



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

TÍTULO:

**DESARROLLO DE FORMULACIONES
TRANSDÉRMICAS**

Autor: Lidia González Haro

Tutor: Manuel Córdoba Díaz

Convocatoria: Junio-2017

Índice de contenido:

| | |
|--|----|
| Índice de figuras:..... | 2 |
| 1. Resumen..... | 3 |
| 2. Introducción y antecedentes..... | 3 |
| 2.1 La piel..... | 3 |
| 2.1.1 Estructura..... | 3 |
| 2.1.2 Funciones..... | 5 |
| 2.2 Administración transdérmica..... | 5 |
| 2.2.1 Vías de penetración..... | 5 |
| 2.2.2 Factores que limitan la penetración..... | 6 |
| 2.2.3 Mecanismo de penetración..... | 7 |
| 2.2.4 Ventajas de la administración transdérmica..... | 8 |
| 3. Objetivos..... | 8 |
| 4. Metodología..... | 8 |
| 5. Resultados y discusión..... | 9 |
| 5.1 Evolución en los últimos años..... | 9 |
| 5.2 Sistemas de encapsulación en mayor desarrollo..... | 9 |
| 5.3 Desarrollo de formulaciones transdérmicas según grupo terapéutico..... | 14 |
| 6. Conclusiones..... | 16 |
| 7. Bibliografía..... | 16 |

Índice de figuras:

| | |
|---|----|
| Figura 1. Esquema de la estructura histológica de la piel..... | 3 |
| Figura 2. Esquema de las rutas de penetración transepidérmica..... | 6 |
| Figura 3. Evolución de las técnicas de encapsulación de fármacos en los últimos años..... | 9 |
| Figura 4. Sistemas de encapsulación de fármacos..... | 10 |
| Figura 5. Liposoma..... | 10 |
| Figura 6. Liposoma pegilado..... | 12 |
| Figura 7. α , β y γ ciclodextrinas..... | 13 |
| Figura 8. "Liposoma doblemente cargado"..... | 13 |
| Figura 9. Aplicaciones más relevantes..... | 15 |
| Figura 10. Desglose de "otros"..... | 16 |

1. Resumen

La piel constituye una barrera de paso frente a la gran mayoría de agentes externos, pero también es una importante vía para la administración de fármacos debido a las numerosas e importantes ventajas que presenta.

En la actualidad, el interés por el conocimiento y el desarrollo de formulaciones transdérmicas se encuentra en aumento. Durante los últimos años, se han producido importantes avances en la formulación de fármacos destinados a esta vía y en sus aplicaciones. El presente trabajo se centra en los sistemas de encapsulación de fármacos, destacando entre ellos las micro y nanopartículas, las ciclodextrinas y los liposomas.

2. Introducción y antecedentes

2.1 La piel

2.1.1 Estructura

La piel es el mayor órgano del cuerpo humano ya que lo recubre en toda su superficie. Su estructura presenta una marcada variación regional, de modo que pueden diferenciarse zonas lampiñas (palmas de las manos y plantas de los pies) y pilosas (resto de la superficie cutánea). También es posible distinguir, en cuanto al espesor epidérmico, la piel fina de la piel gruesa, encontrándose la fina distribuida por todo el organismo, a excepción de palmas, plantas y otras áreas corporales expuestas a la fricción. En las zonas de piel gruesa se encuentran las crestas epidérmicas, responsables de las huellas dactilares. [1]

La piel o membrana cutánea está formada por tres capas diferenciadas, la epidermis, la dermis y la hipodermis.

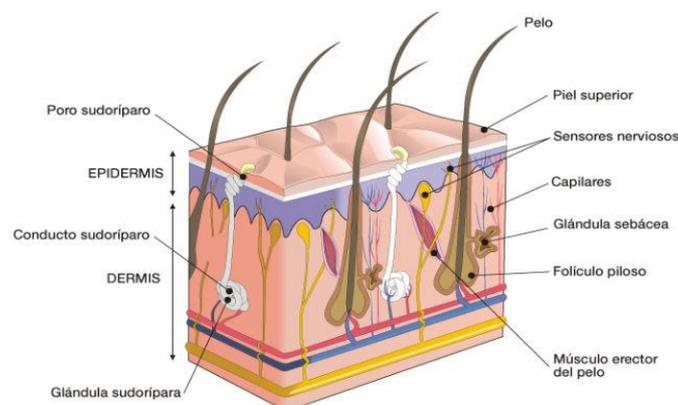


Figura 1. Esquema de la estructura histológica de la piel.

<http://bioesteticistas.blogspot.com.es/2015/07/conoces-las-maneras-en-que-penetran-los.html>

A continuación se describen brevemente:

-Epidermis: es la capa más superficial y se trata de un epitelio poliestratificado y queratinizado del que surgen los folículos pilosebáceos y las glándulas sudoríparas. Está constituida por cuatro tipos de células: queratinocitos, melanocitos, células de Merkel y células fagocíticas de Langerhans. Los queratinocitos son las células mayoritarias. Estas germinan en el estrato basal y van ascendiendo por la epidermis a la vez que aumentan su contenido en queratina y se aplanan, para finalmente morir y desprenderse. En esta capa es posible diferenciar los estratos espinoso, granuloso, lúcido (solamente en palmas y plantas) y córneo. [3]

El estrato córneo, además de ser la principal barrera para la penetración de xenobióticos, actúa como reservorio de los mismos. Se piensa que la localización predominante del reservorio en esta capa es el espacio lipídico intercelular aunque, los folículos pilosos y las arrugas de la piel también están relacionados con esta función.

-Dermis: constituye el sostén de la epidermis y está constituida por el tejido conectivo, formado por sustancia fundamental, colágeno y elastina. En ella se encuentran los elementos celulares, vasos sanguíneos, vasos linfáticos y nervios. La sustancia fundamental está compuesta por glucosaminoglicanos, ácido hialurónico, condroitinsulfato y dermatansulfato, que embeben una gran cantidad de agua formando un gel. Los elementos celulares de la dermis son los fibroblastos, mastocitos y células fagocíticas (macrófagos e histiocitos).

