



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

**NUEVOS VECTORES EN LA APLICACIÓN VÍA
TÓPICA DE MEDICAMENTOS.**

LIPOSOMAS (I).

Autor: Ane Iturbe Balzola

Tutor: M^a Ángeles Elorza Barroeta

Convocatoria: Febrero 2018

ÍNDICE

Abreviaturas	5
Resumen/Abstract	7
1. Introducción	
1.1. Administración tópica de fármacos.....	9
1.2. La piel.....	9-11
1.2.1. Estructura.....	9-10
1.2.2. Mecanismo de liberación a través de la piel.....	11
1.3. ¿Cómo afecta el estrato córneo a la penetrabilidad?.....	11-13
1.3.1. Estructura del estrato córneo.....	11-12
1.3.2. Penetración de fármacos a través de la piel.....	12-13
2. Objetivo	13
3. Metodología	14
4. Resultados y Discusión	14-22
4.1. Sistemas vesiculares: Liposomas.....	14-15
4.1.1. Historia de los liposomas	15-16
4.1.2. Ventajas y desventajas del uso de liposomas en la vía transdérmica.....	16-18
4.2. Nuevas generaciones de liposomas: liposomas lipídicos elásticos.....	18-19
4.2.1. Transferosomas.....	19-20
4.2.2. Etosomas.....	20-22
5. Conclusión	22
Bibliografía	22-26

ABREVIATURAS

TS = Tensoactivo

SFM = Sistema Fagocítico Mononuclear

SC = Estrato córneo

p.a. = principio activo

PEG = Polietilenglicol

IPA = Alcohol Isopropílico

RESUMEN

La administración de fármacos por la vía tópica presenta ventajas como evitar el efecto del primer paso hepático, la liberación sostenida en el tiempo, disminución de efectos secundarios y menor abandono del tratamiento, entre otros. Por ello y por las características que presenta, la piel es considerada una diana terapéutica muy interesante, y es la razón por la que a día de hoy se sigue investigando el desarrollo de diferentes formas farmacéuticas aptas para dicha vía. Gracias al descubrimiento de los liposomas, y al desarrollo de los liposomas elásticos, tales como etosomas y transferosomas, se ha superado la barrera del estrato córneo (SC) en la penetración de fármacos hasta la vía sistémica, que ha sido uno de los grandes obstáculos hasta la actualidad.

Palabras clave: *liposomas, estrato corneo, penetrabilidad, administración transdérmica, transferosomas, etosomas.*

ABSTRACT

Drugs' administration through the topical route has advantages such as avoiding the effect of the first hepatic step, the sustained release over time, reduction of side effects and greater adherence of the treatment, among others. For this reason and due to the characteristics it presents, the skin is considered a very interesting therapeutic target, and that is the reason why the development of different pharmaceutical forms suitable for said path continues to be investigated today. Thanks to the discovery of liposomes, and the development of elastic liposomes, such as ethosomes and transfersomes, the barrier of the stratum corneum has been overcome in the penetration of drugs into the systemic pathway, which has been one of the obstacles to the present.

Key words: *liposomes, stratum corneum, penetration, transdermal administration, transfersomes, ethosomes.*

1. INTRODUCCIÓN

1.1. ADMINISTRACIÓN TÓPICA DE FÁRMACOS

Hoy en día, las vías de administración de fármacos más empleadas y las más comunes por lo tanto, son la vía oral, por excelencia, y la vía intravenosa. Sin embargo, en las últimas décadas la administración de fármacos por la vía tópica ha aumentado su utilización. Es la razón por la que cada vez son más las investigaciones que se dedican al desarrollo de nuevas tecnologías de liberación de principios activos a través de la piel. [1]

Una de las razones por la que interesa emplear esta vía es porque, a diferencia de la vía oral, se evita el efecto de primer paso, se reducen las fluctuaciones de la concentración plasmática de fármacos, aumenta la tasa de cumplimiento del tratamiento por parte de los pacientes, etc. [2]

Además, la administración de fármacos por la vía tópica ofrece la posibilidad de obtener efectos a nivel tanto local (administración dérmica) como sistémico (administración transdérmica). [3]

Sin embargo, la piel es la barrera principal de protección que posee el individuo, y por lo tanto, la entrada de cualquier agente externo se ve dificultada. Es la razón por la que es necesario desarrollar nuevas estrategias para mejorar la biodisponibilidad dérmica y transdérmica de los fármacos administrados por la vía tópica. [1] [2]

Se goza de gran cantidad de formas farmacéuticas para la administración dérmica, como son las soluciones, emulsiones, ungüentos, pastas, etc. pero en la actualidad, las formulaciones que se están desarrollando buscan conseguir un efecto sistémico con mayor beneficio y eficacia que los ya desarrollados, como son los parches.

