



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

**NUEVOS AVANCES EN APLICACIONES
FARMACÉUTICAS DE LIPOSOMAS
ADMINISTRADOS POR VÍA TRANSDÉRMICA**

Autor: MATEO BARET HERNÁNDEZ

Fecha: JULIO 2020

Tutor: MANUEL CÓRDOBA DÍAZ

ÍNDICE

| | | |
|-------|--|----|
| 1 | RESUMEN..... | 3 |
| 2 | INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES | 3 |
| 2.1 | VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LA VÍA TRANSDÉRMICA..... | 3 |
| 2.2 | LA PIEL | 4 |
| 2.2.1 | ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE LA PIEL..... | 4 |
| 2.2.2 | EL PAPEL DEL ESTRATO CÓRNEO EN LA FUNCIÓN DEFENSIVA..... | 5 |
| 2.3 | LIPOSOMAS..... | 5 |
| 2.3.1 | DEFINICIÓN Y CARACTERÍSTICAS..... | 5 |
| 2.3.2 | COMPOSICIÓN DE LOS LIPOSOMAS..... | 6 |
| 2.3.3 | CLASIFICACIÓN DE LOS LIPOSOMAS CONVENCIONALES | 7 |
| 2.3.4 | ABSORCIÓN DE LIPOSOMAS POR LA PIEL | 8 |
| 2.4 | LIPOSOMAS NO CONVENCIONALES | 8 |
| 3 | OBJETIVOS..... | 10 |
| 4 | MATERIAL Y MÉTODOS | 10 |
| 5 | RESULTADOS Y DISCUSIÓN..... | 10 |
| 5.1 | TIPOS DE LIPOSOMAS ESTUDIADOS | 10 |
| 5.2 | EVOLUCIÓN DEL NÚMERO DE PUBLICACIONES | 12 |
| 5.3 | APLICACIONES DEL USO TRANSDÉRMICO DE LIPOSOMAS | 12 |
| 5.3.1 | FÁRMACOS ANALGÉSICOS Y ANTIINFLAMATORIOS..... | 13 |
| 5.3.2 | FÁRMACOS ANTICANCERÍGENOS | 14 |
| 5.3.3 | INMUNIZACIÓN TRANSDÉRMICA | 15 |
| 5.3.4 | FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS | 16 |
| 6 | CONCLUSIONES | 17 |
| 7 | BIBLIOGRAFÍA..... | 18 |

1 RESUMEN

Conseguir la administración de biomoléculas a través de la piel para conseguir efectos sistémicos, ha supuesto siempre un reto para muchos investigadores. En esta revisión nos centramos en las formulaciones liposómicas, concretamente en los avances de los últimos cinco años, así como las actuales y posibles aplicaciones de estas formulaciones para el tratamiento y prevención de muchas enfermedades.

Los liposomas, unas vesículas constituidas por varias bicapas lipídicas, han recibido una notable atención por parte de la comunidad científica. La capacidad de transportar tanto fármacos hidrófilos como lipófilos, junto con su biodegradabilidad y su alta biodisponibilidad, los ha constituido como una buena alternativa para la administración de medicamentos de una manera segura y eficaz. Los nuevos avances que ha habido en este campo, como la capacidad de cargar distintos principios activos, o la aparición de nuevos liposomas ultradeformables, ha permitido investigar otras aplicaciones para estas moléculas.

ABSTRACT

Achieving the administration of biomolecules through the skin in order to have systemic effects has always been a challenge for many researchers. In this paper, we focus on liposomal formulations, specifically in the advances of the last five years, as well as the current and future applications of these formulations for the treatment and prevention of many diseases.

The liposomes, a vesicle which is made up of several lipid bilayers, have received significant attention by the scientific community. The ability to transport both hydrophilic and lipophilic drugs, along with their biodegradability and high bioavailability, has made them a good alternative for administering drugs safely and effectively. New advances in this field, such as liposomes being able to carry different active ingredients, or the discovery of new ultra-deformable liposomes, have enabled to investigate other applications for these molecules.

2 INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

2.1 VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LA VÍA TRANSDÉRMICA

La administración transdérmica de fármacos es actualmente una muy buena alternativa a formas de administración de tipo convencional, tales como la intravenosa o la oral, debido a una serie de potenciales ventajas descritas a continuación.

La vía transdérmica evita la degradación intestinal del fármaco, además de esquivar el proceso del primer paso hepático¹. Esto hace que el principio activo directamente a la circulación sistémica, evitando enzimas y la generación de metabolitos responsables a veces de efectos secundarios adversos. Permite controlar fácilmente los niveles sanguíneos del fármaco, por tanto, ofrece la posibilidad de administrar éste de manera sostenida o prolongada². También posibilita la utilización de fármacos con semividas cortas o de estrecho margen terapéutico. También goza de una mayor aceptación por parte del paciente al no ser invasiva ni dolorosa. Además, al reducir la frecuencia de administración y los efectos secundarios, aumenta el cumplimiento terapéutico.

Sin embargo, la vía transdérmica tiene una serie de desventajas, mayoritariamente debidas a la presencia del estrato córneo, que impide el acceso de la mayor parte de agentes externos a la piel. Además, desde el punto de vista farmacéutico, no todos los principios activos pueden ser utilizados para la vía transdérmica³. En primer lugar, el fármaco tiene que ser pequeño (menor de 600 Daltons), ya que así el coeficiente de difusión es mayor y difundirá mejor a través de las distintas capas de la piel. Después, es necesario una correcta solubilidad tanto en medios hidrófilos como lipófilos, para así que haya una suficiente cantidad de fármaco libre que ejerza

su actividad. Por último, tiene que poseer un adecuado coeficiente de reparto ($\log P$). Aquellos compuestos con $\log P$ bajos, interaccionan mucho con el medio acuoso y apenas penetran a través de la piel. En cambio, aquellos que cuentan con un $\log P$ alto, también presentan una baja permeabilidad debido a que se quedan retenidos en la matriz lipídica.

Aunque se reducen efectos adversos, es importante destacar que los componentes de las formulaciones, en nuestro caso las liposómicas, algunos pueden causar reacciones adversas que van desde una simple alergia a incluso reacciones sistémicas. Igualmente, la vía transdérmica suele ser cara, comparada con vías más tradicionales como la vía oral.

2.2 LA PIEL

2.2.1 ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE LA PIEL

La piel es el órgano de mayor tamaño del organismo ⁴. Tiene un espesor variable dependiendo de su localización. Entre las funciones más representativas de la piel, están la de agente protector frente a agentes químicos, físicos y biológicos, la función termorreguladora, la de agente sensorial y la función endocrina, entre otras. La piel está compuesta de la epidermis, la dermis y el tejido subcutáneo. Cada una de estas partes tiene distintas características y comportamiento debido a las diferencias en su composición.

La epidermis es la capa más externa y gruesa de la piel. Es un epitelio escamoso pluriestratificado queratinizante a la que se asocian folículos y glándulas sudoríparas. Las células que la componen se dividen en queratinocitos (resultantes del proceso de queratinización) y no queratinocitos ⁵. Dentro de este último grupo incluye melanocitos, células de Langerhans y células de Merkel. Las células de Langerhans regulan la proliferación de los corneocitos y además participan en la respuesta inmunitaria ya que son células presentadoras de antígenos ⁶. Junto con los melanocitos, forman el sistema defensivo de la piel frente a antígenos externos y la radiación solar. Las células de Merkel, en cambio, actúan como nociceptores respondiendo a distintos estímulos como la temperatura o el dolor. ⁵

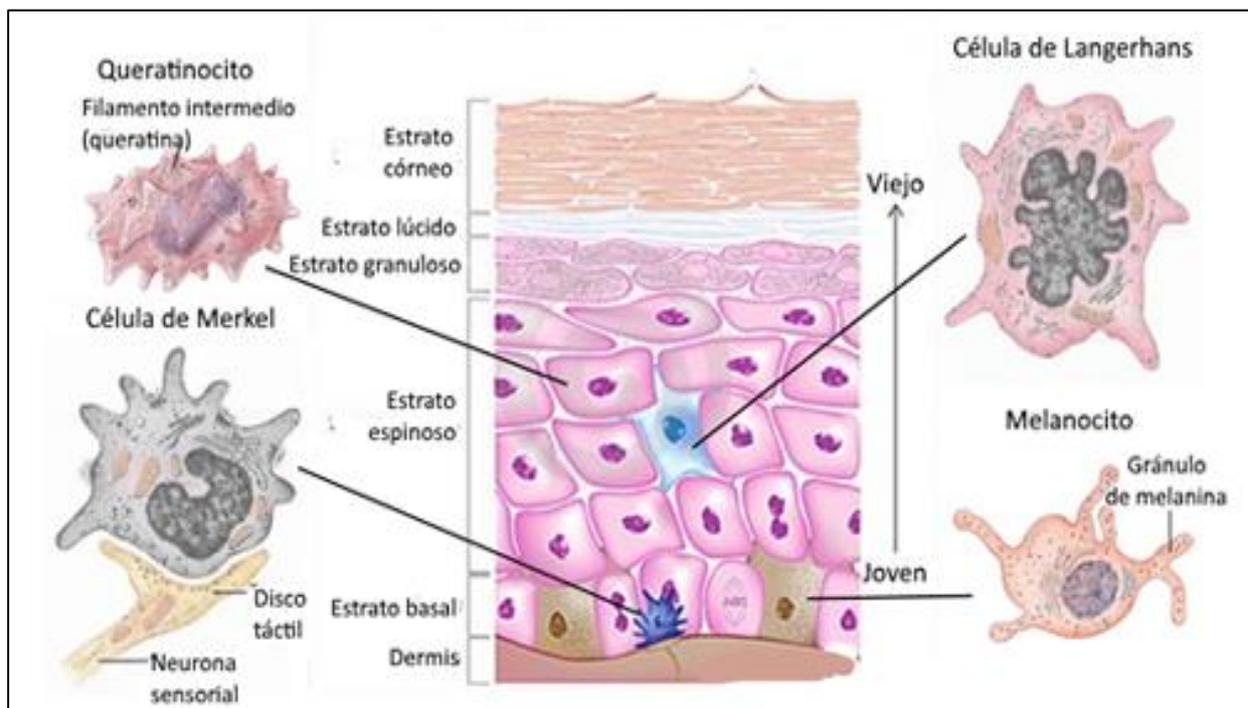


Figura 1. Tipos celulares de la epidermis. Obtenida de página web: (http://formasefh.sefh.es/alumnado-5-curso-grado-farmacia/curso_dermatologia/tema01_pagina01.php). Curso de Dermatología de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEPH)

La epidermis tiene una zona germinativa (capa basal), donde tiene lugar las mitosis, y una zona de diferenciación (capas espinosa, granulosa y córnea), donde los queratinocitos experimentan transformaciones progresivas, para formar finalmente los corneocitos, que se desprenden en la superficie de la piel.⁵ Las capas basal, espinosa, granulosa y basal también se conocen como epidermis viable.