Puede dividirse en dos capas, papilar y reticular. La dermis papilar es la capa más superficial, limita en su parte superior con la epidermis y rodea a los anejos cutáneos. La dermis reticular es la capa más profunda, está formada por haces de fibras de colágeno más gruesos y limita inferiormente con la hipodermis.[3]

-Hipodermis: conocida también como capa subcutánea, se encuentra situada bajo la dermis. Está constituida por una tupida red de vasos sanguíneos, fibras y adipocitos. Además, en ella se ubican los corpúsculos sensoriales, los cuales son capaces de percibir los cambios de temperatura y presión. [1]

2.1.2 Funciones

La piel lleva acabo una serie de funciones muy importantes para la supervivencia de los seres humanos. A continuación se describen brevemente:

-Protección: actua como barrera frente a patógenos y sustancias dañinas procedentes del exterior. Además, protege a las capas subyacentes frente a agresiones mecánicas, evita las pérdidas innecesarias de líquidos y protege frente a la radiación ultravioleta.

-Inmunidad: existen células específicas que fijan y destruyen patógenos, es decir, la piel constituye la primera barrera defensiva del organismo.

-Termorregulación: permite el mantenimiento de una temperatura estable. El equilibrio térmico se controla mediante la perfusión dérmica (vasoconstricción/vasodilatación).

-Excreción: a través del sudor se excretan productos de desecho tales como urea o amoniaco.

-Endocrina: gracias a la luz ultravioleta, en las células de la piel se produce la conversión de las moléculas de 7-dihidrocolesterol en colecalciferol, que finalmente se transformará en vitamina D en riñón e hígado.

-Sensibilidad: en la piel se encuentran numerosos receptores sensitivos somáticos. [1]

2.2 Administración transdérmica

2.2.1 Vías de penetración

La administración tópica o cutánea consiste en aplicar una formulación sobre las capas más externas de la piel, principalmente el estrato corneo, cuero cabelludo y mucosas, así como pelo y uñas. Estas formulaciones contienen uno o más fármacos cuyo propósito será resolver desórdenes cutáneos, manteniendo el efecto farmacológico en la superficie y/o dentro del área de aplicación sin llegar al torrente circulatorio, siendo esto último lo que la diferencia de la administración transdérmica. [5]

En cuanto a la penetreación transdérmica, esta se puede producir a través de los anexos cutáneos (vía transapendicular) o de la epidermis (vía transepidérmica), siendo la principal barrera para este último proceso el estrato córneo.

La administración transapendicular puede ocurrir a través de folículos pilosos y glándulas sebáceas o de glándulas sudoríparas. El área ocupada por los anexos cutáneos no es muy elevada, sin embargo, no debe despreciarse su consideración como posible ruta de

penetración. En este aspecto destacan los folículos pilosos, normalmente asociados a las glándulas sebáceas. La unidad pilosebácea permite conseguir un reparto sistémico de principios activos debido a la red de capilares asociados a esta. Además, el folículo piloso puede ser la diana de algunos fármacos para el tratamiento de desórdenes dermatológicos asociados a este. Se debe tener en cuenta que la secreción de sebo por parte de las glándulas sebáceas origina un ambiente lipofílico que puede influir en la absorción. [4]

Respecto a la vía transepidérmica, la absorción puede realizarse por dos rutas:

-Ruta intercelular: el proceso de difusión está regulado por la composición de la matriz lipídica extracelular, así como por la excepcional disposición estructural de los lípidos que la conforman. Esta matriz lipídica de comportamiento líquido cristalino es una bicapa que, rodeando a los corneocitos, conforma una estructura similar a una pared, donde los corneocitos serían los ladrillos y los lípidos intercelulares el cemento.

-Ruta intracelular: la doble envoltura corneocítica constituye el principal impedimento para el paso de compuestos mediante esta vía. De este modo, puede considerarse que la difusión pasiva de la mayoría de los xenobióticos ocurre por la ruta lipídica intercelular, aunque la penetración de compuestos a través de los corneocitos no puede ser excluida de las posibles rutas de penetración. [4] [5]

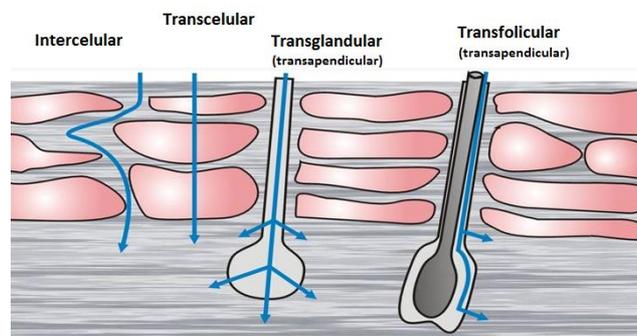


Figura 2. Esquema de las rutas de penetración transepidérmica.
<https://es.slideshare.net/>

2.2.2 Factores que limitan la penetración

Los factores que determinan la penetración de fármacos a través de la piel pueden dividirse de acuerdo a su determinante primario en 3 grupos:

-Dependientes del paciente.

La penetrabilidad de los xenobióticos varía en función del pH de la piel (determinante fundamental del estado de ionización de las moléculas) y del estado de hidratación general.

Otros factores importantes a considerar son la densidad pilosa y el metabolismo epidérmico (efecto del primer paso cutáneo). Debe tenerse en cuenta que esta actividad metabólica de la piel podría ser de utilidad para activar profármacos, los cuales pueden ser formulados para maximizar la penetración transepidérmica. En cuanto al vello corporal, este puede alterar la penetración de los fármacos, aunque algunos autores afirman que la alta densidad de folículos pilosos mejora la penetración debido a que las invaginaciones del epitelio en los folículos incrementaría el área total de contacto formulación/piel.

Las secreciones de las glándulas sebáceas y sudoríparas constituyen otra importante variable, al igual que la zona anatómica de aplicación, ya que el grosor y contenido lipídico de la piel varía de una región a otra.

-Dependientes del principio activo.

En general, la capacidad de los compuestos para difundir a través de las membranas biológicas depende del peso molecular, la solubilidad y el grado de ionización, determinado este último por el pH de la piel y de la formulación.

-Dependientes de la formulación.

La primera etapa del proceso consiste en la liberación del principio activo, la cual está determinada por la formulación y constituye el primer paso limitante del proceso. [6]

2.2.3 Mecanismo de penetración

El transporte de una sustancia a través de la piel es un proceso complejo ya que comprende interacciones de tipo físico, químico y biológico, y muchas de ellas no son de tipo lineal.

