

302927

1
2ej



UNIVERSIDAD FEMENINA DE MEXICO

ESCUELA: QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
INCORPORADA A LA U.N.A.M.

FALLA DE ORIGEN

APLICACION, USO Y FUNCION DE LIPOSOMAS
EN CREMAS Y GELES PARA TRATAMIENTOS
COSMETICOS FACIALES EN CABINA.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA

P R E S E N T A :

GEORGINA ALONSO SALINAS



MEXICO, D. F.

1995



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 está 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.

JURADO ASIGNADO

PRESIDENTE: Q.F.B. Esperanza Hernández Koelig.
VOCAL: Q.F.B. Santiago Salazar López.
SECRETARIO: M. en C. Verónica Rodríguez López.
SUPLENTE: M. en C. Alma Miriam Novelo Torres.
SUPLENTE: Q.F.B. Raúl Díaz Tagle.

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:
D' Sils. COSMETOLOGIA INTEGRAL.
Sur 71-B N° 241 Col. Justo Sierra 09460 México, D.F.

DIRECTOR DE TESIS:
Q.F.B. Esperanza Hernández Koelig.

ASESOR EXTERNO:
Q. Miguel López Mata.

SUSTENTANTE:
Georgina Alonso Salinas.

**Mi eterno y profundo agradecimiento
a DIOS por estar siempre a mi lado
y porque él es el motivo de mi
existencia.**

**Mi infinito amor y agradecimiento a
MIS PADRES por su apoyo incondicional
y su amor sin barreras. Ustedes son
el regalo más grande que dios y la
vida pudieron haberme otorgado. Los
quiero mucho.**

**A JAVIER, JESUS, ANA Y RICARDO.
Por su amor, comprensión, energía
y ser parte esencial en este trabajo.
Gracias.**

Mi especial y enorme agradecimiento por siempre para el Q. Miguel López Mata y la Q.F.B Ma. del Carmen Gonzales de D'Sils Cosmetología Integral, por permitirme aprender de sus interminables experiencias y conocimientos, por su constante asesoría y por ser unos lindos seres humanos:

Agradezco a la Q.F.B. Esperanza Hernández Koelig, por su incondicional apoyo profesional y por creer en mí.

A la M. en C. Verónica Rodríguez López, directora de la carrera de Q.F.B. de la Universidad Femenina de México, por su tiempo, paciencia y colaboración profesional en este trabajo. Gracias.

Gracias a todas las personas que directa o indirectamente colaboraron con la realización de este trabajo, y que siempre han estado conmigo.

El presente trabajo fue realizado en las instalaciones de D' Sils. Cosmetología Integral, bajo el asesoramiento externo del Q. Miguel López Mata, y el asesoramiento interno de la Q.F.B. Esperanza Hernández Koelig.

INDICE GENERAL

CAPITULO

PAGINA

CAPITULO	PAGINA
INTRODUCCION.....	1
I. LA PIEL.....	4
1) Funciones.....	5
1.1. Protección.....	5
1.2. Regulación térmica.....	6
1.3. Eliminación y secreción.....	6
1.4. Sensibilidad.....	6
1.5. Absorción.....	6
1.6. Respiración.....	7
2) Anatomía.....	7
2.1. Epidérmis.....	7
2.2. Dermis.....	10
2.3. Hipodérmis.....	11
2.4. Glándulas de la piel.....	12
3) Fisiología.....	15
4) Bioquímica.....	16
5) Permeabilidad y absorción cutánea.....	18
5.1. La barrera epidérmica.....	18
5.2. Permeabilidad cutánea.....	19
6) Clasificación y tipo de pieles.....	26
6.1. Criterio diatésico.....	27
6.2. Criterio morfológico.....	29
6.3. Exámen y diagnóstico de la piel.....	32
II. LIPOSOMAS.....	36
1) Características generales.....	37
1.1. Definición.....	37
1.2. Clasificación.....	38
2) Características fisicoquímicas.....	40
2.1. Estructura química.....	40
2.2. Propiedades y características fisicoquímicas.....	42
3) Obtención y manufactura.....	45
3.1. Materias primas para la obtención.....	46
3.2. Preparación.....	46
3.3. Manufactura.....	47
3.4. Estabilidad.....	51
3.5. Controles.....	52
3.6. Desarrollos comerciales.....	54
4) Función o acción.....	54
4.1. Administración.....	54
4.2. Absorción.....	58
4.3. Distribución.....	60
4.4. Toxicidad.....	60

