



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE MADRID

FACULTAD DE FARMACIA

“NUEVOS VECTORES DE MEDICAMENTOS PARA APLICACIÓN TÓPICA”

AUTORES:

CUENLLAS ESCRIBANO, JULIA

VALDÉS GONZÁLEZ, PAZ

TUTORA:

MARÍA ANGELES ELORZA BARROETA

CONVOCATORIA:

JUNIO 2018

RESUMEN

(1) La nanotecnología farmacéutica es una opción de administración de fármacos con diferentes propiedades farmacocinéticas de reciente descubrimiento.

En el presente estudio de los sistemas vesiculares, como liposomas y niosomas de administración dérmica y transdérmica, se ha comprobado su eficacia como sistemas de liberación de fármacos tanto hidrofílicos como hidrófobicos, de alto o bajo peso molecular. Se convierten, por lo tanto, en nuevas formas de terapia que presentan mayor aceptación por parte del paciente al ser formulaciones tópicas.

En los últimos años este tipo de formulaciones ha evolucionado mucho, desde los primeros liposomas formados principalmente a base de fosfolípidos pensados en un principio para la vía endovenosa, hasta niosomas formados por agentes con actividad superficial (tensoactivos) no iónicos y otros componentes como el colesterol, de aplicación dérmica. En la actualidad, se estudian nuevos sistemas de liberación de fármacos basados en vesículas para vía dérmica como son los niosomas deformables.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

(2) El reto actual de la terapéutica consiste en el desarrollo de formas farmacéuticas capaces de llegar a las células diana y ejercer allí su acción, de manera que se reduzca la dosis de administración y obtener el mismo efecto farmacológico, reduciendo las reacciones adversas.

En el año 2003 se descifró el genoma humano, lo cual supuso un gran avance, sin embargo, no se avanza en cuanto a terapéutica como se esperaba ya que a día de hoy no es suficiente este descubrimiento para tratar las enfermedades, pero al desarrollarse técnicas como la nanotecnología farmacéutica están apareciendo nuevos fármacos y nuevos materiales para el desarrollo de sistemas de administración de fármacos para el tratamiento, diagnóstico, prevención y medicina personalizada.

EVOLUCIÓN DE LOS SISTEMAS DE LIBERACIÓN DE FÁRMACOS.

- Antes del año 50, sólo existían formas farmacéuticas tradicionales.
- A partir del año 1952 comienza la 1ª Generación en sistemas de liberación de fármacos ya que se consigue controlar la liberación del fármaco gracias al desarrollo de sistemas como los pellets. La 1ª Generación abarca el periodo entre 1952-1980.

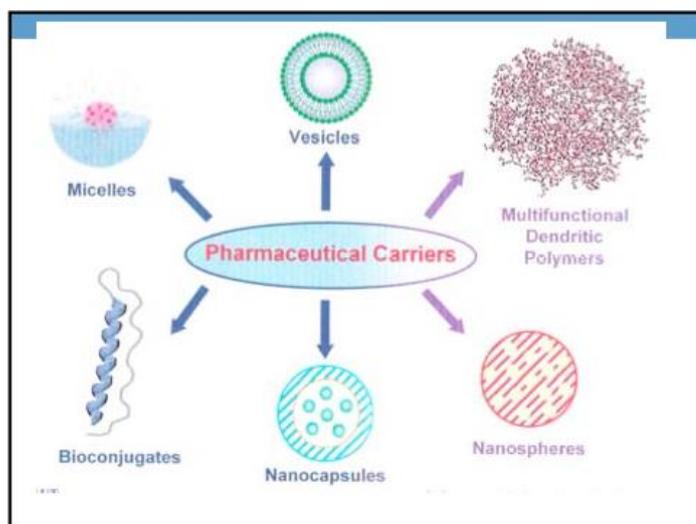
- La 2ª Generación abarca el periodo 1980-2010. “Fármacos inteligentes”. Se desarrollan fármacos de liberación controlada y capacidad de frenar la liberación, que sólo se libere fármaco cuando se necesite. Sin embargo, resultaron un fracaso.

- A partir de 2010 nos encontramos en la 3ª Generación: “sistemas modulados”. La modulación de la actividad del principio activo es la vectorización (llevar a biofase) y la capacidad de liberar principio activo sólo cuando es necesario. El problema actual de estos sistemas es el precio. El reto de la 3ª Generación es controlar a la vez las propiedades físico-químicas y las barreras biológicas. Se trata de fármacos muy solubles, que se intentan vectorizar y autorregular, es decir, que se libere sólo la cantidad necesaria en biofase.

INTRODUCCIÓN A LA NANOTECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

(3) La importancia de la nanotecnología farmacéutica para la terapia con fármacos reside en la posibilidad de suministrar tanto fármacos de bajo peso molecular así como macromoléculas como los péptidos, proteínas y genes, de manera localizada o dirigida, hacia un cierto tejido de interés. La nanotecnología farmacéutica se enfoca al desarrollo de formulaciones de agentes terapéuticos en nanocomplejos biocompatibles y biodegradables entre los que se encuentran las nanopartículas, las nanocápsulas, los sistemas micelares, etc. La nanotecnología es el estudio y fabricación de estructuras en una dimensión de nanómetros (10^{-9} m), para formar nanodispositivos capaces de suministrar fármacos a un órgano o tejido específico.

Entre las tecnologías basadas en nanopartículas se encuentran los sistemas transportadores coloidales, en los cuales el fármaco forma parte de la microestructura del sistema influyendo si posee propiedades anfifílicas y mesogénicas.



