



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTILÁN

**Nanoacarreadores: una alternativa más
para la administración
tópica/transdérmica de fármacos
(Revisión bibliográfica)**

TRABAJO PROFESIONAL
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

P R E S E N T A:
VICENTE ROMÁN HERNÁNDEZ BLANCAS

ASESOR: DR. JOSÉ JUAN ESCOBAR CHÁVEZ

CUAUTILÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO

2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES**

ASUNTO: VOTO APROBATORIO

**M. en C. JORGE ALFREDO CUÉLLAR ORDAZ
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE**

**ATN: LA LAURA MARGARITA CORTÁZAR FIGUEROA
Jefa del Departamento de Exámenes Profesionales
de la FES Cuautitlán.**

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: Trabajo de Tesis

Nanoacarreadores: una alternativa más para la administración tópica/transdérmica de fármacos (Revisión bibliográfica).

Que presenta el pasante: **Vicente Román Hernández Blancas**

Con número de cuenta: 300268959 para obtener el Título de la carrera: Química Farmacéutico Biológica

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO**.

ATENTAMENTE

“POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU”

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 21 de Septiembre de 2016.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FRMA
PRESIDENTE	Dra. Eva María Molina Trinidad	
VOCAL	Dr. José Juan Escobar Chávez	
SECRETARIO	Dra. Clara Luisa Domínguez Delgado	
1er. SUPLENTE	Q.F.B. Patricia Jeane Domínguez Quiñones	
2do. SUPLENTE	L.F. Raúl Sampieri Cabrera	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).

LMCF/cga

AGRADECIMIENTOS:

- PAPIIT IT 200115: "Diseño, desarrollo y caracterización de microagujas poliméricas biodegradables y geles termorreversibles cargados de sustancias de interés terapéutico para el tratamiento de enfermedades como alternativas a la vía oral".
- Proyecto PIAPI 1619: "Desarrollo de formas farmacéuticas no convencionales para la administración de fármacos"

DEDICATORIAS:

Gracias a Dios por darme la oportunidad de cerrar este ciclo de vida.

A mis padres por el apoyo incondicional que me brindaron durante toda mi trayectoria escolar y en especial para la conclusión de este trabajo.

A mi esposa Lupita por ser mi sostén en momentos de flaqueza y ser la fuerza que me mantiene con ganas cada día. Te amo.

Agradecido con el Dr José Juan Escobar Chavez por todo su apoyo y por nunca dejarme solo. Por todos tus consejos y ayuda. Nunca te lo voy a acabar de agradecer.

Si un hombre no está agradecido por lo que tiene, es probable que no sea agradecido por lo que tendrá. -Frank A. Clark

INDICE

TEMA	PAG
INDICE DE FIGURAS.....	7
INDICE DE TABLAS.....	8
OBJETIVO GENERAL.....	9
JUSTIFICACION.....	9
METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN.....	9
INTRODUCCION.....	10
1. LA PIEL.....	12
1.1 GENERALIDADES.....	12
1.2 ESTRUCTURA.....	13
1.2.1 EPIDÉRMIS.....	14
1.2.1.1 ESTRATO CÓRNEO.....	20
1.2.2 UNIÓN DERMOEPIDÉRMICA.....	21
1.2.3 DÉRMIS.....	22
1.2.4 HIPODERMIS.....	25
1.2.5 ANEXOS CUTÁNEOS.....	25
1.2.6 CORPÚSCULOS DE LA PIEL.....	31
1.3 FUNCIONES DE LA PIEL.....	36
2. ABSORCIÓN PERCUTÁNEA.....	39
2.1 MECANISMOS DE ABSORCIÓN PERCUTÁNEA.....	41
2.2 LEY DE FICK.....	45
2.3 FACTORES QUE AFECTAN LA ABSORCIÓN PERCUTÁNEA.....	48

3. PROMOTORES DE ABSORCIÓN PERCUTÁNEA.....	51
3.1 PROMOTORES QUÍMICOS.....	52
3.1.1 CARACTERISTICAS DE LOS PROMOTORES QUÍMICOS.....	53
3.1.2 EFECTOS DIRECTOS EN LA PIEL DEBIDOS AL USO DE PROMOTORES DE PENETRACIÓN TRANSDÉRMICA.....	55
3.1.3 EFECTOS INDIRECTOS DE LOS PROMOTORES QUÍMICOS SOBRE LA PIEL.....	56
3.1.4 MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS PROMOTORES PERCUTÁNEOS QUÍMICOS.....	56
3.1.5 CLASIFICACIÓN DE LOS PROMOTORES PERCUTÁNEOS QUÍMICOS.....	57
3.2 PROMOTORES FÍSICOS.....	58
3.2.1 IONTOFORESIS.....	59
3.2.2 ELECTROPORACIÓN.....	61
3.2.3 ULTRASONIDO.....	63
3.2.4 MICROAGUJAS.....	64
3.2.5 NANOACARREADORES TRANSDÉRMICOS.....	65
4. NANOACARREADORES TRANSDÉRMICOS.....	66
4.1 ANTECEDENTES.....	66
4.2 TIPOS DE NANOACARREADORES.....	67
4.2.1 NANOPARTÍCULAS.....	72
4.2.2 NANOEMULSIONES.....	72

4.2.3 LIPOSOMAS.....	73
4.2.4 DENDRÍMEROS.....	75
4.3 VENTAJAS E INCONVENIENTES DEL USO DE NANOACARREADORES.....	76
4.4 APLICACIONES DE NANOACARREADORES EN LA LIBERACIÓN TÓPICA/TRANSDÉRMICA DE FÁRMACOS.....	88
CONCLUSIONES.....	103
REFERENCIAS.....	105

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1	Representación esquemática de las diferentes capas de la piel	13
Figura 2	Representación esquemática de la piel incluyendo sus anexos cutáneos	14
Figura 3	Representación de los diferentes estratos de la epidermis	15
Figura 4	Diagrama Simplificado del EC	21
Figura 5	Diagrama Simplificado de la Dermis	22
Figura 6	Representación simplificada de los anexos cutáneos	29
Figura 7	Diagrama simplificado de las partes de la uña	30
Figura 8	Representación de la melanogénesis	32
Figura 9	Esquema de la localización de los desmosomas	35
Figura 10	Representación esquemática de Melanocitos, Células de Merkel y Células de Langerhans	35
Figura 11	Diagrama simplificado de las funciones de la piel	39
Figura 12	Representación simplificada de los mecanismos de absorción percutánea	42
Figura 13	Ilustración gráfica de la ley de Fick de la difusión a través de membranas	46
Figura 14	Esquema de efectos directos de los promotores químicos en la piel	55
Figura 15	Representación gráfica del proceso de iontoforesis	61
Figura 16	Representación gráfica de la electroporación	62
Figura 17	Permeación promovida por disrupción de la barrera lipídica y cavitación por uso de ultrasonido	64
Figura 18	Esquema de tipos de nanoacarreadores	67

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1	Características de los diferentes estratos de la epidermis	18
Tabla 2	Características de las diferentes fibras presentes en la dermis	24
Tabla 3	Proporciones de composición del sebo secretado por la glándula sebácea	27
Tabla 4	Clasificación principal de los promotores químicos de absorción percutáneos	57
Tabla 5	Ejemplos de nanoacarreadores usados para la liberación transdérmica de fármacos	68
Tabla 6	Ventajas y desventajas de los nanoacarreadores	84
Tabla 7	Aplicaciones de nanoacarreadores en liberación transdérmica de fármacos	99

OBJETIVO GENERAL

Evidenciar el uso de nanoacarreadores como una alternativa para la administración tópica/transdérmica de fármacos, mediante una revisión bibliográfica-electrónica.

JUSTIFICACIÓN

Debido al creciente número de enfermedades a nivel nacional y mundial, cada vez es más necesario el desarrollo de nuevas alternativas en la administración de fármacos. Es por ello que este trabajo se enfoca en una de estas nuevas alternativas con el fin de promover su interés y desarrollo.

METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

Las fuentes consultadas fueron obtenidas mayormente en la hemeroteca de la FES Cuautitlan Campo 1; además, se consultaron libros de la Biblioteca de la FES Cuautitlan. Las referencias graficas y algunas fuentes de información básicas fueron obtenidas desde buscadores de internet.

INTRODUCCIÓN

La nanomedicina, es la aplicación de tecnologías en escala de 1 a 500 nm, para diagnosticar o tratar enfermedades, esta se ha convertido en un tema muy importante en la actualidad.

El objetivo de la nanomedicina es diagnosticar y preservar la salud sin efectos secundarios con tratamientos no invasivos. Para alcanzar estos objetivos, la nanomedicina ofrece un gran número de herramientas y posibilidades. La manipulación que se obtiene a partir de la nanomedicina para los fármacos y otros materiales en escala nanométrica pueden cambiar las propiedades básicas y la bioactividad de los materiales. La solubilidad, incrementar el área superficial, liberación prolongada y liberación directa en el sitio de acción, son algunas de las características que la nanotecnología puede manipular en los sistemas de liberación de fármacos [Díaz-Torres, 2010].

La nanotecnología aplicada a las ciencias de la salud incluye nuevos dispositivos usados en cirugías, nuevos procesadores para mejores diagnósticos, materiales nuevos para sustituir las estructuras corporales y algunas estructuras capaces de **transportar** fármacos a través del cuerpo para el tratamiento de muchas enfermedades [Díaz-Torres, 2010].

Se conoce como acarreador o vector, a aquellos sistemas en que el fármaco se encuentra encapsulado, disperso o adsorbido y que cumplen con diversas funciones como proteger al fármaco del medio biológico, favorecer el transporte o distribución hacia distintos órganos o tejidos pudiendo ser incluso altamente

específico (vectorización o *drug targeting*) y lograr una liberación prolongada o controlada del principio activo [Tarl, et al., 2011].

Estas estructuras pueden ser elaboradas de una gran variedad de materiales y estos a su vez son muy distintos en estructura y naturaleza química. Todas estas nanoestructuras son llamadas nanoacarreadores y, pueden ser administrados a los organismos por todas las vías de administración [Díaz-Torres, 2010].

La piel provee una barrera física natural contra la penetración de partículas, pero también genera oportunidades para la entrada de nanopartículas terapéuticas, especialmente en piel enferma y en las aberturas de los folículos pilosos. Mientras que la liberación de nanopartículas de fármacos ha sido promovida como una tecnología permisible, su potencial en el tratamiento local de la piel y en enfermedades sistémicas aun no ha sido explotado. La mayoría de las tecnologías de nanopartículas para la liberación de fármacos se basa en transportadores lipídicos, por ejemplo, nanopartículas lipídicas sólidas y nanoemulsiones de alrededor de 300 nm de diámetro, que actualmente son consideradas micropartículas.

Las nanopartículas metálicas son reconocidas actualmente por sus aparentes características ligeramente similares a los medicamentos, por ejemplo, actividad antimicrobiana y como prevención del cáncer de piel [Tarl, et al., 2011].

1. LA PIEL

1.1 GENERALIDADES

La piel, valiosa e imprescindible, es un órgano verdaderamente fascinante y maravilloso. No es pretencioso decir que la piel es uno de los órganos más importantes de nuestro organismo. Para demostrar su importancia basta decir que si nos falta más del 40% de ella, suele ser incompatible con la vida.

Además, la piel es nuestro órgano más extenso. Pesa entre tres y cinco kilogramos, tiene un área superficial de alrededor de 2m² y aporta más del 10% de la masa corporal [<https://goo.gl.vTCnIQ>; <https://goo.gl.OdgWGB>; Rassner, 1999; Domínguez-Delgado, et al., 2010].

Es el órgano sensorial para la temperatura, la presión, el tacto y el dolor; protege tejidos finos subyacentes contra luz UV, desempeña un papel importante en el metabolismo, incluyendo síntesis de la vitamina D y la biotransformación de algunos productos químicos [Guzek, 1989].

La piel es un órgano exclusivo e inherente a cada persona. En su estado normal es firme, flexible, fina, de tacto suave y es el resultado de un equilibrio entre los procesos de queratinización, descamación y secreción de sebo. Pero la piel experimenta importantes variaciones ante diversas circunstancias tales como la edad, la raza, el clima, el sexo, el estado de salud, entre otros. Tal vez, la característica más importante que diferencia a las personas en cuanto a su tipo de piel es el color que ya está presente desde el nacimiento [<http://goo.gl.0wN5fK>].

1.2 ESTRUCTURA

La piel surge en los primeros días de la vida del embrión humano, casi al mismo tiempo que el cerebro. Pocas semanas después de la fecundación, las células que se están multiplicando para formar los distintos tejidos se distribuyen en tres estratos, llamados "hojas embrionarias". Del primero se formarán todos los órganos internos (endodermo) y del segundo los músculos y el esqueleto (mesodermo). De la tercera hoja (ectodermo) se origina el sistema nervioso y el revestimiento del organismo, es decir, la piel y las mucosas. Pero la maduración de este preciado órgano sólo termina con el nacimiento, aunque sigue perfeccionándose también después. Especialmente, la piel posee una formidable capacidad de regeneración [<http://goo.gl.y2KWrm>].

Esencialmente la piel está compuesta de tres diferentes capas: epidermis, dermis e hipodermis o tejido subcutáneo como se muestra en la fig. 1.

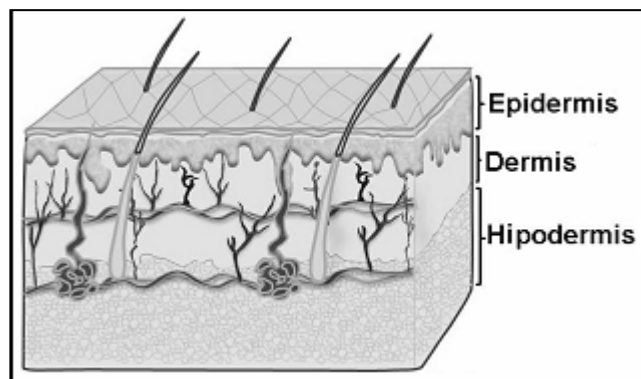


Figura 1. Representación esquemática de las diferentes capas de la piel, epidermis, dermis e hipodermis [Domínguez-Delgado, et al., 2010].

Una membrana basal separa la epidermis y la dermis, mientras la dermis es contigua con los tejidos subcutáneos y adiposos [Berti, et al., 1995]. El EC, es la capa externa de la epidermis, actúa como una barrera entre la piel y su entorno [Elias, 2005].

Existen también varios anexos en la piel, que incluyen: a los folículos de cabello o pilosos, glándulas sebáceas, glándulas sudoríparas y las uñas, pero éstos solo ocupan alrededor del 0.1 % de la superficie total de la piel humana [Escobar-Chávez, et al. 2009; Banga, et al., 1993]. (Fig. 2).

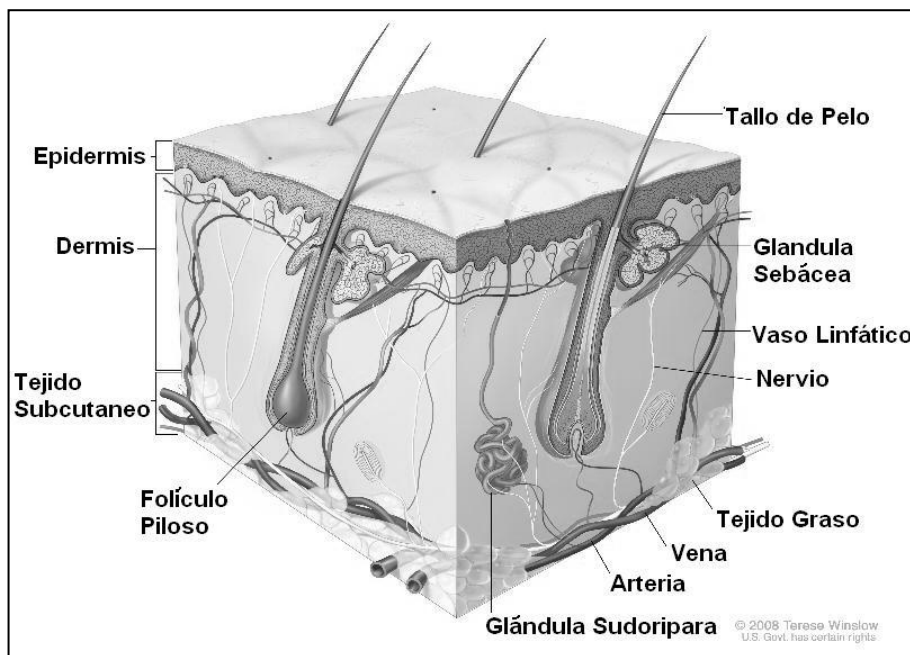


Figura 2. Representación esquemática de la piel incluyendo sus anexos cutáneos como folículos pilosos, nervios, etc. [<http://goo.gl/pf8ExQ>].

1.2.1 EPIDERMIS

La **epidermis** es la capa más externa. Tiene en promedio un milímetro de espesor, aunque es mucho más gruesa en las palmas y en las plantas y menos

en los párpados. Se regenera cada 2 meses y su función es mantener la piel hidratada, así como de protegernos de la radiación solar. [http://goo.gl.y2KWrm].

Esta constituida en un 90 % por queratinocitos, que se cornifican (células queratinizadas o cornificadas). La epidermis contiene también las células pigmentarias que producen melanina (melanocitos), las células dendríticas del sistema inmune (células de Langerhans) y las células del sistema nervioso periférico (células de Merkel) [Rassner, 1999].

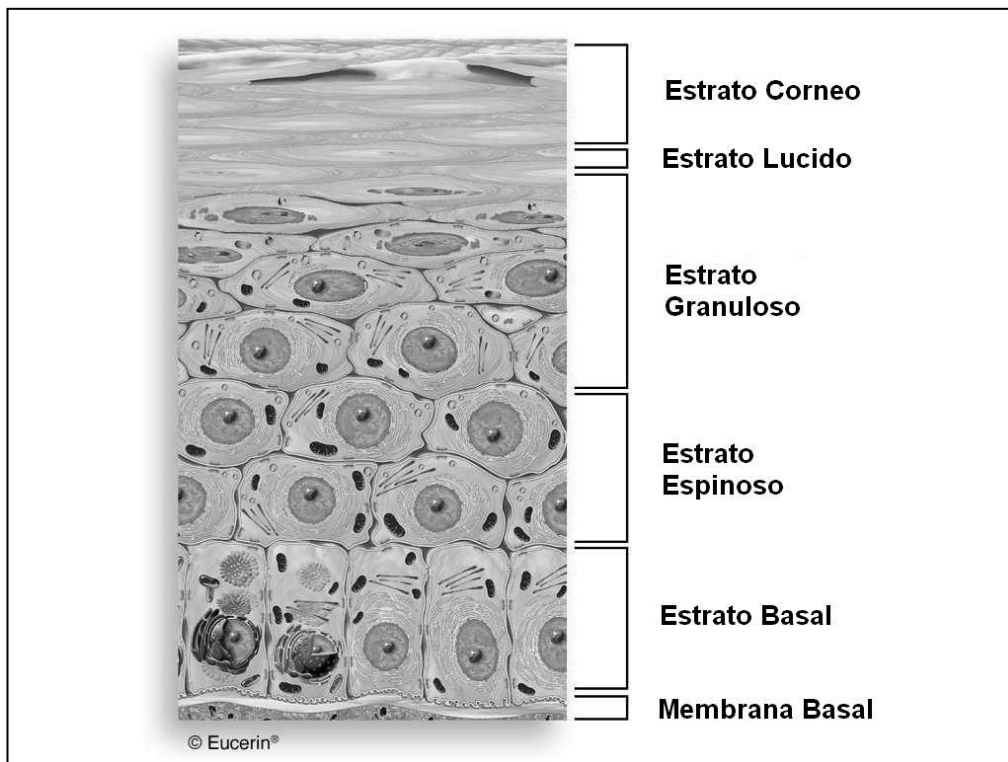


Figura 3. Representación de los diferentes estratos de la epidermis desde la membrana basal hasta la capa externa [modificada de http://goo.gl.Flkphi].



La epidermis se halla constituida a su vez por diferentes capas o estratos (Fig. 3 y Tabla 1), que reciben distintos nombres, desde la capa más externa a la más profunda:

- **Estrato córneo:** El EC es la capa heterogénea más externa de la epidermis y es aproximadamente de 10 – 20 μm de espesor. Está constituido por capas de células muertas denominadas corneocitos que constituyen el último paso en la evolución de los queratinocitos desde su origen en la capa basal. Se encuentra en constante descamación, aunque en condiciones normales este fenómeno es imperceptible. Así nuestra piel se renueva constantemente. Esta capa aparece en toda la piel, excepto en las mucosas (labios, vulva, boca, entre otros).
- **Estrato lúcido o capa brillante:** Solo se observa en las palmas de las manos y en las plantas de los pies, y aparece como una fina banda clara situada justamente encima del estrato granuloso [Peyrefitte, 1995]. Carecen de núcleo y el citoplasma está lleno de una sustancia gelatinosa, la eleidina, que se transformará en queratina. La eleidina es muy rica en lipoproteínas y cumple la función de impedir la entrada o salida de agua [<http://goo.gl.Dz4Zve>].
- **Estrato granuloso:** Está formado por elementos celulares aplanados que contienen gránulos de queratohialina, sustancia córnea característica de esta capa. Estas células no poseen capacidad de dividirse, ya que están dedicadas exclusivamente a la síntesis o formación de queratina.
- **Estrato espinoso o de Malpighi:** Se sitúa por encima de la capa basal y está constituido por varias hileras de células que representan otro

estadio de evolución de las células basales. Las células de la capa espinosa se unen entre sí con las de la capa basal constituyendo un sólido “almazón” [<http://goo.gl.Dz4Zve>].

- **Capa basal o germinativa:** Está formada por una hilera de células vivas que desarrollan una gran actividad y que constantemente regeneran la epidermis. En esta capa se encuentran los melanocitos, células de forma estrellada cuyos brazos o prolongaciones se denominan dendritas, y que son las células responsables de la fabricación de la melanina. La melanina es un pigmento que contribuye al color de la piel y nos protege de los posibles efectos negativos de los rayos solares. Entre los queratinocitos y los melanocitos se da una relación muy especial, ya que la melanina elaborada por los melanocitos es transferida a los queratinocitos, sin conocerse aún el mecanismo por el que esto se produce. Además en esta capa también se encuentran células del sistema inmunológico (células de Langerhans) encargadas de presentar los antígenos (sustancias extrañas del exterior) a los linfocitos, e iniciar así la respuesta inmune [<http://goo.gl.y2KWrm>].

CARACTERÍSTICAS MÁS IMPORTANTES DE LOS DIFERENTES ESTRATOS DE LA EPIDERMIS

	Células	Capas	Características	
Estrato Córneo	Corneocitos	25-30	Fuerte membrana protectora, presencia de queratohialina y secreción de gránulos lamelares, gran cantidad de queratina (ladrillos)	
Estrato lucido	Corneocitos	3-5	Existencia de una íntima oposición por filamentos intermedios. Células eosinófilas en donde esta muy avanzado el proceso de queratinización, desaparición o degradación de núcleo y organelos citoplasmáticos a medida que la célula se llena de queratina.	

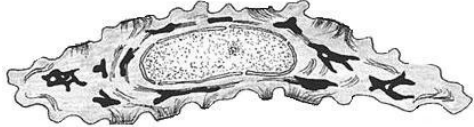
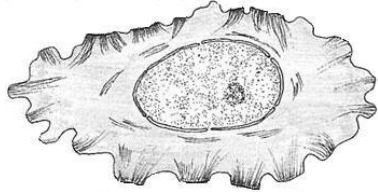
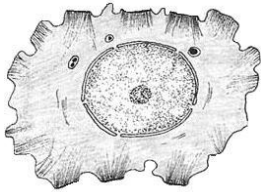
Estrato granuloso	Queratinocitos planos, proteínas ricas en histidina y cistina	3-5	Producción de queratohialina, organización de filamentos intermedios en haces gruesos, los gránulos lamelares liberan una secreción rica en lípidos (cemento).	
Estrato espinoso	Queratinocitos poliédricos, prolongaciones de melanocitos, células de Langerhans y Merkel	8-10	Sus células tienen múltiples prolongaciones citoplasmáticas., aplanamiento de queratinocitos según el crecimiento, cohesión a la epidermis con suficiente espacio entre las células para la circulación de la linfa.	
Estrato basal	Queratinocitos cúbicos o cilíndricos	1	Solo ella se puede dividir, produce nuevos queratinocitos, melanocitos, células de Langerhans y Merkel	

Tabla 1. Características de los diferentes estratos de la epidermis con los esquemas de cada uno [Peyrefitte, 1995; Tortora, et al., 2006; Van Der Graaf, et al., 2002; Sherwood, 1997].

1.2.1.1 ESTRATO CÓRNEO

El estrato córneo (EC) consiste en aproximadamente de 15-25 capas de células aplanadas, apiladas, hexagonales y cornificadas integradas en una matriz intercelular de lípidos y un grosor de 10 μm cuando esta seco. Esta matriz lipídica forma una estructura continua que se considera que juega un rol crucial en el mantenimiento de la barrera de la piel que ayuda a disminuir la pérdida de agua transdérmica y evitar la entrada de materiales no deseados incluyendo microorganismos [Domínguez-Delgado, et al. 2010; Williams, 2003].

En el EC los queranocitos son poligonales, alargados y relativamente delgados (aproximadamente 0.2 a 1.5 μm de grosor con un diámetro de 34-46 μm). Comúnmente, toma 14 días para que una célula hija del estrato basal complete su diferenciación hasta llegar al EC; también las células del EC tardan 14 días en descamarse. Desde que los queranocitos del EC son cornificados son llamados “corneocitos” [Williams, 2003].