CAPITULO	PAGINA
5) Aplicaciones.....	61
5.1. Terapéuticas.....	61
5.2. Cosméticas.....	62
5.3. Ventajas e inconvenientes.....	66
III. FORMAS COSMETICAS.....	68
1) Cremas de uso cosmético.....	70
1.1. Clasificación.....	71
1.2. Componentes básicos. Funciones y propiedades.	71
2) Geles de uso cosmético.....	73
2.1. Clasificación.....	73
2.2. Excipientes coloidales.....	74
IV. TRABAJO PRACTICO.....	75
1) Formulaciones.....	76
2) Panel clínico (pacientes).....	79
3) Desarrollo experimental.....	79
4) Resultados.....	82
CONCLUSIONES.....	85
BIBLIOGRAFIA.....	87

I N T R O D U C C I O N

"Una cara hermosa es el más bello de los espectáculos", se dice, y no tenemos ningún inconveniente en creerlo, pues estamos convencidos de que el rostro es aquella parte de nuestra anatomía en la que se revela y resplandece la belleza, con una armonía y una personalidad características y distintas para cada ser humano. Aunque las demás partes de nuestro cuerpo sean armónicas, proporcionales y bellas, solamente el rostro puede seducir un sentido personal y exclusivo.

Todas las fisonomías, en realidad, poseen una belleza particular y es precisamente en el rostro donde se visualizan aquellas expresiones de donde nacen la afinidad, la simpatía o todo lo contrario. "El rostro es el espejo del alma", dice la sabiduría popular y, ciertamente en el rostro podemos leer como en un libro todas las sensaciones y expresiones del ser humano.

Es por todo lo anterior que nace una gran preocupación por conservar la juventud al paso de los años, y como consecuencia de esto, en el rostro aparecen ciertos problemas como son las líneas de expresión (arrugas), las que más angustian al ser humano, tanto hombres como mujeres.

Son las arrugas las que denuncian la decadencia de la belleza y de la edad, pero no obstante la inevitable formación de éstas, se encuentra condicionada por una diversidad de factores, siendo la calidad de la piel uno de los más importantes, así como la deshidratación y las modificaciones biológicas, por lo que es indispensable que antes de establecer un diagnóstico sobre ella, se estudien todas las características y propiedades de la piel, así como su anatomía.

Las arrugas producidas por la expresión de la cara pueden hacer su aparición desde la pubertad, pero lo que habitualmente consideramos como arrugas, se producen por la rotura del tejido conjuntivo debido a la movilidad del rostro y a una regeneración menos efectiva y mucho más lenta de los nutrientes que sirven de alimento a los tejidos.

Las arrugas se denotan por la aparición en forma de pliegues en la cara y en el cuello.

Es importante mencionar que esta inevitable aparición de arrugas puede retardarse o suavizarse con la aplicación de tratamientos intensivos y específicos. Estos tratamientos proporcionan una correcta nutrición de la piel con la que ésta se regenerará más rápidamente y por lo tanto se aumenta la vascularización de la piel.

Es aquí precisamente en donde en la industria cosmética, nacen gran número de investigaciones, con el único fin de encontrar compuestos activos que presenten el mayor número de características fisicoquímicas ideales posibles para resolver la mayor cantidad de problemas que se presenten con peculiaridad en la piel a través del paso de los años.

En la actualidad existen en el mercado infinidad de productos

que cubren las necesidades que tiene cada ser humano en particular, pero como es lógico de pensar en la cosmetología como en muchas otras ciencias, en el nacimiento y descubrimiento de nuevos productos y técnicas se dan con regularidad, dando así giros impresionantes en la industria cosmética, y lo que ayer era innovación hoy es solo parte de la historia.

Es por todo lo anterior, que el objetivo primordial de la presente tesis, es el de "COMPROBAR Y EVALUAR COSMETICAMENTE" el funcionamiento y aplicación de los liposomas como regeneradores celulares y transportadores de activos incorporados previamente en formas cosméticas (cremas y geles), de acuerdo con la información reportada en recientes investigaciones.

