



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO
ÚLTIMOS AVANCES EN ABSORCIÓN
DÉRMICA Y TRANSDÉRMICA

Autor: Cristina Antón Sáiz

Fecha: Junio 2019

Tutor: Manuel Córdoba Díaz

ÍNDICE

1. RESUMEN	3
LA PIEL (Navarrete Franco, G. (2003)).....	3
ABSORCIÓN DÉRMICA (www.cofsegovia.portalfarma.com)	5
ABSORCIÓN TRANSDÉRMICA	5
Factores de la absorción transdérmica (www.superfund.arizona.edu)	5
ESTRATEGIAS DE FORMULACIÓN	6
1. Promotores de la absorción	6
2. Sistemas vesiculares	6
3. TTS (Transdermal Therapeutic System)- Sistemas terapéuticos transdérmicos	7
4. Sistemas mecánicos.....	7
5. Emulsiones.....	8
6. Micro y nanopartículas (Irache, J. M. 2008, April).	8
2. OBJETIVOS	8
3. METODOLOGÍA.....	9
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	10
Evolución desde 2014 a 2018.....	10
Estrategia de formulación:	10
Evolución temporal de las estrategias de formulación:.....	12
Terapia.....	13
5. CONCLUSIONES	14
6. BIBLIOGRAFÍA	15

1. RESUMEN

La piel constituye una de las posibles vías de entrada de fármacos a nuestro organismo, así como un tejido sobre el que se pueden aplicar tratamientos locales. Si bien tiene muchas ventajas frente a otras vías de administración, también podemos encontrar una serie de limitaciones al tratar de hacer llegar los principios activos a la diana.

En esta revisión bibliográfica se detallan los avances que se han llevado a cabo en los últimos 5 años, desde 2014 hasta 2018, en las formulaciones de absorción dérmica y transdérmica. Se ha estudiado la evolución temporal de las distintas estrategias encontradas en las publicaciones. Estas han evolucionado aumentando o disminuyendo en número a lo largo del tiempo de estudio. En este trabajo las estrategias estudiadas han sido las siguientes: uso de promotores de absorción, sistemas vesiculares, TTS (Sistemas terapéuticos transdérmicos) y sistemas mecánicos, emulsiones y micro y nanopartículas. También se recogen las aplicaciones terapéuticas más comunes.

Tras abarcar la información obtenida sobre los avances en absorción dérmica y transdérmica se ha observado que la cantidad de artículos de investigación se ha visto reducida en los últimos años. Por otro lado se han asentado estrategias como la utilización de micro y nanopartículas para la administración de los principios activos. Así mismo, el tratamiento oncológico ha sido el más desarrollado.

LA PIEL (Navarrete Franco, G. (2003))

La piel es el órgano que recubre todo el cuerpo humano y está en constante renovación, de un espesor de 0,2-4 mm, es el órgano vivo más pesado y más amplio. Consta de distintos tipos de células para llevar a cabo las distintas funciones de la piel.

Se puede considerar que la piel tiene 3 funciones básicas:

- Protección: entre las cuales sería una barrera selectiva frente a microorganismos y sustancias químicas. Barrera selectiva frente a determinadas formas de energía. Así como también amortiguar los traumatismos por golpes y choques.
- Transmisión: permite recibir información del entorno y enviarla al cerebro. Además mediante su color, textura y olor transmite señales hormonales.
- Intercambio: controla la pérdida de agua del organismo, la piel participa en mecanismos complejos para conseguir regular la temperatura corporal, así como otras series de secreciones de distintas glándulas como pueden ser la sudoríparas o sebáceas.

Se va a dividir en distintas capas, que tendrán una histología algo diferente y funciones distintas. En orden desde la parte más externa a la más interna:

En primer lugar nos encontramos con una **emulsión epicutánea** de fase externa acuosa, es el resultante de las secreciones, por eso va a tener un pH ácido entre 5 y 6 con acción antimicrobiana, pero que permite la vida de la flora cutánea (saprófitas). Regula la hidratación de la piel y la protege.

La primera capa de piel como tal, que es la **epidermis**.

La parte más externa es el *estrato córneo*, aquí nos encontramos con células sin núcleo y cuyo grosor va a variar de acuerdo a las distintas zonas de la piel, por ejemplo siendo más gruesa en palmas de manos y pies, y más fina en los párpados. Las células que constituyen esta capa córnea son los queratinocitos, llenas de queratina y muy empaquetadas unas con otras.

Constituye una barrera impermeable que solo dejara pasar pequeñas moléculas, constituido por los queratinocitos y lípidos extracelulares. Con capacidad de captar agua es lo que se conoce como Factor Humectante Natural, lo que causa que se arruguen los dedos cuando están mucho tiempo bajo el agua.

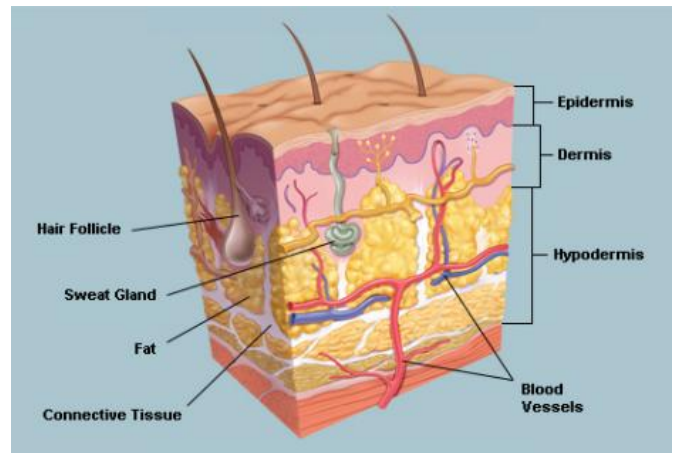
Los queratinocitos van madurando desde la capa basal, donde se encuentran en forma vertical, llenándose de queratina, hasta llegar a la parte más superficial que es el estrato córneo que es donde se disponen de forma más aplastada para ejercer una función de defensa, aquí se irá descamando la piel, puesto que la epidermis se encuentra en un constante recambio. Este proceso se conoce como queratinización, este proceso es el que hace que haya distintas capas en la epidermis.