1.2. LA PIEL

1.2.1 ESTRUCTURA

La piel es el órgano de mayor tamaño del organismo, asimismo, uno de los más complejos. La función primaria de la piel es la protección frente a agentes externos, participa en la termorregulación, actúa como órgano sensorial y tiene funciones endócrinas (síntesis de vitamina D y transformación de feromonas). [4]

Está constituida por la epidermis, el cual se diferencia por dos zonas, el SC y la epidermis viable, la dermis e hipodermis, siendo cada una de estas estructuras físicamente y funcionalmente diferentes. Además a partir de la dermis hacia el exterior la piel presenta apéndices (folículos pilosos, glándulas sebáceas y glándulas sudoríparas). [5]

La epidermis es la capa más externa de la piel, con un grosor de 0,02-0,2 mm. Es un tejido que se renueva constantemente por el proceso de descamación. Las células que forman la epidermis pueden dividirse en corneocitos y en bicapas lipídicas lamelares. Este último grupo incluye melanocitos, células de Langerhans y células de Merkel. Las células de Langerhans controlan la proliferación de los corneocitos, mientras que las células de Merkel se ubican en la región basal y funcionan como nociceptores, termocceptores y mecanocceptores [6]. Los corneocitos, en cambio, están dispuestos en capas y conectados por medio de desmosomas [4]. En la epidermis se encuentra el SC, que es la capa que mayor resistencia opone a la penetración de los fármacos. Junto con la forma farmacéutica, es uno de los factores que más se investiga para su modificación y así conseguir mayor biodisponibilidad del fármaco a administrar.

La dermis está formada principalmente por mucopolisacáridos, y es la vía de entrada de fármacos a la circulación sistémica. Las principales células que se encuentran en esta región son fibroblastos, los cuales producen tejido conectivo. Se caracteriza por estar altamente inervada y poseer una gran cantidad de vasos sanguíneos y linfáticos. [7]

La hipodermis, también conocido como tejido subcutáneo, es la capa más profunda, y ofrece protección frente a los golpes mecánicos, aísla el cuerpo del frío y del calor y participa en el metabolismo y en el almacenamiento energético.

Finalmente, los apéndices, que nacen desde la dermis, son estructuras muy importantes, ya que, fundamentalmente presentan funciones de protección. [7]

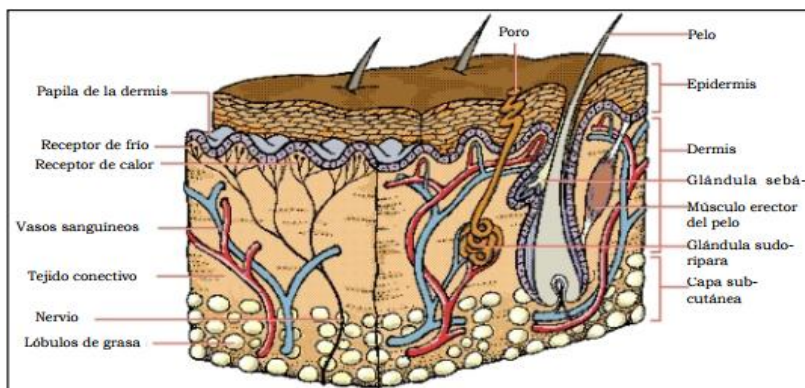


Ilustración 1. Estructura de la piel [2].

1.2.2. MECANISMO DE LIBERACIÓN A TRAVÉS DE LA PIEL

La liberación del principio activo desde la formulación hasta su distribución a través del sistema sanguíneo o local conlleva diversos pasos.

La primera etapa del proceso empieza por la difusión del fármaco a través de la forma farmacéutica y sigue con la penetración del fármaco por la capa más externa de la piel, alcanzando el SC. Una vez ahí, debe de liberarse y difundir. Considerando que el SC es la barrera principal de la piel, esta fase se considera el primer paso limitante del proceso y el más decisivo. [4] [8]

Tras atravesar la epidermis, le sigue la dermis, donde se absorbe hasta los capilares sanguíneos y linfáticos y/o penetra a los tejidos subyacentes. Se consigue una aplicación local y/o una administración transdérmica. [8]

1.3. ¿CÓMO AFECTA EL ESTRATO CÓRNEO A LA PENETRABILIDAD?

1.3.1. ESTRUCTURA DEL ESTRATO CÓRNEO

El estrato córneo está constituido por células muertas (corneocitos) en cuyo interior poseen proteínas insolubles, ricas en sulfuro que se conocen como queratina. Estas células están rodeadas por una bicapa lipídica lamelar altamente estructurada y constituida por ceramidas, ácidos grasos libres y colesterol, a la que se le denomina bicapa lipídica intercelular. Adoptan una estructura tridimensional altamente ordenada de capas lipídicas apiladas y empaquetadas (lamelas lipídicas). [9]

Fueron Elias y Feingold quienes desarrollaron un modelo que describe la organización del SC. Lo denominaron “*ladrillos y cemento*”. De acuerdo a este modelo, los corneocitos queratinizados conforman una barrera que dificulta el paso de las moléculas, independientemente de su naturaleza. [4] [10]

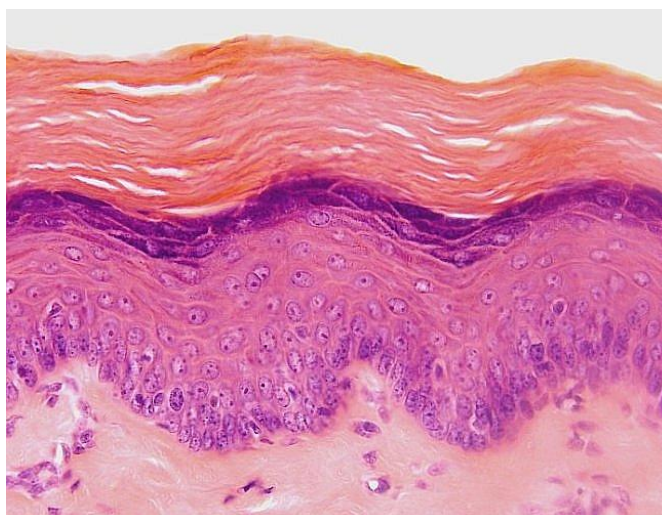


Ilustración 2. Epitelio estratificado plano queratinizado. Se aprecian las diferentes capas de la piel, siendo la primera el estrato córneo.

