

CUADERNO FIRP S370-A

MODULO DE ENSEÑANZA EN FENOMENOS INTERFACIALES
en español

PASAJE TRANSDERMICO

Sheila VILLASMIL SANCHEZ

LAB de FORMULACION, INTERFASES REOLOGIA y PROCESOS (FIRP)
y FACULTAD de FARMACIA



UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE INGENIERIA
ESCUELA DE INGENIERIA QUIMICA

Mérida-Venezuela
Versión # 1 (2011)

PASAJE TRANSDERMICO

Contenido

1. INTRODUCCIÓN	1
2. LA PIEL	1
2.1. Anatomía y composición química	1
2.2. Estructura	1
2.3. Funciones de la piel	7
3. TRANSPORTE DE FÁRMACOS A TRAVÉS DE LA PIEL	7
3.1. Reglas que gobiernan el transporte transdérmico	8
3.2. Células de difusión	9
3.3. Métodos para mejorar la permeación	10
4. LIPOSOMAS	12
4.1. Clasificación	12
4.2. Materiales formadores de vesículas	13
4.3. Métodos de preparación	16
4.4. Aplicación de los liposomas vía tópica	18
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	21

1. INTRODUCCIÓN

La absorción de especies químicas a través de la piel es una alternativa para introducción de ciertos fármacos a nuestro organismo. Los fármacos aplicados sobre la piel, sobre sitios bien definido, permiten que estos difundan desde el estrato córneo hasta la hipodermis, pudiendo incluso en este trayecto, ingresar al torrente sanguíneo produciendo el efecto sistémico deseado. 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.

En el presente cuaderno FIRP se describe a la piel, como esa membrana semipermeable que puede dejar pasar medicamentos formulados para tratamientos de ciertas enfermedades. De igual forma se describirán los mecanismos de pasaje transdérmico y algunas formulaciones en forma de liposomas que pueden ser aplicados.

2. LA PIEL

La piel es el órgano más extenso y accesible del cuerpo humano. Entre sus funciones se encuentra la protección del medio interno frente a determinadas agresiones externas, así como la regulación de la temperatura corporal, el mantenimiento del equilibrio hidroelectrolítico y la captación de señales sensitivas. Una característica muy interesante de la piel es que actúa como una “barrera” atípica, ya que permite el paso de ciertas sustancias exógenas al interior del organismo. Esta propiedad ha sido la base de un sinnúmero de investigaciones enfocadas hacia la posibilidad de conseguir el paso de fármacos a través de ella, en las que se ha concluido su utilidad para la administración de medicamentos, con el objeto de lograr efectos locales o sistémicos (Rodríguez y Trujillo, 2008), siendo su estructura y composición factores determinantes en este sentido.

2.1 ANATOMÍA Y COMPOSICIÓN QUÍMICA

Un individuo de peso y estatura medios está cubierto de 1.85 m² de piel, con un peso de alrededor de 4 kg, tiene un volumen de 4000 cm³, y mide 2.2 mm de espesor. La piel contiene 70% de agua, minerales como sodio, potasio, calcio, magnesio y cloro; carbohidratos, como glucosa; lípidos, en especial colesterol; y proteínas, como colágeno y queratina.

2.2 ESTRUCTURA

La piel está constituida por tres capas superpuestas: epidermis, dermis e hipodermis (figura 1).

2.2.1 Epidermis

Es un epitelio plano, estratificado, queratinizado, con un espesor medio de aproximadamente 100 µm. La epidermis se encuentra en constante renovación por pérdida o descamación de sus células más superficiales, llamadas corneocitos, y está constituida del interior hacia la superficie, por cinco estratos:

- Basal o germinativo: conformado por los queratinocitos (células cilíndricas basófilas), que sintetizan la queratina y representan el 80% del total de las células epidérmicas. En este estrato se inicia la construcción y renovación de la epidermis mediante divisiones celulares sucesivas de los queratinocitos, que sufren transformaciones a través de los diferentes estratos hasta formar los corneocitos de la capa córnea.

Los queratinocitos están unidos entre sí por desmosomas, y a la membrana basal por hemidesmosomas. Además, en cada cinco a diez queratinocitos se intercalan células dendríticas (13% de melanocitos y 4% de células de Langerhans) y no dendríticas (células de Merkel).

Los melanocitos contienen melanosomas y en su interior, melanina, que transfieren a las células vecinas. La célula de Langerhans es una célula presentadora de antígenos y pertenece al sistema de macrófagos - mononucleares. La célula de Merkel forma parte del sistema endocrino difuso; funcionando como mecanoreceptor y teniendo relación con terminaciones nerviosas sensitivas.

- Espinoso o de Malpighi: compuesto por varias capas de células poliédricas unidas entre sí por puentes intercelulares o desmosomas. En su interior existen tonofilamentos, que son indispensables para la diferenciación de queratinocitos de la capa germinativa a la capa córnea (queratinización) y forman parte integral de los desmosomas, hemidesmosomas y la membrana basal.

- Granuloso: consta de células con granulaciones de queratohialina (precursor de la queratina).

- Córneo: es la capa más superficial de la epidermis. Está formado por tres capas:

- Estrato lúcido: presente sólo en las palmas de las manos y plantas de los pies. Ubicado justamente encima de la capa granulosa.

- Estrato compacto: las células se encuentran íntimamente “soldadas” formando una masa compacta. Es la córnea propiamente dicha.

- Estrato descamativo: las células pierden su cohesión con las células vecinas y se liberan al exterior (Peyrefitte, 1995; Arenas, 2005).

La capa córnea tiene unas propiedades y una composición bioquímica totalmente diferente a las de las capas subyacentes de la epidermis. Las células que la componen (corneocitos) representan la última fase de la queratinización. Estas células están desprovistas de núcleo y están formadas casi exclusivamente por queratina, siendo consideradas células muertas. Contienen, sin embargo, enzimas que participan en los procesos de metabolización. Además, es rica en sustancias higroscópicas que aseguran la fijación del agua.

Los corneocitos se organizan de un modo muy esquemático, asemejándose a una pared de ladrillo. El cemento que los une es de naturaleza lipídica y está constituido por una mezcla de ácidos grasos poliinsaturados, de colesterol y de ceramidas.

La eliminación de las capas más superficiales del estrato córneo provoca un extraordinario aumento de la permeabilidad al agua y a otros compuestos. Este hecho se explica en base a su estructura de pared (Elías y cols., 1987; Martini, 2005; Bouwstra y Ponc, 2006).

2.2.1.1. Proceso de queratinización

El proceso de queratinización comprende dos fenómenos simultáneos: una migración vertical y una diferenciación de las células. Dura alrededor de cuatro semanas, dos de las cuales son necesarias para la migración de las células de la capa basal a la capa córnea. Esto se conoce como “turn-over” epidérmico.

Las queratinas son proteínas fibrosas helicoidales formadas por cadenas de aminoácidos ricos en azufre, cistina y cisteína (Martini, 2005). Se generan a partir de los tonofilamentos del estrato espinoso y pueden ser de dos tipos: blanda y dura. Si los queratinocitos producen filagrina, se origina la blanda. La filagrina es una glicoproteína ligadora, cuyo nombre hace referencia a su capacidad de agregar filamentos. Por el contrario, la queratina dura se forma en ausencia de filagrina. Así, los tonofilamentos se adosan regularmente lado a lado, formando puentes disulfuros entre ellos, que transforman el producto final en un material rígido, presente en uñas y pelos.

Cuando los queratinocitos llegan a los niveles epidérmicos superiores liberan los cuerpos de Odland, elementos formados por lípidos y lipasas inactivas, que son segregados a los espacios intersticiales, promoviendo la cohesión de la epidermis y contribuyendo a formar una barrera contra la pérdida de agua. Finalmente, para que se produzca la descamación es necesario que se activen las lipasas inactivas que hidrolizan el colesterol depositado en los espacios intersticiales, proveniente, al igual que las lipasas, de los cuerpos de Odland (Zappi y Zappi, 2007).

La epidermis no se halla irrigada por vasos sanguíneos; sin embargo, es bañada por un líquido (linfa intercelular) que proviene de los vasos dérmicos que le aporta los nutrientes necesarios para su metabolismo celular.

2.2.1.2 Unión dermoepidérmica

Se trata esta de la zona de la membrana basal que separa la epidermis de la dermis, física y funcionalmente. Su principal función es el anclaje de la epidermis a la dermis y proporcionar resistencia frente a fuerzas externas. Asimismo, dirige la organización del citoesqueleto en las células basales y sirve de barrera semipermeable.

Sus estructuras proceden de los queratinocitos basales y, en menor medida, de los fibroblastos dérmicos. Esta unión constituida por colágeno, proteoglicanos (heparán-sulfato) y glicoproteínas no colagénicas, fundamentalmente laminina y fibronectina, moléculas importantes en promover la adhesión entre las células epidérmicas y la lámina densa. La membrana basal funciona como una barrera y filtro que limita el paso de moléculas con un peso molecular superior a 40 kDa (Fernández, 2002).

2.2.2 Dermis

La dermis constituye el sostén de la epidermis y es un grueso estrato compuesto de tejido conectivo, vasos sanguíneos, nervios y anexos cutáneos. En ella pueden encontrarse tres clases de fibras proteínicas: colágeno, componente fibroso principal, constituido por escleroproteínas, que discurren paralelas a la superficie cutánea; reticulina, que conforma las fibras reticulares, y está compuesta por un tipo de colágeno, que forma una malla alrededor de los vasos y los adipocitos; y por último, la elastina, que genera las fibras elásticas, las cuales son menos abundantes (Camacho, 1987).

Estas fibras se encuentran en la sustancia fundamental cuyo componente principal son los mucopolisacáridos (glucosaminoglicanos). Estos son macromoléculas constituidas por dos unidades diferentes de sacáridos que se alternan regularmente, como el ácido hialurónico, condroitín sulfato y dermatán-sulfato, que son capaces de retener grandes cantidades de agua (Wilkinson y Moore, 1990; Foraster, 1996). Además, en la dermis encontramos varios tipos de células: fibroblastos (que sintetizan las diversas fibras proteicas, sustancia fundamental y colagenasa), mastocitos, polimorfonucleares, eosinófilos y plasmocitos.

La dermis se encuentra vascularizada por un plexo superficial y otro más profundo, comunicados entre sí, existiendo asimismo una red paralela de vasos linfáticos. Se ha dividido, arbitrariamente, en dos regiones: la dermis papilar y la dermis reticular. La dermis papilar es la más próxima a la unión dermoepidérmica, y la reticular es la más profunda, representando el 80% del espesor total.

