



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

**ÚLTIMOS AVANCES EN ABSORSIÓN
DÉRMICA Y TRANSDÉRMICA**

Autor: Diana Fernández Jiménez

Tutor: Manuel Córdoba Díaz

Convocatoria: Junio 2018

ÍNDICE.

	Página
1. RESUMEN	3
2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES	3
2.1. La piel	3
2.2. Administración dérmica	4
2.2.1. Ventajas	5
2.2.2. Inconvenientes.....	5
2.3. Administración transdérmica	5
2.3.1. Ventajas	6
2.3.2. Inconvenientes.....	6
2.4. Absorción dérmica y transdérmica	7
2.4.1. Factores que influyen	7
2.4.2. Estrategias que mejoran la absorción	8
3. OBJETIVOS	10
4. METODOLOGÍA	10
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	11
5.1. Absorción dérmica	11
5.2. Absorción transdérmica	13
6. CONCLUSIONES	16
7. BIBLIOGRAFÍA	16

1. RESUMEN.

Las absorciones dérmica y transdérmica son transportes masivos de principios activos sobre la piel y a través de la misma, consecutivamente. Presentan una serie de ventajas e inconvenientes, lo cual es necesario conocer para desarrollar estrategias que mejoren su eficacia, seguridad, y métodos de administración.

Se observa un predominio de estrategias dependiendo del año, y su correspondiente variación en aumento o disminución conforme pasa el tiempo. Además hay distintos tratamientos para los que se aplican, y también destacan unos u otros dependiendo del año. Las estrategias que se encuentran son encapsulaciones (nanopartículas, vesículas, micropartículas), nanosuspensiones (nanoemulsiones y nanogel), parches (dérmicos, transdérmicos, microagujas), y otras como hidrogel, nanogel y gel de microemulsión.

Por tanto, este Trabajo de Fin de Grado contiene una revisión bibliográfica de los últimos avances en ambas absorciones desde el año 2013 hasta la actualidad, concluyendo con las estrategias más utilizadas para diversos tratamientos, suponiendo un mayor beneficio.

2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.

2.1. La piel.

La piel es una organización compleja de estructuras, se puede decir que es el órgano más grande del cuerpo, y representa alrededor del 15% del peso corporal de un adulto^[1].

Tiene un espesor de 1-2mm que varía en grosor según la función y el área del cuerpo, con células sensibles al tacto, dolor, presión, picor y temperatura^[2]. Así, cumple cinco funciones: fotoprotección, termorregulación, circulación cutánea, inmunidad, y de barrera^[1,3].

Se compone de tres tejidos distintos pero mutuamente dependientes^[1,2,4]:

- Epidermis: tiene células en continuo movimiento desincronizado y se desplazan a la superficie de la piel. Es avascular, entonces depende de los vasos sanguíneos de la dermis para oxigenación, metabolitos y eliminación de desechos metabólicos.
 - o Estrato corneo: capa más externa, flexible, impermeable (principal barrera de penetración), y que se hincha cuando está hidratado. Tiene queratinocitos que sintetizan queratina (función protectora) y se convierten en corneocitos formando esa capa; y en menor cantidad hay melanocitos (pigmento), células de Langerhans (respuesta inmune) y células de Merkel (tacto).

- Epidermis viable: situada debajo del estrato córneo. Hacia el interior consta de estrato lúcido, estrato granuloso, estrato espinoso y estrato basal.
- Dermis: está debajo de la epidermis y encima de la capa subcutánea, formando la mayor parte donde contiene vasos sanguíneos, vasos linfáticos y nervios, y proporciona flexibilidad, elasticidad y protección. Su componente principal es el colágeno y tiene una capa capilar con nervios y capilares que nutren la epidermis, y una capa reticular de tejido conjuntivo con fibras colágenas (remodelación de piel) y elásticas (elasticidad pero resisten poco a desgarro de la piel).
- Hipodermis o tejido graso subcutáneo: almacena grasa, proporciona flotabilidad, varía en grosor dependiendo del sitio de la piel, y es considerado como órgano endocrino. Presenta lóbulos de células grasas o lipocitos (producen leptina – hormona que regula el peso corporal en el hipotálamo-) separados por tabiques fibrosos formados por grandes vasos sanguíneos y colágeno.

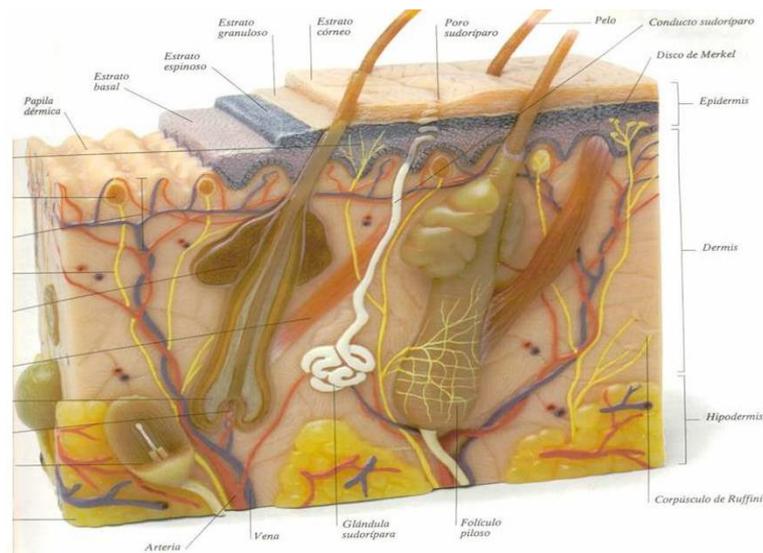


Figura 1: visión general de la piel y del tejido celular subcutáneo^[68].

2.2. Administración dérmica.

Es un proceso de transporte masivo de los principios activos aplicados sobre la piel hacia varios estratos de la piel^[5].

Los Sistemas de Administración Dérmica (SAD) permiten una administración específica del principio activo en un área limitada, de forma controlada y selectiva → son los parches dérmicos. Su dosificación es más constante que la de las formas farmacéuticas tópicas convencionales (ejemplo: cremas), mejoran eficacia, y disminuyen tiempos de tratamiento^[6].

2.2.1. Ventajas.

Se trata de una autoadministración y aplicación directa, proporcionando una mayor facilidad para el paciente. Es una vía que no produce dolor al administrarse y el alivio del dolor superficial y del prurito es más rápido que con medicamentos de acción sistémica.