Las propiedades de barrera del EC pueden estar relacionada con su alta densidad (1.4 gr/cm^3 en estado seco) y con su baja hidratación (15-20%), comparada con el 70% habitual del cuerpo. Cada célula del EC esta compuesta principalmente de paquetes insolubles de queratina (70%) y lípidos (20%) encerrados en la membrana celular, aportando cerca del 5% del peso del EC. La barrera permeable esta localizada dentro de las bicapas lipídicas de los espacios intercelulares del EC [Elias, et al., 1975; Wertz, et al., 1982; Landman, 1986] y esta constituida por ceramidas (40-5%), ácidos grasos (15-20%), colesterol (20-25%) y sulfato de colesterol (5-10%) [Gray, et al., 1982; Werz, et al; 1983; Long, et al., 1985; Wertz, et al., 1985; Melnik, et al., 1989] (Fig 4).

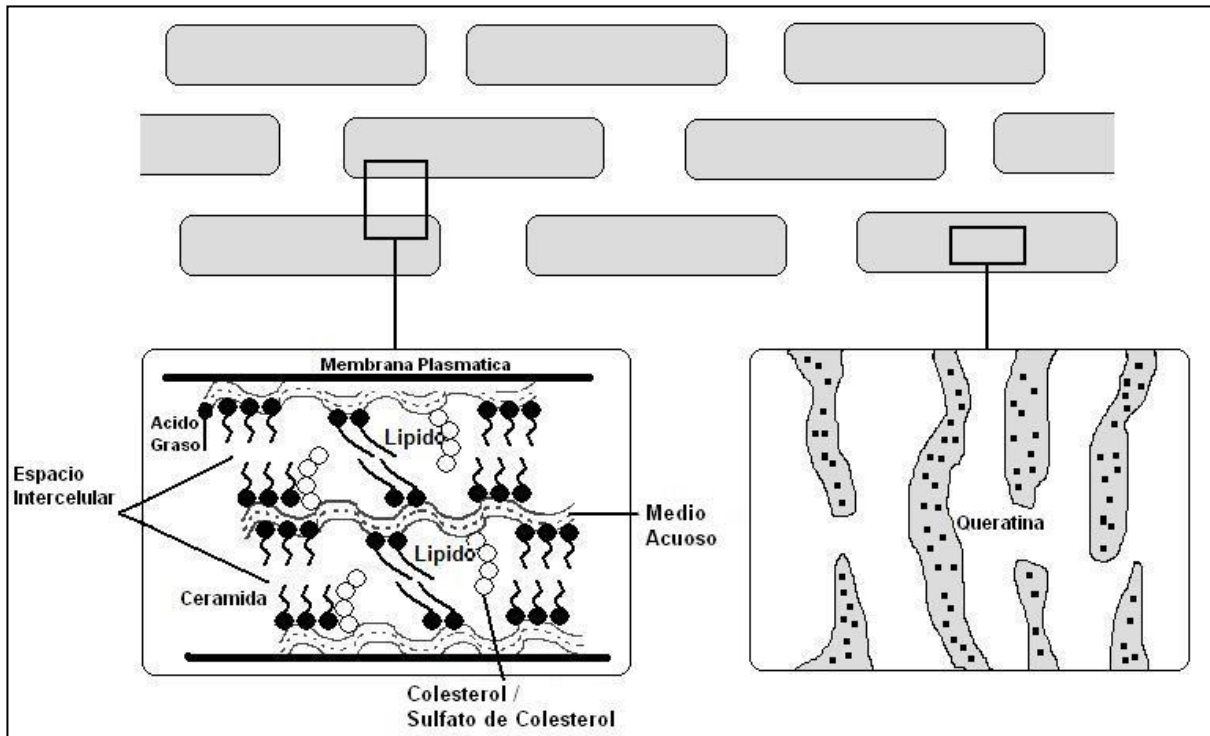


Figura 4. Diagrama Simplificado del EC, mostrando canales y los espacios intercelulares

[Modificada de Domínguez-Delgado, et al., 2010; Barry, 2006].

1.2.2 UNIÓN DERMOEPIDÉRMICA (UDE)

La unión dermoepidérmica (UDE), esta constituida esencialmente por la membrana basal epidérmica, y separa la epidermis de la dermis.

Esta creada por las células basales que ella misma soporta, la UDE es ante todo un filtro de difusión de los elementos nutritivos y metabólicos que circulan entre la dermis y la epidermis. Gracias a las papilas dérmicas, constituye una superficie de intercambio considerable entre los dos tejidos [Peyrefitte, 1995].

1.2.3 DERMIS

La dermis o corión forma la mayor proporción de la piel y constituye el verdadero soporte de este órgano. Tiene un espesor de unos 4 mm [<http://goo.gl.y2KWrm>].

El corion, como tejido de sostenimiento, tiene una estructura resistente, formada por una especie de “cemento” con haces y fibrillas entrecruzadas. En este entramado se encuentran elementos tan importantes como el colágeno y la elastina [Calderón-Lojero, 2010].

En la dermis los glicosaminoglicanos y los ácidos mucopolisacáridos están unidos covalentemente a cadenas de péptidos para formar proteoglicanos, es la “sustancia fundamental” (Fig. 5) que promueve la elasticidad de la piel. La red de células tiene presentes: **fibroblastos**, que producen los componentes del tejido conectivo de colágeno, laminina, fibronectina y vitronectina; **mastocitos**, que están involucrados en la respuesta inmune y antiinflamatoria; **melanocitos**, involucrados en la producción de la melanina, además de **nervios, vasos sanguíneos y vasos linfáticos** [Domínguez-Delgado, 2010].

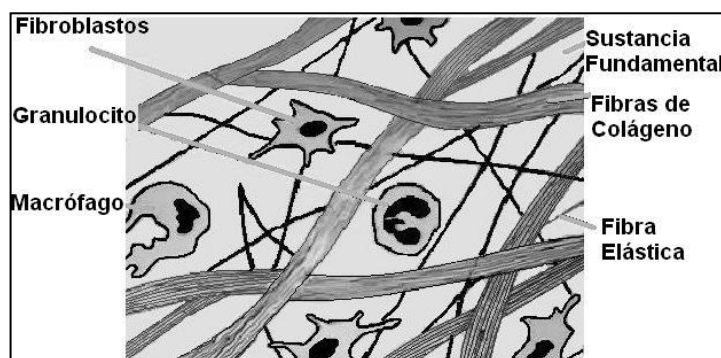


Figura 5. Diagrama Simplificado de la Dermis con sus diferentes células [Peyrefitte, 1995].

Ya no se trata de capas de células superpuestas, como sucedía en la epidermis, sino de un complicado sistema de fibras entrelazadas, embebidas de una sustancia denominada "sustancia fundamental", en la cual se sitúan una extensa variedad de tipos de células.

1. Esta dividida en dos zonas que, de un nivel más superficial al profundo, reciben los siguientes nombres: Dermis papilar y dermis reticular [<http://goo.gl.y2KWrm>].

La dermis papilar, consiste en tejido conectivo laxo ubicado inmediatamente por debajo de la epidermis. Las fibras colágenas localizadas en esta parte de la dermis no son tan gruesas como las de la protección más profunda.

De modo similar, las fibras elásticas de esta capa son filiformes y forman un reticulado irregular, la capa papilar es relativamente fina e incluye la sustancia de las papilas y las crestas dérmicas, contiene vasos sanguíneos que irrigan pero no penetran en la epidermis, también tiene prolongaciones nerviosas, algunas de las cuales finalizan en la dermis y otras perforan la lamina basal y entran en el compartimiento epitelial. Los vasos sanguíneos y las terminaciones nerviosas sensoriales están muy concentrados, por lo que son muy visibles en las papilas dérmicas [Sherwood, 1997]

El espesor de la dermis reticular varía en las distintas partes de la superficie corporal, pero siempre es considerada más gruesa y menos celular que la dermis papilar. Se caracteriza por presentar haces gruesos e irregulares de colágeno y por la presencia de fibras elásticas más gruesas. Las fibras colágenas y elásticas no tienen una orientación aleatoria, sino que forman

líneas regulares de tensión en la piel, denominadas líneas de Langer. Las incisiones cutáneas paralelas a las líneas de Langer curan con cicatrices mínimas [Calderón-Lojero, 2010].

Las diferentes fibras que componen la dermis se describen en la tabla 2:

TIPOS DE FIBRAS DE LA DERMIS	
Tipo de fibra	Características
Fibras de colágeno	Son el principal componente de la dermis; al microscopio se muestran con un aspecto blando y ondulado.
Fibras elásticas	Aunque más escasas que las anteriores, tienen su importancia, pues son las responsables de la elasticidad de la piel.
Fibras de reticulina	Son muy escasas y se disponen alrededor de los anejos (pelos, uñas, glándulas) y de los vasos sanguíneos.

Tabla 2. Características de las diferentes fibras presentes en la dermis [<http://goo.gl.y2KWrm>].

En la dermis se encuentran también los anexos cutáneos, que son de dos tipos: córneos (pelos y uñas) y glandulares (glándulas sebáceas y glándulas sudoríparas). También se encuentran los vasos sanguíneos que irrigan la piel (la epidermis no posee vasos) y las terminaciones nerviosas.

Existen además distintas células del sistema inmunológico (linfocitos, macrófagos, eosinófilos y mastocitos) presentes en número variable dependiendo de las circunstancias de la piel, aumentando cuando existe inflamación. En este supuesto además se encuentran células extravasadas desde los vasos sanguíneos, hematíes y leucocitos [<http://goo.gl.y2KWrm>].

1.2.4 HIPODERMIS

1. **La hipodermis** es la capa más profunda de la piel. También se llama tejido celular subcutáneo o panículo adiposo. Se halla constituida por gran multitud de adipositos (células grasas), dispuestos en lóbulos, separados entre sí por haces de fibras colágenas y elásticas que reciben el nombre de trabéculas. La grasa forma un tejido metabólico muy activo que además protege al organismo proporcionándole amortiguación y aislamiento térmico [<http://goo.gl.y2KWrm>].

En el hombre el tejido adiposo predomina en las partes altas del cuerpo, sobre todo en el abdomen por encima del ombligo. Esta distribución se denomina androide. En la mujer, se localiza esencialmente en la parte inferior del cuerpo, por debajo del ombligo (región pelviana, nalgas y muslos). En este caso, se denomina distribución ginecoide [Peyrefitte, 1995].

1.2.5 ANEXOS CUTÁNEOS

Existen cuatro anexos cutáneos identificables (Fig. 6); los folículos pilosos con sus glándulas sebáceas asociadas, glándulas sudoríparas apócrinas y écrinas, y las uñas [11]; pero estos ocupan solo el 0.1% de la superficie total de la piel humana [Domínguez-Delgado, et al., 2010].

El pelo y los anexos en general derivan de la epidermis primitiva (ectodermo). Los primeros folículos polisebáceos aparecen hacia el final del 2º mes de vida embrionaria a nivel del arco superciliar, del labio superior y del mentón. Durante en 5º mes, la pilosidad (lanugo) alcanza la totalidad de la

superficie corporal, con excepción de las palmas de las manos y las plantas de los pies [Peyrefitte, 1995].

Los folículos polisebáceos tienen alrededor del 10-20% de la flora residente y no pueden ser descontaminados con la limpieza. Los folículos pilosos están distribuidos a través de la superficie entera de la piel, con excepción de las palmas de las manos, las plantas de los pies y los labios [Domínguez-Delgado, et al., 2010].

Existe un músculo liso innervado por fibras nerviosas del sistema simpático encargado del enderezamiento del pelo u “horripilación” y como consecuencia de ello, la llamada piel de gallina. La horripilación es una reacción fisiológica en la lucha contra el frío que se produce también en ciertas situaciones emocionales [Peyrefitte, 1995].

Cada folículo está asociado con una **glándula sebácea** que puede variar en tamaño desde 200 hasta 2000 μm de diámetro. El sebo secretado por esta glándula consiste en triglicéridos, ácidos grasos libres y ceras, escualeno y colesterol, que protegen y lubrican la piel y también mantienen el pH alrededor de 5 [Peyrefitte, 1995].

En la tabla 3 presentan los componentes del sebo secretado por la glándula sebácea:

Constitución del sebo secretado por la glándula sebácea	
SUSTANCIA	PORCENTAJE (%)
Triglicéridos	43
Ácidos grasos libres	15
Ceras	23
Escualeno	1
Colesterol	4

Tabla 3. Proporciones de composición del sebo secretado por la glándula sebácea [Peyrefitte, 1995].

La glándula sebácea esta situada en la parte media de la dermis, en el ángulo obtuso que forman el folículo piloso y la epidermis. El tamaño de la glándula sebácea es inversamente proporcional al tamaño del pelo al cual esta unida. La glándula sebácea es una glándula acinosa en forma de racimo, esta constituida por muchos ácinos que se agrupan en diversos lóbulos [Peyrefitte, 1995].

Las glándulas sebáceas están ausentes en las palmas de las manos y en las plantas de los pies y en las uñas [Domínguez-Delgado, et al., 2010].

Los receptores para el tacto son más numerosos en la piel de los dedos y labios, y relativamente escasos en la piel del tronco. Existen muchos receptores alrededor de los folículos pilosos, además de los que se encuentran en el tejido subcutáneo de las áreas sin pelo. [Ganong, 2006].

Las **glándulas sudoríparas écrinas** solo existen en los mamíferos, aunque la mayoría de ellos únicamente las tienen en las plantas de las patas y no ejercen ningún papel en la termorregulación. Las glándulas sudoríparas écrinas son específicas de la especie humana [Peyrefitte, 1995].

Las glándulas sudoríparas écrinas responden a la temperatura por vía de los nervios parasimpáticos, excepto en las palmas, plantas y axilas, donde estos responden a estímulos emocionales por medio de los nervios simpáticos [Burguerson, et al., 1997].

Las glándulas écrinas son estructuras epidermales que de manera simple son tubos enrollados derivados de una bola enrollada, de aproximadamente 100 μm de diámetro, localizados en la parte baja de la dermis. Estas secretan una solución salina diluida con pH cercano a 5, esta secreción es estimulada por las condiciones de control de temperatura, tal como el ejercicio y la temperatura ambiental alta, así como el estrés emocional a través de el sistema nervioso autónomo (simpático). Estas glándulas tienen una superficie total de alrededor de 1/10,000 del total de la superficie del cuerpo [Domínguez-Delgado, et al., 2010].

Las glándulas sudoríparas apocrinas se localizan exclusivamente en las axilas y en las regiones genitales; existen algunas glándulas de serumen que son glándulas apocrinas especializadas que segregan una sustancia grasa, amarillo pardusca, en el conducto auditivo externo, en el cual se encuentran distribuidas [Peyrefitte, 1995].

La glándula apócrina es una glándula tubular, formada por un ovillo secretor y por un conducto excretor dérmico. La secreción de esta glándula no muestra ninguna similitud con la de la glándula ecrina, se trata de un líquido viscoso, lechoso, blancuzco o amarillento; cuando se produce puede provocar mal olor debido a que los lípidos que contiene son degradados en la superficie de la piel por bacterias liberando ácidos grasos de olor desagradable, aunque en ocasiones sirve como vehiculo de mensajes olfativos específicos en cada individuo [Peyrefitte, 1995].

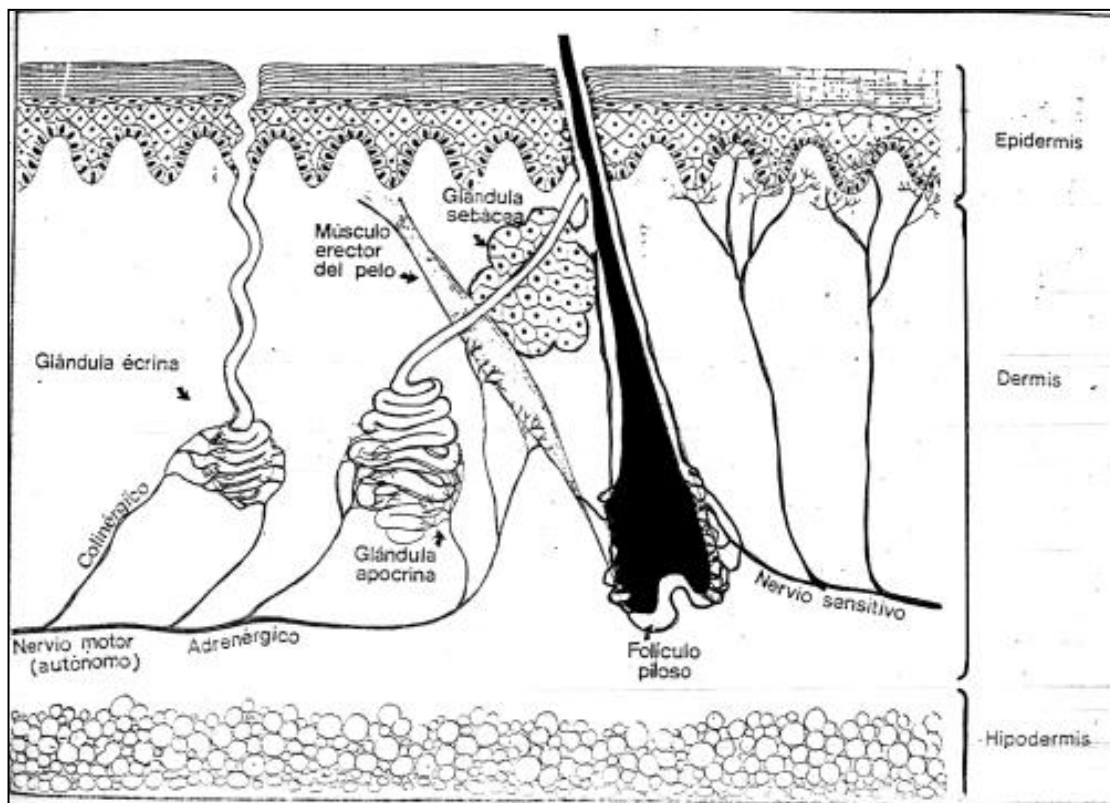


Figura 6. Representación simplificada de los anexos cutáneos como glándulas, folículos, etc. [<http://goo.gl/sYC8QD>].

La uña es la lámina cornea flexible, lisa y traslucida que protege en los primates y en el hombre en particular, la cara dorsal de los extremos de dedos de las manos y de los pies (Fig. 7). Es una placa dura, de forma generalmente

rectangular y convexa. Su superficie posee estrías longitudinales paralelas que se acentúan con la edad; su longitud en el adulto se sitúa alrededor de 14.5 mm con considerables variaciones. El espesor es del orden de 0.5-0.75 mm en las manos y de 1 mm en los pies [Peyrefitte, 1995].

La función de la uña es la protección. La lamina de la uña consiste en capas de células queratinizadas sobrepuestas fusionadas en una masa densa pero elástica [Domínguez-Delgado, et al., 2010].

La lámina de la uña se divide en dos partes:

- La raíz esta escondida bajo el pliegue supraungueal y representa entre 1/3 y 1/4 de la longitud total de la uña.
- Uña visible que comprende tres partes de la parte mas interna a la externa: Lúnula, Zona Rosa y Extremo libre [Peyrefitte, 1995].

Las partes de la uña se muestran en la Figura 7:

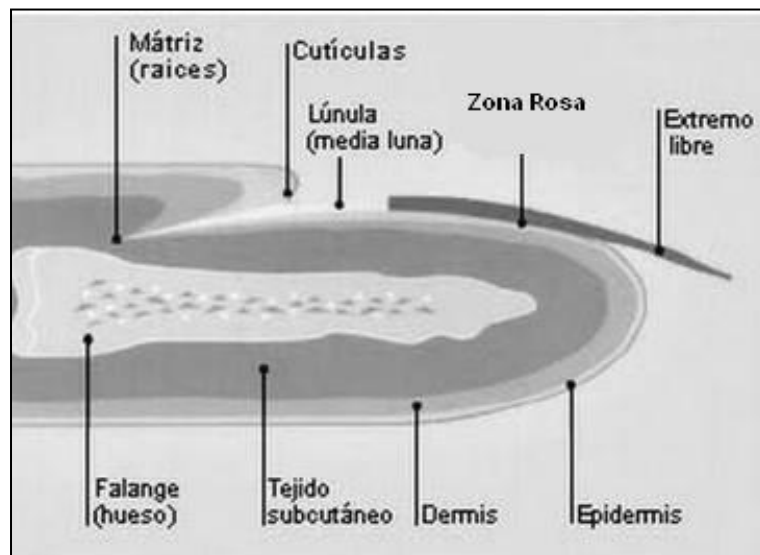


Figura 7. Diagrama simplificado de las partes de la uña y del dedo

[<http://goo.gl/IE7NKN>]

1.2.6 CORPÚSCULOS DE LA PIEL

El color de la piel de cada persona está determinado, en gran parte por su herencia y se debe a la presencia dos tipos de pigmentos: la melanina de la epidermis y la hemoglobina de los glóbulos rojos que circulan por los vasos sanguíneos situados en la dermis. La melanina es la responsable del color moreno de la piel. De ahí las diferencias de color de una raza a otra.

La melanina (palabra derivada del griego “melas”, negro) es un pigmento producido exclusivamente por unas células especializadas llamadas **melanocitos** [<http://goo.gl.0wN5fK>].

Los melanocitos son células dendríticas que sintetizan pigmentos, derivadas de la cresta neural, que residen principalmente en la lámina basal (Fig. 10). Mediante microscopía óptica estas células se reconocen por su citoplasma de tinción pálida, núcleo ovoide y coloración de los melanosomas que contienen el pigmento y que son los orgánulos distintivos de los melanocitos [Wolff, et al., 2009].

En ellos, mediante un proceso de melanogénesis (Fig. 8), se elabora la melanina a partir del aminoácido tirosina y se producen dos tipos de melanina: la eumelanina, que es un pigmento negro o marrón y la feomelanina, que es un pigmento rojo-amarillento, propio de las personas pelirrojas. Las diferencias interpersonales e interraciales del color dependen del número, disposición y tamaño de los melanosomas dentro de los melanocitos; todo ello está programado genéticamente, es decir, viene determinado por nuestra herencia. Pero la cantidad de melanina que se forma en la piel depende en gran medida

del sol. La melanina es un filtro que difracta la radiación solar, es decir, la refleja hacia fuera impidiendo que penetre en el cuerpo. Por tanto, la melanina, sirve principalmente para proteger a la misma piel de los rayos solares. El hecho de que la piel se broncee como consecuencia de los rayos solares constituye una reacción defensiva de la piel y evita que se quemé y se dañen los núcleos celulares [http://goo.gl.0wN5fK].

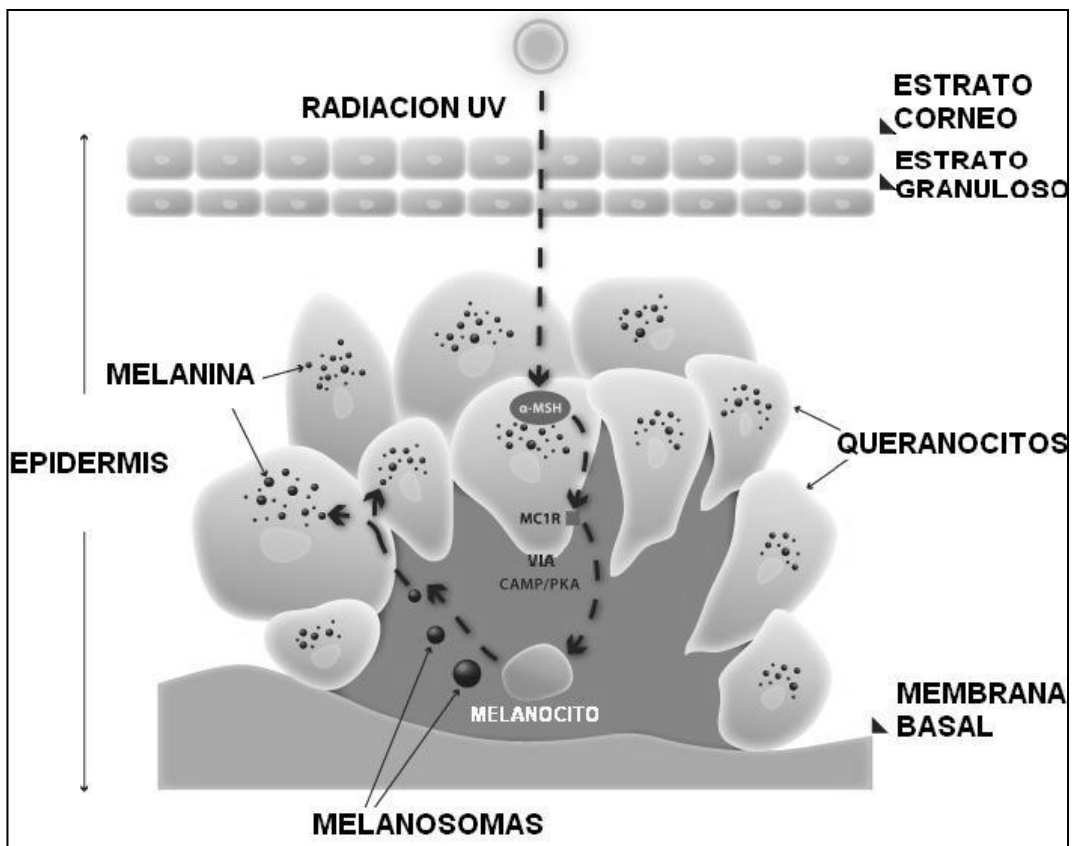


Figura 8. Representación de la melanogénesis producida por la radiación UV [Modificada de <http://goo.gl/CNKzsN>].

La capacidad de fabricación de la melanina, y por tanto, el grado de defensa de la piel, sirve a los dermatólogos para diferenciar los tipos de piel según su grado de tolerancia a los rayos del sol (fototipos). Hay seis fototipos, desde albinos (fototipo I, con piel totalmente blanca muy sensible a la radiación solar)

hasta negros (fototipo VI, con piel que no se quema nunca por los rayos del sol).

Además de por el sol, la formación de melanina está estimulada por factores hormonales como la hormona activadora de la melanina (MSH) o los estrógenos (hormonas sexuales femeninas). Por ello durante el embarazo las mujeres se ponen más morenas, y también es más fácil que aparezcan manchas oscuras en la piel [Motta, 1995].

