

## **Estudio de la permeabilidad cutánea de la cafeína mediante electroforoporación producida por el Sistema de Terapia Transcutánea Mesodérmica TMT.**

R. Serena. Clínica Planas.

### **Resumen**

**Generalidades.** La administración de fármacos y sustancias terapéuticas en el organismo a través de la piel por la vía oral y parenteral puede sustituirse por una técnica más cómoda e indolora, la electroforoporación.

Mediante la técnica de electroforoporación (terapia transcutánea mesodérmica) a través de un roll-on de forma rápida, segura y eficaz se puede conseguir una permeabilidad cutánea que permite potenciar los resultados, sin riesgo de infección ni dolor. De este modo se consigue prolongar el tiempo de tratamiento y aumentar la dosis administrada en el caso de estar indicado.

**Objetivos.** Evaluar la permeabilidad cutánea de la cafeína mediante el sistema de terapia transcutánea mesodérmica TMT.

**Diseño.** Se trataron (masaje circular de 5 cm de diámetro) 6 muestras de piel abdominal de pacientes de entre 46 y 58 años de edad con un "roll-on" que contenía gel de celulosa y cafeína al 4% durante 20 minutos conectado al Sistema TMT en On (conectado a la corriente eléctrica) en la porción izquierda de cada muestra y conectado al Sistema TMT en Off (desconectado de la corriente eléctrica) en la porción derecha de las mismas muestras. Se subdividieron cada una de las partes en tres porciones: superficial, media y profunda. Finalmente se analizó mediante HPLC-UV la cantidad de cafeína que había penetrado en las diferentes porciones.

**Resultados.** La penetración de la cafeína en la porción media (dermis-tejido celular subcutáneo) de las muestras analizadas, ha sido significativamente mayor con el sistema TMT en On que con el sistema TMT en Off.

**Palabras clave:** electroforoporación, TMT, permeabilidad cutánea, cafeína.

### **Introducción**

La Mesoterapia es una metodología terapéutica usada para el tratamiento de la celulitis y otras patologías como las várices, osteoporosis, arrugas y estrías, a través de la administración de fármacos alopáticos y homeopáticos.

Dicha metodología consiste en la aplicación de bajas dosis de diferentes medicamentos, que actúan modificando los tejidos de la piel.

La mesoterapia se asocia con la infiltración a través de aguja, sin embargo, este

término no implica el uso de la aguja. Cada vez resulta más habitual su práctica sin infiltración, que representa la penetración de fármacos a través de la piel.

El electrotransporte es un aumento del transporte de sustancias a través del estrato córneo mediante la influencia de una corriente eléctrica. Existen dos técnicas propias de la medicina estética y terapéutica son:

– Iontoforesis o Electroforesis:

Emplea corriente continua ( $<0,5 \text{ mA / cm}^2$ ) para propiciar el incremento de penetración de moléculas iónicas a través de las estructuras apendiculares dérmicas.

– Electroforoporación:

Aplica pulsos de alto voltaje ( $>40 \text{ V}$ ) de muy corta duración (del orden de mili o microsegundos), que generan nuevas nanovías de penetración en el estrato córneo.

Un hecho de gran importancia en biotecnología, medicina, biología y otras áreas, es que cuando se aplican voltajes en forma de pulsos cortos, frecuentes (nanosegundos), de carácter despolarizante, aparece un fenómeno de membrana común a todas las células, consistente en el incremento de su conductancia debido a una electropemación de la membrana celular o ELECTROFOROPORACIÓN.