La hipodermis está constituida fundamentalmente por tejido adiposo de espesor variable según la localización. Este tejido celular subcutáneo está formado por lóbulos de adipocitos, que son células esféricas con núcleo periférico y citoplasma lleno de lípidos (triglicéridos), que sirven como reserva energética y aislantes de calor; dichos lóbulos están separados por tabiques de tejido conectivo (Arenas, 2005).

Los adipocitos participan en el metabolismo lipídico, ya que la mayoría de los ácidos grasos procedentes de triglicéridos alimentarios, son transferidos directamente a través de la membrana plasmática a la célula adiposa, donde se combinan con glicerol y son almacenados como triglicéridos (lipogénesis).

Por otro lado, en el interior del adipocito, también puede ocurrir la hidrólisis de los triacilgliceroles en ácidos grasos libres y glicerol gracias a una triglicérido lipasa hormonosensible fosforilada, enzima controlada por la insulina y las catecolaminas. Este tejido adiposo también proporciona protección mecánica al organismo y participan en la termorregulación (Martini, 2005).

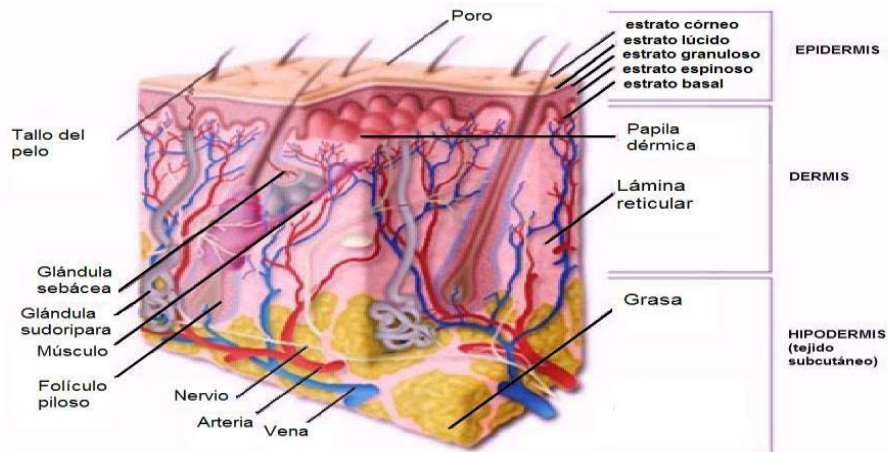


Figura 1. Estructura de la piel

<http://www.elmundo.es/elmundosalud/especiales/2008/09/dermocosmetica/anatomia/02.html> (2009).

2.2.3 Circulación sanguínea de la piel

La irrigación sanguínea de la piel se realiza a través de una densa trama vascular que procede de la red de arterias y venas que posee el tejido muscular. Arteriolas y vénulas forman un plexo en la hipodermis, a partir del cual se irrigan los lóbulos que forman el tejido adiposo subcutáneo. De este plexo hipodérmico - horizontal y, por tanto, paralelo a la superficie cutánea, ascienden arteriolas y vénulas cutáneas, que se dirigen primero a la dermis reticular, a los folículos pilosebáceos y a las glándulas sudoríparas, para finalizar en la dermis papilar. A nivel de las papilas dérmicas se encuentra un segundo plexo de arteriolas y vénulas, paralelo a la superficie cutánea, que se sitúa en la zona subpapilar.

En todos los niveles del tejido conjuntivo se encuentran conexiones entre arterias y venas, bien a través de capilares o bien por anastomosis arteriovenosas; de este modo, las arterias drenan a las venas, que finalmente desembocan en las ramas gruesas de las venas musculares (Pons y Parra, 1995).

Una óptima circulación sanguínea asegura la oxigenación y la nutrición de las diferentes capas celulares de la piel y juega un papel fundamental en la termorregulación. Además, la vascularización de la dermis interviene de modo importante en los procesos de absorción transcutánea (Odland, 1991).

2.2.4 Apéndices cutáneos

Los apéndices cutáneos son invaginaciones profundas en la dermis. Comprenden las glándulas sudoríparas, que pueden ser ecrinas y apocrinas y los folículos pilosebáceos. Estas estructuras realizan importantes funciones en cuanto a la protección y homeostasis de la piel.

- Glándulas sudoríparas ecrinas: son los apéndices cutáneos más numerosos y se encuentran en casi toda la superficie corporal. Tienen un conducto cilíndrico en espiral, formado por células epidérmicas que se extienden desde su apertura visible en la epidermis, hasta la profundidad de

la dermis, donde el conducto toma la forma de espiral y se enrolla en una bola. El conducto enmarañado es secretor y elabora el sudor inodoro, que tiene un pH entre 4.5 y 5.5. Dicha secreción, que tiende a la neutralidad a medida que aumenta la sudoración, asciende por el conducto para ser liberado en la superficie de la piel, parece que en pequeñas ráfagas, sugiriendo una acción peristáltica por los conductos.

Aparentemente, el conducto de la glándula tiene capacidad para modificar el sudor cuando fluye en sentido ascendente, eliminando sales o agua. Así la composición del sudor es variable aunque consta de algunos pequeños iones, urea, aminoácidos, pequeñas cantidades de sacáridos y, posiblemente, algunos lípidos (Wilkinson y Moore, 1990).

Estas glándulas participan en el control de la temperatura corporal (termólisis), ya que al aumentar esta temperatura a causa de estímulos como la temperatura ambiente, luz ultravioleta, fiebre, entre otros, la glándula responde produciendo la sudoración, y la evaporación del sudor produce un efecto de enfriamiento.

Por otro lado, estas glándulas son responsables de la denominada sudoración “psíquica”, en respuesta a estímulos como el estrés emocional, la cual se localiza generalmente en la frente, las palmas de las manos y la planta de los pies; este tipo de sudoración no se acompaña de vasodilatación cutánea.

El sudor ecrino es uno de los componentes de la capa hidrolipídica. Interviene directamente, por tanto, en el papel que tiene esta capa superficial, como: mantenimiento del pH, funciones inmunológicas por la presencia de interleukinas y de inmunoglobulinas, hidratación cutánea por la presencia de ácido láctico y de urea, etc. (Martini, 2005).

- Glándulas sudoríparas apocrinas: desembocan en un folículo piloso y se localizan en axilas, areolas mamarias y región anogenital. Son glándulas tubulares que secretan un sudor abundante bajo la influencia de una temperatura elevada o de una afluencia importante de adrenalina. El sudor que produce es ligeramente amarillento. Los gérmenes de la superficie cutánea lo desintegran originando el olor característico de cada persona, que deriva de la formación de ácidos grasos de cadena corta como caprílico, capríco, valerianico, etc. (Martini, 2005).
- Folículos pilosebáceos: la unidad pilosebácea es una unidad funcional, integrada por el pelo, la glándula sebácea, el músculo piloerector y, en algunas regiones, glándulas sudoríparas apocrinas.
- Folículo piloso: los folículos pilosos son invaginaciones tubulares de la epidermis. En el folículo piloso se origina el pelo por queratinización de células formadas dentro de la matriz, en la base del folículo, que se conoce como bulbo. El folículo recibe las secreciones de las glándulas apocrinas y de las glándulas sebáceas, que lubrican al pelo gracias al sebo que secretan.
- Glándulas sebáceas: secretan el sebo, que constituye la mayoría de la secreción lipídica que cubre la piel y el cabello. Se presentan en la mayor parte del cuerpo y están normalmente asociadas con los folículos pilosos. Las concentraciones más altas se encuentran en el cuero cabelludo, cara y zona superior del pecho y hombros. No existen en plantas y palmas.

Estas glándulas son holocrinas, es decir, pasan por una etapa de desarrollo y maduración, durante la cual acumulan lípido, llegando a alcanzar varias veces su tamaño original, desintegrándose completamente a continuación, y descargando su contenido en el orificio de salida de la glándula. La actividad de estas glándulas se encuentra bajo control hormonal y es estimulada por andrógenos (Wilkinson y Moore, 1990).

La superficie de la piel normalmente se encuentra cubierta por una emulsión epicutánea, denominada también manto hidrolipídico, la cual se forma a partir de las secreciones sebáceas y sudoríparas. La emulsión epicutánea que recubre el estrato córneo coadyuva al mantenimiento de su función de barrera.

2.3 FUNCIONES DE LA PIEL

La principal función de la piel es proteger al individuo de las agresiones del medio ambiente. La piel es la encargada de recibir los estímulos del exterior a través de las terminaciones nerviosas periféricas que se sitúan en ella, y de allí se dirigen al sistema nervioso central (SNC), que genera una respuesta.

En la piel existe un gran número de nervios sensoriales que le permiten actuar como receptor de muy diversos estímulos somatosensoriales: dolor, temperatura (termoregulación), discriminación de dos puntos separados, presión, vibración, tacto y prurito. Además, en ella se producen los pigmentos de la piel, que protegen de la radiación UV (Pons y Parra, 1995).

Su función protectora se consigue gracias a que actúa como barrera, siendo impermeable a la penetración de muchos compuestos químicos orgánicos e inorgánicos. Esta función es llevada a cabo por la capa córnea, gracias a su naturaleza y estructura.

Sin embargo, en ciertos casos, la piel permite la entrada de sustancias, como fármacos, que pueden penetrar a través de la capa córnea e incluso llegar al torrente circulatorio sistémico (Arenas, 2005; Martini, 2005).

3. TRANSPORTE DE FÁRMACOS A TRAVÉS DE LA PIEL

Se ha demostrado que la piel permite el paso de ciertas moléculas desde su superficie, atravesando el estrato córneo bajo la influencia de un gradiente de concentración, y su subsiguiente difusión a través del estrato córneo, epidermis viable y dermis, para alcanzar finalmente el torrente circulatorio. A este proceso se le conoce como absorción percutánea y tiene las ventajas de evitar el efecto de primer paso hepático, la degradación enzimática a nivel gastrointestinal, alcanzar niveles plasmáticos más constantes, y evitar el dolor propio de una administración intramuscular o subcutánea, resultando así en una vía más confortable para el paciente (Weber, 1986; Lauretti y cols, 2002; Burkman, 2007; El-Laithy, 2009).