¿Por qué los liposomas? Porque actualmente constituyen una de las formas más revolucionarias e importantes en cosmetología como coadyuvantes en la prevención y tratamiento del envejecimiento.

La estructura del liposoma se caracteriza por la composición de su envoltura en forma de una o más bicapas lipídicas, y pueden funcionar como transportadores de soluciones acuosas de activos, a través de la encapsulación de dichos agentes.

Es por ello que se ha logrado la creación de un tratamiento completo de liposomas constituido por finas partículas de lípidos y activos estructurados químicamente, similares a la organización intercelular de la piel, debido a que la estructura de estas bicapas, es muy similar a la de la membrana celular, logrando la penetración a través de sus diferentes capas o estratos.

Estos activos denominados en este caso reparadores celulares, son una mezcla de todas esas sustancias (proteínas, vitaminas y minerales), y su uso continuado permite suministrar a las células epiteliales los elementos que necesita, compensando de esta forma las insuficiencias del organismo, en donde la acción de los liposomas es precisamente la de liberar estos activos que contiene donde son más necesarios, para que puedan ser asimilados, situándose en las zonas debilitadas por las agresiones del medio ambiente o en los lugares precisos donde la piel los necesita para que luzca más firme, resistente y joven.

Los cosméticos encapsulados en liposomas aplicados a la piel, han demostrado ser absorbidos más fuertemente que los cosméticos que no lo están (libres).

Es por eso que mediante el uso continuo de los liposomas en una forma cosmética adecuada, nos permite visualizar y evaluar en una forma CUALITATIVA el grado en el que se presentan los constantes cambios en la piel a medida que los liposomas van realizando su función en donde ésta lo requiere; siendo este otro objetivo de la presente tesis.

Por cuanto se ha dicho anteriormente resulta claro el hecho de que el mejoramiento de la piel, en todo sentido, es un objetivo indispensable en la formulación de un cosmético, por lo mismo, el estudio de este trabajo nos permite conocer de alguna manera todos los efectos que dan como resultado el uso de liposomas con distintos activos como formas innovadoras en cosmetología, y aplicándolos posteriormente en pacientes que presenten signos visibles de envejecimiento.

Las arrugas como ya se menciona anteriormente presentan características variantes que, aunque similares entre sí, poseen propiedades que las hacen diferentes, esto es un objetivo más de la presente tesis: el poder determinar, después de conocer las propiedades y acciones de los "liposomas", la elaboración de un producto (formulación) que logre cubrir, con la mayor eficacia posible, las exigencias que requiere el tratamiento del envejecimiento como uno de los padecimientos más comunes.

Finalmente considero que a la eterna necesidad de belleza y juventud en el mundo, se han unido la ciencia y un nuevo sistema de vida que es imposible separar la actividad diaria del aspecto personal. Los conocimientos científicos han ayudado y ayudarán enormemente a mejorar los trabajos en cosmetología; por lo tanto, al conocer más profundamente los orígenes y las causas de muchos problemas del organismo, es más fácil poder aplicar tratamientos adecuados que los solucionen.

CAPITULO I

LA PIEL

La piel constituye la envoltura de nuestro cuerpo. Es un órgano vital tan importante como puede serlo el corazón o los pulmones.

A diferencia de éstos es completamente visible, pero como ellos, se ve afectada por el paso del tiempo. Este desgaste puede retardarse y disminuir gracias a los tratamientos y los conocimientos que sobre ella poseemos hoy en día.

La piel es el órgano más grande en el cuerpo y realiza muchas funciones vitales requeridas para la salud y la belleza.

Una piel saludable está húmeda, es flexible, posee una reacción levemente ácida, está libre de manchas o enfermedades. Su textura debe tener una apariencia suave y con vello fino. Una buena piel se muestra con una textura muy fina y un color muy saludable.

La piel tiene diversos espesores siendo más delgada la piel de los párpados y más gruesa la de la palma de las manos y la planta de los pies.

El espesor de la piel lo determinan las glándulas sudoríparas de una parte y de la otra el aumento de la epidérmis debido a su constante presión que se realiza en una zona concreta. Se puede decir que un adulto normal tiene un espesor en la piel de 4 mm en la nuca, 3 mm en las manos y en los pies y de 1 a 2 mm en el resto del cuerpo. (15,32).