El otro pigmento que contribuye a colorear la piel es la hemoglobina, que se halla en los glóbulos rojos de la sangre. El color rojo de la piel se ve mejor en las zonas del cuerpo en las que la capa córnea es más delgada o no existe, como por ejemplo en las mucosas. Si los vasos se dilatan, llega más sangre a la piel y ésta adquiere un tono rojizo; por el contrario, la contracción de los vasos sanguíneos produce palidez [<http://goo.gl.0wN5fK>].

Las células de Merkel son células neuroendocrinas de la piel, localizada en la capa basal de la epidermis, anexos y mucosas epiteliales (Fig. 10). En labios, paladar, palmas y pulpejos de dedos, su número supera 50 /mm². Es del mismo tamaño que los queranocitos, de forma oval, núcleo lobulado o levemente dentado, citoplasma con escasos filamentos y con extensiones vellosas que la ponen en contacto con los queranocitos adyacentes, poseen mitocondrias y un aparato de Golgi bien desarrollado. Estas células se encuentran en áreas de máxima función sensorial, como los pulpejos de las manos, en donde forman complejos con las terminaciones nerviosas, es decir, son mecanorreceptores táctiles de adaptación lenta; la célula de Merkel

sintetiza neuromediadores como serotonina, pancreastatina somatostatina, neototensina, etc [Motta, 1995].

Las células de Langerhans son células dendríticas presentadoras y procesadoras de antígenos localizadas en la epidermis (Fig. 10); aunque no son exclusivas de la epidermis, constituyen entre el 2 y el 8% de la población total de células en la epidermis. Se encuentran en su mayor parte en una posición suprabasal, aunque están distribuidas a lo largo y a lo ancho de todas las capas basal, espinosa y granulosa [Wolff, et al., 2009].

Se originan en la medula ósea y solo es posible visualizarlas utilizando métodos de tinción específica de tipo histoquímico, enzimático e inmunológico, que permiten identificar su morfología dendrítica (aprox. 12 prolongaciones).

Para su revisión en microscopía electrónica se tiñe con oro, su núcleo es irregular, lobulado y no posee tonofilamentos, melanosomas ni desmosomas (Fig. 9). Presenta en su citoplasma aparato de Golgi, mitocondrias, retículo endoplasmático liso y rugoso, lisosomas y un gránulo específico y único denominado gránulo de Birbeck, con forma de raqueta, que es usado como marcador morfológico estructural [Motta, 1995].

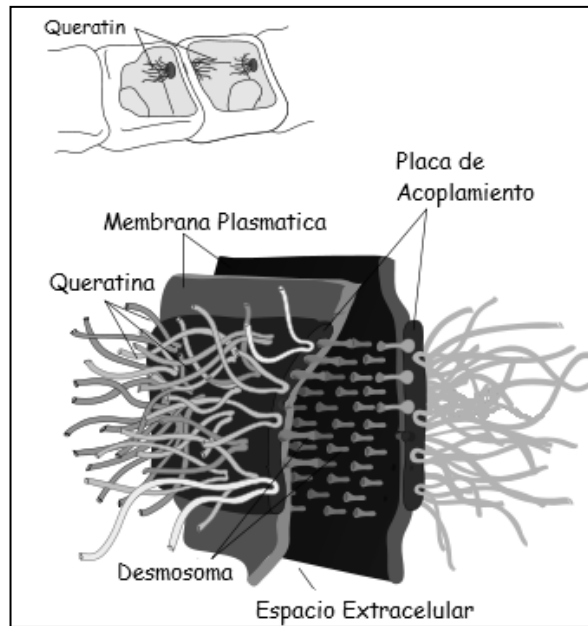


Figura 9. Esquema de la localización de los desmosomas entre células de la piel [Williams, et al., 2004].

Representa del 2 al 5% de las células de la epidermis, que las convierte en la 3ª población epidérmica, su densidad es de entre 460 y 1000 células/mm² [Wolff, et al., 2009].

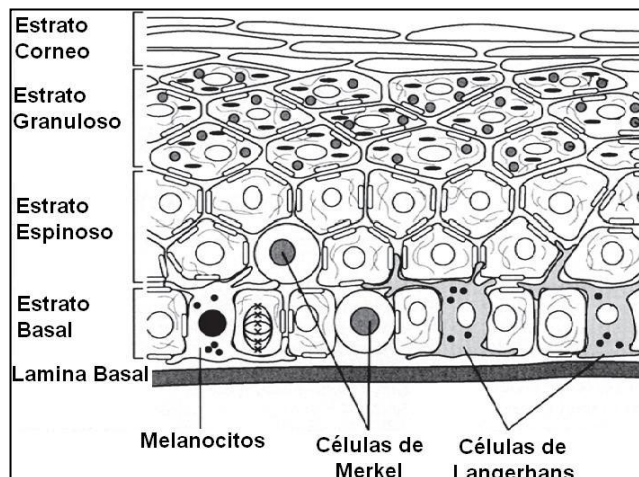


Figura 10. Representación esquemática de Melanocitos, Células de Merkel y Células de Langerhans en las diferentes capas de la piel [Modificada de Foster, et al., 2008].

Los corpúsculos de Meissner llevan la sensación del tacto (mecanorreceptor). Se encuentran en la capa papilar de la dermis de pulpejos de manos y pies, labios, párpados, genitales externos y pezones [Motta, 1995].

Los corpúsculos de Pacini poseen una estructura interna laminada concéntrica característica similar a la de una cebolla; se encarga de llevar la sensación de presión desde la piel [Wolff, et al., 2009].

Los corpúsculos de Rufini son más numerosos en la planta del pie y se encuentran en las capas profundas de la dermis y en el tejido celular subcutáneo.

Los corpúsculos de Krause (o mucocutaneos) están situados en la dermis papilar o submucosa conjuntiva, lengua, encía, región perianal y genitales externos; conduce sensaciones cutáneas [Wolff, et al., 2009; Motta, 1995].

1.3 FUNCIONES DE LA PIEL

Algunas de las funciones de la piel pueden clasificarse como esenciales para la supervivencia del cuerpo de mamíferos y humanos contra el ambiente hostil (Fig. 11) [Domínguez-Delgado, et al., 2010].

El estudio de la estructura de la piel muestra que se trata de un órgano complejo, el estudio de su fisiología lo convierte en un órgano vital y debido a esto se le atribuyen cinco grandes funciones [Peyrefitte, 1995]:

Función protectora: la función esencial de la piel es la protección del organismo contra las agresiones externas, la piel es una barrera física, bioquímica e inmunológica que se opone a las agresiones mecánicas, a

diversas poluciones, a rayos solares, a la penetración de sustancias extrañas, de microorganismos y de otros antígenos al organismo [Peyrefitte, 1995].

La protección mecánica consiste en amortiguar y absorber eficazmente agresiones como aplastamientos, picaduras, cortes, etc. Esto con el fin de preservar la integridad propia y de los tejidos subyacentes [Domínguez-Delgado, et al., 2010; Peyrefitte, 1995].

La función de protección también actúa contra agentes químicos, mediante la capa cornea donde la queratina existente solo puede disociarse por la acción de agentes desnaturalizantes y un pH muy alcalino; aunque otra de sus funciones de protección también muy importante es frente a los rayos solares [Motta, 1995].

Función de intercambio con el medio externo: el EC lleva a cabo la función de barrera para prevenir la pérdida de componentes internos del cuerpo, particularmente agua al medio exterior [Domínguez-Delgado, et al., 2010].

Ciertas sustancias pueden atravesar la capa cornea utilizando ciertas vías de penetración y también algunas sustancias pueden salir a través de ella, casi siempre utilizando los anexos cutáneos como las glándulas sebáceas o sudoríparas.

Función termorreguladora: se denomina termorregulación el conjunto de mecanismos que permiten mantener constante la temperatura corporal (homeotermia) en el hombre y en ciertos animales (mamíferos y aves) [Peyrefitte, 1995].

La agresión calórica se compensa con la sudoración, único medio del que disponemos para eliminar el calor. Este es el responsable de la vasodilatación de los vasos dérmicos. Esta vasodilatación provoca una elevación de la temperatura cutánea que pone en marcha el mecanismo reflejo de la termorregulación [Motta, 1995].

Función sensorial: el sentido del tacto corresponde al conjunto de sensaciones recibidas por la piel. Existen tres grandes tipos de estímulos táctiles: mecánicos (presiones, vibraciones), térmicos (calor, frío), dolorosos (comezón, cortes, etc.), de las cuales son responsables algunos de los corpúsculos existentes en la piel [Rassner, 1999].

Funciones metabólicas: la piel desempeña dos grandes funciones metabólicas: sintetiza vitamina D y sirve como reserva energética al cuerpo.

La vitamina D se sintetiza en la epidermis, en el estrato granuloso (corpúsculos de Odland) a partir de un precursor de origen alimentario, transportado por vía sanguínea hasta la piel el 7-deshidrocolesterol. La radiación ultravioleta B (UBV) es necesaria para esta transformación. La vitamina D es necesaria para la asimilación intestinal del calcio y por ende para la fijación del mismo.

La hipodermis desempeña un papel esencial en el metabolismo lipídico. Constituye una reserva de nutrientes y energía, dado que el 85% de las necesidades energéticas del organismo son cubiertas por la utilización continua de nuestras reservas lipídicas.

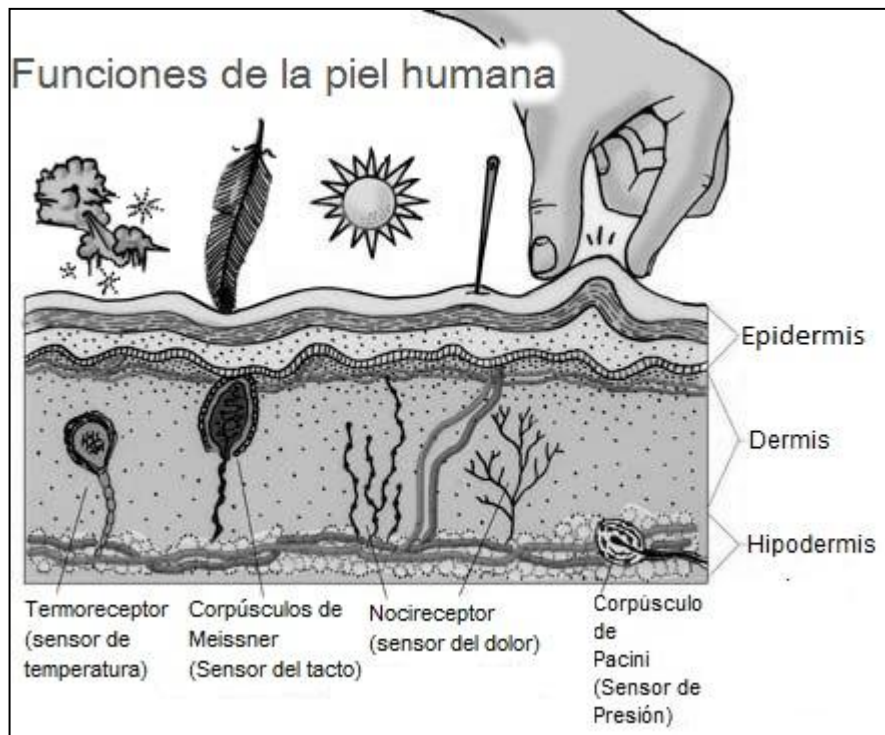


Figura 11. Diagrama simplificado de las funciones de la piel como calor, dolor, etc. [Domínguez-Delgado, et al., 2010].

2. ABSORCIÓN PERCUTÁNEA

Una de las funciones esenciales de la piel es servir de barrera a los agentes externos. Sin embargo, no es impenetrable, aunque así se le ha considerado, quizá de un modo un tanto dramático [Peyrefitte, 1995].

La piel humana inhibe selectivamente y efectivamente la penetración química, el elemento de control más importante es generalmente el EC [Barry, 2006].

Aunque para algunos fármacos altamente lipofílicos la principal barrera quizá reside en la membrana epidermal esencialmente acuosa, para la mayoría de moléculas el EC es la barrera limitante de liberación [Williams, 20003].

Los diferentes grados de penetración de las sustancias por la piel son:

- Absorción: Por este procedimiento la sustancia penetra hasta los poros profundos. Luego se da la absorción por los capilares sanguíneos, llegando a todo el organismo.
- Penetración: Cuando se llega a las capas basales, se dice que hay penetración de la sustancia, es factible a algunos fármacos de acción local y a algunos cosméticos.
- Contactación: La sustancia no penetra sino que se queda en la superficie. Así las cremas limpiadoras, polvos, maquillajes, entre otros, tienen un mínimo de penetración y sólo llegan a contactar con la capa córnea [<http://goo.gl/OqWTRr>].

La liberación del principio activo desde la formulación aplicada en la superficie de la piel y su transporte hacia la circulación sistémica o su concentración local es un proceso que incluye diversos pasos:

- Disolución del principio activo en la piel y liberación desde la formulación.
- Partición desde la formulación hacia la capa más externa de la piel, o sea el estrato córneo (EC).
- Difusión dentro del EC.
- Partición desde el EC hacia la dermis.
- Difusión hacia los capilares sanguíneos y/o penetración a los tejidos subyacentes [Kalya, et al., 2001].

Posteriormente a la administración epicutánea de las formulaciones o sistemas de liberación los fármacos pueden penetrar la piel por diferentes vías,

concentrarse localmente y/o penetrar en el torrente sanguíneo [Villarino, et al., 2006].

En la actualidad se utiliza la piel como vía de acceso de medicamentos y otras sustancias al organismo [Peyrefitte, 1995], la determinación de vías de penetración de sustancias aplicadas tópicamente en la piel es objeto de múltiples investigaciones [Domínguez-Delgado, et al., 2010].

2.1 MECANISMOS DE ABSORCIÓN PERCUTÁNEA

En la superficie de la piel, una molécula tiene tres posibles rutas para ingresar a través de la piel: i) por medio de los *anexos cutáneos* incluidos folículos pilosos con su glándula sebácea, ii) a través de los ductos de las glándulas sudoríparas écrinas, que son la mejor opción de entrada solo ocupan el 0.1% del total de la piel humana [Domínguez-Delgado, et al., 2010], por lo que es conocido que los fármacos que atraviesan la piel usualmente están limitados por el EC, y iii) el EC, se pueden identificar dos vías de ingreso a través del EC intacto: *la ruta intercelular y transcelular* [Domínguez-Delgado, et al., 2010].

Se ha reportado que los fármacos no polares atraviesan el EC por la ruta intercelular, mientras que los fármacos polares lo hacen por la ruta transcelular [Tachibana, 1995].

La figura 12, presenta las diferentes vías de absorción percutánea que los fármacos o cualquier sustancia química tienen que atravesar para poder llegar al torrente sanguíneo

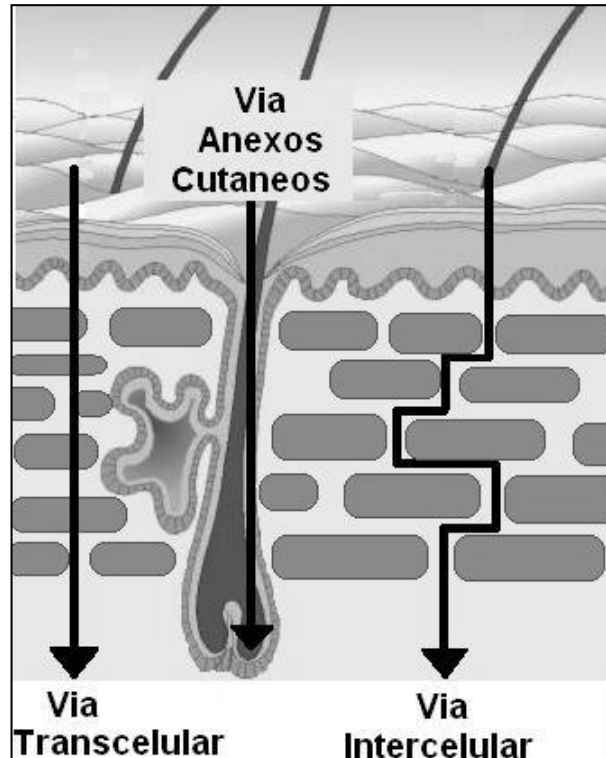


Figura 12. Representación simplificada de los mecanismos de absorción percutánea por folículos, entre células y a través de ellas [modificado de Domínguez-Delgado, et al., 2010].

Las rutas no son mutuamente excluyentes, y es probable que la mayoría de las moléculas pase a través del EC por una combinación de esas rutas. La relativa contribución de esas vías para mejorar el flujo dependerá de las propiedades fisicoquímicas de la molécula [Williams, 2003].

- **Transporte a través de anexos cutáneos:** los anexos (folículos pilosos y ductos sudoríparos) ofrecen esencialmente poros que atraviesan la barrera del EC, aunque su poca distribución los convierte generalmente en una vía insignificante [Williams, 2003].

Las glándulas sudoríparas écrinas pueden ser numerosas en ciertas áreas del cuerpo (palmas de manos y plantas de los pies), pero su apertura en la superficie de la piel es muy pequeña. Además de su pequeña área superficial, estos ductos también evacúan o activan la secreción de sudor que se esperaba disminuya la difusión hacia adentro de agentes aplicados tópicamente. La apertura del poro folicular en la superficie de la piel es considerablemente más grande que la de las glándulas écrinas, pero estos son menos numerosos [Domínguez-Delgado, et al., 2010; Barry, 2006; Williams, 2003].

Las glándulas sebáceas son más permeables que los corneocitos, por lo tanto la unidad polisebácea constituye una vía alternativa que permite que los fármacos alcancen la dermis evadiendo la impermeabilidad del EC intacto [Barry, 2001].

Recientemente, la penetración folicular ha estado en el foco de interés debido a que el paso de fármacos a través del folículo piloso es de gran interés en el tratamiento de enfermedades de la piel. Sin embargo, debido a que los orificios foliculares ocupan el 0.1% del total de la superficie de la piel, se ha tomado como una vía de ingreso sin importancia. Pero varios estudios han demostrado que los folículos pilosos pueden ser una vía factible para la liberación de fármacos en la piel [Meidan, et al., 1998; Ogiso, et al., 2002; Dokka, et al., 2005; Grams, et al., 2005; Jacobi, et al., 2005; Teichmann, et al., 2006].

- **Ruta intercelular:** se da por los lípidos presentes entre los corneocitos, las regiones interlaminares en el EC, incluyendo las regiones enlazadas,

contienen lípidos menos ordenados y cadenas hidrofóbicas más flexibles. Esta es la razón de los espacios no planos entre las láminas de lípidos cristalinos y las células adyacentes externas a la membrana [Domínguez-Delgado, et al., 2010; Motta, 1995; Williams, 2003].

- **Ruta transcelular:** la ruta transcelular contempla el paso a través de los corneocitos y de los lípidos entre ellos. La matriz macromolecular intracelular dentro del EC es abundante en queratina, aunque esto no contribuye directamente como barrera difusiva de la piel pero da estabilidad y soporte mecánico al EC. La difusión transcelular prácticamente no tiene importancia para el transporte de fármacos [Potts, et al., 1992; Cevc, et al., 2010].

Entonces, la principal barrera es el EC intacto con su estructura de “ladrillo-cemento”. Los “ladrillos” de queratina hidratada en los corneocitos distribuidos en un “cemento” consistente en bicapas lipídicas de ceramidas, ácidos grasos, colesterol y esteres de colesterol. La mayoría de las moléculas penetra a través de esta micro ruta y por esto, la mayoría de los métodos acelerantes buscan alterar u omitir esta capa cristalina, semicristalina, gelificada o de cristales líquidos [Barry, 2006].

La contribución del transporte transdérmico de fármacos se puede incrementar con la ampliación o multiplicación de las diferentes vías, por ejemplo la que es causada por la exposición del EC a energía eléctrica (electroporación o iontoforesis), mecánica (sonoporación o sonoforesis), estímulos térmicos o penetrantes adecuados para la piel [Cevc, 1996].

2.2 LEY DE FICK

La penetración de fármacos a través de los dominios lipídicos del EC es un proceso lento, seguido de una rápida difusión a través de la epidermis viable y la dermis papilar [Ramachandran, et al., 2000]. Ambos procesos se llevan a cabo por difusión pasiva. La velocidad y la magnitud de este transporte están gobernadas por la ley de Fick [Villarino, et al., 2006].

En otras palabras, la tasa de absorción de fármacos no solo depende de su solubilidad acuosa, es directamente proporcional al coeficiente de partición aceite/agua, la concentración del excipiente en la formulación, y al área superficial de la piel que esta expuesta; e inversamente proporcional al grosor del EC [Ratna, 2004]. La explicación matemática de este fenómeno esta explicado por las siguientes leyes:

Primera ley de Fick

La densidad de flujo j_x de un determinado tipo de partículas en un punto es proporcional al gradiente de su concentración correspondiente:

$$j_x = -D \frac{dn}{dx}$$

La constante de proporcionalidad D se denomina coeficiente de difusión. En el caso general, en que hay una posible dependencia temporal, la ecuación de continuidad es:

$$-\frac{\partial j}{\partial x} = \frac{\partial n}{\partial t}$$

Segunda ley de Fick

En el caso unidimensional tenemos:

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

En el caso tridimensional:

$$\frac{\partial n}{\partial t} = D \left(\frac{\partial^2 n}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 n}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 n}{\partial z^2} \right)$$

Esta ecuación recibe el nombre de ecuación de la difusión y describe el transporte de partículas por difusión [<http://goo.gl/1KWG3u>].

De manera más simplificada, la ley de Fick se explica en la figura 13.

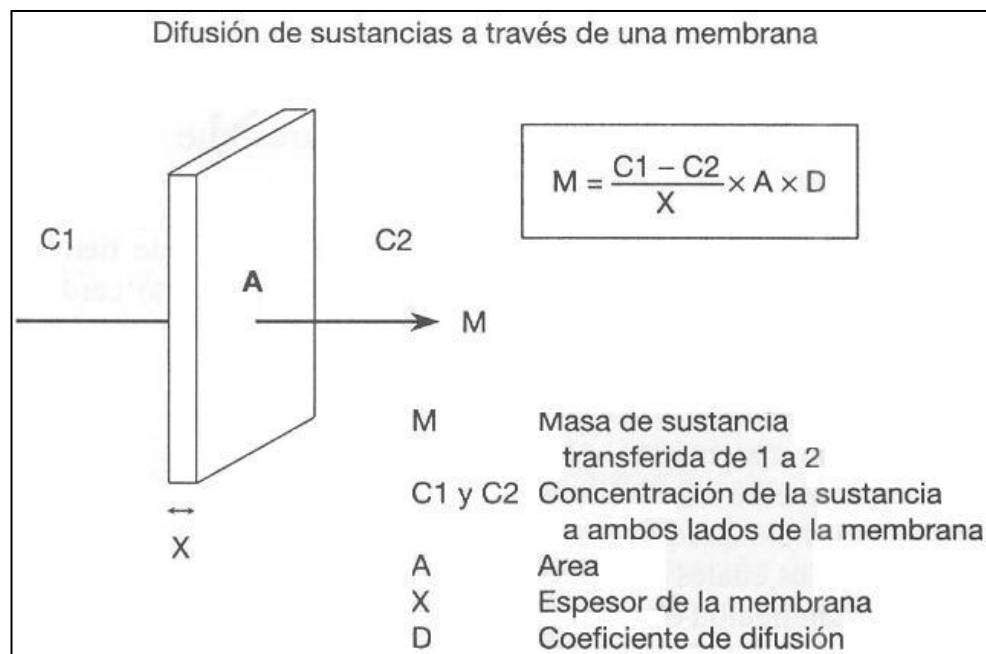


Figura 13. Ilustración gráfica de la ley de Fick de la difusión a través de membranas para calcular la difusión a través de membranas [<http://goo.gl/1KWG3u>].

El EC es mas grueso en las regiones de las palmas de las manos y las plantas de los pies y mas delgado en la región postauricular, axilar y en el cuero cabelludo del. Un buen entendimiento del comportamiento del transporte de fármacos es vital para el diseño de productos tópicos o transdérmicos eficientes, así como para predecir razonablemente y comparar el comportamiento de los fármacos en varias formulaciones. El segundo aspecto es de importancia práctica para el farmacéutico quien es requerido para sugerir uno o más productos farmacéuticos efectivos de las muchas formulaciones comerciales disponibles o para aconsejar a los pacientes sobre el uso y manejo correctos de los productos tópicos o transdérmicos [Ratna, 2004].

2.3 FACTORES QUE AFECTAN LA ABSORCIÓN PERCUTÁNEA

El paso de los fármacos administrados en forma tópica a través de todas las estructuras que conforman la piel es imprescindible si se pretende alcanzar concentraciones efectivas a nivel local o sistémico. Sin embargo, este es un objetivo difícil de lograr, dado que este paso (penetración) es altamente variable, lo cual se refleja en las diferencias significativas en la concentración alcanzada en el sitio de acción [Villarino, et al., 2006].

Los factores que determinan la penetración de los fármacos a través de la piel pueden ser divididos de acuerdo a su determinante primario en: a) dependientes del paciente, b) dependientes del principio activo y c) dependientes de la formulación [Villarino, et al., 2006].

a) Factores dependientes del paciente

El pH de la piel (determinante fundamental del estado de ionización de las moléculas), la temperatura medioambiental (como determinante del grado de hidratación cutánea) [Akomeah, et al., 2004] y el estado de hidratación general son factores que pueden alterar la magnitud del proceso de penetración de los fármacos aplicados epicutáneamente [Ramachandran, et al., 2000].

Los pelos alteran la penetración de fármacos actuando como barrera física, limitando el contacto necesario entre el fármaco y el epitelio para la posterior penetración. Las consecuencias de la alta densidad pilosa sobre la penetración de fármacos son discutidas. Algunos autores consideran que existe una correlación negativa entre la densidad pilosa y la penetración [Riviere, et al., 2001], mientras que otros consideran que la alta densidad de folículos pilosos

mejora la penetración de las sustancias debido a que las invaginaciones del epitelio en los folículos pilosos incrementarían el área total de contacto formulación/piel [Magnusson, et al., 2001].

