

## DERMOFARMACIA

### La Piel y los sistemas transdérmicos

*Dra. Bertha Pareja (1)*

Durante los últimos años, los conocimientos acerca de la estructura y funciones de la piel han progresado de manera muy significativa. Así por ejemplo, la farmacocinética de los preparados de aplicación tópica para el tratamiento de los procesos patológicos de la piel, así como los de empleo cosmético, han dado lugar a profundos cambios en la comprensión de la piel humana.

Sin embargo, hay conceptos que permanecen invariables, como por ejemplo aquel que estableció Klingman (1) en 1983, que dice: "Todo puede atravesar la piel, pero nada la atraviesa fácilmente". Esto ha dado lugar a que en el presente ya no se considere a la piel como una barrera impenetrable, sino como una membrana con permeabilidad selectiva, y a que la absorción transepidermal sea considerada como una de sus principales funciones fisiológicas.

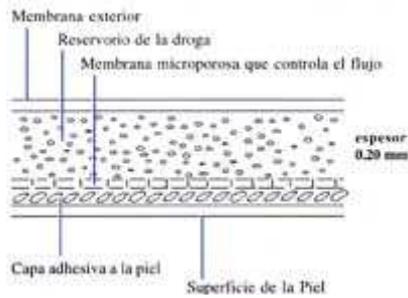
Todos estos conceptos han influenciado de manera fundamental en la formulación de los preparados dermatológicos y han sentado las bases para el empleo de la piel como una vía de administración de preparaciones con efectos sistémicos, dando lugar al advenimiento de nuevas formas farmacéuticas que presentan notables ventajas, entre las que podemos destacar a los sistemas terapéuticos y transdérmicos (2).

Antes del advenimiento de estos sistemas para la terapia transepidermal, el método empleado para la administración de principios activos a través de la piel consistía en la aplicación de pomadas sobre la piel intacta, con o sin masaje. Con esta forma de administración, se obtenían grandes variaciones en la magnitud y duración del efecto farmacológico, así como niveles sanguíneos muy variables, debido a las diferencias en la permeabilidad intrínseca de la piel, tanto como a la influencia de otros factores como la naturaleza del vehículo y otros inherentes a la piel como la condición de la misma, la edad, el sexo, la temperatura y el metabolismo (3).

Para evitar estos inconvenientes y aprovechar al máximo las ventajas de la piel como vía de ingreso de principios activos a la circulación sistémica, se han realizado intensivas investigaciones, las mismas que en 1981 dieron lugar al advenimiento de los sistemas transdérmicos, el primero de los cuales fue ideado para la administración de escopolamina para controlar el mareo en los viajes. Al presente, son varios los medicamentos administrados por esta vía, como por ejemplo la nicotina, la nitroglicerina, así como los estrogénos, todos los que llenan las condiciones requeridas para esta forma de administración en lo que se refiere a su magnitud molecular y propiedades físico-químicas.

Todos tienen un fundamento común que es el flujo controlado, que hace que el paciente reciba en forma constante determinada cantidad de principio activo, manteniendo niveles sanguíneos uniformes, con grandes ventajas para el paciente.  
Fig. 1.

**Fig. 1 Diagrama esquemático del flujo controlado de un sistema transdérmico a través de la piel.**



En los últimos años, los doctores Robert Langer, Daniel Blankschtein y Samir Mitragori (4) han introducido modificaciones en los sistemas, como el anteriormente descrito, con mayor magnitud molecular y cuyo empleo, como en el caso de la insulina, se debe hacer por largos periodos de tiempo y a intervalos de dosaje cortos. Como resultado de sus investigaciones, ellos han descubierto que los ultrasonidos de muy baja frecuencia permiten hacer atravesar la piel por moléculas de gran tamaño como las de la insulina, el interferón gamma y otros, haciéndolos liberar de parches transdérmicos como el descrito para la escopolamina. El mecanismo de esta liberación, según explican sus autores, se debe a que los pulsos de ondas ultrasónicas producen burbujas "cavitarias" en las capas lipídicas, permeabilizando temporalmente la piel, facilitando el paso de grandes moléculas de principios activos, abriendo canales a través de la capa externa de las células cutáneas, las que en condiciones normales bloquean el paso de las moléculas de gran magnitud.

El transporte pasivo de medicamentos a través de la piel se efectúa mediante una difusión por los tortuosos espacios intercelulares y en función de una gradiente de concentración. Mediante el ultrasonido se abre un camino más corto a través de las células con una rápida difusión. Fig. 2 y 3



**Fig. 2 y 3.** Paso de grandes moléculas a través de la piel (Fuente Dr. Robert Langer)

Los científicos explican que siempre hay gases O<sub>2</sub> y CO<sub>2</sub> disueltos en los tejidos y que el ultrasonido los agita formando burbujas; la formación y el colapso de esas burbujas originaría la formación de pasajes de mínima resistencia.

Cuando cesa la acción de los pulsos del ultrasonido, los lípidos se reordenan rápidamente y la piel recobra su impermeabilidad normal.

Consideramos que muy pronto estos descubrimientos permitirán la administración de principios activos como la insulina con regímenes de dosaje y formas de administración muy convenientes para el paciente y con gran exactitud en la cantidad de droga administrada.

## **ACEITE DE JOJOBA**

La Jojoba (*simmondsia chinensis*) es un arbusto que crece en terrenos desérticos, donde resiste fuertes vientos e intensa radiación solar (hasta 52 grados centígrados), lo que explica su alto contenido de ceras líquidas y sus esteres, los cuales son sumamente estables. De las 300,000 especies vegetales conocidas, la Jojoba es la única que proporciona esteres líquidos de ceras, todos los demás aceites vegetales están compuestos de triglicéridos y son más susceptibles a la oxidación.