En la capa basal también nos encontramos con otro tipo de células, los melanocitos, son células dendríticas que producen la melanina. Cada melanocito abastece a muchas células de la piel, transfiere la melanina en melanosomas por una red de pseudópodos constituyendo un mecanismo de protección natural de la piel frente a la radiación solar. Las células de Langerhans se encuentran en la epidermis y ocasionalmente en la dermis, su función principal es la de presentación de antígenos puesto que son parte del sistema inmunológico.

Seguido nos encontramos con la **dermis**. Es la capa de tejido conectivo y de espesor variable. Consta de células inmunológicas, glándulas sudoríparas y sebáceas, terminaciones nerviosas, folículos pilosos y una matriz extracelular muy rica. Los componentes de la matriz extracelular se producen por el fibroblasto, principal célula de la dermis. Estos componentes van a ser las fibras de colágeno y elastina, permitiendo que la piel se muestre flexible, elástica y firme. (www.stetikmed.cl)

Con los años y el proceso de envejecer, disminuye la producción natural de colágeno y elastina y la capacidad de la piel para fijar el agua. Esto lleva a un aspecto menos tonificado de la piel, dando lugar a las arrugas.

En la zona más profunda nos encontramos con la **hipodermis** o tejido celular subcutáneo, las células que encontramos son los adipocitos, que almacenan la grasa, por tanto su tamaño y espesor dependerá de cada persona y de la parte del cuerpo. Se trata de un depósito de energía.



Histología de la piel. (www.stetikmed.cl)

ABSORCIÓN DÉRMICA (www.cofsegovia.portalfarma.com)

La piel constituye una barrera natural entre el medio externo y nuestro organismo. Los lípidos epidérmicos son responsables de crear una barrera impermeable de la piel, evitando la penetración de bacterias y virus a través de la piel. De la misma manera sustancias hidrófobas verán dificultado el paso a través de esta película formada por los lípidos.

La absorción dérmica trata de conseguir la penetración de la sustancia a la dermis. El fármaco se suele incorporar en forma de cremas, pomadas, geles y pastas. Constará del principio activo y los excipientes, que se escogerán en función de la localización, si hay inflamación, la humedad.

ABSORCIÓN TRANSDÉRMICA

Se trata de la administración a través de la piel, pero en este caso si debe alcanzar vía sistémica. Para que el fármaco se absorba debe difundir a través del estrato córneo y las demás capas de la piel hasta conseguir alcanzar los capilares sanguíneos y linfáticos de la dermis. La piel, a diferencia de otras vías de administración no cuenta con mecanismos de transporte activo.

La difusión del principio activo debe superar la limitación del gradiente de concentración y la difusión a través de la capa córnea. Por el estrato córneo solo va a poder pasar sustancias lipídicas. El paso a través de esta capa de la piel va a ser un factor limitante de la absorción de las sustancias.

Se utiliza las formas farmacéuticas de parches transdérmicos, estos permiten un aporte de los principios activos a una velocidad programada o durante un tiempo establecido para su acción sistémica.

La absorción va a ser mayor en pieles infantiles puesto que la piel no está madura y es una piel más fina.

Factores de la absorción transdérmica (www.superfund.arizona.edu)

La velocidad de absorción en la piel depende de varios factores, como son:

- La concentración del fármaco
- La magnitud y localización en el cuerpo del área expuesta
- La condición de la piel, por ejemplo será mayor en pieles inflamadas
- La velocidad del flujo sanguíneo
- Temperatura y humedad ambiental
- La interacción con otras sustancias que puedan modificar la permeabilidad de la piel

Los fármacos que se van a poder administrar por esta vía van a ser aquellos que tengan un bajo peso molecular, una lipofilia intermedia, elevada potencia y una semivida de eliminación corta.

ESTRATEGIAS DE FORMULACIÓN

En la administración de fármacos por la piel nos podemos encontrar con distintas estrategias para formular utilizando los últimos avances de la tecnología farmacéutica. Entre los más investigados cabe destacar:

1. Promotores de la absorción

Muchos principios activos no poseen los requisitos necesarios para lograr una buena absorción a través de la piel. Los promotores de absorción son sustancias que ofrecen un medio efectivo para incrementar la difusión a través del estrato córneo para conseguir una mejor penetración.

Un promotor de absorción ideal debe cumplir una serie de características (Rodríguez Orjales, I. (1998)):

- Deben ser farmacológicamente inertes
- Compatibles con el principio activo y el resto de componentes de la formulación
- Deben ser atóxicos, no irritantes e hipoalergénicos
- Fáciles de formular
- Debe tener un inicio de acción rápida, el resultado debe ser duradero y reproducible.
- No producir alteraciones en la piel
- Baratos
- Adecuadas características organolépticas

2. Sistemas vesiculares

Dentro de este grupo nos podemos encontrar las vesículas, micelas, liposomas y etosomas. Se trata de pequeñas bolsas de membrana. Su función va a ser almacenar y transportar las sustancias en su interior.

Las micelas están formadas por varias moléculas anfipáticas, se suelen ordenar teniendo un núcleo lipófilo en el centro, donde se encuentran orientadas las colas de las moléculas. Hacia el exterior nos vamos a encontrar la parte hidrófila.

Los liposomas van a estar formados por una bicapa de moléculas anfipáticas, de esta forma en el interior de esta bicapa en forma esférica se podrá almacenar y transportar sustancias hidrófobas, puesto que estarían en contacto con las cabezas hidrofílicas de la bicapa.

Los etosomas son vesículas etanólicas, es decir en su composición hay etanol, lo que aporta fluidez a las bicapas lipídicas. Estas vesículas van a ser capaces de incluir tanto fármacos hidrófilos como lipófilos en su interior.

3. TTS (Transdermal Therapeutic System)- Sistemas terapéuticos transdérmicos (www.cedimcat.info)

Se trata de sistemas de administración de fármacos que se aplican directamente a la piel, su objetivo es conseguir una absorción transdérmica, es decir que llegue el principio activo al torrente sanguíneo.

Se encuentran clasificados dentro de los sistemas de liberación controlada, es decir permiten una posología mantenida y controlada, facilitando el control posológico.

Como ventajas de esta forma de administración transdérmica encontramos:

- La facilidad de administración en pacientes con dificultades para tomar medicamentos vía oral.
- Al ser sistemas de liberación controlada, se obtienen niveles del principio activo en sangre sostenidos y constantes.
- No hay efecto de primer paso hepático, por el cual se pierda parte del fármaco al ser metabolizado por el hígado, evitando así la formación de metabolitos que pudiesen tener otros efectos.
- En ocasiones esto permite reducir el número de administraciones que se tienen que realizar, de este modo se favorece la adherencia y cumplimiento al tratamiento.