Otro factor importante a considerar es el metabolismo epidermal de fármacos [Magnusson, et al., 2001]. La epidermis tiene la capacidad de metabolizar fármacos antes de que sean absorbidas a la circulación sistémica (efecto de 1º paso cutáneo), habiendo sido reportada la presencia de enzimas que catalizan reacciones metabólicas tanto de fase 1 como de fase 2 [Ramachandran, et al., 2000]. Esta actividad metabólica de la piel podría ser de utilidad para activar pro-fármacos, los cuales pueden ser formulados para maximizar la penetración transdermal [Hotchkiss, 1998].

Un último factor relacionado es el flujo sanguíneo local, cuya modificación determina cambios en los patrones de penetración de fármacos [Caron, et al., 1990].

b) Factores inherentes a los fármacos

En forma general, la capacidad de los fármacos de difundir a través de las membranas biológicas depende de a) peso molecular, b) tamaño molecular, c) grado de ionización y d) solubilidad [Villarino, et al., 2006].

Los ésteres penetran mejor que los fármacos libres. Las esterases (que hidrolizan ésteres) de la piel liberan el fármaco activo [Villarino, et al., 2006].

c) Factores dependientes de las formulaciones

La más simple de las formulaciones para la administración transdérmica de fármacos consiste en un vehículo semisólido (ungüentos o cremas), conteniendo una suspensión del principio activo homogéneamente distribuido [Villarino, et al., 2006]. La primera etapa del proceso de penetración esta representado por la liberación del fármaco, la cual es controlada por la formulación, siendo éste el primer paso limitante del proceso [Kalia, et al., 2001]. Una vez liberado desde la formulación el principio activo difunde hasta alcanzar la interfase formulación-piel, sitio en el que alcanza un equilibrio (estado estacionario) [<http://goo.gl/OqWTRr>].

Las propiedades relacionadas a las formulaciones que influyen en el flujo del principio activo a través de la piel son, de acuerdo a la ley de Fick, el coeficiente de difusión y de partición del principio activo y la solubilidad del mismo en el medio acuoso que rodea la zona de pasaje [Villarino, et al., 2006].

El gradiente de concentración es influenciado por la partición del principio activo dentro de la piel y desde la piel hacia los tejidos subyacentes [Müller, 2003]. El grado de partición dentro de la piel puede ser estimado a partir del coeficiente de partición octanol-agua [Müller, 2003], siendo la curva de correlación coeficiente de partición octanol-agua ($\log P$) vs. grado de penetración una parábola, lo que define una relación asintótica [Guy, et al., 1988].

Compuestos con bajo coeficiente de partición ($\log P$) poseen baja permeabilidad debido a su pobre capacidad de partición dentro del dominio lipídico del EC.

Compuestos con un alto $\log P$ también mostrarán baja permeabilidad, en este caso debido a su escasa partición fuera del EC. La máxima penetración se observa en compuestos con $\log P$ en el intervalo de 1 a 3 [Guy, et al., 1988].

Otra característica del principio activo que determina la partición del fármaco dentro de la piel y en el vehículo es la actividad termodinámica en la formulación. El grado de actividad termodinámica puede ser mejorado incrementando la concentración del principio activo o manipulando la formulación para reducir la solubilidad del fármaco en el vehículo. La solubilidad del fármaco en el EC puede ser mejorada incorporando sustancias denominadas “mejoradoras” de la penetración o “promotores” de la absorción, entre ellas DMSO (dimetilsulfoxido) y propilenglicol [Aungst, et al., 1990].

La estructura química del principio activo también influye la difusibilidad [Scheuplein, 1965]. Esto sería consecuencia de la interacción de los grupos polares de la molécula con el dominio lipídico del EC.

La temperatura corporal es otro factor a considerar ya que puede alterar la cinética molecular y el reemplazamiento espacial del principio activo [Akomeah, et al., 2004].

3. PROMOTORES DE ABSORCIÓN PERCUTÁNEA

La aplicación de preparaciones para la piel con propósitos médicos es tan antigua como la medicina misma, existen referencias del uso de ornamentos y herramientas encontradas en los archivos médicos de babilónicos y egipcios [Hadgraft, et al., 2005].

Para promover la absorción de fármacos por vía transdérmica se han descubierto, investigado y patentado diferentes metodologías [Barry, 2001; Rizwan, et al., 2009]. A la fecha algunas propuestas físicas y químicas han sido aplicadas para incrementar la eficacia de la transferencia de sustancias a través de piel intacta. Estos son llamados “Novedosos” debido a su reciente descubrimiento con resultados satisfactorios en el campo de la liberación de fármacos.

Algunos ejemplos de esto, es el uso de fármacos derivados, sistemas farmacéuticos saturados, técnicas físicas como iontoforesis y sonoforesis, microagujas, estrategias bioquímicas como vesículas liposomales e inhibición enzimática, y estrategias químicas usando promotores percutáneos para facilitar la difusión de fármacos a través del EC [López-Castellano, et al., 2010].

3.1 PROMOTORES QUÍMICOS

Los promotores percutáneos químicos han sido ampliamente usados para incrementar la gama de medicamentos que pueden tener una liberación efectiva a través de la piel [López-Castellano, et al., 2010].

A la fecha, muchos químicos han sido evaluados como promotores, pero su inclusión en las formulaciones tópicas o transdérmicas es limitada debido al hecho de que los mecanismos de acción subyacentes de estos agentes son poco claros.

3.1.1 CARACTERÍSTICAS DE LOS PROMOTORES QUÍMICOS

Aunque diferentes químicos han sido empleados por la industria como promotores percutáneos, y algunos tienen varias propiedades atractivas, a la fecha ninguno ha probado ser ideal. Un promotor de penetración químico ideal debe tener los siguientes atributos [López-Castellano, et al., 2010; Barry, 1983]:

- Este no debe ser tóxico, ni irritante y no alérgico.
- Este debe actuar rápidamente, y la actividad y duración de su efecto debe ser conocido, predecible y reproducible.
- No debe tener actividad farmacológica dentro del cuerpo
- Este debe trabajar unidireccionalmente, este debe permitir que los agentes terapéuticos dentro del cuerpo mientras que debe prevenir la pérdida de material endógeno desde el cuerpo.
- Cuando sea removido, las propiedades de barrera de la piel deben retornar rápida y completamente.
- Debe ser compatible con excipientes y fármacos.
- Debe ser cosméticamente aceptable e idealmente inodoro e incoloro.

No es sorprendente que no muchos materiales han sido descubiertos que tengan las propiedades ideales aunque algunos químicos han demostrado tener varios de los atributos importantes [Williams, et al., 2004].

El intervalo de componentes bioquímicos encontrados en la capa de barrera de la piel sugieren que hayan promotores químicos de penetración provenientes de diferentes familias químicas, con el fin de aprovechar todas las vías posibles de penetración, algunos estudios han comprobado que no solo el EC funciona

como barrera, la epidermis y la dermis también tienen un papel importante y algunos promotores también tienen efectos sobre ellos [Walker, et al., 1996; Xiong, et al. 1996].

Los promotores de penetración pueden ser incorporados dentro de la formulación para proveer flujo al fármaco a través de diversas membranas incluidas la gástrica, epitelial o nasal. La difusión a través de la piel es controlada por la capa más externa, el EC, puede ser considerada como una difusión pasiva a través de una membrana [Williams, et al., 2004].

El mecanismo por el cual estas moléculas operan no está completamente estudiado, pero estas están relacionadas directamente con la piel produciendo una modificación de formulación [Williams, et al., 2004].

3.1.2 EFECTOS DIRECTOS EN LA PIEL DEBIDOS AL USO DE PROMOTORES DE PENETRACIÓN TRANSDÉRMICA

La partición teórica lípido-proteica establece los mecanismos por los cuales los promotores alteran los lípidos de la piel, proteínas y/o el coeficiente de reparto (Fig. 14) [López-Castellano, et al., 2010].

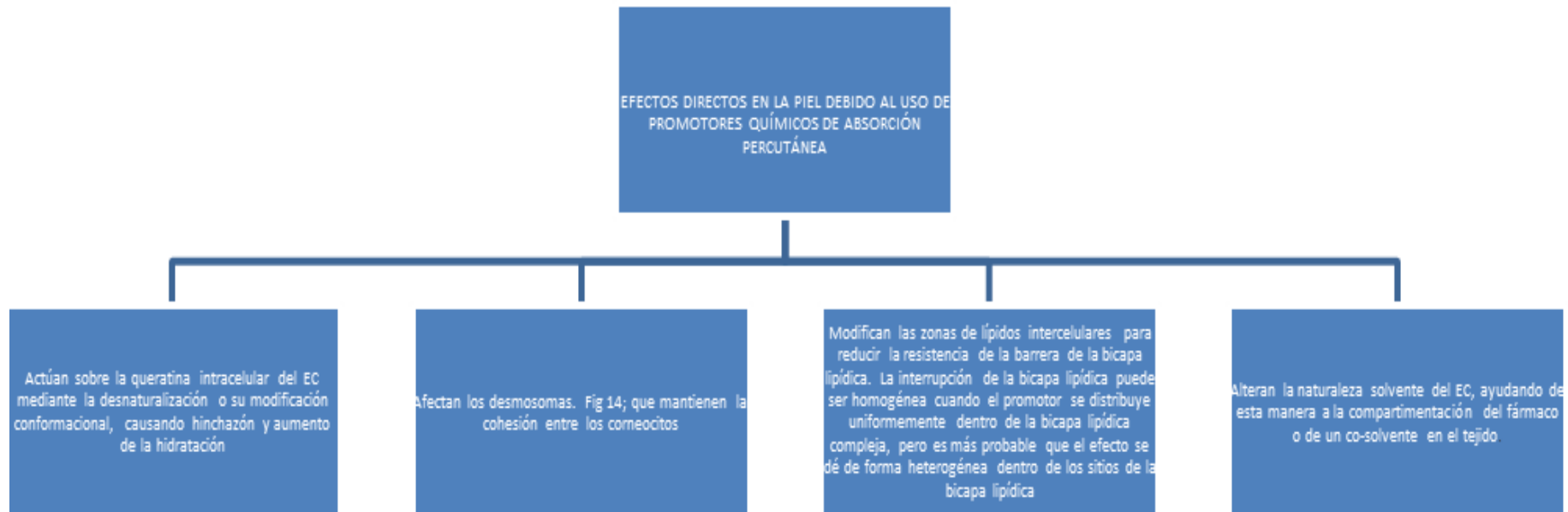


Figura 14. Esquema de efectos directos de los promotores químicos en la piel [López-Castellano, et al., 2010].

3.1.3 EFECTOS INDIRECTOS DE LOS PROMOTORES QUÍMICOS SOBRE LA PIEL.

Los promotores químicos pueden producir:

- Modificación de la actividad termodinámica del vehículo. la permeación de un buen solvente en la formulación como el etanol, puede incrementar la actividad termodinámica del fármaco.
- Se ha sugerido que, por la permeación a través de membranas, un solvente puede “arrastrar” la sustancia a penetrar con él, aunque este concepto es un poco controversial y requiere confirmación.
- Solubilizan el fármaco dentro del donador (como los surfactantes), especialmente cuando la solubilidad es muy baja, como en el caso de las soluciones acuosas donadoras, pueden reducir efectos de reducción y prolongar la penetración del fármaco [López-Castellano, et al., 2010].

3.1.4 MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS PROMOTORES PERCUTÁNEOS QUÍMICOS

Existen tres rutas principales de penetración percutánea: por medio de anexos cutaneos, ruta transcelular (a través del EC) e intercelular (a través del EC) [López-Castellano, et al., 2010] como ya se había mencionado anteriormente.

Existen evidencias de peso para suponer que el paso a través del EC intacto es la ruta predominante por la que la mayoría de las moléculas penetran en la piel [Elias, et al. 1975].

La ruta a través de anexos cutáneos es caracterizada por un área disponible del 0.1%. En este sentido, la difusión a través de la piel es controlada por las características particulares del EC. Con el fin de obtener un flujo suficiente de fármaco y por lo tanto, con el fin de obtener los objetivos terapéuticos en cuestión, una alternativa es el uso de promotores percutaneos químicos [López-Castellano, et al., 2010].

3.1.5 CLASIFICACIÓN DE LOS PROMOTORES PERCUTÁNEOS QUÍMICOS

Diferentes autores han propuesto métodos de clasificación para los promotores percutáneos [Hori, et al., 1990; Pfister, et al., 1990] pero la diversidad de propiedades y los variados mecanismos de acción de los promotores químicos hacen difícil esta tarea. Por esta razón, la clasificación de los promotores percutáneos esta basada frecuentemente en la clasificación química de cada uno de los compuestos [Chattaraj, et al., 1995; Thong, et al., 2007].

La tabla 4, muestra las principales clases de promotores químicos percutaneos:

CLASIFICACIÓN QUÍMICA	COMPUESTOS
Agua	Agua
Sulfóxidos y químicos similares	Dimetil sulfóxido, Dodecil metil sulfóxido
Ureas	Urea
Alcoholes	
Alcanoles	Etanol
Alcoholes Grasos	Alcohol Caprílico
Glicoles	Propilen Glicol

Pirrolidonas y derivados	N-metil-2-pirrolidona, 2-pirrolidona
Azona® y derivados	Azona® (1-dodecilazacicloheptan-2-ona)
Dioxolano y derivados	SEPA®
Surfactantes	
Surfactantes aniónicos	Lauril Sulfato de Sodio
Surfactantes catiónicos	Cetiltrimetil bromuro de amonio
Surfactantes no iónicos	Monolaurato de Sorbitan, Polisorbato 80
Surfactantes Zwitteriónicos	Dodecil dimetil sulfato de amoniopropano
Terpenos	Mentol, limoneno
Ácidos Grasos	Ácido oleico, Ácido Undecanóico

Tabla 4. Clasificación principal de los promotores químicos de absorción percutáneos [López-Castellano, et al., 2010].

3.2 PROMOTORES FÍSICOS

Por otro lado encontramos a los promotores de absorción físicos, que son minimamente invasivos y la mayoría actúa ya sea por remoción del EC o su franqueo, puede ser por medio de una fuerza eléctrica o bien mecánica [Calderón-Lojero, 2010].

Las mejoras en las tecnologías de promoción de la permeación físicas han producido un renovado interés en la liberación transdérmica de fármacos. Algunos de estos adelantos en cuanto a promotores de liberación transdérmica incluyen: iontoforesis, electroporación, ultrasonido, microagujas y el uso de nanoacarreadores transdérmicos [Díaz-Torres, 2010].ç

3.2.1 IONTOFORESIS

Entre las diferentes técnicas que pueden ser usadas para promover la penetración, la iontoforesis ha atraído la atención de muchos investigadores.

La iontoforesis consiste en la aplicación de pequeñas corrientes eléctricas ($\sim 0.5 \text{ mA/cm}^2$) a través de electrodos [Villarino, et al., 2006].

La iontoforesis facilita el paso de fármacos a través de la piel por medio de la aplicación de una corriente eléctrica de baja densidad. Comparada con otras técnicas usadas para incrementar la absorción transdérmica, la iontoforesis esta por encima en ciertos puntos [Merino, et al., 2010]:

- La aplicación de un campo eléctrico a través de la piel promueve principalmente el transporte de moléculas hidrofílicas en estado iónico, y por lo tanto, presenta una ayuda a la administración de fármacos peptídicos y oligonucleótidos [Chien, et al., 1990; Cullander, et al., 1992].
- Los fármacos pueden ser administrados usando soluciones acuosas; no es requerida una formulación específica.
- La iontoforesis es un gran adelanto para la administración controlada y efectiva de fármacos a través de la piel.
- La iontoforesis reduce considerablemente la variabilidad inter e intra individuo, el ritmo de liberación del fármaco depende en mayor medida de la corriente aplicada que de las características del EC [Wang, et al., 2005].

La iontoforesis consiste en la aplicación de una corriente de baja densidad y un bajo voltaje por medio de un circuito eléctrico constituido por dos reservorios de fármaco (ánodo y cátodo) depositados en la superficie. Durante la aplicación de la corriente, el fármaco es repelido por el correspondiente electrodo y empujada a través del EC. En ese momento, una sustancia puede pasar a través de la piel por electromigración, mediante difusión pasiva o electro-osmosis (Fig. 15).

El último de estos tres mecanismos es el resultado de cambios causados por el efecto del campo eléctrico en la permeabilidad de la piel, y estos efectos son despreciables comparados con los de los otros dos mecanismos. La piel es una membrana compleja y controla los movimientos de moléculas a través de ella en presencia de un campo eléctrico [Merino, et al., 2010].

La piel tiene un punto isoelectrico (pI) de entre 4 y 4.5. Debido a su pH, los grupos ácido carboxílico están ionizados. Por lo tanto, en altos valores de pH, la piel se comporta como una membrana de permeación selectiva con atracción especial a los cationes que han sido repelidos por el ánodo, favoreciendo así el paso de moléculas por **electromigración** [Merino, et al., 1999; Burnette, et al., 1987].

El movimiento de cationes de tamaño pequeño (principalmente Na⁺) genera un flujo de solventes que promueve el paso de moléculas no cargadas a través de la piel. Este proceso es identificado como **electroósmosis** [Pikal, et al., 1990; Delgado-Charro, et al., 1994]. La movilidad eléctrica se reduce con el peso molecular, y, por consecuencia, la contribución electroósmotica hace que se incremente de manera importante el paso de moléculas grandes [Guy, et al., 2000; Merino, et al., 2010].

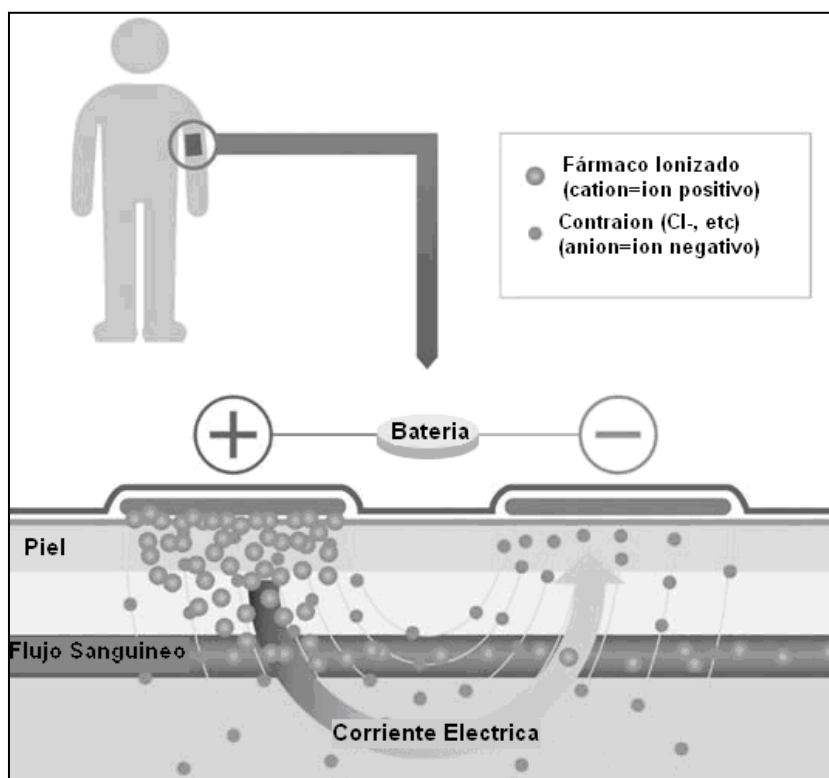


Figura 15. Representación gráfica del proceso de iontoforesis usando pequeñas cargas eléctricas que abren los poros [Modificado de <http://goo.gl/kiAb2i>].

3.2.2 ELECTROPORACIÓN

Electroporación, en el sentido convencional, es el fenómeno en el que la permeabilidad de la membrana celular a iones y macromoléculas se incrementa por la exposición de las células a pulsos de campos eléctricos cortos y fuertes (Fig. 16). El incremento en la permeabilidad es atribuido a que el campo eléctrico “desajusta” la membrana celular y la formación de defectos o “poros” en la membrana, (de ahí Electro”poración”). Aunque, se tuvieron observaciones científicas relevantes desde el siglo XVIII, el fenómeno de la electroporación no fue identificado como incrementador de la permeabilidad de la membrana hasta mediados del siglo XX [Gonzales, et al., 2010].

La electroporación puede ser de dos tipos: reversible e irreversible. En la *electroporación irreversible*, el campo eléctrico es tal que la permeabilización de la membrana conduce a la **muerte celular**. Esto puede ser causado por cualquier permeabilización permanente de la membrana y lisis celular (necrosis) o por permeabilización temporal de magnitud tal que pueda causar desorden severo de la homeostasis celular que puede resultar finalmente en muerte celular, ya sea por necrosis o apoptosis [Gonzales, et al., 2010].

En la *electroporación reversible* los pulsos eléctricos causan solo un incremento temporal en la permeabilidad y las células sobreviven. La electroporación reversible es medio de numerosas aplicaciones en biotecnología y medicina *in Vitro* (electro transferencia de ADN) e *in Vivo* (terapia electro genética y terapia electroquímica) [Gonzales, et al., 2010; Ball, et al, 2010].

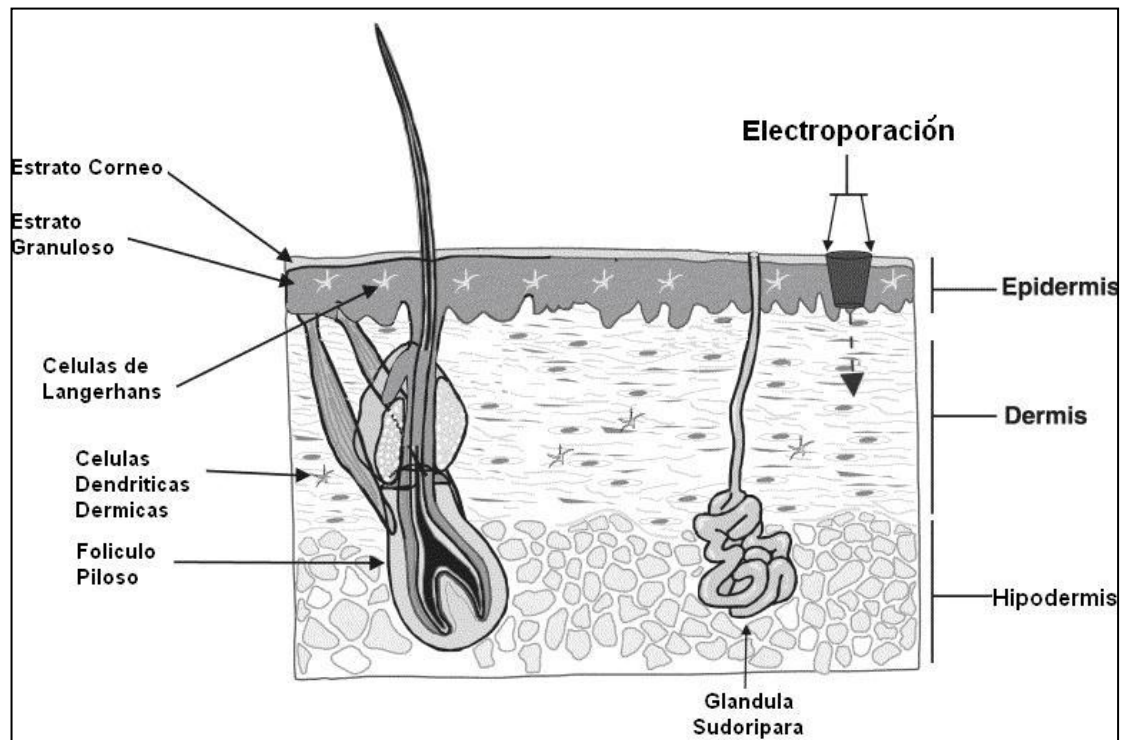


Figura 16. Representación gráfica de la electroporación, paso a través de poros en la piel [Modificado de <http://goo.gl/ijtba7>].

3.2.3 ULTRASONIDO

El término ultrasónico se refiere a ondas de sonido cuya frecuencia es menor a 20 kHz. El ultrasonido mejora la penetración transdérmica de fármacos alterando la estructura del EC [Banga, et al., 1999]. El principal cambio estructural observado en la piel tras la aplicación de ondas de sonido de baja frecuencia es la aparición de cavidades (cavitación) [Prausnitz, et al., 2004] (Fig. 17). Ha sido demostrado que la utilización de ondas de baja frecuencia mejora más de 1000 veces la penetración de ciertos fármacos, entre ellos insulina, eritropoyetina e interferón [Mitragotri, et al., 1995; Mitragotri, et al., 1996].

La intensidad (I , expresado en W/cm^2), o concentración de potencia dentro de un área específica, una emisión ULTS (ultrasónica), es proporcional al cuadrado de la amplitud (p), la cual es el máximo incremento o decremento de la presión relativa a las condiciones ambientales en la ausencia de una onda de sonido. La relación completa es $I=p^2/2pc$, donde “ p ” es la densidad del medio y “ c ” es la velocidad del sonido (para el oído humano esta velocidad es de 1540 m/s) [Escobar-Chávez, et al., 2012].

