

FORMACIÓN PERMANENTE EN DERMOFARMACIA



Liposomas (I).

Conceptos generales y relación con las estructuras cutáneas

Desde su descubrimiento, los liposomas han sido ampliamente utilizados como modelos de membrana¹. Con posterioridad, ha aumentado el interés en su utilización como sistemas de transporte, tanto en industria farmacéutica como cosmética.

Su composición, en la que se encuentra una importante cantidad de lípidos de la membrana celular, su capacidad de encapsular activos de naturaleza muy diversa, su biodegradabilidad y ausencia de toxicidad han favorecido la difusión de su utilización y aparición continuada de nuevas aplicaciones.

En el campo cosmético, su principal función es la protección de activos y facilitar su transporte hacia capas más internas de la piel. Permiten, además, la adición de ingredientes en la formulación, que de otra manera no podrían solubilizarse.

Propiedades de los liposomas

Los liposomas son estructuras esféricas que se forman espontáneamente cuando los lípidos formadores se dispersan en un medio acuoso. Su tamaño suele oscilar entre 20 nm y varias decenas de μm^2 .

Su composición está íntimamente relacionada con la de las membranas celulares. Los lípidos que los constituyen pueden ser de origen natural o sintético, y se caracterizan por presentar una parte polar (cabeza) y otra parte hidrófoba (cola), que les confieren propiedades anfifílicas. Sus características son las siguientes:

– *Parte polar.* Puede ser no iónica o estar cargada positiva o negativamente. Suele ser un fosfo o glicogrupos esterificados con distintos grupos, que da lugar a diferentes lípidos polares.

– *Parte apolar.* Consiste normalmente en una o dos cadenas de ácidos grasos de 14-18C de longitud, saturados o insaturados (de 1 a 4 dobles enlaces).

Los lípidos pueden contener también un «grupo esqueleto» que sirve de puente entre la parte polar y la apolar. Este grupo es generalmente glicerol o esfingosina, y da lugar a los denominados glicerolípidos y esfingolípidos.

Cuando la cabeza polar está unida directamente al ácido graso nos encontramos ante lípidos de cadena simple, mientras que si existe una molécula esqueleto se pueden obtener lípidos tanto de cadena simple como de doble cadena.

Su estructura depende de la naturaleza química, longitud y grado de saturación de las cadenas hidrocarbonadas presentes, el pH y la carga iónica de la fase acuosa.

Este tipo de moléculas no son solubles en agua, sino que forman dispersiones coloidales. La parte polar o cabeza se dispone de tal forma que encierra el compartimento acuoso, mientras que las colas se orientan enfrentadas entre sí, dando lugar a la formación de la bicapa.

Los fosfolípidos son los lípidos más comúnmente utilizados en la elaboración de liposomas. La variabilidad de éstos estriba en el grupo que se une al fosfato. Así, se pueden unir aminoalcoholes (fosfatidilcolina y fosfatidiletanolamina), aminoácidos (fosfatidilserina), alcoholes (fosfatidilglicerol) y azúcares (fosfatidilinositol). Dentro de los fosfolípidos, la lecitina (fosfatidilcolina) es la más utilizada, puesto que es fácilmente extraíble de la yema de huevo y de la semilla de soja.

Clasificación de los liposomas

De todas las clasificaciones de liposomas existentes, la más ampliamente aceptada es la que los divide según su tamaño y número de bicapas (tabla 1).

Liposomas y piel

La piel es una frontera muy activa entre el cuerpo y el medio que lo rodea. El estrato córneo realiza una función de protección frente a las agresiones externas y desempeña, además, un importante papel en el mantenimiento de la hidratación cutánea, regulando el flujo hídrico transepidermico.