El paso de sustancias se produce por difusión pasiva, fenómeno que puede ser interpretado aplicando la primera ley de Fick:

$$J = (D \cdot K \cdot \Delta C) / L \quad \text{Ecuación 1}$$

dónde:

J es el flujo del fármaco, K el coeficiente de partición entre el estrato córneo y el vehículo, D el coeficiente de difusión del fármaco en el estrato córneo, ΔC la diferencia de concentración a través de la membrana y L el grosor del estrato córneo.[7]

2.2.4 Ventajas de la administración transdérmica

La administración transdérmica presenta numerosas e importantes ventajas:

- Evita los posibles riesgos e inconvenientes derivados de la administración intravenosa.
- Facilidad de cese de la administración en caso de toxicidad sistémica o local.
- Es una alternativa en aquellos casos en los que la administración via oral no es posible.
- La absorción es independiente de la ingesta de la comida y la posibilidad de interactuar con otras sustancias en el tracto gastrointestinal es reducida.
- Mayor biodisponibilidad y eficacia de fármacos que sufren un marcado efecto de primer paso hepático.
- Posibilita, en caso de ser necesario, una acción localizada sobre una determinada zona de la piel.
- Cómoda, fácil e indolora aplicación. Permite una excelente aceptación y colaboración por parte del paciente. [8] [11]

3. Objetivos

El objetivo principal del presente trabajo consiste en realizar un análisis bibliográfico de la evolución durante los últimos años en las distintas estrategias de encapsulación de fármacos encaminadas a mejorar o modular su penetración a través de la piel. Para ello, nos centraremos en sistemas como microemulsiones, formulaciones de elevada concentración, vesículas (liposomas), nanopartículas, complejos de inclusión (ciclodextrinas), mezclas eutécticas y formulaciones que aprovechan el efecto de la coacervación. Estos sistemas constituyen técnicas de mejora o modulación de la penetración pasiva.

4. Metodología

Al tratarse de un estudio bibliográfico, la metodología se basa en la búsqueda de diferentes términos como “liposomes”, “micelles”, “cyclodextrins” “emulsions”, etc., en diferentes bases de datos bibliográficas, entre las que destacan PubMed, ScienceDirect, Scopus y Google Scholar.

El periodo de estudio comprendió desde el año 2011 hasta el 2017 y con la información encontrada se creó una base de datos propia en excel con el fin de recopilar los resultados para su posterior tratamiento. La búsqueda realizada concluyó con la selección homogénea de

artículos publicados en el periodo de estudio y en los que se describían 60 formulaciones de administración tópica.

5.Resultados y discusión

5.1 Evolución en los últimos años

La realización de una base de datos propia ha permitido concluir que el periodo durante el cual se realizó un mayor número de publicaciones fue el año 2012, seguido muy de cerca por el 2013. A partir de este momento, se observa un descenso en el número de artículos publicados sobre el desarrollo de formulaciones transdérmicas. Sin embargo, posteriormente se advierte una tendencia al aumento, tal y como se encuentra reflejado en la gráfica. Cabe destacar que el número de publicaciones en 2017 es elevado en comparación con los años anteriores pues se debe tener en cuenta que en el momento de la búsqueda aun no había concluido el año en cuestión, mientras que en los periodos anteriores se toma el número de publicaciones en un año completo.

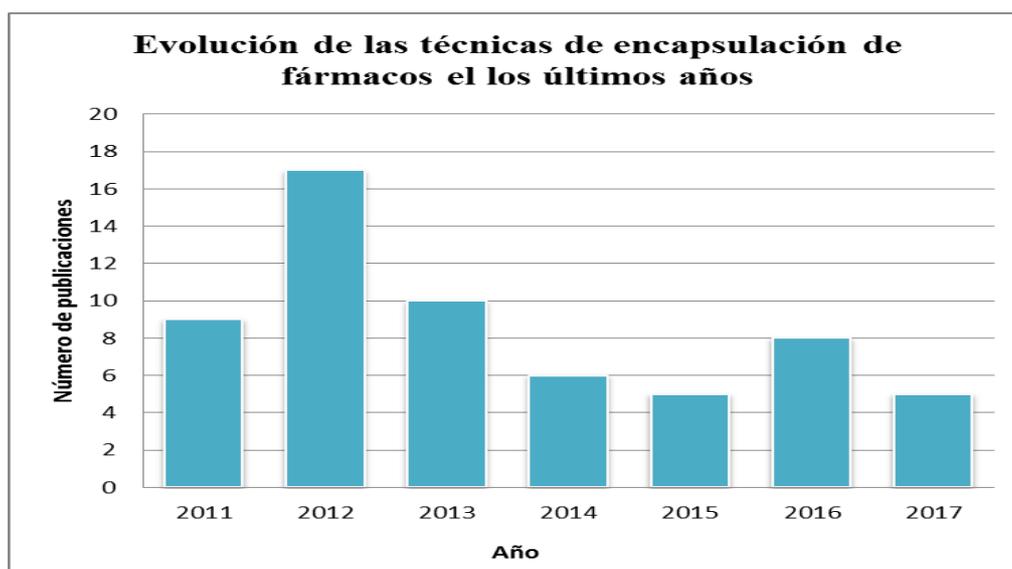


Figura 3. Evolución de las técnicas de encapsulación de fármacos en los últimos años.

5.2 Sistemas de encapsulación en mayor desarrollo

Durante el periodo estudiado se observa un importante desarrollo y empleo de los sistemas de encapsulación de fármacos, destacando principalmente los liposomas. Estas vesículas pueden dividirse en diferentes tipos y representan un gran proporción de los sistemas en desarrollo, tal y como se puede observar en la figura 4, en la que los liposomas se muestran en un tono más claro y constituyen más de la mitad de los sistemas en estudio.