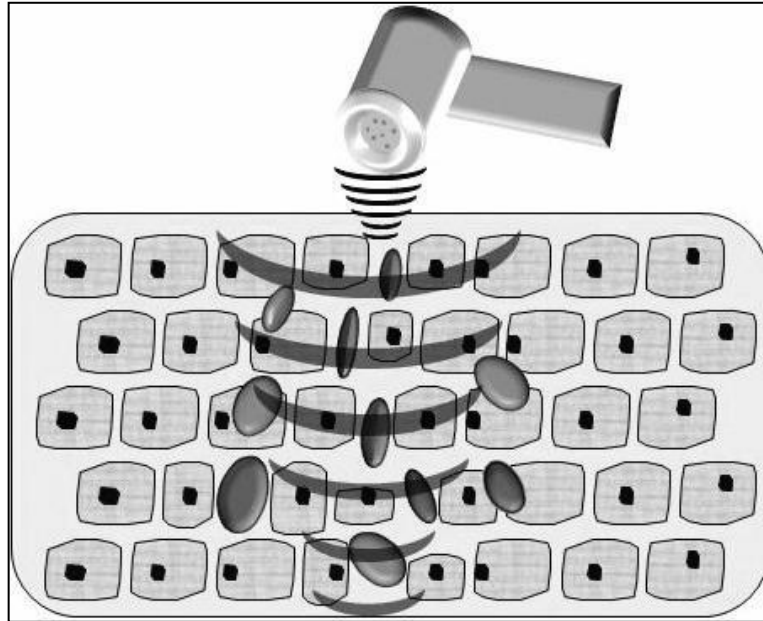


Figura 17. Permeación promovida por disrupción de la barrera lipídica y cavitación por uso de ultrasonido [Escobar-Chávez, et al., 2010].

3.2.4 MICROAGUJAS

El concepto de microagujas data de finales de los 40`s y principios de los 50`s [Reaumé, 2003] cuando se utilizaban en el área de la salud como microprocesadores. Como por ejemplo los microencefalogramas [Garoutte, et al., 1972]. Pero fue en 1976 cuando la corporación ALZA ® [Gerstel, et al., 1976] patentó el primer dispositivo, que como la patente lo describe es un reservorio de fármaco con proyecciones (50 – 100 μm de longitud) extendidas desde el reservorio, supuesto a penetrar el EC y la epidermis para liberar el fármaco [Gerstel, et al, 1972].

El uso de microagujas es otro de los métodos usados para traspasar la barrera del EC, que se han introducido como una forma de administración transdérmica de fármacos. Estas, pueden penetrar la barrera mas externa de la piel sin

alcanzar la dermis, es un método eficaz para suministrar medicamentos por vía transdérmica en un método casi sin dolor [Escobar-Chávez, et al., 2012].

El fármaco difunde a través del resto de la epidermis a la dermis, donde se absorbe en la circulación sanguínea. Hoy en día diferentes tipos de microagujas han sido diseñados por otros investigadores, así, que varían en sus materiales de fabricación, formas, dimensiones, formas de aplicación, etc [Chabri, et al., 2009;Escobar-Chávez, et al., 2012].

3.2.5 NANOACARREADORES TRANSDÉRMICOS

Los nanoacarreadores (NC) son sistemas coloidales que tienen estructuras de un tamaño de partícula menor de 500 nm. En los años anteriores, el foco de la aplicación de los NC fue principalmente puesto en la aplicación parenteral y oral. Sin embargo, los NCs aplicados a la piel están convirtiéndose en el centro de atención y se espera que se incremente su aplicación cada vez más, dado que la piel ofrece muchas ventajas para la administración de dichos sistemas. Para el uso de NC's en la piel, se debe diferenciar entre los efectos deseados: el efecto local dentro de la piel (administración dérmica de fármacos) y un efecto sistémico acompañado por la penetración a través de la piel (administración transdérmica de fármacos) [Neubert, 2011].

El uso de micro y nanopartículas en fármacos dermatológicos así como en cosméticos parece ser una alternativa interesante a la aplicación de otros sistemas coloidales. En principio, dos vías se deben identificar en el uso de micro y nanopartículas para la administración de fármacos por vía cutánea

[Neubert,2011]:

- La aplicación dérmica
- La aplicación folicular

4 NANOACARREADORES TRANSDÉRMICOS

4.1 ANTECEDENTES

Los primeros productos de nanomedicina fueron introducidos en el mercado en los últimos 15 años. Comparados con el mercado en general, la nanomedicina representa solo una pequeña fracción. La nanomedicina es definida como la tecnología que usa herramientas moleculares y el conocimiento del cuerpo humano para el diagnóstico y el tratamiento médico. Otras definiciones enfatizan el significado original de nanotecnología: una de las formas de hacer uso de los efectos físicos ocurridos en objetos en escala nanométrica que existen al relacionar el mundo microscópico y molecular [Wagner, et al., 2006].

La mayoría de los progresos en nanomedicina han sido utilizados en el uso de nanopartículas como productos o sistemas de liberación de fármacos. El uso de nanopartículas permite el cambio en una de las propiedades farmacocinéticas de un determinado fármaco sin cambiar la actividad del compuesto. La reducción nanométrica puede mejorar la solubilidad y la acción específica de los fármacos. Las nanopartículas incrementan la relación superficie-volumen, resultando en el incremento de los sitios de interacción, permitiendo a los fármacos ser liberados de una manera controlada mientras se promueve un intercambio eficiente en las células [Warner, et al, 2006].

4.2 TIPOS DE NANOACARREADORES

Actualmente, están disponibles diferentes tipos de nanoacarreadores para la liberación de fármacos [tabla 5], estos incluyen liposomas, nanopartículas (poliméricas, lipídicas, metálicas y biológicas), micelas y dendrímeros (Fig. 18) principalmente [Warner, et al, 2006].

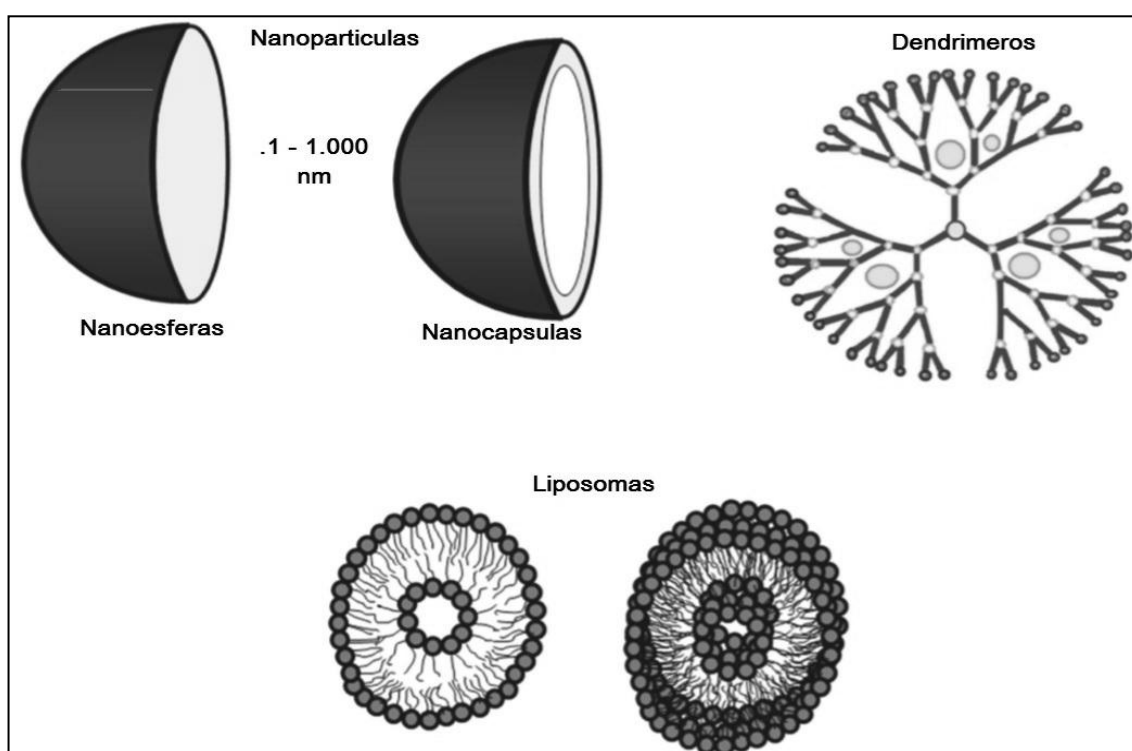


Figura 18. Esquema de tipos de nanoacarreadores, son similares pero sus características son únicas [Escobar-Chávez, et al., 2010].

EJEMPLOS DE NANOACARREADORES			
NANOACARREADOR	TAMAÑO	MÉTODOS DE PREPARACIÓN	CARACTERÍSTICAS
Microcilindros lipídicos	<1 μm	Auto emulsificación	Sistemas auto-organizados en los que los tensoactivos se cristalizan en bicapas herméticamente envasadas para formar cilindros espontáneamente
Microburbujas lipídicas	<2 μm	Sonicación	Microesferas llenas de gas estabilizadas por fosfolípidos, polímeros o proteínas de baja densidad.
Lipoesferas	0.2 - 100 μm	Método de fusión, microemulsión múltiple, método de cosolvente	Núcleo lipídico sólido estabilizado por una monocapa de fosfolípidos embebidos en la superficie de la partícula
Étosomas	< 400 nm	Método frío o método	Acarreadores de

		caliente.	liberación no invasiva que permiten a los fármacos llegar a las capas profundas de la piel y/o la circulación sistémica.
Acuosomas	60-300 nm	Auto ensamble de hidroxiapatita mediante método de coprecipitación.	El núcleo de la partícula esta compuesto de fosfato de calcio no cristalino o diamante cerámico, y está cubierto por una película oligomérica de polihidroxilo.
Farmacosomas	< 200 nm	Método de apretón de manos, método de inyección de éter	Vesículas de fármacos puros formadas por fármacos anfifílicos
Coloidosomas	200 nm-1.5 µm	Auto ensamble de partículas coloidales en la interfase de gotas emulsionadas	Cápsulas huecas con cubiertas elásticas

Niosomas	10-1000 nm	Auto ensamble por efecto de tensoactivos no iónicos.	Estructuras de bicapa hechas de vesículas de tensoactivos no iónicos
Nanoemulsiones	20-200 nm	Alta presión, Homogeneización, micro fluidización, inversión de fase o temperatura.	Emulsiones sub-micrométricas o/w ó w/o.
Nanopartículas	10-1000 nm	Polimerización “ <i>In Situ</i> ”, emulsificación- evaporación, emulsificación- difusión, emulsificación- difusión por desplazamiento de solvente	Partículas sólidas o huecas
Nanopartículas lipídicas sólidas	50-1000 nm	Homogeneización a alta presión	Similares a las nanopartículas poliméricas pero hechas de lípidos sólidos
Nanopartículas inorgánicas	<50 nm	Técnica Sólido-Gel	Partículas nanométricas, hechas de compuestos

			inorgánicos tales como silicio, titanio y aluminio
Liposomas	25 nm- 100µm	Sonicación, extrusión y el método <i>mozafari</i>	Vesículas compuestas de una o mas bicapas lipídicas concéntricas separadas por agua o compartimentos con buffer
Dendrímeros	3-10 nm	Polimerización	Estructuras macromoleculares altamente ramificadas
Puntos cuánticos	2-10 nm	Formación coloidal, formación viral, formación electroquímica	Compuestas de tensoactivos orgánicos, precursores y solventes
Glóbulos lipídicos	1-100 nm	Sistemas de emulsificación espontáneos	Fluidos multicompuestos hechos de agua, un liquido hidrofóbico y uno o varios agentes tensoactivos resultando en un sistema estable

Tabla 5. Ejemplos de nanoacarreadores usados para la liberación transdérmica de fármacos [modificado de Escobar-Chávez, et al., 2012].

4.2.1 NANOPARTÍCULAS

Las nanopartículas son más pequeñas que 1000 nm, hoy en día, es posible insertar varios materiales como fármacos, algunas proteínas, péptidos, ADN, etc.; dentro de nanopartículas. Estas son elaboradas de materiales diseñados para resistir pH, temperatura, ataque enzimático y otras dificultades [Huang, et al., 2009]. Las nanopartículas pueden clasificarse en nanoesferas y nanocápsulas.

Las nanoesferas son estructuras de núcleo sólido y las nanocápsulas son estructuras de núcleo hueco. Las nanopartículas pueden ser elaboradas de polímeros, lípidos, polisacáridos, metales y proteínas [Goswami, et al., 2010; Rodriguez-Cruz, et al., 2009]. Las técnicas de preparación de nanopartículas están basadas en sus propiedades fisicoquímicas. Estas pueden ser emulsión-difusión, por desplazamiento de solvente, emulsión-polimerización, polimerización *in situ*, solidificación, nanopecipitación, evaporación-extracción de solventes, inverse salting out, polimerización por dispersión y otros derivados de las mismas.

4.2.2 NANOEMULSIONES

Las nanoemulsiones son sistemas isotrópicos dispersos de dos líquidos no miscibles, normalmente consisten en un sistema lipídico disperso en un sistema acuoso (nanoemulsión *o/w oil/water*), o un sistema acuoso disperso en un sistema lipídico pero formando micelas o alguna otra fase lipídica de tamaño nanométrico (100 nm). Estas pueden ser estables (metaestables) por tiempos prolongados debido a los tamaños extremadamente pequeños de partícula y al

uso de surfactantes adecuados. Las nanoemulsiones pueden usar fármacos hidrofóbicos e hidrofílicos, usados como se requiera en la formación de fases o/w o w/o [Sonneville-Auburn, et al., 2004]. Estos son sistemas no tóxicos y no irritantes y estos pueden ser usados en piel o mucosas, administración parenteral o no parenteral en general y estos han sido utilizados en el ámbito cosmético. Las nanoemulsiones pueden ser preparadas por tres métodos: homogenización a alta presión, microfluidización e inversión de fase por temperatura. La liberación transdérmica usando nanoemulsiones ha sido mínima debido a los problemas de estabilidad inherentes a esta forma de dosificación.

4.2.3 LIPOSOMAS

Los liposomas son estructuras huecas de bicapa lipídica que pueden transportar fármacos hidrófobos a través de la bicapa [Bangham, 1993]. Estos son estructuras hechas de colesterol y fosfolípidos, estos pueden tener diferentes propiedades dependiendo de los excipientes incluidos en el proceso de elaboración. La naturaleza de los liposomas los convierte en una de las mejores alternativas para la liberación de fármacos porque no son tóxicos y permanecen en el flujo sanguíneo por un largo tiempo. Los liposomas pueden tener superficie cargada o neutra, positiva o negativa, dependiendo de los grupos funcionales y del pH del medio. Los liposomas pueden encapsular fármacos lipofílicos e hidrofílicos de una manera estable, dependiendo del polímero adherido a su superficie [Rodríguez-Justo, et al., 2001]. Estas son pequeñas vesículas unilaminares (25-100 nm), vesículas unilaminares de tamaño medio (100-500 nm), vesículas unilaminares grandes o gigantes,

vesículas oligolaminares, vesículas multilaminares grandes y vesículas multivesiculares (500 nm a micrones). El grosor de la membrana es de 5 a 6 nm aproximadamente. Sus formas y tamaños dependen de la técnica de preparación, los lípidos usados y las variables del proceso. Dependiendo de esos parámetros, el comportamiento *in vivo* e *in vitro* puede cambiar la liberación en el cuerpo debido al tipo de liposoma [Rodríguez-Justo, et al., 2011].

El licopeno es un carotenoide natural que se encuentra en los tomates, tiene una gran actividad antioxidante y ha sido estudiado como tratamiento alternativo en el tratamiento del cáncer al actuar como supresor de la proliferación de células cancerígenas. Se ha formulado el licopeno en nanoacarreadores vesiculares [Ascenso, et al., 2013].

Se han preparado acarreadores nanovesiculares para la liberación transdérmica de tadalafil (medicamento para la disfunción eréctil) para con ello reducir los efectos secundarios y mejorar los efectos [Mehanna, et al., 2014].

Las técnicas de preparación de liposomas siguen tres pasos básicos con características especiales dependiendo de su seguridad, escala de potencial y simplicidad:

1. Los lípidos deben ser hidratados
2. Los liposomas deben ser clasificados por tamaño
3. Los fármacos nanoencapsulados deben ser eliminados

El grado de penetración transdérmica de fármacos es afectado por la lamelaridad, composición lipídica, carga en la superficie liposomal, modo de aplicación y concentración total de lípidos [Cevc, et al., 1992].

Los liposomas han sido usados exitosamente en fármacos antineoplásticos como doxorubicin y citarabin; la anfotericina B, un fármaco usado para tratar infecciones fúngicas es otro ejemplo de uso exitoso de liposomas [Wagner, et al., 2006]

4.2.4 DENDRÍMEROS

Los dendrímeros son una población monodispersa que es química y estructuralmente uniforme. Estos, permiten su conjugación con numerosos grupos funcionales debido a la naturaleza de sus ramificaciones. La cantidad de ramificaciones se incrementa exponencialmente y el crecimiento de los dendrímeros es generalmente de 1 nm por generación [Svenson, et al., 2005]. La clasificación de los dendrímeros está basada en el número de generaciones, entonces, cada paso de adición de monómeros crea una nueva generación. Este enfoque permite una síntesis interactiva, proporciona la capacidad de control tanto de peso molecular como de la arquitectura. El tipo de polímero elegido para construir el dendrímero por polimerización es muy importante con respecto a la arquitectura final y características. Además, el uso de monómeros ramificados tiene la peculiaridad de proveer marcaje para el reconocimiento del sitio específico de la molécula y la encapsulación. La tridimensionalidad, arquitectura fractal, así como los grupos funcionales periféricos, proveen a los dendrímeros con propiedades físicas y químicas características en comparación con polímeros lineales, las estructuras dendríticas tienen “huecos

dendríticos” que dan a estas moléculas características importantes y funcionales. Estos espacios dentro de los dendrímeros pueden mimetizar el reconocimiento molecular realizado por proteínas.

Además, los dendrímeros tienen una densidad alta de carga superficial debido a los grupos ionizables que los ayudan a unir fármacos por fuerzas electrostáticas, independientemente de la estequiometría. Esta asociación dendrímero-fármaco proporciona fármacos con mejor solubilidad, incrementando su transporte a través de membranas biológicas y algunas veces incrementa la estabilidad del fármaco. El número de moléculas que pueden ser incorporadas dentro de los dendrímeros está relacionada con el número de grupos funcionales de la superficie; por lo tanto, las generaciones subsecuentes de dendrímeros vuelven más sencilla la incorporación en su estructura dendrítica. Sin embargo, no todos los grupos funcionales están disponibles por la interacción debida al volumen estérico, rotación molecular o efectos estereoquímicos. Los dendrímeros pueden tener cargas positivas o negativas, lo que les permite la unión con diferentes tipos de fármacos [Kabanov, et al., 1998].

4.3 VENTAJAS E INCONVENIENTES DEL USO DE NANOACARREADORES

Como ha sido mencionado antes, la búsqueda de nuevas estrategias capaces de mejorar la penetración tópica y transdérmica de fármacos se ha vuelto esencial [Díaz-Torres, 2010] diferentes sistemas de transporte han sido propuestos en un intento de mejorar el transporte de fármacos a través de la piel, inhibiendo la retención de fármaco y en algunos casos permitiendo una liberación controlada (Tabla 6). La penetración por la piel es una de las

preocupaciones actuales, por ejemplo, la contaminación por microorganismos y químicos, la liberación de fármacos para la piel (tratamientos dermatológicos) y a través de la piel (tratamientos transdérmicos), y cuidado y protección de la piel (cosméticos) [Kim, et al., 2002; Pardeike, et al., 2009; Cevc, 2004; Mestrelli, et al., 2006]

La penetración folicular se ha convertido en el mayor foco de interés debido a que elegir como blanco del fármaco el folículo piloso es de gran interés en el tratamiento tópico de desordenes de la piel. Sin embargo, debido a que los orificios foliculares solo ocupan menos del 0.1% de la superficie total de la piel, se ha asumido como una ruta no importante. Pero recientemente, una variedad de estudios han mostrado que los folículos pilosos representan una vía importante para atravesar la piel y algunas técnicas han sido usadas para medir la penetración de fármacos aplicados nanopartículas/micropartículas [Elsayed, et al., 2006; García-Gonzales, et al., 2009; Hong, et al., 2009; Alvarez-Román, et al., 2004; Ogiso, et al., 2002; Jacobi, et al., 2005]

El escanéo microscópico con láser confocal con el que se puede observar el seccionamiento óptico de los tejidos y las células por espesor y su posterior reconstrucción tridimensional computarizado, ha sido usado para estudiar el ingreso de fármacos a través de la piel [Wilson, 1990].

Esta vía, también se ha propuesto para la administración tópica de nanopartículas y micropartículas utilizando piel porcina. Estudios recientes han confirmado que la penetración *in vitro* en folículos pilosos porcinos puede considerarse similar a la penetración *in vivo* en humanos [Hong, et al., 2009]. Estudios realizados en piel porcina revelaron en las imágenes de la superficie

que las nanopartículas de poli-estireno se acumulan preferentemente en las aberturas foliculares, esta distribución se incrementó de una forma dependiente del tiempo, y la localización folicular fue favorecida por el menor tamaño de la partícula [Rojas-Oviedo, et al., 2007]. En otras investigaciones, ha sido demostrado por stripping diferencial, la influencia del tamaño de micropartículas en la penetración en piel.

Estos pueden actuar como acarreadores de fármacos eficientes o pueden ser utilizados como bloqueadores del folículo para detener la penetración de sustancias aplicadas tópicamente [Menjoge, et al., 2010]. Una técnica alternativa es la microscopia multifotónica (MPM) especialmente la microscopia de excitación de dos fotones ha sido ampliamente utilizada en la esquemización de especímenes biológicos tratados con nanopartículas [Gerritsen, et al., 1999; Denk, et al., 1994; Svoboda, et al., 1997; Xu, et al., 1997].

La luz del infrarrojo cercano, usada en la microscopia de dos fotones puede penetrar más profundamente en los tejidos altamente dispersos como en la piel humana en la que los microscopios confocales operan con excitación de luz ultravioleta [Denk, et al., 1990].

Además, esta técnica proporciona información estructural tanto celular como extracelular, con la resolución subcelular, ayuda en el diagnóstico dermatológico clínico, tanto *ex vivo* como *in vivo*. Además, esta puede ser usada para caracterizar las estructuras del EC, visualizar y cuantificar la liberación de fármacos transcutáneos, detectar cáncer de piel, explorar las transiciones estructurales del colágeno, y ver las interacciones del láser en la

piel [Tsai, et al., 2009; Paoli, et al., 2009]. Un método común utilizado para la cuantificación de fármacos localizados dentro de la piel o en las diversas capas de la piel es la cinta de extracción ó "*tape stripping*" y técnicas de biopsia de piel superficial con cianoacrilato, la cual se ha utilizado para eliminar la parte de la capa cornea que contiene al colorante aplicado tópicamente. Por lo tanto, la extracción diferenciada "*differential stripping*" se ha propuesto como un nuevo método que puede ser utilizado para estudiar la penetración de sustancias aplicadas tópicamente en el infundíbulo folicular no invasiva y selectivamente [Chen, et al., 1998]. En un estudio previo de permeación *in vivo* usando "*tape stripping*" se ha reportado que, nanopartículas cargadas de triclosan penetraron dentro de la piel y su retención favoreció un efecto local. Por otra parte, se espera que las nanopartículas poliméricas sean capaces de formar un depósito en los folículos pilosos, proporcionando una liberación controlada y específica de los fármacos [Domínguez-Delgado, 2008].

En general, las principales ventajas de las micropartículas y nanopartículas sobre las formulaciones convencionales tales como cremas, soluciones, ungüentos, lociones, geles y espumas, es que los segundos tienen diferentes características de absorción y estéticas, y también tienen algunas limitaciones importantes, como la falta de penetración y liberación no controlada del fármaco. Además, la tolerabilidad y los puntos de seguridad como irritación, sequedad, eritema, picazón, escozor y ardor serán factores clave en la determinación de su utilidad. Esto sucede porque usando sistemas tradicionales, la liberación de fármaco es a veces rápida aumentando la concentración tópica o plasmática pudiendo resultar en efectos tóxicos. Sin embargo, en el caso de las nanopartículas es necesaria una cantidad más

pequeña de fármaco, debido a su naturaleza de liberación específica [Thoboutot, et al., 2008]. La liberación tópica y transdérmica tienen muchas ventajas sobre las otras rutas: menos efectos secundarios, mayor satisfacción del paciente, liberación controlada y evitarse el efecto del primer paso hepático [Chien, 1987]. Se ha reportado que la nanoencapsulación de fármacos (nanomedicamentos) incrementa su eficacia, la especificidad, tolerabilidad e índice terapéutico [Schroeder, et al., 1998; Raghuvanshi, et al., 2002; Leroux, et al., 1996]. Estas nanoformulaciones han resultado superiores a la medicina tradicional con respecto a la liberación controlada, liberación dirigida e impacto terapéutico. La capacidad de direccionamiento de las nanomedicinas esta influenciada por el tamaño de partícula, la carga superficial, modificación de la superficie e hidrofobicidad. De estos, la distribución de tamaños de las nanopartículas es un factor importante para determinar la interacción con la membrana celular y su penetración a través de barreras biológicas, siendo dependiente del tejido, sitio de destino y circulación [Brannon-Peppas, et al., 2004]. Ejemplo de ello son los acarreadores de nanoestructura lipídica (ANL) por su estructura (nanopartículas lipídicas con matriz sólida) aumentan la capacidad de carga, estabilidad física y química a largo plazo, activa la liberación y potencializa las formulaciones tópicas supersaturadas con respecto a las nanopartículas lipídicas sólidas (NLS). Otras ventajas de los ANL incluyen la mejora de la estabilización de compuestos incorporados, liberación controlada oclusividad, formación de una película sobre la piel, incluyendo sus efectos *in vivo* sobre la piel. Las nanopartículas lipídicas se han posicionado como una buena opción para la liberación transdérmica porque se pueden preparar en diferentes tamaños y es posible modificar la polaridad de la

superficie con el fin de mejorar la penetración en la piel [Haag, 2004; Radowski, et al., 2007]. Desde la parte superior de la piel, las nanopartículas pueden llegar hasta las regiones más profundas de la piel debido a que presentan flexión mecánica [Tinkle, et al., 2003] además, los nanoacarreadores transdérmicos son capaces de alcanzar los órganos blanco, ya que se pueden unir a anticuerpos, antígenos, vitaminas y otras moléculas con el fin de ser más específicos. Las nanopartículas pueden viajar muy lejos sin ser detectados por el sistema inmune dependiendo del tamaño del nanoacarreador, del antígeno al que está unido, así como de su composición. Así, al ocultar grupos funcionales o al cubrirlos con ciertas moléculas, los fármacos pueden ser liberados específicamente en el órgano blanco. En consecuencia, las nanopartículas pueden incluso viajar de la piel a los nodos linfáticos, representando una herramienta importante para la inmunomodulación [Kim, et al., 2004].