Por otro lado, las desventajas que podemos encontrar son las siguientes:

- Se necesitan fármacos potentes, es decir, que con baja concentración en sangre ya encontremos el efecto deseado. Además de tener una farmacocinética que permita la absorción a través de la piel.
- Como efecto secundario podemos encontrar reacciones alérgicas locales
- En caso de aparecer alguna reacción adversa, los efectos pueden mantenerse un tiempo después de haberse retirado el parche.
- En ocasiones, el TTS puede resultar incómodo y poco estético.

Dentro de los parches de absorción transdérmica, los vamos a poder clasificar en parches pasivos, que simplemente irán liberando el principio activo por difusión pasiva; aunque también podemos encontrar los parches activos, en estos, por ejemplo, se intentará por medio de una corriente eléctrica aumentar la absorción del fármaco, es lo que se conoce como iontoforesis. Es un mecanismo que trata por medio de esa pequeña corriente transportar la molécula a través de la piel.

Esta técnica se puede utilizar para moléculas más grandes y moléculas menos lipófilas.

Además de la corriente eléctrica puede haber otros sistemas que utilicen ultrasonidos, en este caso reciben el nombre de sonoforesis. (www.ltslohmann.de)

4. Sistemas mecánicos

Aquí nos podemos encontrar lo que se conoce como inyecciones sin dolor por medio de microagujas (microneedles). Estas micro agujas no van a producir una lesión tan marcada como cuando se hace una penetración con aguja, pero si son suficientes para penetrar en la capa externa de la piel. De esta manera se consigue aumentar la velocidad de absorción del fármaco.

Las microagujas pueden estar hechas de diferentes materiales, tener diferentes tamaños y calibres. (www.ltslohmann.de)

5. Emulsiones

Las emulsiones son sistemas formados al menos por dos fases: una fase hidrófila y una lipófila, en la cual un líquido se dispersa en el otro en forma de pequeños glóbulos. Se trata de líquidos inmiscibles, por tanto van a ser sistemas inestables, que se tratan de estabilizar por medio de un tercer componente que va a ser el emulsionante.

Las ventajas que podemos encontrar sería una rápida liberación del principio activo, en ocasiones se puede conseguir una liberación controlada del principio activo, además de encontrarse protegido frente a posibles reacciones como por ejemplo la hidrólisis y la oxidación, también permite enmascarar propiedades organolépticas desagradables.

Sin embargo también nos podemos encontrar con el inconveniente de tener una menor estabilidad del principio activo.

Dentro de este grupo forman parte también los geles, van a ser sistemas coloidales donde la fase dispersante es líquida y sólida la que se dispersa. Van a tener una consistencia semirrígida. No tienen poder de penetración, es por lo que están destinados a un uso para ejercer una acción local.

6. Micro y nanopartículas (Irache, J. M. 2008, April).

Las nanopartículas fueron descritas por primera vez en los años 70 por Speicer y Cols. Estas nanopartículas incluyen componentes activos u objetos en el rango comprendido desde un nanómetro hasta varios cientos de nanómetros.

Entre las ventajas que se pueden apreciar destacan:

- Proteger a la molécula encapsulada de las posibles reacciones de degradación desde que se administra hasta que llega al lugar de acción.
- Capacidad de atravesar barreras biológicas como pueden ser la piel.
- Facilita la llegada al tejido u célula diana, donde se busca su efecto.
- Permite alcanzar compartimentos intracelulares.
- Controlar la liberación del principio activo en su lugar de acción o absorción.

De manera similar tenemos las micropartículas, pero su tamaño va a ser del orden de micrómetros.

2. OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo es elaborar un estudio sobre la evolución de los últimos 5 años en los avances en la absorción dérmica y transdérmica de fármacos. Se pretende ver el desarrollo que se está llevando a cabo en las estrategias de tecnología farmacéutica en administración de fármacos a través de la piel. Considerando el comienzo en el año de 2014 hasta el año 2018, ambos inclusive, tiempo durante el cual he estado realizando mis estudios en la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid.

Se realizará un análisis de los distintos artículos encontrados para poder hacer un estudio comparativo a lo largo de los años.

- Averiguar el interés en investigación sobre la absorción dérmica y transdérmica de fármacos en los últimos 5 años.
- Permitirnos conocer la situación actual de las estrategias de formulación más estudiadas en el mundo científico para la administración de fármacos por vía dérmica, ya sea en absorción dérmica como transdérmica.
- Del mismo modo, saber cuáles son las terapias más utilizadas en esta forma de administración.

3. METODOLOGÍA

En el presente estudio, se ha procedido a realizar una exhaustiva búsqueda bibliográfica de publicaciones científicas en distintas bases de datos de búsqueda. Se han utilizado como bases de datos: *Google Académico, PubMed- NCBI, Springer, Taylor & francis Online*. Se han consultado cotejando entre el año 2014 y 2018.

Para encontrar la información en el tema deseado se ha utilizado unos términos de búsqueda tales como: *dermal delivery, dermal absorption, transdermal absorption, dermal therapies, transdermal therapies*.

Con el fin de conseguir unos resultados fidedignos que nos permitan poder establecer unas conclusiones se estableció un número mínimo de 50 publicaciones de estudio. En este caso mi estudio consta de 51 artículos científicos y 3 patentes.

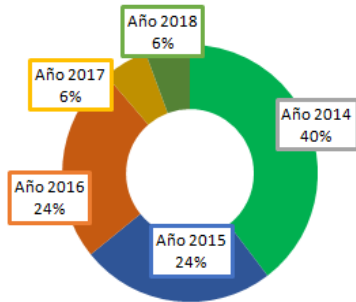
A partir de las búsquedas llevadas a cabo se procedió a elaborar una tabla en el programa Microsoft Excel teniendo en cuenta información tal como el año de la publicación, si el estudio se realizó in vivo/ in vitro/ ex vivo, el principio activo utilizado y la terapia a la que iba destinada, así como la estrategia de formulación llevada a cabo. Una vez que fueron recopilados todos los datos se procedió a trabajar con la tabla ordenando y analizando la información recopilada.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Evolución desde 2014 a 2018

Del análisis de la bibliografía realizado se han conseguido los distintos datos sobre la evolución temporal del número de publicaciones.