La piel no es simplemente una capa protectora del cuerpo aunque se considere esta su función primordial, sino es una división la cual media al organismo con el medio ambiente; sin embargo, por su temperatura, textura y olor transmite señales sexuales y sociales las cuales pueden ser fisiológicamente realizadas por la ciencia cosmética. Para los químicos cosmetólogos que siempre están preocupados por el mejoramiento de la piel ya sea por la farmacología o en la prevención del daño, el entender la estructura de la piel es esencial.

El área total de la piel es de 2500 cm² al nacer, cuando se es adulto es de 15000 a 18000 cm², en el hombre pesa cerca de 4.8 a 5.0 kg y en la mujer 3.2 kg, según su constitución anatómica, es decir alcanza el 6 % del peso total. (15).

La piel es un tejido de secreción interna y externa. Está muy vascularizada y tiene conexión directa con los órganos vitales, así como con el tejido conjuntivo y las glándulas endócrinas. Su estructura es muy compleja y las funciones que efectúa son muy variadas. Es productora de calor y electricidad.

Desde el punto de vista bioquímico, en la piel se metaboliza gran cantidad de compuestos minerales y orgánicos.

En la piel reside uno de uno de los cinco sentidos: el tacto, que ejerce una de las más importantes funciones como receptor y emisor de ondas.

La piel varía según la edad, el sexo, el clima y también el trabajo. Además, recibe estímulos del ambiente a través de sus terminaciones nerviosas.

Ciertos estados particulares pueden producir la aparición de grietas cicatrizables en la vejez, desapareciendo el tejido adiposo subcutáneo y disminuyendo la elasticidad, presentando la formación de pliegues, que constituyen las arrugas seniles.

El color varía considerablemente según la edad, la raza y por variación individual.

1) FUNCIONES :

La piel realiza una serie de funciones fundamentales para la vida y la salud como son: protección, termorregulación, eliminación y secreción, sensibilidad y absorción. Entre sus funciones secundarias está la respiración. Existen otras funciones tales como el almacenaje y la inmunización. (1).

A continuación se explican las funciones primordiales:

1.1. PROTECCION.

La piel protege al cuerpo de la acción exterior. La protección la ejerce la queratina, la melanina y los anexos de la piel como son las uñas y el pelo, como elementos primordiales.

La piel, con sus diversas capas, posee elasticidad, movilidad, compresibilidad, robustez y notable resistencia no solo a los agentes mecánicos, sino a los fisicoquímicos. A la penetración del agua y de sus soluciones se oponen, porque además de la estructura de la piel, también se tiene la película de grasa de la dérmis. Entre las radiaciones excesivas, ya sean luminosas o de naturaleza química, la piel reacciona pigmentándose tanto más cuanto mayor sea la necesidad de protección, por medio de la melanina que es un pigmento producido y acumulado en la epidérmis.

Al ser mala conductora del calor protege al organismo de variaciones térmicas.

La piel normal constituye una barrera mecánica, elástica y resistente, permeable a sustancias liposolubles.

La piel constituye una barrera mecánica de primer orden frente a microorganismos infecciosos (bacterias, virus y parásitos) y por otra parte, posee una reacción ácida, que retarda el desarrollo bacteriano.

1.2. REGULACION TERMICA.

La regulación la haran las glándulas sudoríparas a cargo de las cuales está también el mantener la acuosidad del organismo.

Por medio de sus vasos, glándulas y tejido adiposo, colaboran en la termorregulación del cuerpo.

Las terminaciones nerviosas cutáneas, estimuladas por el calor o el frío, determinan variaciones en la dilatación o constricción sanguínea periférica, con la consiguiente dispersión mayor o menor del calor.

Para la regulación térmica posee también una gran importancia la secreción del sudor, que sustrae calor a la piel y provoca una disminución de la temperatura por la evaporación. La temperatura del cuerpo debe de ser constante (entre 36.5 y 36.6 °C). Con el frío, los vasos sanguíneos superficiales se contraen (vasoconstricción), la sangre circula menos y por lo tanto se enfría menos. Con el calor, en cambio, ocurre exactamente lo contrario, a lo que ha de sumarse el señalado efecto refrescante de la sudoración.