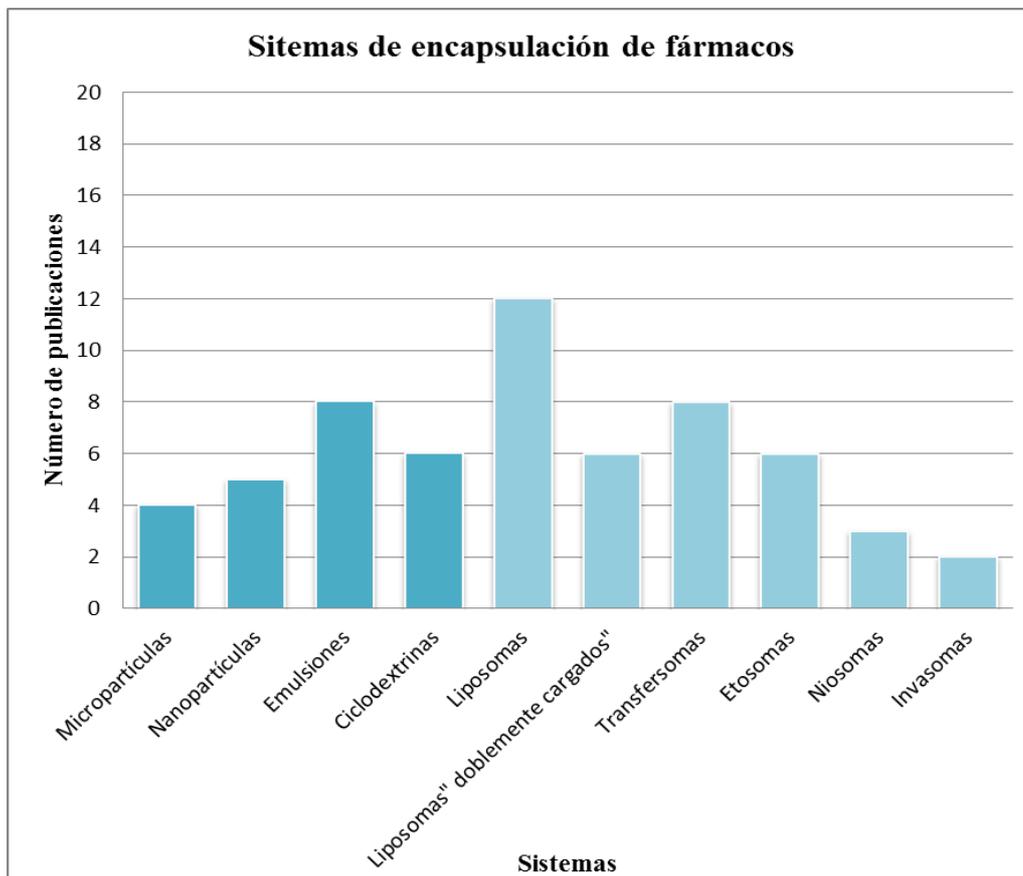


Figura 4. Sistemas de encapsulación de fármacos.

Los liposomas son vesículas de fosfolípidos constituidas por una o más bicapas que delimitan un núcleo acuoso.

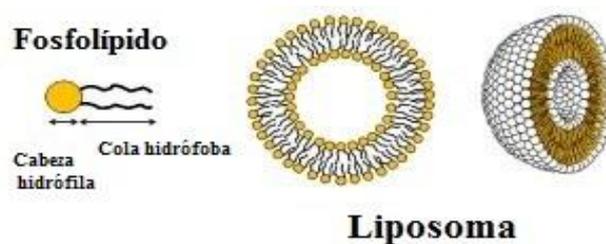


Figura 5. Liposoma.

<http://www.liposomidiferro.it/category/ferro-abi/>.

La composición de los liposomas es un aspecto de gran importancia porque las interacciones de estos con la piel y la transferencia del fármaco están influenciadas por el estado termodinámico de las bicapas y por tanto por la naturaleza de los fosfolípidos usados en su preparación. Dependiendo de la composición, las bicapas pueden existir en estado gel o líquido cristalino. En el primer caso, son firmes y rígidas, mientras que en el segundo son relativamente flexibles. Los liposomas en estado gel normalmente están asociados con la

acumulación del fármaco en las capas más superficiales y una reducida penetración transdérmica.

Por otra parte, los liposomas en estado líquido cristalino se pueden dividir en dos categorías: liposomas “convencionales” y liposomas modificados. Los primeros están compuestos principalmente por fosfolípidos puros o mezclas de ellos, pudiendo incorporar o no colesterol en su estructura. La segunda categoría está constituida por liposomas que además de fosfolípidos presentan en su composición otros aditivos, gracias a los cuales son flexibles y deformables. De este modo, los liposomas modificados permiten una mayor penetración a través de la piel. Entre estos liposomas se encuentran los niosomas, invasomas, etosomas y transfersomas, los cuales se diferencian en su composición. [10]

Los invasomas están compuestos por soja-fosfatidilcolina (SPC), lisofosfatidilcolina, terpenos y etanol, ejerciendo cada uno de estos compuestos una importante función: la bicapa lipídica está constituida por soja-fosfatidilcolina y su flexibilidad y fluidez viene dada por la presencia de lisofosfatidilcolina, terpenos y etanol. Además, estos dos últimos compuestos actúan como promotores de la penetración.

Los transfersomas, también conocidos como liposomas ultradeformables, constituyen un sistema de administración transdérmica de gran elasticidad y deformabilidad. Existen tres generaciones en función de su composición. La primera generación agrupa aquellos constituidos principalmente por una combinación de fosfolípidos y tensoactivos como el Tween® 80. La segunda generación de vesículas también está constituida por una bicapa fosfolipídica con una pequeña cantidad de tensoactivos, mientras que los transfersomas de la tercera generación son aquellos en cuya composición destacan los tensoactivos anfífilicos, combinados o no con fosfolípidos.

Los etosomas son sistemas vesiculares compuestos por soja-fosfatidilcolina y una elevada cantidad de etanol (superior al 50%). Debido a esta gran proporción de etanol, presentan características de las bicapas lipídicas en estado fluido y una elevada permeabilidad.

Los niosomas son vesículas de tamaño submicrónico formadas por el autoensamblaje de uno o más tensoactivos no iónicos y/o lípidos. Además, en la composición de estas vesículas se incluyen colesterol y sus derivados y moléculas como alcoholes grasos. [10]

Los liposomas presentan numerosas ventajas, pero también ciertos problemas. Uno de ellos es su corta vida media. En la búsqueda de una solución a este problema se desarrollaron los liposomas que incorporan un derivado del polietilenglicol (PEG).