Las reacciones alérgicas son menos intensas que con fármacos sistémicos, suaviza, refresca la piel, lubrica, y actúa como impermeable y protección. Efecto secundario limitado.

2.2.2. Inconvenientes.

Las formulaciones semisólidas necesitan tratamientos concomitantes, dan posibles efectos indeseados, irritan a veces, y su aplicación puede ser de difícil acceso. Además^[17]:

- Tienen disolventes volátiles que se evaporan disminuyendo así el principio activo.
- Se aplica una capa muy delgada, pudiendo no contener suficiente cantidad de principio activo para una administración sostenida durante largos periodos.
- Pueden ensuciar la ropa porque están sujetas al contacto con objetos.

En cuanto a los parches matriciales encontramos^[17]:

- Medicamentos con solubilidad no suficiente como para dar permeación de la piel.
- No pueden incorporarse muchos ingredientes como disolventes líquidos y potenciadores de la permeabilidad en cantidades suficientes para ser eficaces.
- A menudo no contiene suficiente medicamento como para ser eficaz.
- Algunos no son lo suficientemente elásticos y flexibles ya que la película de soporte suele estar hecha de materiales relativamente no elásticos.

Los parches de reservorio líquido son más caros, voluminosos, y algunos no son suficientemente elásticos y flexibles por los materiales que forman la bolsa delgada^[17].

Ambos parches, no hay que aplicarlos en zonas de la piel sujetas a expansión y estiramiento durante los movimientos del cuerpo puesto que se pueden despegar^[17].

2.3. Administración transdérmica.

Es todo el proceso de transporte masivo de sustancias aplicadas sobre la superficie de la piel pero incluye su absorción por cada capa de la piel, su captación por la microcirculación de la piel, y su distribución en la circulación sistémica^[5].

Permite una administración controlada y constante del fármaco, el aporte continuo de fármacos con semividas biológicas cortas, y elimina la entrada pulsátil en la circulación sistémica que a menudo causa efectos secundarios indeseables^[4].

2.3.1. Ventajas.

Son importantes para entender su gran avance en investigación^[7]:

- El fármaco entra en circulación sistémica sin efecto del primer paso hepático: evita su destrucción, enzimas del intestino, y metabolitos con efectos secundarios.
- Reduce la frecuencia y magnitud de la dosis: se consigue correcta dosificación.
- Se pueden utilizar principios activos de semivida muy corta en tratamientos de larga duración favoreciendo el cumplimiento de la posología por el paciente.
- Los niveles de fármaco en el cuerpo son constantes, prolongados y efectivos, llegando por vía sistémica al tejido u órgano donde ejercerá efecto terapéutico.
- Se pueden utilizar fármacos con bajo índice terapéutico: menos efectos adversos.
- Control total de la cesión del fármaco: se dan niveles plasmáticos controlados de fármacos potentes y cuando presentan toxicidad puede interrumpirse.
- Efectiva en pacientes que les da problemas la vía oral, o con medicación crónica.
- Se pueden usar especies químicas precursoras de fármacos para que pasen a su forma activa por la acción de las enzimas existentes en la epidermis.
- Coadyuvante de otras medicaciones y menos variaciones inter e intra individuales.

2.3.2. Inconvenientes.

Solo puede usarse un pequeño número de principios activos puesto que el tamaño molecular debe ser del orden de 600 dalton. Además, estos principios activos deben tener un coeficiente de reparto lipofilia/hidrofilia que les permita atravesar el estrato córneo^[7].

Pueden dar efectos tóxicos por la accidental absorción de sustancias liposolubles tóxicas, y las reacciones adversas pueden ser sistémicas, intrínsecas al fármaco, o locales^[7].

Esta vía no puede utilizarse para fármacos que necesiten altos niveles sanguíneos debido a la poca absorción que se produce a través de la piel. Además, es una administración que puede resultar incómoda y poco económica^[7].

Finalmente, puede ocurrir ocasionalmente el “efecto de primer paso a través de la piel”, donde los microorganismos de la superficie de la piel y enzimas de la epidermis, producen la biotransformación de los fármacos^[7].

2.4. Absorción dérmica y transdérmica.

2.4.1. Factores que influyen.

Existen una serie de factores que modifican la penetración cutánea, y los cuales intervienen también en la absorción percutánea^[7,8]:

- Factores biológicos inherentes de la estructura de la piel:
 - Zona de la piel: el grosor y grado de vascularización producen variabilidad en la absorción a través de la piel (por ejemplo: baja en regiones plantares).
 - Estado piel: lesiones con pérdida de estrato córneo aumentan la absorción.
 - Temperatura de la piel: si aumenta se incrementa la vasodilatación y energía disponible para difusión pasiva.
 - Edad de la piel: la absorción será menor en la vejez y mayor en la infancia.
 - pH: la forma no ionizada se absorbe mejor que la ionizada.
 - Efecto de la circulación: cambios en la circulación periférica pueden afectar.
 - Grado de hidratación de la piel: el contenido de agua dependerá de la presencia de sustancias que por su constitución molecular la retengan.
 - Metabolismo de la piel: es importante el estudio de administración de profármacos adecuados para atravesar la piel y sufrir metabolismo.
- Factores inhierentes a la forma farmacéutica: la absorción se realiza mediante difusión pasiva, lo cual depende de una serie de variables.
 - Coeficiente de difusión: moléculas de bajo peso molecular difunden mejor.
 - Coeficiente de reparto lípido/agua (O/A): si aumenta, mayor absorción.
 - Peso molecular: si disminuye, aumenta la absorción por difusión pasiva.
 - Concentración: si aumenta, también lo hace la velocidad de penetración siempre que no se supere el límite de solubilidad del fármaco en el vehículo, porque tendría que disolverse en dicho vehículo.

- Influencia del pH: sobre todo se absorbe la forma no ionizada, pero también existe absorción a un pH cuando el compuesto esté totalmente ionizado.
- Vehículo: puede interactuar con el fármaco dificultando su cesión.
- Factores condicionados por el vehículo: la interacción vehículo/principio activo influye en la mayor o menor liberación o cesión del medicamento.
- Utilización de coadyuvantes: modifican el grado de penetración de los medicamentos. Por ejemplo: tensioactivos.