Cuando el medicamento se deposita sobre la piel, entra en contacto con el manto hidrolipídico. Una vez que se incorpora a esta capa superficial puede penetrar hacia capas más profundas, ya

sea difundiendo a través del estrato córneo (vía transepidérmica) o a través de los folículos pilosebáceos y glándulas sudoríparas (vía transapendicular).

La vía transepidérmica es la más importante y los fármacos que penetren a través de ella pueden seguir dos vías de entrada: la intracelular o transcelular a través de los queratinocitos y la vía intercelular a través de los intersticios celulares (Betlloch y Silvestre, 2002). Una vez que la molécula permea a través de los diferentes estratos de la piel, llega a los capilares sanguíneos debiendo alcanzar concentraciones plasmáticas efectivas que le permitan ejercer un efecto terapéutico a nivel sistémico.

La absorción ocurre por difusión pasiva siguiendo la primera “ley de Fick”, la cual indica que la transferencia 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), y se expresa como sigue:

$$J = -D \left[\frac{\Delta C}{\Delta x} \right]$$

El signo negativo indica que el sentido del flujo se produce de la mayor concentración a la menor concentración, es decir, se crea un gradiente negativo. D es el coeficiente de difusión. Esta ecuación describe la difusión en estado estable o estado estacionario.

La segunda ley de Fick describe la difusión de compuestos en estado no estacionario y se expresa como:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \frac{\partial^2 C}{\partial x^2}$$

Siendo D independiente de la concentración y la dirección, y considerando la difusión unidireccional como la situación experimental más usual. Esta ecuación diferencial de difusión establece que la velocidad de difusión (dC/dt) es proporcional a la diferencia de concentración que se establece dentro del campo difusivo en la dirección (Hadgraft y Guy, 2003; Jiménez y cols., 2003; Barry, 2004a).

3.1 REGLAS GENERALES QUE GOBIERNAN LA PENETRACIÓN DE UN FÁRMACO A TRAVÉS DE LA PIEL

La vía intercelular parece ser el camino difusional predominante, para la mayoría de las moléculas que deben atravesar el estrato córneo; así la sustancia permeante debe difundir a través de la matriz lipídica intercelular, por lo que la difusión de las moléculas de carácter lipófilo a través del estrato córneo se ve favorecida. Sin embargo, la sustancia permeante tiene que atravesar, secuencial y repetidamente, un número de dominios lipofílicos e hidrofílicos (Moser y cols., 2001).

En general, la difusión pasiva de los fármacos a través de la piel está condicionada, teniendo en cuenta que (Potts y Guy, 1992; Brown y Langer, 1998; Hadgraft y Guy, 2003):

- La penetración de las moléculas polares o hidrofílicas pequeñas es controlada por el estrato córneo.
- Las moléculas hidrofóbicas están controladas por el grado de partición que tengan entre el estrato córneo y la epidermis.
- El coeficiente de partición octanol/agua de la molécula es muy importante, especialmente para moléculas de polaridad intermedia, debido a la naturaleza de la piel y al trayecto de la difusión, de manera que su incremento favorece la permeación: un K_{oc}/w de ~ 2 se puede considerar ideal.
- El peso molecular es inversamente proporcional al coeficiente de permeación.
- Una molécula no ionizada se reparte mejor dentro de la membrana lipofílica, por lo que se debe tener en cuenta el pH de la superficie de la piel, que está en torno a 4 – 5 unidades y su buena capacidad buffer, lo cual podría cambiar el estado de ionización de la molécula con el que se encuentra en el vehículo que la contiene.
- La oclusión de la piel facilita la hidratación del estrato córneo, lo que incrementa la penetración y permeación.
- La penetración y difusión a través de la piel aumenta considerablemente cuando existe daño del estrato córneo.

Cuando se administra un medicamento por vía transdérmica, es muy importante evaluar previamente la absorción de la molécula activa.

Inicialmente, la permeación del fármaco a través de piel en condiciones “ex vivo” puede utilizarse para predecir la absorción percutánea en humanos.

Con el fin de estimar la tasa de absorción o paso a través de la piel, se utilizan diferentes métodos como: células de difusión, espectroscopía de reflectancia total atenuada de Fourier en el infrarrojo (ATR – FTIR) y técnica del “tape stripping” o exfoliación del estrato córneo con cinta adhesiva lo que permite medir la concentración del activo dentro del estrato córneo. De todos ellos el más ampliamente utilizado es el método de las células de difusión (Moser y cols., 2001; Jain y cols., 2005; Russeau y cols., 2009).

3.2 CÉLULAS DE DIFUSIÓN

Estas células han sido diseñadas para estudiar el flujo en estado estacionario y deducir parámetros de permeación como el coeficiente de partición, el coeficiente de difusión y el tiempo de retardo.

Están constituidas por un compartimento donador y un compartimento receptor separados por una membrana limitante (Figura 2). En el compartimento donador se coloca la sustancia penetrante y en el receptor una solución acuosa con agitación continua. Esta solución correspondería a la sangre o a los líquidos intersticiales, y debería mantener condiciones sink*. En el caso de usar compuestos muy lipófilos se pueden presentar problemas para el reparto desde la membrana hasta la fase receptora acuosa, por lo que algunos autores recurren a la adición de codisolventes (Stott y cols., 1998; Touitou y cols., 2000; Fang y cols., 2001; Venter y cols., 2001; Barry, 2004b).

* Se dice que existen “condiciones sink” cuando el volumen del medio de disolución es de cinco a diez veces mayor que el volumen requerido para hacer una solución saturada.

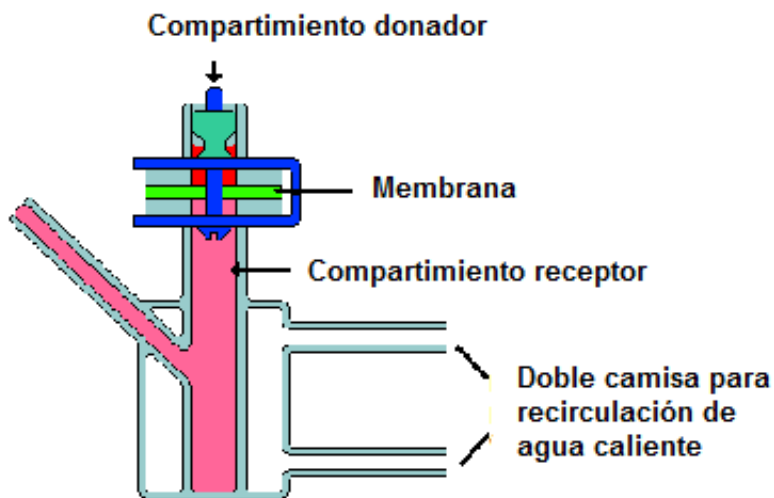


Figura 2. Célula de difusión vertical. Fuente: www.permegear.com/franz08.gif, 2009.

La membrana que separa ambos compartimentos puede ser de origen natural o sintético. Usar piel humana es lo ideal; sin embargo, su disponibilidad es limitada, lo que ha llevado a emplear otro tipo de membranas, como la piel de cerdo cuyas propiedades bioquímicas e histológicas son similares a la piel humana (Barbero y Frasch, 2009), piel de rata (Maestrelli y cols., 2005; López-Pinto y cols., 2005), de conejos, piel artificial (dermis y epidermis reconstruida) y membranas sintéticas, como membranas de acetato de celulosa y membranas con mezcla de acetato y nitrato de celulosa (Maestrelli y cols., 2006). El uso de las membranas sintéticas permite resolver algunos de los problemas que se presentan con la piel humana o animal, como los procesos de conservación, pre tratamiento, accesibilidad y costes (Huong y cols., 2009).

La velocidad de permeación del fármaco desde el compartimiento donador, a través de la membrana, al compartimiento receptor es determinada midiendo o cuantificando la cantidad de sustancia que permea en función del tiempo, valiéndose para ello de métodos analíticos adecuados, como la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).

La piel constituye una de las vías de administración especiales para activos que poseen semividas biológicas cortas y estrechos índices terapéuticos; sin embargo, también deben poseer ciertas características fisicoquímicas, como un adecuado coeficiente de partición octanol / agua, buena solubilidad en aceite y agua, bajo peso molecular, etc., para poder atravesarla (Naik y cols., 2000). Pocos principios activos tienen estas características requeridas para penetrar y permear suficientemente alcanzando concentraciones plasmáticas terapéuticas.

3.3 MÉTODOS PARA MEJORAR LA PERMEACIÓN

Con la finalidad de mejorar la absorción transdérmica de fármacos, se han desarrollado diversos mecanismos físicos y químicos (figura 3), con los que se consigue disminuir temporalmente la impermeabilidad de la piel. Todos ellos deben tener como característica común el ser

farmacológicamente inertes, no tóxicos, no irritantes, compatibles con el principio activo y excipientes y no producir pérdida de materiales endógenos (Sinha y Maninder, 2000; Thong, 2007; Badran y cols., 2009; Lanke y cols., 2009).

Diversas investigaciones han demostrado que como ejemplo el fármaco succinato de sumatriptán permea a través de la piel por difusión pasiva. Sin embargo, la cantidad que permea no es suficiente para alcanzar niveles plasmáticos terapéuticos, probablemente debido a su carácter hidrofílico, por lo que se ha hecho necesario emplear mejoradores químicos (Femenía-Font y cols., 2005), iontoforesis, así como la combinación de estas estrategias con el fin de mejorar su penetración (Femenía-Font y cols., 2006a; Patel y cols., 2007; Balaguer y cols., 2008; Pierce y cols., 2009). Estas investigaciones han arrojado resultados favorables para la posible utilización del sumatriptán vía transdérmica, especialmente cuando se usan combinaciones con los aceleradores de la penetración.

Con el fin de mejorar a la biodisponibilidad de distintos fármacos aplicados via transdérmica, la formulación de liposomas probablemente ofrezca un mayor incremento de la permeación, con la consiguiente elevación de sus niveles plasmáticos.