La dermis se sitúa debajo de la epidermis. Es una capa gruesa, que proporciona elasticidad y protección. Tiene dos capas, una capilar, más fina e inervada por nervios y pequeños capilares, y otra reticular, más gruesa que entra en contacto con el tejido subcutáneo, que si posee fibras de colágeno más grandes y un tejido conectivo más denso formado por fibroblastos.

Por debajo de estas esta la hipodermis, o tejido subcutáneo. Está constituida por tejido adiposo, y debido a esta capa grasa la hipodermis es responsable de la termorregulación, del metabolismo energético y de resistencia frente a golpes. Además contiene tejido conectivo y vasos sanguíneos.

2.2.2 EL PAPEL DEL ESTRATO CÓRNEO EN LA FUNCIÓN DEFENSIVA

El papel que tiene el estrato córneo, la capa más externa de la epidermis, es crucial en la función defensiva. Está compuesto por diversas capas de células muertas, enriquecidas con queratina, denominadas corneocitos, que son queratinocitos resultantes del proceso terminal de descamación o queratinización⁷. Además, están rodeados de una compleja mezcla de lípidos intercelulares. Entre esta mezcla comprenden ceramidas, colesterol y ácidos grasos libres. Éstos forman bicapas muy ordenadas, dispuestas de manera tridimensional, que dificulta aún más la entrada de cualquier agente externo¹.

El estrato corneo funciona como una barrera altamente lipófila. Esta función de barrera defensiva va a depender de dos tipos de factores, por un lado depende de la cohesión entre los corneocitos y por otro, del llenado del espacio intercorneocítico por lípidos estructurados en múltiples capas⁵, estableciendo una capa hidrofóbica muy eficaz. El estrato córneo es una capa resistente y relativamente impermeable al agua. Por tanto, esta fina capa superficial, cumple la función de barrera hídrica, impidiendo así la pérdida de fluidos y la penetración de microorganismos y otros agentes. El estrato córneo también actúa como una barrera inmunitaria gracias a su contenido en péptidos antimicrobianos.

El principal objetivo de una formulación transdérmica es que sea capaz de atravesar el estrato córneo, ya que esta se considera la etapa limitante dentro del proceso de absorción. Es por ello que se utilizan diferentes estrategias. Algunas de estas pueden ser físicas, que crean una vía de entrada evitando pasar por el estrato córneo, como las microagujas o la ionoforesis. Otra estrategia es optimizar el fármaco o el vehículo. (tamaño, log P...). Actualmente se pueden utilizar sistemas de liberación nanovesiculares o nanoparticulares como son los liposomas.

2.3 LIPOSOMAS

2.3.1 DEFINICIÓN Y CARACTERÍSTICAS

Los liposomas son vesículas microscópicas constituidas por una o más bicapas lipídicas concéntricas que encierran un núcleo acuoso. Están formados por una serie de componentes anfipáticos, que son aquellos que poseen una parte polar o hidrófila y otra parte apolar o hidrófoba. Estos componentes, al entrar en contacto con el agua, se pliegan espontáneamente y forman su particular estructura, de la que derivan sus características.

Los liposomas pueden cargar distintos principios activos en función de su comportamiento de éstos frente al agua. Aquellas drogas hidrófilas pueden estar en el núcleo acuoso y aquellas más lipófilas se encuentran en el interior de las bicapas lipídicas, pudiendo transportar y proteger a ambos tipos de moléculas⁸. Debido a la similitud de los fosfolípidos, colesterol y demás

componentes con los que están fabricados, los liposomas tienen una alta biocompatibilidad con la piel, además de ser biodegradables y no inmunogénicos.

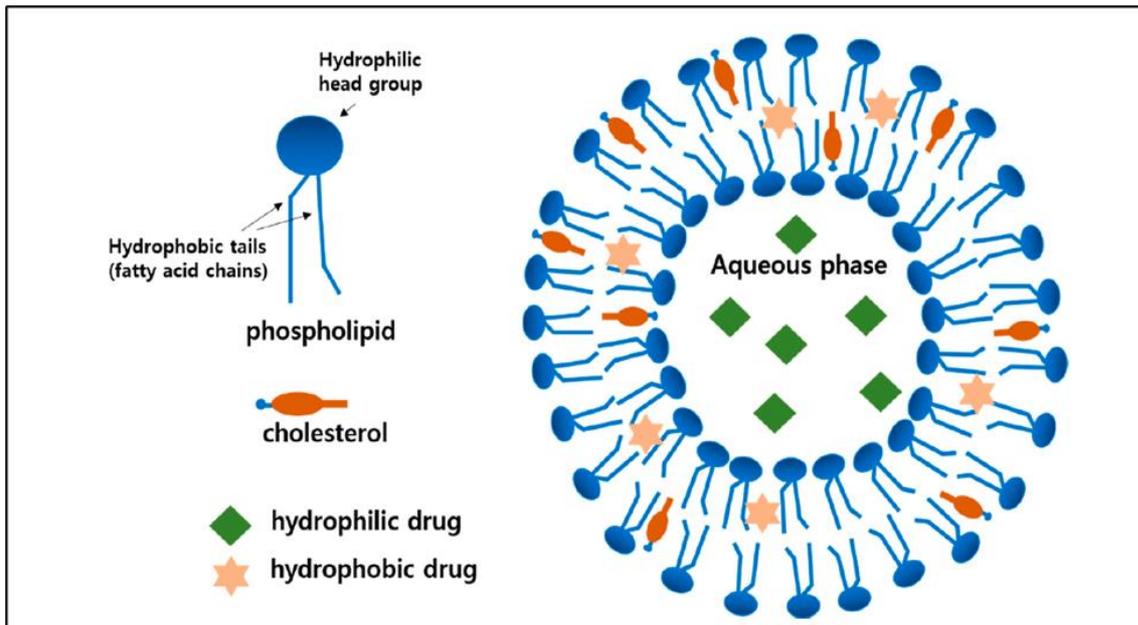


Figura 2. Estructura de un liposoma, encapsulando fármacos tanto hidrófilos como lipófilos, adaptada de la página web: (<https://www.pharmaexcipients.com/bioavailability-enhancement/liposomes/>).

Los liposomas también pueden realizar una entrega controlada del fármaco por la acción de agentes externos (temperatura, luz o campo magnético) o internos (pH, acción de distintas enzimas). Por tanto, estas vesículas pueden ser utilizadas para la administración localizada a un tejido en concreto. Otra de las características de los liposomas es que pueden transportar más de un fármaco a la vez, y pueden ser de distinta naturaleza.

Sin embargo, los liposomas convencionales tienen una serie de inconvenientes. El mayor de ellos es que los liposomas convencionales apenas son capaces de atravesar el estrato córneo, siendo por tanto necesario la utilización de unos liposomas más flexibles capaces de atravesar esta barrera defensiva. Otro aspecto es que el proceso de fabricación de algunos de ellos es complejo, y los liposomas resultantes son inestables, por esta razón no se pueden guardar durante un tiempo prolongado. Además, los liposomas pueden ser atraídos y fagocitados por el sistema reticular endotelial, disminuyendo así la vida media de circulación.⁹ Por último, el hecho de que estén hechos mayoritariamente por fosfolípidos les hace menos estables, debido al hecho de que el enlace éster que poseen es fácilmente hidrolizable.

2.3.2 COMPOSICIÓN DE LOS LIPOSOMAS

Para su elaboración, se utilizan fosfolípidos, colesterol, tensioactivos y otros materiales con el objetivo de modificar alguna de las siguientes características que poseen: carga superficial, permeabilidad y la estabilidad de los lípidos en la bicapa.

Los liposomas convencionales están compuestos de varias mezclas de distintos fosfolípidos y pueden o no contener colesterol. Los fosfolípidos son moléculas anfipáticas, es decir, están compuestos de dos moléculas de ácidos grasos, hidrófobas, pero el grupo fosfato restante es polar y soluble en agua. Cuando los fosfolípidos se juntan con el agua, los fosfolípidos se reagrupan para conseguir una organización de baja energía. Esto quiere decir que las moléculas hidrófilas interaccionan con el agua mientras que los ácidos grasos la repelen. Esta estructura

que adquieren espontáneamente es la que permite que las moléculas hidrófilas o hidrófobas puedan ser embebidas en el interior del liposoma.