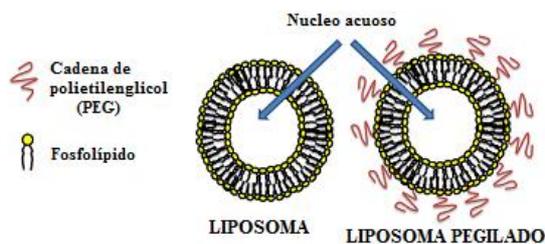


Figura 6. Liposoma pegilado.
<http://anales.ranf.com/ojs/2011/04/09.htm>

Estos liposomas reciben el nombre de pegilados y presentan algunas peculiaridades en su comportamiento que condicionan grandes diferencias en comparación con el fármaco no pegilado. Entre ellas, resultan destacables las siguientes: menor susceptibilidad a la degradación enzimática, mayor estabilidad física, aumento de la solubilidad, reducción de la opsonización y del aclaramiento plasmático con el correspondiente aumento de su semivida y mejora del perfil de toxicidad. [13]

La incorporación de fármacos antitumorales como ácido folínico, metotrexato, doxorubicina o irinotecan en liposomas pegilados demostró una eficacia, eficiencia y seguridad mayor en cuanto al tratamiento de tumores sólidos. Estos fármacos son eficaces agentes antitumorales, pero debido a que difunden fácilmente a través de la pared vascular, alcanzan una elevada concentración tisular, causando toxicidad. Cuando se encapsulan en vesículas como los liposomas, su eficacia y seguridad aumentan en comparación al del fármaco libre. Sin embargo, en la circulación, los liposomas no pegilados serán opsonizados y retirados rápidamente por fagocitosis, además de sufrir aclaramiento renal. De esta manera, la vida media en sangre de un liposoma no pegilado es corta, y es posible que no transporte el fármaco eficazmente. La pegilación evita este hecho y permite una adecuada acumulación en los tumores y una exposición suficiente al fármaco. [13] [14]

Para mejorar la penetración, también se ha estudiado la conjugación con péptidos de penetración celular (CPPs), los cuales tienen una longitud máxima de 30 aminoácidos y facilitan la captación celular de moléculas, incluyendo ADN, genes y compuestos químicos de bajo peso molecular. Los CPPs catiónicos se utilizan en el desarrollo de formulaciones transdérmicas. En su composición destacan los aminoácidos arginina, lisina e histidina.

El estudio de liposomas conjugados con estos péptidos ha sugerido que es un sistema de administración transdérmica adecuado y efectivo para principios activos antioxidantes, entre muchos otros. [15]

Las ciclodextrinas constituyen el siguiente grupo más importante en estudio. Estos sistemas son compuestos macrocíclicos formados por varias unidades de glucosa unidas mediante enlaces α -D-(1,4) para formar una estructura tronco-cónica, de modo que la cavidad interna es hidrofóbica y la superficie externa es hidrofílica. Esta particular estructura confiere a las ciclodextrinas la capacidad de albergar en su interior un gran número de moléculas huésped hidrofóbicas para formar complejos de inclusión. Las ciclodextrinas (CDs) más comunes están constituidas por 6 (α), 7 (β) u 8 (γ) unidades de glucosa

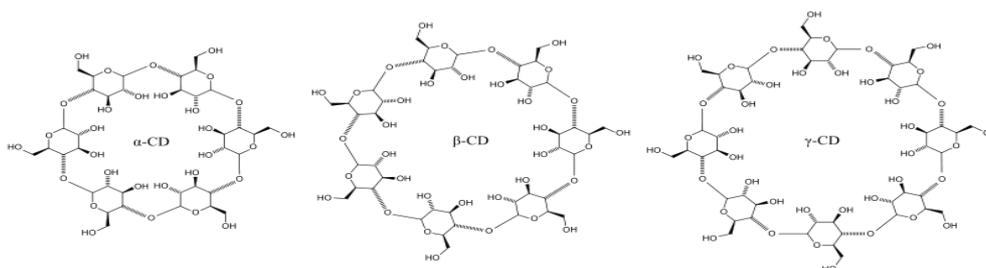


Figura 7. α , β y γ ciclodextrinas.

<https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Cyclodextrin.svg>

Se han sintetizado un gran número de derivados mediante aminación, esterificación y eterificación de los grupos hidroxilos. La solubilidad de estos derivados en general es diferente de las CDs padres de las que proceden, habiéndose demostrado que la sustitución de alguno de los grupos hidroxilos, incluso por moléculas hidrofóbicas como funciones metoxilo, dan lugar a un importante aumento de la solubilidad acuosa de las CDs.

Las ciclodextrinas no solo se utilizan como sistemas de liberación “aislados”, sino que pueden incluirse en la estructura de liposomas con la finalidad de conseguir un rápido comienzo de acción a la vez que un efecto prolongado. Los “liposomas doblemente cargados” son vesículas que incorporan el fármaco hidrofóbico tanto en su forma libre (incluido en la bicapa lipídica) como formando un complejo con ciclodextrinas (en la fase acuosa). Estos complejos de inclusión estabilizan el fármaco y además reducen la posible irritación producida por este. [9] [12]

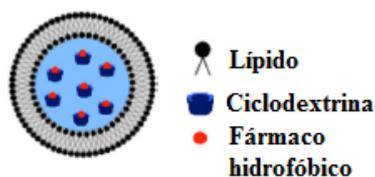


Figura 8. "Liposoma doblemente cargado".

Gharib, R., Greige-Gerges, H., Fourmentin, S., Charcosset, C., & Auezova, L. (2015). Liposomes incorporating cyclodextrin–drug inclusion complexes: Current state of knowledge. *Carbohydrate polymers*, 129, 175-186.

Aunque se han encontrado un menor número de publicaciones, las micro- y nanopartículas constituidas por polímeros biodegradables han atraído gran atención debido a sus potenciales aplicaciones como sistemas para la administración de compuestos de interés terapéutico, entre los que se encuentran genes y vacunas y algunos fármacos como ketoconazol, lansoprazol o aceclofenaco. Los polímeros biodegradables más comúnmente usados son poliésteres alifáticos como ácido poliláctico, ácido poliglicólico, policaprolactona, polihidroxitirato y sus copolímeros. Una vez se administran, estos polímeros son hidrolizados, obteniéndose compuestos más simples que son susceptibles de ser metabolizados, accediendo en general al ciclo del ácido cítrico. [16]

5.3 Desarrollo de formulaciones transdérmicas según grupo terapéutico

En los últimos años se ha llevado a cabo una importante labor en el desarrollo de formulaciones para la administración transdérmica de fármacos antitumorales, entre ellos compuestos como: curcumina, tretinoína, β -lapachona, ácido folínico, metotrexato, doxorubicina, citarabina o 5-fluorouracilo. La encapsulación de estos agentes ha permitido obtener una mayor biodisponibilidad, ya que mejora su solubilidad acuosa y estabilidad. Además, presenta otras ventajas: mayor capacidad de difusión, liberación sostenida del fármaco y disminución de los efectos adversos. [21]

El segundo gran grupo está constituido por los antiinflamatorios no esteroideos, fármacos empleados en el tratamiento del dolor y la inflamación y entre los que se encuentran compuestos como ketoprofeno, zaltoprofeno, diclofenaco, meloxicam o celecoxib. En su mayoría producen irritación gástrica, ulceración, dolor abdominal y flatulencias como resultado de un tratamiento prolongado por vía oral. A la vista de estos efectos adversos, es cada vez más necesaria su administración tópica. Esta alternativa a la vía oral es además especialmente beneficiosa porque posibilita una mayor concentración local y menor aparición de efectos adversos sistémicos. [20] [22]

Los antifúngicos constituyen el siguiente grupo de fármacos para los cuales se ha producido un mayor desarrollo, seguidos por los antibióticos y los antioxidantes. En la figura que se muestra a continuación se pueden observar los grupos de fármacos en mayor desarrollo para su administración por la vía que nos ocupa.

