oclusiva que aumenta la hidratación cutánea, es posible alcanzar con una cinética de orden cero, concentraciones plasmáticas con pocas fluctuaciones y por lo tanto, sin los riesgos toxicológicos de los picos y/o pérdida de efecto de los valles profundos. Así estos sistemas transdérmicos, se pueden optimizar de tal manera, que diseñados con o sin membrana de permeación auxiliares, la verdadera membrana limitante a la difusión, para hacer la propia barrera epicutánea, por lo que la dosis absorbida, es proporcional a la superficie del parche aplicado.

La biotecnología produce polipépticos/proteínas, que son la réplica bioquímica exacta de los fundamentales en fisiología, fisiopatología y terapéutica humana. Ya la tecnología por DNAr, ha producido importantes medicamentos, a la vez que la FDA, aproximadamente 150 esperan aprobación. Entre los problemas que presenta la administración de los productos biotecnológicos, está la ruta de administración, la que generalmente es parenteral, de corta duración, costosa y con riesgos iatrogénicos mayores.

La piel cuando es sometida a una corriente eléctrica de escasos mAs, produce electroporación reversible de la barrera epicutánea, permitiendo el flujo de permeantes

(DI+) y también agua (corriente convectiva). A diferencia de otras mucosas (digestiva, nasal), la piel ofrece baja actividad proteolítica, lo que constituye una gran promesa. La posibilidad de usar pequeños dispositivos portátiles, con el polipéptido cargado positivamente y activado termodinámicamente en el electrodo positivo (ánodo), el uso de corrientes pulsátiles que eviten la polarización de la barrera epicutánea, de que el flujo transcutáneo ( $dM/dt$ ) sea función de una corriente programable:  $mAs$ ;  $V$ ;  $KHz$ : forma de onda; relación on/Off; tiempo de aplicación, es posible que la vía transdérmica ocupe por razones farmacocinéticas, económicas y por tratarse de un método no invasivo, una posición prominente entre las diferentes vías que se puedan acceder, para la administración de medicamentos biotecnológicos.

*Hopkins, a quien muchos consideran como el padre de la bioquímica, daba en sus clases prácticas un conocido test para las proteínas, que los estudiantes debían luego repetir. Pero éstos no pudieron obtener la reacción. El estudio reveló que la reacción sólo podía ser obtenida cuando el ácido acético empleado contenía una impureza, el ácido glioxálico, que luego se convirtió en el reactivo standard para el test. Hopkins siguió esta pista y buscó el grupo en la proteína con el cual el ácido glioxálico reaccionaba; esto lo condujo al famoso aislamiento del triptofano.*