El estado termodinámico de las bicapas, y por consiguiente, los diferentes fosfolípidos utilizados para hacer la formulación,⁹ va a influir en la interacción del liposoma con la piel, y por consiguiente, en la transferencia del PA del liposoma a la piel. Es por ello que la composición del liposoma va a ser el aspecto más importante a la hora de elaborar el diseño de estas formulaciones.

Los fosfolípidos que forman los liposomas pueden tener cadenas de hidrocarburos saturadas o insaturadas, de modo que las formulaciones que contengan más cadenas saturadas van a ser más rígidas e impermeables, al contrario que aquellas que contengan más grado de insaturación, que serán más flexibles y permeables. Los fosfolípidos más comúnmente utilizados son fosfatidilcilinas naturales o sintéticas (dimiristoil, dipalmitol), pero también se pueden utilizar fosfolípidos aniónicos (ácido fosfatídico) o catiónicos (estearilamina) lo que da a los liposomas una carga neta superficial específica, produciéndose fenómenos electrostáticos entre las distintas capas del liposoma⁸. El colesterol proporciona una mejor ordenación de las bicapas, aumentando así su estabilidad.

Los componentes de las bicapas lipídicas se pueden encontrar en forma gelificada (más rígida y menos permeable) y en forma cristalina (más flexible) La longitud de la cadena hidrocarbonatada, el número de insaturaciones y la naturaleza de la zona polar, van a determinar la temperatura de transición (Tc), es decir la temperatura necesaria para pasar de la forma cristalina a la forma gelificada. La formulación adecuada para la administración transdérmica es una que sea flexible, ya que debe ser capaz de atravesar las distintas capas de la piel.

2.3.3 CLASIFICACIÓN DE LOS LIPOSOMAS CONVENCIONALES

En cuanto a su clasificación fisicoquímica los liposomas se ordenan por tamaño y el número de bicapas que constituyen el liposoma.

-Liposomas con una sola capa lipídica (Unilamelares, UV)

a) Partículas unilamelares pequeñas (SUV): Presentan un tamaño entre 25nm y 1 micra. Su mayor desventaja para la vía transdérmica es que su capacidad de encapsulación es pequeña.⁸

b) Partículas unilamelares grandes (LUV): Tienen un tamaño entre 200nm y 1 micra. Tienen una buena capacidad de encapsulación, sobre todo en drogas hidrófilas debido a que tienen un gran compartimento acuoso.

-Liposomas con dos o varias bicapas lipídicas (Multilamelares, MLV) : Presentan un tamaño entre 0,5 y 5 micras y están compuestos por múltiples capas concéntricas de fosfolípidos. Estos liposomas se obtienen mediante el método de hidratación (método Bangham), el cual se puede aplicar a la fabricación de la mayoría de liposomas y que consta de las siguientes etapas:

- Evaporación: Se parte de fosfolípidos disueltos en un disolvente orgánico. Posteriormente, se evapora el disolvente quedando una fina película formada por bicapas lipídicas.

- Hidratación: Se hidrata la bicapa lipídica con una solución acuosa. con el principio activo que se va a encapsular disuelto, a una temperatura mayor que la Tc. De esta manera, parte del agua queda atrapada en la bicapa y el resto queda en el interior del liposoma constituyendo espontáneamente el núcleo acuoso.

- Extrusión: En este paso lo que se hace es pasar todos los liposomas resultantes por un filtro de policarbonato con un tamaño definido. Lo que se busca en este proceso es unificar el tamaño de partícula. Se obtiene por tanto un tamaño de partícula homogéneo y controlado, aunque también es utilizado para obtener liposomas más pequeños.¹⁰

Con este método se pueden obtener distintos liposomas modificando el proceso de extrusión, realizando este proceso más veces o cambiando el filtro. También se pueden originar otros liposomas a través de los MLV mediante sonicación con ultrasonidos, si bien este proceso no

está tan controlado ya que depende de otros factores como el tiempo y no suele ser reproducible, aunque en este proceso no sea necesario el uso de disolventes orgánicos y obtenga liposomas con tamaño homogéneo.¹¹

2.3.4 ABSORCIÓN DE LIPOSOMAS POR LA PIEL

Los liposomas, una vez aplicados en la piel, acceden a través de ella por la vía transepidérmica, es decir, atravesando el estrato córneo. Hay otras vías de acceso como son la vía transfolicular o transudorípara pero representan un porcentaje muy bajo ya que el estrato córneo comprende el 99% de la superficie de la piel.

Como hemos mencionado antes, atravesar el estrato córneo significa atravesar las membranas de corneocitos y también los lípidos integrados en ellas. Con lo cual estamos hablando de un proceso muy lento que se realiza por difusión pasiva, siguiendo las leyes de Fick¹².

La primera ley de Fick ($J_s = -D_s \times \frac{AC_s}{AX}$) anuncia que la velocidad de difusión de un compuesto (J) es directamente proporcional al coeficiente de difusión (D), aunque aparece signo negativo por que el flujo va de mayor a menor concentración; el coeficiente de reparto y la solubilidad del compuesto. Se entiende ACs como el diferencial de concentración y Ax la distancia o espesor de la membrana a atravesar. A su vez es indirectamente proporcional al grosor de la membrana a atravesar. Los liposomas, debido a su composición, son capaces de alterar las membranas, modificar la permeabilidad de las bicapas lipídicas y aumentar la penetración del principio activo¹².

De todas formas, este proceso de absorción va a depender de muchos factores. Algunos dependientes del p.a. (logP, solubilidad), algunos dependientes del vehículo o formulación, en este caso el liposoma (tamaño, flexibilidad, estabilidad), también de factores ambientales como la temperatura y por último van a depender del tipo de piel al que nos estamos enfrentando, ya que dependiendo de su localización la piel presenta estructuras diferentes y por consiguiente se vería modificado el proceso de difusión de la formulación.

2.4 LIPOSOMAS NO CONVENCIONALES

Hay una gran variedad de estudios que limitan la acción de los liposomas convencionales exclusivamente a la vía tópica y no a la vía transdérmica⁹. Estos liposomas presentan una muy baja permeabilidad a través de las capas más profundas de la piel y mayoritariamente se acumulan en el estrato córneo¹³. Debido a esto, surgen en los años 90 una segunda generación de liposomas conocida como liposomas elásticos o ultradeformables que contienen otros aditivos que añaden deformabilidad o elasticidad a las bicapas lipídicas. Esto ocasiona que tengan una mejor capacidad de encapsulación, mejores tiempos de circulación sanguínea, capacidad de penetración potenciada y especificidad por tejido.¹⁴ Estas pequeñas vesículas son capaces de llegar a las capas más profundas de la piel, y una vez ahí, son capaces de fusionarse con las membranas celulares y alcanzar la circulación sistémica.

Sin embargo, el mayor problema que presentan estas nuevas vesículas es que al añadirle esas nuevas moléculas pueden darse reacciones de irritación, alergias o reacciones inmunes en algunos casos.

Los distintos tipos de liposomas elásticos con los que trabajaremos en este estudio son:

-**Transferosomas:** Están formados por una bicapa de fosfolípidos y, al igual que los liposomas convencionales, encierran un compartimento acuoso. Se diferencian en que están compuestos por lecitinas, de tensioactivos no iónicos, ésteres de sorbitano (Span 25 o Span 80), polisorbatos (Tween) o Etanol¹³, que alteran la bicapa dándole más elasticidad y así impedir la ruptura de las vesículas tras el contacto con la piel. Con esto se consigue que los liposomas sean capaces de deformarse y atravesar el estrato córneo, consiguiendo llegar a la circulación sistémica. Los transferosomas poseen una gran deformabilidad y elasticidad. Además son capaces de penetrar por las distintas capas de la piel atravesando los pequeños poros que esta posee y son capaces

de provocar una alteración del empaquetamiento de lípidos y proteínas. También consiguen aumentar el tiempo de liberación del fármaco, consiguiendo que el efecto terapéutico sea más prolongado⁸. Los transferosomas han demostrado ser capaces de distribuir una gran cantidad de moléculas como fármacos, péptidos, proteínas o incluso material genético⁹.

-Etosomas : son nanovesículas que contienen una gran cantidad de etanol. No son invasivos y son elásticos, lo que les permite atravesar fácilmente la piel y alcanzar la circulación sistémica. Son una modificación de los liposomas, añadiéndole una mezcla hidroalcohólica compuesta de etanol y agua (entre el 20 y el 40%). Los etosomas demuestran una mejor penetración intradérmica, mejor encapsulación de principios activos y son más estables, debido a que la presencia de etanol hace que los etosomas tengan una carga neta negativa en la superficie, impidiendo la agregación de otras moléculas por repulsión electrostática⁸. Además, todas estas nuevas moléculas, por el hecho de que su concentración en fosfolípidos es menor, son más estables ser menos reactivas.

El mecanismo de entrada de los etosomas es debido al efecto que tiene el etanol sobre las bicapas lipídicas. Al entrar en contacto con la bicapa lipídica reduce el espesor de la membrana y disminuye la temperatura de transición de las bicapas que forman el estrato córneo, provocando así una distorsión de la bicapa lipídica, rompiendo la continuidad de la bicapa del estrato córneo ya que aumenta el espacio intercorneocítico, favoreciendo así el paso de los etosomas.¹³ Los etosomas tienen múltiples aplicaciones y son muy utilizados en la vía transdérmica ya que son muy estables y alcanzan con éxito el torrente sanguíneo.

Se pueden también añadir PEG y alcohol isopropílico generando los transetosomas, que combina la deformabilidad de los transetosomas con el resto de ventajas de los etosomas.