Dos de sus funciones son evitar la excesiva pérdida de agua a través de la epidermis y evitar que los compuestos del entorno penetren en las capas epidérmicas y dérmicas viables y, por lo tanto, provoquen una respuesta inmune. [11]

1.3.2. PENETRACIÓN DE FÁRMACOS A TRAVÉS DE LA PIEL

Al administrar un fármaco mediante un vehículo, dependiendo de la naturaleza y de las características químicas del mismo, penetrará por rutas diferentes por el SC. Lo puede hacer de forma intercelular, siendo la más común, transcelular o mediante los apéndices. [12]

La penetración de los fármacos a través de las lamelas lipídicas del SC es un proceso muy lento, y la difusión es pasiva. Por consiguiente, la velocidad de difusión sigue la Leyes de Fick [13], según la cual la velocidad de difusión es directamente proporcional al coeficiente de difusión, al coeficiente de reparto [14] y a la solubilidad del vehículo, en este caso del liposoma. Al mismo tiempo, la velocidad de difusión es inversamente proporcional al grosor de la membrana a atravesar. [4]

Generalmente, las moléculas de naturaleza hidrofílica utilizan la ruta intracelular y apéndices, a través de los corneocitos; las moléculas lipofílicas, emplean la ruta intercelular, es decir, rodean las células penetrando a través del manto lipídico. [14]

Alcanzar concentraciones terapéuticas efectivas a nivel sistémico no es un objetivo fácil de lograr, debido a que la entrada de fármacos a través del SC no solo depende de las características físicoquímicas del principio activo y de la forma farmacéutica, también influyen las características dérmicas del paciente. Por ello, los factores que determinan la penetración a través de la piel hasta la circulación sistémica se diferencian en tres grupos:

- a) Factores dependientes del paciente.
 - Edad del paciente.
 - Estado fisiológico de la piel.
 - pH: puede modificar el estado de ionización del liposoma.
 - Temperatura medioambiental y el estado de hidratación: la temperatura externa modifica el grado de hidratación cutánea.
 - Carga negativa del SC: considerando este hecho, aquellos nanovehículos que poseen cargas catiónicas en su superficie penetrarán con dificultad.

- Elevada densidad pilosa del individuo: se debe de remarcar que dicha afirmación es discutida. Algunos autores consideran que la correlación entre la densidad pilosa y la penetrabilidad es negativa, mientras que otros autores indican que es positiva. [15]
 - Secreciones de las glándulas sebáceas y sudoríparas.
- b) Factores dependientes del principio activo.
- Masa molecular (<600Da)
 - Tamaño de la molécula.
 - Grado de ionización.
 - Solubilidad.
- c) Factores dependientes de la formulación.

En los últimos años se han desarrollado diversas estrategias tecnológicas con el objetivo de mejorar la penetrabilidad de los fármacos, enfocado a la vía transdérmica. El propósito de una de las estrategias es modificar el SC, pudiendo ser mediante compuestos químicos (promotores de la penetración) o físicos (iontoforesis, ultrasonido y microagujas). [14]

Gracias a las exhaustivas investigaciones de la industria farmacéutica, se han conseguido desarrollar sistemas liposomales nuevos, en cuya composición hay promotores de la penetración como son los solventes orgánicos o los tensoactivos (TS), es decir, agentes con actividad superficial. Así, sin necesidad de métodos invasivos, se ha conseguido modificar la compleja y compacta estructura del SC y se ha aumentado eficazmente la penetrabilidad hasta llegar a los vasos sanguíneos.

2. OBJETIVO

El objetivo de este trabajo es el de realizar una amplia revisión bibliográfica para analizar los problemas que presenta la piel, en concreto el SC, ante la penetrabilidad en la aplicación transdérmica de fármacos e investigar la solución. Para ello, se centrará en el estudio de los liposomas elásticos, específicamente, en los etosomas y transferosomas.

3. METODOLOGÍA

Se llevó a cabo una revisión del material publicado referente a los sistemas vesiculares liposomales en la administración vía tópica y transdérmica. A continuación, en relación a los objetivos planteados; se contrastó, se sintetizó y se organizó los documentos, para posteriormente obtener las conclusiones. La metodología fue la siguiente:

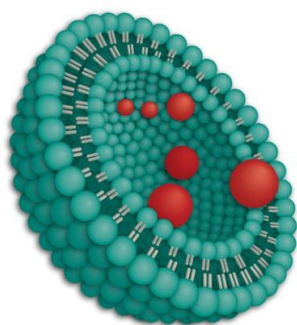
- I. Búsqueda, selección y lectura inicial de artículos científicos obtenidos a través de la base de datos de PubMed del NCBI (National Center for Biotechnology Information), UpToDate, Elsevier, entre otros. También se consultaron sitios web como Medline o Google Académico.
- II. Redacción del trabajo cumpliendo los objetivos marcados.
- III. Recopilación de la bibliografía, siguiendo el orden cronológico de aparición en el texto.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. SISTEMAS VESICULARES: LIPOSOMAS

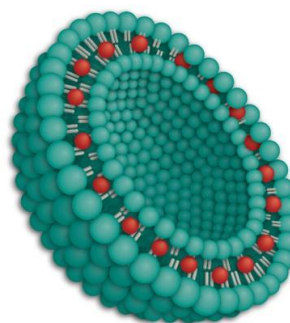
Los liposomas son nanovehículos de forma esférica que se forman espontáneamente cuando los lípidos formadores se dispersan en un medio acuoso. Su tamaño suele oscilar entre 20 nm y varias decenas de micrómetros. [16]

