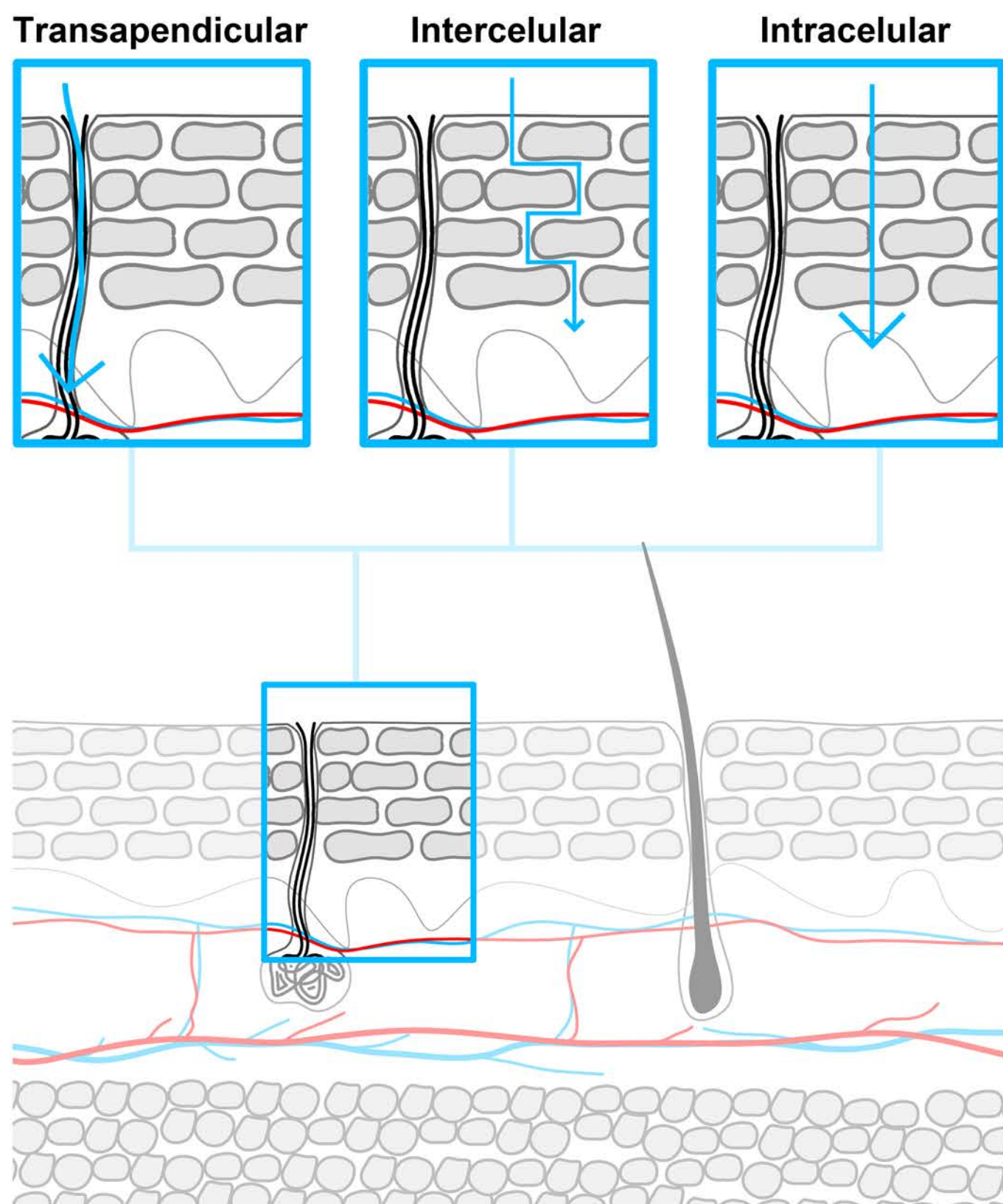


DESARROLLO DE FORMULACIONES TRANSDÉRMICAS

Nanopartículas

¿QUÉ ES LA ABSORCIÓN TRANSDÉRMICA?



La **piel** es el órgano más extenso del organismo y su función principal consiste en **proteger** al mismo frente a agentes externos. Su estructura está formada por tres capas principales: la epidermis (formada por el estrato córneo y la epidermis viable), la dermis y la hipodermis. El **estrato córneo** es la capa más delgada y superficial, y es la principal barrera para la penetración de agentes externos ya que está constituida por varias capas de células queratinizadas muy compactas cuya disposición se asemeja a una pared de ladrillos.

