

## TEJIDOS BIOFUNCIONALES: MODELIZACIÓN DEL TRANSPORTE DE MASA A TRAVÉS DE LA PIEL

Meritxell Martí<sup>2</sup>, Núria Carreras<sup>1</sup>, Cristina Alonso<sup>2a</sup> y Manel J. Lis<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Chemical Engineering, Polytechnic University of Catalonia, Barcelona, Spain,

<sup>2</sup>Instituto de Química Avanzada de Catalunya (IQAC-CSIC), Barcelona, Spain

<sup>3</sup>Polquitex Research Group, INTEXTER-UPC, Barcelona, Spain

### Abstract

Skin drug delivery can be subdivided into topical and transdermal administration. Transdermal administration can take advantage of chemical and physical strategies that can improve skin permeability and allow drug penetration. In this study, the development of a skin penetration profile was carried out by an *in vitro* technique for a microencapsulated system of ibuprofen.

Release experiments were performed using percutaneous absorption tests to determine the evolution of the principle present in each of the different skin compartments as a function of time. A general kinetic model for a microencapsulated structure as a mass transport system through the skin was applied:

$$M_t/M_\infty = (1 - \exp(-D_{ap} \cdot (t/KL)))$$

This model could predict the penetration profile of encapsulated substances through skin from biofunctional textiles as well as estimate the dosage profile of the active principle. The apparent diffusion coefficients found were  $1.20 \times 10^{-7}$  cm/s for the stratum corneum and higher for the rest of the skin  $6.67 \times 10^{-6}$  cm/s.

### Resumen

La liberación de fármacos en la piel puede ser por vía tópica o por vía transdérmica. La vía transdérmica tiene la ventaja que mediante alguna modificación de las propiedades químicas o físicas se puede mejorar la permeabilidad de la piel y permitir la penetración del fármaco. En este estudio, se ha desarrollado un perfil de penetración en la piel mediante una técnica *in vitro* para un sistema de ibuprofeno microencapsulado.

Se han realizado experimentos de liberación utilizando la absorción percutánea para determinar la presencia del principio activo en cada uno de los diferentes compartimentos de la piel en función del tiempo. Se ha aplicado un modelo cinético general para una estructura microencapsulada como un sistema de transporte de masa a través de la piel:

$$M_t/M_\infty = (1 - \exp(-D_{ap} \cdot (t/KL)))$$

Este modelo podría servir para predecir el perfil de penetración de sustancias encapsuladas en tejidos biofuncionales a través de la piel, así como estimar el perfil de dosificación del principio activo. Los coeficientes de difusión aparente encontrados para los diferentes compartimentos de la piel, son de  $1.20 \times 10^{-7}$  cm/s para el estrato córneo y de  $6.67 \times 10^{-6}$  cm/s para el resto de la piel.

### Introducción

La liberación transdérmica de fármacos es una ruta viable para la administración de agentes terapéuticos de bajo peso molecular, donde es muy importante el control de la dosificación. El sistema debe garantizar que los niveles del fármaco no sean inferiores a la concentración efectiva ni superiores a la dosis tóxica mínima (1). Esta estrategia se recomienda especialmente para fármacos que son difíciles de tomar debido a que deben ser liberados lentamente durante un período prolongado para tener un efecto beneficioso. Sin embargo, en este campo aún es necesario seguir investigando. Por ejemplo, la modelización de la liberación del fármaco desde sistemas poliméricos en forma de microcápsulas aplicadas en textiles aún no se ha estudiado en profundidad debido a su alta complejidad.

La administración tópica presenta muchos menos problemas que la administración transdérmica con respecto al uso de sistemas de liberación de fármacos.

La administración transdérmica puede jugar con la ventaja de realizar modificaciones químicas o físicas para mejorar la permeabilidad de la propia piel y permitir la penetración del fármaco (2- 9). Específicamente, la administración transdérmica es una ruta interesante para agentes terapéuticos de bajo peso molecular que, pueden o no soportar el ambiente gastrointestinal (1). Independientemente de la modificación físico-química en el diseño eficaz de sistemas de administración transdérmica, el conocimiento de la estructura de la piel y sus propiedades es fundamental (9).

En este trabajo, se ha estudiado la administración transdérmica del ibuprofeno incorporado en textiles biofuncionales utilizando la metodología de absorción percutánea *in vitro*.

La encapsulación es una de las técnicas utilizadas para aplicar principios activos a los tejidos textiles (10; 11). Las micro o nanopartículas de polímero biodegradable tienen un gran interés como sistemas de liberación debido a su capacidad de ser reabsorbidas por el cuerpo. Los poliésteres lineales alifáticos sintéticos, tales como la poli-ε-caprolactona (PCL), se utilizan a menudo en aplicaciones biomédicas (12), ya que son biocompatibles, no tóxicas y tienen ciertas ventajas sobre otros polímeros tales como PLA (ácido poliláctico): (a) los polímeros son más estables en condiciones ambientales; (b) son significativamente más baratos y (c) que están fácilmente disponibles en grandes cantidades (13).