2.4.2. Estrategias que mejoran la absorción.

Para la administración transdérmica, se encuentran una serie de estrategias:

- Encapsulación: nanopartículas, micropartículas, vesículas... Las más utilizadas son las nanopartículas, que pueden ser metálicas, poliméricas, a base de lípidos, nanovesículas (liposomas, etosomas, transferosomas, niosomas), dendrimeros y nanotubos de carbono. Rompen la barrera de la piel y liberan el medicamento de la dermis para llevar a cabo la absorción sistémica. Tienen que ser biocompatibles y biomiméticos^[9].

Los liposomas son esferas microscópicas con un núcleo acuoso rodeado por una o más envolturas externas consistentes en una bicapa, y tienen la capacidad de encapsular drogas hidrofílicas y lipofílicas. Para mejorarlos se encuentran^[10]:

- Transfersomas (o nanotransfersomas): formados por fosfolípidos, 10% de etanol, y un tensoactivo de cadena única que desestabiliza las bicapas lipídicas dando una mayor flexibilidad que el liposoma.
- Etosomas (o nanoetosomas): nuevos potenciadores de lípidos que presentan fosfolípidos y una alta concentración de etanol (20-40%), la cual, hace que sean mucho más pequeños que los liposomas y con una mayor solubilidad de fármacos lipofílicos.
- Nanosuspensiones: son dispersiones coloidales submicrónicas de partículas de drogas puras estabilizadas por surfactantes, polímeros, o su mezcla. Presentan mayor solubilidad y carga de fármaco, menos efectos secundarios, una producción sencilla, escalado fácil, y adaptabilidad universal para formular poco solubles^[11].
 - Nanoemulsiones: tienen excelente solubilidad y posible mejora de la permeabilidad, debido a que las pequeñas gotas provocan una gran relación

superficie/volumen favoreciendo el contacto cercano con la piel. Además, la baja tensión superficial da una mayor adherencia y la fase de dispersión actúa como reservorio transportando fármacos con un mayor control^[12].

- Nanogeles: son hidrogeles a nanoescala basados en redes poliméricas hidrofílicas o anfifílicas. Tienen una gran capacidad de carga, volumen interno ajustable, alta estabilidad, y se pueden conjugar en su superficie^[13].
- Parches: se encuentran los comerciales o Transdermal Therapeutic Systems (TTS), y los asistidos. Los TTS evitan metabolismo primer paso, permiten dosis diarias más bajas, reducen frecuencia de dosificación, mantienen niveles sanguíneos o plasmáticos del fármaco dentro de la ventana terapéutica durante periodos prolongados de tiempo, prolongan la acción del fármaco, y reducen la dosis intra e inter paciente^[14]. Y entre los asistidos se observan los parches de microagujas que causan mucho menos dolor y daño tisular que una aguja hipodérmica por sus dimensiones micrométricas, además de no plantear problemas de seguridad porque si se rompen en la piel se disuelven o degradan dentro de forma completa y segura^[15].
- Otros: hidrogel transdérmico muestra un patrón de liberación más sostenido y una mayor duración de la circulación con comportamiento pulsátil en la sangre además de niveles cerebrales más altos que la dispersión oral^[16]. Otro que se puede encontrar también es gel de microemulsión.

Para mejorar la absorción en la administración dérmica, se utilizan casi las mismas estrategias que en el caso de la absorción transdérmica, entre las que se encuentran: nanogeles, hidrogeles, encapsulaciones (nanopartículas lipídicas sólidas, liposomas, ciclodextrinas, transfersomas...), parches, microemulsiones, y peel-forming.

Las formas de dosificación de parches dérmicos (incluidos los transdérmicos) están disponibles de diferentes tipos: parche matricial (el principio activo se mezcla en un adhesivo y se recubre con una película de respaldo. La capa adhesiva de drogas es aplicada directamente sobre la piel y sirve como medio para fijar este parche y como solvente); y parche reservorio líquido (el fármaco se incorpora en un sistema de disolvente que se sostiene por una bolsa delgada la cual puede incluir una membrana permeable o semipermeable. La superficie está recubierta con un adhesivo para fijar la membrana a la piel a menudo llamada limitadora de la velocidad porque transfiere el fármaco hasta la piel)^[17].

Para ambas administraciones se pueden usar promotores de absorción o también llamados potenciadores de penetración, los cuales disminuyen reversiblemente la resistencia de la barrera. Se han identificado muchos sitios potenciales y modos de acción para los potenciadores de la penetración cutánea, entre los cuales se han evaluado compuestos como sulfóxidos, azonas, pirrolidonas, alcoholes y alacnoles, glicoles, tensioactivos, y terpenos^[18].

3. OBJETIVOS.

El principal objetivo de este Trabajo de Fin de Grado es realizar una revisión bibliográfica de los avances en absorción dérmica y transdérmica durante un periodo de tiempo de 5 años. En concreto, desde el inicio de mis estudios (2013) en el Grado de Farmacia en la Universidad Complutense de Madrid, hasta la actualidad con la finalización de los mismos (2018).

Se realiza a partir de distintos documentos (artículos, estudios...) del periodo de tiempo citado, y para ello es necesario hacer un análisis comparativo de la evolución de las distintas técnicas de elaboración y administración de formas farmacéuticas para variados tratamientos.

Se comprueba qué es lo más destacado en este tiempo, su valor adquirido, seguridad y eficacia, manejo, rentabilidad, cómo se ha aplicado a la sociedad y lo que han supuesto las distintas investigaciones de la mejora de la absorción dérmica y transdérmica.

4. METODOLOGÍA.

El método usado en este trabajo consiste en una revisión bibliográfica de 67 documentos obtenidos de las siguientes bases de datos: *Science Direct*, *Google scholar*, *PubMed-NCBI*, *Biblioteca Universidad Complutense*, *sciELO*, *MEDLINE*.

Para una búsqueda minuciosa, se utilizan distintas palabras claves, entre las cuales se encuentran: *transdermal delivery*, *microneedles*, *transdermal therapeutic systems (TTS)*, *dermal delivery*, *penetration enhancers*...

A partir de la búsqueda, se realiza una base de datos propia en Excel con las correspondientes palabras clave, técnica de producción, forma farmacéutica con su técnica de administración, principio activo, y tratamiento para el cual está destinado.