Avances desde 2014 a 2018



En los últimos años se observa una marcada disminución en las publicaciones según ha pasado el tiempo, desde el año 2014, constituyendo el 40% de todos los hallazgos hasta el año 2018, en el cuál solo se encontraron 3 publicaciones, lo que constituye el 6% del total.

Figura 1. Gráfica de la relación del número de publicaciones en los años del estudio.

Estrategia de formulación:

Como aparece en la siguiente figura (2), nos encontramos con las distintas estrategias de formulación más investigadas.

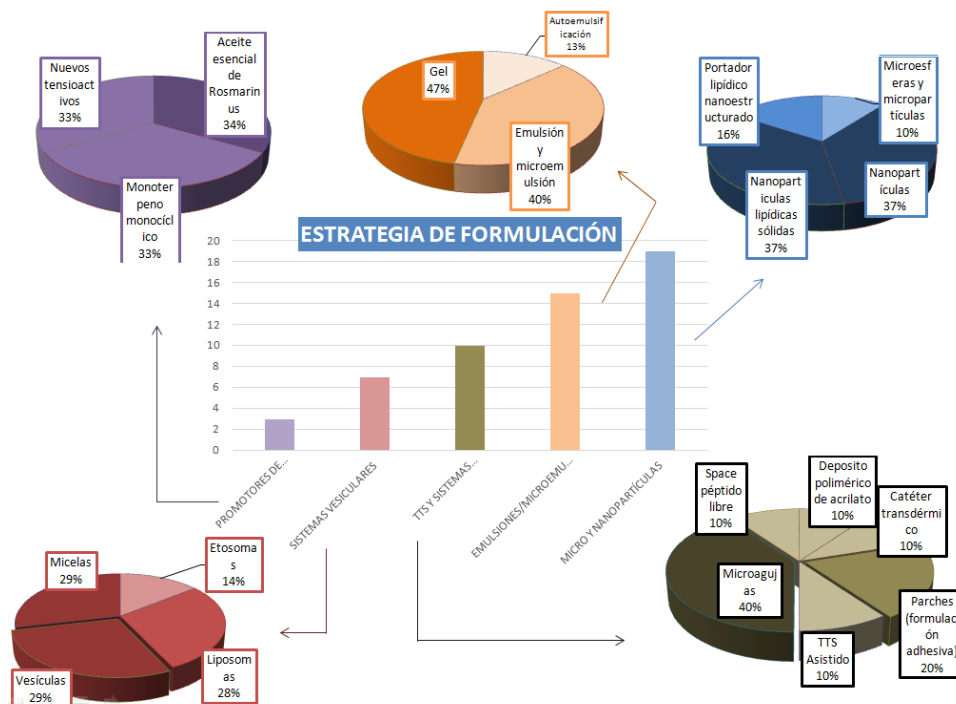


Figura 2. Estrategias de formulación

- Los promotores de absorción son la estrategia menos investigada en estos últimos años, siendo solo 3 las publicaciones encontradas. Si nos fijamos en los distintos promotores utilizados tenemos 1 de cada, siendo:
 - El aceite esencial de *Rosmarinus*
 - La utilización de nuevos tensioactivos
 - Monoterpeno monocíclico
- Siguiendo por orden de aparición en el estudio tenemos los sistemas vesiculares, en los cuales podemos encontrar:
 - Micelas
 - Vesículas
 - Liposomas
 - Etosomas
- En tercer lugar tenemos los TTS (Transdermal Therapeutic Systems) y sistemas mecánicos, del cual contamos con 10 publicaciones en nuestro estudio repartidas de la siguiente manera:
 - Microagujas: constituyendo un 40% del total
 - Parches, siendo estas formulaciones adhesivas un 20% de este grupo.
 - Por orden descendente de aparición, con un 10% en este grupo nos encontramos con los TTS asistidos, catéter transdérmico, depósito polimérico de acrilato y Space-peptido libre.

Las microagujas permiten detectar los niveles de fármaco en sangre sin tener que recurrir a la toma de sangre, forma mucho más agresiva. En este trabajo se monitorizaban los niveles de vancomicina sistémica, empleada para el tratamiento de infección por *Staphylococcus aureus* meticilina- resistente. (Ito, y Cols. (2016)).

- Con 25 publicaciones encontradas en el estudio aparece la estrategia de emulsiones y microemulsiones, la cual hemos dividido en:
 - Gel, siendo la más abundante.
 - Emulsiones y microemulsiones.
 - Autoemulsificación, siendo esta la menos prevalente de este grupo.
- Finalmente aparece la estrategia más investigada en tecnología farmacéutica de administraciones tópicas que es la utilización de micro y nanopartículas:
 - Las más revolucionarias en investigación en los últimos tiempos son las nanopartículas y nanopartículas lipídicas sólidas.
 - Después nos encontramos con los portadores lipídicos nanoestructurados.
 - Por último las microesferas y micropartículas.

Dentro del uso de nanopartículas destaca el artículo en el cual se emplea un antifúngico, el voriconazol, en el cuál por medio del trabajo experimental se obtienen una serie de resultados en los que se aprecia cómo se consigue mejorar la solubilidad frente al agua, se permite una liberación sostenida del principio activo y una mejor penetración en capas más inferiores del estrato córneo. (Nassiri-Kashani, y cols. (2016)).

Evolución temporal de las estrategias de formulación:

En la evolución temporal se observan cambios también en las estrategias de formulación más destacadas, como se puede observar en la figura 3.