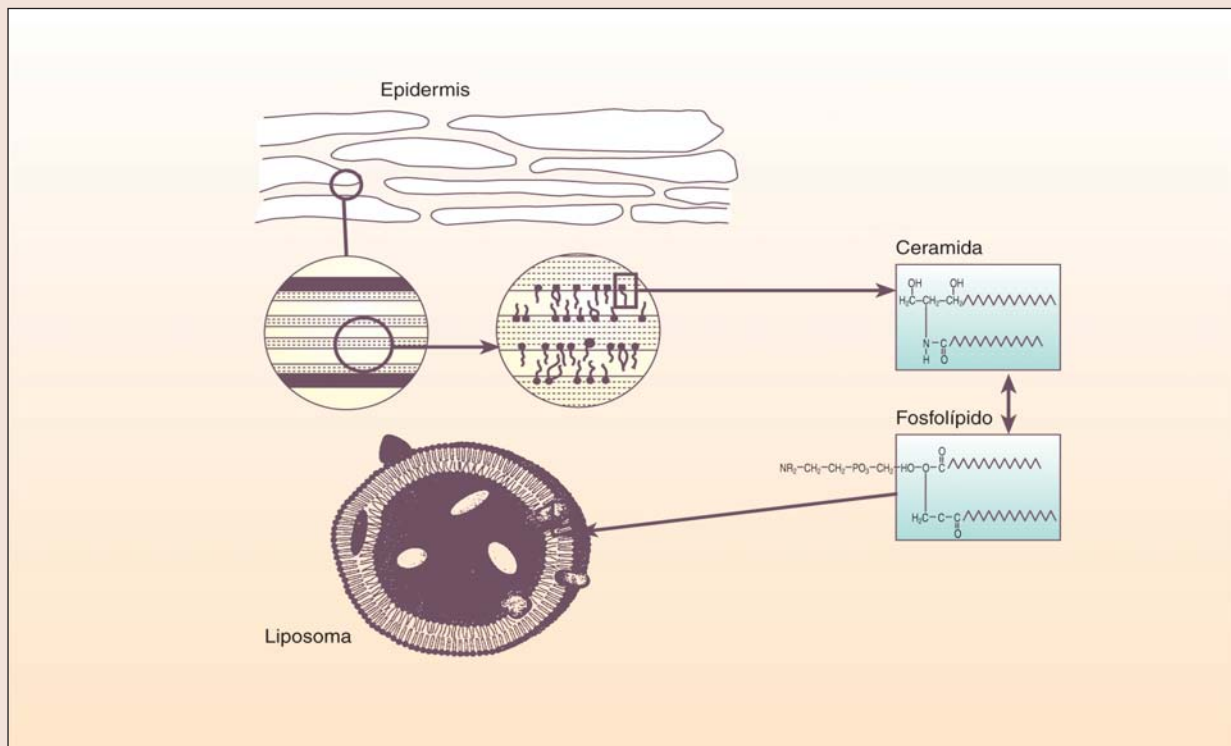
Los corneocitos están cementados por lípidos intercelulares dispuestos en forma de bicapas, que forman una barrera responsable del control de pérdida de agua. Las posibles alteraciones cuali y cuantitativas de este cemento intercorneocitario son las responsables de toda una serie de patologías cutáneas de tipo descamativo.

Una de las razones que justifican la compatibilidad entre liposomas aplicados vía tópica y estrato córneo es su similitud estructural (fig. 1).

Los liposomas preparados a partir de lípidos del estrato córneo podrían tener mayor afinidad y

FORMACIÓN PERMANENTE EN DERMOFARMACIA

Fig. 1. Similitud estructural entre fosfolípidos y ceramidas



biocompatibilidad para con dicho estrato, en comparación con aquellos elaborados con otros lípidos homólogos. Sin embargo, la estabilidad frente a procesos de hidrólisis y oxidación es menor que la que resulta de la utilización de lípidos sintéticos.

Penetración de los liposomas a través de la piel

El transporte de activos a través de la piel es difícil de controlar debido a la influencia de distintos factores en la permeabilidad de dicho tejido: condiciones ambientales, edad, localización y tipo de piel, etc. A pesar de esta influencia, la liberación del activo está controlada básicamente por el sistema de vehiculización y no por la piel en sí.

Una de las cuestiones que se plantean con mayor frecuencia es si los liposomas son capaces de penetrar intactos en el interior del estrato córneo y alcanzar capas más profundas de la piel, o si se desintegran en la superficie cutánea y son los lípidos y los activos por separado los que penetran.

Ruta transepidérmica

Diversos autores señalan que los liposomas de forma intacta no son capaces de atravesar las estrechas rutas intracelulares del estrato córneo^{3,4}. Se ha observado que los liposomas se acumulan en la capa córnea, tanto en su forma intacta como en forma de produc-

tos de degradación, mientras que en capas más profundas sólo se encuentra parte de las vesículas.

Sin embargo, algunos estudios demuestran una mejor penetración de los activos liposomados en comparación con otras formas de vehiculización^{5,6}.

Una hipótesis que últimamente está cobrando peso apunta a una interacción entre liposomas y lípidos intercorneocitarios, que podría dar lugar a la formación de nuevas vesículas capaces de penetrar a través de la epidermis. Este proceso sería posible gracias a la similitud de los componentes lipídicos de las bicapas.