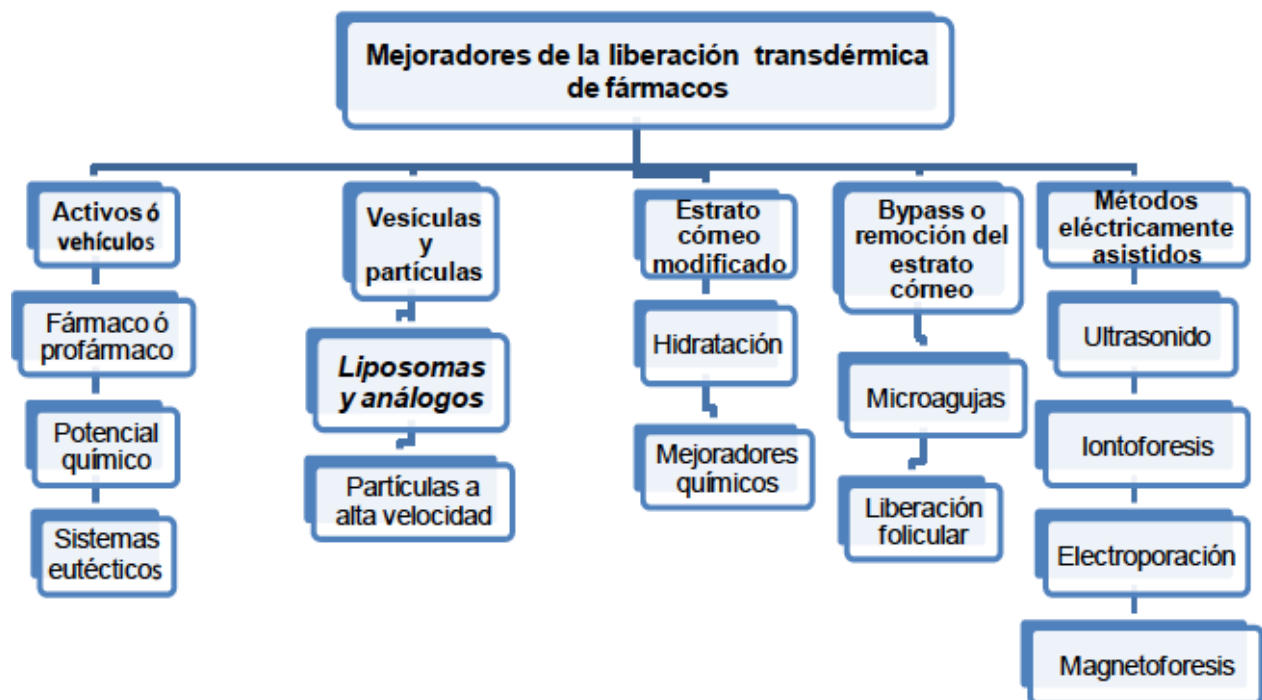


Figura 3. Métodos para mejorar la terapia transdérmica. Fuente: Modificado de Barry, 2006.

4. LIPOSOMAS

Se pueden definir como vesículas esféricas que contienen una o varias bicapas concéntricas de fosfolípidos, que encierran un número igual de compartimientos acuosos. Los fosfolípidos son los componentes básicos de las membranas celulares humanas. Tienen la propiedad de adoptar espontáneamente la configuración en bicapas cuando se encuentran en un medio acuoso. Esta propiedad de los fosfolípidos se debe a que son moléculas anfipáticas, es decir, poseen un extremo polar o hidrofílico que se orienta hacia la fase acuosa y un extremo no polar o hidrofóbico que rechaza la fase acuosa y se orienta hacia el interior de la bicapa (Ball, 1995).

Los liposomas fueron descritos por primera vez en 1965 y se utilizaron inicialmente como modelos en el estudio de las membranas biológicas. Fue Alex Bangham (Bangham y cols., 1965; Bangham y cols., 1974; Bangham, 1993) quien descubrió cómo determinadas moléculas susceptibles de formar membranas, como los fosfolípidos, interactúan con el agua para formar estructuras aisladas, que hoy en día llamamos liposomas (Lasic y cols., 1998).

Los liposomas se comenzaron a emplear con fines cosméticos en la década de los 80, cuando la casa Dior sacó al mercado un producto antienvjecimiento. Posteriormente, a finales de esta década y comienzo de los 90, la industria farmacéutica comenzó a comercializar productos a base de liposomas, como el tensioactivo pulmonar sintético Alveofact®, Epi-Pevaryl® que contiene econazol para uso tópico y Doxil® inyectable que contiene doxorubicina para el tratamiento del cáncer, entre otros (Müller y cols., 2000).

Estructuralmente, las colas hidrofóbicas de los lípidos forman las bicapas y los grupos polares de los lípidos se orientan hacia la cavidad acuosa interna y hacia la solución extravesicular (Edwards y Baemner, 2006). Así, los liposomas pueden contener una (unilaminar) o más bicapas (multilaminar) y el principal lípido constituyente de las bicapas habitualmente es la fosfatidilcolina (Lautenschläger, 2001).

4.1 CLASIFICACIÓN

En función de su tamaño y número de bicapas, los liposomas se clasifican en tres categorías:

- Vesículas multilaminar (“multilamellar vesicles”, MLVs)
- Vesículas unilaminar pequeñas (“small unilamellar vesicles”, SUVs)
- Vesículas unilaminar grandes (“large unilamellar vesicles”, LUVs)

En la figura 4 se pueden apreciar las características más importantes de cada uno de ellos.

En cuanto a las vesículas multilaminar, existen diversos mecanismos que permiten aumentar su capacidad de carga: el uso de especies formadoras cargadas (fosfolípidos o lípidos con carga estructural neta o polietilenglicoles de distintos pesos moleculares, entre otros) aumenta la repulsión entre las distintas bicapas e incrementa, por tanto, el volumen interno del liposoma (Hathout y cols., 2007). La adición de determinados esteroides a la formulación, como colesterol, incrementa la eficacia de encapsulación del sistema debido a la alteración de las propiedades de membrana del liposoma.

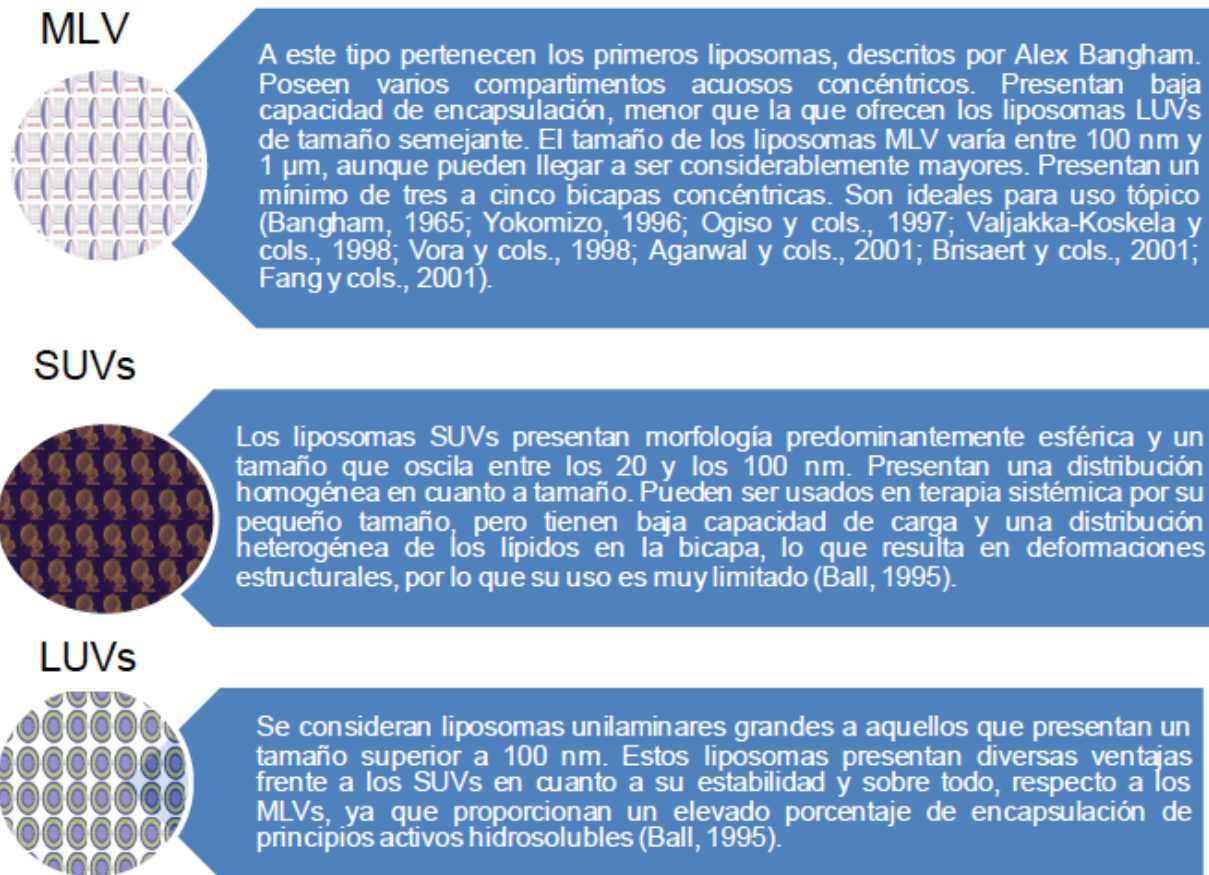


Figura 4. Clasificación de los liposomas en función del tamaño y número de bicapas.

La adición de determinadas cantidades de etanol a la formulación produce así mismo un aumento en la eficacia de encapsulación de las vesículas (Dayan y Touitou, 2000), dando lugar a la formación de estructuras similares a los liposomas denominados etosomas (Touitou y cols., 2000; López-Pinto y cols., 2005; Mura y cols., 2007).

4.2 MATERIALES FORMADORES DE VESÍCULAS

Los liposomas pueden elaborarse a partir de una gran variedad de lípidos simples y de mezclas de éstos. Por regla general, estos sistemas se elaboran utilizando distintos fosfolípidos como agentes principales y añadiendo cantidades variables de colesterol a la formulación, con la finalidad de aumentar la estabilidad del fármaco en la vesícula, y de mejorar la eficacia de encapsulación, ya que el colesterol disminuye la libertad de rotación de las cadenas hidrocarbonadas de los fosfolípidos en el interior de las bicapas (Betageri y Parsons, 1992; Fang y cols., 2001).

4.2.1 Fosfolípidos

Los fosfolípidos son compuestos de carácter anfipático. Constan de una molécula lipídica compleja, con uno de sus grupos hidroxilos esterificado con el ácido fosfórico, lo que constituye la cabeza polar del fosfolípido, mientras que los otros dos grupos hidroxilos se encuentran esterificados con sendos ácidos grasos, constituyendo ésta la región hidrofóbica de la molécula. Los compuestos resultantes poseen un átomo de carbono asimétrico. Existen tres tipos fundamentales de fosfolípidos: glicerofosfolípidos, esfingolípidos y glucoesfingolípidos, además de sus correspondientes productos de hidrólisis. El más comúnmente utilizado de todos los fosfolípidos en la elaboración de liposomas es la fosfatidilcolina (PC) (Figura 5), que es un compuesto de carácter anfipático en el que una molécula de glicerol esterifica un par de cadenas hidrocarbonadas y una molécula de fosfocolina (Mathews y Van Holde, 1998).