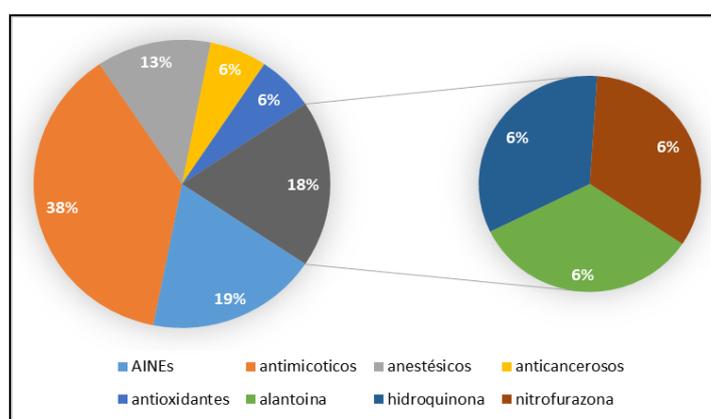
Con esta base de datos, se realizan gráficos en los cuales se muestra la evolución de las distintas formas farmacéuticas junto con sus técnicas en el periodo de tiempo establecido. Se observan las más utilizadas y los tratamientos a los que corresponden, además de la mayor o menor importancia, o del mayor o menor uso conforme pasa el tiempo.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

5.1. Absorción dérmica.

Tras la revisión bibliográfica realizada, desde el año 2013 hasta el año 2018 predomina la investigación de distintas estrategias para mejorar la absorción en fármacos antimicóticos, seguida de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), anestésicos, anticancerosos y antioxidantes. Además, hay una serie de fármacos como la alantoína, hidroquinona y nitrofurazona, que también cobran importancia por su uso en úlceras cutáneas y cicatrices hipertróficas (alantoína), hiperpigmentación (hidroquinona), quemaduras (nitrofurazona). Se puede observar en la figura 2.

Figura 2: principales grupos terapéuticos en investigación de las estrategias para absorción dérmica, y otros fármacos que cobran importancia (18%).



De entre las estrategias que mejoran la absorción dérmica, las que mayores estudios o ensayos tienen año por año, se pueden ver en la figura 3 de debajo. La abundancia de unas estrategias u otras se pueden observar en la figura 4.

- Se observa un predominio de las encapsulaciones en general, sobre todo en el año 2014, 2015 y 2016. Las nanopartículas lipídicas sólidas según la revisión bibliográfica realizada, son las de mayor influencia en general en cuanto a la absorción dérmica.
- Las nanosuspensiones (principalmente nanogeles) son las segundas más estudiadas y a pesar de que en 2015, 2016 y 2017 están ausentes, parece ser que en el 2018 pretenden volver a ser de las más importantes.
- Los parches dérmicos tuvieron importancia relativa en el año 2013 y 2014 pero desde el 2015 hasta la actualidad apenas hay estudios en ellos y se apuesta más por otras estrategias como las anteriores.

- Finalmente, encontramos otras estrategias como los hidrogeles, peel-forming y geles, que cobran bastante importancia sobre todo en los años 2013, 2014 y 2017.

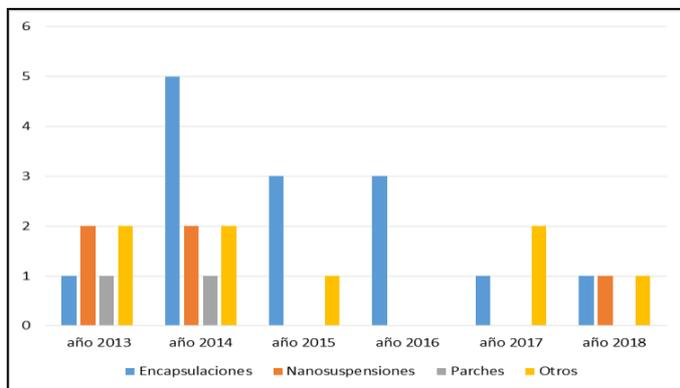


Figura 3: evolución de las distintas estrategias en absorción dérmica.

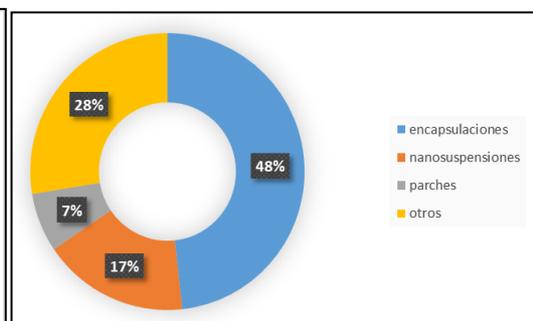


Figura 4: predominio de estrategias en absorción dérmica.

Para cada grupo terapéutico, se encuentran diferentes estrategias:

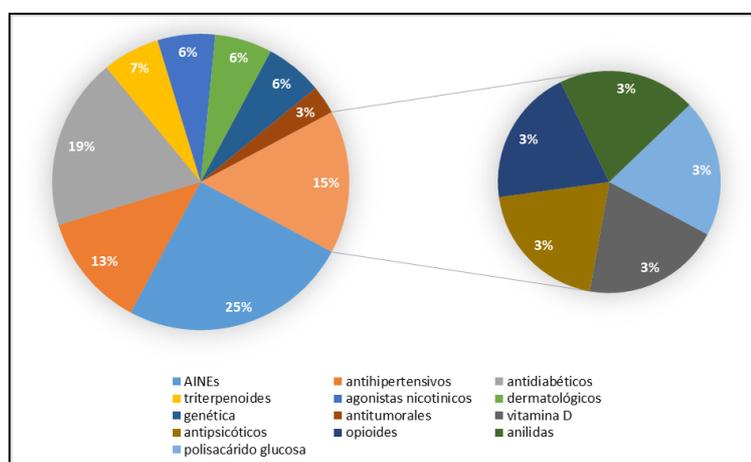
- Los antimicóticos se presentan básicamente en forma de hidrogel cargado con microemulsión, microemulsión, o hidrogel.
- En el caso de los AINEs se encuentra una variedad muy amplia de estrategias entre las cuales están nanogel, parche dérmico, peel-forming, microemulsiones, liposomas, transfersomas, nanopartículas lipídicas sólidas... es decir, es un grupo muy completo en cuanto a mejora de la absorción dérmica. Un ejemplo es el meloxicam, cuyos estudios biofísicos dilucidaron la interacción entre el gel y los lípidos del estrato córneo proponiendo la fluidización de la bicapa lipídica como mecanismo para aumentar su penetración en la piel^[50].
- Los anestésicos sobre todo se centran en hidrogeles basados en microemulsiones, es decir, a partir de una microemulsión son capaces de desarrollar hidrogeles para mejorar la absorción puesto que combinan las ventajas de microemulsiones y de geles. Esta estrategia también podría ser beneficiosa en absorción transdérmica^[61].
- Los anticancerosos, predominan las nanopartículas lipídicas sólidas. Por ejemplo, la doxorubicina se usa para quimioterapia de cáncer de mama, pulmón y piel^[57].
- La alantoína en forma de liposoma mejora su deposición local en la piel y tejidos más profundos (con aceite de argán se favorece la acumulación de alantoína en la piel, en particular en la dermis, y su permeación a través de la piel); la hidroquinona en nanopartículas lipídicas sólidas supera sus inconvenientes de