Las MICELAS son agregados moleculares termodinámicamente estables que presentan gran poder de encapsulación, más capacidad de carga y mayor estabilidad en sangre. Se forman cuando la concentración de los agentes

Fig 1: FLORENCE A. T., ATTWOOD D. Physicochemical Principles of Pharmacy Pharmaceutical Press. 2011

con actividad superficial (tensoactivos) que lo forman alcanzan un valor crítico en disolución acuosa, a lo que llamamos concentración crítica micelar (la cual se calcula por métodos como espectroscopía, presión osmótica, conductividad o tensión superficial). Dependiendo de propiedades como micro-viscosidad, espesor y porosidad y de la interacción fármaco/núcleo, la cesión del fármaco encapsulado será más o menos rápida.

El empleo de MICROEMULSIONES en el desarrollo farmacéutico presenta ventajas como alto poder de solubilización de medicamentos poco solubles en agua, protección de principios activos sensibles, sistemas transportadores para liberación modificada de principios activos, método de obtención de micro y nano partículas, etc.

(4) Las VESÍCULAS son estructuras coloidales, que presentan una membrana bimolecular compuestas de agentes con actividad superficial (tensoactivos). En exceso de medio acuoso se cierran encapsulando en su interior dicho medio.

Existen varios tipos de vesículas: liposomas, niosomas, vesículas ultradeformables, etosomas, cubosomas, virosomas, proteosomas, etc. El reciente estudio se centra en la comparativa y funciones de liposomas y niosomas. La administración de fármacos mediante vesículas presenta numerosas ventajas, aunque es indudable que también tienen limitaciones en cuanto a su utilización como sistemas de liberación, lo que explica que todavía no sea muy importante el número de formulaciones aprobadas y comercializadas para su uso en humanos.

Los LIPOSOMAS son estructuras microscópicas (25 nm – 20 μ m) constituidos por bicapas concéntricas de lípidos que encierran en su interior uno o varios compartimentos acuosos. La estructura vesicular de los liposomas y su capacidad de incorporar sustancias hidrófilas o hidrófobas, permite aplicarlos en diversos campos de la ciencia y la tecnología, de manera que en el campo de la biofísica se emplean como modelo de membranas biológicas, como sistema de transporte en el campo de la ingeniería genética, en formulaciones farmacéuticas para liberación prolongada de fármacos, en cosmética como coadyuvantes o promotores, etc. Como sistemas de liberación de fármacos presentan beneficios ya que originan una encapsulación eficaz de moléculas tanto pequeñas como grandes, hidrófilas, lipófilas y anfifílicas, así como con amplio intervalo de pKa. Además permiten un control de la dosis minimizando la

cantidad de fármaco requerida para alcanzar los niveles terapéuticos, evitando también los efectos tóxicos.

- (5) Los NIOSOMAS son vesículas formadas por agentes con actividad superficial (tensoactivos no iónicos) que surgieron como una alternativa a los liposomas en los sistemas de liberación de fármacos, con el objetivo de mejorar las limitaciones asociadas a los mismos en la esterilización, tiempo de producción, coste y estabilidad. Al igual que los liposomas, los niosomas presentan la ventaja de poder incorporar en su interior moléculas tanto hidrófilas como lipófilas.

La hidratación de una película que comprende una mezcla de una cadena alquílica simple o doble y colesterol, conduce a la formación de una dispersión vesicular. Estas dispersiones fueron denominadas niosomas. Éstas vesículas no se forman espontáneamente. Termodinámicamente solo se forma la vesícula estable en presencia de mezclas apropiadas de agentes con actividad superficial (tensoactivos) con o sin un agente estabilizador de membrana (colesterol), a una temperatura superior a la de transición gel/líquido.

Además pueden formularse como vesículas unilaminares (ULV), oligolamelares (OLV) o multilaminares (MLV)

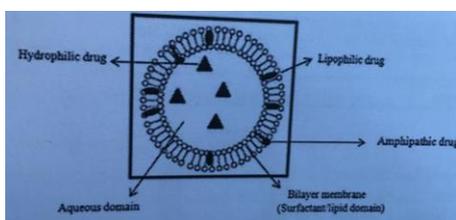


Fig 2

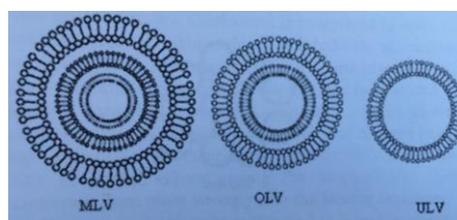


Fig 3

Fig 2 y 3: Hamdy Abdelkader, Adam W. G. Alani & Raid G. Alany (2014). Recent advances in non-ionic surfactant vesicles (niosomes): self assembly, fabrication, characterization, drug delivery applications and limitations, Drug Delivery, 21:2, 87-100, DOI: [10.3109/10717544.2013.838077](https://doi.org/10.3109/10717544.2013.838077)

Los niosomas también presentan buenas propiedades físicas de estabilidad, presentan coste menor que los liposomas, y son relativamente sencillos para la producción tanto de rutina como a gran escala.

OBJETIVOS

El objetivo principal del reciente estudio es la búsqueda de nuevas técnicas de administración de fármacos, basadas en vesículas, poniendo especial atención a la administración de las mismas por vía tópica. Conocer los materiales que forman dichas vesículas, así como métodos de formación, caracterización y purificación, para

comprender su mecanismo de penetración y distribución y, así, establecer aplicaciones terapéuticas de las mismas.

Conocer la estructura de liposomas y niosomas y su capacidad para dar dirección al suministro de fármacos por vía tópica, mejorar su biodisponibilidad así como estabilidad.

METODOLOGÍA

El estudio está basado en las bases de datos bibliográficas.

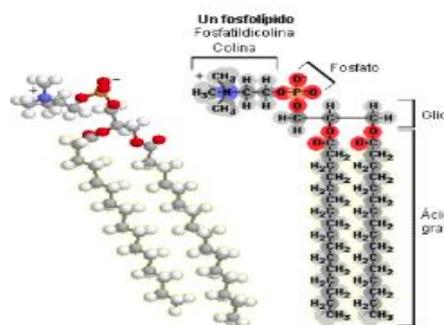
RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. COMPOSICIÓN DE LAS VESÍCULAS

(6) Los LIPOSOMAS están compuestos por lípidos, entre los cuales encontramos:

Fosfolípidos: moléculas anfifílicas con un grupo hidrófilo (cabeza polar) y dos cadenas hidrocarbonadas (no polar). El fosfolípido más empleado es la fosfatidilcolina, tanto de origen natural como sintético, la cual en ocasiones puede ser sustituida, total o parcialmente, por otros lípidos como esfingomiolina, ceramidas, etc.