Su composición está íntimamente relacionada con la de las membranas celulares. Los lípidos que los constituyen pueden ser de origen natural o sintético, y se caracterizan por presentar una parte polar y otra parte hidrófoba, que les confieren propiedades anfifílicas. [16]



CARGA HIDROFILICA

Ilustración 3. Estructura de un liposoma cargado con fármaco hidrofílico. Representa la disolución de la sustancia activa en la fase acuosa, es decir, en la parte polar (cabeza). [17]



CARGA LIPOFILICA

Ilustración 4. Estructura de un liposoma cargado con fármaco lipófilo. Representa la disolución de la sustancia activa en la fase lipídica, es decir, en la parte apolar (colas). [17]

Los lípidos que más se emplean en la formación de los liposomas son los fosfolípidos conformados generalmente por dos cadenas hidrocarbonadas. Hay tres razones principales para su utilización:

- a) Tienen la misma estructura que las membranas celulares.
- b) Biológicamente son inertes y no poseen toxicidad intrínseca. [18]
- c) Tienen la propiedad de adoptar espontáneamente la configuración en bicapas cuando se encuentran en un medio acuoso. Esta propiedad de formar esferas en medio acuoso se debe a que son moléculas anfóteras, es decir, tienen un extremo polar que se orienta hacia la fase acuosa y un extremo apolar que rechaza la fase acuosa y se orienta hacia el interior de la bicapa. [19]

4.1.1. HISTORIA DE LOS LIPOSOMAS

Los liposomas fueron descubiertos por Alec Douglas Bangham y colaboradores en 1961 en el Instituto Babraham de la Universidad de Cambridge. Observaron que algunos lípidos forman estructuras membranosas cuando están en disolución acuosa. Consisten en bicapas lipídicas concéntricas unilamelares o multilamelares que encapsulan uno o varios compartimentos acuosos [20]. Las primeras formulaciones están compuestas únicamente de lípidos naturales; en la actualidad pueden incluir lípidos y tensoactivos naturales y/o sintéticos. Tienen la capacidad de encapsular agentes lipófilos e hidrófilos, en la membrana lipídica y en la fase acuosa, respectivamente. [21]

Posteriormente, en 1980, Mezei y Gulasekharan profundizan en el estudio de estas estructuras, diseñando vesículas multilaminares de acetónido de triaminolona, formuladas en forma de loción, gel y crema, y evaluándolas sobre conejos. Los resultados de este estudio indicaban que, en comparación con el grupo control, los liposomas liberaban de cuatro a cinco veces más fármaco a la epidermis. [22]

El interés continuo de los investigadores en las características de los liposomas, como la estabilidad, las propiedades farmacocinéticas y la eficacia terapéutica, lleva al lanzamiento de nuevos liposomas. Se modifica la composición, el tamaño y la carga de la vesícula. Por ejemplo, la adición de colesterol a la bicapa lipídica de los liposomas reduce su permeabilidad y aumenta su estabilidad in vivo e in vitro, ya que, la presencia de colesterol induce un empaquetamiento de los fosfolípidos. [21] [23]

Pero la mejor estrategia se descubre a principios de los años 90, cuando se demuestra la PEGilación, un tratamiento útil para la administración intravenosa. Consiste en la unión de polietilenglicol (PEG), lineal o ramificado, a la superficie liposomal para mejorar la estabilidad y el tiempo de circulación sanguínea, la biocompatibilidad y aumenta la solubilidad en medios acuosos y orgánicos. Además, no presenta toxicidad, ni tampoco inmunogenicidad y antigenicidad, y tiene una buena cinética de excreción. Su presencia evita la interacción de los liposomas con otras moléculas y también aumenta el tamaño hidrodinámico de la partícula. [24]

Durante los últimos 50 años los liposomas han sido ampliamente investigados y continúan siendo objeto de investigaciones. Por sus ventajas biológicas y tecnológicas se consideran como sistemas portadores de fármacos casi ideales y eficaces. Gracias a las exhaustivas investigaciones de las dos últimas décadas, muchos sistemas liposomales están en ensayos clínicos, mientras que otros ya han sido aprobados para su uso. [21]

4.1.2. VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LA UTILIZACIÓN DE LOS LIPOSOMAS EN LA VÍA TRANSDÉRMICA.

Las ventajas que presenta la utilización de los liposomas como sistemas de vehículo en la administración transdérmica son cuantiosas.

- a) Los liposomas son vehículos adecuados para la administración de fármacos tanto lipófilos como hidrófilos debido a que contienen cabezas polares donde se forma una fase acuosa y permite la disolución de fármacos hidrófilos, y cadenas hidrocarbonadas apolares donde se sitúan los principios activos lipófilos.
- b) Son biocompatibles y biodegradables ya que están formados por fosfolípidos semejantes a las membranas celulares. Esto hace que sean nanovehículos seguros. [25]
- c) La encapsulación de la forma activa de un fármaco lo protege frente a fenómenos biológicos como la degradación enzimática y/o química. Por lo tanto, los liposomas evitan que un fármaco se metabolice antes de alcanzar los tejidos diana, y simultáneamente minimizan la exposición del tejido sano al fármaco encapsulado durante su circulación en la sangre. Ambos efectos contribuyen a aumentar el índice terapéutico. [26]

Así, una de las grandes ventajas de la administración mediante liposomas por la vía transdérmica frente a otras vías más comunes es que se evita el efecto de primer paso en el hígado. De tal forma, la biodisponibilidad obtenida es mayor.