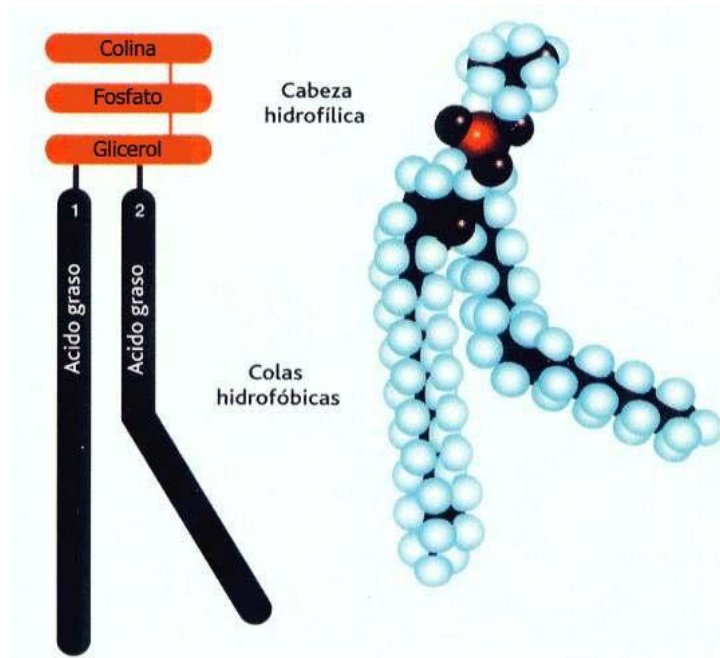


Figura 5. Dos representaciones de la estructura de un fosfolípido. Los grupos colina, fosfato y glicerol forman la cabeza hidrofílica y en conjunto se conocen como fosfatidilcolina. Esta cabeza está unida a los ácidos grasos mediante dos átomos de carbono 1 y 2 (Fuente: www.tcb.cl, 2008).

Además de la fosfatidilcolina, existen otros lípidos que se utilizan como formadores de las vesículas liposomas. Algunos de ellos y sus características se describen de forma general en la figura 6.

Lípidos formadores de vesículas		
<i>Fosfatidilcolina</i>	<i>Otros lípidos</i>	<i>Lípidos iónicos</i>
<p>Lecitina, puede obtenerse a partir de fuentes tanto naturales como por síntesis química. Se utiliza como fosfolípido principal en la composición de los liposomas, para la mayoría de sus aplicaciones debido, a su bajo coste de producción, a su carga neutra y comportamiento químicamente inerte. La lecitina natural es una mezcla de diferentes fosfatidilcolinas, cada una de las cuales presenta una cadena, longitud y número de insaturaciones características. La molécula de PC es insoluble en agua, y su comportamiento en medio acuoso está encaminado a minimizar las fuerzas repulsivas que se generan entre la fase acuosa predominante y las largas cadenas hidrocarbonadas del ácido graso, de carácter netamente hidrofóbico (Lasic y cols., 1998). Estas interacciones son completamente eliminadas gracias a la disposición que las moléculas adoptan en el medio, formando estructuras vesiculares cerradas (Cullis y Hope, 1985).</p>	<p>Existen otros tipos de lípidos que pueden ser incluidos, bien como componentes mayoritarios en las formulaciones o como componentes auxiliares para modificar las propiedades de las membranas de las vesículas. Entre otras cabe citar: fosfatidilamina (lípidos insaturados del tipo de las cefalinas), dipalmitoil fosfatidilcolina (DPPC), fosfolípido sintético saturado, dimiristoil fosfatidilcolina (DMPC) fosfolípido sintético saturado, diesteroil fosfatidilcolina (DSPC), menos permeable a la fase acuosa que la PC. Estos fosfolípidos, de gran pureza, han demostrado ser relativamente inocuos y atóxicos (Betageri y cols., 1993).</p>	<p>Dotan a las vesículas de carga positiva o negativa para favorecer la adsorción y endocitosis celular, así como para mejorar la capacidad de encapsulación del componente acuoso entre las bicapas, las cuales tienden a separarse como consecuencia de la repulsión entre los grupos polares cargados con el mismo signo (Cerezo, 1993). Así mismo, la presencia de lípidos cargados en la composición reduce los fenómenos de agregación que ocurren tras la formación de los liposomas MLVs. Entre ellos se encuentra estearilamina (EA), que permite la obtención de liposomas con cargas positivas, y fosfolípidos como fosfatidilserina (PS), fosfatidilglicerol (PG), fosfatidilinositol (PI) y dihexadecilfosfato (DHP) utilizados para elaborar liposomas con carga negativa (Betageri y cols., 1993).</p>

Figura 6. Lípidos formadores de vesículas. Características.

4.2.2 Colesterol

Es un alcohol que contiene el núcleo ciclopentanoperhidrofenantreno (esteroide), ampliamente distribuido en el organismo animal. Es insoluble en agua y soluble en disolventes orgánicos (Reilly, 1999). Como es bien sabido, el colesterol añadido a la formulación de liposomas modifica la fluidez de la membrana y en consecuencia, modula la capacidad de encapsulación y estabilidad física de las vesículas (Cerezo, 1993; López-Pinto y cols., 2005).

La molécula de colesterol se ubica en el interior de la membrana de acuerdo con sus características anfipáticas, de manera que el grupo hidroxilo se orienta hacia la fase exterior

acuosa, y la cadena alifática se encuentra alineada en paralelo con las cadenas hidrocarbonadas de los ácidos grasos de los fosfolípidos constituyentes (Corderch y cols., 2000). Por sí mismas, las moléculas de colesterol no son capaces de formar estructuras vesiculares cerradas, pero son susceptibles de ser incorporadas a la composición de los liposomas, produciendo en éstos diferentes alteraciones en sus propiedades.

A bajas concentraciones, el colesterol reduce la permeabilidad de la bicapa lipídica, disminuyendo la libertad de movimiento de las moléculas de fosfolípidos y aumentando así el grado de empaquetamiento de la bicapa. En cambio, cuando la concentración de colesterol es superior al 30%, se introducen importantes cambios en las propiedades de transición del fosfolípido de membrana, pudiéndose llegar a una aparente desaparición de ésta. Se conoce que cada fosfolípido tiene una temperatura de transición de fase característica, que es propia de cada molécula y que puede variar considerablemente cuando se producen interacciones entre las cadenas de los ácidos grasos y otros componentes presentes en la formulación (Lasic y cols., 1998).

4.3 MÉTODOS DE PREPARACIÓN

4.3.1 Método de Bangham

Mediante este método se obtienen las vesículas multilaminares por hidratación de una fina película de lípidos. Dicha película es hidratada con un medio acuoso a una temperatura superior a la temperatura de transición de fase de los lípidos. El fármaco a encapsular se incluye, bien en el medio acuoso de hidratación (fármacos hidrofílicos) o bien en la fina película lipídica (fármacos lipófilos), que se obtiene tras la disolución del lípido en un disolvente orgánico apropiado y posterior rotaevaporación del mismo en un matraz de fondo redondo (Gruner y cols., 1985; Sharma y Sharma, 1997).

En caso de utilizar una mezcla de distintos lípidos, los componentes deben ser disueltos en el disolvente orgánico previamente a su evaporación.

En condiciones normales, se debe trabajar siempre a temperaturas superiores a la temperatura crítica o temperatura de transición de fase (T_c) del lípido en cuestión o en caso de tratarse de una mezcla de lípidos, por encima de la T_c más alta ya que, de lo contrario, la estructura de los fosfolípidos de membrana permanecerían en estado cristalino, con lo que la bicapa no presentaría las características de rigidez e impermeabilidad necesarias para la encapsulación eficaz de los diferentes principios activos.

Las vesículas resultantes de este proceso son muy heterogéneas en cuanto a tamaño y número de láminas. La realización de ciclos de vortex da lugar a una reducción del tamaño medio de las partículas (Olsen y cols., 1979; Rosoff, 1998). Así mismo, la preparación puede ser sometida a sucesivos ciclos de extrusión a través de membranas de policarbonato con diámetro de poro decreciente, con objeto de obtener una preparación de tamaño y características más homogéneas (Rosoff, 1998).

Dado el mayor contenido en lípidos formadores de las vesículas MLVs, estos sistemas son óptimos para la inclusión de principios activos liposolubles (Maestrelli y cols., 2006).

4.3.2 Método de congelación y calentamiento de MLVs (Frozen And Thawed Multilamellar Vesicles, FAT)

Este método se basa en la elaboración de liposomas a partir de vesículas preformadas, las cuales son sometidas a ciclos de congelación – descongelación, por inmersión en nitrógeno líquido durante minutos y descongelación posterior en un baño termostatzado por el mismo tiempo. Este proceso se repite un determinado número de veces (Pick, 1981; Ueno y Sriwongsitanont, 2005).

Durante la etapa de congelación, la bicapa lipídica seca o deshidratada entra en contacto con el fármaco a encapsular. Posteriormente, al descongelar la muestra, las posibilidades para atrapar sus moléculas son mucho mayores. Con este método se consigue una alta eficacia de encapsulación, como demuestran algunos autores (Lasch y cols., 2003).

4.3.3 Método de extrusión

El tamaño de las vesículas MLV puede ser reducido mediante un proceso de extrusión en condiciones de altas presiones a través de una “French Press” (Barenholz y cols., 1979; Hamilton y Guo, 1984; Rosoff, 1998; Lasic y cols., 1998). Un único ciclo de extrusión a 20000 psi da lugar a una preparación heterogénea con una población de SUVs de aproximadamente el 60% del total. Tras la realización de 5 ciclos de extrusión como el anteriormente descrito, es posible obtener hasta un 95% de SUVs (Hamilton y Guo, 1984). Múltiples ciclos de extrusión a alta presión originan poblaciones homogéneas de SUVs tanto en número de láminas como en tamaño.