En este estudio se ha utilizado el algodón (CO) como sustrato textil. El CO es una fibra natural muy utilizada para prendas para personas con enfermedades de piel tales como dermatitis atópica (14). El CO tiene unas propiedades inherentes tales como alta conductividad térmica, es fácil de teñir y ofrece una alta absorción de humedad y buena resistencia al plegado.

Como principio activo se ha utilizado el ibuprofeno. El ibuprofeno es un esteroide anti-inflamatorio. Es utilizado cuando existen síntomas de artritis, de dismenorrea primaria y de fiebre y como analgésico especialmente cuando hay un componente inflamatorio. El ibuprofeno parece tener la incidencia menor de reacciones adversas gastrointestinales de todos los medicamentos no esteroideos no selectivos antiinflamatorios (AINE). Sin embargo, esto sólo se produce en dosis bajas de ibuprofeno porque la máxima dosis diaria recomendable generalmente es de 1,200 mg. Los efectos adversos incluyen dispepsia, náuseas, úlceras/sangrado gastrointestinal, aumento de las enzimas hepáticas, diarrea, estreñimiento, epistaxis, dolor de cabeza, mareos, priapismo, erupción cutánea, sal y retención de líquidos, y la hipertensión.

Un estudio del 2010 ha demostrado que el uso de AINE regular era asociado con un aumento de la pérdida de audición. Actualmente, se requiere que los sistemas de administración de fármacos sean precisos en su control de distribución de fármacos y reducir los efectos secundarios de ellos. Por Consiguiente, sistemas de liberación de fármacos basados en una matriz polimérica pueden permitir el control de la liberación del fármaco durante un período de tiempo suficiente para alcanzar el efecto esperado en el objetivo correcto (15; 16).

El objetivo principal de este trabajo es establecer un modelo matemático que explique la permeación *in vitro* de un tejido biofuncional utilizando el ibuprofeno como trazador.

Históricamente, el primer modelo matemático de permeación de fármacos a través de la piel fue propuesto por Higuchi. Desde aquel modelo, muchos otros autores han llevado a cabo excelentes estudios de investigación sobre este tema, desarrollando varios modelos basados en los cambios de concentración del principio activo.

Estos modelos se pueden dividir en dos grupos: modelos empíricos y modelos mecánicos.

Los modelos mecánicos se dividen en dos categorías: análisis basado en modelos de difusión simple (ley de difusión de Fick y métodos de relación estructura-actividad cuantitativos) y análisis basados en modelos de difusión heterogénea. El análisis empírico de la penetración de fármacos a través de la piel está enfocado en la modelización neutral para predecir la permeabilidad de la piel (17- 23).

Guy y Hadgraft (24) desarrollaron un modelo matemático para investigar el efecto de la variación del espesor de la piel durante la liberación de fármacos a través de la piel. En consecuencia, los valores experimentales de permeación se ajustan siguiendo la ecuación siguiente, que es adecuada para describir la permeación de un fármaco a través de una membrana delgada:

$$M_t/M_\infty = (1 - \exp(-D_s t / (K L_0 L_s)))$$

donde  $M_t$  es la cantidad total de fármaco que pasa por el capas de la piel,  $L_s$  el espesor del estrato córneo (SC) y  $L_0$  el espesor de la formulación durante el periodo de tiempo  $t$ .  $D_s$  es el coeficiente de difusión a través de los compartimientos de la piel, y  $K$  es un coeficiente de partición entre las capas de la piel y la formulación del fármaco (normalmente  $K = \text{concentración en la capa de la piel} / \text{concentración en vehículo}$ ).

## **Materiales y métodos**

### ***Materiales***

Las microesferas [6.25% ibuprofeno (Sigma-Aldrich, St Louis, MO, EE.UU.), 93,75% de agua] se prepararon siguiendo el método de evaporación de disolvente, se prepara un microemulsión (W1 / O / W2 doble emulsión) con un núcleo de PVA (Sigma-Aldrich) y una pared de PCL (Sigma-Aldrich).

Estas microesferas se aplicaron mediante foulardado en el sustrato textil. En este trabajo se utilizó un tejido estándar de CO (Style 400, ISO 105-F02). Todos los productos químicos utilizados fueron de grado analítico.

### ***Preparación de tejidos biofuncionales***

El ibuprofeno (0,16%) se dispersa en agua y se añade a una solución de PCL (0,16%) en diclorometano. Mediante agitación mecánica (Ultraturrax T25, IKA, Alemania) se prepara una emulsión sencilla (w1 / o) durante varios minutos a 24 000 rpm.