Las fosfatidilcolinas son prácticamente insolubles en agua, y cuando entran en contacto con un medio acuoso se alinean formando bicapas planas para minimizar las interacciones desfavorables que se originan entre la fase acuosa y las cadenas de ácidos grasos que las integran. El carácter anfifílico de los fosfolípidos y su capacidad de formar estructuras cerradas permite que las moléculas hidrófilas e hidrófobas puedan ser atrapadas en el interior de los liposomas.



Las bicapas lipídicas pueden presentar, en función de la temperatura, dos estados o fases diferenciadas: estado gel o sólido muy ordenado o el estado de cristal líquido, donde las moléculas presentan mayor movilidad de las cadenas hidrocarbonadas. Se denomina Temperatura de

Fig 4: SINKO, P. J., Y. Martín's Physical Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. Wolter Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2010

transición de fase (T_c) aquella en la cual se produce el cambio de un estado a otro.

Las ventajas, por lo tanto, del empleo de liposomas como sistemas de liberación de fármacos es el incremento de la eficacia terapéutica al actuar como depósitos de

cesión controlada. Reducen la toxicidad y reacciones adversas de los fármacos, ya que empleados por vía transdérmica se evitan los efectos de primer paso hepático, lo que permite disminuir su dosis.

Las limitaciones que presentan son su baja estabilidad y elevado coste de la materia prima.

- (7) Los NIOSOMAS surgen para contrarrestar las limitaciones de los niosomas, debido a que su materia prima presenta menor coste que la de los fosfolípidos, tienen como objetivo crear un sistema que permita liberar el fármaco exclusivamente en las células dañadas, de manera que el fármaco no actúe en los demás órganos que no sean la diana terapéutica, evitando reacciones adversas y efectos secundarios ya que se puede reducir la cantidad y la dosis que se administra y se reduce la posología. Comenzaron a prepararse para la administración endovenosa. Actualmente no se emplean para vía oral y tienen un futuro prometedor en la vía transdérmica.

Los niosomas son vehículos prometedores de una liberación controlada del fármaco.

También permiten aumentar la biodisponibilidad y el tiempo de permanencia del fármaco en el organismo.

Los componentes básicos de los niosomas incluyen agentes superficiales de carga (tensoactivos) no iónicos y pueden incluir otras sustancias como el colesterol.

Los agentes superficiales de carga (tensoactivos) son moléculas anfifílicas. Son unos de los mejores nanovehículos poliméricos con amplio papel en la administración controlada, sostenida, dirigida y prolongada de fármacos. Normalmente se clasifican en función de la carga que presenta su cabeza polar en no iónicos, aniónicos o catiónicos.

Debido a las características que presentan los agentes superficiales de carga no iónicos, los niosomas se forman por el autoensamblaje de los mismos en dispersiones acuosas.

- (8) La elección del agente superficial de carga depende del balance hidrófilo/lipófilo que presente (HLB), lo cual constituye un parámetro crítico para la formación de las vesículas (CPP). El rango de valores de HLB para agentes superficiales de carga varía entre 0 y 20, siendo los valores de HLB menores de 9 para aquellos lipófilos, y los mayores de 11 para los hidrófilos. Los que presentan valores de HLB entre 4 y 8 se consideran óptimos para la formación de niosomas.

Por otra parte, los agentes superficiales de carga con elevados valores de HLB, como los polisorbatos (Tween) cuyos valores de HLB varían de 9 a 16, tienden a formar

micelas o estructuras lamelares abiertas. Algunos como el Span, no se pueden ensamblar en niosomas por sí mismos, debido a su geometría inadecuada en las propiedades de empaque.

- (9) Los parámetros críticos de ensamblaje (CPP), además del valor de HLB, juegan un papel importante para la predicción de la capacidad de formación de vesículas tensoactivas. También otros factores como la estructura química.

Los parámetros críticos de ensamblaje vienen definidos en la siguiente fórmula:

$$CPP = v / l_{ca0}$$

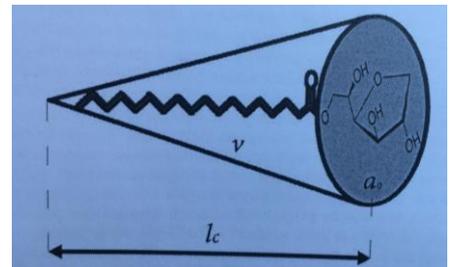
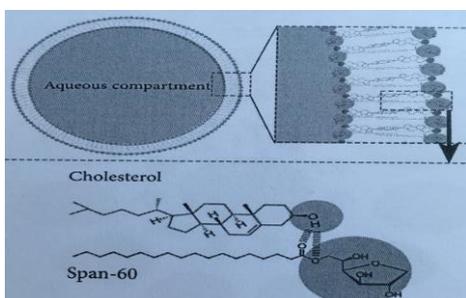


Fig 5

Otro componente clave para el ensamblaje de los niosomas son los agentes aditivos, los cuales se incorporan para favorecer el ensamblaje de las vesículas, pero pueden no estar incluidos en la composición.

Hasta ahora se han empleado varios aditivos para estabilizar la membrana de los niosomas, entre los cuales el más común e importante es el colesterol.



En la imagen se muestra la posición que toma el colesterol en la bicapa de la vesícula y el enlace que forma el hidrógeno con la cabeza hidrófila del agente estabilizador de carga (en este caso el Span-60).