La Jojoba es una planta xerofítica, es decir que le gusta la sequedad, lo que hace que ahorre el agua en los desiertos, evite la erosión de los suelos y contribuya a conservar el petróleo. Comercialmente ha reemplazado a la esperma de ballena que es muy escasa por estar controlada la caza de este cetáceo, que al presente es una especie casi en extinción.

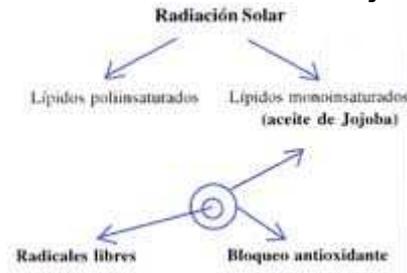
La Jojoba es la primera planta silvestre que ha sido exitosamente domesticada y que se cultiva en gran escala en los Estados Unidos, donde cada año se cosecha la semilla de millones de árboles en grandes extensiones de tierras que cada vez se incrementan, ya que la planta vive más de 150 años. Las semillas son del tamaño de una nuez y contienen 50% de aceite, lo que explica su gran rendimiento.

Se cosecha una vez al año; el aceite obtenido es de gran estabilidad por ser el producto de complejos procesos de biotransformación dentro de la semilla donde actúan diversos sistemas enzimáticos, el CO<sub>2</sub> del aire y la energía solar para realizar la fotosíntesis de este valioso recurso renovable.

En cuanto a su efecto sobre la piel, actúa enérgicamente para evitar la sequedad y la peroxidación lipídica que son los dos factores más importantes causantes del envejecimiento prematuro de la piel. Se le emplea para retardar manifestaciones del envejecimiento cutáneo tales como la aparición de arrugas, manchas marrones, aspereza, laxitud, sequedad, así como para protegerla de los factores ambientales que aceleran los procesos de envejecimiento cronológico, el cual está genéticamente controlado.

El mecanismo de protección de la piel contra los efectos de los radicales libres proporcionado por el aceite de Jojoba, puede explicarse por una acción antioxidante que interrumpe la peroxidación debido a su singular estructura química conformada por esteres monoinsaturados líquidos caracterizados por una extraordinaria estabilidad a la oxidación, la cual ha sido comprobada por estrictos métodos de análisis como la técnica del oxígeno activo (AOM) o el ensayo Rancimat.

### Mecanismo de Acción de los Lípidos Monoinsaturados del Aceite de Jojoba



La oxidación controlada en el organismo se produce con la respiración y es un proceso metabólico vital, en el cual se emplea la energía proporcionada por los alimentos. Sin embargo, se pueden producir reacciones incontroladas en cadena, que de manera general se llaman "peroxidación" y ocurren cuando las complejas defensas del organismo se agotan o disminuyen, lo que da lugar a la formación de moléculas de "radicales libres" que se propagan, tienen números impares de electrones y son productos secundarios de la peroxidación. Esta reacción en cadena autocatalítica puede ser muy dañina para las células vivas y los tejidos.

Los radicales libres tienen muchos efectos dañinos que contribuyen al envejecimiento prematuro y a la predisposición a cambios en la piel, uno de sus efectos es la formación de resistentes enlaces cruzados en las fibras colágenas y un aumento significativo del colágeno soluble, lo que produce un adelgazamiento de la piel y la formación de las arrugas.

De otro lado, los radicales libres también rompen el ácido hialurónico, disminuyendo su capacidad de retener agua en la piel, atacan los fosfolípidos de la membrana celular, ganando de esa manera acceso al DNA, aumentando el riesgo de cáncer y ciertas mutaciones.

Las reacciones en cadena producidas por los radicales libres e iniciadas por las radiaciones ultravioleta también pueden dañar el cabello, debilitando su fuerza tensil y rompiendo las uniones cruzadas de la Keratina, así como causando alteraciones en los pigmentos como la melanina.

Las excelentes propiedades humectantes del aceite de Jojoba han sido ampliamente estudiadas y hoy se le incluye en un gran número de formulaciones para mantener la piel flexible y suave. Por su característica composición química (50% esteroides líquidos de ceras), se le ha comparado a la secreción de las glándulas de Meibomio que tienen el papel de lubricar la superficie del globo del Ojo y evitar la evaporación de las lágrimas sin empañar el cristalino. Esto ha dado lugar a que pueda aplicarse en preparados empleados en oftalmología para evitar la pérdida de humedad que se presenta en ciertos procesos patológicos del ojo.

Otras cualidades del aceite de Jojoba son su capacidad humectante no oclusivo, su extrema estabilidad a la oxidación así como su característica de no ser comedogénico ni necesitar ensayos en animales cuando se le incluye en la formulación.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

1. KLINGMAN, A.M. : "Structure of skin as it relates to percutaneous absorption". Society of Cosmetics Chemists. Washington D.C. 1983.
2. SHAW J.E.; CHANDRASEKAN: "Transdermal therapeutic systems". Press Ba Igowlah. Austria 1981.
3. GALE, RM; J.E SHAW: "Alza Corporation". Austria.
4. LANGER, R.; BIANKSCHTEIN, D. y MITRA GORI, S. "Horizons N<sup>o</sup>. 27". Frontera médica 1996. Massachusets Institute of Technology.