Las vías de **penetración** de los fármacos son dos: la **transepidérmica** (intracelular o transcelular) o la **transapendicular** (a través de los apéndices cutáneos). La penetrabilidad de las moléculas apolares se realiza principalmente por la vía intercelular, mientras que los compuestos polares emplean la ruta transcelular. No obstante, las **glándulas sebáceas** son más permeables que las células del estrato córneo, por lo que esta vía supone una alternativa en la absorción de compuestos incapaces de atravesar la epidermis, evitando además alterar su estructura.

El proceso de absorción de sustancias por vía tópica sigue la **ley de Fick**, que indica que la penetrabilidad o flujo (J) de la sustancia que difunde por unidad de área de una sección (x) es proporcional al gradiente de concentración medido normal a la sección (ΔC).

$$J = -D \frac{\Delta C}{\Delta x}$$

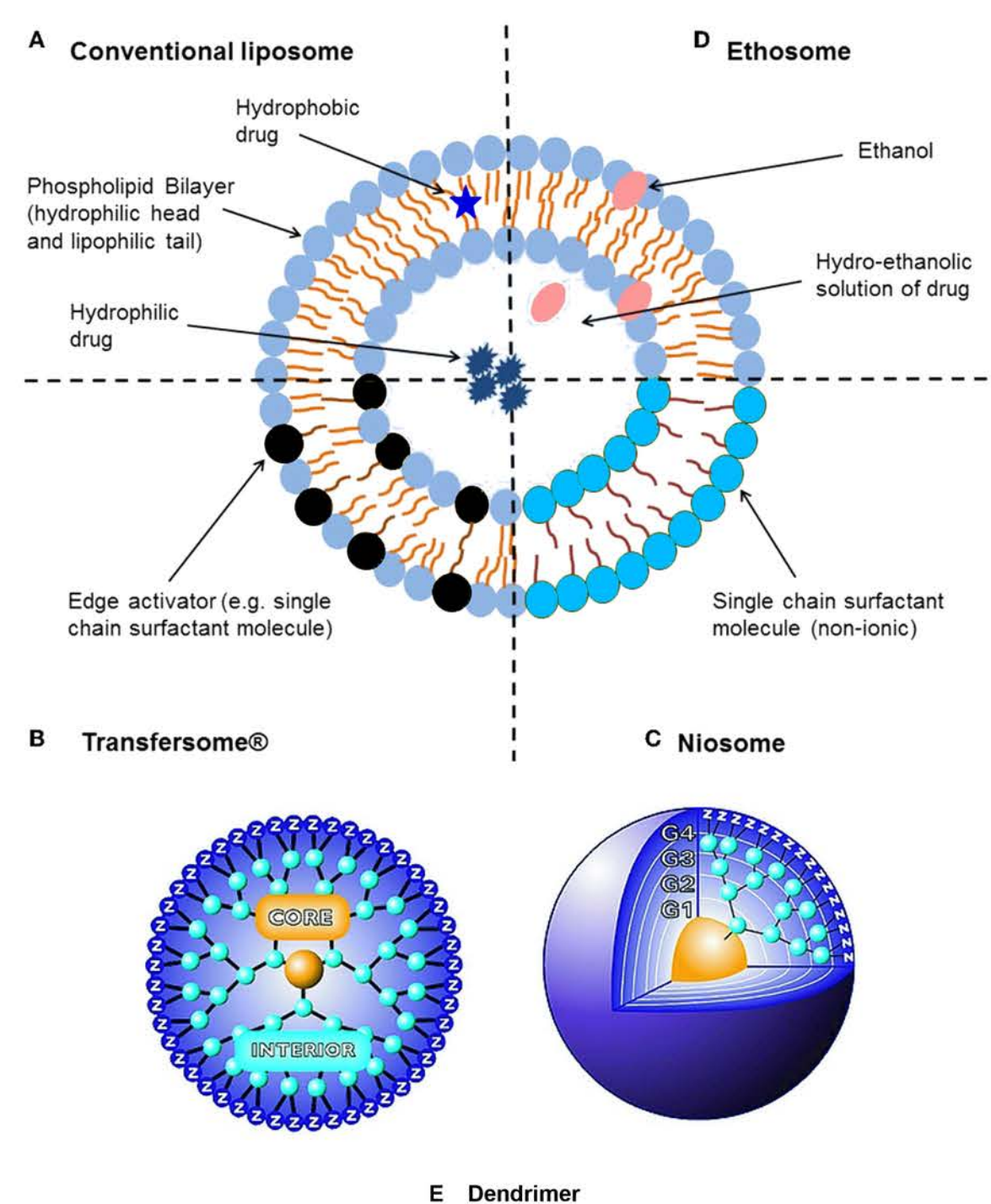
¿QUÉ SON LAS NANOPARTÍCULAS?