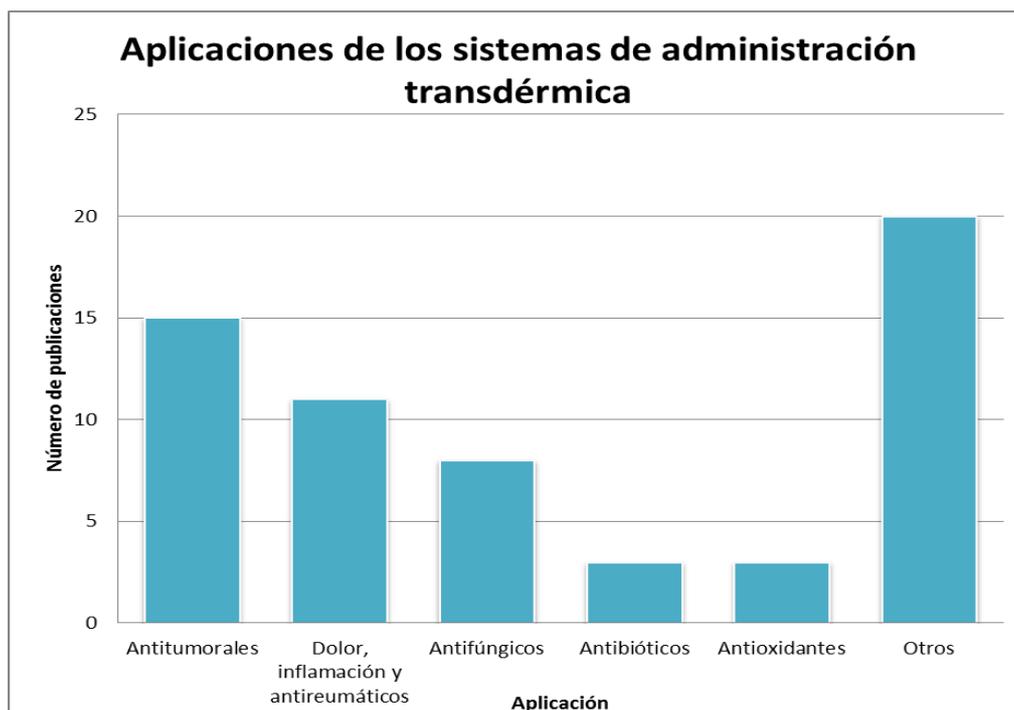


Figura 9. Aplicaciones más relevantes.

Entre los antifúngicos destacan anfotericina B, clotrimazol, miconazol o nistatina. Los estudios de eficacia antifúngica *in vitro* han demostrado que la incorporación de nistatina a nanoemulsiones aumenta su eficacia en comparación con el fármaco libre. Cuando el objetivo es tratar afecciones cutáneas, la cantidad de fármaco que accede al torrente circulatorio debería ser mínima. Los estudios de permeación *ex vivo* utilizando nanoemulsiones de nistatina en piel humana han revelado que las cantidades del fármaco que llegan a la circulación son prácticamente nulas, preservando de la aparición de efectos sistémicos tras la aplicación del polieno. Además, la proporción de nistatina que queda retenida en la piel es muy superior a la concentración mínima inhibitoria (CMI), asegurando un efecto fungicida y fungistático. [50]

Existen fármacos destinados al tratamiento de otras patologías para los cuales también se han desarrollado formulaciones de administración transdérmica. Destacan los antígenos utilizados en la vacunación ya que recientemente sistemas como las nanopartículas biodegradables han demostrado poseer un importante potencial como vectores antigénicos. Las vacunas representan el 11% del total de “otros”. Las aplicaciones en las que también se ha trabajado aunque en menor medida se muestran en la siguiente figura.

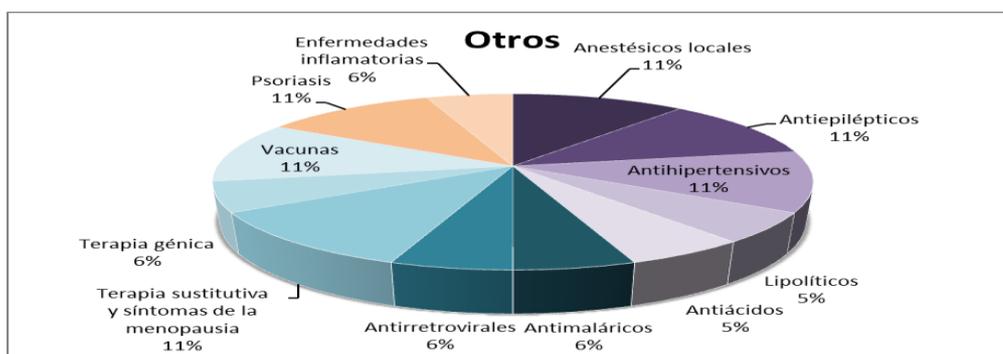


Figura 10. Desglose de "otros".

6. Conclusiones

El estrato corneo constituye una importante barrera de paso para los xenobióticos, pero debido al desarrollo de técnicas como la encapsulación es posible aprovechar esta vía para la administración de fármacos, que pueden ejercer acción local o acceder al torrente circulatorio. En los últimos años se ha trabajado considerablemente con la finalidad de mejorar los sistemas de administración, pero también para conseguir un abanico más amplio de fármacos que pueden ser administrados por esta vía.

En el año 2012 se publicaron un gran número de artículos. Aunque en años posteriores se observa un descenso, el 2017 parece ser un periodo muy prometedor en cuanto al estudio y desarrollo de sistemas de administración de fármacos por esta vía. En primer lugar, destacan los liposomas, sistemas de encapsulación de los cuales se han desarrollado múltiples variantes. Posteriormente, en orden de importancia según el número de artículos publicados incluidos en la base de datos, se encuentran las ciclodextrinas y las micro y nanoemulsiones. En cuanto a los fármacos encapsulados usando estos sistemas, destacan los agentes anticancerígenos, seguidos por los antiinflamatorios no esteroideos y los antifúngicos en tercer lugar. A continuación, se encuentran los antibióticos, antioxidantes y antígenos usados en la vacunación.