4.3.4 Método de eliminación del tensioactivo

La eliminación del tensioactivo en preparaciones fosfolípido / tensioactivo implica la aparición de micelas durante el proceso de formación de los liposomas unilaminares (Gerritsen y cols., 1978). El tensioactivo puede ser eliminado por diálisis (Kagawa y Racker, 1971; Milsmann y cols., 1978; Rhoeden y Goldin, 1979; Zumbuehl y Weder, 1981) o mediante filtración en gel (Brunner y cols., 1976). Estos procedimientos están basados en la elevada solubilidad de los monómeros del emulgente en solución acuosa, que viene determinada por la concentración micelar crítica (CMC) del tensioactivo. Agentes con una CMC relativamente alta pueden eliminarse fácilmente, mientras que aquellos con CMC bajas son más difíciles de eliminar.

La diálisis del tensioactivo fue introducida por Kagawa y Racker (1971) con objeto de fijar proteínas de membrana de bicapas artificiales. Existen modificaciones de esta técnica, como la célula de diálisis “flow-through” que permite controlar la velocidad de eliminación del tensioactivo (Milsmann y cols., 1978; Zumbuehl y Weder, 1981).

Este método presenta dos importantes inconvenientes. En primer lugar, el tensioactivo no puede ser eliminado completamente de la muestra. Se ha relacionado la presencia de residuos de estas sustancias con la alteración de las propiedades físicas de las vesículas (Kramer y Hasselbach,

1981). En segundo lugar, al menos mediante la técnica de diálisis, la encapsulación de compuestos de bajo peso molecular se ve impedida debido a que la eliminación de tensioactivo es anterior a la formación de las vesículas.

4.3.5 Método de evaporación en fase reversa

El procedimiento está basado en la formación de “micelas invertidas”, es decir, gotas de agua pequeñas estabilizadas por una monocapa de fosfolípidos que se encuentran dispersas en un exceso de disolvente orgánico. Las micelas invertidas se forman por sonicación de una mezcla de un medio acuoso, que contiene las moléculas solubles en agua para ser encapsuladas, con una fase orgánica en la cual las moléculas anfifílicas del fosfolípido han sido solubilizadas. A continuación, tiene lugar la eliminación lenta del disolvente orgánico en un rotavapor, produciéndose la transformación de las micelas invertidas en un gel viscoso, siendo éste el punto crítico del procedimiento: el gel colapsa y algunas de las micelas invertidas se desintegran. El exceso del fosfolípido resultante contribuye a la formación de una bicapa completa alrededor de las micelas restantes, lo cual resulta en la formación de vesículas o liposomas REV's.

Los REV's son principalmente unilaminares, aunque algunas vesículas en cada preparación pueden resultar con varias bicapas concéntricas constituyendo así vesículas oligolaminares (Lasch y cols., 2003).

4.4 APLICACIÓN DE LOS LIPOSOMAS VÍA TÓPICA

Los liposomas pueden incorporar esencialmente cualquier tipo de fármaco, tanto en el compartimiento acuoso de la vesícula como en la región hidrofóbica de las bicapas lipídicas (Blume y Cevc, 1990).

En la figura 7 se muestra una estructura que corresponde a un liposoma multilaminar. Como puede apreciarse, los principios activos hidrofóbicos, marcados en color verde, se insertan entre los fosfolípidos que forman la bicapa del liposoma, mientras que los compuestos solubles en agua, de color violeta, quedan atrapados en el espacio acuoso entre las bicapas.

Los liposomas 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.

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 (Maestrelli y cols., 2006).

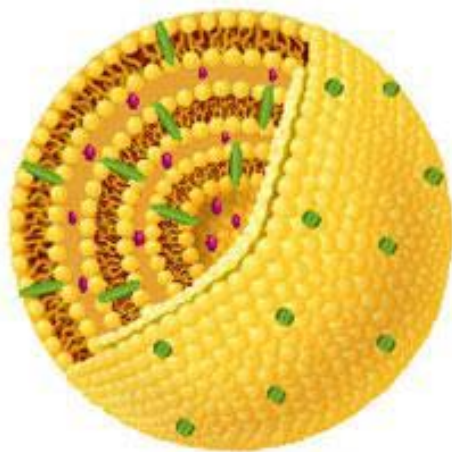


Figura 7. Liposoma multilaminar (www.encapsula.com/company.html, 2007).

Fue en el año 1980, cuando Mezei y Gulasekharan, introdujeron el uso de los liposomas por vía tópica, usando como fármaco modelo la triamcinolona (Mezei y Gulasekharan, 1980). Desde entonces, se han desarrollado innumerables formulaciones liposomales para ser administradas por esta vía, en las que, buscando mejorar la eficacia y estabilidad del preparado, se han introducido modificaciones dando origen a sistemas con morfología similar a la de los liposomas convencionales (constituidos fundamentalmente por fosfatidilcolina) pero con diferentes composiciones, funciones y denominaciones, que dependen de su composición. Así surgieron los transfersomas, que son vesículas constituidas por fosfatidilcolina y un surfactante, que las hace deformables facilitando su entrada en la piel (Qiu y cols., 2008), niosomas, compuestos por tensioactivos iónicos con colesterol, lo que les proporciona mayor estabilidad (Vyas y cols., 2005), etosomas, los cuales contienen además de fosfolípidos, etanol para mejorar la elasticidad (Touitou y cols., 2000; López – Pinto y cols., 2005), etc.

De acuerdo a sus propiedades fisicoquímicas, estos sistemas pueden actuar siguiendo diferentes mecanismos (El-Maghraby y Williams, 2009):

- Formando un reservorio en la piel, reduciendo la cantidad de fármaco que pasa a la circulación sistémica, minimizando así los efectos adversos.
- Liberando el fármaco en o a través de los apéndices cutáneos.
- Mejorando la liberación transdérmica del fármaco, incrementando sus concentraciones plasmáticas.

Existe cierta controversia en cuanto a la acción de los liposomas convencionales como portadores de principios activos a nivel dérmico y transdérmico (Honeywell-Neguyen y cols., 2005). Sin embargo, diversos autores han documentado la presencia de estas vesículas o su contenido en las capas más profundas del estrato córneo e incluso en la dermis (Foldvari y cols., 1990; Kneep y cols., 1990; Bonina y cols., 1995; Sentjerc y cols., 1999; Fang y cols., 2001; Maestrelli y cols., 2005). En la figura 8 se reseñan las posibilidades de actuación de los liposomas, que les permiten atravesar la piel (Bouwstra y cols., 2003; Elsayed y cols., 2007) y facilitar la acción del fármaco.

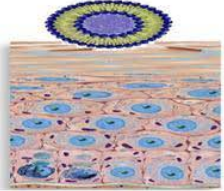
	<p>Penetración de la vesícula intacta</p>	<p>Se han detectado liposomas en la dermis por microscopía electrónica. Pueden penetrar la epidermis con el fármaco encapsulado incluso los MLV</p>
	<p>Mejoradores de la penetración</p>	<p>Por adherencia sobre la superficie de la piel y subsiguiente desestabilización y fusión. Ocasionalmente así, perturbaciones en la estructura lipídica del estrato córneo y deterioran su función de barrera.</p>
	<p>Penetración a través de los apéndices</p>	<p>Pueden pasar a través de los apéndices cutáneos y también ejercer acción local. Parece que esta ruta no es importante para la liberación transdérmica a partir de liposomas.</p>

Figura 8. Mecanismos de acción de los liposomas convencionales.

Tomando en consideración lo anteriormente expuesto, nos planteamos en el presente trabajo de investigación, formular liposomas para encapsular succinato de sumatriptán, con el fin de mejorar su penetración vía transdérmica, utilizando para ello fosfolípidos de origen natural, específicamente fosfatidilcolina de yema de huevo, con ciertos aditivos ampliamente utilizados que mejoran su capacidad de carga y estabilidad.

Sin embargo, como es bien sabido, los liposomas, especialmente aquellos constituidos por lípidos de origen natural, tienden a presentar problemas de inestabilidad. Con el fin de solventar estos problemas hemos elaborado sistemas de liposomas microencapsulados, o micropartículas portadoras de liposomas (LEMs).

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Arbós, P., Wirth, M., Arangoa, M.A., Gabor, F., Irache, J.M. 2002. Gantrez AN as a new polymer for the preparation of ligand-nanoparticles conjugates. *Journal of Controlled Release*, 83, 321 - 330.
- Arenas, R. 2005. La piel. En: Atlas Dermatología. Diagnóstico y tratamiento, 3ª ed. Editorial Mcgraw – Hill – Interamericana, Méjico. pp. 1 - 7.
- Badran, M., Kuntsche, J., Fahr, A. 2009. Skin penetration enhancement by a microneedle device (Dermaroller®) in vitro: dependency of needle size and applied formulation. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 36, 511 - 523.
- Balaguer, C., Femenía-Font, A., del Río-Sancho, S., Merino, V., López-Castellano, A. 2008. Sumatriptan succinate transdermal delivery systems for the treatment of migraine. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 97, 2102 - 2108.
- Ball, E. 1995. Liposomas en dermatología. *Dermatología Venezolana*, 33, 15 - 23.
- Barbero, A., Frasc, F. 2009. Pig and guinea pig skin as surrogates for human in vitro penetration studies: a quantitative review. *Toxicology in vitro*, 23, 1 - 13.
- Barenholz, Y., Amselem, S., Lichtemberg, D. 1979. A new method for preparation of phospholipids vesicles (liposomes): French press. *FEBS Letters*, 99, 210 - 214.
- Barry, B. 2004a. Administración de fármacos por vía transdérmica. En: (Aulton, M. Ed.) Farmacia: La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas, 2ª ed., Elsevier, Madrid - España, S.A., pp. 506.
- Barry, B. 2004b. Administración de fármacos por vía transdérmica. En: (Aulton, M. Ed.) Farmacia: la ciencia del diseño de las formas farmacéuticas, 2ª ed., Elsevier, Madrid - España, S.A., pp. 516 - 517.
- Betageri, G., Parsons, D. 1992. Drug encapsulation and release from multilamellar and unilamellar liposomes. *International Journal of Pharmaceutics*, 81, 235 - 241.
- Betlloch, I., Silvestre, F. 2002. Cutaneous aspects of the transdermal therapeutic systems. *Piel*, 17, 18 - 26.
- Blume, G., Cevc, G. 1990. Liposomes for the sustained drug release in vivo. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1029, 91 - 97.
- Bonina, F., Montenegro, L., Scrofani, N., Esposito, E., Cortesi, R., Menegatti, E., Nastruzzi, C. 1995. Effects of phospholipid based formulations on in vitro and in vivo percutaneous absorption of methyl nicotinate. *Journal of Controlled Release*, 34, 53 - 63.
- Bouwstra, J., Honeywell-Nguyen, L., Gooris, G., Ponc, M. 2003. Structure of the skin barrier and its modulation by vesicular formulations. *Progress in Lipid Research*, 42, 1 - 36.
- Bouwstra, J., Ponc, M. 2006. The skin barrier in healthy and diseased state. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1758, 2080 - 2095.
- Brown, L., Langer, R. 1988. Transdermal delivery of drugs. *Annual Review of Medicine*, 39, 221 - 229.
- Brunner, J., Skrabal, P., Hauser, H. 1976. Single bilayer vesicles prepared without sonication. Physico- chemical properties. *Biochimica et Biophysica Acta*, 455, 322 - 331.
- Burkman, R. 2007. Transdermal hormonal contraception: benefits and risks. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 197, 134e1 – 134e6.
- Camacho, F. 1987. Aspectos anatomofisiológicos cutáneos. Inmunología y dermatología. En: (Armijo, M., Camacho, F. Eds.) Dermatología, Ediciones CEA, Madrid, pp. 17 - 50.