-Niosomas: Los niosomas son nanovesículas que están formadas por surfactantes no iónicos¹⁵ y por colesterol. Tienen un proceso de fabricación muy semejante al de hidratación por medio acuoso, si bien se le añaden surfactantes como Span o Tween. Son muy útiles para transportar moléculas poco solubles. Son un vehículo muy prometedor ya que aumentan el índice terapéutico porque reducen su acción a células localizadas. Presentan un menor coste, mayor estabilidad y mayor biodisponibilidad. Han tenido mucha importancia en la industria cosmética, ya que marcas como L'Oréal o Lancôme han realizado productos a partir de niosomas para la vía tópica, aunque también son útiles para tratamientos por vía transdérmica.¹⁶

-Invasomas: Están compuestos de fosfatidilcolina, etanol y terpenos, que potencian la permeación.³ Los terpenos son capaces de trastornar la fina capa del estrato córneo, aumentando así la penetración del invasoma. Tienen una alta fluidez a través de la piel. Al igual que otros nuevos liposomas, también han demostrado la capacidad de poder cargar tanto drogas hidrófilas como lipófilas.¹⁷

-Arqueosomas. Están compuestos por lípidos polares provenientes de arqueas, de ahí su nombre. Las arqueas son unos microorganismos que evolucionaron en condiciones extremas primitivas de la Tierra, y es por esto que presentan unos lípidos muy peculiares. Son lípidos polares, que incluyen fosfolípidos, glicolípidos y sulfoglicolípidos derivados del arqueol¹⁸. Estas son moléculas estables frente a distintos cambios de pH y frente a la oxidación, y también tienen cierta resistencia frente a algunas lipasas. Estas características hacen a estos lípidos muy prometedores para mejorar la estabilidad que les faltaba a los liposomas. Los arqueosomas han demostrado potenciar la respuesta inmune y ser muy útiles para la entrega de antígenos a través de la piel.

-Cubosomas. Son mesofases líquido-cristalinas liotrópicas nanoestructuradas (NCLL) cúbicas. Estas fases cúbicas tienen una característica muy importante, ya que sus bicapas parten las zonas hidrófilas y lipófilas en partes continuas pero no entrecruzadas. Esto quiere decir que estas partículas no tienen un núcleo acuoso claramente diferenciado. Están formadas por lípidos polares como el glicerol monooleato, que en contacto con el agua forma estas mesofases cristalinas liotrópicas, las cuales han demostrado su capacidad de cargar fármacos tanto

hidrosolubles como liposolubles y junto a su similitud con la piel y bajo tamaño, son capaces de atravesar las distintas capas de la piel y alcanzar un efecto sistémico¹⁹. Además, una ventaja con respecto a los liposomas es que tienen más volumen en el interior para cargar el fármaco, resultando en una mejor carga útil y en menor viscosidad. Los cubosomas también han demostrado que consiguen suministrar el fármaco de forma controlada y sostenida²⁰.

3 OBJETIVOS

El objetivo principal de este Trabajo de Fin de Grado es analizar la evolución de la tecnología y las aplicaciones de los liposomas utilizados por vía transdérmica en los últimos 5 años, a partir de la evolución del número y de las características de los trabajos publicados en la literatura científica disponible.

A su vez, este objetivo general se desglosa en los siguientes objetivos secundarios:

- Estudiar los tipos de liposomas más utilizados por esta vía.
- Analizar las distintas aplicaciones de estas partículas descubiertas durante el periodo de estudio.
- Estudiar la evolución en el tiempo tanto de los liposomas como de sus aplicaciones, con tal de dilucidar si el interés en estas partículas sigue una tendencia positiva o negativa.

4 MATERIAL Y MÉTODOS

Para la consecución de estos objetivos se ha realizado una extensa revisión bibliográfica a través de la búsqueda de estudios y publicaciones en las siguientes bases de datos: Google Scholar (<https://scholar.google.es/>), ScienceDirect-Elsevier (<https://www.sciencedirect.com/>) y Pubmed -NCBI (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>)

La revisión se ha llevado a cabo mediante la búsqueda de artículos tanto en español como en inglés, utilizando los criterios de búsqueda expuestos a continuación: transdermal liposomes, transdermal delivery, stratum corneum, liposomas ultradeformables, liposomas transdérmicos, ethosomes, transferosomes, invasomes, niosomes, cubosomes y archeosomes.

Con los trabajos encontrados se ha creado una base de datos de elaboración propia, la cual nos ha permitido el análisis de la información recopilada. Los estudios se clasificaron en función de los siguientes criterios: año de publicación, tipo de trabajo, tipo de liposoma, principio activo, aplicación y valoración general del trabajo.

5 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 TIPOS DE LIPOSOMAS ESTUDIADOS

En la Fig.3 se clasifica las publicaciones encontradas en función del tipo de liposoma estudiado. La revisión consta de 52 publicaciones, las cuales están representadas en el gráfico en tanto por ciento.

En él se puede observar que el tipo de liposoma más estudiado han sido los etosomas (31%), seguidos de los transferosomas (25%). Como se vio anteriormente, la composición de ambos los hacia más fácilmente deformables y mejoraba su penetración, lo que los hacia capaces de atravesar el estrato córneo y llegar a circulación sistémica ofreciendo además un efecto terapéutico prolongado²¹. Además ambos han demostrado una buena capacidad de encapsulación de los distintos principios activos y una buena estabilidad, lo que hace que este tipo de partículas sea una prometedora alternativa para la distribución de fármacos por vía transdérmica ²². En la revisión bibliográfica también se ha encontrado estudios donde se han utilizado liposomas convencionales (11%) niosomas (11%), invasomas(8%), cubosomas (6%) arqueosomas (6%) y transetosomas (2%).

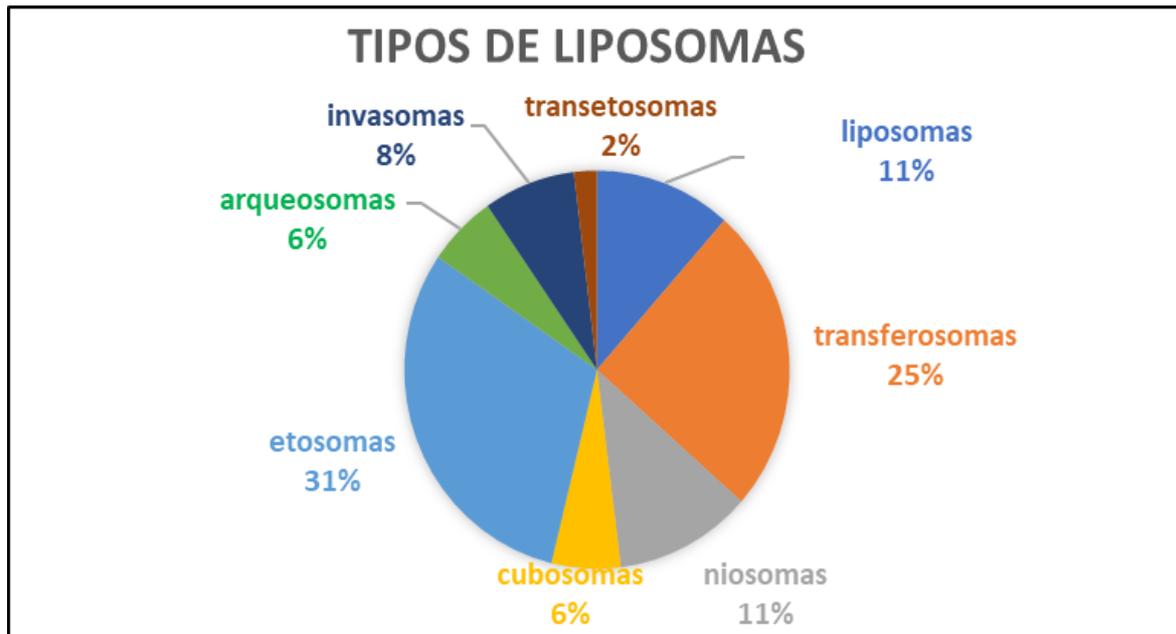


Figura 3. Distribución de los liposomas estudiados en la bibliografía consultada.

Hay que hacer una mención especial al número de liposomas estudiados, ya que aunque mencionaba anteriormente que éstos apenas eran capaces de atravesar el estrato córneo, la mayoría de estos liposomas han sufrido una ligera modificación frente a lo que considerábamos liposomas convencionales, o han combinado distintas estrategias con el objetivo de mejorar la pobre biodisponibilidad que ofrecían. Por ejemplo, se ha encontrado estudios elaborados con liposomas con quitosano²³ o albúmina²⁴, dotándoles de distintas características que les permita su acceso a través de la piel. En el caso del quitosano, los autores Lee et al. (2016) modificaron los liposomas con la adición de éste para mejorar los problemas existentes al realizar una formulación con indocianina, como su elevada inestabilidad en medio acuoso o su tendencia a formar agregados. El quitosano, un polímero natural compuesto por polisacáridos (N-acetil glucosamina y glucosamina) ha demostrado incrementar la solubilidad en agua, gracias a el grupo amino protonado que le da un carácter catiónico y ácido. A parte de poder interactuar con otros compuestos iónicos, el quitosano es capaz de ampliar las estrechas uniones de queratina en el estrato córneo y mejorar la fluidez de la membrana para potenciar la penetración a través de la piel. En esta publicación, se probó a encapsular con éxito indocianina negativamente cargada por interacción electrostática a través de liposomas cubiertos con quitosano. Además, la combinación de liposomas y quitosano mejoró la permeabilidad de la Indocianina.