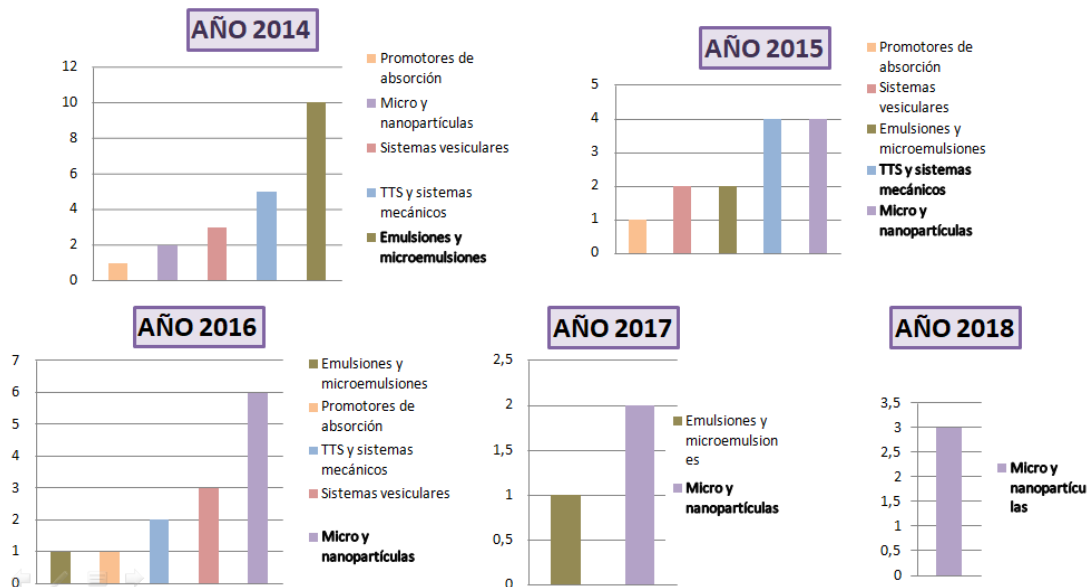


Figura 3. Evolución desde el año 2014 al 2018 de las estrategias de formulación en orden creciente de magnitud.

- Comenzando por el año 2014, eran las emulsiones y microemulsiones la estrategia más utilizada, siendo 10 de los artículos estudiados. Seguido de los TTS y sistemas mecánicos. Como menos predominante nos encontramos con los promotores de absorción utilizados como estrategia de formulación.
- En 2015 como estrategias de formulación más relevantes estarán: TTS y sistemas mecánicos y micro y nanopartículas. Volviendo a ser los promotores de absorción la estrategia menos predominante.
- En el año 2016, seguimos teniendo presentes las 5 estrategias de formulación, seguimos encontrando las micro y nanopartículas como la formulación más destacada, situación que se mantiene así hasta el año 2018.
- En el año 2017 y 2018 cabe destacar que son las micro y nanopartículas la estrategia de formulación más predominante en los artículos.

Terapia

En este trabajo se han presentado numerosos tratamientos en distintas formulaciones, caben destacar 10 de las terapias por una mayor aparición en el estudio, frente a 14 tipo de terapias, menos prevalentes en investigación.

Se observan los resultados en la siguiente figura (4).

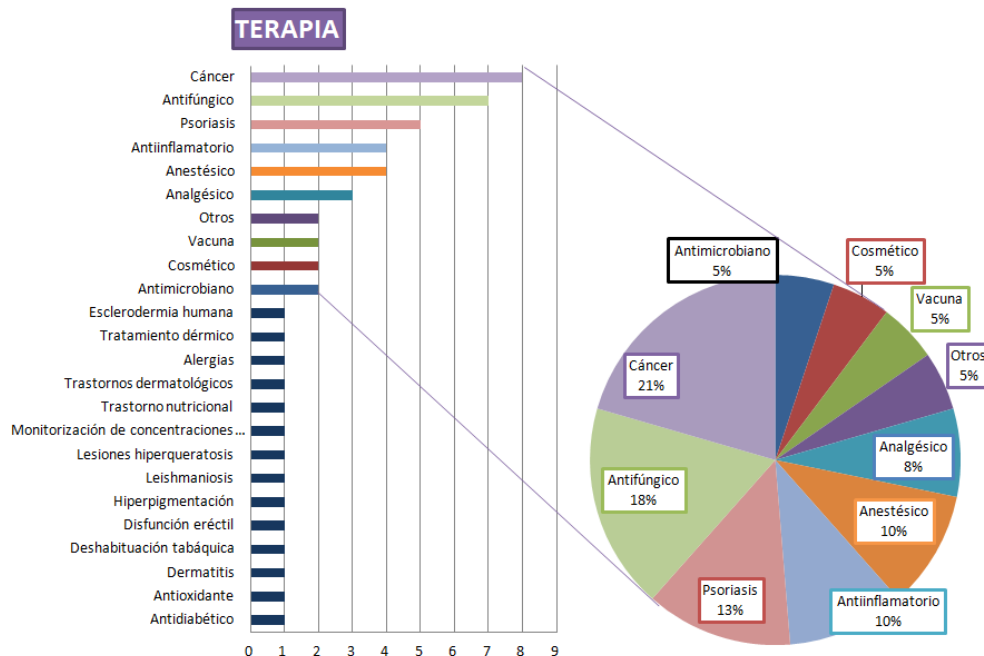


Figura 4. Magnitud de las terapias investigadas entre los años 2014 y 2018.

- Considerando las más relevantes en la investigación de la absorción dérmica y transdérmica, según su finalidad cobra importancia la terapia frente al **cáncer**, constituyendo un 21% de todos los tratamientos. Resulta de interés los trabajos relacionados con tratamientos oncológicos pues en todos a excepción de dos lo que se pretende es conseguir un tratamiento para el **cáncer de piel** en los que se observa que los daños sobre este tejido y los efectos secundarios son menores.

En los trabajos referidos en bibliografía se emplea el 5-fluorouracilo como principio activo, se trata de un antimetabolito de uridina, actúa inhibiendo a la enzima timidilato sintasa, interfiere así en la síntesis del RNA y bloquea la síntesis de DNA. De esta manera se consigue inhibir la división celular, cuando esto ocurre en células con una elevada tasa de multiplicación, es decir, en células tumorales, conlleva a la destrucción de las mismas, teniendo así la actividad como antineoplásico. (Goindi, y Cols. (2014); Cosco, y Cols (2015); Hoppel y Cols. (2014) y, Shakeel, y Cols (2014)).