A continuación, la emulsión simple se añade a una fase continua compuesta de 150 ml de una solución acuosa de PVA (2%) y se emulsiona durante varios minutos a 24000 rpm, resultando una doble emulsión (W1/O/W2). La mezcla se mantuvo bajo agitación a 400 rpm (20 h), dando lugar a la evaporación del disolvente y por consiguiente a la formación de las microesferas. Dicha preparación se llevó cabo a 4°C.

La aplicación de las microcápsulas sobre el tejido se realizó mediante foulard utilizando una máquina Pad-Dry de 30 cm de ancho (ERNST BENZ AG KLD-HT y KTF / m250,

Suiza), con un presión para obtener un pick-up de  $80 \pm 5\%$  de la formulaciones de microencapsulación, seguido de un secado a temperatura ambiente. Las muestras de tejido tratadas eran finalmente acondicionadas a  $20 \pm 2$  °C y humedad relativa de  $65 \pm 5\%$  durante 24 h antes de pesar.

### **Ensayo de Absorción Percutánea**

El ensayo de absorción percutánea fue realizado mediante una metodología *in vitro* siguiendo las Directrices de la OCDE y del Comité Científico de Productos Cosméticos y Productos no Alimentarios (25- 27) y de otros autores (28; 29).

El perfil de penetración del ibuprofeno en la piel se determinó usando piel porcina. Ésta se obtuvo de la parte posterior de cerdos domésticos sin hervir (Landrace Large White). Los discos de piel porcina (diámetro interior 2,5 cm) dermatomizados fueron suministrados por el Hospital Clínic de Barcelona, España. Después de la incisión, la piel se dermatomiza a un espesor de aproximadamente  $500 \pm 50$  mm con un Dermatome GA630 (Aesculap, Melsungen, Alemania).

Las celdas de difusión estática de Franz (3 ml,  $1,86 \text{ cm}^2$ ; Lara-Espiral, Courtenon, Francia) consisten en una cámara superior (donante) y una cámara inferior (receptor), separados por una biopsia de piel. Antes de colocar la piel en la parte inferior de la célula, con el SC frente a la cámara superior, la cámara inferior se llena con un fluido receptor ( $\cong 3$  ml). El fluido receptor es solución salina de fosfato tamponada a pH 7,4 (Sigma-Aldrich) en agua destilada (que contiene 0,9% de NaCl, 0,02% KCl y tampón fosfato 0,8%).

Las celdas se colocan en un baño de agua termostatzado (Telesystem HP 15, H+P Labortechnik GmbH, Oberschleißheim, Alemania) para asegurar que la superficie de la piel este a la temperatura de 32°C y se someten a agitación magnética (Variomag 15 y Telemodul; H + P Laortechnik GmbH).

La integridad de las muestras de piel se evaluó midiendo la pérdida de agua transepidérmica con un Tewameter TM210 (Coraje y Khazaka, Colonia, Alemania). Se requiere un mínimo de seis celdas de difusión para cada ensayo experimental. En cada celda se utilizó un trozo de tejido ( $6 \text{ cm}^2$ ) con ibuprofeno encapsulado que se aplicó sobre la biopsia de piel y se sujetó con la cámara superior. Se colocó un peso cilíndrico en la superficie del tejido durante todo el período de exposición para asegurar un buen contacto entre el textil y la piel, simulando el contacto entre la ropa y la piel humana en condiciones estándar. También se preparó una celda control a la que se aplicó un tejido placebo. Pasado el tiempo de exposición (1, 3, 6, 24 y 37 h), se retira el textil de la superficie de la piel. Se recupera el fluido receptor en un matraz volumétrico de 5 ml. Las capas calientes del SC se eliminan mediante la aplicación de una cinta adhesiva (D-Squame; Cuderm Corporation, Dallas, EE.UU.) bajo una presión controlada ( $80 \text{ g} / \text{cm}^2$  durante unos segundos). La epidermis se separa de la dermis después de calentar la piel hasta 80°C durante unos pocos segundos.

Las diferentes muestras a analizar se extraen y/o diluyen en metanol (Merck, Darmstadt, Alemania) y el fluido receptor se inyecta directamente.

Los extractos o muestras a analizar se pasan por un filtro de nylon (0,45 mm; camafeo N, Scharlab, España), y se evalúan por HPLC.

Basándose en las concentraciones de ibuprofeno en cada capa de la piel, y a través de la linealización de la ecuación (1), se calcularon los coeficientes aparentes de difusión.