Hay otros estudios donde se ha combinado el uso de liposomas convencionales con el uso de la electroporación o las microagujas, para así aumentar la penetración de la formulación liposómica, como en este caso de inmunización frente a *Yersinia pestis*.²⁵ Las microagujas es un sistema eléctrico que consta de agujas muy finas, con un tamaño muy pequeño (micras), que consigue crear una serie de pequeños canales. Es debido al hecho de que son capaces de perforar los lugares más remotos del estrato córneo por lo que pueden potenciar o favorecer el paso de moléculas a través de la piel y alcanzar la circulación sanguínea. Además, también se ha combinado el uso de liposomas convencionales junto con parches transdérmicos. El uso conjunto de ambas estrategias queda bien reflejado en este estudio donde se utiliza tamoxifeno como fármaco utilizado para el cáncer de mama²⁶, buscando combinar la cesión continua del

fármaco a una velocidad controlada que proporcionan los parches transdérmicos junto con la buena capacidad de encapsulación de estas partículas.

5.2 EVOLUCIÓN DEL NÚMERO DE PUBLICACIONES



Figura 4. Evolución anual de las publicaciones.

En la Fig.4 se muestra el número de publicaciones de los distintos tipos de vesículas encontrados de manera anual. En este gráfico se puede observar el creciente interés en el estudio de estas vesículas por parte de la comunidad científica.

Exceptuando el año 2017, se puede apreciar que hay una tendencia ascendente en cuanto al número de publicaciones publicadas. Me gustaría destacar especialmente los años 2018 y 2019 ya que es donde mayor número de estudios se publican. En el año 2019 no solo aumenta de manera considerable el interés por estas moléculas, sino que también se encuentran publicaciones de la mayor parte de tipos de liposomas estudiados, reflejando la variabilidad en cuanto a las publicaciones de este año.

He decidido no meter al año 2020 en la línea de tendencia, debido a que los datos presentados no son representativos, ya que esta revisión se está realizando en el primer trimestre, lo cual reduce el año 2020 realmente a 3 o 4 meses, pudiendo afectar a la interpretación del estudio.

5.3 APLICACIONES DEL USO TRANSDÉRMICO DE LIPOSOMAS

En la Fig.5 se clasifica el número de publicaciones encontradas en función de la aplicación terapéutica. En ella podemos observar que la aplicación más investigada por la comunidad científica es el uso de fármacos antiinflamatorios o analgésicos para el tratamiento de distintas enfermedades tales como dolor, artritis, o episodios que cursen con inflamación. (10). La siguiente aplicación más estudiada son los distintos tipos de cáncer (9), seguida del tratamiento transdérmico contra la hipertensión (8). Con 7 estudios encontramos también a la inmunización transdérmica, que expondré más adelante.

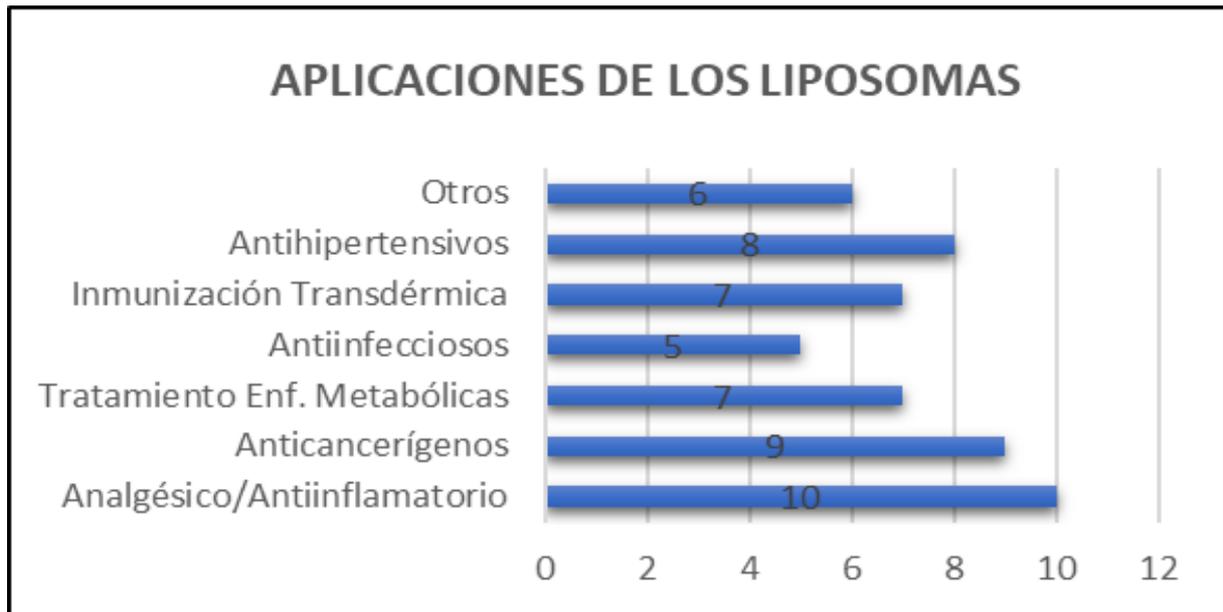


Figura 5. Aplicaciones de los liposomas.

También hay un gran interés mostrado en enfermedades metabólicas (7) tales como la diabetes, con el uso de niosomas encapsulando con éxito metformina²⁷ o etosomas para administrar glimepirida²⁸, consiguiendo que los niveles de fármaco se mantengan estables hasta 48 horas y por tanto, ayudando a controlar las complicaciones de la diabetes, además de reducir el efecto secundario más temido de las sulfonilureas, la hipoglucemia. También encontramos referencias a la gota, encapsulando colchicina en etosomas²⁹ con el objetivo de reducir los efectos adversos de ésta administrada por vía transdérmica y las dislipemias, utilizando niosomas con simvastatina³⁰. Es bien sabido que las dislipemias aumentan la morbilidad, morbilidad y los costes sanitarios. En el estudio mencionado, se buscó diseñar una formulación pediátrica de niosomas con el objetivo de mejorar la dosificación de la estatina. Tras el análisis de los resultados obtenidos, se observó que la formulación resultante consiguió triplicar la biodisponibilidad de simvastatina comparada con la suspensión administrada por vía oral. Los autores concluyen que el gel niosomal es una prometedora alternativa para el tratamiento de las dislipemias.

También se hace referencia al estudio de fármacos antiinfecciosos (5), donde encontramos antimetabólicos³¹, antibióticos³² y antifúngicos³³. En estos casos los 3 principios activos son encapsulados en etosomas, demostrando una vez más la adaptabilidad de estos para poder encapsular distintos tipos de moléculas.

Por último, el grupo “otros” incluye distintas enfermedades como el uso de vinpocetina para el tratamiento del Alzheimer³⁴, disfunción eréctil (niosomas encapsulando avanafil)³⁵, Alopecia (utilizando finasterida)³⁶ o el tratamiento de la esquizofrenia con distintos antipsicóticos, como la risperidona, utilizando transferosomas.³⁷

Por tanto, ha quedado demostrado el gran número de aplicaciones en los que estas nanopartículas pueden tener un papel importante en el futuro, creando nuevas líneas de investigación y de utilidad terapéutica.

5.3.1 FÁRMACOS ANALGÉSICOS Y ANTIINFLAMATORIOS

Entre las 52 aplicaciones encontramos a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) como uno de los fármacos más investigados. Los AINEs son uno de los grupos de fármacos más

consumidos en todo el mundo. Se utilizan para aliviar síntomas como el dolor, la inflamación leve o crónica y también resultan de gran utilidad para tratar enfermedades incapacitantes, como las reumáticas. En ocasiones, estos fármacos son ampliamente consumidos sin asesoramiento médico o farmacéutico, tendiendo a la automedicación. Esto puede derivar en que aparezcan algunos efectos secundarios como lesiones o hemorragias gastrointestinales. Estos medicamentos son buenos candidatos a la administración transdérmica para evitar sus posibles efectos adversos, y es necesario encapsularlos porque son fármacos que penetran poco por la piel. Es por eso que la mayor parte de estudios hacen uso de los liposomas no convencionales, tales como nisomas³⁸, etosomas³⁹ o transferosomas⁴⁰ para la administración de estos fármacos, debido a que han demostrado su buena penetración de la piel, su estabilidad y su efecto terapéutico prolongado.

Nimmathota Madhavi et al.(2019),³⁹ buscaron hacer una comparativa entre formulaciones liposomales y etosomales de etodolaco. Los etosomas demostraron tener menor distribución del tamaño de partícula, por lo tanto, más similitud entre las partículas obtenidas, mejor capacidad de encapsulación y una liberación controlada del etodolaco durante 24 horas que fue superior a las otras formulaciones. Los investigadores informan que el papel del etanol fue clave, debido que a mayor concentración de etanol, menor tamaño de la partícula. Este hecho afecta al grosor de la membrana de los etosomas, consiguiendo favorecer la penetración a través de la piel debido a su menor tamaño. La mejora de la penetración de los etosomas es también debido al efecto del etanol, ya sea por la generación de una carga neta que impedía la agregación de partículas o por el fenómeno desestabilizador del etanol sobre las membranas.

Además encontramos glucocorticoides como la dexametasona⁴¹, que se utiliza como antiinflamatorio e inmunosupresor. Se prescribe en terapias crónicas para aliviar enfermedades como la artritis reumatoide, edemas o procesos alérgicos. Es poco soluble en agua, y tiene diversos efectos secundarios como trastornos estomacales, atrofia muscular, entre otros. Es lipófilo y también es un buen candidato para su administración por liposomas no convencionales, en este caso, cubosomas compuestos de Glicerol Mono Oleato (GMO) y Poloxamer 407. La intención de los investigadores era crear una formulación a base de cubosomas que mantuviese el efecto prolongado de dexametasona y además evitar los problemas de otras vías de administración. La formulación resultante demostró buena capacidad de encapsulación, mejor liberación y una buena estabilidad.