Mismamente, disminuyen los efectos secundarios indeseables. [21] [26] El ejemplo más significativo sobre la reducción de los efectos secundarios se ha conseguido con la doxorubicina. Es un agente citostático ampliamente utilizado en el tratamiento del cáncer. El problema que presenta es la acumulación en el tejido cardíaco produciendo cardiotoxicidad. Mediante estudios está comprobado que la administración del mismo mediante liposomas por la vía endovenosa disminuye significativamente dicho efecto secundario. [27]

- d) La utilización de los liposomas produce cambios en la farmacocinética del fármaco a administrar. Cuando llega al sistema circulatorio, gracias al liposoma, permite una liberación sostenida y prolongada en el tiempo. La ventaja añadida es que disminuye la frecuencia de dosificación. [28]
- e) Al ser una forma farmacéutica no invasiva y autoadministrable, está bien aceptado por el paciente y el abandono del tratamiento es menor. [28] Al mismo tiempo, es una vía que el método de administración no causa dolor a diferencia de aquellas vías que requieren métodos invasivos. [29]

A pesar de que los liposomas son sistemas muy ventajosos, también presentan propiedades que deben de mejorar.

- a) La adición de aditivos, como TS, son necesarios para inducir modificaciones químicas que mejoran la eficacia en la administración de fármacos, pero pueden presentar efectos secundarios. [21] A dosis altas de dichos aditivos se producen irritaciones cutáneas. [30]
- b) Un inconveniente principal de los liposomas convencionales es su captura rápida por el Sistema Fagocítico Mononuclear (SFM). Una vez dentro de la célula, ocurre la degradación de los lípidos liposomales y la liberación del fármaco. [31]

- c) La aplicación de liposomas convencionales presentan una penetrabilidad escasa o nula. Son ineficaces en la penetración a través del SC.

4.2. NUEVAS GENERACIONES DE LIPOSOMAS: LIPOSOMAS ELÁSTICOS

Fue a partir de la década de los 90 cuando han comenzado a nacer las nuevas generaciones de los liposomas convencionales. Los primeros en modificar fueron los transferosomas, a quienes se les añade un tensoactivo que adquiere el nombre de “activador”. Después han sido los niosomas, formados únicamente por TS no-iónicos, y finalmente los etosomas, quienes introducen en su composición etanol.

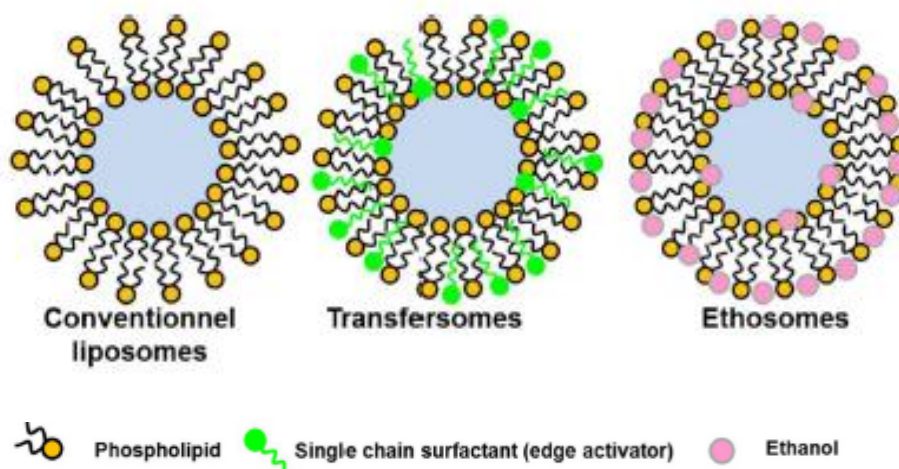


Ilustración 4. Representación esquemática de los diferentes tipos de sistemas de administración vesicular lipídicas. [32]

Las nuevas generaciones liposomales son nanosistemas más exitosos porque combinan dos acciones. [32]

- Acción de los aditivos. Al añadir un TS aumenta la deformabilidad del sistema vesicular siendo más eficaz la penetración. Por otra parte, la adición de solventes orgánicos actúa a nivel de las bicapas lipídicas del SC fluidificándolo y aumentando las vías de penetración.
- Acción de los nanovehículos. Al ser sistemas deformables y elásticos, presentan la capacidad de penetrar a través de poros de menor diámetro que el tamaño que presentan y modifican la estructura del cemento.

Al ser sistemas más desarrollados, presentan mejorías respecto a los sistemas liposomales convencionales. A continuación se exponen las ventajas que ofrecen [19]:

- Mejoran la penetración a través de la piel.

- b) Gracias a la encapsulación protegen al principio activo de las reacciones de degradación.
- c) Están compuestos por materiales biocompatibles, biodegradables y atoxigénicos.
- d) Presentan una liberación controlada del fármaco y mantenida en el tiempo.
- e) La liberación del fármaco lo realizan en la diana.
- f) Se pueden utilizar para la aplicación vía tópica.
- g) Se pueden utilizar para la vacunación e inmunización.
- h) Es un método no invasivo e indoloro.