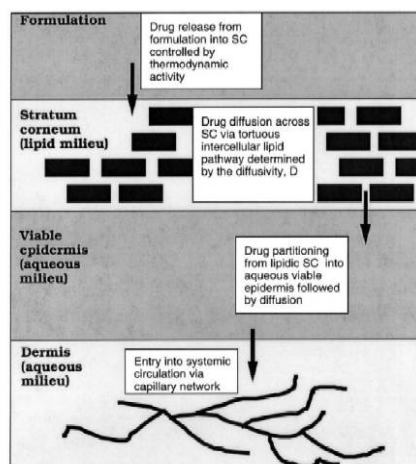
### Análisis por HPLC

El análisis mediante HPLC de ibuprofeno se realiza con un aparato Hitachi-Merck (Tokio, Japón) (L-4250 UV-vis detector, L-6200 Intelligent Pump, AS-4000 Intelligent Autosampler y un D-6000 Interface). Se utiliza una columna LiChroCART 250-4 / LiChrosorb RP-18 (5 mm) para cuantificar los cinco compuestos.

Las condiciones de elución para la detección de ibuprofeno son: eluyente A - ácido fosfórico (1,2%) (Merck); eluyente B - metanol (Merck); condiciones isocráticas (33% A) a 14 nm. El flujo utilizado para la detección del compuesto es de 1 ml/min y el volumen de inyección de 40 mL. La curva de calibración utilizada para la evaluación de la concentración de ibuprofeno fue  $y=10\ 856x + 1,096$  ( $r^2=0.999$ ).

### Resultados y discusión

Se prepararon microesferas de ibuprofeno según el método descrito en la parte experimental. Su caracterización se detalla en un estudio previo de Carreras et al. (16). Se estableció el modelo de transporte de masa de fármacos a través de la piel basado en el estudio cinético de las diferentes capas de la piel (Figura 1). Con este fin, el ensayo de absorción percutánea en diferentes tiempos, se llevó a cabo por triplicado para varias muestras de CO tratado con microesferas PCL con ibuprofeno (Tabla 1). Los resultados obtenidos se expresan en  $\text{mg}/\text{cm}^2$ .



**Figura 1.** Representación esquemática de los procesos de transporte de masa en la liberación de un fármaco desde una formulación (1).

La cinética de penetración del ibuprofeno a través de cada compartimiento de la piel se muestra en la Figura 2. Se observa que el ibuprofeno penetra a través los compartimentos y llega hasta el fluido receptor a partir de tiempos superiores a 24 horas.

Tabla 1. La cantidad de fármaco liberado en cada capa de la piel frente al tiempo.  
 TIEMPO (h) Tex (mg / cm<sup>2</sup>) SC (mg / cm<sup>2</sup>) Emg / cm<sup>2</sup> D (mg / cm<sup>2</sup>) S (mg / cm<sup>2</sup>) RF (mg / cm<sup>2</sup>) Total (mg / cm<sup>2</sup>)

**Tabla 1.** The amount of drug released in each part of the skin versus time. Exposure times: from 0 to 37 h. Values represent means  $\pm$  S.D (n = 3).

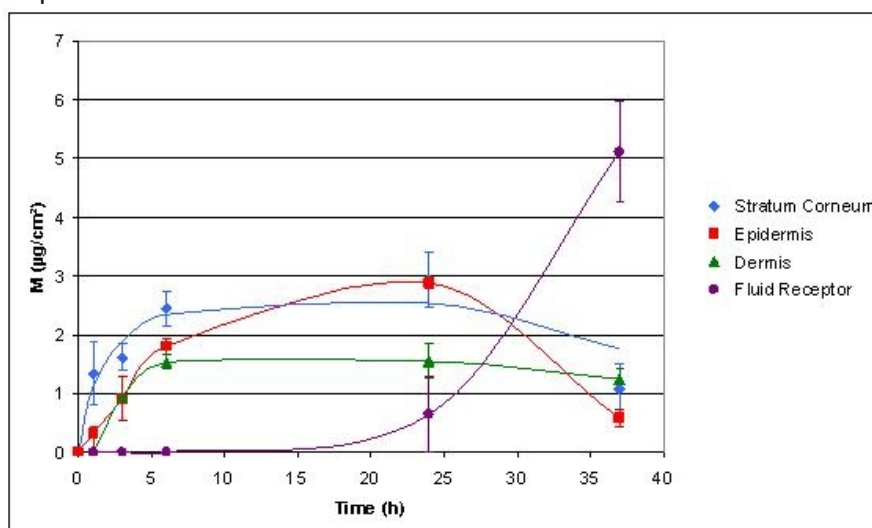
TIME (h)	Tex* ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )	SC* ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )	E* ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )	D* ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )	S* ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )	RF* ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )	Total ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )
----------	------------------------------------	-----------------------------------	----------------------------------	----------------------------------	----------------------------------	-----------------------------------	-------------------------------------