No hay que olvidar que la administración transdérmica goza de una mayor aceptación por parte de los pacientes, ya que es más cómoda y menos dolorosa. Esto favorece el cumplimiento terapéutico y por tanto, el seguimiento adecuado de los trastornos crónicos a los que se prescribe este tipo de medicamentos.

5.3.2 FÁRMACOS ANTICANCERÍGENOS

Entre los distintos tipos de fármacos encontrados, hay que destacar los tratamientos frente al melanoma. El melanoma es un cáncer de rápido desarrollo, que genera metástasis de manera temprana, que tiene un mal pronóstico, elevada mortalidad y que además la incidencia de esta enfermedad está aumentando considerablemente⁴². Yu et al (2015) investigaron el uso de un gel etosomal que contenía mitoxantrona (MTO), la cual se intercala en el ADN para reducir la transcripción y traducción, y así evitar el desarrollo del tumor. Además, participa en la respuesta inmune frente al tumor al activar la expresión de Calreticulina (CLR). Suele administrarse de manera intravenosa, causando graves efectos adversos como cardiotoxicidad. Se desarrolló inicialmente una formulación a base de etosomas que no era capaz de adherirse a la piel, cambiándola por otra embebida por hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) que sí que se consiguió adherir. Los etosomas demostraron atravesar de manera eficiente el estrato córneo y llegar a las capas más profundas de la piel. Los investigadores observaron que la respuesta inmune frente al tumor se veía incrementada debido a que la administración transdérmica de dicho fármaco

potenciaba la expresión de CLR, y que las soluciones de MTO realizadas no demostraron efecto cancerígeno alguno. También se ha mostrado interés en el tratamiento del melanoma en este estudio⁴³, donde se utilizan liposomas doblemente cargados de celecoxib y doxorubicina, con la ayuda de un sistema de microagujas para potenciar la permeación. Se combina el uso del celecoxib, un antiinflamatorio, con la doxorubicina, un antibiótico que tiene un amplio historial de efectos adversos y posee apenas atraviesa la piel. Los liposomas doblemente cargados demostraron mejor efecto anticancerígeno que liposomas solo cargados con doxorubicina y que con otra suspensión doblemente cargada de los mismos fármacos.

También se ha encontrado publicaciones que estudian tratamientos frente al cáncer de mama, como el ya mencionado estudio²⁶ acerca del uso de liposomas de tamoxifeno en parches transdérmicos, demostrando una mejor biodisponibilidad que la administración oral, si bien no hay estudios realizados en humanos todavía. También se han diseñado invasomas con anastrozol⁴⁴. El anastrozol es un inhibidor de la aromatasas que reduce los niveles de estrógenos y disminuye el desarrollo del tumor. Se han comunicado diversas reacciones adversas a su administración oral tales como artritis, astenia, dolor o hipertensión. Se demostró que el uso de invasomas elaborados con fenchona, un monoterpeno, aumentaba la eficiencia de encapsulación y la permeación de los invasomas. Además, los invasomas demostraron en estudios celulares tener una considerable actividad citotóxica, consistiendo en un prometedor tratamiento contra el cáncer de mama.

En estos estudios, si bien son prometedores, los investigadores ya avisan de que es necesario una mayor investigación de estas partículas para poder considerarlas un sistema alternativo a los distintos abordajes terapéuticos frente al cáncer ya existentes.

5.3.3 INMUNIZACIÓN TRANSDÉRMICA

Hoy en día, la mayor parte de vacunas se administran por vía subcutánea o por vía intramuscular. Esto tiene una serie de problemas. El primero de ellos es que es una forma de administración molesta, incómoda para el paciente y dolorosa. El segundo es que requiere personal entrenado, ser realizado en condiciones asépticas, mediante procedimientos adecuados y esto conlleva un gasto adicional por parte del Sistema de Salud, y en algunos casos no se administran de manera adecuada por desconocimiento en ciertos países subdesarrollados.⁴⁵

Además, aquellas vacunas que son administradas por vía subcutánea enfrentan una gran desventaja y es que, desde su inyección en el tejido subcutáneo, los antígenos administrados apenas se encuentran células presentadoras de antígenos en este tejido. Esto provoca que la respuesta inmune que acaba produciendo la vacuna es poco eficiente, ya que si se administrase en zonas con más células presentadoras de antígenos la respuesta inmune sería considerablemente mayor.⁴⁶

Es en la epidermis donde se encuentran las células presentadoras de antígenos epidérmicas y linfocitos T, que forman el tejido linfoide asociado a la piel (SALT), este constituye uno de los sistemas defensivos de la piel, y participa activamente en la respuesta humoral.⁴⁵ Por tanto, la vacuna transdérmica gozaría de una alta inmunogenicidad. Como ya sabemos de otros apartados, el estrato córneo impide el paso de los antígenos, ya que tienen un alto peso molecular y por tanto son necesarias estrategias para conseguir aumentar la permeabilidad de estos principios activos, entre ellos, encapsular esos antígenos o proteínas en liposomas elásticos, también llamados transferosomas.⁴⁶

La inmunización vía transdérmica ha demostrado activar de una manera más potente las células presentadoras de antígenos por los adyuvantes, provocando la migración de los linfocitos T al tejido linfático y produciendo una respuesta inmune humoral potente y duradera.⁴⁷

Además, la inmunización transdérmica ha demostrado reducir los efectos secundarios, es mejor aceptada por el paciente ya que no es invasiva y además presenta una inmunogenicidad mejor que las inmunizaciones convencionales. Por tanto, el papel de los transferosomas como una

buena alternativa para la administración de vacunas queda reflejado, por ejemplo, en el siguiente estudio ⁴⁵, donde Rajeev K. Tyagi et al.(2016) estudian la inmunización transdérmica del antígeno (MSP-119) para la vacunación frente a la malaria. Aquí se puede observar que los transferosomas atraviesan la piel, presentan fácilmente el antígeno y administran una carga viral suficiente para activar las células presentadoras de antígeno y los nodos linfáticos, provocando una potente respuesta humoral.

Sin embargo, no solo los transferosomas han demostrado ser adecuados para la administración transdérmica de vacunas. Los arqueosomas, debido a sus características que expuse previamente, han sido también muy utilizados por los investigadores. En este estudio ⁴⁸ se ha evaluado el uso de arqueosomas provenientes de la arkea *Halorubrum tebenquichense* para la administración de antígenos purificados de *Leishmania braziliensis*. Es importante destacar que la búsqueda de una vacuna frente a este patógeno está considerada como un objetivo principal de salud pública. En este caso, se añadió un activador a estos arqueosomas generando arqueosomas ultradeformables. Estaban compuestos de fosfatidilcolina de soja, colato de sodio y lípidos polares provenientes de la arkea previamente mencionada.

Su composición hacía a estas partículas estables, tanto químicamente como estructuralmente, y fueron capaces de activar a las células presentadoras de antígenos y generar una respuesta adaptativa correcta. Concretamente en este estudio se comparó la capacidad de generar una respuesta inmune de los arqueosomas frente a otros liposomas ultradeformables y otras formulaciones en ratas. Se observó que éstos eran capaces de activar a las células presentadoras de antígenos, y posteriormente se liberaban de TNF alfa y otro tipo de citoquinas (IL-1B) relacionadas con una respuesta inmune protectora frente a *Leishmania*. Desgraciadamente, no se puede garantizar que esta elevación de esta citoquina sea debido a los arqueosomas, aunque fuese la única formulación que lo provocó y activase a los macrófagos previamente. Lo que sí quedó demostrado es que los arqueosomas consiguieron una respuesta Th11 parcial, determinada por las IgG específicas encontradas en el suero. Es debido a esto por lo que en el propio estudio relatan que necesitan realizar más investigaciones al respecto.

En definitiva, estos son algunos ejemplos de que la administración de una vacuna transdérmica en una formulación compuesta de liposomas no está tan lejos. Me parece un campo muy interesante a estudiar debido a que en muchos países subdesarrollados muchas inmunizaciones no se hacen correctamente debido al desconocimiento y a la falta de personal sanitario. Además, la vacunación transdérmica ahorraría costes y sería más accesible para todo el mundo. Por definición una buena vacuna debe ser indolora, segura y ofrecer una respuesta inmune adecuada durante un largo periodo de tiempo, y la inmunización transdérmica cumple con estos enunciados. Desgraciadamente, estos estudios no han sido realizados en humanos y por tanto, sería necesario el estudio de la inmunización transdérmica en éstos con la finalidad de conseguir unos resultados extrapolables a los ya realizados.

5.3.4 FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS

Otra de las aplicaciones más estudiadas ha sido el uso de liposomas para tratar la hipertensión. Estos fármacos tales como el olmesartán ⁴⁹ o el verapamilo ⁵⁰, tienen una muy baja biodisponibilidad oral ya que sufren un gran efecto de primer paso hepático. Además, el verapamilo tiene una vida media muy corta, teniendo una corta acción terapéutica y siendo necesaria su administración varias veces a lo largo del día. Al aumentar el número de administraciones se reduce la adhesión al tratamiento y el cumplimiento terapéutico. Por tanto, los fármacos antihipertensivos son buenos candidatos a la administración por vía transdérmica. Es importante destacar el hecho de que durante los últimos 5 años se han estudiado distintos liposomas ultradeformables, como es el caso de los anteriormente mencionados estudios de transetosomas de olmesartán y verapamilo. También se han encontrado publicaciones de

invasomas con isradipina en su interior¹⁷, niosomas encapsulando lacidipino¹⁵ o distintos estudios de etosomas, siendo utilizados para administrar carvedilol⁵¹.