- Seguido en orden de mayor a menor aparición en número de trabajos encontrados, podemos encontrar el uso de **antifúngicos** en las formulaciones. Como se puede ver en los trabajos referidos en la bibliografía, con las formulaciones de gel basado en microemulsión y gel formador de películas lo que se consigue es aumentar el tiempo de permanencia del principio activo en la piel, aumentando así la permeación y reduciendo el tiempo de tratamiento. (Wan, y Cols. (2015) y Saudagar, R. B. (2014)).
- El tratamiento para la **psoriasis**, una enfermedad de la piel, sería la tercera terapia de aparición en el estudio. Resulta de interés el artículo de la bibliografía, del que se habla sobre el tratamiento para la psoriasis, utiliza como principio activo la capsaicina que actúa inhibiendo la liberación del neurotransmisor de los estímulos dolorosos, se formula en nanopartículas lipídicas sólidas, consiguiendo un mejor suministro tópico del fármaco. (Agrawal, U., Gupta, M., & Vyas, S. P. (2015)).
- En el siguiente grupo de aparición nos encontramos con los antiinflamatorios, anestésico y analgésicos, con una importancia similar, teniendo un 10%, 10% y 8% respectivamente.
- Como terapias menos utilizadas tenemos los antimicrobianos, vacunas y el uso como cosméticos, de los cuales se ha encontrado 2 publicaciones para cada uno.

5. CONCLUSIONES

De la revisión bibliográfica llevada a cabo se puede observar que:

Conforme ha pasado el tiempo desde 2014 en la investigación de formulaciones para la administración dérmica se observa una tendencia que no parece indicar un claro aumento en magnitud de artículos.

En las estrategias de formulación empleadas se observa que el uso de micro y nanopartículas parece ir a la alza en los últimos 5 años, con especial interés en las nanopartículas lipídicas sólidas y nanopartículas para favorecer por medio de esta encapsulación una mejor absorción cutánea y llegada al lugar de acción, así como mejor conservación de los principios activos. Seguido en orden decreciente encontramos las emulsiones y microemulsiones, mayoritariamente en forma de gel.

De la evolución temporal de las estrategias de formulación se saca la conclusión de que ha sido la estrategia recientemente citada: micro y nanopartículas, además de la más abundante, la que se ha mantenido en desarrollo a lo largo de estos 5 años, desde el 2014, hasta 2018. Frente a otras estrategias como promotores de absorción, que se han mantenido con poca importancia en los primeros años y no parecen indicar una tendencia ascendente en los últimos dos años. En los trabajos investigados se observa un orden descendente desde el año 2014 hasta el 2016 refiriendonos a los sistemas de absorción transdérmica como TTS y sistemas mecánicos. Mientras que las emulsiones y microemulsiones se han mantenido de forma inestable durante los 4 primeros años, es decir de 2014 a 2017, ambos inclusive, sin tener una evidencia clara de su situación actual.

La terapia más desarrollada ha sido para el tratamiento del cáncer, por medio de las administraciones cutáneas se conseguía reducir el número de reacciones adversas asociadas a este tipo de terapias, puesto que se trata de una administración local en el lugar de la patología. Siguiendo en orden decreciente el uso de antifúngicos en las formulaciones, con el fin de conseguir reducciones de la duración del tratamiento. Tras este, aparecen las formulaciones para el tratamiento de la psoriasis, consiguiendo así tratar problemas dérmicos de forma local y reducir así los tratamientos sistémicos, que conllevan problemas como efecto de primer paso hepático o una mayor cantidad de principio activo.

Podemos concluir así, que parece haber una tendencia en la investigación que podría indicar un mayor interés en la administración dérmica para problemas locales de la piel, para posiblemente limitar las terapias sistémicas.

6. BIBLIOGRAFÍA

- Agrawal, U., Gupta, M., & Vyas, S. P. (2015). Capsaicin delivery into the skin with lipidic nanoparticles for the treatment of psoriasis. *Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology*, 43(1), 33-39.
- Akbari, J., Saeedi, M., Farzin, D., Morteza-Semnani, K., & Esmaili, Z. (2015). Transdermal absorption enhancing effect of the essential oil of *Rosmarinus officinalis* on percutaneous absorption of Na diclofenac from topical gel. *Pharmaceutical biology*, 53(10), 1442-1447.
- Babaie, S., Ghanbarzadeh, S., Davaran, S., Kouhsoltani, M., & Hamishehkar, H. (2015). Nanoethosomes for dermal delivery of lidocaine. *Advanced pharmaceutical bulletin*, 5(4), 549.
- Bessar, H., Venditti, I., Benassi, L., Vaschieri, C., Azzoni, P., Pellacani, G., ... & Costanzo, A. (2016). Functionalized gold nanoparticles for topical delivery of methotrexate for the possible treatment of psoriasis. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 141, 141-147.
- Chandra, A., Sharma, P. K., & Irchiya, R. (2014). Microemulsion-based hydrogel formulation for transdermal delivery of dexamethasone. *Asian Journal of Pharmaceutics (AJP): Free full text articles from Asian J Pharm*, 3(1).
- Chantaburanan, T., Teeranachaideekul, V., Chantasart, D., Jintapattanakit, A., & Junyaprasert, V. B. (2017). Effect of binary solid lipid matrix of wax and triglyceride on lipid crystallinity, drug-lipid interaction and drug release of ibuprofen-loaded solid lipid nanoparticles (SLN) for dermal delivery. *Journal of colloid and interface science*, 504, 247-256.
- Chen, M., Kumar, S., Anselmo, A. C., Gupta, V., Slee, D. H., Muraski, J. A., & Mitragotri, S. (2015). Topical delivery of Cyclosporine A into the skin using SPACE-peptide. *Journal of controlled release*, 199, 190-197.
- Chen, P., Zhang, H., Cheng, S., Zhai, G., & Shen, C. (2016). Development of curcumin loaded nanostructured lipid carrier based thermosensitive in situ gel for dermal delivery. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 506, 356-362.
- Cosco, D., Paolino, D., Maiuolo, J., Di Marzio, L., Carafa, M., Ventura, C. A., & Fresta, M. (2015). Ultradeformable liposomes as multidrug carrier of resveratrol and 5-fluorouracil for their topical delivery. *International journal of pharmaceutics*, 489(1-2), 1-10.
- Döge, N., Hönzke, S., Schumacher, F., Balzus, B., Colombo, M., Hadam, S., ... & Rühl, E. (2016). Ethyl cellulose nanocarriers and nanocrystals differentially deliver dexamethasone into intact, tape-stripped or sodium lauryl sulfate-exposed ex vivo human skin-assessment

by intradermal microdialysis and extraction from the different skin layers. *Journal of Controlled Release*, 242, 25-34.

- El-Badry, M., Haq, N., Fetih, G., & Shakeel, F. (2014). Solubility and dissolution enhancement of tadalafil using self-nanoemulsifying drug delivery system. *Journal of oleo science*, 63(6), 567-576.