También se han formulado nanopartículas lipídicas a partir de terpenos que contienen ácidos retínicos *trans*; demostrándose una mejor absorción y una baja toxicidad en estudios *in vivo* [Ponwanit, et al., 2014].

Una de las primeras estrategias para la administración transdérmica fueron los liposomas. La naturaleza de los liposomas los convierte en una de las mejores alternativas para la administración de fármacos, ya que no son tóxicos y se mantienen en el torrente sanguíneo durante tiempos prolongados [Symon, et al., 1999; Gonçalves, et al., 2003; Seiden, et al., 2004; El Maghraby, et al., 2006]. Sin embargo, algunos factores afectan el grado de penetración transdérmica de fármacos, tales como la lameralidad, la composición lipídica, la

carga en la superficie liposomal, el modo de aplicación y las concentraciones totales de lípidos [Kabanov, et al., 1998; Weiner, et al., 1989].

Por esta razón, las vesículas flexibles llamadas transferosomas o liposomas deformables han sido comparadas con las vesículas rígidas demostrando ser mejores para la penetración [Planas, et al., 1992; Sentjurc, et al., 1995; Cevc, et al., 1998; Paul, et al., 1998; Van der Bergh, et al., 1999; Guo, et al., 2000; Guo, et al., 2000; Vrhovnik, et al., 1998; Scognamiglio, et al., 2013]. Los lípidos presentes en la bicapa del liposoma pueden interactuar con los lípidos presentes en el EC cambiando la estructura superior de la piel. Este cambio es benéfico para la penetración de fármacos lipófilos en el EC [Egbaria, et al., 1991].

Algunos liposomas pueden tener una estructura deformable y pasar a través del EC o pueden acumularse en el EC, dependiendo de su composición [Weiner, et al., 1989; Planas, et al., 1992].

Con el fin de obtener liposomas transformables más flexibles, estos son preparados con surfactantes o alcohol (etosomas) en la bicapa lipídica, para ser capaces de deformarse cuando se les aplique una presión en la vía transdérmica.

Algunas limitaciones para los nanoacarreadores son las pruebas y reglamentos que deben ser llevados a cabo para garantizar una adecuada caracterización, evaluación analítica, exámenes toxicológicos y evaluación farmacológica, que son necesarios para determinar la eficacia en la utilización de estas nanoestructuras en terapia y diagnóstico. Una de sus principales ventajas es

que tienen polivalencia y es posible conseguir el control de los grupos funcionales de su superficie [Esfand, et al., 2001; D'Emanuele, et al., 2005]. Debido a su forma y tamaño (<1 nm), estas moléculas pueden transportar medicamentos y pueden interactuar con los lípidos presentes en las membranas, porque se ha reportado una mejor permeación en cultivos celulares y en membranas intestinales. También aumentó la penetración de fármacos lipófilos en lugar de fármacos hidrofílicos. Los principales problemas con este tipo de acarreador transdérmico son la pobre biodegradación y su citotoxicidad inherente [Parekh, 2007]. Para obtener dendrímeros menos tóxicos, los dendrímeros se han enlazado a péptidos. Los dendrímeros-péptidos son formados a partir de aminoácidos unidos a través de enlaces peptídicos a las ramificaciones de los dendrímeros en su núcleo o en la superficie para disminuir su toxicidad. Entonces, estos son biotransformados para producir aminoácidos derivados.

Además, la síntesis de las estructuras es menos costosa y su purificación no presenta ninguna dificultad [Niederhafner, et al., 2005; Cloninger, 2002].

Esto sugiere investigaciones futuras para dilucidar las interacciones entre nanoacarreadores y otras moléculas, así como interacciones entre nanoacarreadores y entidades biológicas. La toxicología de las nanoestructuras también es una preocupación actual. Los materiales se comportan de manera muy diferente cuando se reducen a nano-tamaños; las leyes tradicionales no aplican en esta "nanoescala" de la misma manera que funcionan en la escala macroscópica. En la escala microscópica, las propiedades internas de los materiales predominan sobre las propiedades superficiales, en la "micro-

escala”, las propiedades superficiales tienden a dominar. En la “macro-escala”, ambos tipos de propiedades juegan un papel importante [Medintz, et al., 2005; Caruthers, et al., 2007].

Por otra parte, los efectos de las nanoestructuras metabolizadas/alteradas en el sistema biológico son difíciles de predecir. Los organismos reguladores están tomando medidas para evaluar los nuevos productos basados en nanotecnología. Además, el escalamiento en la fabricación de nanoacarreadores del laboratorio a la producción industrial es difícil y los materiales utilizados para preparar nanoacarreadores son bastante caros en la mayoría de los casos.

VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE DIFERENTES NANOACARREADORES

Nanoacarreador	Ventajas	Desventajas
Nanoparticulas	Pueden elaborarse de muchos materiales biodegradables.	No se ha evaluado correctamente su toxicidad.
	Tienen muchos métodos de preparación.	Algunos procesos son difíciles de escalar.
	Pueden incluir anticuerpos en su superficie para alcanzar los órganos blancos.	Algunas veces, su tamaño no es el adecuado para evitar al sistema inmune.
	Se pueden cargar	

fármacos hidrofílicos e hidrofóbicos en una nanopartícula.

Son capaces de atravesar el sistema inmune debido a su tamaño.

<p>Nanoemulsiones</p>	<p>Pueden ser formulados como espumas, líquidos, cremas y sprays.</p> <p>No son tóxicos ni irritantes.</p> <p>De fácil aplicación en piel y membranas mucosas.</p>	<p>Son susceptibles a la maduración de Oswald.</p> <p>Su carga superficial tiene un efecto marcado sobre su estabilidad.</p> <p>Cinética variable de sus procesos de distribución y eliminación.</p>
<p>Liposomas</p>	<p>Liberación controlada basada en lípidos naturales.</p> <p>Alta biocompatibilidad</p> <p>Fabricación simple.</p> <p>Los acarreadores protéicos incrementan</p>	<p>Cuando se usa homogeneización a alta presión, disminuye la estabilidad de moléculas de pesos altos.</p> <p>La cristalización de lípidos conlleva muchos problemas de</p>

su estabilidad.	polimorfos.
Gran capacidad de carga de fármacos.	Cinética variable de sus procesos de distribución.
	Son susceptibles de inestabilidad física.

Dendrimeros	Incrementan la estabilidad de agentes terapéuticos.	Han presentado toxicidad celular.
	Son fáciles de preparar y funcionales.	Su eliminación y metabolismo pueden ser un problema dependiendo de la generación y los materiales.
	Incrementan la biodisponibilidad de los fármacos.	Los costos de síntesis son mayores que los demás nanoacarreadores.
	Se asocian covalentemente con los fármacos.	Se han encontrado efectos hemolíticos.
	Los dendrimeros también actúan como potenciadores de la solubilidad, aumentando la permeación de fármacos lipófilos.	No son buenos acarreadores para fármacos hidrofílicos.

Niosomas, transferosomas y etosomas	Biodegradables y de baja toxicidad.	Predisposición a degradación oxidativa.
	Fáciles de preparar.	Pureza de fosfolípidos naturales.
	Suaves y maleables.	
	Pueden encapsular fracciones hidrofílicas e hidrofóbicas.	Sus formulaciones son caras.
	Capacidad para alcanzar órganos blancos para la liberación de fármacos.	
	Flexibilidad extremadamente alta de su membrana.	

Tabla 6. Ventajas y desventajas de los nanoacarreadores [Escobar-Chávez, et al., 2012].

4.4 APLICACIONES DE NANOACARREADORES EN LA LIBERACIÓN TÓPICA/TRANSDÉRMICA DE FÁRMACOS

Los nanoacarreadores como sistema de administración de fármacos estaban destinados para su uso en vías de administración oral y parenteral y como tal, aun siguen siendo el foco de muchos estudios [Arshady, 1999]. Sin embargo, la aplicación tópica de estos nanoacarreadores, y especialmente liposomas, nanopartículas poliméricas y lipídicas, lo cual toma sentido cuando pensamos en los efectos de superficie (formación de película y efectos oclusivos), efectos locales en la piel (administración de fármacos en la epidermis y dermis), efectos sistémicos (permeación mas profunda de fármacos y liberación transdérmica). Sus usos potenciales además de los concernientes a los efectos superficiales de los nanoacarreadores residen en que superan la barrera del EC para liberar los fármacos en las capas profundas de la piel.

Los recientes avances en el estudio de los mecanismos de penetración con el control de la ruta de penetración intercelular por los lípidos en estado cristalino, y la penetración a través de apéndices de la piel (vía folicular), parecen contribuir mucho más de lo que se pensaba anteriormente.

Las aplicaciones que dependen de la penetración por la piel han recibido atención especial incluyendo la liberación transdérmica de nano y micro partículas por los folículos pilosos, especialmente por nanopartículas que al penetrar los folículos pilosos tienen una focalización muy eficiente en el sistema inmune de la piel, esto con el fin de desarrollar nuevas estrategias de vacunación y con problemas relacionados con enfermedades de la piel [Lademann, et al., 2007; Bolzinger, et al., 2012].

Las opciones para la liberación tópica y transdérmica son las nanopartículas lipídicas sólidas (NLS) y acarreadores lipídicos nanoestructurados (ANL) [Müller, et al., 2002]. Algunos medicamentos, tales como triptolida, acetato de triamcinolona y ciclosporina A han sido usados para ser encapsulados en los NLS's [Mei, et al., 2002; Liu, et al., 2008]. Las NLS pueden ser mezcladas para generar una formulación tópica estable y comercializable, por ejemplo, una crema cosmética de día. Mezclar las NLS conduce a incrementar la oclusión manteniendo el carácter ligero de la crema de día y evitando el brillo provocado por lo oclusivo de las cremas de noche. Sin embargo, si se tiene una crema oclusiva de noche ya preparada, la adición de NLS tendrá un muy pequeño o imperceptible efecto [Müller, et al., 2002].

La ciclosporina A también ha sido usada en formulaciones de micelas poliméricas usando copolímero di-bloque MPEG-dihexPLA para el tratamiento de la psoriasis, buscando evitar su nefro y hepatotoxicidad [Lapteva, et al., 2014].

También se han formulado nanopartículas cargadas con quercetina para liberación tópica, esto para evitar su pobre solubilidad en agua, baja estabilidad y corta vida media en la aplicación convencional [Sapino, et al., 2015].

Las nanopartículas lipídicas son otra opción para encapsular arteméter (fármaco contra la malaria) y nitrato de econazol [Aditya, et al., 2010; Sanna, et al., 2010] y celecoxib (sulfa analgésica no esteroidea) [Joshi, et al., 2008], RNA con pequeñas interferencias (RNAsi) (tratamiento para la dermatitis atópica) [Kanazawa, et al., 2015]. Se comparó la permeabilidad de la coenzima Q 10 incorporada en ANL's (nanoacarreadores lipídicos) y en una emulsión con el

mismo contenido lipídico. El efecto de oclusión de la crema también fue investigado. El resultado mostró mayor permeabilidad de la molécula y un mayor efecto oclusivo para los ANL's que para la emulsión [Pardeike, et al., 2007]. El factor de oclusión de las nanopartículas lipídicas depende de varios factores: contenido idéntico de lípidos, la reducción del tamaño de la partícula conduce a un incremento en el número de partículas, la película se vuelve más densa y por lo tanto, aumenta el factor de oclusión. En un tamaño de partícula dado, el aumento en la concentración de lípidos aumenta el número de partículas y la densidad de la película, que también conduce a un mayor factor de oclusión. Diferentes estudios muestran que las nanopartículas lipídicas fueron capaces de mejorar la estabilidad química de compuestos sensibles a la luz, oxidación e hidrólisis; la mejora en la estabilidad química después de la incorporación en nanoacarreadores lipídicos fue probada para varios activos cosméticos, por ejemplo, coenzima Q10 [Teeranachaideekul, et al., 2007^a; Dingler, 1998; Puglia, et al., 2006], palmitato de ascorbilo [Teeranachaideekul, et al., 2007^a; Teeranachaideekul, et al., 2007^b], tocoferol (vitamina E) [Teeranachaideekul, et al., 2007^a] y retinol (vitamina A) [Jenning, 1999; Jennings, et al., 2001; Jee, et al., 2006] y metotrexato [Pinto, et al 2014].

Tres derivados vitamínicos, incluyendo vitamina C (tetrakisopalmitato de ascorbilo), vitamina E (acetato de tocoferol) y vitamina A (palmitato de retinol) también fueron cargados en nanoesferas de PLGA (ácido poliáctico glicólico), para aplicaciones de blanqueo de piel y antiarrugas se usó la vitamina C que suprime las manchas, ya que limita la actividad de tirosinasa, que promueve la producción de melanina. Además, aumenta la formación de colágeno para reducir las arrugas y previene la oxidación celular mediante la eliminación de

oxígeno activo. En cuanto a las vitaminas E y A, actúan como antioxidante y promotor de colágeno, respectivamente. Estas fueron capaces de llegar a su zona de destino en una forma estable, de mantener el efecto farmacológico durante largo tiempo y de ser eficaz para reducir arrugas y producir el efecto de blanqueamiento [Tsujiimoto, et al., 2012].

El estradiol, usado en el tratamiento de síntomas premenopáusicos y de osteoporosis también ha sido formulado usando nanoesferas de PLGA, con las cuales se promueve su efecto y se disminuyen los efectos secundarios del fármaco [Tomoda, et al., 2012].

También se han formulado nanoesferas y nanocapsulas para atravesar la barrera de la piel EC y promover el paso de dehidroepiandrosterona que es una hormona endógena con una pobre solubilidad acuosa, con las cuales se ha demostrado mejor biodisponibilidad tópica [Bahidi, et al., 2014].

En cierto sentido, la idea de desarrollar nanopartículas para sistemas de liberación de fármacos en aplicaciones cosméticas es importante. Como se ha descrito antes, los folículos son invaginaciones profundas dentro de la piel, donde el EC es más delgado, la vascularización es más densa y esto representa puntos importantes de interés a lo largo de la estructura del folículo, esto desde el punto de vista cosmetológico y farmacológico [Patzelt, et al., 2011].

El minoxidil, que es un antihipertensivo ha sido introducido en nanopartículas de copolímeros poly(E-caprolactona)-Poly(etilenglicol) para tratar el trastorno de la alopecia areata, mediante la vasodilatación de los vasos sanguíneos y la

apertura de canales de potasio, esto provee más oxígeno, sangre y nutrientes al folículo. Este trastorno es una enfermedad inflamatoria, la pérdida de cabello a menudo es reversible, afecta principalmente a niños y adultos jóvenes. Clínicamente, las marcas redondas sin pelo aparecen en el cuero cabelludo pero los folículos permanecen intactos. Este trastorno de la piel está relacionado con la parte distal del sistema inmune del folículo piloso humano. Especialmente con los folículos que interactúan con las células T intraepiteliales. Las causas de esta condición son diversas y parecen implicar cambios inmunológicos mediados por células T, neuropéptidos, disposición genética a la autoinmunidad y la angustia [Shim, et al., 2004; Cetin, et al., 2009].

A medida que el infundíbulo del folículo piloso es rodeado por una red extensa de capilares la permeabilidad de su epitelio permite el transporte de moléculas o partículas al sistema circulatorio. Hay una alta densidad de células inmunes en y alrededor del infundíbulo del epitelio, que podría ser también blanco para el sistema inmune del folículo piloso y para vacunación tópica.

Las glándulas sebáceas asociadas a los folículos pilosos son otro blanco potencial para la liberación de fármacos contra el acné, la alopecia androgenética y otras disfunciones de las glándulas sebáceas. Diferentes formulaciones de nanopartículas han sido preparadas con el fin de tratar el *acne vulgaris*, que es una enfermedad inflamatoria de las unidades polisebáceas, concentrándose más en cara y torso [Zaenglein, et al., 2009]. La patogénesis es multifactorial, pero *Propionibacterium acnes*, una bacteria Gram positiva juega un papel central en la inflamación provocada por el acné. Las

formulaciones más comunes están preparadas con diferentes antimicrobianos tópicos, ya sean solos o en combinación con otros medicamentos. Se desea encontrar algún agente capaz de inhibir el crecimiento de la *p. acnes* y de suprimir la respuesta inflamatoria para proporcionar beneficios significativos a los pacientes con *acne vulgaris* [Gollnick, et al., 2003; Bojar, et al., 2004].

Por esta razón, el triclosan ha sido utilizado en varios sistemas. Se ha reportado la caracterización de triclosan cargado en nanopartículas poliméricas. Ellos mostraron una buena eficiencia de encapsulación y también una buena estabilidad física que representa una alternativa para el tratamiento del acné [Gollnick, et al., 2003]. Las nanopartículas cargadas con triclosán fueron hechas de quitosan y ciclodextrinas y se prepararon con una técnica de gelificación iónica muy simple. Esta nueva técnica permite mejorar el atrapamiento de fármacos hidrófobos mediante la formación de complejos de inclusión con ciclodextrinas en medios acuosos. Este dispositivo podría ser de interés para conferir protección a algunas moléculas de fármacos específicos a través de la formación de complejos, seguido del atrapamiento en la matriz del polímero [Jacobi, et al., 2005].

Las nanopartículas hechas de quitosan también han sido usadas como vehículos transcutáneos de liberación de antígenos y terapia antitumoral conteniendo ovalbumina (OVA) o gp100 (metanocito asociado al antígeno de la proteína gp100) en la terapia antitumoral [Li, et al., 2014].

Otro medicamento que se usa para tratar este trastorno es la tretinoína, que es la forma activa de un producto metabólico de la vitamina A, también llamada ácido retinóico. Nanocápsulas cargadas con tretinoína mejoran su

fotoestabilidad, independientemente del tipo de fase oleosa utilizada (triglicéridos cápricos o caprílicos y aceite de semilla de girasol) en este estudio, y representan un sistema potencial para ser incorporado en nuevas formas de dosificación tópica o sistémica que contengan tretinoína [Ourique, et al., 2008].

Las formulaciones de nanopartículas se utilizan a menudo en combinación con promotores de la penetración química y con potenciadores físicos para modificar el estado físico del EC, que afecta el grado de la penetración transdérmica de fármacos.

Otros fármacos utilizados en la preparación de nanopartículas hechas de derivados de derivados de propil-almidón son ácido flufenámico, la testosterona y la cafeína [Lee, et al., 2008; Santander-Ortega, et al., 2010]. La insulina es una proteína que también ha sido introducida en nanopartículas que quitosan [Thote, et al., 2005].

Enfermedades inflamatorias de la piel representan gran parte de todos los trastornos de la piel y constituyen un problema de salud importante en todo el mundo. La soriasis, dermatitis atópica, la hiedra venenosa y el eczema son algunos de los trastornos de la piel. La dermatitis por contacto, dermatitis atópica, la soriasis representan los trastornos de piel más comunes y comparten un referente común, la respuesta mediada por linfocitos T. El estrés oxidativo y la inflamación han sido relacionados recientemente con el daño cutáneo en enfermedades de la piel mediadas por linfocitos T, en particular en dermatitis de contacto [Fuchs, et al., 2001]. La hiedra venenosa y la dermatitis atópica también pueden presentar bullosa y cambios vesiculares [Sanfilippo, et

al., 2003]. Las nanopartículas lipídicas han sido investigadas para mejorar los tratamientos de enfermedades de la piel como eczema atópico, la soriasis, micosis de la piel e inflamaciones. Los efectos gastrointestinales secundarios causados por fármacos antiinflamatorios no esteroideos pueden reducirse por la terapia tópica para el reumatismo.

Los fármacos bajo investigación para aplicación dérmica usando nanopartículas lipídicas actualmente son glucocorticoides, retinoides, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la COX-2 y antimicóticos. Estos han mostrado que es posible mejorar la absorción percutánea con nanopartículas lipídicas. Estos acarreadores pueden incluso permitir al fármaco dirigirse a la piel o a subestructuras. Por lo tanto, puede ser que tengan el potencial para mejorar la relación riesgo/beneficio de la terapia con medicamentos tópicos [Schäfer-Korting, et al., 2007].

Los corticosteroides tópicos son el tratamiento de primera línea para las exacerbaciones agudas de la dermatitis atópica y de la dermatitis de contacto. El prednicarbato es superior a los glucocorticoides halogenados debido a una relación riesgo/beneficio mejorada. Sin embargo, actualmente, los efectos antiinflamatorios deseados se unen a efectos antiproliferativos no deseados y esto no es satisfactorio. Por lo tanto, las nanopartículas lipídicas son investigadas como una vía de administración sistémica del prednicarbato.

Un informe muestra una mejor absorción del prednicarbato en la piel humana *in vitro*, si se aplica como una dispersión de SLN's o crema que contenga prednicarbato cargado en SLN's. Los autores encontraron que el prednicarbato tiene como blanco la epidermis [Santos, et al., 2002]. Es especialmente

relevante porque el prednicarbato aplicado en la dermis directamente es responsable de la inducción de atrofia irreversible de la piel, mientras que el proceso inflamatorio es más pronunciado en la epidermis [Santos, et al., 2002]. Por lo tanto, se espera una mejor relación riesgo/beneficio para la aplicación de prednicarbato en formulaciones tópicas con SLN's.

La dermatitis atópica también ha sido tratada con nanoacarreadores peptídicos cargados con ARN con pequeñas interferencias (siRNA en inglés), esto con dos nuevos compuestos nkRNA® y PnkRNA® que han mejorado el tratamiento de esta enfermedad [Kanazawa, et al., 2015].

La Tretinoína, es un metabolito de la vitamina A que se usa para el tratamiento tópico de diversas enfermedades de la piel inflamatorias y proliferativas, tales como soriasis, el acné (mencionado antes), foto envejecimiento, linfomas de células epidermotrópicas y cáncer del epitelio de la piel. Una de las principales desventajas asociadas a la aplicación tópica de la Tretinoína es la irritación local de la piel, tales como eritema, descamación y quemaduras, así como un aumento en la sensibilidad a la luz solar. Para superar estos problemas la Tretinoína se incorporó a SLN's [Shan, et al., 2007]. En los estudios de penetración *in vitro* a través de la piel de rata se indica que el gel de Tretinoína basado en SLN tiene un perfil de permeación comparable con las cremas de Tretinoína comerciales.

Por otra parte, la prueba del parche de Draize mostró que la Tretinoína en base de gel dio lugar a episodios eritémicos notablemente menores en comparación con la crema de Tretinoína actualmente comercializada. Por lo tanto, también

se espera que las formulaciones que contienen Tretinoína cargada en SLN mejoren su relación riesgo/beneficio [Shan, et al., 2007].

El citrato de sildenafil, usado para el tratamiento de la disfunción eréctil fue formulado en nanoacarreadores de estructura lipídica (NLC) y en nanopartículas lipídicas solidas (SLN), esto le proporcionó una liberación superior a otras formas tradicionales [Elnaggar, et al., 2011].

Los liposomas fueron una de las primeras estrategias para la administración transdérmica y se están usando con éxito en el tratamiento del cáncer [Van der Berg, et al., 1999; Guo, et al., 2000]. Sin embargo, hasta la fecha, muchos acarreadores nanocosméticos de tipo líquido, como los liposomas, son estructuralmente inestables. Específicamente, cuando pasan a través de la piel, se adhieren a las paredes interiores de las células de la piel, provocando el colapso de los cuerpos de asociación de fosfolípidos y la fuga de los ingredientes encapsulados. Como resultado de ello, su capacidad para el transporte de ingredientes activos a la piel profunda no es realmente buena. Algunos autores reportan el uso de vesículas flexibles llamadas transferosomas o liposomas transformables y mejoran la penetración en comparación con las vesículas rígidas [Parekh, 2007; Cevc, et al., 1998]. La aplicación de los liposomas transformables más flexibles, que se preparan utilizando surfactantes o alcohol (etosomas) en la bicapa lipídica, para ser capaz de deformarse mejor cuando se les aplica una presión en la ruta transdérmica. En algunas investigaciones, los dendrímeros se han utilizado para la administración transdérmica de fármacos. Ellos muestran resultados prometedores en el suministro de fármacos, tales como la tamsulosina [Wang,

et al., 2003], indometacina [Chauhan, et al., 2003], ketoprofeno y diflunisal [Yiyun, et al., 2007] y 5-fluorouracilo [Venuganti, et al., 2008].

Los principales problemas con este tipo de transporte transdérmico es su pobre biodegradación y su citotoxicidad inherente [Liu, et al., 2008]. Con el fin de disminuir la toxicidad de los dendrímeros se han unido con péptidos (dendrímeros-péptidos), desde aminoácidos unidos a través de enlaces péptido-amina hasta las ramas de dendrímeros en el núcleo o en la superficie [Ugazio, et al., 2002; Aditya, et al., 2010]. Para el 5-fluorouracilo (5-FU), que es un fármaco modelo hidrofílico utilizado para tratar enfermedades de la piel, ha sido reportado que tiene una pobre penetración en la piel [Cornwell, et al., 1993; Tsuji, et al., 1975; Goette, 1981]. Han sido probadas muchas estrategias para aumentar la permeación de este fármaco: profármacos, terpenos, ácidos grasos, iontoforesis, sonoforesis, ablación por láser y dendrímeros que aumentaron la permeación del 5-FU a través de la piel mediante la alteración de la estructura de ésta [Goette, 1981].

Hoy en día, la entrega transdérmica usando nanoemulsiones no es tan usada como las nanopartículas o liposomas debido a los problemas de estabilidad inherentes a esta forma de dosificación. Sin embargo, gamma tocoferol, cafeína, plasmados de ADN, aspirina, salicilato de metilo, insulina y nimesulida han sido incluidos en nanoemulsiones. El uso de estos nanovehículos para la entrega de analgésicos, corticosteroides, agentes contra el cáncer, entre otros. Es muy importante, ya que estos fármacos son capaces de actuar de inmediato, ya que no necesitan cruzar las barreras adicionales, de esta manera

el fármaco es biodisponible fácilmente y más rápido [Santander-Ortega, et al., 2010; Kuo, et al., 2008].