Además de las propiedades tensoactivas, como se discutió anteriormente, el contenido de colesterol tiende

Fig 6

a afectar a las propiedades vesiculares importantes tales como la eficiencia de encapsulación, el tiempo de almacenamiento, la liberación y la estabilidad.

También, la capacidad de carga del fármaco puede alterarse por diversos contenidos de colesterol y se sabe que desde el punto de vista farmacéutico, la eficacia del absorción del fármaco juega un papel importante en las formulaciones niosómicas. Por lo tanto, el contenido de colesterol debe optimizarse en términos de mejores propiedades

Fig 5 y 6: Saeid Moghassemi, Afra Hadjizadeh (2014). Nano-niosomes as nanoscale drug delivery systems: An illustrated review. Journal of Controlled Release.

(10) Las ventajas que presentan los niosomas son las siguientes:

- Los niosomas son osmóticamente activos, químicamente estables y presentan mayor tiempo de almacenamiento que los liposomas.
- Su formación y modificación de superficie es sencillo debido a los grupos funcionales que presenta en su cabeza hidrófila
- Tienen elevada compatibilidad con sistemas biológicos y baja toxicidad gracias a su naturaleza no iónica
- Son biodegradables y no inmunogénicos
- Pueden transportar fármacos lipófilos, en la membrana vesicular lipídica; así como fármacos hidrófilos en el compartimento acuoso.
- Pueden mejorar el rendimiento terapéutico de las moléculas de fármaco al proteger al mismo del entorno biológico, lo que resulta en una mejor disponibilidad y distribución controlada del fármaco al restringir los efectos del fármaco a las células diana en portadores seleccionados y retrasar la eliminación de la circulación en la administración sostenida de fármacos.
- Las materias primas para su formación son accesibles al mercado.
- Tienen una elevada aceptación y cumplimiento terapéutico por parte de los pacientes.
- A diferencia de los fosfolípidos, el manejo de los tensoactivos no requiere precauciones ni condiciones especiales.
- Aumentan la biodisponibilidad oral y la penetración de fármacos a través de la piel.
- Las características de los niosomas se pueden controlar, tales como el tipo de niosoma según su tamaño, eficacia y estabilidad de absorción; puede ser controlado por el tipo de método de preparación, o tensoactivo, contenido en colesterol, tamaño, carga superficial y concentración de la suspensión.
- Los niosomas pueden mejorar la absorción de determinados fármacos a través de las membranas celulares, localizarse en tejidos específicos y esquivar el sistema reticuloendotelial.
- Además pueden regular la velocidad de administración del fármaco en la fase no acuosa externa mediante la emulsión de una fase acuosa en otra no acuosa. Se debe tener en cuenta que hay una inestabilidad física durante la dispersión, la cual puede ser equivalente a la del liposoma, lo que podría considerarse un

inconveniente. Durante la dispersión, tanto los liposomas como los niosomas están en riesgo de agregación, fusión, fuga de fármaco o hidrólisis de los fármacos encapsulados.

(11) COMPARACIÓN LIPOSOMA/NIOSOMA

Teniendo en cuenta la enorme prospectiva de los sistemas vesiculares en la administración y adaptación de fármacos, hay un incremento del interés en la evaluación de los posibles beneficios que pueden ofrecer los niosomas frente a los liposomas, además de consideraciones generales como su menor coste de producción y su mayor estabilidad frente a la degradación oxidativa.

La mayoría de los resultados publicados reflejan la capacidad de las vesículas para mejorar la penetración de los fármacos por vía percutánea, aumentando así la eficacia del fármaco en la administración por vía tópica.

Las formulaciones con niosomas demostraron mayor potencial de penetración vía dérmica, características de liberación sostenida y mayor estabilidad en comparación con los liposomas.

Se propusieron dos mecanismos para mejorar la permeabilidad de los fármacos que empleaban niosomas como sistemas de liberación: un efecto potenciador de la penetración y la fusión directa de vesículas con el estrato córneo de la piel.

Este mecanismo ha sido apoyado por investigadores de la viabilidad del efecto potenciador de los niosomas para la penetración a través de la piel, ya que fue mayor que la de los liposomas.

(12) FORMACIÓN DE NIOSOMAS

El mayor inconveniente de los sistemas de liberación de fármacos dérmicos y transdérmicos radica en la pobre penetración de numerosos compuestos a través de la piel. La barrera principal de la piel es el estrato córneo, y se han desarrollado varios estudios para debilitar dicha barrera cutánea. Uno de los posibles enfoques para lograr una mayor penetración en la piel de fármacos y/o productos químicos cosméticos se basa en el uso de sistemas vesiculares, como liposomas y niosomas.

Los niosomas como sistemas de liberación de fármacos y vectores de terapia génica se preparan por diversos métodos: método de hidratación de película delgada, método de agitación de mano, método “burbuja”, método de inyección de éter, método de evaporación de fase inversa, método de sonicación, método de microfluidicación, método de calentamiento, método de congelación-descongelación, método de hidratación-deshidratación, tecnología proniosómica y métodos de carga

(encapsulación directa, carga remota, carga remota mediante gradiente de pH o iones transmembrana).

La hidratación de las mezclas de niosomas raramente conduce a la encapsulación completa del fármaco, por lo tanto, es requisito que el fármaco encapsulado debe ser purificado. Los métodos empleados para la purificación de niosomas incluye las técnicas de diálisis, filtración de gel y centrifugación/ultracentrifugación.

(13) CARACTERIZACIÓN DE VESÍCULAS

Para caracterizar a las vesículas se emplean métodos físicos:

- Métodos para caracterizar el tamaño: microscopía electrónica, espectrometría de correlación fotónica, ultracentrifugación o cromatografía de separación molecular
- Métodos para contabilizar el número de lamelas: espectrometría RMN, dispersión de rayos X de ángulo pequeño o microscopía electrónica
- Métodos para conocer la fluidez de la bicapa: fluorescencia de polarización o espectrometría ESR.
- Para conocer la carga: microelectroforesis, anemetría láser-doppler o potencial Z.
- Estudios de estabilidad para la viabilidad del almacenamiento del fármaco encapsulado.
- Eficiencia de encapsulación (EE%) para eliminar la porción de fármaco libre no encapsulado al finalizar el proceso de formación de vesículas.