- Fallacara, A., Marchetti, F., Pozzoli, M., Citernes, U. R., & Manfredini, S. (2018). Formulation and Characterization of Native and Crosslinked Hyaluronic Acid Microspheres for Dermal Delivery of Sodium Ascorbyl Phosphate: A Comparative Study. *Pharmaceutics*, 10(4), 254.

- Gale, R. M., Audett, J., Padmanabhan, R. V., Cormier, M. J., Luciano, A., Silverberg, E. N., & Foreman, P. B. (2015). U.S. Patent No. 9,056,061. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.

- Ge, S., Lin, Y., Lu, H., Li, Q., He, J., Chen, B., ... & Xu, Y. (2014). Percutaneous delivery of econazole using microemulsion as vehicle: formulation, evaluation and vesicle-skin interaction. *International journal of pharmaceutics*, 465(1-2), 120-131.

- George, R., Merten, S., Wang, T. T., Kennedy, P., & Maitz, P. (2014). In vivo analysis of dermal and systemic absorption of silver nanoparticles through healthy human skin. *Australasian Journal of Dermatology*, 55(3), 185-190.

- Ghanbarzadeh, S., Hariri, R., Kouhsoltani, M., Shokri, J., Javadzadeh, Y., & Hamishehkar, H. (2015). Enhanced stability and dermal delivery of hydroquinone using solid lipid nanoparticles. *Colloids and surfaces B: biointerfaces*, 136, 1004-1010.

- Goindi, S., Arora, P., Kumar, N., & Puri, A. (2014). Development of novel ionic liquid-based microemulsion formulation for dermal delivery of 5-fluorouracil. *AAPS PharmSciTech*, 15(4), 810-821.

- Goindi, S., Dhatt, B., & Kaur, A. (2014). Ethosomes-based topical delivery system of antihistaminic drug for treatment of skin allergies. *Journal of microencapsulation*, 31(7), 716-724.

- Gupta, R., Gupta, M., Mangal, S., Agrawal, U., & Vyas, S. P. (2016). Capsaicin-loaded vesicular systems designed for enhancing localized delivery for psoriasis therapy. *Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology*, 44(3), 825-834.

- Gupta, V., Dhote, V., Paul, B. N., & Trivedi, P. (2014). Development of novel topical drug delivery system containing cisplatin and imiquimod for dual therapy in cutaneous epithelial malignancy. *Journal of liposome research*, 24(2), 150-162.

- Hoppel, M., Mahrhauser, D., Stallinger, C., Wagner, F., Wirth, M., & Valenta, C. (2014). Natural polymer-stabilized multiple water-in-oil-in-water emulsions: a novel dermal drug delivery system for 5-fluorouracil. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 66(5), 658-667.

- <http://cofsegovia.portalfarma.com/Documentos/Curso%20Fisioterap%C3%A9utas/3.-%20FORMAS%20FARMAC%C3%89UTICAS%20Y%20V%C3%8DAS%20DE%20ADMINISTRACI%C3%93N.pdf> (Visitado el 15- Abr- 2019)

- <http://www.stetikmed.cl/articulos-PDF/Steikmed-Anatomia-y-fisiologia-de-la-piel.pdf> (Visitado el 9- Abr- 2019)

- <https://ltslohmann.de/en/technology/lts-technologies/> (Visitado 19- Abr- 2019)

- <https://superfund.arizona.edu/content/2313-absorci%C3%B3n-cut%C3%A1nea> (Visitado el 15- Abr- 2019)

- https://www.cedimcat.info/index.php?option=com_content&view=article&id=201:parches-

[transdermicos&catid=49:administracion-de-los-medicamentos&lang=es](#) (Visitado 19- Abr- 2019)

- Ito, Y., Inagaki, Y., Kobuchi, S., Takada, K., & Sakaeda, T. (2016). Therapeutic drug monitoring of vancomycin in dermal interstitial fluid using dissolving microneedles. *International journal of medical sciences*, 13(4), 271.
- Juškaitė, V., Ramanauskienė, K., & Briedis, V. (2015). Design and formulation of optimized microemulsions for dermal delivery of resveratrol. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2015.
- Kumar, N., & Goindi, S. (2014). Statistically designed nonionic surfactant vesicles for dermal delivery of itraconazole: Characterization and in vivo evaluation using a standardized *Tinea pedis* infection model. *International journal of pharmaceutics*, 472(1-2), 224-240.
- Kumar, P., Kumar, R., Singh, B., Malik, R., Sharma, G., Chitkara, D., ... & Raza, K. (2017). Biocompatible phospholipid-based mixed micelles for tamoxifen delivery: Promising evidences from in-vitro anticancer activity and dermatokinetic studies. *AAPS PharmSciTech*, 18(6), 2037-2044.
- Lee, S. G., Jeong, J. H., Lee, K. M., Jeong, K. H., Yang, H., Kim, M., ... & Choi, Y. W. (2014). Nanostructured lipid carrier-loaded hyaluronic acid microneedles for controlled dermal delivery of a lipophilic molecule. *International journal of nanomedicine*, 9, 289.
- Marquardt, K., Eicher, A. C., Dobler, D., Mäder, U., Schmidts, T., Renz, H., & Runkel, F. (2015). Development of a protective dermal drug delivery system for therapeutic DNAzymes. *International journal of pharmaceutics*, 479(1), 150-158.
- Modepalli, N., Shivakumar, H. N., McCrudden, M. T., Donnelly, R. F., Banga, A., & Murthy, S. N. (2016). Transdermal delivery of iron using soluble microneedles: dermal kinetics and safety. *Journal of pharmaceutical sciences*, 105(3), 1196-1200.
- Montenegro, L. (2017). Lipid-based nanoparticles as carriers for dermal delivery of antioxidants. *Current drug metabolism*, 18(5), 469-480.
- Morry, J., Ngamcherdtrakul, W., Gu, S., Goodyear, S. M., Castro, D. J., Reda, M. M., ... & Yantasee, W. (2015). Dermal delivery of HSP47 siRNA with NOX4-modulating mesoporous silica-based nanoparticles for treating fibrosis. *Biomaterials*, 66, 41-52.
- Nassiri-Kashani, M., Namdar, R., Nafisi, S., & Maibach, H. I. (2016). Improved voriconazole topical delivery by nanoparticles (Minireview). *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 50(2), 76-79.
- Navarrete Franco, G. (2003). Skin histology. *Revista de la Facultad de Medicina UNAM*, 46(4), 130-133.
- Okur, N. Ü., Yavaşoğlu, A., & Karasulu, H. Y. (2014). Preparation and evaluation of microemulsion formulations of naproxen for dermal delivery. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 62(2), 135-143.
- Palac, Z., Engesland, A., Flaten, G. E., Škalko-Basnet, N., Filipović-Grčić, J., & Vanić, Ž. (2014). Liposomes for (trans) dermal drug delivery: the skin-PVPA as a novel in vitro stratum corneum model in formulation development. *Journal of liposome research*, 24(4), 313-322.
- Pradhan, M., Singh, D., & Singh, M. R. (2015). Development characterization and skin permeating potential of lipid based novel delivery system for topical treatment of psoriasis. *Chemistry and physics of lipids*, 186, 9-16.
- Rodríguez Orjales, I. (1998). Agentes promotores de la permeación percutánea. *Revista Cubana de Farmacia*, 32(1), 68-75.