1.3. ELIMINACION Y SECRECION:

Eliminar sustancias nocivas también es un proceso propio de las glándulas sudoríparas, éstas participan en la excreción de diversas sustancias.

Por medio de las glándulas sudoríparas y sebáceas, la piel actúa como un órgano excretor al eliminar la transpiración y como un órgano secretor al secretar sebo.

Es preciso observar que continuamente se está eliminando sudor a través de la piel, incluso en circunstancias normales, a razón de 1/4 del peso del agua segregada por el organismo en el transcurso de las 24 horas. El adulto elimina al día un promedio de 500 ml de agua a través de la piel. (4).

Además de la eliminación de los residuos que se forman en el interior de sus mismos tejidos, a través de la piel se eliminan otras sustancias tóxicas procedentes del interior del organismo. Por un lado, lo hacen las sustancias solubles en las grasas, mediante el sebo y por otro, las sustancias hidrosolubles mediante el sudor.

1.4. SENSIBILIDAD:

La piel alberga el sentido del tacto, tiene un suministro rico en nervios los cuales responden a las influencias del calor, frío, táctiles o de contacto, dolor y presión, por lo tanto, permiten al cuerpo adaptarse a las condiciones del medio ambiente. Los puntos sensibles al frío son mucho más numerosos que los puntos sensibles al calor. Por lo que se refiere al tacto, las zonas más sensibles, son las yemas de los dedos, los labios y la punta de la lengua. Cuando la capa córnea se hace más espesa disminuye la sensibilidad al dolor.

1.5. ABSORCION:

La piel tiene la capacidad de absorber oxígeno, luz y agua, imprescindible para la vida celular.

La piel tiene una fuerza limitada de absorción a través de sus poros. Pequeñas cantidades de lanolina en cremas y sustancias grasas pueden ser absorbidas por la piel, sin embargo el agua, y el alcohol entre otros no son absorbidos del todo. Posteriormente se estudiará este punto más a fondo; puesto que es uno de los factores primordiales que influyen en este trabajo.

1.6. RESPIRACION:

A través de la piel se efectua un intercambio respiratorio de gases semejante al que se produce en los pulmones absorbiéndose el oxígeno y eliminándose anhídrido carbónico y vapor de agua. Cuantitativamente, la eliminación de agua por vía cutánea duplica casi la pulmonar. En lo que respecta a la de gases aproximadamente es una séptima parte de la actividad pulmonar del intercambio.

2) A N A T O M I A :

La piel está constituida básicamente por tres capas denominadas de fuera a dentro:

A) Epidérmis o capa superficial.
B) Dérmis o capa intermedia situada bajo la epidérmis (córion de tejido conectivo).

C) Hipodérmis o capa subdérmica.

En la piel también se observan varias estructuras anexas como son:

- * Pelos
- * Uñas
- * Glándulas - Sudoríparas
- Sebáceas

La epidérmis es una porción epitelial de origen ectodérmico y la dérmis es una porción conjuntiva de origen mesodérmico. Debajo y en continuidad con la dérmis está la hipodérmis que, aunque tiene el mismo origen y morfología de la dérmis, no forma parte de la piel y solamente le sirve de soporte y unión con los órganos adyacentes. (26,40).

2.1. EPIDERMIS:

Es la capa más superficial y por lo tanto es el estrato protector de las capas inferiores, de naturaleza más vulnerable.

La epidérmis es comunmente conocida como cutícula o cubierta de la piel. Esta no contiene vasos sanguíneos pero tiene muchos nervios terminales pequeños.

La epidérmis es semitransparente, de color variable, entre el amarillo pajizo y el moreno (de acuerdo a la raza), de un grueso comprendido entre 0.01 y 2 mm, está surcada profundamente por numerosos hoyuelos papilares, que acogen las papilas del derma o dérmicas, que son las que indican el límite entre la epidérmis y la dérmis. (5).

La epidérmis está constituida esencialmente por un epitelio pavimentoso estratificado y queratinizado de origen ectodérmico.