Todos ellos demostraron una buena capacidad de encapsulación, ser estables y alcanzar la circulación sistémica con una correcta biodisponibilidad. Me gustaría destacar el caso de esta presentación de invasomas con olmesartán⁵² donde se demuestra que en los estudios farmacocinéticos in vivo en ratas, los invasomas tuvieron 1,15 veces mejor biodisponibilidad que una formulación ya comercializada.

En el estudio de transetosomas con olmesartán⁴⁹, Albash et al (2019) compararon a esta formulación con otra tableta presentada ya en el mercado. La diferencia entre los etosomas compuestos mayoritariamente por etanol y los transetosomas es que estos últimos poseen un surfactante. Por lo tanto, los transetosomas combinan varias cualidades de transferosomas y etosomas, ya que poseen la elasticidad proporcionada por los surfactantes y también la capacidad de fluidificar el estrato córneo gracias al etanol. Se observó que la formulación transetosomal proporcionaba una mejor permeación que otra formulación elaborada con transferosomas en estudios que simulaban piel de animales. Además la formulación resultante poseía una buena liberación de olmesartán, buena capacidad de encapsulación y demostraba ser superior en estudios farmacocinéticos a una presentación ya comercializada. Además, durante el estudio la presión arterial se mantuvo estable durante 24 horas. Por último, la formulación estudiada tuvo mejor biodisponibilidad y mejor Cmax que una suspensión oral compuesta del mismo principio activo. Se cree que esto es debido a la mejor capacidad de retención de los transetosomas en la piel.

En otro estudio, usando transferosomas para la administración transdérmica de verapamilo en ratas se llegó a la conclusión de que los problemas de baja biodisponibilidad, efecto de primer paso y vida media baja quedaban superados tras su administración por vía transdérmica. Concretamente, se comparó esta formulación de transferosomas frente a una ya existente de liposomas convencionales. Los transferosomas demostraron mejor capacidad de encapsulación, mejor penetración y flujo a través de la piel y una liberación más sostenida del principio activo, permitiendo alcanzar niveles sistémicos constantes.⁵⁰

Por lo tanto, queda probado que estas vesículas tienen un futuro muy prometedor para la administración transdérmica de este tipo de fármacos.

6 CONCLUSIONES

A partir de los resultados obtenidos, y tras su posterior análisis, podemos destacar las siguientes afirmaciones:

a) El uso de los liposomas no convencionales para la encapsulación de fármacos ha demostrado en general una buena biodisponibilidad, estabilidad, capacidad de atravesar la piel y conseguir niveles sostenidos del fármaco en circulación sistémica en estudios en animales y otros tejidos que simulan la piel humana. Desgraciadamente, estos resultados deben tomarse con cautela, ya que aún faltan estudios en humanos que corroboren la idoneidad de estas vesículas.

b) El tipo de partícula más investigado y con mejor pronóstico han sido los etosomas, seguido de los transferosomas. Esto es debido a su mayor deformabilidad, elasticidad, a la acción del etanol sobre el estrato córneo y a su buena capacidad de encapsulación, lo cual les hace capaces de atravesar de manera más fácil las distintas capas de la piel, y de ceder el fármaco a la circulación sistémica.

c) La comunidad científica y la industria farmacéutica han mostrado un interés creciente en el estudio de los liposomas por vía transdérmica, en especial durante los años 2018 y 2019. De momento no hay ninguna forma farmacéutica liposómica comercializada administrada por vía transdérmica en el mercado, aunque si lo hay de presentaciones intravenosas como DepoDur®

o Doxil®, y también de formulaciones tópicas elaboradas con etosomas como Nanominox® o Noicellex®.

d) Con respecto a las distintas aplicaciones de estas nanopartículas, la terapia analgésica y antiinflamatoria han sido las más estudiadas hasta el momento, aunque también han sido numerosos los estudios encontrados acerca del tratamiento del cáncer, enfermedades metabólicas e hipertensión. El gran número de aplicaciones encontradas puede deberse a que una administración transdérmica de la medicación favorece el cumplimiento terapéutico y los niveles constantes del fármaco, siendo de interés para los investigadores y el personal sanitario.

7 BIBLIOGRAFÍA

1. Guy, R. H., & Hadgraft, J. (Eds.). (2003). Transdermal drug delivery (8). New York: M. Dekker.
2. Bonet, R., & Garrote, A. (2007). Parches transdérmicos: características, estructura y mecanismo. *Offarm: farmacia y sociedad*, 26(7), 54-5
3. Vázquez González, M. L. (2015). Desarrollo y caracterización de liposomas para aplicación tópica de fármacos. Universidad de Barcelona. Tesis Doctoral, 14.
4. Montagna, W. (2012). *The structure and function of skin*. Elsevier.
5. Haftek, M., & Simon, M. (2020). Diferenciación epidérmica. Proceso de formación de la capa córnea. *EMC-Dermatología*, 54(1), 1-14.
6. Villarino, N. F., & Landoni, M. F. (2006). Administración transdérmica de fármacos: Una alternativa terapéutica. *Analecta Veterinaria*, 26.
7. Allevato, M. A. (2007). Sistemas terapéuticos transdérmicos. *Act Therap Dermatol*, 30, 154-165.
8. Llopis González, A., Sales, O. (2019) Liposomas en las Terapias del Siglo XXI. *Academia de Farmacia de la Comunidad Valenciana*, 12-23.
9. Ashtikar, M., Nagarsekar, K., et al. (2016). Transdermal delivery from liposomal formulations—Evolution of the technology over the last three decades. *J. Cont. Release*, 242, 126-140.
10. Ruano Aldea, M.; Ortega Gómez, F.; González Rubio, R. Fabricación de liposomas y de cápsulas poliméricas. Universidad Complutense de Madrid. 2013.
11. Sánchez-Carpintero, M. J., Sánchez-Navarro, A., et al. Caracterización y separación de liposomas por microencapsulación. *FarmaJournal*, 1(1), 93-100.
12. Clares Naveros, B. (2003). Sistemas de transporte y liberación de fármacos de aplicación tópica: Liposomas multilaminares portadores de acetato de triamcinolona. Tesis Doctoral. Universidad de Granada.
13. Mishra, K. K., Kaur, C. D., et al. (2019). Transethosomes and nanoethosomes: recent approach on transdermal drug delivery system. In *N6anomedicines*. IntechOpen.
14. Madni, A., Sarfraz, M., et al. (2014). Liposomal Drug Delivery: A Versatile Platform for Challenging Clinical Applications. *J. Pharm. & Pharm. Sci.*, 17(3), 401-426.
15. Qumbar, M., Imam, S. S., et al. (2017). Formulation and optimization of lacidipine loaded niosomal gel for transdermal delivery: in-vitro characterization and in-vivo activity. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 93, 255-266.
16. Chandu, V. P., Arunachalam, A., et al. (2012). Niosomes: a novel drug delivery system. *International journal of novel trends in pharmaceutical sciences*, 2(1), 25-31.
17. Qadri, G. R., Ahad, A., et al. (2017). Invasomes of isradipine for enhanced transdermal delivery against hypertension: formulation, characterization, and in vivo pharmacodynamic study. *Artificial cells, nanomedicine, and biotech.*, 45(1), 139-145.
18. Cuerda Correa, M. T. (2005). Obtención de liposomas a partir de arqueas halófilas extremas y aplicaciones en tecnología farmacéutica. Universidad de Granada. Tesis Doctoral.

19. Téllez, A. S., Ramos, A. P., et al. (2018). Comparación del efecto inhibitorio sobre *C. albicans*, del ketoconazol incorporado en mesofases líquido-cristalinas, con el de formas farmacéuticas comerciales. *Rev Cent Dermatol Pascua*, 27(1).
20. Zhang, L., Li, J., et al. (2020). Theranostic combinatorial drug-loaded coated cubosomes for enhanced targeting and efficacy against cancer cells. *Cell Death & Disease*, 11(1), 1-12.
21. Sakdiset, P., Amnuakit, T., et al. (2019). Formulation development of ethosomes containing indomethacin for transdermal delivery. *J. DrugDeliv.Sci.Tech.*, 52, 760-768
22. Abd, E. A. S., Kassem, A. A., et al. (2019). Comparative study of liposomes, ethosomes and transfersomes as carriers for enhancing the transdermal delivery of diflunisal: In vitro and in vivo evaluation. *International journal of pharmaceutics*, 563, 293.
23. Lee, E. H., Lim, S. J., & Lee, M. K. (2019). Chitosan-coated liposomes to stabilize and enhance transdermal delivery of indocyanine green for photodynamic therapy of melanoma. *Carbohydrate polymers*, 224, 115-143.
24. Delgado-Rubio, O., Jesús-Valle, M. J. D., & Sánchez-Navarro, A. (2016) Diseño de una formulación de liposomas para la administración de vacunas. *FarmaJournal*, Vol.1, n.1
25. Chen, Y. C., Chen, S. J., et al. (2020). Development of *Yersinia pestis* F1 antigen-loaded liposome vaccine against plague using microneedles as a delivery system. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 55.
26. Adhyapak, A. A., & Desai, B. G. (2016). Formulation and evaluation of liposomal transdermal patch for targeted drug delivery of tamoxifen citrate for breast cancer. *Indian Journal of Health Sciences and Biomedical Research (KLEU)*, 9(1), 40.
27. El-Gamil, M. T. A. S. (2019). Preparation, Characterization and Biological Evaluation for Transdermal Delivery of Niosomes for an Anti-diabetic drug. *CU Theses*.
28. Ahmed, T. A., Khalid, M., et al. (2016). Transdermal glimepiride delivery system based on optimized ethosomal nano-vesicles: Preparation, characterization, in vitro, ex vivo and clinical evaluation. *International journal of pharmaceutics*, 500(1-2), 245-254.
29. Zhang, N., Song, H., et al. (2018). Preparation and in vitro transdermal permeation evaluation of borneol-modified colchicine ethosome. *China Pharmacy*, 29(7), 902-906.
30. Zidan, A. S., Hosny, K. M., et al. (2016). Assessment of simvastatin niosomes for pediatric transdermal drug delivery. *Drug delivery*, 23(5), 1536-1549.
31. Viswanad, V., Anju, P. G., et al., (2019). Formulation development and in-vitro characterisation of ethosomes for the enhanced transdermal delivery of clotrimazole. *Int. J.Res. Pharm. Sci.*, 10(2), 874-882.
32. Mohammed, M. I., Makky, A. M., et al. (2016). Transdermal delivery of vancomycin hydrochloride using combination of nano-ethosomes and iontophoresis: in vitro and in vivo study. *Drug delivery*, 23(5), 1558-1564
33. Khan, W. A., Sharma, V., Maurya, P., & Bijauliya, R. K. (2019). Development and characterization of Oxiconazole nitrate loaded ethosomal gel for treating fungal infections. *World J. Pharm. Res.*, Volume 8, Issue 10, 1341-1356
34. Moghaddam, A. A., Aqil, M., et al. (2015). Nanoethosomes mediated transdermal delivery of vinpocetine for management of Alzheimer's disease. *Drug delivery*, 22(8), 1018-1026.
35. Ahmed, O. A., & Badr-Eldin, S. M. (2019). Development of an optimized avanafil-loaded invasomal transdermal film: Ex vivo skin permeation and in vivo evaluation. *International journal of pharmaceutics*, 570, 118657.
36. Ahmed, O. A., & Rizq, W. Y. (2018). Finasteride nano-transferosomal gel formula for management of androgenetic alopecia: ex vivo investigational approach. *Drug design, development and therapy*, 12, 2259.
37. Das, B., Sen, S. et al. (2017). Transferosomal gel for transdermal delivery of risperidone: Formulation optimization and ex vivo permeation. *J. DrugDeliv.Sci.Tech.*, 38, 59-71.