inestabilidad por rápida oxidación, penetración insuficiente por estructura hidrofílica y efectos secundarios graves por absorción sistémica; la nitrofurazona en nanogel para infecciones, quemaduras y úlceras^[58,55,65].

5.2. Absorción transdérmica.

En este caso, los fármacos más estudiados se pueden observar en la figura 5, y son los AINEs, seguidos de antidiabéticos y de antihipertensivos. Luego se encuentran triterpenoides, agonistas nicotínicos, preparados dermatológicos y estrategias para aplicación genética. A continuación se encuentra un porcentaje menor de antitumorales, y finalmente se encuentran otros también con bajo porcentaje cada uno (3%) entre los cuales están vitamina D, antipsicóticos, opioides, anilidas, y polisacárido de glucosa.

Figura 5: principales grupos terapéuticos en investigación de las estrategias para absorción transdérmica, junto con otros fármacos que cobran importancia (15%).



Año por año, se observan diversas variaciones en las estrategias estudiadas para la mejora de la absorción transdérmica, las cuales pueden observarse en la figura 6. Además, el predominio general de unas estrategias u otras se pueden observar en la figura 7.

- Los parches transdérmicos predominan generalmente desde 2013 hasta 2018, y sobre todo, se puede ver un aumento desde año 2016 hasta la actualidad, cobrando así más importancia en cuanto a la mejora de la absorción transdérmica. Los parches de microagujas es la estrategia predominante aunque también se encuentran algunos TTS, y como ejemplo característico a lo largo de estos años se investigan los parches de microagujas de insulina donde la insulina conserva su actividad farmacológica después de la encapsulación y liberación de las microagujas, es indoloro, rápido y conveniente. Además, estos parches generalmente se autodisuelven sin dejar restos y evitando daños al paciente^[15].

- Las encapsulaciones también predominan bastante pero tienen su auge en 2013 desde donde parece ser que su investigación decae en 2014. En 2015 vuelven a aparecer pero en menor medida, y desde 2016 hasta 2018 disminuye manteniéndose. En la actualidad, según la revisión bibliográfica hasta el momento, parece que va a ser una estrategia prometedora sobre la que se apostará para mejorar la absorción transdérmica.
- Las nanosuspensiones, comienzan a cobrar importancia desde el año 2014, en el año 2016 alcanzan bastante importancia, pero desde ahí comienzan a decaer y no parece que vayan a ser importantes en cuanto a investigación de estrategias para aumentar la absorción transdérmica.
- Finalmente, se encuentra un grupo de otros como en el caso de absorción dérmica, pero en este caso se agrupan hidrogeles y geles de microemulsión. Como ejemplo comercial de este último se encuentra el gel de microemulsión de replaginida, antidiabético que reduce los niveles de glucosa de forma controlada; y como hidrogel se observan de nicotina para dejar de fumar, y de haloperidol que es un antipsicótico que se presenta con tamaño de dosis reducido.

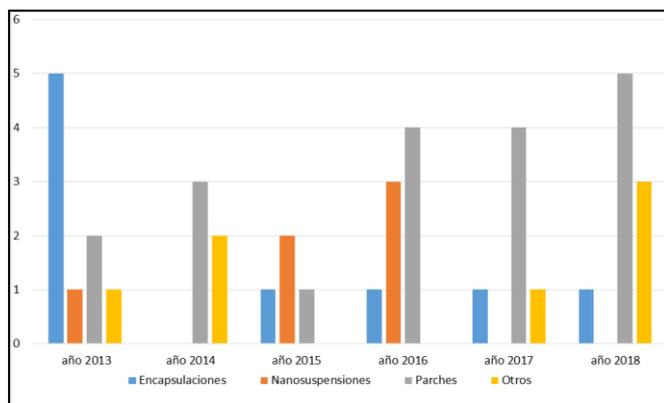


Figura 6: evolución de las distintas estrategias en absorción transdérmica.

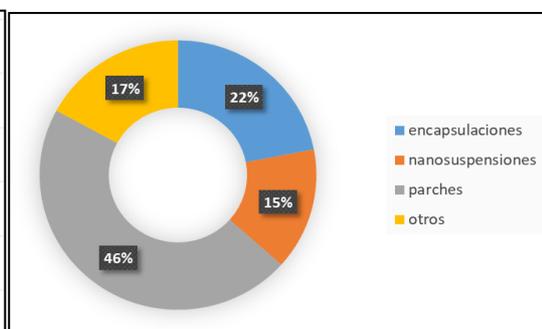


Figura 7: predominio de estrategias en absorción transdérmica.

Para cada grupo terapéutico se estudian diferentes estrategias, entre las cuales se encuentran las siguientes:

- AINEs: sus estrategias son variadas, al igual que en la absorción dérmica, y se encuentran en gel, nanosuspensiones, parches adhesivos y parches de microagujas, y encapsulaciones (liposomas, transfersomas, microemulsiones). Un

ejemplo de parche de microaguja es con ibuprofeno sódico, que no causa irritación a altas dosis y penetra eficazmente en la piel disolviéndose rápido^[27].