Aplicaciones de nanoacarreadores en liberación transdérmica de fármacos	
Tipo de nanoacarreador transdérmico	Aplicaciones
Liposomas	<p>Los liposomas pueden encapsular ambos, fármacos lipofílicos e hidrofílicos de manera estable. Por otra parte, algunos fármacos formulados como liposomas han sido aprobados para su uso clínico.</p> <p>Actualmente, liposomas cargados positivamente han sido usados para liberación de ADN en terapia genética. Además, los liposomas han sido usados para algunas aplicaciones antifúngicas y anticancerígenas.</p> <p>Algunos ejemplos de fármacos liberados a través de la piel usando liposomas son Melatonina, Indinavir, Metotrexato, Amfotericina B, Ketoprofeno, Estradiol, Hidroclorato de Clindamicina y Lignocaina.</p>
Transferosomas	Algunos estudios han reportado que los liposomas

	<p>deformables (transferosomas) fueron capaces de mejorar la liberación en piel <i>in vitro</i> de algunos fármacos y de penetrar piel intacta <i>in vivo</i>, transfiriendo cantidades terapéuticas de fármacos con eficiencia comparable a la administración subcutánea.</p> <p>Ejemplos de liberación transdérmica de fármacos usando transferosomas son diclofenaco, insulina, toxoide tetánico, super oxido dismutasa, ADN, acetonido de triamcinolona, ketoprofeno, interculin-2 y fumarato de ketotifeno.</p>
Etosomas	<p>En este momento, los etosomas pueden ser usados en tratamiento de dermatitis atópica. Además, los etosomas pueden ser usados para el síndrome de Parkinson y en la terapia de la distonía.</p> <p>Ejemplos de liberación transdérmica usando etosomas son tacrolimo, clotrimazol, triexifenidil, HCl, ketoprofeno y testosterona.</p>
Niosomas	<p>Las formulaciones niosomales tienen gran potencial para fármacos de uso cutáneo y pueden ser usados como un acarreador de carga factible para liberación tópica de monóxido de nítrico en problemas de la piel como la pérdida de cabello. Además, la</p>

	<p>aplicación tópica de niosomas, puede incrementar el tiempo de estancia de los fármacos en el EC y la epidermis, mientras reduce la absorción sistémica del fármaco.</p> <p>Ejemplos de fármacos de liberación transdérmica usando niosomas son monoxidil y ácido elágico.</p> <p>También se han usado los niosomas para contener salidroside (antidepresivo y ansiolítico), mejorando su absorción cutánea en estudios <i>in vitro</i> [Zhang, et al., 2015].</p>
Dendrímeros	<p>Los dendrímeros también pueden actuar como promotores de la solubilidad, incrementando la permeación lipofílica de los fármacos.</p> <p>Finalmente, los dendrímeros han sido estudiados para evaluar su biocompatibilidad y toxicidad.</p> <p>Ejemplos de liberación de fármacos a través de la piel usando dendrímeros son tamsulosina, indometacina, ketoprofeno, difunisal, 5-fluorouracil y péptidos.</p>
Nanopartículas	<p>Las nanopartículas han sido usadas exitosamente en el tratamiento de enfermedades como cáncer y diabetes. Además, las nanopartículas poliméricas son usadas como agentes para la liberación</p>

	<p>terapeutica de varios tipos de tumores, curaciones de huesos y vacunación.</p> <p>Ejemplos de liberación de fármacos a través de la piel usando nanopartículas son minoxidil, triptolida, ADN, acetónico de triamcinolona, fosfato de dexametasona, ciclosporina A, ácido fluofenámico, testosterona, cafeína, 5-fluoracil, arteméter, clorhexidina, nitrato de econazol, insulina, celecoxib, adapaleno, coenzima Q₁₀ y triclosan.</p>
--	---

Tabla 7. Aplicaciones de nanoacarreadores en liberación transdermica de fármacos [Escobar-Chávez, et al., 2012; Yingjie, et al., 2014; Guo, et al., 2014].

CONCLUSIONES

- Importancia de la nanomedicina en la generación de nuevos medicamentos

La idea de la nanomedicina es ser lo menos invasiva posible para el paciente pero sin dejar de lado la efectividad de los medicamentos o métodos utilizados en el diagnóstico, así como llevar los fármacos al lugar exacto en donde llevan a cabo su acción.

La nanotecnología por lo tanto, es una herramienta muy útil en el desarrollo de la medicina actual y su investigación llevará al desarrollo de nuevas formas de entender la salud.

En este sentido, los nanoacarreadores transdérmicos son una opción de gran utilidad y con un campo de investigación vasto, esto debido a su gran diversidad y a su gran número de beneficios que sobrepasan a sus limitaciones.

- Ventajas del uso de nanoacarreadores sobre otras vías de administración convencionales

El uso de nanoacarreadores tiene muchas ventajas en comparación con otras formas farmacéuticas comunes, varias de ellas dependen de su tamaño pero también hay otros factores que hacen a esta forma de administración una de las mejores opciones.

El tamaño de los nanoacarreadores varía entre 1 y 500 nm, lo cual les permite poder atravesar el EC con facilidad y se pueda tener una absorción sistémica. Además, debido a su tamaño, son prácticamente invisibles al sistema inmune.

Prácticamente todos los nanoacarreadores son fáciles de elaborar en laboratorio.

Los nanoacarreadores no son tóxicos (excepto los dendrímeros, las nanopartículas no han sido bien estudiadas en este sentido) ni irritantes,

algunos son incluso biocompatibles y biodegradables (liposomas y niosomas).

- Limitaciones del uso de nanoacarreadores

Debido a que los nanoacarreadores son vehículos relativamente nuevos, su desarrollo involucra un gran número de pruebas físicas, químicas y biológicas que afectan su viabilidad.

Además, varios nanoacarreadores tienen efectos poco deseables para el organismo al que son aplicados, por ejemplo, los dendrímeros pueden provocar efectos hemolíticos, las nanopartículas tienen pocos estudios de toxicidad y se hace necesario aumentar la investigación en este sentido.

Por otro lado, cuando se intenta escalar la producción de algunos nanoacarreadores a niveles de producción industrial se encuentran algunos problemas, tal es el caso de las nanopartículas.

En general, por todo lo anteriormente expuesto, las ventajas ofrecidas por los nanoacarreadores superan a sus limitaciones.

- Perspectivas a futuro en el uso de nanoacarreadores transdérmicos

Los nanoacarreadores transdermicos ofrecen una gran ventaja sobre otras formas de administración tradicionales por diferentes razones:

- Poco invasivas
- Alcance específico de órganos blanco
- Capacidad de almacenar sustancias hidrofílicas o hidrofóbicas según sea necesario

- Capacidad de atravesar el EC o de formar depósitos de los fármacos en el mismo, dependiendo si se necesita una distribución localizada o sistémica

Debido a todas estas ventajas, varios investigadores apuntan hacia el éxito de esta forma de administración de fármacos.

REFERENCIAS

- Aditya NP, Patankar S, Madhusudhan B, Murthy RSR, Souto EB (2010). Artemether-loaded lipid nanoparticles produced by modified thin-film hydration: Pharmacokinetics, toxicological and in vivo anti-malarial activity. *European Journal of Pharmaceutical Science* Vol. 40 pp. 448-455.
- Akomeah F. and Nazir T (2004). Effect of heat on the percutaneous absorption and skin retention of three model penetrants. *Eur J Pharm Sci*. No. 21 pp. 337-345.
- Alvarez-Román R, Naik A, Kalia YN, Fessi H, Guy RH (2004). Visualization of skin penetration using confocal laser scanning microscopy. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* Vol. 58 pp. 301–316.
- Arshady R. (1999). *Microspheres, microcapsules, & liposomes*. London: Citus books.
- Ascenso A, Pinho S, Eleutério C, Garcia F, Lopes M, Oliveira H, Santos C, Silva O, Simões S (2013). Lycopene from Tomatoes: Vesicular Nanocarrier Formulations for Dermal Delivery. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. Vol. 61. Pp. 7284-7293.

- Aungst B, Blake J, Hussain M (1990). Contributions of drug solubilization, partitioning, barrier disruption, and solvent permeation to the enhancement of skin permeation of various compounds with fatty acids and amines. *Pharmacol Res.* No. 7 pp. 712-718.
- Bahidi A, Debotton N, Frušić-Zlotkin, Soroka Y, Neuman R, Benita S. (2014). Enhanced cutaneous bioavailability of dehydroepiandrosterone mediated by nano-encapsulation. *Journal of controlled release.* Vol. 189. Pp. 65-71.
- Ball C, Thomson KR, Kavnoudias H (2010). Irreversible Electroporation: A New Challenge in "Out of Operating Theater" Anesthesia. *Anesth Analg*
- Banga AK, Bose S, Ghosh TK (1999). Iontophoresis and electroporation: comparisons and contrasts. *Intern. J. Pharm.*; 179: 1-19.
- Banga AK, Chien YW (1993). Hydrogel-based iontotherapeutic delivery devices for transdermal delivery of peptide/protein drugs. *Pharm Res; Cap 10* pp. 697-702.
- Bangham AD (1993). Liposomes: the Babraham connection. *Chemistry and Physics of Lipids* Vol 64, pp. 275-285.
- Barry B (1983). *Dermatological Formulations: Percutaneous Absorption*, Marcel Dekker.
- Barry B (2001). Novel mechanisms and devices to enable successful transdermal drug delivery. *Eur. J. Pharmacol. Sci.* No. 14 (2) pp. 101-114.
- Barry BW (2001). Novel mechanisms and devices to enable successful transdermal drug delivery. *Eur J Pharm Sci* Vol. 14 pp. 101–4.

- Barry, B (2006). Penetration Enhancer Classification. En: Smith, E; Maibach, H Percutaneous Penetration Enhancers 2a Ed. CRC Press. Capitulo 1. pp. 4-7.
- Berti JJ y Lipsky JJ (1995). Transcutaneous drug delivery: A practical review, Mayo Clin Proc; Vol. 70 pp. 581-86.
- Bojar RA, Holland KT (2004). Acne and Propionibacterium acnes. Clinical Dermatology Vol. 22 pp. 375–379.
- Bolzinger MA, Briançon S, Pelletier J, Chevalier Y (2012). Penetration of drugs through skin, a complex rate-controlling membrane. Current Opinion in Colloid and Interface Science; doi:10.1016/j.cocis.2012.02.001
- Brannon-Peppas L, Blanchette JO (2004). Nanoparticle and targeted systems for cancer therapy, Advanced Drug Delivery Reviews Vol. 56 pp. 1649–1659.
- Burgeson R, Christiano A (1997). The dermal–epidermal junction. Curr Opin Cell Biol; No. 9 pp. 651–658.
- Burnette RR, Ongpipattanakul B. Characterization of the permselective properties of excised human skin during iontophoresis (1987). J. Pharm. Sci. Vol 76 Cap 10: pp 765-773.
- Calderón-Lojero, Ivan Omar, sustentante (2010) Liberación transdérmica promovida por microagujas de un fármaco anorexígeno formulado en nanopartículas
- Caron D, Queille-Roussel C, Shah V, Schaefer H (1990). Correlation between the drug penetration and the blanching effect of topically applied

hydrocortisone creams in human beings. *J Am Acad of Dermatol.* No. 23 pp. 458-462.

- Caruthers SD, Wickline SA, Lanza GM (2007). Nanotechnological applications in medicine. *Current Opinion in Biotechnology* Vol. 18 pp. 26-30.
- Cetin ED, Savk E, Uslu M, Eskin M, Karul A (2009). Investigation of the inflammatory mechanisms in alopecia areata. *The American Journal of Dermatopathology* Vol. 31 pp. 53-60.
- Cevc G (1996). Lipid suspensions on the skin. Permeation enhancement, vesicle penetration, and transdermal drug delivery. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*; No. 13 pp. 257–288.
- Cevc G (2004). Lipid vesicles and other colloids as drug carriers on the skin, *Advanced Drug Delivery Reviews* Vol. 56 pp. 675– 711.
- Cevc G, Blume G (1992). Lipid vesicles penetrate into intact skin owing to the transdermal osmotic gradients and hydration force. *Biochimica et Biophysica Acta* Vol. 1104 pp. 226- 232.
- Cevc G, Gebauer D, Stieber J, Schatzlein A, Blume G (1998). Ultraflexible vesicles, Transfersomes, have an extremely low pore penetration resistance and transport therapeutic amounts of insulin across the intact mammalian skin. *Biochimica et Biophysica Acta* Vol. 1368 pp. 201-215.
- Cevc G, Vierl U (2010). Nanotechnology and the transdermal route. A state of the art review and critical appraisal. *Journal Control Release*; No. 141(3) pp. 277-299.

- Chabri F, Bouris K, Jones T, Barrow D, Hann A, Allender C, Brain K & Birchall J (2009). Microfabricated silicon microneedles for nonviral cutaneous gene delivery. *The British Journal of Dermatology*, Vol. 150, No. 5, pp. 869–77.
- Chattaraj SC, Walker RB. Penetration enhancer classification. In: Smith EW, Maibach HI, Eds. *Percutaneous Penetration Enhancers* (1995). Boca Raton, CRC Press; pp. 5-20.
- Chauhan AS, Sridevi S, Chalasani KB, Jain AK, Jain SK, Jain NK, Diwan PV (2003). Dendrimer-mediated transdermal delivery: Enhanced bioavailability of indomethacin. *Journal of Controlled Release* Vol. 90 pp. 335-343.
- Chen T., Langer R., Weaver J. C. (1998) Skin electroporation causes molecular transport across the stratum corneum through localized transport regions. *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings* Vol. 3(2) pp. 59-65.
- Chien YW, Lelawongs P, Siddiqui O, Sun Y, WM S. Facilitated transdermal delivery (1990). *J. Control Release*; Vol 13 pp. 263-78.
- Chien YW. (1987). Transdermal therapeutic systems. In: *Controlled Drug Delivery Fundamentals and Applications*. Robinson J. R., Lee V. H. L, editors. New York, USA: Marcel Dekker, Inc. pp. 523-549.
- Cloninger MJ (2002). Biological applications of dendrimers. *Current Opinion in Chemical Biology* Vol. 6 pp. 742-748.
- Cornwell PA, Barry BW (1993). The routes of penetration of ions and 5-fluorouracil across human skin and the mechanisms of action of terpene

- skin penetration enhancers. *International Journal of Pharmaceutics* Vol. 94 pp. 189-194.
- Cullander C, Guy R. Transdermal delivery of peptides and proteins (1992). *Adv. Drug. Deliv. Rev.* Vol 8 pp. 291-329.
 - D'Emanuele A, Attwood D (2005). Dendrimerdrug interactions. *Advanced Drug Delivery Reviews* Vol. 57 pp. 2147-2162.
 - Delgado-Charro MB, Guy RH. Characterization of convective solvent flow during iontophoresis (1994). *Pharm. Res.*; Vol. 11 Cap. 7: pp. 929-935.
 - Denk W, Delaney KR, Gelperin A, Kleinfeld D, Strowbridge BW, Tank DW, and Yuste R (1994). Anatomical and functional imaging of neurons using 2-photon laser scanning microscopy. *Journal of Neuroscience Methods* Vol. 54 pp. 151–162.
 - Denk WJ, Strickler JH, and Webb WW (1990). Two-photon laser scanning fluorescence microscopy. *Science* Vol. 248 pp. 73-76.
 - Díaz-Torres, R. Transdermal Nanocarriers (2010). Current technologies to increase the transdermal delivery of drugs. Jose Juan Escobar Chávez, Virginia Merino Eds. Capítulo 7. pp 120-148.
 - Dingler A (1998). Feste Lipid-Nanopartikel als kolloidale Wirkstoffträgersysteme zur dermalen Applikation. Institut für Pharmazie. Freie Universität, Berlin.
 - Dokka S, Cooper S, Kelly S, Hardee G, Karras J (2005). Dermal delivery of topically applied oligonucleotides via follicular transport in mouse skin. *J Invest Dermatol*; No. 124 pp. 971–975.
 - Domínguez- Delgado CL (2008). Estudio sobre el transporte a través de piel in vitro de triclosán, formulado en una dispersión de nanopartículas

poliméricas, como alternativa para el tratamiento del acné. Efecto del laureato de sacarosa como promotor de absorción. Informe de investigación de Maestría. Posgrado en Ciencias Químicas, UNAM.

- Domínguez-Delgado C, Rodríguez-Cruz I & López-Cervantes M. (2010). The Skin: A Valuable Route for Administration of Drugs. Current Technologies to increases the transdermal delivery of drugs Jose Juan Escobar Chávez-Virginia Merino Eds. Capitulo 1. pp 1-5.
- El Maghraby GMM, Williams AC, Barry BW (2006). Can drug-bearing liposomes penetrate intact skin? Journal of Pharmacy and Pharmacology Vol. 58 pp. 415-429.
- Elias P, Friend D (1975). The permeability barrier in mammalian epidermis. J Cell Biol; 65 pp. 180-191.
- Elias PM, Choi EH (2005). Interactions among stratum corneum defensive functions. Exp Dermatol; Cap 14 pp. 719-26.
- Elnaggar Y, El-Massik M, Abdallah O (2011). Fabrication, appraisal, and transdermal permeation of sildenafil citrate-loaded nanostructured lipid carriers versus solid lipid nanoparticles. International Journal of Nanomedicine. Vol. 6. Pp. 3195-3205.
- Escobar-Chávez JJ, Bonilla-Martínez D, Villegas-González MA, Rodríguez-Cruz IM, Domínguez-Delgado CL (2009). The Use of Sonophoresis in the Administration of Drugs Throughout the Skin. J Pharm Pharmaceut Sci; Cap 12. pp. 88-115.
- Escobar-Chávez Jose Juan, Díaz Torres Roberto, Rodriguez-Cruz Isabel Marlen, Domínguez-Delgado Clara Luisa, Sampere Morales Rafael, Angeles-Anguiano Enrique, Melgoza-Contreras Luz Maria (2012).

Nanocarriers for transdermal drug delivery. Research and Reports in transdermal Drug Delivery. Vol 1. Pp. 1-15

- Escobar-Chávez, JJ; Bonilla-Martínez, D; Villegas-González, M. Sonophoresis: A Valuable Physical Enhancer to Increase Transdermal Drug Delivery (2010). Current technologies to increase the transdermal delivery of drugs. Jose Juan Escobar Chávez, Virginia Merino Eds. Capitulo 4. pp 53-77.
- Esfand R, Tomalia DA (2001). Poly(amidoamine) (PAMAM) dendrimer: from biomimicry to drug delivery and biomedical applications. Drug Discovery Today Vol. 6 pp. 427-436.
- Foster, A; Foil, C (2008). Manual de Dermatología en Pequeños animales y Exóticos. Editorial Servicio Universidad. Cap 1 pp. 1-13
- Fuchs J, Zollner TM, Kaufmann R, Podda M (2001). Redox-modulated pathways in inflammatory skin diseases. Free Radical Biology and Medicine Vol. 30 pp. 337-53.
- Ganong W (2006), Fisiología Medica. Manual Moderno Ed. Capitulo 7 pp129-139.
- Garoutte, B., Et Al. Tungsten microneedles: a simple method of production (1972). Electroen. Clin. Neuro. Vol. 33. pp. 425-426.
- Gerritsen HC, and De Grauw CJ (1999). Imaging of optically thick specimen using twophoton excitation microscopy. Microscopy Research and Technique Vol. 47 pp. 206-209.
- Gerstel, M. S., et al. Drug delivery device. Patente 3964482 US, 1976.
- Goette DK (1981). Topical chemotherapy with 5-fluorouracil. A review. Journal of American Academy of Dermatology Vol. 4 pp. 633-649.

- Gollnick H, Cunliffe W, Berson D, Dreno B, Finlay A, Leyden JJ, Shalita AR, Thiboutot D (2003). Management of acne: a report from the global alliance to improve outcomes in acne. *Journal of the American Academy of Dermatology* Vol. 49 pp. S1-S37.
- Gonçalves A, Braud AC, Viret F, Genre D, Gravis G, Tarpin C (2003). Phase I study of pegylated liposomal doxorubicin (Caelyx) in combination with carboplatin in patients with advanced solid tumors. *Anticancer Research* Vol. 23 pp. 3543-3548.
- Gonzales, C; Rubinsky, B. Electroporation of the skin (2010). Current technologies to increase the transdermal delivery of drugs. Jose Juan Escobar Chávez, Virginia Merino Eds. *Capitulo 5*. pp 79-95.
- Goswami S, Bajpai J & Bajpai AK. (2010). Designing Gelatin Nanocarriers as a Swellable System for Controlled Release of Insulin: An In-Vitro Kinetic Study. *Journal of Macromolecular Science*. Vol. 47, pp. 119-130.
- Grams Y, Whitehead L, Lamers G, Sturman N, Bouwstra J (2005). Online diffusion profile of a lipophilic dye in different depths of a hair follicle in human scalp skin. *J Invest Dermatol*; No. 125 pp. 775–782.
- Gray G, White R, Williams R, Yardley H (1982). Lipid composition of the superficial stratum corneum cells of the epidermis. *Br J Dermatol*; 106 pp. 59–63.
- Guo C, Khengar R, Sun M, Wang Z, Fan A, Zhao Y (2014). Acid-Responsive Polymeric Nanocarriers for Topical Adapalene Delivery. *Pharm Res*. Vol. 31. Pp. 3051-3059.

- Guo J, Ping Q, Sun G, Jiao C (2000). Lecithin vesicular carriers for transdermal delivery of cyclosporin A. *International Journal of Pharmaceutics* Vol. 194 pp. 201-207.
- Guo J, Ping Q, Zhang L (2000). Transdermal delivery of insulin in mice by using lecithin vesicles as a carrier. *Drug Delivery* Vol. 7 pp. 113-116.
- Guy R, Hadgraft J (1988). Physicochemical aspects of percutaneous penetration and its enhancement. *Pharmacol Res.* No. 5 pp. 753-758.
- Guy RH, Kalia YN, Delgado-Charro MB, Merino V, López A, Marro D. Iontophoresis: electrorepulsion and electroosmosis (2000). *J. Control. Release.*; Vol 64 Cap. 1-3:pp. 129-132.
- Guzek, D. B., et al (1989). Transdermal Drug transport and metabolism. Comparison of in vitro and in vivo results. *Pharm Res.*, Volumen 6. pp 33-39.
- Haag R (2004). Supramolecular drug-delivery systems based on polymeric core-shell architectures. *Angewandte Chemie International Edition* Vol. 43 pp. 278-282.
- Hadgraft, J. & Lane, ME. (2005). Skin permeation: The years of enlightenment. *International Journal of Pharmaceutics*, Vol. 305, No. 1-2
- Hori M, Satoh S, Maibach HI. Classification of penetration enhancers: a conceptual diagram (1990). *J. Pharm. Pharmacol.* Vol. 42 Cap. 1 pp. 71-72.
- Hotchkiss S (1998). *Dermal Metabolism*, Ed. Marcel Dekker (New York). pp. 43-101.
- <http://163.178.103.176/Temad4Resp/Grupos/Houssay/Cap33/Houssay413.jpg>

- <http://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S1046202303001373-gr1.jpg>
17 enero 2013 electropo
- <http://azpermanentbeauty.com/blog/> (revisado 9 agosto 2012)
- <http://cuerpohumanocuerpo.blogspot.mx/2009/07/dibujos-de-partes-de-la-una.html>
- <http://natuscape.com/luciaflotta/boletin-1.html> (revisado 8 de agosto)
- <http://www.dermatologiapregrado.blogspot.com>
- <http://www.iqb.es/dermatologia/atlas/anatomia/anatomia08.htm>
- http://www.lapiel.com/frontend/lapiel/noticia.php?id_noticia=179&id_seccion=167 (revisado 22 julio 2012)
- http://www.lapiel.com/frontend/lapiel/noticia.php?id_noticia=492&id_seccion=168
- http://www.lapiel.com/frontend/lapiel/noticia.php?id_noticia=493&id_seccion=169 (revisado 22 julio 2012)
- <http://www.meb.uni-bonn.de/Cancernet/CDR0000256809.html>
- http://www.transcu.com/en/images/image02_1_2.jpg 17 enero 2013
IONTOFORESIS
- <http://www.uv.es/derma/CLindex/CLdermatopat/CLpatt9.htm>
- <http://bohr.inf.um.es/miembros-moo-p-tra.pdf>
- http://depa.fquim.unam.mx/amyd-archivero-Lapiel_1436.pdf
- Huang X, Du Y, Yuan H & Hu F. (2009). Preparation and pharmacodynamics of lowmolecular-weight chitosan nanoparticles containing insulin. Carbohydrate Polymers Vol. 76 pp. 368-373.

- Jacobi U, Toll R, Sterry W, Lademann J (2005). Follicles play a role as penetration pathways in in vitro studies on porcine skin?. An optical study. *Laser Physics Letters* Vol. 15 pp. 94–98.
- Jee JP, Lim SJ, Park JS, Kim CK (2006). Stabilization of all-trans retinol by loading lipophilic antioxidants in solid lipid nanoparticles. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* Vol. 63 pp. 134–139.
- Jenning V (1999). Solid Lipid Nanoparticles (SLN) as a Carrier System for the Dermal Application of Retinol. Free University of Berlin, Berlin.
- Jenning V, Gohla SH (2001). Encapsulation of retinoids in solid lipid nanoparticles (SLN). *Journal of Microencapsulation* Vol. 18 pp. 149–158.
- José Juan Escobar-Chávez, Isabel Marlen Rodríguez-Cruz y Clara Luisa Domínguez-Delgado (2012) Chemical and Physical Enhancers for Transdermal Drug Delivery. Pp. 398-401
- Joshi M, Patravale V (2008). Nanostructured lipid carrier (NLC) based gel of celecoxib. *International Journal of Pharmaceutics* Vol. 346 pp. 124-132.
- Kabanov VA, Zezin AB, Rogacheva VB, Gulyaeva ZG, Zansochova MF, Joosten JGH & Brackman J (1998). Polyelectrolyte behavior of astramol poly(propyleneimine) dendrimers. *Macromolecules* Vol. 31 pp. 142-144.
- Kalia Y, Guy R (2001). Modeling transdermal drug release. *Adv Drug Deliv Rev.* No. 48 (2-3) pp. 159-172.
- Kanazawa T, Hamasaki T, Endo T, Tamano K, Sogabe K, Seta Y, Ohgi T, Okada H. (2015). Functional peptide nanocarriers for delivery of novel anti-RelA RNA interference agents as a topical treatment of atopic dermatitis. *International Journal of pharmaceutics.* Vol. 489. Pp. 261-267.