Son estructuras de tamaño muy reducido que vehiculan el fármaco hasta su lugar de acción, aumentando su flujo a través de la piel. Estas partículas pueden contener fármacos hidrosolubles (situados hacia las caras polares de los fosfolípidos) o liposolubles (en el interior de las bicapas), favoreciendo la liberación controlada de los mismos en el lugar de acción.

Finalidad:

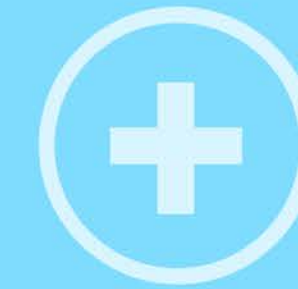
- 1 Incrementar la **SOLUBILIDAD** de fármacos muy liposolubles
- 2 Favorecer la **LIBERACIÓN PROLONGADA** y controlada de fármacos encapsulados
- 3 Proporcionar mayor **ESTABILIDAD** a las formulaciones
- 4 Aumentar la cantidad de **FÁRMACO** que alcanza el lugar de acción
- 5 Proporcionar **TRATAMIENTOS DIRIGIDOS** a lugares de acción concretos.

Las nanopartículas más comúnmente empleadas en terapéutica son los liposomas, transferosomas, etosomas, niosomas, dendrímeros, nanopartículas lipídicas y nanopartículas o nanoemulsiones poliméricas.



VENTAJAS

- No efecto primer paso
- Liberación sostenida
- Menos efectos adversos
- Útil en fármacos:
 - Corta vida media
 - Bajo margen terapéutico
- Menor frecuencia de dosificación
- Fácil detención de la liberación en caso de toxicidad



INCONVENIENTES

- Irritación local (formulación)
- Dermatitis, irritación, eritema o dolor (fármaco)
- La permeabilidad limita el número de fármacos aptos para esta vía



NUEVAS APLICACIONES Y ESTRATEGIAS

La combinación de este tipo de formulaciones con otras técnicas, pueden incrementar la permeabilidad del fármaco, y por tanto su concentración en el lugar de acción.

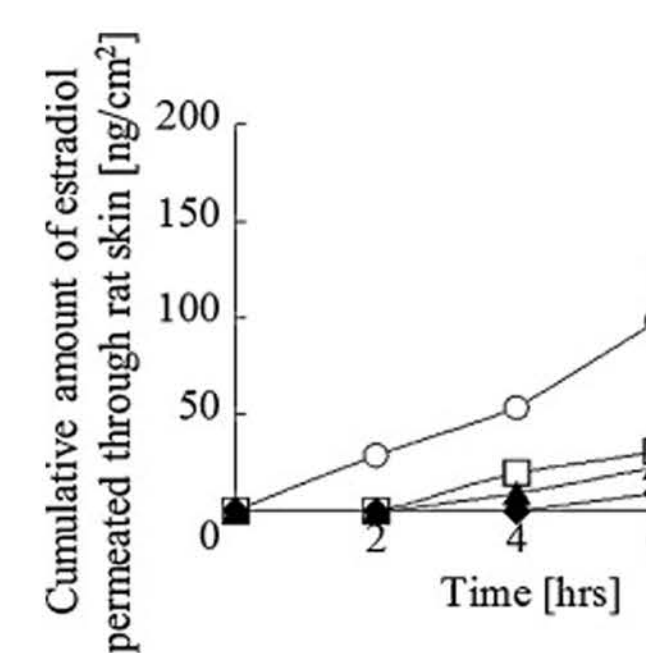
- 1 Mayor penetrabilidad de las nanopartículas de PLGA que contienen indometacina o estradiol en relación con la administración del fármaco libre, así como el efecto potenciador de la iontoforesis sobre ambas formulaciones.
- 2 Administración de fármacos lipófilos en nanopartículas de PLGA a través de microagujas poliméricas capaces de disolverse en contacto con la dermis, liberando así las partículas en el interior de la estructura cutánea.
- 3 Combinación de nanopartículas deformables con agentes fototérmicos que actúen como promotores tanto de la permeabilidad como de la liberación del fármaco al exterior de las vesículas.
- 4 Empleo de oro debido a sus propiedades ópticas intrínsecas y a su facilidad de generar diferentes tamaños y formas. Las nanopartículas esféricas tienen la propiedad de absorber luz ultravioleta (técnicas de identificación).