- Antidiabéticos: para este grupo terapéutico principalmente se encuentran los parches de microagujas, y solo se ha encontrado además un gel de microemulsión. Todas las estrategias suelen ser aplicadas con insulina, pero hay un caso con replaginida, citado anteriormente.
- Antihipertensivos: se usan parches transdérmicos (TTS) en su mayoría, tanto para inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) como para antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARAI) intentando mejorar en ambos la absorción transdérmica y evitando los posibles inconvenientes de metabolismo de primer paso hepático y fluctuaciones de los niveles plasmáticos típicos de la administración oral repetida^[14].
- Triterpenoides se estudian en estrategia de nanogel, los agonistas nicotínicos como hidrogel, y los preparados dermatológicos tanto en parche de microaguja como en encapsulación mediante nanopartículas lipídicas sólidas. Los primeros se ha encontrado que suelen ser triterpenoides aislados de *Ganocerman lucidum*, y son usados para congelar ratas; los agonistas nicotínicos tienen uso en dejar el hábito tabáquico; y los preparados dermatológicos se han encontrado de clorhidrato de eflornitina (para hirsutismo facial) y de hidroquinona (para el tratamiento de la hiperpigmentación) mejorando así la absorción transdérmica de estos principios activos.
- En cuanto a las estrategias dedicadas a la genética, se encuentran liposomas y microagujas con pistola de gen. Los liposomas son importantes para quimioterapia/diagnóstico puesto que los ligandos dirigidos con antígenos se anclan a liposomas para unirse a receptores/ag de superficie específicos de células tumorales; y las microagujas con pistola de gen tienen como finalidad reducir el daño tisular puesto que irrumpen en el tejido muscular para dirigirse a las células de interés y lograr transfección genética^[35].
- Los antitumorales en la absorción transdérmica tienen menos importancia que en la absorción dérmica, y un ejemplo que se encuentra es un nanogel de platino + ac monoclonal con el que el volumen del tumor se reduce significativamente y la medida de supervivencia es mayor^[13].

- Finalmente, se encuentran otros que también son investigados aunque de momento en un bajo porcentaje. La vitamina D en nanopartículas y microagujas para raquitismo y osteomalacia; antipsicóticos en hidrogel, como por ejemplo haloperidol; opioides en TTS como analgésicos; anilidas en nanoemulsión como miorelajantes de acción central, analgésicos y antipiréticos; y polisacárido complejo de glucosa en parche de microaguja autodisolvente para incrementar el volumen de plasma sanguíneo y estabilizar componentes biológicos.

6. CONCLUSIONES.

Las estrategias de administración dérmica y transdérmica suponen un gran avance para mejorar la absorción de fármacos, proporcionando una mayor eficacia frente a tratamientos.

Para mejorar la absorción dérmica, la estrategia más usada en los últimos 5 años es la encapsulación, sobre todo mediante nanopartículas lipídicas sólidas, con una tendencia ascendente hasta 2014 y descendente hasta la actualidad. Sin embargo, para la absorción transdérmica son los parches de microagujas (y algunos TTS) con una tendencia ascendente.

Otras estrategias estudiadas, en orden decreciente de uso: para la absorción dérmica hidrogeles, geles y peel-forming con tendencia ascendente, nanosuspensiones con tendencia descendente, y parches transdérmicos con poca importancia; para la absorción transdérmica encapsulaciones con tendencia descendente, gel de microemulsión e hidrogel con tendencia ascendente, y nanosuspensiones con tendencia ascendente hasta 2016 pero luego desaparecen.

Los grupos terapéuticos en los que más se ha recurrido para la terapia tópica sería a los antimicóticos, mientras que para la absorción transdérmica sería a los AINEs. Están seguidos en el primer caso de AINEs, anestésicos, anticancerosos, antioxidantes, y otros (alantoína, hidroquinona y nitrofurazona); y en un segundo caso de antidiabéticos, antihipertensivos, triterpenoides, agonistas nicotínicos, dermatológicos, genética, antitumorales, y otros (vitamina D, antipsicóticos, opioides, anilidas y polisacárido complejo de glucosa).

7. BIBLIOGRAFÍA.

1. Kolarsick, P. A., Kolarsick, M. A., & Goodwin, C. (2011). Anatomy and physiology of the skin. *Journal of the Dermatology Nurses' Association*, 3(4), 203-213.
2. McLafferty, E., Hendry, C., & Farley, A. (2012). The integumentary system: anatomy, physiology and function of skin. *Nursing Standard (through 2013)*, 27(3), 35.
3. Shwayder, T., & Akland, T. (2005). Neonatal skin barrier: structure, function, and disorders. *Dermatologic therapy*, 18(2), 87-103.
4. Gaikwad, A. K. (2013). Transdermal drug delivery system: Formulation aspects and evaluation. *Comprehensive Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1(1), 1-10.

5. Encyclopedia of Nanotechnology – Dermal and Transdermal Delivery en https://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007%2F978-90-481-9751-4_81 visitado abril-2018.
6. Martínez, B., Della Torre, A., & Nacucchio, M. (2010). Nuevos sistemas para la administración de activos a la dermis. *Revista argentina de dermatología*, 91(3), 00-00.
7. Biblioteca UCM – tesis en <http://biblioteca.ucm.es/tesis/far/ucm-t28212.pdf> visitado abril-2018.
8. Camean, M., Buzo, G., Rodríguez, J. C., Ávila, J. R., TÓPICA, A., & TRANSDERMICA, Y. (1994). Administración tópica y transdérmica. *Administración de Medicamentos. Teoría y Práctica. Ed. Santos Ramos B, Guerrero Aznar MD. Ed. Díaz de Santos*, 75-98.
9. Gul, R., Ahmed, N., Shah, K. U., Khan, G. M., & Asim. ur. Rehman. (2018). Functionalised nanostructures for transdermal delivery of drug cargos. *Journal of drug targeting*, 26(2), 110-122.
10. Ghanbarzadeh, S., & Arami, S. (2013). Enhanced transdermal delivery of diclofenac sodium via conventional liposomes, ethosomes, and transfersomes. *BioMed research international*, 2013.
11. Shen, C. Y., Xu, P. H., Shen, B. D., Min, H. Y., Li, X. R., Han, J., & Yuan, H. L. (2016). Nanogel for dermal application of the triterpenoids isolated from *Ganoderma lucidum* (GLT) for frostbite treatment. *Drug delivery*, 23(2), 610-618.
12. Kumar, D., Ali, J., & Baboota, S. (2016). Omega 3 fatty acid-enriched nanoemulsion of thiocolchicoside for transdermal delivery: formulation, characterization and absorption studies. *Drug delivery*, 23(2), 591-600.
13. Baklaushev, V. P., Nukolova, N. N., Khalansky, A. S., Gurina, O. I., Yusubalieva, G. M., Grinenko, N. P., ... & Chekhonin, V. P. (2015). Treatment of glioma by cisplatin-loaded nanogels conjugated with monoclonal antibodies against Cx43 and BSAT1. *Drug delivery*, 22(3), 276-285.
14. Ahad, A., Al-Mohizea, A. M., Al-Jenoobi, F. I., & Aqil, M. (2016). Transdermal delivery of angiotensin II receptor blockers (ARBs), angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) and others for management of hypertension. *Drug delivery*, 23(2), 579-590.
15. Ling, M. H., & Chen, M. C. (2013). Dissolving polymer microneedle patches for rapid and efficient transdermal delivery of insulin to diabetic rats. *Acta biomaterialia*, 9(11), 8952-8961.
16. Fahmy, A. M., El-Setouhy, D. A., Ibrahim, A. B., Habib, B. A., Tayel, S. A., & Bayoumi, N. A. (2018). Penetration enhancer-containing spanlastics (PECSs) for transdermal delivery of haloperidol: in vitro characterization, ex vivo permeation and in vivo biodistribution studies. *Drug delivery*, 25(1), 12-22.
17. 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.
18. Williams, A. C., & Barry, B. W. (2004). Penetration enhancers. *Advanced drug delivery reviews*, 56(5), 603-618.
19. Khurana, S., Jain, N. K., & Bedi, P. M. S. (2013). Nanoemulsion based gel for transdermal delivery of meloxicam: physico-chemical, mechanistic investigation. *Life sciences*, 92(6-7), 383-392.
20. Ahad, A., Aqil, M., Kohli, K., Sultana, Y., & Mujeeb, M. (2013). Enhanced transdermal delivery of an anti-hypertensive agent via nanoethosomes: statistical optimization, characterization and pharmacokinetic assessment. *International journal of pharmaceutics*, 443(1-2), 26-38.
21. Fouad, S. A., Basalious, E. B., El-Nabarawi, M. A., & Tayel, S. A. (2013). Microemulsion and poloxamer microemulsion-based gel for sustained transdermal