7. Bibliografía

- [1] Manteca Martín, A. (2013). *Biología de la piel y cáncer*.
- [2] Calleja, A. H. (2009). *Agentes biológicos. Enfermedades de la piel*.
- [3] Serna, J., Vitales, M., López, M., & Molina, A. 4. *Dermatología*.
- [4] Gutiérrez Fernández de Molina, R. (2011). *Estudios de difusión a través de piel de formulaciones liposómicas de aciclovir*. Universidad Complutense de Madrid.

- [5] Quirino-Barreda, C. T., Gazga-Urioste, C., Juárez-Sandoval, J. J., Faustino-Vega, A., Noguez-Méndez, N. A., Macín-Cabrera, S. A., & Melo-Ruíz, V. E. Cristales líquidos liotrópicos. Nanoestructuras biomiméticas para uso tópico medicinal. *Mundo Nano. Revista Interdisciplinaria en Nanociencia y Nanotecnología*, 10(1), 1-19.
- [6] Villarino, N. F., & Landoni, M. F. (2006). Administración transdérmica de fármacos: Una alternativa terapéutica. *Analecta Veterinaria*, 26.
- [7] Lhez, L., Pappano, N. B., & Debattista, N. B. (2010). Estudio ex vivo de la liberación transdérmica de enalapril. *Avances en Ciencias e Ingeniería*, 1(4), 41-47.
- [8] Rius Alarcó, F.(2012). Innovaciones para la administración de medicamentos.
- [9] Alexander, A., Dwivedi, S., Giri, T. K., Saraf, S., Saraf, S., & Tripathi, D. K. (2012). Approaches for breaking the barriers of drug permeation through transdermal drug delivery. *Journal of Controlled Release*, 164(1), 26-40.
- [10] Ashtikar, M., Nagarsekar, K., & Fahr, A. (2016). Transdermal delivery from liposomal formulations–Evolution of the technology over the last three decades. *Journal of Controlled Release*, 242, 126-140.
- [11] Brown, M. B., Martin, G. P., Jones, S. A., & Akomeah, F. K. (2006). Dermal and transdermal drug delivery systems: current and future prospects. *Drug delivery*, 13, 175-187.
- [12] Gharib, R., Greige-Gerges, H., Fourmentin, S., Charcosset, C., & Auezova, L. (2015). Liposomes incorporating cyclodextrin–drug inclusion complexes: Current state of knowledge. *Carbohydrate polymers*, 129, 175-186.
- [13] Veiga, G. C. (2014). Liposomes as versatile tools.
- [14] Suk, V. R. E., & Misran, M. (2017). Preparation, characterization and physicochemical properties of DOPE-PEG2000 stabilized oleic acid-soy lecithin liposomes (POLL). *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 513, 267-273.
- [15] Kwon, S. S., Kim, S. Y., Kong, B. J., Kim, K. J., Noh, G. Y., Im, N. R., ... & Park, S. N. (2015). Cell penetrating peptide conjugated liposomes as transdermal delivery system of Polygonum aviculare L. extract. *International journal of pharmaceutics*, 483(1), 26-37.
- [16] Akagi, T., Baba, M., & Akashi, M. (2011). Biodegradable nanoparticles as vaccine adjuvants and delivery systems: regulation of immune responses by nanoparticle-based vaccine. In *Polymers in nanomedicine* (pp. 31-64). Springer Berlin Heidelberg.
- [17] Alexander, A., Dwivedi, S., Giri, T. K., Saraf, S., Saraf, S., & Tripathi, D. K. (2012). Approaches for breaking the barriers of drug permeation through transdermal drug delivery. *Journal of Controlled Release*, 164(1), 26-40.

- [18] Zhang, J., & Ma, P. X. (2013). Cyclodextrin-based supramolecular systems for drug delivery: recent progress and future perspective. *Advanced drug delivery reviews*, 65(9), 1215-1233.
- [19] Muzzalupo, R., Tavano, L., Cassano, R., Trombino, S., Ferrarelli, T., & Picci, N. (2011). A new approach for the evaluation of niosomes as effective transdermal drug delivery systems. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 79(1), 28-35.
- [20] Jana, S., Manna, S., Nayak, A. K., Sen, K. K., & Basu, S. K. (2014). Carbopol gel containing chitosan-egg albumin nanoparticles for transdermal aceclofenac delivery. *Colloids and surfaces B: Biointerfaces*, 114, 36-44.
- [21] Dhule, S. S., Penfornis, P., Frazier, T., Walker, R., Feldman, J., Tan, G., ... & Pochampally, R. (2012). Curcumin-loaded γ -cyclodextrin liposomal nanoparticles as delivery vehicles for osteosarcoma. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 8(4), 440-451.
- [22] Cirri, M., Bragagni, M., Mennini, N., & Mura, P. (2012). Development of a new delivery system consisting in "drug-in cyclodextrin-in nanostructured lipid carriers" for ketoprofen topical delivery. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 80(1), 46-53.
- [23] Mura, P., Bragagni, M., Mennini, N., Cirri, M., & Maestrelli, F. (2014). Development of liposomal and microemulsion formulations for transdermal delivery of clonazepam: effect of randomly methylated β -cyclodextrin. *International journal of pharmaceutics*, 475(1), 306-314.
- [24] Ghanbarzadeh, S., & Arami, S. (2013). Enhanced transdermal delivery of diclofenac sodium via conventional liposomes, ethosomes, and transfersomes. *BioMed research international*, 2013.
- [25] Baek, J. S., Lim, J. H., Kang, J. S., Shin, S. C., Jung, S. H., & Cho, C. W. (2013). Enhanced transdermal drug delivery of zaltoprofen using a novel formulation. *International journal of pharmaceutics*, 453(2), 358-362.
- [26] Maheshwari, R. G., Tekade, R. K., Sharma, P. A., Darwhekar, G., Tyagi, A., Patel, R. P., & Jain, D. K. (2012). Ethosomes and ultradeformable liposomes for transdermal delivery of clotrimazole: a comparative assessment. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 20(2), 161-170.
- [27] Duangjit, S., Opanasopit, P., Rojanarata, T., & Ngawhirunpat, T. (2013). Evaluation of meloxicam-loaded cationic transfersomes as transdermal drug delivery carriers. *AAPS PharmSciTech*, 14(1), 133-140.
- [28] Zhang, J., & Michniak-Kohn, B. (2011). Investigation of microemulsion microstructures and their relationship to transdermal permeation of model drugs: ketoprofen, lidocaine, and caffeine. *International journal of pharmaceutics*, 421(1), 34-44.