(14) TOXICIDAD DE NIOSOMAS

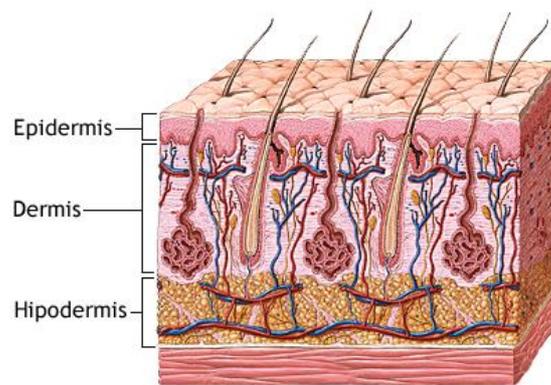
Los niosomas han atraído una gran atención en sistemas controlados de administración de fármacos debido a muchas ventajas, tales como la biodegradabilidad, la naturaleza no inmunogénica, la biodisponibilidad y la eficacia en la modulación de las propiedades de liberación del fármaco. Además, los niosomas por su naturaleza no iónica y su admirable biodegradación han demostrado una excelente biocompatibilidad y baja toxicidad. Por lo tanto, los niosomas que tienen actividades biológicas versátiles tales como baja inmunogenicidad, han proporcionado amplias oportunidades para futuros desarrollos de administración de fármacos.

Se piensa que los niosomas presentan baja toxicidad debido a su naturaleza no iónica. De hecho, los tensoactivos no iónicos tienen mayor compatibilidad y menor toxicidad en comparación con sus contrapartes aniónicas, anfóteras o catiónicas. Sin embargo, la segregación de tensoactivos no iónicos puede causar toxicidad. Además los

niosomas presentan la capacidad de focalización, lo que resulta en la reducción de los efectos secundarios del medicamento, Sin embargo, la ubicación inadecuada y la elevada concentración del fármaco liberado aún podrían ser tóxicos en algunos casos.

(15) ESTRUCTURA DE LA PIEL Y MECANISMOS DE PENETRACIÓN DE VESÍCULAS

El objetivo de la inclusión de fármacos de uso tópico en vesículas, es incrementar su efectividad biológica en el tratamiento de diferentes enfermedades de la piel, para ello primero debemos conocer la estructura de la piel:



La piel es el mayor órgano del cuerpo humano y está constituida por tres capas bien caracterizadas y muy distintas en cuanto a sus funciones: epidermis, dermis e hipodermis. La primera está en contacto con el medio externo y la última separa la piel de los tejidos subyacentes. La piel está además atravesada por el sistema pilosebáceo y las glándulas sudoríparas

Fig 7: https://www.google.com/search?q=capas+de+la+piel&client=firefox-b-ab&tbm=isch&source=iu&ictx=1&fir=17ig_v2Xyo8BXM%253A%252Ci4V0sKUqXKEHvM%252C_&usg=__45XWJ4HK3CX9buO8IXXaV9LpLTQ%3D&sa=X&ved=0ahUKEwjzwfPv96XbAhXHWBQKHaxCDwkQ9QEIaDAP#imgrc=_

- **Epidermis:** Es una capa epitelial estratificada. Las células que las componen sufren modificaciones químicas importantes a medida que progresan hacia el exterior enriqueciéndose progresivamente en queratina. Es un estrato fundamental para la penetración de fármacos.

La capa superficial (o estrato córneo) es la parte más externa de la epidermis, tiene un pH ácido (aunque el pH aumenta cuando hay afecciones cutáneas). Esta capa recubre la superficie de la piel y está constituida por una mezcla de secreciones lipídicas (sebo) y acuosas (sudor) procedentes de las glándulas sebáceas y sudorípara.

La epidermis está formada por células que nacen de una capa basal interna o capa germinativa, que constituye la zona de separación entre la epidermis y la dermis, y se prolongan hacia el exterior dando origen primero a la llamada capa espinosa y luego, a la capa granulosa que enlaza con el estrato córneo.

Las células de la capa basal germinativa están en continuo crecimiento. A medida que crecen, van cambiando de células metabólicamente activas a células muertas que darán origen finalmente al estrato córneo constituido por numerosas capas de células queratinizadas de forma aplanada y muy compactas cuya función es muy importante desde el punto de vista fisiológico. La queratina es un producto final de transformación de las células epidérmicas pero su formación no debe considerarse de ningún modo como un proceso degenerativo.

Su espacio intercelular es muy importante. Es en esta capa donde se forman los lípidos. Atraviesan el aparato de Golgi en donde están rodeados de una membrana. Se les denomina entonces corpúsculos laminares. Estos corpúsculos migran hacia el límite de la célula y vierten su contenido lipídico en láminas dentro del espacio intercelular. Así la capa córnea forma como un muro de ladrillos, donde las células queratinizadas serían los ladrillos y las capas lipídicas el cemento de unión. Estas lamelas tienen siempre la misma constitución que la membrana celular, es decir, una capa de lípidos incluida en un medio acuoso. Consecuentemente, por una parte, estas barreras lipídicas representan la barrera epitelial y por otra contienen agua necesaria para la piel. En las capas inferiores de la epidermis se encuentran muchos fosfolípidos, mientras que la capa córnea, debido a las acciones enzimáticas y de síntesis, contiene mayoritariamente esfingolípidos, glucoceramidas, ácidos grasos y colesterol. El colesterol es capaz de retener cierta cantidad de agua de forma emulsionada y puede transmitir estas cualidades a otros lípidos; posee pues, una misión importante para el funcionamiento de la barrera cutánea.