- delivery of diclofenac epolamine using in-skin drug depot: in vitro/in vivo evaluation. *International journal of pharmaceutics*, 453(2), 569-578.
22. Kim, M. H., Park, D. H., Yang, J. H., Choy, Y. B., & Choy, J. H. (2013). Drug-inorganic-polymer nanohybrid for transdermal delivery. *International journal of pharmaceutics*, 444(1-2), 120-127.
 23. Kerimoğlu, O., Keskin, E., Dortunç, B., & Anah, S. (2013). Matrix type transdermal therapeutic system containing captopril: formulation optimization, in vitro and ex vivo characterization. *Acta poloniae pharmaceutica*, 70(2), 291-300.
 24. Indermun, S., Luttge, R., Choonara, Y. E., Kumar, P., Du Toit, L. C., Modi, G., & Pillay, V. (2014). Current advances in the fabrication of microneedles for transdermal delivery. *Journal of controlled release*, 185, 130-138.
 25. Rehman, K., & Zulfakar, M. H. (2014). Recent advances in gel technologies for topical and transdermal drug delivery. *Drug development and industrial pharmacy*, 40(4), 433-440.
 26. Jana, S., Manna, S., Nayak, A. K., Sen, K. K., & Basu, S. K. (2014). Carbopol gel containing chitosan-egg albumin nanoparticles for transdermal aceclofenac delivery. *Colloids and surfaces B: Biointerfaces*, 114, 36-44.
 27. McCrudden, M. T., Alkilani, A. Z., McCrudden, C. M., McAlister, E., McCarthy, H. O., Woolfson, A. D., & Donnelly, R. F. (2014). Design and physicochemical characterisation of novel dissolving polymeric microneedle arrays for transdermal delivery of high dose, low molecular weight drugs. *Journal of Controlled Release*, 180, 71-80.
 28. Liu, S., Jin, M. N., Quan, Y. S., Kamiyama, F., Kusamori, K., Katsumi, H., ... & Yamamoto, A. (2014). Transdermal delivery of relatively high molecular weight drugs using novel self-dissolving microneedle arrays fabricated from hyaluronic acid and their characteristics and safety after application to the skin. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 86(2), 267-276.
 29. Paliwal, S. R., Paliwal, R., & Vyas, S. P. (2015). A review of mechanistic insight and application of pH-sensitive liposomes in drug delivery. *Drug delivery*, 22(3), 231-242.
 30. Kotta, S., Khan, A. W., Ansari, S. H., Sharma, R. K., & Ali, J. (2015). Formulation of nanoemulsion: a comparison between phase inversion composition method and high-pressure homogenization method. *Drug delivery*, 22(4), 455-466.
 31. Özcan, İ., Azizoğlu, E., Şenyiğit, T., Özyazıcı, M., & Özer, Ö. (2013). Enhanced dermal delivery of diflucortolone valerate using lecithin/chitosan nanoparticles: in-vitro and in-vivo evaluations. *International journal of nanomedicine*, 8, 461.
 32. Shen, C., Shen, B., Shen, G., Li, J., Zhang, F. C., Xu, P., ... & Yuan, H. (2016). Therapeutic effects of nanogel containing triterpenoids isolated from *Ganoderma lucidum* (GLT) using therapeutic ultrasound (TUS) for frostbite in rats. *Drug delivery*, 23(8), 2643-2650.
 33. Agarwal, R., Iezhitsa, I., Agarwal, P., Abdul Nasir, N. A., Razali, N., Alyautdin, R., & Ismail, N. M. (2016). Liposomes in topical ophthalmic drug delivery: an update. *Drug delivery*, 23(4), 1075-1091.
 34. Kumar, A., Naguib, Y. W., Shi, Y. C., & Cui, Z. (2016). A method to improve the efficacy of topical eflornithine hydrochloride cream. *Drug delivery*, 23(5), 1495-1501.
 35. Zhang, D., Das, D. B., & Rielly, C. D. (2014). Potential of microneedle-assisted micro-particle delivery by gene guns: a review. *Drug delivery*, 21(8), 571-587.
 36. Hille, T., Horstmann, M., & Mueller, W. (2016). *U.S. Patent No. 9,308,202*. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.
 37. Yu, W., Jiang, G., Liu, D., Li, L., Chen, H., Liu, Y., ... & Kong, X. (2017). Fabrication of biodegradable composite microneedles based on calcium sulfate and gelatin for transdermal delivery of insulin. *Materials Science and Engineering: C*, 71, 725-734.