0	15.07 ±3.94	nd**	nd**	nd**	nd**	nd**	15.07 ±3.94
1	9.08 ±0.36	1.34 ±0.52	0.32 ±0.10	0	1.70 ±0.87	0	12.44 ±0.48
3	8.97 ±0.78	1.62 ±0.22	0.91 ±0.38	0.94 ±0.12	2.40 ±2.05	0	14.84 ±1.21
6	9.59 ±0.35	2.45 ±0.31	1.79 ±0.14	1.53 ±0.29	0.97 ±0.22	0	16.32 ±2.47
24	8.36 ±1.90	2.94 ±0.46	2.89 ±0.09	1.55 ±0.15	2.15 ±0.87	0.64 ±0.65	17.88 ±2.31
37	8.10 ±0.52	1.07 ±0.42	0.58 ±0.15	1.26 ±0.45	3.35 ±0.16	5.11 ±0.86	19.47 ±0.58

\*Abbreviations: Tex: Textile; SC: Stratum Corneum; E: Epidermis; D: Dermis; S: Surplus; RF: Receptor fluid;  
 \*\*nd: not detected

Los tiempos de exposición: 0-37 h. Los valores representan las medias ± desviaciones estándar (n=3). Tex, textiles; E, epidermis; Dermis; S, el superávit; RF, fluido receptor; nd, no se detecta.

Los resultados muestran que la liberación del principio activo desde el SC se incrementa hasta llegar a las 6 horas, y después vuelve a decrecer gradualmente. Este comportamiento se considera normal porque en la segunda capa de la piel (epidermis), la liberación debe ralentizarse. Aunque, para un tiempo igual (6h), la cantidad de ibuprofeno liberado en esta capa es superior que en la dermis. Esto puede ser debido a la saturación de ibuprofeno entre las dos primeras capas de la piel. Además, el contacto íntimo entre tejido y piel, y la oclusión de ésta, puede ayudar a la penetración de principios activos a través de la barrera de la piel situada en el SC (19). Por esta razón, a las 24 h, la liberación de ibuprofeno se incrementa en la epidermis cuando decrece en el SC y en la dermis. Por lo contrario, la concentración en el fluido receptor empieza a crecer.



**Figura 2.** Cinética de liberación del ibuprofeno encapsulado en microesferas de PCL y aplicado sobre tejidos de CO en las diferentes capas de la piel. Valores representados: media±SD (n=3).

Por lo tanto, se observó un equilibrio entre la capa y capa, para períodos de hasta 37h, cuando la liberación de ibuprofeno disminuyó en la epidermis, y a su vez, aumentó

considerable de ibuprofeno en el fluido receptor. Aquí se tuvo en cuenta la duración máxima de todo el ensayo ya que a tiempos más largos el sistema experimental (piel) se degrada.

Para determinar el perfil de liberación de ibuprofeno a través de la piel se utilizó el modelo desarrollado por Guy y Hadgraft. En la ecuación (1), se considera como coeficiente de difusión aparente la relación entre el coeficiente de difusión del fármaco a través de las diferentes capas de la piel ( $D_s$ ) y el espesor de la formulación durante este período de tiempo determinado  $t$  ( $L_0$ ).

Cuando  $D_{ap} = D_s/L_0$ , la Ecuación (1) se transforma en la siguiente expresión:

$$M_t/M_\infty = (1 - \exp(-D_{ap} \cdot t/KL)) \quad (2)$$

Esta relación se ha utilizado para tener en cuenta los parámetros experimentales obtenidos para cada capa de la piel. El coeficiente de reparto ( $K$ ) de ibuprofeno, fue determinado para el SC por Herkenne et al. utilizando propileno glicol como disolvente (30). Los coeficientes de reparto individuales obtenidos como una función de la concentración de ibuprofeno en el codisolvente se pueden observar en la Figura 3. Aunque el disolvente utilizado en nuestro trabajo fue el metanol, las solubilidades de ibuprofeno en los dos disolventes son muy similares [la solubilidad del ibuprofeno en propileno glicol es 140,00 mg / mL (31), mientras que en metanol es 144,50 mg / mL]. Por lo tanto, como se puede deducir de los valores mostrados en la Figura 3, que el coeficiente de reparto ( $K$ ) de ibuprofeno es de aproximadamente 1.