La epidérmis está compuesta a su vez por una superposición de células que forman varios estratos, y que son la transformación que sufren desde su nacimiento hasta su muerte. El espesor y la estructura de la epidérmis varía con el sitio estudiado.

Los estratos de los que se compone la epidérmis son, del interior a exterior:

- a) Capa basal o germinativa.
- b) Cuerpo mucoso de Malpighi.
- c) Capa granulosa.
- d) Capa lúcida.
- e) Capa córnea.

A continuación se explica la función y composición de cada uno de los estratos que componen la epidérmis:

a) CAPA BASAL O GERMINATIVA.

Es la capa inferior y la que da origen a los estratos superiores por lo que recibe también el nombre de germinativa.

La capa basal está formada por células cilíndricas o en forma de cubo cuya misión es la de reproducirse continuamente.

Esta reproducción se efectúa mediante división. Las células al dividirse, se empujan entre ellas por un proceso de segmentación ascendiendo a los estratos superiores y produciendo así una constante renovación celular. Las células aprovechan la superficie y tienden a ser más redondas y eventualmente más opacas, perdiendo completamente el agua hasta secarse. Una vez en la superficie van cayendo lentamente y de esta forma van dejando lugar a otras células muertas.

Las células prismáticas o cuboides que constituyen ésta capa descansan sobre una nítida membrana basal que separa la epidérmis de la dérmis. Esta capa presenta intensa actividad mitótica; siendo responsable de la constante renovación de la epidérmis.

Se calcula que la epidérmis humana se renueva de cada 20 a 30 días. (39).

Las células de la capa basal están ordenadas verticalmente sobre una línea ondulante de base imaginaria que separa la dérmis de la epidérmis. Esta capa está separada de la dérmis por una lámina del tejido conjuntivo formado por la membrana basal.

La capa basal tiene una función biológica muy importante: es regeneradora y da paso a las sustancias nutritivas.

Esta capa, colindante con la dérmis contiene una sustancia colorante, la "melanina", que se reproduce en mayor cantidad bajo la acción del sol, lo que da lugar al bronceado característico.

La cantidad de melanina que se elabora en cada organismo es distinta y determina el color de la piel de cada individuo.

b) CUERPO MUCOSO DE MALPIGHI O ESTRATO ESPINOSO.

Este estrato es inmediatamente superior al germinativo o basal y lo constituyen de 6 a 8 hileras de células que toman la forma de un mosaico. La consistencia varía en cada zona de nuestra piel. (40).

De forma poliédrica, se transforma a medida que asciende a la capa superior. Esta transformación se basa en el progresivo

aplanamiento de las células.

También se observa que la célula tiene el núcleo bastante grande todavía, pero la membrana celular empieza a ser más desigual.

El estrato malpighiano se produce por división mitótica de la capa basal y posee puentes citoplasmáticos intercelulares.

Las células que constituyen este estrato son poligonales, cuboides o ligeramente aplanadas, de núcleo central con pequeñas expansiones citoplasmáticas que contienen tonofibrillas, dispuesta radialmente y que entrelazándose entre sí mantienen la cohesión de la capa.

Estas expansiones se aproximan y se mantienen unidas mediante desmosomas lo que confiere a la célula un aspecto espinoso. Sin embargo se verificó que las tonofibrillas son en realidad haces de fibrillas citoplasmáticas que terminan insertándose en los desmosomas.

Las tonofibrillas y desmosomas son las que desempeñan una importante función en el mantenimiento de la cohesión de las células de la epidermis. De hecho se observa que cuanto mayor es la acción de las presiones y rozamientos sobre la epidermis mayor es su capa espinosa. Por lo regular se acostumbra llamar epitelio malpighiano al conjunto de las capas basal y espinosa.

c) CAPA GRANULOSA.

En esta capa se elabora la grasa de la epidermis. Está constituida por estratos en un número que varía de 1 a 4. (5,26).

Esta capa está compuesta por diversos estratos de células granulares aplanadas y de un núcleo arrugado. En el citoplasma de estas células se produce una sustancia semisólida que es la que elabora la grasa característica de esta capa de la epidermis.