- Rostamkalei, S. S., Akbari, J., Saeedi, M., Morteza-Semnani, K., & Nokhodchi, A. (2019). Topical gel of metformin solid lipid nanoparticles: A hopeful promise as a dermal delivery system. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 175, 150-157.
- Saudagar, R. B. (2014). Formulation, development and evaluation of film-forming gel for prolonged dermal delivery of terbinafine hydrochloride. *Int. J. Pharm. Sci. Res.*, 5, 537-554.
- Shakeel, F., Haq, N., Al-Dhfyhan, A., Alanazi, F. K., & Alsarra, I. A. (2014). Double w/o/w nanoemulsion of 5-fluorouracil for self-nanoemulsifying drug delivery system. *Journal of Molecular Liquids*, 200, 183-190.
- Sharma, G., Devi, N., Thakur, K., Jain, A., & Katare, O. P. (2018). Lanolin-based organogel of salicylic acid: evidences of better dermatokinetic profile in imiquimod-induced keratolytic therapy in BALB/c mice model. *Drug delivery and translational research*, 8(2), 398-413.
- Sharma, G., Kamboj, S., Thakur, K., Negi, P., Raza, K., & Katare, O. P. (2017). Delivery of thermoresponsive-tailored mixed micellar nanogel of lidocaine and prilocaine with improved dermatokinetic profile and therapeutic efficacy in topical anaesthesia. *AAPS PharmSciTech*, 18(3), 790-802.
- Singh, S., Singh, M., Tripathi, C. B., Arya, M., & Saraf, S. A. (2016). Development and evaluation of ultra-small nanostructured lipid carriers: novel topical delivery system for athlete's foot. *Drug delivery and translational research*, 6(1), 38-47.
- Teixeira, R. S., Cova, T. F., Silva, S. M., Oliveira, R., Araújo, M. J., Marques, E. F., ... & Veiga, F. J. (2014). Lysine-based surfactants as chemical permeation enhancers for dermal delivery of local anesthetics. *International journal of pharmaceutics*, 474(1-2), 212-222.
- Thattaruparambil Raveendran, N., Mohandas, A., Ramachandran Menon, R., Somasekharan Menon, A., Biswas, R., & Jayakumar, R. (2018). Ciprofloxacin-and Fluconazole-Containing Fibrin-Nanoparticle-Incorporated Chitosan Bandages for the Treatment of Polymicrobial Wound Infections. *ACS Applied Bio Materials*, 2(1), 243-254.
- Tupal, A., Sabzichi, M., Ramezani, F., Kouhsoltani, M., & Hamishehkar, H. (2016). Dermal delivery of doxorubicin-loaded solid lipid nanoparticles for the treatment of skin cancer. *Journal of microencapsulation*, 33(4), 372-380.
- Üstündağ Okur, N., Çağlar, E. Ş., Arpa, M. D., & Karasulu, H. Y. (2017). Preparation and evaluation of novel microemulsion-based hydrogels for dermal delivery of benzocaine. *Pharmaceutical development and technology*, 22(4), 500-510.
- Van der Maaden, K., Trietsch, S. J., Kraan, H., Varypataki, E. M., Romeijn, S., Zwier, R., ... & Bouwstra, J. (2014). Novel hollow microneedle technology for depth-controlled microinjection-mediated dermal vaccination: a study with polio vaccine in rats. *Pharmaceutical research*, 31(7), 1846-1854.
- Verma, S., Bhardwaj, A., Vij, M., Bajpai, P., Goutam, N., & Kumar, L. (2014). Oleic acid vesicles: a new approach for topical delivery of antifungal agent. *Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology*, 42(2), 95-101.
- Wan, T., Xu, T., Pan, J., Qin, M., Pan, W., Zhang, G., ... & Xu, Y. (2015). Microemulsion based gel for topical dermal delivery of pseudolaric acid B: in vitro and in vivo evaluation. *International journal of pharmaceutics*, 493(1-2), 111-120.
- Wang, J., Dong, C., Song, Z., Zhang, W., He, X., Zhang, R., ... & Yuan, C. (2017). Monocyclic monoterpenes as penetration enhancers of ligustrazine hydrochloride for dermal delivery. *Pharmaceutical development and technology*, 22(4), 571-577.
- Weissmueller, N. T., Schiffter, H. A., Carlisle, R. C., Rollier, C. S., & Pollard, A. J. (2015). Needle-free dermal delivery of a diphtheria toxin CRM197 Mutant on potassium-doped hydroxyapatite microparticles. *Clin. Vaccine Immunol.*, 22(5), 586-592.

- Wohlrab, J., Neubert, R. H., Heskamp, M. L., & Michael, J. (2015). Cutaneous drug delivery of capsaicin after in vitro administration of the 8% capsaicin dermal patch system. *Skin pharmacology and physiology*, 28(2), 65-74.
- Zhang, J., Warner, K. S., Ashburn, M. A., Rigby, L. D., & Niu, S. (2014). U.S. Patent No. 8,907,153. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.
- Zheng, Z., Goo, B., Kim, D. Y., Kang, J. S., & Cho, S. B. (2014). Histometric analysis of skin-radiofrequency interaction using a fractionated microneedle delivery system. *Dermatologic Surgery*, 40(2), 134-141.
- Ziebol, R. J., Nettekoven, W. S., Carlson, G. G., Walsh, R. G., & Weinmann, R. H. (2015). U.S. Patent No. 9,072,868. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.