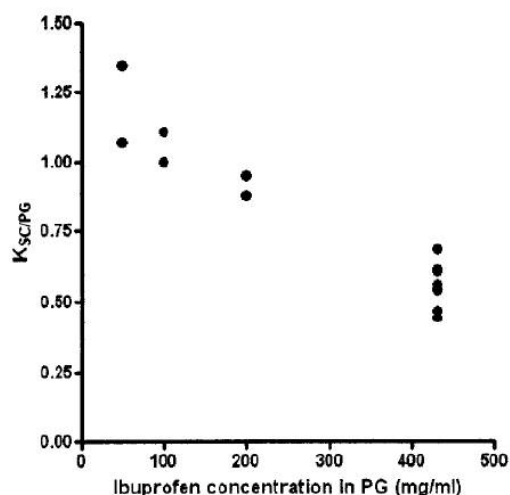


Figura 3. Coeficientes de partición SC/PG medidos in vivo como una función de la concentración de ibuprofeno en el cosolvente (30)

Para calcular los coeficientes de difusión aparente del ibuprofeno, se debe tener en consideración el carácter hidrófilo o lipófilo de cada compartimiento de la piel. El SC es una capa lipofílica, mientras que el epidermis y, en particular, la dermis son áreas hidrófilas de la piel (piel viable). Los coeficientes de difusión aparente obtenidos para cada capa se presentan en la Tabla 2. Se puede observar que en la área de la piel lipófila (SC), la liberación de compuestos activos es el más lento, lo cual es debido a la

la función barrera del SC. Difusión a través del SC se produce principalmente a través de una vía lipídica intracelular; por lo tanto, se puede considerar el paso que limita la velocidad para la mayoría de los compuestos. Sin embargo, una vez que superado el SC, los compuestos llegan a la epidermis y a la dermis (área hidrófila de la piel), y la liberación aumenta significativamente, alcanzando incluso el fluido receptor.

**Tabla 2.** Coeficientes de difusión aparente para el estrato corneo y la epidermis-dermis. Los valores representan media  $\pm$  S.D (n = 3)

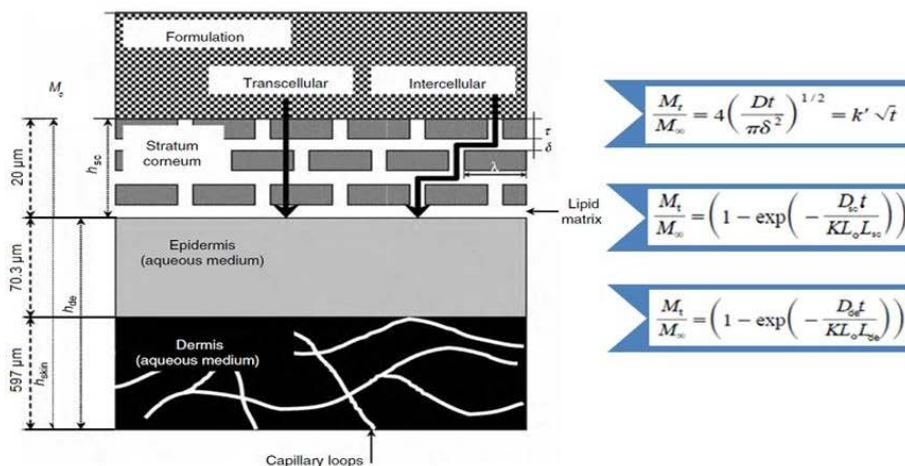
CAPAS	GROSOR ( $\mu\text{m}$ )	$D_{ap}$ (cm/s)
ESTRATO CORNEO	20 $\pm$ 9.67	1.20 $\cdot 10^{-7}$
PIEL VIABLE (EPIDERMIS-DERMIS)	667.3 $\pm$ 27.19	6.673 $\cdot 10^{-6}$

Según encontramos en la literatura (32-34; 30), la solubilidad del ibuprofeno en una solución tampón de fosfato (fluido receptor) a una temperatura de 37°C y es pH=7.4 es de 6.02 mg /mL, por lo que una vez que el ibuprofeno penetra en la parte hidrófila de la piel su solubilidad aumenta, aunque su muy baja solubilidad en agua (0,14 mg/mL) y en la capa lipófila (SC), condiciona su liberación en el dominio hidrófilo (epidermis-dermis) siendo más lenta de lo que cabría esperar.

Las microesferas de PCL pueden reducir la difusión del compuesto en la primera capa de la piel debido a la saturación en la superficie, haciendo que el ibuprofeno que se libere más lentamente.

Por lo tanto, los fenómenos observados pueden ser debidos o bien la liberación del fármaco viene totalmente determinada por la afinidad del compuesto hacia las diferentes capas de la piel o bien debido al colapso del fármaco en la superficie de la piel conjuntamente con la liberación más lenta.