El estrato granuloso se caracteriza por la presencia de células poligonales con núcleo central, nítidamente aplanadas y en cuyo citoplasma se observan granulos gruesos y basófilos de naturaleza química desconocida, los granulos contienen queratohialina, que está asociado con el fenómeno de queratinización de los epitelios.

d) CAPA LUCIDA.

Esta capa está formada por una fina hilera de células, transparentes, finas e incoloras en las que apenas se aprecia el núcleo celular.

En este estrato la queratohialina se transforma fluidificándose en queratolaidina, donde las células tienen un núcleo casi atrofiado. (9).

El núcleo de las células del conjunto de la epidermis va desapareciendo progresivamente a medida que los estratos son más externos. Entre la capa córnea y la lúcida existe una fina estructura celular llamada zona de barrera.

Este estrato solo puede ser reconocido en la piel palmar y plantar mediante métodos histológicos.

El estrato lúcido compone la primera base de células que ya están queratinizadas.

e) ESTRATO CORNEO O SUPERFICIAL.

Consta de 15 a 20 capas de células, las cuales son aplanadas, muertas ya casi sin núcleo y que están superpuestas a las otras como las tejas de un tejado. (39,40).

Esta capa de la epidermis evita la evaporación del agua de la piel ya que está impregnada de grasa. El espesor de esta capa córnea es también distinto según la zona del cuerpo.

En las células de este estrato la queratolaidina se transforma en queratina, que es una proteína formada por cadenas proteicas ricas en uniones disulfuro (S-S), insoluble en agua, ácidos y álcalis diluidos. (3,8).

En el extremo de la capa córnea encontramos la capa descamante que no es otra cosa que el estrato que crean las células queratinizadas y debido a que el núcleo se ha degenerado completamente, la periferia se endurece provocando así que las células se descamen poco a poco con una pérdida cotidiana de células córneas de 10 g. aproximadamente. (29).

Frotando suavemente un área de nuestro cuerpo, por ejemplo el antebrazo, vemos como estas células se despegan de la piel y éstas son llamadas "células muertas".

La capa córnea tiene considerable importancia con relación a la finalidad cosmética. En efecto, siendo la más externa, cae directamente bajo observación visual; su estado y grado de conservación caracterizan estéticamente la piel.

2.2. DERMIS:

La función más importante de la dermis es la de nutrir la piel, de ahí, la importancia de llegar a ella en los tratamientos cosméticos. En esta capa se encuentran:

- * Las glándulas lubricantes de la piel, es decir, las sebáceas.

- * Los músculos erectores del pelo.

- * Las terminaciones nerviosas de los corpúsculos encargados del sentido del tacto.

- * Los folículos pilosos.

- * Las ramificaciones sanguíneas y linfáticas que provienen de la capa profunda.

La dermis o tejido conjuntivo es elástica, fibrosa y reacciona activamente ante fenómenos externos o internos que la agreden.

Esta capa de la piel está estructurada en dos estratos:

a) La dermis papilar.

b) La capa reticular o corión.

a) LA DERMIS PAPILAR.

Se encuentra en forma entrelazada firme y resistente. Esta capa; la cual se halla directamente bajo la epidermis, contiene pequeñas proyecciones en forma de cono hechas de finos filamentos de tejido elástico, los cuales se extienden asientemente hacia la epidermis por las crestas dérmicas anchas y bajas, separadas por surcos dérmicos y terminan en las crestas papilares a las cuales se les denomina papilas dérmicas.

b) CAPA RETICULAR O CORION.

Es de grueso más considerable, compuesto de fibras conjuntivas elásticas y espesas. El espesor de esta capa oscila entre 1.5 a 2 mm. (29).

Su principal trabajo de esta capa es contener las células, basos sanguíneos y linfáticos, el sudor, las glándulas sebáceas y los folículos pilosos.

Esta capa también está constituida por haces fibrosos, redes de fibras elásticas y hacedillos musculares erectores del pelo.

Esta capa está constituida por tejido conjuntivo denso, presentando menos células y fibras colágenas abundantes y gruesas que en la zona papilar.

La dérmis es la piel verdadera. Es también llamada derma y está compuesta de células vivas. Es un tejido que protege al cuerpo contra el daño mecánico y proporciona nutrientes a la epidermis y apéndices cutáneos. Este tejido como se mencionó consiste de una asociación de fibras protéicas, además de una sustancia amorfa que contiene mucopolisacáridos.