De hecho, el estrato córneo es la barrera fundamental que ofrece el organismo a la penetración de los tóxicos y microorganismos, debido a la naturaleza altamente impermeable de sus constituyentes. Pese a ello, si se dan las condiciones adecuadas (desestructurado estas capas), puede ser un camino de penetración de fármacos.

- **Dermis:** Situada inmediatamente por debajo de la capa germinativa basal, está formada por un parénquima de células conjuntivas entre las que se encuentran vasos y nervios. Es pues, un tejido sensible y ricamente irrigado; a nivel de los capilares sanguíneos de la dermis, los fármacos pasan a la circulación sistémica.

- **Hipodermis:** Constituye la zona de separación entre la dermis y los tejidos subyacentes y varía en su constitución según la región del cuerpo. Contiene células adiposas que se agrupan en panículos. En cuanto a la penetración de formas tópicas carece de importancia práctica. Es la base de sustentación de los folículos pilosebáceos y de las glándulas sudoríparas.

Para la penetración de vesículas a través de la piel la principal barrera que hay que superar es el estrato córneo, aunque no solo tendrá que pasar esa barrera física si no que también tendrá que ser capaz de atravesar una barrera química. Empezando por el estrato córneo (hidrófilo) que luego se irá incrementando la lipofilia según se vayan atravesando barreras como la epidermis, dermis y finalmente terminar en el torrente sanguíneo.

Hay algunos parámetros reconocidos relativos a la capacidad de penetración percutánea que son comunes a todas las sustancias químicas, algunos ya los mencionamos: el peso molecular, la constante de disociación (Kd), la solubilidad del compuesto o el coeficiente de reparto octanol-agua (Kow). Estos parámetros, junto a una comprensión extensa de la carga iónica neta del activo (catiónica, aniónica y anfotérica) ayudan a comprender el "perfil de penetración percutáneo" de las diferentes sustancias.

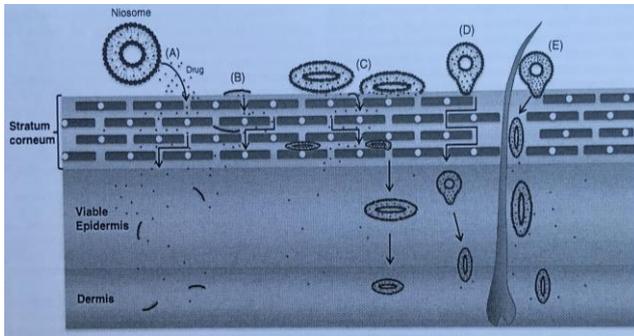
Los niosomas pueden incorporar cualquier tipo de fármaco, tanto en el compartimiento acuoso de la vesícula como en la región hidrofóbica de las bicapas lipídicas.

Son ampliamente utilizados en el campo farmacéutico como sistemas de liberación de fármacos, debido a su versatilidad y eficacia terapéutica. Son administrados por diferentes vías como la parenteral y la tópica pero la vía tópica está resultando muy interesante porque mejora la liberación transdérmica de principios activos con actividad sistémica, proporcionando así una vía no invasiva alternativa a la vía oral y parenteral.

Pueden actuar siguiendo diferentes mecanismos:

- Penetración de la vesícula intacta: Se han detectado niosomas en la dermis por microscopía electrónica. Pueden penetrar la dermis con el fármaco encapsulado.
- Mejoradores de la penetración: Por adherencia sobre la superficie de la piel y subsiguiente desestabilización y fusión. Ocasionan así, perturbaciones en la estructura lipídica del estrato córneo y deterioran su función de barrera.

- Penetración a través de los apéndices: Pueden pasar a través de los apéndices cutáneos y también ejercer acción local. Pero parece que esta ruta no es muy importante.



A: liberación del fármaco de los niosomas

B: constituyentes del niosoma actúan como potenciadores de la penetración

C: adsorción y/o fusión del niosoma con el estrato córneo

Fig 8: Carlotta Marianecchi, Luisa Di Marzio, Federica Rindali, Christian Celia, Donatella Paolino, Franco Alhaique, Sara Esposito, Maria Carafa (2013). Niosomes from 80s to present: The state of the art. Advanced in Colloid and Interface Science

niosoma con el estrato córneo

D: penetración intacta del niosoma a través de la piel

E: penetración del niosoma a través de folículos pilosos

Los niosomas son utilizados como un sistema de liberación modificada de los fármacos. Como ya se ha explicado, son unas vesículas portadoras de fármacos tanto hidrófilos como lipófilos cuyas principales características como portadores de fármacos son las siguientes:

- Dirección: Las vesículas pueden dirigir el fármaco al lugar deseado del cuerpo, aumentando así la eficacia terapéutica.
- Duración: Los sistemas vesiculares pueden actuar como depósitos desde los cuales el fármaco se va liberando de manera controlada con lo que se consigue una acción más duradera y una disminución de la frecuencia de administración.
- Protección: Estos sistemas proporcionan protección a las moléculas del fármaco contra la degradación biológica y desnaturalización antes de que éstas logren alcanzar la zona afectada.
- Internalización: Las vesículas tienen la capacidad de interactuar con las células diana promoviendo, por ejemplo, la penetración celular de los fármacos que en su forma libre, no son capaces de penetrar en el interior celular debido a características físico-químicas desfavorables.

(16) APLICACIONES DE LAS VESÍCULAS COMO SISTEMAS DE LIBERACIÓN DE FÁRMACOS.

Los portadores NIOSOMALES son adecuados para la administración de numerosos agentes farmacológicos y de diagnóstico.

Este estudio se centra en la administración de los niosomas por vía tópica para el tratamiento de enfermedades de la piel y vía transdérmica para tratamiento de enfermedades sistémicas.