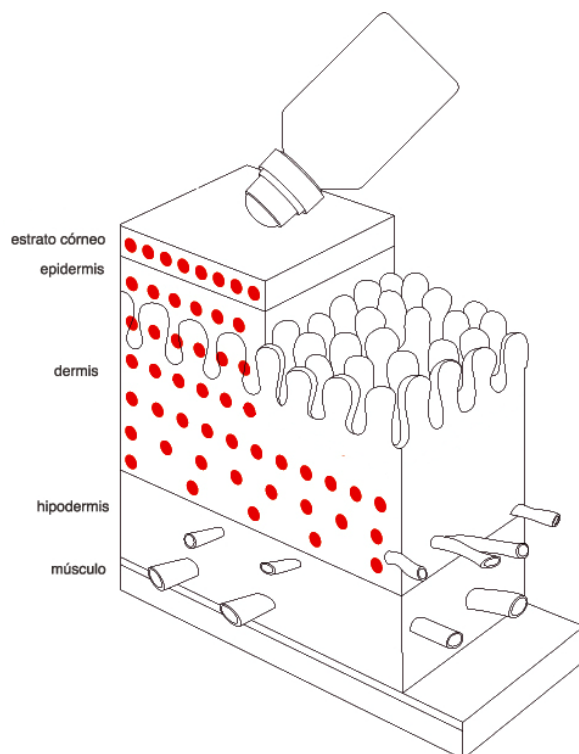


Fig.- 1

Esquema de funcionamiento: Las ondas eléctricas se transfieren a la piel, mediante un roll-on, que provoca una agradable sensación al deslizarse sobre la superficie de la piel.

La hipótesis que explica el fenómeno de la electroforoporación es que en la membrana aparecen ultramicroporos que permiten el paso bidireccional de moléculas de hasta 10000 Daltons, de carácter hidrofílico.

Algo así como si los electrones actuaran perforando la bicapa lipídica y creando canales llenos de agua. En realidad se deben a cambios electromecánicos conformacionales de los lípidos de la membrana, los cuales se reordenan cuando desaparece el campo eléctrico.

## **Materiales**

### **- Piel**

La muestra de piel se obtiene de la intervención quirúrgica dermolipsectomía de pacientes sanas entre 46 y 58 años de edad, procedente del banco de piel. Desde la intervención quirúrgica al tratamiento con TMT nunca superó las 24 horas y la muestra se conservó a una temperatura de +4 °C.

### **- Sistema de Terapia Transcutánea Mesodérmica TMT**

Es un sistema constituido por dos elementos básicos:

- Equipo: Dispositivo electrónico o **Electroforoporador TMT System®** de Body esthetic.
- Producto de estudio: cafeína (gel con cafeína al 4%)

El objetivo del estudio es valorar la penetración cutánea de ingredientes activos cosméticos aplicados sobre la piel como consecuencia de su efecto sobre la reducción de la permeabilidad del Estrato Córneo. La aplicación de los productos con el equipo se realiza de forma conjunta.

La eficacia cosmética de los productos aplicados a la piel se espera que aumente como consecuencia del aumento del transporte transcutáneo que implica el empleo del Electroforoporador TMT.

Los componentes del TMT system son:

**Equipo electrónico** construido con programas de aplicación, cerrados, destinados a realizar tratamientos estéticos concretos.

**Dos electrodos cutáneos:** uno, diseñado como "roll-on", que combina de forma simultánea la aplicación del producto sobre la piel y la transferencia cutánea de los impulsos eléctricos, que son los favorecedores del aumento de la permeabilidad del estrato córneo. Y otro, diseñado como una barra, es el electrodo pasivo y que entra en contacto con el cuerpo del paciente.

La actividad eléctrica del electroforoporador en On esta programada con un tren de cuatro pulsos regulares de 30 – 35 V en un tiempo entre 1 - 10 ms con un intervalo de 0,5 ms entre cada tren de pulsos durante 20 min.

## Métodos

La totalidad de tratamientos realizados sobre la muestra de tejido cutáneo son practicados en la misma habitación a temperatura constante de  $\approx 20$  °C. Se trataron (masaje circular de 5 cm de diámetro en el sentido de las agujas del reloj) 6 muestras de piel abdominal de pacientes de entre 46 y 58 años de edad con un "roll-on" que contenía gel de celulosa y cafeína al 4% durante 20 minutos conectado al Sistema TMT en On en la porción izquierda de cada muestra y conectado al Sistema TMT en Off en la porción derecha de las mismas muestras. Al terminar los tratamientos se procedió a conseguir de cada zona tratada un cubo de 1 cm<sup>2</sup> procurando abarcar siempre epidermis, dermis y tejido celular subcutáneo, mediante una hoja de bisturí del número once. Se subdividieron cada una de las partes en tres porciones: superficial, media y profunda también mediante la misma hoja de bisturí. Y se depositaron cada una de las porciones de tejido con un peso comprendido entre 0,0271- 0,1952 g, en un recipiente estéril a una temperatura constante de +4 °C. Finalmente, sin romper la cadena de frío, se analizó mediante HPLC-UV la cantidad de cafeína que había penetrado en las diferentes porciones.

## Análisis

El análisis se ha realizado utilizando la técnica de HPLC-UV, con una columna de fase inversa C18 y detector de UV a 273nm.