4.2.1. TRANSFEROSOMAS

La primera generación de liposomas elásticos fue descrita por primera vez por Gregor Cevc en 1992, quien les denominó con el nombre de Transferosomas. Al igual que los liposomas convencionales, son vesículas formadas por bicapas lipídicas de fosfolípidos en cuyo interior presenta un compartimento acuoso, pero la diferencia es que en su composición presentan un TS, el cual actúa como un “activador”. [33] La función del “activador” es alterar las bicapas lipídicas que conforman el transferosoma, de tal forma que origina un nanovehículo con mayor elasticidad. En consecuencia, los transferosomas presentan la capacidad de deformarse a través de las bicapas lipídicas del SC alcanzando mayor profundidad, ya que, son capaces de atravesar poros con un diámetro menor que su tamaño sin romperse. [34]

Cevc et al. propone que los Transferosomas son sistemas de liberación de fármacos capaces de penetrar a través de la piel. Se cree que los dos factores determinantes del éxito de los transferosomas son la elasticidad que presentan y la existencia de un gradiente osmótico en la piel. Por consiguiente, los transferosomas atraviesan la piel hasta el sistema circulatorio porque en las capas lamelares hay menor concentración de agua a diferencia del interior, y gracias a que son sistemas deformables, su paso por el SC está facilitado. [35]

Además de presentar todas las ventajas de los liposomas convencionales, gracias a la adición de un tensoactivo se consigue incrementar en el tiempo la liberación del fármaco y por lo tanto, la acción terapéutica es más prolongada. Asimismo, la acción es más rápida en comparación con las nanovesículas tradicionales. El resultado de dichas mejorías conlleva a disminuir la frecuencia de aplicaciones tópicas. Se debe de añadir que los transferosomas son especialmente útiles en el transporte de aquellos fármacos que presentan una cinética de eliminación elevada de la circulación sanguínea. [34]

El primer TS empleado en la formación de los transferosomas han sido las sales biliares. La razón del empleo de sales biliares es el de emular productos del organismo. Hoy en día, los tensoactivos más empleados son el colato de sodio, Span 80, Tween 80, ácido oleico, glicirricinato potásico, entre otros, y se incorporan en la membrana liposomal. El radio de dichos aditivos, como la naturaleza de los mismos, puede afectar en las propiedades físicoquímicas de las vesículas. Tras varias investigaciones, se concluye que la mejor elección de TS para vehiculizar fármacos de peso molecular elevado es el colato de sodio. El glicirricinato potásico también se considera un buen candidato. Presenta alta estabilidad química, buena solubilidad, propiedades emulsificantes y actividad antiinflamatoria. [36]

Los transferosomas han sido utilizados en la aplicación tópica de vacunas, principios activos antiinflamatorios (por el laboratorio alemán IDEA AG), anestésicos locales, etc. También se han empleado como vehículos para fármacos de alto peso molecular a través de la piel, para fármacos inestables, para transportar proteínas y péptidos, en aquellos principios activos que presentan una baja biodisponibilidad, etcétera. [37] [38] [39]

4.2.2. ETOSOMAS

Los etosomas son la segunda generación de los liposomas. Fueron desarrollados por Jean Tavitou entre los años 1997 y 2000, como nuevos portadores de principios activos constituidos por una alta concentración de etanol. Son nanovehículos vesiculares no invasivos, elásticos y maleables que permiten la llegada de los fármacos a las capas más profundas de la piel y/o a la circulación sistémica.

Los etosomas clásicos son el resultado de la modificación de las bicapas lipídicas de los liposomas convencionales por adición de una mezcla hidroalcohólica etanol/agua hasta 45% w/w, fosfolípidos y agua. [19] [40] Así, se ha visto la mejoría en la penetración transdérmica, además de mejorar la estabilidad como la encapsulación del p.a.. La segunda generación de los etosomas nace por Zhou et al. Se desarrollan agregando PEG y alcohol isopropílico (IPA). [28]

La nueva generación de los sistemas etosómicos se conocen como Transetosomas. Se supo de ellos por primera vez en el año 2012, gracias al científico e investigador Song et al. El objetivo ha sido combinar la deformabilidad de los transferosomas y las ventajas de los etosomas consiguiendo así los transetosomas.

Contienen los componentes básicos de los etosomas clásicos y se les añade un agente con actividad superficial. [28]

Desde entonces se ha invertido en conseguir nuevas fórmulas etosomales añadiendo otros aditivos, pero la realidad es que hasta mayo de 2016 no ha habido un avance claro entre los etosomas clásicos y sus nuevas generaciones. [28]

El hecho de presentar un solvente orgánico en su sistema es una gran ventaja, ya que, actúa modificando la conformación del SC abriendo poros, rutas o vías para el paso del etosoma. De este modo, al alterar la organización lipídica, aumenta la fluidificación del SC, y permite una mayor penetración del etosoma que contiene el fármaco hasta las capas más profundas de la piel.