Este enfoque tiene la ventaja de que las altas concentraciones de fármaco pueden localizarse en el lugar de acción, minimizando la dosis de fármaco administrada, reduciendo así los efectos secundarios. Por otro lado, la administración transdérmica de fármacos emplea la piel como una ruta alternativa para el fármaco hacia la circulación sistémica.

Esta vía de administración de fármaco presenta varias ventajas sobre las rutas oral y parenteral convencionales; tales como: evita el riesgo y la inconveniencia de la terapia endovenosa, ya que no es invasiva, evitar el metabolismo hepático de primer paso (evitar la desactivación por enzimas digestivas y hepáticas), lo que conduce a un aumento de la biodisponibilidad y eficacia del fármaco, sin degradación gastrointestinal, alternativa a la administración oral cuando tal ruta no es adecuada. Sin embargo, la administración transdérmica de fármacos muestra la principal desventaja, por una baja tasa de penetración a través de la piel. En realidad, solo un número limitado de fármacos puede formularse como sistemas de administración transdérmica debido a las funciones del estrato córneo, que proporciona la barrera principal para la penetración. Aunque se han utilizado varias técnicas de mejora de la penetración, como la iontoforesis, la ecografía, magnetoforesis, electroporación, radiación láser y las ondas fotomecánicas, el número de fármacos que se puede administrar por vía transdérmica sigue siendo limitado. Durante la última década, la aplicación de vesículas en la administración de fármacos a través de la piel ha sido objeto de intensas investigaciones y parece ser prometedor. Tanto un efecto potenciador de la penetración como la fusión directa de vesículas con el estrato córneo pueden contribuir a la permeabilidad mejorada de los fármacos cargados en los niosomas.

Estudios recientes muestran que el empleo de agentes superficiales de carga como el tween20 y Span60 en combinación con colesterol, son viables para la administración de ibuprofeno.

Un estudio realizado sobre la comparación entre el gel niosomal de lopinavir y las formulaciones de gel etosomal. La formulación niosomal que contiene liponavir,

Span40 y colestetrol posee una alta eficacia de encapsulación para el fármaco con un diámetro vesicular medio mínimo. Los estudios de permeabilidad cutánea ex vivo de liponavir, así como los de la sonda fluorescente cumarina, revelaron una mejor deposición en portadores etosomales, pero una mejor liberación con portadores niosómicos. Los estudios histopatológicos no identificaron el mejor perfil de seguridad de niosomas sobre los etosomas. El estudio de biodisponibilidad in vivo sobre ratas mostró un grado de absorción significativamente mayor de liponavir a través de gel niosomal aplicado transdérmicamente en comparación con su suspensión oral. Tomados en conjunto, estos hallazgos sugieren que el gel niosomal tiene un gran potencial para ser empleado como un nuevo vehículo para nanopartículas en la administración transdérmica.

La inmunización tópica es una estrategia novedosa, que implica el suministro de vacunas a través de aplicación sobre la piel intacta del antígeno y adyuvantes directamente o a través de un sistema vehículo adecuado. La anatomía y la fisiología de la piel atraen al científico en el desarrollo de sistemas de transporte de tópicos para una mejor administración de sustancias bioactivas y los niosomas se han explotado para la inmunización tópica.

La aplicación de niosomas como sistemas de administración dérmica/transdérmica está recibiendo una atención creciente y se están volviendo populares en el campo de la administración tópica debido a sus características sobresalientes como mejorar la penetración de fármacos y proporcionar un patrón sostenido de liberación de fármacos.

- (17) Debido a que los liposomas y niosomas tienen dificultad para alcanzar las capas más profundas de la piel están en desarrollo los niosomas deformables, los cuales permiten minimizar la permeabilidad transdérmica baja de fármacos con bajo y alto peso molecular. Estas estructuras flexibles constituyen uno de los principales avances en la investigación relacionada con las vesículas.

Los niosomas deformables tienen una infraestructura con porciones hidrófilas e hidrofóbicas lo que les permite transportar fármacos con un gran rango de solubilidad. Pueden deformarse y pasar a través de estructuras estrechas sin pérdidas, y liberar el fármaco dentro y a través de la piel. La administración de péptidos mediante los niosomas deformables provee un mecanismo muy exitoso para la utilización terapéutica no invasiva de fármacos de alto peso molecular como la insulina.

Los niosomas deformables son más elásticos que los liposomas tradicionales y, por lo tanto, se utilizan como un nuevo sistema de transporte para la administración transdérmica efectiva.

Sus propiedades de formación facilitan su movimiento fuera del estrato córneo. El mecanismo para la penetración es la generación de un gradiente osmótico debido a la evaporación de agua cuando se aplica en la superficie de la piel. Estos compuestos penetran el estrato córneo por la vía intracelular o transcelular. Con las excelentes propiedades de distribución de los niosomas deformables, éstos han sido empleados como transportadores de proteínas, fármacos contra el cáncer, antifúngicos, analgésicos, anestésicos, corticosteroides, hormonas sexuales, insulina o albumina, entre otras sustancias.

Los niosomas deformables son biocompatibles y biodegradables ya que están compuestos de fosfolípidos similares a los que utilizan los liposomas, y tienen una eficiencia de incorporación de moléculas de aproximadamente el 90% en el caso de fármacos lipófilos. Este tipo de vesículas protegen al fármaco encapsulado de la degradación metabólica y funcionan como un depósito, ya que liberan su contenido lentamente y de forma gradual. Por lo tanto, pueden aumentar el flujo transdérmico, prolongar la liberación y mejorar la especificidad de las moléculas bioactivas en sus sitios de acción.

La deformabilidad de esta clase de niosomas es alcanzada mediante el uso de un agente activo de superficie. La concentración de este agente es crucial, ya que una concentración subóptima confiere flexibilidad a las membranas vesiculares y una concentración alta causa la destrucción de las vesículas. La elasticidad de la membrana minimiza el riesgo de ruptura en la piel y permite a estos transportadores cambiar su composición de membrana de forma local y reversible, cuando atraviesan un poro estrecho.