Una vez el ibuprofeno ha entrado en la parte hidrofílica de la piel, su solubilidad se incrementa y su liberación en el fluido receptor es más rápida y la solubilidad sigue siendo elevada (6,02 mg / ml). Por otra parte, en estudios anteriores sobre la variación de la solubilidad del ibuprofeno frente al tiempo, se demostró que la solubilidad de éste aumentaba exponencialmente con el tiempo. Pero, debido a la naturaleza hidrofóbica de ibuprofeno, se observó la agregación de polvo de ibuprofeno durante la prueba de disolución (33). Sin embargo, en este estudio, el ibuprofeno fue bien dispersado debido a que el fármaco se incorpora en una microencápsula, evitando así la agregación.



**Figura 4.** Modelo de transporte de masa de ibuprofeno a través de la piel.



En conclusión, el modelo que se describe de transporte de masa de ibuprofeno a través de la piel se ilustra en la Figura 4. Como se muestra, para cada capa se ha definido una ecuación única para modelizar la absorción percutánea del ibuprofeno. Este modelo sencillo y práctico permite controlar la liberación de ibuprofeno utilizando un sistema de administración de fármacos que consiste en microesferas de PCL aplicadas a un sustrato textil.

### **Conclusiones**

En este estudio, se ha modelizado la liberación de ibuprofeno desde su microencapsulación a través de la piel mediante una en la técnica in vitro utilizando celdas de Franz. Esta técnica, combinada con el análisis apropiado de los datos experimentales, proporciona los parámetros cinéticos necesarios para diseñar un tejido biofuncional que libere tópicamente ibuprofeno.

Por otra parte, se ha evaluado el papel de las microesferas de PCL, como vehículo de transporte masivo de formulaciones tópicas de fármacos moderadamente lipofílicos como el ibuprofeno, que se observó que penetra en el SC lentamente, característica que parece alterar la solubilidad del ibuprofeno través de la barrera.

Sin embargo, la difusividad del fármaco a través de la epidermis-dermis (área acuosa) aumenta significativamente, y la liberación del fármaco se ve directamente afectada por la solubilidad del propio fármaco. La cuantificación de ibuprofeno en las diferentes capas de la piel a partir de microesferas de PCL puede ser tema de futuras investigaciones.

En este estudio, se ha demostrado que la aplicación de un sistema de liberación de fármacos en un tejido es un buen método para alcanzar una dosificación controlada del fármaco. Además, se ha desarrollado un modelo matemático general de la cinética de liberación para textiles inteligentes con un sistema de la liberación a través de la piel.

### **Agradecimientos**

Los autores agradecen al Servicio de Evaluación Dermofarmacéutica (SED-IQAC) el uso de su laboratorio de absorción percutánea. Así mismo agradecen al Proyecto Nacional (Ministerio de Educación y Ciencia) CTQ-PPQ2009-13967-C03-01 y al 2009 SGR 1212 (AGAUR) su soporte económico.

### **Referencias**

1. Kalia YN, Guy RH. Modeling transdermal drug release. *Adv Drug Deliv Rev*, 2001;48:159–72.
2. Baker RW, Lonsdale HK. 1974. Controlled release: Mechanisms and rates. In: Tanquary AC, Lacey RE, eds. *Controlled release of biologically active agents*. New York: Plenum Press, pp. 15–72.
3. Tojo K, Sun Y, Ghannam MM, Chien YW. Characterization of a membrane permeation system for controlled delivery studies. *AIChE J*, 1985;31:741–6.