- [29] Fouad, S. A., Basalious, E. B., El-Nabarawi, M. A., & Tayel, S. A. (2013). Microemulsion and poloxamer microemulsion-based gel for sustained transdermal delivery of diclofenac epolamine using in-skin drug depot: in vitro/in vivo evaluation. *International journal of pharmaceutics*, 453(2), 569-578.
- [30] Chourasia, M. K., Kang, L., & Chan, S. Y. (2011). Nanosized ethosomes bearing ketoprofen for improved transdermal delivery. *Results in pharma sciences*, 1(1), 60-67.
- [31] Liu, C. H., Chang, F. Y., & Hung, D. K. (2011). Terpene microemulsions for transdermal curcumin delivery: effects of terpenes and cosurfactants. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 82(1), 63-70.
- [32] Sun, Y., Du, L., Liu, Y., Li, X., Li, M., Jin, Y., & Qian, X. (2014). Transdermal delivery of the in situ hydrogels of curcumin and its inclusion complexes of hydroxypropyl- β -cyclodextrin for melanoma treatment. *International journal of pharmaceutics*, 469(1), 31-39.
- [33] Zhang, Y. T., Shen, L. N., Wu, Z. H., Zhao, J. H., & Feng, N. P. (2014). Comparison of ethosomes and liposomes for skin delivery of psoralen for psoriasis therapy. *International journal of pharmaceutics*, 471(1), 449-452.
- [34] Perez, A. P., Altube, M. J., Schilreff, P., Apezteguia, G., Celes, F. S., Zacchino, S., ... & Morilla, M. J. (2016). Topical amphotericin B in ultradeformable liposomes: formulation, skin penetration study, antifungal and antileishmanial activity in vitro. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 139, 190-198.
- [35] Raj, R., Raj, P. M., & Ram, A. (2016). Lipid based noninvasive vesicular formulation of cytarabine: Nanodeformable liposomes. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 88, 83-90.
- [36] Nnamani, P. O., Kenechukwu, F. C., Dibia, E. U., Ogbonna, C. C., Monemeh, U. L., & Attama, A. A. (2013). Transdermal microgels of gentamicin. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 84(2), 345-354.
- [37] Lin, W. J., & Duh, Y. S. (2016). Nanostructured lipid carriers for transdermal delivery of acid labile lansoprazole. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 108, 297.
- [38] AbdelSamie, S. M., Kamel, A. O., Sasmour, O. A., & Ibrahim, S. M. (2016). Terbinafine hydrochloride nanovesicular gel: In vitro characterization, ex vivo permeation and clinical investigation. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 88, 91-100.
- [39] Vijayakumar, M. R., Kosuru, R., Vuddanda, P. R., Singh, S. K., & Singh, S. (2016). Trans resveratrol loaded DSPE PEG 2000 coated liposomes: An evidence for prolonged systemic circulation and passive brain targeting. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 33, 125-135.

- [40] Quirino-Barreda, C. T., Gazga-Urioste, C., Juárez-Sandoval, J. J., Faustino-Vega, A., Noguez-Méndez, N. A., Macín-Cabrera, S. A., & Melo-Ruíz, V. E. Cristales líquidos liotrópicos. Nanoestructuras biomiméticas para uso tópico medicinal. *Mundo Nano. Revista Interdisciplinaria en Nanociencia y Nanotecnología*, 10(1), 1-19.
- [41] Yuen, C. W. M., Yip, J., Liu, L., Cheuk, K., Kan, C. W., Cheung, H. C., & Cheng, S. Y. (2012). Chitosan microcapsules loaded with either miconazole nitrate or clotrimazole, prepared via emulsion technique. *Carbohydrate polymers*, 89(3), 795-801.
- [42] Lam, P. L., Lee, K. K. H., Wong, R. S. M., Cheng, G. Y. M., Cheng, S. Y., Yuen, M. C. W., ... & Chui, C. H. (2012). Development of hydrocortisone succinic acid/and 5-fluorouracil/chitosan microcapsules for oral and topical drug deliveries. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 22(9), 3213-3218.
- [43] Yenilmez, E., Başaran, E., & Yazan, Y. (2011). Release characteristics of vitamin E incorporated chitosan microspheres and in vitro–in vivo evaluation for topical application. *Carbohydrate polymers*, 84(2), 807-811.
- [44] Schmidts, T., Marquardt, K., Schlupp, P., Dobler, D., Heinz, F., Mäder, U., ... & Runkel, F. (2012). Development of drug delivery systems for the dermal application of therapeutic DNazymes. *International journal of pharmaceutics*, 431(1), 61-69.
- [45] Kamran, M., Ahad, A., Aqil, M., Imam, S. S., Sultana, Y., & Ali, A. (2016). Design, formulation and optimization of novel soft nano-carriers for transdermal olmesartan medoxomil delivery: In vitro characterization and in vivo pharmacokinetic assessment. *International journal of pharmaceutics*, 505(1), 147-158.
- [46] Qadri, G. R., Ahad, A., Aqil, M., Imam, S. S., & Ali, A. (2017). Invasomes of isradipine for enhanced transdermal delivery against hypertension: formulation, characterization, and in vivo pharmacodynamic study. *Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology*, 45, 139-145.
- [47] El-Laithy, H. M., Shoukry, O., & Mahran, L. G. (2011). Novel sugar esters proniosomes for transdermal delivery of vinpocetine: preclinical and clinical studies. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics*, 77(1), 43-55.
- [48] Patel, K. K., Kumar, P., & Thakkar, H. P. (2012). Formulation of niosomal gel for enhanced transdermal lopinavir delivery and its comparative evaluation with ethosomal gel. *AAPS PharmSciTech*, 13(4), 1502-1510.
- [49] Abdellatif, A. A., & Tawfeek, H. M. (2016). Transfersomal nanoparticles for enhanced transdermal delivery of clindamycin. *AAPS PharmSciTech*, 17(5), 1067-1074.
- [50] Campos, F. F. (2012). *Nanoemulsiones de nistatina para el tratamiento de candidiasis muco-cutáneas* (Doctoral dissertation, Universitat de Barcelona).