- Cerchiara, T., Luppi, B., Chidichimo, G., Bigucci, F., Zecchi, V. 2005. Chitosan and poly (methy-vinyl ether-co-maleic anhydride) microparticles as nasal sustained delivery systems. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 61, 195 - 200.
- Cerezo, A. 1993. Liposomas. En: (Faulí, C. Ed.) Tratado de Farmacia Galénica, Editorial Luzán, Madrid, 173 - 186.
- Chimanuka, B., Gabriëls, M., Detaevernier, M., Plazier-Vercammen, J. 2002.
- Claro, C., Ruiz, R., Cordero, E., Pastor, M.T., López-Cortés, L., Jiménez-Castellanos, M.R., Lucero, M.J. 2009. Determination and pharmacokinetics profile of liposomal foscarnet in rabbit ocular tissues after intravitreal administration. *Experimental Eye Research*, 88, 528 - 534.
- Coderch, L., Fonollosa, J., de Pera, M., Estelrich, J., de la Maza, A., Parra, J. 2000. Influence of cholesterol on liposome fluidity by EPR relationship with percutaneous absorption. *Journal of Controlled Release*, 68, 85 - 95.
- Cortesi, R., Espósito, E., Luca, G., Nastruzzi, C. 2002. Production of lipospheres as carriers for bioactive compounds. *Biomaterials*, 23, 2283 - 2294.
- Dai, C., Wang, B., Zhao, H., Li, B., Wang, J. 2005. Factors affecting protein release from microcapsule prepared by liposome in alginate. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 42, 253 - 258.
- Dai, C., Wang, B., Zhao, H., Li, B., Wang, J. 2006. Preparation and characterization of liposomes-in-alginate (LIA) for protein delivery system. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 47, 205 - 210.
- Dayan, N., Touitou, E. 2000. Carriers for skin delivery of trihexyphenidyl HCl: ethosomes vs. liposomes. *Biomaterials*, 21, 1879 - 1885.
- Domb., A. 1995. Long acting injectable oxytetracycline-liposphere formulations. *International Journal of Pharmaceutics*, 124, 271 - 278.
- Edwards, K., Baeumner, A. 2006. Analysis of liposomes. *Talanta*, 68, 1432 - 1441.
- El-Laithy, H. 2009. Novel transdermal delivery of timolol maleate using sugar esters: preclinical and clinical studies. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 72, 239 - 245.
- Elias, P., Feingold, K., Menon G., Grayson, S., Williams, M., Grubauer, G. 1987. The stratum corneum two compartment model and its functional implications. En: (Shroot, B., Shaefer, H. Eds.) Skin Pharmacokinetics. Edited by Basel, pp. 1 - 9.
- El-Maghraby, G., Williams, A. 2009. Vesicular systems for delivering conventional small organic molecules and larger macromolecules to and through human skin. *Expert Opinion Drug Delivery*, 6, 149 - 163.
- Elsayed, M., Abdallah, O., Naggar, V., Khalafallah, N. 2007. Lipid vesicles for skin delivery of drugs: reviewing three decades of research. *International Journal of Pharmaceutics*, 332, 1 - 16.
- Fang, J., Hong, C., Chiu, W., Wang, Y. 2001. Effect of liposomes and niosomes on skin permeation of enoxacin. *International Journal of Pharmaceutics*, 219, 61 - 72.
- Femenía-Font, A., Balaguer, C., Merino, V., Rodilla, V., López-Castellano, A. 2005. Effect of chemical enhancers on the *in vitro* percutaneous absorption of sumatriptan succinate. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 61, 50 - 55.
- Femenía-Font, A., Balaguer, C., Merino, V., López-Castellano, A. 2006a. Combination strategies for enhancing transdermal absorption of sumatriptan through skin. *International Journal of Pharmaceutics*, 323, 125 - 130.
- Feng, S., Ruan, G., Li, Q. 2004. Fabrication and characterization of a novel drug delivery device liposomes-in-microsphere (LIM). *Biomaterials*, 25, 5181 - 5189.

Fernández, M., Serrano, S. 2002. Anatomía funcional de la piel. En: (Serrano, S., Soto, J., Moreno, J. Eds.) Dermatología Cosmética, La Roche Possey laboratorio pharmaceutique. Grupo Español de Cosmética y terapéutica Dermatológica. Editorial Grupo Aula Médica, Madrid, pp.19- 23.

Foldvari, M., Gesztes, A., Mezei, M. 1990. Dermal drug delivery by liposome encapsulation: clinical and electron microscopic studies. *Journal of Microencapsulation*, 7, 479 - 489.

Foraster, C.F. 1996. Anatomía y fisiología de la piel humana. En: Dermatología clínica. Doyma, Madrid, pp. 5 - 8.

Gerritsen, W., Verkleij, A., Zwaal, R., Van Deenen, L. 1978. Freeze fracture appearance and disposition of band 3 protein from the human erythrocyte membrana in lipid vesicles. *European Journal of Biochemistry*, 85, 255 - 261.

Gruner, S., Lenk, R.P., Janoff, A., Ostro, M. 1985. Novel multilayered lipid vesicles: comparison of physical characteristics of multilamellar liposomes and stable plurilamellar vesicles. *Biochemistry*, 24, 2833 - 2842.

Hadgraft, J., Guy R. 2003. Feasibility assessment in topical and transdermal delivery: mathematical models and in vitro studies. En: (Guy, R., Hadgraft, J. Eds.) Transdermal drug delivery, 2ª ed., Marcel Dekker Inc., New York, pp. 3 - 7.

Hamilton, R., Guo, L. 1984. Liposome Technology. (Gregoriadis, G. Ed). vol 1. CRC Press, Florida, pp. 37 - 49.

Hathout, R., Mansour, S., Mortada, N., Guinedi, A. 2007. Liposomes as an ocular delivery system for acetazolamide: in vitro and in vivo studies. *AAPS Pharmaceutical Sciences Technology*, 8, (<http://www.aapspharmscitech.org>).

Honeywell-Nguyen, P., Bouwstra, J. 2005. Vesicles as a tool for transdermal and dermal delivery. *Drug Discovery Today: Technologies*, 2, 67 - 74.

Huong, S., Bun, H., Fourneron, J., Reynier, J. P., Andrieu, V. 2009. Use of various models for in vitro percutaneous absorption studies of ultraviolet filters. *Skin Research and Technology*, 15, 253 - 261.

Jain, S., Jain, N., Bhadra, D., Tiwary, A., Jain, N.K. 2005. Transdermal delivery of an analgesic agent using elastic liposomes: Preparation, characterization and performance evaluation. *Current Drug Delivery*, 2, 223 - 233.

Jiménez, M., Ramírez, A., Fresno, M.J., 2003. Absorción percutánea. *Ciencia y Tecnología Farmacéutica, Revista Española del Medicamento y del Producto Sanitario*, 13, 3 - 16.

Kagawa, Y., Racker, E. 1971. Partial resolution of the enzymes catalyzing oxidative phosphorylation. XXV. Reconstitution of vesicles catalyzing inorganic phosphorous- 32- adenosine triphosphate exchange. *Journal of Biological Chemical*, 246, 5477 - 5487.

Knepp, V., Szoka, F., Guy, R. 1990. Controlled drug release from a novel liposomal delivery system. II. Transdermal delivery characteristics. *Journal of Controlled Release*, 12, 25 - 30.

Kramer, R., Hasselbach, H. 1981. Rapid transmembrane movement of phosphatidilcholine in small unilamellar lipid vesicles formed by detergent removal. *Biochimica et Biophysica Acta*, 643, 233 - 242.

Lanke, S., Kolli, C., Strom, J., Banga, A. 2009. Enhanced transdermal delivery of low molecular weight heparin by barrier perturbation. *International Journal of Pharmaceutics*, 365, 26 - 33.

Lasch, J., Weissig, V., Brandl, M. 2003. Preparation of liposomes. En: (Torchilin, V., Weissig, V., Eds.) Liposomes, 2ª ed., Oxford University Press, pp. 9 - 10.

Lasic, D., Weiner, N., Riaz, M., Martin, F. 1998. Liposomes. En: (Lieberman, A., Rieger, M., Banker, G. Eds) Pharmaceutical dosage forms: disperse systems vol. 3. Marcel Dekker, New York, pp. 43 - 86.

Lauretti, G., Pérez, M., Reis, M., Pereira, N. 2002. Double blind evaluation of transdermal nitroglycerine as adjuvant to oral morphine for cancer pain management. *Journal of Clinical Anesthesia*, 14, 83 - 86.

Lautenschläger, H. Liposomes. En: (Barel, A. Ed.) Handbook of Cosmetic Science and Technology, Marcel Dekker, New York, 2001, pp. 201- 209.

López Pinto, J., González-Rodríguez, M.L., Rabasco, A. M. 2005. Effect of cholesterol and ethanol on dermal delivery from DPPC liposomes. *International Journal of Pharmaceutics*, 298, 1 – 12.

Machluf, M., Regev, O., Peled, Y., Kost, J., Cohen, S. 1996. Characterization of microencapsulated liposome systems for the controlled delivery of liposome-associated macromolecules. *Journal of Controlled Release*, 43, 35 – 45.