4. Laghoueg N, Paulet J, Taverdet JL, Vergnaud JM. Oral polymer–drug devices with a core and an erodible shell for constant drug delivery. *Int J Pharm*, 1989;50:133–9.
5. Harland RS, Peppas NA. On the accurate experimental determination of drug diffusion coefficients in polymers. *STP Pharm Sci*, 1993;3:357.
6. Lavasanifar A, Ghalandari R, Ataei Z, Zolfaghari ME, Mortazavi SA. Microencapsulation of theophylline using ethylcellulose: In vitro drug release and kinetic modelling. *J Microencapsul*, 1997;14:91–100.
7. Lorenzo-Lamosa ML, Remun~an-Lo´pez C, Vila-Jato JL, Alonso HJ. Design of microencapsulated chitosan microspheres for colonic drug delivery. *J Contr Rel*, 1998;52:109–18.
8. Ouriemchi EM, Vergnaud JM. Processes of drug transfer with three different polymeric systems with transdermal drug delivery. *Comput Theor Polym Sci*, 2000;10:391–401.
9. Grassi M, Grassi G, Lapasin R, Colombo I. 2007. Understanding drug release and absorption mechanisms. Taylor and Francis Group, Chapter 9, pp. 583–4.
10. Rubio L, Alonso C, Coderch L, Parra JL, Martí M, Cebria´n J, Navarro JA, Lis M, Valdeperas J. Skin delivery of caffeine contained in biofunctional textiles. *Text Res J*, 2010;80:1214–21.
11. Martí M, Martínez V, Carreras N, Alonso C, Lis M, Parra JL, Coderch L. Textiles with gallic acid microspheres: In vitro release characteristics. *J Microencapsul*, 2014;31:535–41.
12. Shaoabing Z, Xianmo D, Hua Y. Biodegradable poly("–caprolactone)–poly(ethyleneglycol) block copolymers: Characterization and their use as drug carriers for a controlled delivery system. *Biomaterials*, 2003;24:3563–70.
13. Hutmacher DW. Scaffold in tissue engineering bone and cartilage. *Biomaterials*, 2000;21:2529–43.
14. Ricci G, Patrizi A, Bellini GF, Medri M. 2006. Use of textiles in atópica dermatitis. In: Burg G, ed. *Biofunctional textiles and skin*, Vol. 33, *Curr Probl Dermatol*. Basel: Karger, pp. 127–43.
15. Kantor TG. Ibuprofen. *Ann Intern Med*, 1979;91:877–82.
16. Carreras N, Acun~a V, Martí M, Lis MJ. Drug release system of ibuprofen in PCL-microspheres. *Colloid Polym Sci*, 2013;291:157–65.
17. Flynn GL, Yalkowsky SH, Roseman TJ. Mass transport phenomena and models: Theoretical concepts. *J Pharm Sci*, 1974;63:479–510.
18. Inoue SK, Guenther RB, Hoag SW. 1996. Algorithm to determine diffusion and mass transfer coefficients. *Proceedings of the Conference on Advances in Controlled Delivery*, Baltimore, pp. 145.
19. Colombo I, Grassi M, Lapasin R, Pricl S. Determination of the drug diffusion coefficient in swollen hydrogel polymeric matrices by means of the inverse sectioning method. *J Contr Rel*, 1997;47:305–14.

20. Grassi M, Magarotto NL, Ceschia D, eds. 2003. Effect of milling time on release kinetics from co-ground drug polymer systems. Proceedings of the 2003 AAPS Annual Meeting and Exposition, #M1201, EEUU, Salt Lake City, UH.
21. Yamashita F, Hashida M. Mechanistic and empirical modeling of skin permeation of drugs. *Adv Drug Deliv Rev*, 2003;55:1185–99.
22. Grassi M, Grassi G. Mathematical modelling and controlled drug delivery: Matrix systems. *Curr Drug Deliv*, 2005; 2:97.
23. Grassi M. 2007. Membranes in drug delivery. In: Sastre AM, Pabby AK, Rizvi SSH, eds. Handbook of membrane separations: Chemical, pharmaceutical, and biotechnological applications. Boca Raton, FL: CRC Press. pp. 427–73.
24. Guy RH, Hadgraft J. A theoretical description relating skin penetration to the thickness of the applied medicament. *Int J Pharm*, 1980; 6:321–32.
25. Guidelines for the Testing of Chemicals. Guidance document for the conduct of skin absorption studies. OECD Series on Testing and Assessment No. 28, Paris, 2004.
26. OECD. 2004. Skin absorption: In vitro method. OECD Guideline for the testing of chemicals. Guideline 428, Paris.
27. SCCS. 2010. Basic criteria for the in vitro assessment of dermal absorption of cosmetic ingredients. Brussels: European Commission, SCCS/1358.
28. Schaefer H, Redelmeier TE. 1996. Skin barrier, principles of percutaneous absorption. Switzerland: Karger AG.
29. Williams AC, (ed.) 2003. Transdermal and topical drug delivery, 1st edn. Padstow, Cornwall: Pharmaceutical Press.
30. Herkenne C, Naik A, Kalia YN, Hadgraft J, Guy RH. Effect of propylene glycol on ibuprofen absorption into human skin in vivo. *J Pharm Sci*, 2008; 97:185–97.
31. Guisado EI, Gil ME, Camacho MA, Torres AI. Estudio de solubilidad de ibuprofeno en medio acuoso: Elaboración de una formulación líquida de uso pediátrico, 164 VI Congreso SEFIG y 3as Jornadas de Tecnología Farmacéutica, Granada, Spain. 2003;161–4.
32. Ducret A, Trani M, Lortie R. Lipase-catalyzed enantioselective esterification of ibuprofen in organic solvents under controlled water activity. *Enzyme Microb Technol*, 1998;22:212–16.
33. Charoenchaitrakool M, Dehghani F, Foster NR. Micronization by rapid expansion of supercritical solutions to enhance the dissolution rates of poorly water-soluble pharmaceuticals. *Ind Eng Chem Res*, 2000; 39: 4794–802.
34. Levis KA, Lane ME, Corrigan OI. Effect of buffer medium composition on the solubility and effective permeability coefficient of ibuprofen. *Inter J Pharm*, 2003;253:49–59.