38. Yu, W., Jiang, G., Liu, D., Li, L., Tong, Z., Yao, J., & Kong, X. (2017). Transdermal delivery of insulin with bioceramic composite microneedles fabricated by gelatin and hydroxyapatite. *Materials Science and Engineering: C*, 73, 425-428.
39. Wang, M., Li, L., Xie, J., Sun, Y., Ling, G., & He, Z. (2017). Transdermal Adhesive Patches Loaded with Ketoprofen Evaluated by Dynamic Detection of Percutaneous Absorption. *AAPS PharmSciTech*, 18(6), 2141-2148.
40. Lee, I., Lin, W. M., Shu, J. C., Tsai, S. W., Chen, C. H., & Tsai, M. T. (2017). Formulation of two-layer dissolving polymeric microneedle patches for insulin transdermal delivery in diabetic mice. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 105(1), 84-93.
41. Lino, M. E., Ruela, A. L., Trevisan, M. G., & Pereira, G. R. (2017). Influence of hydration and crosslinking in transdermal delivery of nicotine from chitosan-based gels by thermal analysis. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 130(3), 1455-1461.
42. Shin, S. H., Thomas, S., Raney, S. G., Ghosh, P., Hammell, D. C., El-Kamary, S. S., ... & Stinchcomb, A. L. (2018). In vitro–in vivo correlations for nicotine transdermal delivery systems evaluated by both in vitro skin permeation (IVPT) and in vivo serum pharmacokinetics under the influence of transient heat application. *Journal of Controlled Release*, 270, 76-88.
43. Kim, B., Seong, K. Y., You, I., Selvaraj, V., Yim, S. G., O’Cearbhaill, E. D., ... & Yang, S. Y. (2018). Touch-actuated transdermal delivery patch for quantitative skin permeation control. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 256, 18-26.
44. Yin, Z., Kuang, D., Wang, S., Zheng, Z., Yadavalli, V. K., & Lu, S. (2018). Swellable silk fibroin microneedles for transdermal drug delivery. *International journal of biological macromolecules*, 106, 48-56.
45. Jiang, Q., Wang, J., Ma, P., Liu, C., Sun, M., Sun, Y., & He, Z. (2018). Ion-pair formation combined with a penetration enhancer as a dual strategy to improve the transdermal delivery of meloxicam. *Drug delivery and translational research*, 8(1), 64-72.
46. Zhang, Y., Jiang, G., Yu, W., Liu, D., & Xu, B. (2018). Microneedles fabricated from alginate and maltose for transdermal delivery of insulin on diabetic rats. *Materials Science and Engineering: C*, 85, 18-26.
47. Kim, H. G., Gater, D. L., & Kim, Y. C. (2018). Development of transdermal vitamin D3 (VD3) delivery system using combinations of PLGA nanoparticles and microneedles. *Drug delivery and translational research*, 1-10.
48. Shinde, U. A., Modani, S. H., & Singh, K. H. (2018). Design and Development of Repaglinide Microemulsion Gel for Transdermal Delivery. *AAPS PharmSciTech*, 19(1), 315-325.
49. Sood, J., Sapra, B., & Tiwary, A. K. (2017). Microemulsion transdermal formulation for simultaneous delivery of valsartan and nifedipine: formulation by design. *AAPS PharmSciTech*, 18(6), 1901-1916.
50. Khurana, S., Bedi, P. M. S., & Jain, N. K. (2013). Preparation and evaluation of solid lipid nanoparticles based nanogel for dermal delivery of meloxicam. *Chemistry and physics of lipids*, 175, 65-72.
51. Korkm, E., Gokce, E. H., & Ozer, O. (2013). Development and evaluation of coenzyme Q10 loaded solid lipid nanoparticle hydrogel for enhanced dermal delivery. *Acta Pharmaceutica*, 63(4), 517-529.
52. 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.

53. Goh, C. F., & Lane, M. E. (2014). Formulation of diclofenac for dermal delivery. *International journal of pharmaceutics*, 473(1-2), 607-616.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. Manca, M. L., Matricardi, P., Cencetti, C., Peris, J. E., Melis, V., Carbone, C., ... & Manconi, M. (2016). Combination of argan oil and phospholipids for the development of an effective liposome-like formulation able to improve skin hydration and allantoin dermal delivery. *International journal of pharmaceutics*, 505(1-2), 204-211.
59. Bagherifard, S., Tamayol, A., Mostafalu, P., Akbari, M., Comotto, M., Annabi, N., ... & Khademhosseini, A. (2016). Dermal patch with integrated flexible heater for on demand drug delivery. *Advanced healthcare materials*, 5(1), 175-184.
60. Montenegro, L., Lai, F., Offerta, A., Sarpietro, M. G., Micicché, L., Maccioni, A. M., ... & Fadda, A. M. (2016). From nanoemulsions to nanostructured lipid carriers: A relevant development in dermal delivery of drugs and cosmetics. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 32, 100-112.
61. 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.
62. Kumari, B., & Kesavan, K. (2017). Effect of chitosan coating on microemulsion for effective dermal clotrimazole delivery. *Pharmaceutical development and technology*, 22(4), 617-626.
63. Radwan, S. A. A., ElMeshad, A. N., & Shoukri, R. A. (2017). Microemulsion loaded hydrogel as a promising vehicle for dermal delivery of the antifungal sertaconazole: design, optimization and ex vivo evaluation. *Drug development and industrial pharmacy*, 43(8), 1351-1365.
64. Zhang, J., & Michniak-Kohn, B. B. (2018). Investigation of microemulsion and microemulsion gel formulations for dermal delivery of clotrimazole. *International journal of pharmaceutics*, 536(1), 345-352.
65. Shen, C., Shen, B., Liu, X., & Yuan, H. (2018). Nanosuspensions based gel as delivery system of nitrofurazone for enhanced dermal bioavailability. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 43, 1-11.
66. Mishra, B., Sahoo, S. K., & Sahoo, S. (2018). Liranaftate loaded Xanthan gum based hydrogel for topical delivery: Physical properties and ex-vivo permeability. *International journal of biological macromolecules*, 107, 1717-1723.
67. Ita, K. (2015). Transdermal delivery of drugs with microneedles—Potential and challenges. *Pharmaceutics*, 7(3), 90-105.
68. Steikmed – Anatomía y Fisiología de la Piel, en <http://www.stetikmed.cl/articulos-PDF/Steikmed-Anatomia-y-fisiologia-de-la-piel.pdf> visitado: abril-2018.