Penetración folicular

Existe la hipótesis de que la afinidad que los liposomas poseen por la unidad folicular se debe a la similitud de los lípidos de la bicapa liposomal y los fosfolípidos de la vaina interna de la raíz del tallo.


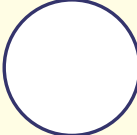
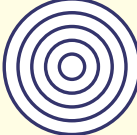



Diferentes estudios demuestran que la penetración selectiva en el interior del folículo piloso y la interacción que se produce dependen del tipo de liposoma y de su composición. Así, por ejemplo, los liposomas multilamelares han demostrado poseer una mayor penetrabilidad⁷.

Formación de liposomas y encapsulación de principios activos

La composición de los liposomas influye de manera decisiva en su eficacia y estabilidad. Los

FORMACIÓN PERMANENTE EN DERMOFARMACIA

Tabla 1. Clasificación de los liposomas

Número de bicapas		Díámetro	Propiedades
Unilaminares (liposomas formados por una única bicapa)	SUV (vesículas unilaminares de pequeñas dimensiones) 	20-80 nm	<ul style="list-style-type: none"> - Debido a su elevado radio de curvatura, una elevada proporción de fosfolípidos se halla en la monocapa externa - Presentan una importante relación superficie/lípido - Dado que el porcentaje de encapsulación es bajo, no se recomienda para moléculas hidrosolubles
	LUV (vesículas unilaminares de grandes dimensiones) 	80 nm-1 µm	<ul style="list-style-type: none"> - Presentan una elevada capacidad de encapsulación - El elevado volumen del compartimento interno permite la encapsulación de moléculas hidrosolubles con eficacia
Plurilaminares (liposomas formados por varias bicapas)	MLV (vesículas multilaminares) 	400 nm- varios µm	<ul style="list-style-type: none"> - Existen variantes de MLV, tales como: <ul style="list-style-type: none"> • REV (Reverse-phase Evaporation Vesicles)  • SPLV (Stable Plurilamellar Vesicles)  • MVL µmultivesicular Liposomes) 

estudios de preformulación deben considerar tanto los componentes que forman el propio liposoma como la forma cosmética en la que van incorporados.

Durante el proceso de formación, los liposomas son capaces de captar principios activos en su fase acuosa o lipídica: las moléculas altamente polares y relativamente pequeñas son atrapadas en el compartimento acuoso, las moléculas no polares se intercalan entre las bicapas, y las anfífilas se fijan a la vesícula a través de su resto lipófilo. Esta propiedad, junto con su biocompatibilidad con la membrana celular, son algunas de las razones de su aplicación en el campo de la cosmética como vehículos transportadores.

Cuando se formulan en emulsiones se deben emplear emulgentes de naturaleza no iónica, evitar la presencia de productos que afecten a los fosfolípidos (acetona, éter, cloroformo), utilizar como conservantes parabenos o ácido sórbico, y no añadirlos a temperaturas superiores a 35 °C. □

Bibliografía

1. Dennis L. Rheological properties of cosmetic and toiletries. Nueva York: Marcel Dekker, 1993.
2. Lasic DD. Liposomes from physics to applications. Ámsterdam: Elsevier, 1993:9-40.
3. Foldvari M, Gesztes A, Mezei M. Dermal drug delivery by liposome encapsulation: clinical and electron microscopic studies. J. Microencapsulation 1990;7(4):479-89.
4. Cevc G, Blume G. Rationale for the control of the biological properties of lipid membranes *in vitro* and *in vivo*. Acta Pharm 1992;42(4):263-71.
5. Lasch J, Laub R, Wohlrab W. How deep do intact liposomes penetrate into human skin? J Controlled Release 1992;18(enero):55-8.
6. Hofland HEJ, Bouwstra JA, Panec M, Boddé HE, et al. Interactions of non-ionic surfactant vesicles with cultured keratinocytes and human skin *in vitro*: a survey of toxicological aspects and ultrastructural changes in stratum corneum. J Controlled Release 1991;16:155-68.
7. Lieb LM, Ramachandran C, Egbaria K, Weiner N. Topical delivery enhancement with multilamellar liposomes into pilosebaceous units: I. *In vitro* evaluation using fluorescent techniques with hamster ear model. J Invest Dermatol 1992;99(1):108-13.

MARÍA TORELLÓ, ANNA VISCASILLAS y ALFONSO DEL POZO

Unidad de Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad de Barcelona.