Los niosomas deformables están formados por al menos una molécula anfipática (como la fosfatidilcolina) que, en un solvente acuoso, se autodispone como una bicapa lipídica que se cierra en una vesícula simple. La adición de un agente superficial de carga aumenta notablemente la flexibilidad y permeabilidad de la bicapa lipídica.

El uso de la vía transdérmica como ruta de administración ya ha sido bien establecido, y debido a sus ventajas inherentes, se desarrollan nuevos métodos continuamente. En comparación con otros sistemas de administración transdérmica, los niosomas

deformables presentan algunas ventajas: permiten una mayor permeabilidad de los fármacos a través de la piel; su composición es segura y los componentes están aprobados para uso farmacéutico y cosmético; pueden aumentar el flujo transdérmico, prolongando la liberación y mejorando la especificidad de las moléculas bioactivas, y pueden transportar fármacos con un amplio rango de solubilidad.

CONCLUSIONES

(18) Los niosomas han sido ampliamente estudiados como una alternativa a los liposomas. Presentan algunas ventajas sobre los liposomas, tales como su estabilidad química relativamente más alta, pureza mejorada y menor coste de producción.

La administración de fármacos niosomales aún no ha llegado a su debut clínico a pesar de que se ha demostrado que estos sistemas producen terapias prometedoras. Los niosomas alteran la cinética de depuración plasmática, la distribución tisular, el metabolismo y la interacción celular del fármaco.

La estabilización física y la esterilización de niosomas son los dos obstáculos principales que dificultan su utilización como posibles sistemas de administración de fármacos.

Los niosomas deformables son el actual objeto de estudio para su implantación en la administración por vía transdérmica, ya que debido a sus propiedades presentan ventajas para su penetración a través de la piel, principal desventaja de las vesículas anteriores.

BIBLIOGRAFÍA

(2) (3) Yeon Hee Yun, Byung Kook Lee, Kinam Park. Controlled drug delivery: Historical perspective for the next generation, 2015

(1) (6) FLORENCE A. T., ATTWOOD D. Physicochemical Principles of Pharmacy Pharmaceutical Press. 2011

(2) SINKO, P. J., Y. Martin's Physical Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. Wolter Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2010

(3) <http://www.razonypalabra.org.mx/N/n68/9Villafuerte.pdf>

(4) (7) (11) (15) (16) Carlotta Marianecchi, Luisa Di Marzio, Federica Rindali, Christian Celia, Donatella Paolino, Franco Alhaique, Sara Esposito, Maria Carafa (2013). Niosomes from 80s to present: The state of the art. Advanced in Colloid and Interface Science

(5) (7) (8) (9) (14) (18) Saeid Moghassemi, Afra Hadjizadeh (2014). Nano-niosomes as nanoscale drug delivery systems: An illustrated review. *Journal of Controlled Release*.

(9) (10) (12) T. Coviello, A.M. Trotta, C. Marianecci, M. Carafa, L.Di Marzio, F.Rinaldi, C. Di Meo, F. Alhaique, P. Matricardi (2014). Gel-embedded niosomes: Preparation, characterization and release studies of a new system for tropical drug delivery. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*.

(7) (10) (13) Hamdy Abdelkader, Adam W. G. Alani & Raid G. Alany (2014). Recent advances in non-ionic surfactant vesicles (niosomes): self assembly, fabrication, characterization, drug delivery applications and limitations, *Drug Delivery*, 21:2, 87-100, DOI: [10.3109/10717544.2013.838077](https://doi.org/10.3109/10717544.2013.838077)

(8) (16) Rita Muzzalupo, Lourdes Pérez, Aurora Pinazo, Lorena Tavano (2017). Pharmaceutical versatility of cationic niosomes delivered from amino acid-based surfactants: skin penetration behavior and controlled drug release.

(16) A. Pardakthy, E. Moazeni (2013). Nano-niosomes in drug, vaccine and gene delivery: a rapid overview. *Nanomedicina J. 1* -12

(7) (12) A.Y. Waddad, S. Abbad, F. Yu, W.L.L. Munyendo, J. Wang, H. Lv, et al., (2013) Formulation, characterization and pharmacokinetics of Morin hydrate niosomes prepared from various non-ionic surfactants, *Int. J. Pharm.* 456. 446-458

(16) L. Tavano, R. Muzzalupo, L. Mauro, M. Pellegrino, S. Ando, N. Picci, et al. (2013), Transferrin-conjugated pluronic niosomes as a new drug delivery system for anticancer therapy, *Langmuir* 29. 12638-12646

(15) https://www.google.com/search?q=capas+de+la+piel&client=firefox-b-ab&tbm=isch&source=iu&ictx=1&fir=17ig_v2Xyo8BXM%253A%252Ci4V0sKUqXKEHvM%252C.&usq=45XWJ4HK3CX9buO8IXXaV9LpLTQ%3D&sa=X&ved=0ahUKEwjzwfPv96XbAhXHQBQKHaxCDwkQ9QEIaDAP#imgrc=

(2) <https://es.slideshare.net/aliciadelapunte/expo-biof-final>

(3) (4) (17) <http://revista.cnice.edu.cu/revistaCB/articulos/las-nanopart%C3%ADculas-como-portadores-de-f%C3%A1rmacos-caracter%C3%ADsticas-y-perspectivas>

<http://www.analesranf.com/index.php/mono/article/viewFile/991/1025?r=test>

<https://www.ucm.es/data/cont/docs/136-2015-01-27-NIOSOMAS.pdf>

<http://www.bago.com/BagoArg/Biblio/farmaweb396.htm>

(6) http://www.transtech.com/index.php?option=com_content&view=article&id=47%3Aliposomas-conceptos-generales&catid=34%3Amenuprincipal&lang=es&limitstart=3

(15) Tesis doctoral: "Sistemas de transporte y liberación de fármacos de aplicación tópica" Dra Beatriz Clares Naveros Universidad de Granada 2003