Preparación de las muestras: Para la extracción de la *cafeína*, se pesa el total de la muestra, y se le añaden 5 mL de agua ácida (disolvente de extracción). Las muestras se introducen en un baño de ultrasonidos durante 10 minutos y se dejan reposar aproximadamente 24 horas. El extracto se analiza por HPLC-UV previa filtración con un filtro de nylon de 0,45  $\mu$ m. Para comprobar que la extracción es completa, las muestras también se analizan transcurridas 40 horas desde su preparación.

La identificación se realiza por tiempo de retención, y por comparación del espectro de UV del pico de cafeína de los patrones y de las muestras.

La cuantificación se realiza por el método de patrón externo.

Al igual que las muestras tratadas, también se analizan por el mismo procedimiento de Piel tratada con TMT en On (superficial, media y profunda) y Piel tratada con TMT en Off (superficial, media y profunda). El límite de cuantificación es de 5  $\mu$ g/g.

El procedimiento empleado ha sido puesto a punto en el Instituto Químico de Sarriá y queda explicado en el informe técnico 05/0263, realizado por el Dr. Francesc Broto y Lda. Gemma Gotor.

## Resultados

El contenido en cafeína de la porción dermis-tejido celular subcutáneo tratada, analizadas por HPLC-UV, es el siguiente:

**MAQUINA EN On - Resultados Cafeína en microg en color morado.**  
**MAQUINA EN Off - Resultados Cafeína en microg en color azul.**

En la Fig.- 2 se puede apreciar claramente como el incremento de la cantidad de cafeína introducida en la piel mediante la electroforoporación TMT (morado) es superior a la introducida en la piel sin la electroforoporación TMT (azul).

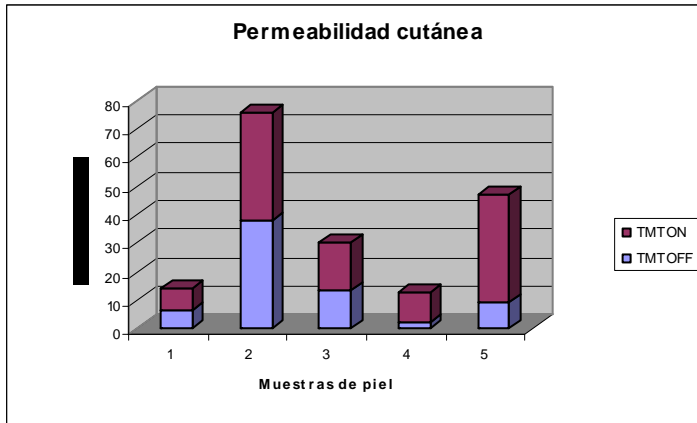


Fig.- 2  
Gráfica de permeabilidad cutánea a la cafeína con y sin el Sistema de Electroforoporación TMT.

### Conclusiones

Este estudio ha mostrado que la penetración de la cafeína en la porción media (dermis-tejido celular subcutáneo) de las muestras analizadas, ha sido significativamente mayor con el sistema TMT en ON que con el sistema TMT en OFF y por ello, se concluye que la permeabilidad de la piel humana a la cafeína mediante la técnica de electroforoporación es superior a la piel tratada sin electroforoporación.

El estudio es coherente con los resultados de numerosos trabajos publicados sobre la electroforesis y electroporación que demuestran el transporte transdérmico de diferentes macromoléculas mediante la electroforoporación a través de la piel producido por trenes de pulsos de alto voltaje.

## **Bibliografía**

Vanbever R, Prausnitz MR y Pr at V. Macromolecules as Novel Transdermal Transport Enhancers for skin electroporation. *Pharmaceutical Research*. 14. 5: 638-644 (1997).

Denet AR, Ucakar B y Pr at V. Transdermal Delivery of Timolol and Atenolol Using Electroporation and iontophoresis in Combination : A Mechanistic Approach. *Pharmaceutical Research*. 20. 12: 638-644 (2003).

Dujardin N, Van Der Smissen P y Preat V. topical Gene Transfer into Rat Skin Using Electroporation. *Pharmaceutical Research*. 18. 1: 61-66 (2000).

Davalos R, Huang Y y Rubinsky B. Electroporation: Bio-electrochemical mass transfer at the nano scale. *Microscale Thermophysical Engineering*, 4: 147-159 (2000).