- Kim JC, Song ME, Kim MJ, Lee EJ, Park SK, Rang MJ, Ahn HJ (2002). Preparation and characterization of triclosan-containing vesicles. *Colloids and Surfaces B* Vol. 26 pp. 235–241.
- Kim S, Lim YT, Soltesz EG, De Grand AM, Lee J, Nakayama A (2004). Near-infrared fluorescent type II quantum dots for sentinel lymph node mapping. *Nature Biotechnology* Vol. 22 pp. 93-97.
- Kuo F, Subramanian B, Kotyla T, Wilson TA, Yoganathan S, Nicolosi RJ (2008). Nanoemulsions of an anti-oxidant synergy formulation containing gamma tocopherol have enhanced bioavailability and anti-inflammatory properties. *International Journal of Pharmaceutics* Vol. 363 pp. 206-213.
- Lademann J, Richter H, Teichmann A, Otberg N, Blume-Peytavi U, Luengo J, Weiss B, Schaefer UF, Lehr CM, Wepf R, Sterry W (2007). Nanoparticles-an efficient carrier for drug delivery into the hair follicles. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* Vol. 66 pp. 159–64.
- Landmann, L (1986). Epidermal permeability barrier: transformation of lamellar granule-disks into intercellular sheets by a membrane-fusion process, a freeze-fracture study. *J Invest Dermatol.* 87 pp. 202–209.
- Lapteva M, Santer V, Mondon K, Patmanidis I, Chiriano G, Scapozza L, Gurny R, Möller M, Kalia Y. (2014). Targeted cutaneous delivery of ciclosporin A using micellar nanocarriers and the possible role of inter-cluster regions as molecular transport pathways. *Journal of controlled release.* Vol. 196. Pp. 9-18.
- Lee P, Peng S, Su C, Mi F, Chen H, Wei M, Lin HJ, Sung HW (2008). The use of biodegradable polymeric nanoparticles in combination with a

- low-pressure gene gun for transdermal DNA delivery. *Biomaterials* Vol. 29 pp. 742-751.
- Leroux JC, Allemann E, De Jaeghere F, Doelker E, Gurny R (1996). Biodegradable nanoparticles—from sustained release formulations to improved site specific drug delivery. *Journal of Controlled Release* Vol. 39 pp. 339.
 - Li N, Peng L, Chen X, Zhang T, Shao G, Liang W, Gao J. (2014). Antigen-loaded nanocarriers enhance the migration of simulated Langerhans cells to draining lymph nodes and induce effective transcutaneous immunization. *Nanomedicine: nanotechnology, biology and medicine*. Vol. 10. Pp. 215-223.
 - Liu W., Hu M., Liu W., Xue C., Xu H., Yang X (2008). Investigation of the carbopol gel of solid lipid nanoparticles for the transdermal iontophoretic delivery of triamcinolone acetonide acetate. *International Journal of Pharmaceutics* Vol. 364 pp. 135-141.
 - Long S, Wertz P, Strauss S, Downing D (1985). Human stratum corneum polar lipids and desquamation. *Arch Dermatol Res*; 277 pp. 284-287.
 - López-Castellano A & Merino V. *Chemical Enhancers* (2010). Current technologies to increase the transdermal delivery of drugs. Jose Juan Escobar Chávez, Virginia Merino Eds. Capitulo 2. pp 23-40.
 - López-Castellano A, Merino V. (2010). *Chemical Enhancers in Current technologies to increase the transdermal delivery of drugs*. Bentham Science Publishers Ltd. Cap 2. pp 23-41.
 - Maestrelli F, Garcia-Fuentes M, Mura P, Alonso MJ (2006). A new drug nanocarrier consisting of chitosan and hydroxypropylcyclodextrin,

European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics Vol. 63 pp. 79–86.

- Magnusson B, Walters K, Roberts, M (2001). Veterinary drug delivery: potential for skin penetration enhancement. *Adv Drug Deliv Rev.* No. 50 (3) pp. 205-227.
- Medintz IL, Uyeda HT, Goldman ER, Mattoussi H (2005). Quantum dot bioconjugates for imaging, labeling and sensing. *Nature Materials* Vol. 4 pp. 435-446.
- Mehanna M, Motawaa A, Samaha M (2014). Nanovesicular carrier-mediated transdermal delivery of tadalafil: i- formulation and physicochemical characterization. *Drug Development and Industrial Pharmacy.* Vol. 41. Pp. 714-721.
- Mei Z, Chen H, Weng T, Yang Y, Yang X (2003). Solid lipid nanoparticle and microemulsion for topical delivery of triptolide. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* Vol. 56 pp. 189-196.
- Meidan V, Docker M, Walmsley A, Irwin W (1998). Low intensity ultrasound as a probe to elucidate the relative follicular contribution to total transdermal absorption. *Pharm Res;* No. 15: pp. 85–92.
- Melnik B, Hollmann J, Erler E, Verhoeven B, Plewig G (1989). Microanalytical screening of all major stratum corneum lipids by sequential high-performance thin-layer chromatography. *J Invest Dermatol;* 92 pp. 231-234.
- Merino V, López A, Kalia YN, Guy RH. Electrorepulsion versus electroosmosis: effect of pH on the iontophoretic flux of 5-fluorouracil (1999). *Pharm. Res.;* Vol 16 Cap 5: pp758-761.

- Merino, V; López, A Transdermal iontophoresis (2010). Current technologies to increase the transdermal delivery of drugs. Jose Juan Escobar Chávez, Virginia Merino Eds. Capitulo 3. pp 41-52.
- Mitragotri S, Blankschtein D, Langer R. Transdermal drug delivery using low-frequency sonophoresis (1996). *Pharm. Res.*; 13, 411-420.
- Mitragotri S, Edwards DA, Blankschtein D, Langer R. A mechanistic study of ultrasonically-enhanced transdermal drug delivery (1995). *J. Pharm. Sci.*; 84: 697-706.
- Motta, N (1995) Un abordaje integral del sistema tegumentario en la formación del medico general. *Apuntes Medico Cirujano FES Iztacala*. Cap. 1 y 2. pp. 1-25
- Müller M (2003). Permeation, metabolism and site of action concentration of nicotinic acid derivatives in human skin: Correlation with topical pharmacological effect. *Eur J Pharm Sci*. No. 20 pp. 181-185.
- Müller RH, Radtke M, Wissing SA (2002). Solid lipid nanoparticles (SLN) and nanostructured lipid carriers (NLC) in cosmetic and dermatological preparations. *Advance Drug Delivery Reviews* Vol. 54 pp. S131-S155.
- Neubert, R. Potentials of new nanocarriers for dermal and transdermal drug delivery (2011). *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. Vol 77. pp 1-2
- Niederhafner P, Šebestík J, Ježek J (2005). Peptide dendrimers. *Journal of Peptide Science* Vol. 11 pp. 757-788.
- Ogiso T, Shiraki T, Okajima K, et al (2002). Transfollicular drug delivery: penetration of drugs through human scalp skin and comparison of

- penetration between scalp and abdominal skins in vitro. *J Drug Target;* No. 10 pp. 369–378.
- Ogiso T, Shiraki T, Okajima K, Tanino TT, Iwaki MM. and Wada TT (2002). Transfollicular drug delivery: penetration of drugs through human scalp skin and comparison of penetration between scalp and abdominal skins in vitro. *Journal of Drug Targeting* Vol. 10 pp. 369–78.
 - Ourique AF, Pohlmann AR, Guterres SS, Beck RCR (2008). Tretinoin-loaded nanocapsules: Preparation, physicochemical characterization, and photostability study. *International Journal of Pharmaceutics* Vol. 352 pp. 1–4.
 - Paoli J, Smedh M, Ericson MB (2009). Multiphoton laser scanning microscopy—a novel diagnostic method for superficial skin cancers. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery* Vol. 28 pp. 190-195.
 - Pardeike J, Hommoss A, Müller RH (2009). Lipid nanoparticles (SLN, NLC) in cosmetic and pharmaceutical dermal products. *International Journal of Pharmaceutics* Vol. 366 pp. 170–184.
 - Pardeike J, Müller RH (2007). Coenzyme Q10 loaded NLCs: preparation, occlusion properties and penetration enhancement (Cutanova Cream NanoRepair Q10). *Pharmaceutical Technology Europe* Vol. 19 pp. 46–49.
 - Parekh HS (2007). The Advance of Dendrimers - A Versatile Targeting Platform for Gene/Drug Delivery. *Current Pharmaceutical Design* Vol. 13 pp. 2837-2850.

- Patzelt A, Richter H, Knorr F, Schäfer U, Lehr CM, Dähne L, Sterry W, Lademann J (2011). Selective follicular targeting by modification of the particle sizes. *Journal of Controlled Release* Vol. 150 pp. 45–8.
- Paul A, Cevc G, Bachhawat BK (1998). Transdermal immunisation with an integral membrane component, gap junction protein, by means of ultradeformable drug carriers, transfersomes. *Vaccine* Vol. 16 pp. 188-195.
- Peyrefitte G (1995). *Dermocosmética y Estética 1, biología de la piel*. Masson Ed. Capitulo 1. pp 5-58.
- Pfister WR, Dean S, Hsieh ST. Permeation enhancers compatible with transdermal drug delivery systems. I. Selection and formulation considerations (1990). *Pharmacy Technology*. Vol 8. pp 132.
- Pikal MJ, Shah S. Transport mechanisms in iontophoresis. II. Electroosmotic flow and transference number measurements for hairless mouse skin (1990). *Pharm. Res.*; Vol. 7 Cap. 3: pp. 213-221.
- Pinto M, Costa C, Nunes C, Segundo M, Costa S, Reis S (2014). A new topical formulation for psoriasis: development of metotrexate-loaded nanostructured lipid carriers. *International Journal of pharmaceutics* Vol 477. Pp .519-526
- Planas ME, Gonzalez P, Rodriguez L, Sanchez S, Cevc G (1992). Noninvasive percutaneous induction of topical analgesia by a new type of drug carrier, and prolongation of local pain insensitivity by anesthetic liposomes. *Anesthesia and Analgesia* Vol. 75 pp. 615-621.
- Ponwanit C, Parmornpathomkul B, Opanasopit P, Rojanarata T, Ngawhirunpat T (2014). Terpene Compositated Lipid Nanoparticles for

Enhanced Dermal Delivery of All-trans-Retinoic Acids. *Biol. Pharm. Bull.*
Vol. 37. Pp. 1139-1148.

- Potts R, Guy R (1992). Predicting skin permeability. *Pharm Res* ; No. 9
pp. 663-669.
- Prausnitz. M.R., Mitragotri, S., Langer, R. Current status and future
potential of transdermal drug delivery (2004). *Nat. Rev. Drug. Discov.*; 3
(2):115-124.
- Puglia C, Filosa R, Peduto A, de Caprariis P, Rizza L, Bonina F, Blasi P
(2006). Evaluation of alternative strategies to optimize ketorolac
transdermal delivery. *AAPS Pharmaceutical Science Technology* Vol. 7
pp. 1–9 (Article 64).
- Radowski MR, Shukla A, von Berlepsch H, Bottcher C, Pickaert G,
Rehage H, Haag R (2007). Supramolecular aggregates of dendritic
multishell architectures as universal nanocarriers. *Angewandte Chemie
International Edition* Vol. 46 pp. 1265-1269.
- Raghuvanshi RS, Katare YK, Lalwani K, Ali MM, Singh O y Panda AK
(2002). Improved immune response from biodegradable polymer
particles entrapping tetanus toxoid by use of different immunization
protocol and adjuvants. *International Journal of Pharmaceutics* Vol. 245
pp. 109–121.
- Ramachandran C, Fleisher D (2000). Transdermal delivery of drugs for
the treatment of bone diseases. *Adv. Drug Deliv. Rev.* No. 42 (3) pp.
197-223.
- Rassner G (1999). *Manual y Atlas de Dermatología*. Ediciones Harcourt
S. A. Capitulo 2 pp 5-8.

- Ratna ,M (2004).Topical and Transdermal Drug Delivery: What a Pharmacist Needs to Know, pp 5-7
- Reaumé, M. R. Microneedles for transdermal drug delivery (2003). 3023, 1952, Science, Vol. 116, pp. 641
- Riviere J, Papich M (2001). Potential and problems of developing transdermal patches for veterinary applications. Adv Drug Deliv Rev. No. 50 pp. 175-203.
- Rizwan M, Aqil M, Talegaonkar S, Azeem A, Sultana Y, Ali A (2009). Enhanced transdermal drug delivery techniques: an extensive review of patents. Recent Pat Drug Deliv Formulation, Vol 3(2) pp. 105-24.
- Rodríguez-Cruz IM, Domínguez-Delgado CL, Escobar-Chávez JJ, Leyva-Gómez G, Ganem-Quintanar A, Quintanar-Guerrero D. (2009). Nanoparticle infiltration to prepare solvent-free controlled drug delivery system. International Journal of Pharmaceutics. Vol. 371, pp. 177-181.
- Rodriguez-Justo O, Moraes ÂM (2011). Analysis of process parameters on the characteristics of liposomes prepared by ethanol injection with a view to process scale-up: Effect of temperature and batch volume. Chemical Engineering Research and Design Vol. 89(6) pp. 785-792.
- Sanfilippo AM, Barrio V, Kulp-Shorten C, Callen JP (2003). Common pediatric and adolescent skin conditions. Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology Vol. 16 pp. 269-83.
- Sanna V, Caria G, Mariani A (2010). Effect of lipid nanoparticles containing fatty alcohols having different chain length on the ex vivo skin permeability of Econazole nitrate. Powder Technology Vol. 201 pp. 32-36.

- Santander-Ortega MJ, Stauner T, Loretz B, Ortega-Vinuesa JL, Bastos-González D, Wenz G, Schaefer UF, Lehr CM (2010). Nanoparticles made from novel starch derivatives for transdermal drug delivery. *Journal of Controlled Release* Vol. 141 pp. 85-92.
- Santos MC, Mehnert W, Schaller M, Korting HC, Gysler A, Haberland A, Schafer- Korting M (2002). Drug targeting by solid lipid nanoparticles for dermal use. *Journal of Drug Targeting* Vol. 10 pp. 489–495.
- Sapino S, Ugazio E, Gastaldi L, Miletto I, Berlier G, Zonari D, Oliaro-Bosso S. (2015) Mesoporous silica as topical nanocarriers for quercetin: characterization and in vivo studies. *European Journal of pharmaceutics and biopharmaceutics*. Vol. 89. Pp. 116-125
- Scheuplein R (1965). Mechanism of percutaneous absorption. *J Invest Dermatol*. 1965 No. 45 pp. 334-346.
- Schroeder U, Sommerfeld P, Ulrich S, Sabel BA (1998). Nanoparticle technology for delivery of drugs across the blood–brain barrier. *Journal of Pharmaceutical Science* Vol. 87 pp. 1305–1307.
- Scognamiglio I, De Stefano D, Campani V, Mayol L, Carnuccio R, Fabbrocini G, Ayala F, Immacolata La Rotonda M, De Rosa G. (2013). Nanocarriers for topical administration of resveratrol: a comparative study. *International Journal of Pharmaceutics*. Vol. 440. Pp. 179-187.
- Seiden M. V, Muggia F, Astrow A, Matulonis U, Campos S, Roche M (2004). A phase II study of liposomal lurtotecan (OSI-211) in patients with topotecan resistant ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* Vol. 93 pp. 229-232.

- Sentjurc M, Gabrijelcic V (1995). Transport of liposome-entrapped molecules into the skin as studied by electron paramagnetic resonance imaging methods. In: Non-Medical Application of liposomes. Lasic B, editor. New York, USA; CRC Press, pp 91-114.
- Shah KA, Date AA, Joshi MD, Patravale VB (2007). Solid lipid nanoparticles (SLN) of tretinoin: potential in topical delivery. *International Journal of Pharmaceutics* Vol. 345 pp. 163–171.
- Sherwood, L (1997). *Human physiology: from cells to systems*. Wadsworth Publishing Co.
- Shim J, Seok KH, Park W, Han S, Kim J, Chang I (2004). Transdermal delivery of mixnoxidil with block copolymer nanoparticles. *Journal of Controlled Release* Vol. 97 pp. 477-484.
- Sonnevile-Aubrun O, Simonnet JT & Alloret FL (2004). Nanoemulsions: a new vehicle for skincare products. *Advances in Colloid and Interface Science*.
- Svenson S, Tomalia DA (2005). Dendrimers in biomedical applications, reflections on the field. *Advanced Drug Delivery Reviews* Vol. 57 pp. 2106-2129.
- Svoboda K, Denk W, Kleinfeld D, and Tank DW (1997). In vivo dendritic calcium dynamics in neocortical pyramidal neurons. *Nature* Vol. 385 pp. 161–165.
- Symon Z, Peyser A, Tzemach D, Lyass O, Sucher E, Shezen E, Gabizon A (1999). Selective delivery of doxorubicin to patients with breast carcinoma metastases by stealth liposomes. *Cancer* Vol. 86 pp. 72-78.

- Tachibana T (1995). The Merkel cell: recent findings and unresolved problems. *Archives of Histology and Cytology*. No.58 pp. 379-396.
- Tarl W. Prow, Jeffrey E. Grice, Lynlee L. Lin, Rokhaya Faye, Margaret Butler, Wolfgang Becker, Elisabeth M.T. Wurm, Corinne Yoong, Thomas A. Robertson, H. Peter Soyer, Michael S. Roberts. *Nanoparticles and microparticles for skin drug delivery (2011)*. *Advanced Drug Delivery Reviews*. Vol. 63. pp. 47.-491
- Teeranachaideekul V, Mülle, RH, Junyaprasert VB (2007B). Encapsulation of ascorbyl palmitate in nanostructured lipid carriers (NLC)-effects of formulation parameters on physicochemical stability. *International Journal of Pharmaceutics* Vol. 340 pp. 198–206.
- Teeranachaideekul V, Souto EB, Junyaprasert V B, Müller RH (2007A). Cetyl palmitate-based NLC for topical delivery of Coenzyme Q10- Development, physicochemical characterization and in vitro release studies. *European Journal of Pharmaceutical Science* Vol. 67 pp. 141-148.
- Teichmann A, Ossadnik M, Richter H, Sterry W, Lademann J (2006). Semiquantitative determination of the penetration of a fluorescent hydrogel formulation into the hair follicle with and without follicular closure by microparticles by means of differential stripping. *Skin Pharmacol Physiol*; No. 19 pp. 101–105.
- Thiboutot D, Zaenglein A, Weiss J, Webster G, Calvarese B, Chen D (2008). An aqueous gel fixed combination of clindamycin phosphate 1.2% and benzoyl peroxide 2.5% for the once-daily treatment of moderate to severe acne vulgaris: assessment of efficacy and safety in

- 2813 patients. *Journal of American Academy of Dermatology* Vol. 59 pp. 792-800.
- Thong HY, Zhai H, Maibach HI. Percutaneous Penetration Enhancers: An Overview (2007). *Skin Pharmacology Physiology*, Vol 20; pp 272–278.
 - Thote AJ, Gupta RB (2005). Formation of nanoparticles of a hydrophilic drug using supercritical carbon dioxide and microencapsulation for sustained release. *Nanomedicine:Nanotechnology* Vol. 1 pp. 85-90.
 - Tinkle SS, Antonini JM, Rich BA, Roberts JR, Salmen R, DePree K, Adkins EJ (2003). Skin as a route of exposure and sensitization in chronic beryllium disease. *Environmental Health Perspectives* Vol. 111 pp. 1202-1208.
 - Tomoda K, Watanabe A, Suzuki K, Inagi T, Tereda H, Makino K. (2012). Enhanced transdermal permeability of estradiol using combination of PLGA nanoparticles system and iontophoresis. *Colloids and surfaces B: Biointerfaces*. Vol. 97. Pp. 84-89.
 - Tortora, G; et al (2006). *Principios de anatomía y fisiología*. Ed Panamericana. Pp. 143-161.
 - Tsai TH, Jee SH, Dong CY, Lin SJ (2009). Multiphoton microscopy in dermatological imaging. *Journal Dermatological Science* vol. 56 pp. 1-8.
 - Tsuji T, Sugai T (1975). Topically administered fluorouracil in psoriasis. *Archives in Dermatology* Vol. 105 pp. 208-212.
 - Tsujimoto H and Hara K (2012). Application 21-Development of functional skincare cosmetics using biodegradable PLGA nanospheres. *Nanoparticle Technology Handbook (Second Edition)*, pp. 501-506.

- Ugazio E, Cavalli R, Gasco MR (2002). Incorporation of cyclosporin A in solid lipid nanoparticles (SLN). *International Journal of Pharmaceutics* Vol. 241 pp. 341-344.
- Van De Graaf, K; et al (2002). *Concepts of human anatomy and physiology*. Ed. Brown Publishers.
- Van den Bergh BA, Bouwstra JA, Junginger HE, Wertz PW (1999). Elasticity of vesicles affects hairless mouse skin structure and permeability. *Journal of Controlled Release* Vol. 62 pp. 367-379.
- Venuganti VVK, Perumal OP (2008). Effect of poly(amidoamine) (PAMAM) dendrimer on skin permeation of 5-fluorouracil. *International Journal of Pharmaceutics* Vol. 361 pp. 230-238.
- Villarino N, Landoni M (2006). Transdermal drug delivery: A new frontier in the administration of therapeutic drugs to veterinary species. *The Vet J*. Vol 172. pp. 200-210.
- Vrhovnik K, Kristl J, Sentjurc M, Smid-Korbar J (1998). Influence of liposome bilayer fluidity on the transport of encapsulated substances into the skin, studied by EPR. *Pharmaceutical Research* Vol. 15 pp. 525-530.
- Wagner V, Dullaart A, Bock AK, Zweck A. The emerging nanomedicine landscape (2006). *Nat Biotechnol.* ; 24(10): pp. 1211–1217.
- Walker, R. Smith, E. (1996). The role of percutaneous penetration enhancers. *Advanced Drug delivery Reviews*. Vol 18. pp. 295-301.
- Wang Y, Thakur R, Fan Q, Michniak B. Transdermal iontophoresis: combination strategies to improve transdermal iontophoretic drug delivery (2005). *Eur. J. Pharm. Biopharm.*; No. 60 Vol. 2: pp. 179-191.

- Wang Z, Itoh Z, Hosaka Y, Kobayashi I, Nakano Y, Maeda I, Umeda F, Yamakawa J, Kawase M, Yag K (2003). Novel Transdermal Drug Delivery System with Polyhydroxyalkanoate and Starburst Polyamidoamine Dendrimer. *Journal of Bioscience and Bioengineering* Vol. 95 pp. 541-543.
- Weiner N, Williams N, Birch G, Ramachandran C, Shipman C, Flynn G (1989). Topical delivery of liposomally encapsulated interferon evaluated in a cutaneous herpes guinea pig model. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* Vol. 33 pp. 1217-1221.
- Wertz P, Downing D (1982). Glycolipids in mammalian epidermis: structure and function in the water barrier. *Sci*; 217(4566) pp. 1261–1262.
- Wertz P, Downing D (1983). Ceramides of pig epidermis: structure determination. *J. Lipid Res*; 24: pp. 759-765.
- Wertz P, Miethke M, Long S, Strauss J, Downing D (1985). The composition of ceramides from human stratum corneum and from comedones. *J Invest Dermatol*; 84 pp. 410–412.
- Williams, A (2003). Transdermal and topical drug delivery. *Pharmaceutical Press UK*. Cap 1. pp. 2-13.
- Williams, A. Barry, B. (2004). Penetration enhancers. *Advanced Drug Delivery Reviews* 56. pp. 603– 618.
- Wilson T., (1990). *Confocal Microscopy*. Academic Press, London
- Wolff, K, et al (2009). *Dermatología en Medicina General*. 7ª Edición. Argentina, Editorial Medica Panamericana. Cap. 7 pp. 57-73.

- Xiong, G. Quan, D. Maibach, H. (1996). Effects of penetration enhancers on in Vitro prcutaneous absorption of low molecular weight heparin through human skin. *Journal of Controlled Release*. Vol. 42. pp. 289-296.
- Xu C, and Webb WW (1997). Nonlinear and two-photon induced fluorescence. In: *Topics in Fluorescence Spectroscopy*. New York, USA: J. R. Lakowicz, editor.
- Yingjie Z, Guangxi Z (2014). Advances in lipid-based colloid system as drug carrier for topic delivery. *Journal of controlled reléase*. Vol. 193. Pp. 90-99.
- Yiyun C, Na M, Tongwen X, Rongqiang F, Xueyuan W, Xiaomin W, Longping W (2007). Transdermal delivery of nonsteroidal anti-inflammatory drugs mediated by polyamidoamine (PAMAM) dendrimer. *Journal of Pharmaceutical Sciences* Vol. 96 pp. 595-602.
- Zaenglein AL, Graber EM, Thiboutot DM, Strauss JS, Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest B, Paller AS, Leffell D (2009). J., editors., Chapter 78. Acne vulgaris and acneiform eruptions. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7ed
- Zhang Y, Zhang k, Wu Z, Guo T, Ye B, Lu M, Zhao J, Zhu C, Feng N. (2015). Evaluation of transdermal salidroside delivery using niosomes via in vitro cellular uptake. *International Journal of Pharmaceutics*. Vol. 478. Pp. 138-146.