Los principales desafíos actuales se concentran en tres áreas: la terapia dirigida frente al cáncer de piel, la inmunomodulación y liberación de vacunas y la terapia antimicrobiana y cicatrización de heridas

- 1 Cáncer de piel: los resultados derivados de las investigaciones son muy favorables ya que muestran un incremento en la absorción del fármaco por vía transdérmica en relación con las formulaciones del fármaco libre.
- 2 Terapia microbiana: gran interés en el empleo de sulfuro como agente antimicrobiano para el tratamiento de sarna, tenia, psoriasis, eccema o acné y en el empleo de ácido salicílico en numerosos productos para el tratamiento de la dermatitis seborreica, el acné, psoriasis, callos, queratosis, etc.
- 3 Vacunas: empleo de microagujas, parches o propulsión mediante helio. Investigación del comportamiento de estas formulaciones frente a influenza, Hepatitis B, Malaria, Ébola, etc.

Además, también se están estudiando las posibilidades terapéuticas de las nanopartículas por vía transdérmica en otras patologías como la diabetes o el tratamiento con estrógenos, lo que sustituiría la administración mediante inyección, mejorando la calidad de vida del paciente.

RESULTADOS Y CONCLUSIÓN



La mayoría de estudios comparativos realizados con el fin de conocer la diferencia entre el comportamiento de formulaciones transdérmicas y el fármaco libre en administración transdérmica ofrecen las mismas conclusiones. Las nanopartículas no sólo mejoran su **penetración** y **liberación**, sino que también permiten la administración por esta vía de fármacos incapaces de atravesar el estrato córneo por sí solos. Además, la **efectividad** de las fórmulas generadas con nanopartículas puede mejorar considerablemente si se combina con otras técnicas promotoras de la absorción (iontoforesis, radiación, etc.).

Las nanopartículas son una forma farmacéutica de gran utilidad que presenta grandes ventajas frente a otras vías de administración. Sus numerosas posibilidades terapéuticas permiten considerarlas como una de las **alternativas terapéuticas** más importantes en patologías crónicas como son el cáncer o la obesidad.

Han experimentado un importantísimo avance desde su descubrimiento, en la década de los 80, hasta la actualidad. El número y variedad de componentes que se incorporan en sus estructuras, junto con las nuevas aplicaciones terapéuticas que se descubren a diario hacen pensar que nos encontramos en un momento de auge para este tipo de fórmulas.

Además de los estudios que están en marcha y de las técnicas de síntesis diseñadas para generar nuevas partículas con mayores posibilidades terapéuticas, también llama la atención los ambiciosos proyectos que se plantean para el **futuro**, entre los que destacan las terapias oncológicas dirigidas y los tratamientos de inmunoterapia por vía transdérmica.

BIBLIOGRAFÍA

- Hua, S. (2015). Lipid-based nano-delivery systems for skin delivery of drugs and bioactives. *Frontiers in Pharmacology*, 6.
- Arias, J. (2015). *Nanotechnology and drug delivery*. Boca Raton: Taylor & Francis, pp.75-96.
- Thakur, K., & Geeta, A. (2016). Nanocarrier for transdermal drug delivery systems.
- Gutiérrez Fernández de Molina, R. (2011). Estudios de difusión a través de piel de formulaciones liposómicas de aciclovir. Licenciatura. Universidad Complutense de Madrid.
- Donnelly, R., Morrow, D., Fay, F., Scott, C., Abdelghany, S., Singh, R., Garland, M. and David Woolfson, A. (2010). Microneedle-mediated Intradermal nanoparticle delivery: Potential for enhanced local administration of hydrophobic pre-formed photosensitisers. *Photodiagnosis*