38. Mallina, A., & Sundararajan, R. (2019). Diclofenac sodium loaded niosomal gel for effective transdermal delivery using three square full factorial design. *European Journal of Biomedical*, 6(1), 224-240
39. Nimmathota Madhavi, Beeravelli Sudhakar, et al.(2019) Design by optimization and comparative evaluation of vesicular gels of etodolac for transdermal delivery, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 45:4, 611-628
40. Malinovskaja-Gomez, K., Espuelas, S., et al. (2017). Comparison of liposomal drug formulations for transdermal iontophoretic drug delivery. *Eu. J. Pharm.Sci*, 106, 294-301.
41. Rajani, T., Mahesh, G., et al.(2020). Formulation and Evaluation of Dexamethasone Loaded Cubosomes. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 13(2), 709-714
42. Yu, X., Du, L., et al. (2015). Improved anti-melanoma effect of a transdermal mitoxantrone ethosome gel. *Biomedicine & pharmacotherapy*, 73, 6-11.
43. Ahmed, K. S., Shan, X.,et al. (2019). Derma roller® microneedles-mediated transdermal delivery of doxorubicin and celecoxib co-loaded liposomes for enhancing the anticancer effect. *Materials Science and Engineering: C*, 99, 1448-1458.
44. Vidya, K., & Lakshmi, P. K. (2019). Cytotoxic effect of transdermal invasomal anastrozole gel on MCF-7 breast cancer cell line. *J.Applied Pharm.Sci.*, 9(03), 050-058.
45. Rajeev K. Tyagi, Neeraj K. Garg, et al. (2016) Transdermal immunization of P.falciparum surface antigen (MSP-119) via elastic liposomes confers robust immunogenicity, *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 12:4, 990-992.
46. Kakami, Y., Takeuchi, I., & Makino, K. (2019). Percutaneous immunization with 40-nm antigen-encapsulated elastic liposomes. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 566, 128-133.
47. Baca-Estrada, Maria E., et al. (2000) "Effects of IL-12 on immune responses induced by transcutaneous immunization with antigens formulated in a novel lipid-based biphasic delivery system." *Vaccine* 18.17 ,1847-1854.
48. Higa, L. H., Arnal, L., et al. (2016). Ultradeformable archaeosomes for needle free nanovaccination with *Leishmania braziliensis* antigens. *PloS one*, 11(3).
49. Albash, R., Abdelbary, A. A., et al. (2019). Use of transethosomes for enhancing the transdermal delivery of olmesartan medoxomil: in vitro, ex vivo, and in vivo evaluation. *International journal of nanomedicine*, 14, 1953.
50. Jain, N., Argal, A., & Gautam, G. (2018). Elastic liposomes mediated transdermal delivery of verapamil hydrochloride. *J.Drug.Deliv. and Therapeutics*, 8(6), 16-21.
51. Ibrahim, T. M., Abdallah, M. H., et al. (2019). Transdermal ethosomal gel nanocarriers; a promising strategy for enhancement of anti-hypertensive effect of carvedilol. *Journal of liposome research*, 29(3), 215-228.
52. Kamran, M., Ahad, A., et al.(2016). Design, formulation and optimization of novel soft nano-carriers for transdermal olmesartan medoxomil delivery: in vitro characterization and in vivo pharmacokinetic assessment. *Int.J.Pharm.*, 505(1-2), 147-158
53. Sarwa, K.K., et al. (2015). Potential of capsaicin loaded transferosomes in arthritic rats. *Drug Delivery*. 22(5): 638-646
54. El-Feky, G. S., Mona, M.,et al. (2019). Flexible nano-sized lipid vesicles for the transdermal delivery of colchicine; in vitro/in vivo investigation. *J. DrugDeliv.Sci. Tech.*, 49, 24-34.
55. Tiwari, R., Tiwari, G., et al. (2018). Development, Characterization and Transdermal Delivery of Dapsone and an Antibiotic Entrapped in Ethanolic Liposomal Gel for the Treatment of. *The Open Nanomedicine and Nanotechnology Journal*, 5(1).
56. Natarajan, J., & Reedy, V. V. S. (2018). Design and in Vitro Characterization of Ethosomes Containing Diclofenac Sodium for Transdermal Delivery. In *Nanoparticles in Polymer Systems for Biomedical Applications* (pp. 281-297). Apple Academic Press.

57. Mallina, S. A., & Sundararajan, R. (2018). Diclofenac sodium loaded liposomal gel for transdermal delivery: Formulation, characterisation and pharmacokinetic evaluation. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 11(9), 4051-4062.
58. Ahad, A., Al-Saleh, A., et al. (2018). Formulation and characterization of Phospholipon 90 G and tween 80 based transfersomes for transdermal delivery of eprosartan mesylate. *Pharmaceutical development and technology*, 23(8), 787-793.
59. Kumar, CH., et al. (2017). Formulation and characterization of Itraconazole ethosomal gel for topical application. *J. bio.Ino*, 6(1): 55 – 64.
60. Salah, S., Mahmoud, A. A., & Kamel, A. O. (2017). Etodolac transdermal cubosomes for the treatment of rheumatoid arthritis: ex vivo permeation and in vivo pharmacokinetic studies. *Drug delivery*, 24(1), 846-856.
61. Singh, S., Parashar, P., et al. (2017). Transdermal potential and anti-gout efficacy of Febuxostat from niosomal gel. *J. DrugDeliv.Sci. Tech.*, 39, 348-361.
62. Meenakshi, C. and Anshu, G. (2016). Aggarndized transdermal delivery of Glimepiride via transfersomes: formulation, evaluation and stasticaloptimisation. *J.DrugDeliv.Ther.*, 6(4):48 –54.
63. Mahmood, S., Mandal, U. K., & Chatterjee, B. (2018). Transdermal delivery of raloxifene HCl via ethosomal system: Formulation, advanced characterizations and pharmacokinetic evaluation. *International journal of pharmaceutics*, 542(1-2), 36-46.
64. Alhakamy, N. A., Fahmy, U. A., & Ahmed, O. A. (2019). Vitamin E TPGS based transfersomes augmented TAT as a promising delivery system for improved transdermal delivery of raloxifene. *PloS one*, 14(12).
65. Raahulan, S., Sanapalli, B. K. R., et al. (2019). Transfersome vs liposomes as drug delivery vehicle for the treatment of skin cancers. *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences*, 10(3), 1795-1807.
66. Michael J. McCluskie, Lise Deschatelets et al. (2017) Sulfated archaeal glycolipid archaeosomes as a safe and effective vaccine adjuvant for induction of cell-mediated immunity, *Human Vaccines & Immun.*, 13:12, 2772-2779,
67. Jia, Y., McCluskie, M. J., et al. (2018). In vitro evaluation of archaeosome vehicles for transdermal vaccine delivery. *Journal of liposome research*, 28(4), 305-314.
68. Paliwal, S., Tilak, A., et al. (2019). Flurbiprofen-loaded ethanolic liposome particles for biomedical applications. *Journal of microbiological methods*, 161, 18-27.
69. Kassem, M. A., Aboul-Einien, M. H., & El Taweel, M. M. (2018). Dry gel containing optimized felodipine-loaded transfersomes: A promising transdermal delivery system to enhance drug bioavailability. *AAPS PharmSciTech*, 19(5), 2155-2173
70. Paradkar, M., & Patel, J. (2018). Formulation Development and Evaluation of Transdermal 5-Fluorouracil Ethosomal Formulation through 25-2 Fractional Factorial Design. *Drug Delivery Letters*, 8(3), 226-233.
71. Saxena, A., & Kori, M. L. (2020). Preparation and characterization of pH responsive transfersomes for transdermal delivery of Paclitaxel. *J.Adv. Sci. Res.*, 11(1).