Maestrelli, F., González-Rodríguez, M.L., Rabasco, A.M., Mura, P. 2005. Preparation and characterization of liposomes encapsulating ketoprofen – cyclodextrin complexes for transdermal drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 298, 55 - 67.

Maestrelli, F., González-Rodríguez, M.L., Rabasco, A.M, Mura, P. 2006. Effect of preparation technique on the properties of liposomes encapsulating ketoprofen-cyclodextrin complexes aimed for transdermal delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 312, 53 - 60.

Martini, M.C. 2005. Anatomía y fisiología de la piel. En: Introducción a la Dermofarmacia y a la Cosmetología. Edición en Lengua Española Editorial Acribia, S.A., Zaragoza, pp. 11 – 28.

Mathews, C., van Holde, K. 1998. Bioquímica. Mc Graw-Hill, Madrid, pp. 349 – 395.

Mehnert, W., Mäder, K. 2001. Solid lipid nanoparticles: production, characterization and applications. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 47, 165 - 196

Meredith, J.T., Wait, S., Brewer, K.L., 2003. A prospective double-blind study of nasal sumatriptan versus IV ketorolac in migraine. *The American Journal of Emergency Medicine*, 21, 173 – 175.

Mezei, M., Gulasekharan, V. 1980. Liposomes – a selective drug delivery system for the topical route of administration. *Life Sciences*, 26, 1473 – 1477.

Milsmann, M., Schwender, R., Weder, H. 1978. Preparation of large single bilayer liposomes by a fast and controlled dialysis. *Biochimica et Biophysica Acta*, 512, 147 – 155.

Moser, K., Kriwet, K., Naik, A., Kalia, Y., Guy, R. 2001. Passive skin penetration enhancement and its quantification in vitro. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 52, 103 – 112.

Mühlen, A., Schwarz, C., Mehnert, W. 1998. Solid lipid nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery– drug release and release mechanism. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 45, 149 – 155.

Müller, R., Mäder, K., Gohla, S. 2000. Solid lipid nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery – a review of the state of the art. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 50, 161 – 177.

Mura, P., Maestrelli, F., González-Rodríguez, M.L., Michelacci, I., Carla Ghelardini, C., Rabasco, A. M. 2007. Development, characterization and in vivo evaluation of benzocaine-loaded liposomes. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 67, 86 – 95.

Naik, A., Kalia, Y., Guy, R. 2000. Transdermal drug delivery: overcoming the skin's barrier function. *Pharmaceutical Science and Technology Today*, 3, 318 – 326.

Nokhodchi, A., Farid, D. 1992. Effect of various factors on microencapsulation of acetyl salicylic acid by a non-solvent addition method. *STP Pharma Science*, 2, 279 – 283.

Odland, G. 1991. Structure of the skin. En: (Goldsmith, L., Ed.) Physiology, Biochemistry, and Molecular Biology of the skin, 2ª ed., Oxford University, Oxford, pp. 16-17.

Olsen, F., Hunt, C., Skoza, F., Vail, W., Papahadjopoulos, D. 1979. Preparation of liposomes of defined size distribution by extrusion through polycarbonate membranes. *Biochimica et Biophysica Acta*, 557, 9 - 23.

Patel, S., Zhong, H., Sharma, A., Kalia, Y. 2007. In vitro and in vivo evaluation of the transdermal iontophoretic delivery of sumatriptan succinate. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 66, 296 – 301.

Peyrefitte, G. 1995. Estructura y Fisiología de la Piel. En: (Matini, M – C., Chivot, M., Peyrefitte, G. Eds.) *Dermocosmética y estética. Biología de la Piel (V. I)*. Editorial Masson, S.A., pp. 5-20.

Pick, U. 1981. Liposomes with a large trapping capacity prepared by freezing and thawing of sonicated phospholipid mixtures. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 212, 186 – 194.

Pierce, M., Marbury, T., O'Neill, C., Siegel, S., Du, W., Sebree, T. 2009. Zelrix™: A novel transdermal formulation of sumatriptan. *Headache*, 49, 817 – 825.

Pons, L., Parra, J. 1995. La piel y sus anejos como sustrato vivo de la cosmetología. Capítulo 1. En: *Ciencia Cosmética. Bases Fisiológicas y criterios prácticos*. Edita Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, Madrid., pp. 1 – 93.

Potts, R., Guy, R. 1992. Predicting skin permeability. *Pharmaceutical Research*, 9, 663 – 669.

Qiu, Y., Gao, Y., Hu, K., Li, F. 2008. Enhancement of skin permeation of docetaxel: a novel approach combining microneedle and elastic liposomes. *Journal of Controlled Release*, 129, 144 – 150.

Reilly, W. 1999. Productos farmacéuticos de primera necesidad. En: (Gennaro, A. Ed.) *Remington Farmacia*. Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, Argentina, p. 2139.

Remuñán, C., Alonso, M.J. 1997. Microencapsulación de medicamentos. (Vila Jato, J. L. Ed.) En: *Tecnología Farmacéutica Parte I*. Editorial Síntesis, S.A. Madrid, España, pp. 577 – 608.

Rhoeden, B., Goldin, S. 1979. Formation of unilamellar lipids vesicles of controllable dimensions by detergent dialysis. *Biochemistry*, 18, 4173 – 4176.

Rodríguez, A., Trujillo, S. 2008. La piel como vía de administración de fármacos formulados en parches transdérmicos. Parte I: la piel, su estructura y funcionamiento. *Revista de la OFIL*, 18, 49 – 53.

Rosoff, M. 1998. Specialized pharmaceutical emulsions. En: (Lieberman, A., Rieger, M., Banker, G. Eds.) *Pharmaceutical dosage forms: disperse systems vol. 3*, Marcel Dekker, New York, pp. 1- 42.

Russeau, W., Mitchell, J., Tetteh, J., Lane, M., Hadgraft, J. 2009. Investigation of the permeation of model formulations and a commercial ibuprofen formulation in Carbosil® and human skin using ATR-FTIR and multivariate spectral analysis. *International Journal of Pharmaceutics*, 374, 17 – 25.

Sentjurc, M., Vrhovnika, K., Kristla, J. 1999. Liposomes as a topical delivery system: the role of size on transport studied by the EPR imaging method. *Journal of Controlled Release*, 59, 87 – 97.

Sharma, A., Sharma, U. 1997. Liposomes in drug delivery: progress and limitations. *International Journal of Pharmaceutics*, 154, 123 – 140.

Sinha, V., Maninder, P.K. 2000. Permeation enhancers for transdermal drug delivery. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 26, 1131 – 1140.

Stenekes, R., Loebis, A., Fernandes, C., Crommelin, D., Hennink, W. 2001. Degradable dextran microspheres for the controlled release of liposomes. *International Journal of Pharmaceutics*, 214, 17 – 20.

Stott, P., Williams, A., Barry, B. 1998. Transdermal delivery from eutectic systems: enhanced permeation of a model drug, ibuprofen. *Journal of Controlled Release*, 50, 297 – 308.

Thong, H., Zhai, H., Maibach, H.I. 2007. Percutaneous penetration enhancers: an overview. *Skin Pharmacology and Physiology*, 20, 272 – 282.

Toutou, E., Dayan, N., Bergelson, L., Godin, B., Eliaz, M. 2000. Ethosomes – novel vesicular carriers for enhanced delivery: characterization and skin penetration properties. *Journal of Controlled Release*, 65, 403 – 418.

Ueno, M., Sriwongsitanont, S. 2005. Effect of PEG lipid on fusion and fission of phospholipid vesicles in the process of freeze-thawing. *Polymer*, 46, 1257 – 1267.

Venter, J., Muller, D., du Plessis, J., Goosen, C. 2001. A comparative study of an in situ adapted diffusion cell and an in vitro Franz diffusion cell method for transdermal absorption of doxylamine. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 13, 169 – 177.

Vyas, S., Singh, R., Jain, S., Mishra, V., Mahor, S., Singh, P., Gupta, P., Rawat, A., Dubey, P. 2005. Non-ionic surfactant based vesicles (niosomes) for non-invasive topical genetic immunization against hepatitis B. *International Journal of Pharmaceutics*, 296, 80 – 86.

Weber, J. 1986. Recent studies on transdermal nitroglycerin patch efficacy. *American Heart Journal*, 112, 238 – 241.

Wheatley, M., Langer, R., Eisen, H. 1990. Particles as drug delivery systems. *US Patent 4900556*. *International Journal of Biochemica*, 22, i – xix. Pergamon Press plc.

Wilkinson, J.B., Moore, R.J. 1990. La Piel. En: *Cosmetología de Harry*. Ediciones Díaz de Santos, S.A. Madrid, pp. 3 – 28.

Yang, C., Tsay, S., Tsiang, R.C. 2001. Encapsulating aspirin into a surfactant-free ethyl cellulose microsphere using non-toxic solvents by emulsion solvent-evaporation technique. *Journal of Microencapsulation*, 18, 223 – 236.

Zappi, E., Zappi, E.A. 2007. Anatomía y Bioquímica Cutánea. En: *Dermatopatología, clasificación y estudio razonado de las lesiones cutáneas*. Editorial Ascune Hnos. Buenos Aires-Argentina., pp. 6 - 7.

Zumbuehl, O., Weder, H. 1981. Liposomes of controllable size in the range of 40 to 180nm by defined dialysis of lipids/ detergent mixed micelles. *Biochimica et Biophysica Acta*, 640, 252 – 262.

<http://www.elmundo.es/elmundosalud/especiales/2008/09/dermocosmetica/anatomia/02.html> (2009).

Texto: Pasaje Transdérmico
Autor: Sheila Villasmil Sánchez, Profesora Facultad de Farmacia, ULA
Referencia: Cuaderno FIRP S370-A Versión #1 (2011)
Editado y publicado por: Laboratorio FIRP Escuela de INGENIERIA QUIMICA, UNIVERSIDAD de Los ANDES Mérida 5101 VENEZUELA



Derechos reservados

Condiciones de Reproducción

Los cuadernos FIRP está destinados a docentes y estudiantes. Pueden reproducirse libremente solo para uso individual.

Su venta o su reproducción como material de apoyo de cursos con pago de matrícula requiere una autorización escrita del autor o del editor (firp@ula.ve)

Laboratorio FIRP, telef: (0274) 2402954 Fax: (0274) 2402947
Escuela de INGENIERIA QUIMICA,
e-mail: firp@ula.ve
UNIVERSIDAD de Los ANDES Mérida 5101 VENEZUELA
www.firp.ula.ve