El mecanismo de acción de los etosomas consiste en el sinergismo entre el etanol y los fosfolípidos presentes en la piel mejorando la penetración. Touitou et al. expuso que el etanol interacciona con las cabezas polares de los fosfolípidos del SC. El efecto que provoca es una disminución de la temperatura de transición del cemento del SC como de los lípidos de las vesículas; en consecuencia, aumenta la fluidez de los lípidos y disminuye la densidad de dicha barrera. [40] Una vez que dichas vesículas maleables y elásticas llegan a las capas más profundas de la piel, se fusionan con las membranas celulares consiguiendo un efecto sistémico. Además, los etosomas son mucho más estables que los liposomas debido a la presencia de etanol, que proporciona una carga neta negativa en la superficie, lo que evita la agregación de vesículas debido a la repulsión electrostática. [41]

Hoy en día muchos de las formulaciones basadas en etosomas están comercializados. En la siguiente tabla se aprecian algunos de los productos disponibles:

NOMBRE DEL PRODUCTO	APLICACIÓN Y USO	FABRICANTE
Body Shape	Es un gel reductor de la celulitis.	Maccabi-CARE
Cellutight EF	Es una crema que incrementa el metabolismo de los lípidos.	Hampden Health, EEUU
Nanominox	Es una solución que favorece el crecimiento del cabello por acción del Minoxidil al 4%.	Sinere, Alemania
Noicellex	Crema anticelulítica.	NTT, Israel
Osmotics Lipoduction	Es una crema anticelulítica y quema grasas.	Osmotics, Israel

SkinGenuity	Crema anticelulítica. Proporciona antioxidantes a la piel.	Physonics, Nottingham, Reino Unido
Supravir cream	Empelado para el tratamiento del virus Herpes por acción del Aciclovir.	Trima, Israel

Tabla 1. Productos comercializados basados en formulaciones etosomales. [42]

5. CONCLUSIÓN

Los nuevos sistemas liposomales tienen la capacidad de atravesar poros de menor diámetro a diferencia de los liposomas convencionales, que al ser rígidos, no son capaces de penetrar eficazmente la piel. Son aptos para la administración tanto local, como sistémica, lo cual es una gran ventaja. Además, es un método no invasivo y, por lo tanto, la administración es indolora. Aunque todavía es un campo que no está del todo desarrollado, ya se han aplicado en formulaciones como anticelulíticos, reforzadores del crecimiento del pelo, entre otros. En la actualidad se está buscando su aplicación en la administración de vacunas, en la oncología, etc. ya que sus numerosas posibilidades terapéuticas permiten considerarlas como una de las alternativas terapéuticas más importantes en patologías crónicas. Dado que en su estructura se diferencian áreas hidrófilas y lipófilas, permiten la incorporación de casi cualquier tipo de compuesto, lo que facilita el diseño de las estructuras idóneas para un fármaco y una aplicación concreta.

6. BIBLIOGRAFÍA

- [1] Vázquez González, M.L.; Borrell Hernández, J.; Calpena Campmany, A.C. Desarrollo y caracterización de liposomas para aplicación tópica de fármacos. *Universitat de Barcelona*. 2015; (1-23).
- [2] Betloch Mas, I.; Silvestre Salvador, J.F. Aspectos cutáneos de los sistemas terapéuticos transdérmicos. *Elsevier*. 2002; 17(1): 18-36.
- [3] Pareja, B. La piel y los sistemas transdérmicos. *Folia dermatología Peru*. 1996; (1-3)
- [4] Villarino, N.F.; Landoni M.F. Administración transdérmica de fármacos: una alternativa terapéutica. *Analecta Veterinaria*. 2006; 26 (1): 28-37.

- [5] Gisela Navarrete, F. Histología de la piel. *Revista facultad medicina UNAM*. 2003; (131-133).
- [6] Yousef H.; Sharma S. Anatomy, Skin (Integument), Epidermis. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*. 2017.
- [7] Míguez Burgos, A. Recuerdo anatómico de la piel. Estructura y funciones. *Google académico*. 2012; (1-3).
- [8] Ball E. Liposomas en Dermatología. *Dermatología Venezolana*. 1995; 33: 15-23.
- [9] van Smeden J.; Bouwstra J.A. Stratum Corneum Lipids: Their Role for the Skin Barrier Function in Healthy Subjects and Atopic Dermatitis Patients. *Basel, Karger*. 2016; vol 49, pp 8-26.
- [10] van Smeden, J.; Janssens, M.; Gooris, G.S.; Bouwstra, J.A. The important role of stratum corneum lipids for the cutaneous barrier function. *Biochim Biophys Acta*. 2014; 1841(3):295-313.
- [11] Marcano, M.E.; González, F. Barrera cutánea. *Dermatología Venezolana*. 2006; (5-12)
- [12] Marwah, H.; Garg, Tarun; Goyal, A. K.; Rath, G. Permeation enhancer strategies in transdermal drug delivery. *Drug Delivery*. 2016; 23(2): 564–578.
- [13] Talevi, A.; Quiroga, P.; Ruiz, M.E. Procesos biofarmacéuticos. Su relación con el diseño de formas farmacéuticas y el éxito de la farmacoterapia. *Editorial de la Universidad de La Plata*. 2016; (16-21).
- [14] Sáez, V.; Hernáez, E.; López, L. Liberación controlada de fármacos. Aplicaciones biomédicas. *Revista Iberoamericana de Polímeros*. 2003; 120.
- [15] Chantasart, D.; Kevin Li, S. Structure Enhancement Relationship of Chemical Penetration Enhancers in Drug Transport across the Stratum Corneum. *Pharmaceutics*. 2012; 4(19): 71-92.
- [16] Cevc, G. Lipid vesicles and other colloids as drug carriers on the skin. *Drug delivery*. 2004; (675– 71)
- [17] Raineri, V.A.; Nosetti, P.; Fernández, C.; Onassis, M.; Covello, F.; Lopardo, S.; Estraviz, F. Pharmaceutical Technology. *Ediciones V.R.*

- [18] Immordino, M.L.; Dosio, F.; Cattel, L. Stealth liposomes: review of the basic science, rationale, and clinical applications, existing and potential. *International Journal Nanomedicine*. 2006; 1(3): 297-315.
- [19] Garg, V.; Singh, H.; Bimbrawh S.; Singh, S.K.; Gulati, M.; Vaidya, Y.; Kaur, P. Ethosome and Transfersomes: Principles, Perspective and Practices. *Current Drug Delivery*. 2017; 14(5): 613-633.
- [20] Ruano Aldea, M.; Ortega Gómez, F.; González Rubio, R. Fabricación de liposomas y de cápsulas poliméricas. *Universidad Complutense de Madrid*. 2013.
- [21] Bozzuto, G.; Molinari, A. Liposomes as nanomedical devices. *International Journal Nanomedicine*. 2015; 10: 975-99.
- [22] Granda Cortada, D.; Diduk, N. Los liposomas en dermatología. *Revista Cubana de Farmacia*. 1996; 30(2).
- [23] Hernández León, A. El pequeño mundo de los liposomas. *Biol. on-line*. 2017; (2).
- [24] Li, Y.; Wang, L.; Gao, Y.; Zhu, J.; Guillaume Wientjes, M.; Jessie, L.S. Relationships between Liposome Properties, Cell Membrane Binding, Intracellular Processing, and Intracellular Bioavailability. *AAPS J*. 2011; 13(4): 585-597.
- [25] Sawant, RR.; Torchilin, VP. Challenges in development of targeted liposomal therapeutics. *AAPS J*. 2012; 14(2): 303-15.
- [26] Marwah, H.; Garg, T.; Goyal, A. K.; Rath, G. Permeation enhancer strategies in transdermal drug delivery. *Drug delivery*. 2016; 23(2):564-78.
- [27] Xing, M.; Yan, F.; Yu, S.; Shen, P. Efficacy and Cardiotoxicity of Liposomal Doxorubicin-Based Chemotherapy in Advanced Breast Cancer: A Meta-Analysis of Ten Randomized Controlled Trials. *PLoS One*. 2015; 10(7): e0133569.
- [28] Abdulbagi, I.M.; Darwis, Y.; Khan, N.A.; Assi, R.A.; Khan, A.A. Ethosomal nanocarriers: the impact of constituents and formulation techniques on ethosomal properties, in vivo studies, and clinical trials. *International Journal Nanomedicine*. 2016; 11:2279-304.

- [29] Desai, P.; Patlolla, R.R.; Singh, M. Interaction of nanoparticles and cell-penetrating peptides with skin for transdermal drug delivery. *Mol. Membr. Biol.* 2010; 27(7): 247-59.
- [30] Ascenso, A.; Raposo, S.; Batista, C.; Cardoso, P.; Mendes, T.; Paraça, F.G.; Bentley, M.V.; Simoes, S. Development, characterization, and skin delivery studies of related ultradeformable vesicles: transfersomes, ethosomes, and transethosomes. *International Journal Nanomedicine.* 2015; 18; 10: 5837-51.
- [31] Torelló, M.; Viscasillas, A.; del Pozo, A. Liposomas (I). Conceptos generales y relación con las estructuras cutáneas. *Offarm.* 2002; 21:188-190.
- [32] Sala, M.; Diab, R.; Elaissari, A.; Fessi, H. Lipid nanocarriers as skin drug delivery systems: Properties, mechanisms of skin interactions and medical applications. *International Journal of Pharmaceutics.* 2018; 1-17.
- [33] Benson, A.E.H.; Hussain Mohammed, Y.; Grice, J.E.; Roberts, M.S. Formulation Effects on Topical Nanoparticle Penetration. *Elsevier.* 2016; 115-124.
- [34] Monteiro, N.; Martins, A.; Reis, R. L.; Neves, N. M. Liposomes in tissue engineering and regenerative medicine. *Journal of the royal society interface.* 2014; 11: 20140459.
- [35] Romero, E. L.; Morilla, M. J. Highly deformable and highly fluid vesicles as potential drug delivery systems: theoretical and practical considerations. *International Journal of Nanomedicine.* 2013; 8: 3171–3186.
- [36] Choi, M.J.; Maibach, H.I. Elastic vesicles as topical/transdermal drug delivery systems. *International Journal of Cosmetic Science.* 2005; 27, 211-221.
- [37] Hansen, S.; Lehr, C-M. Nanoparticles for transcutaneous vaccination. *Microbial biotechnology.* 2012; 5(2): 156-167.
- [38] Kumar, A.; Chen, F.; Mozh, A.; Zhao, Y.; Xue, X.; Hao, Y.; Zhang, X.; Wang, P. C.; Liang, X-J. Innovative pharmaceutical development based on unique properties of nanoscale delivery formulation. *Nanoscale.* 2013; 5(18): 8307-8325.
- [39] Jorge, L. L.; Feres, C. C.; Teles, V. E. P. Topical preparations for pain relief: efficacy and patient adherence. *Journal of Pain Research.* 2011; 4: 11-24.

[40] Verma, P.; Pathak, K. Therapeutic and cosmeceutical potential of ethosomes: An overview. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology and Research*. 2010; 1(3): 274-282.

[41] Yang, L.; Wu, L.; Wu, D.; Shi, D.; Wang, T.; Zhu, X. Mechanism of transdermal permeation promotion of lipophilic drugs by ethosomes. *International Journal of Nanomedicine*. 2017; 12: 3357-3364.

[42] De Jong, W.H.; Borm, P.J.A. Drug delivery and nanoparticles: Applications and hazards. *International Journal of Nanomedicine*. 2008; 3(2): 133-149.