Hay pocas células en esta matriz, muchos de estos son fibroblastos los cuales secretan los constituyentes dérmicos.

En esta capa de la piel se sitúan todos los elementos nutritivos y sensitivos. Además representa la gran reserva de agua porque contiene nada menos que un 60 % de líquidos. El agua abarca cerca del 65 % del peso total del cuerpo, y la piel constituye de un 6 a 11 %. (15,39).

Como ya se mencionó en la dérmis existe una extensa red de vasos sanguíneos, de un calibre fino que han recibido el nombre de vasos capilares; por ellos circula la sangre que funge como vehículo de oxígeno y de los nutrientes necesarios para la vida celular. Además de los vasos sanguíneos, deben citarse los linfáticos.

Así mismo, en la dérmis se encuentran las terminaciones nerviosas encargadas de registrar estímulos de tacto, dolor, temperatura y presión.

El papel de estas terminaciones nerviosas es de protección, y a la vez constituyen uno de los sentidos especiales del cuerpo humano, el tacto mismo.

Como ya se sabe esta membrana, formada por tejido conjuntivo, fibras elásticas y colágeno, tiene un gran valor en los tratamientos cosméticos, ya que en ella se elabora el proceso de nutrición, hidratación y regeneración de la piel. (12).

2.3. HIPODERMIS:

Es la capa inferior de la piel que está totalmente cubierta por una tupida red de vasos sanguíneos y cuya primera misión es la de engrasar, formando y almacenando la grasa básica para el equilibrio de la piel.

Por esta razón (la elaboración de grasa), la hipodérmis es la capa que nos aísla del frío y del calor, protegiendo la piel de agresiones térmicas al tiempo que almacena elementos nutritivos para los otros estratos.

En la hipodérmis aparecen los glomérulos (glándulas donde se

forma el sudor) de las glándulas sudoríparas. Esta capa está formada por una gran cantidad de células que se infiltran de grasa. Constituye una reserva amortiguadora de traumatismos ligeros que puede recibir la superficie de la epidérmis.

La hipodérmis varía de espesor de acuerdo con la edad, sexo y salud en general del individuo. Este tejido da suavidad y contorno al cuerpo y las grasas que posee son utilizadas como energía.

La hipodérmis está formada por tejido conjuntivo laxo que une de manera poco consistente la dérmis a los órganos adyacentes. Es la capa responsable del deslizamiento de la piel sobre las estructuras que sirven de apoyo.

Esta capa está dotada de considerable elasticidad y resistencia, puesto que presenta muchas redes fibrosas reticulares, debido a lo cual se desprenden laminillas sutiles, llamadas membranas interlobulares, dispuestas en forma reticular y en cuyas mallas está retenida la adiposidad que proporciona al tejido un color variable, desde el blanquecino al amarillo pajizo.

En la hipodérmis se distinguen dos estratos.

- a) Superficial.
- b) Profundo.

a) SUPERFICIAL.

El estrato superficial existe en casi todas las partes del cuerpo, tiene un plexo constituido por pequeños retículos insertados con la dérmis y con el estrato intermedio, o, en su defecto, con el estrato profundo. Comprende los lóbulos adiposos, más o menos abundantes, según la edad y el estado de salud del individuo. Se pueden encontrar insertadas las glándulas sudoríparas, los folículos y bulbos pilosos. (15).

b) PROFUNDO.

El estrato profundo es en general, poco abundante y está formado por sutiles mallas, un tanto ocultas, que permiten a toda la hipodérmis una cierta movilidad sobre el complejo muscular inferior. Con la pérdida de la adiposidad, en los individuos delgados se refleja y, en consecuencia, su movilidad aumenta.

2.4. GLANDULAS DE LA PIEL:

La piel contiene numerosas glándulas que forman parte del grupo de los anexos de la piel, ésta contiene dos tipos de ductos glandulares de los cuales se extraen materiales de la sangre para formar nuevas sustancias. Su función es la de refrescar y lubricar la piel. Este tipo de glándulas son:

- a) Glándulas sudoríparas (excretan sudor).
- b) Glándulas sebáceas (secretan sebo).

a) GLANDULAS SUDORIPARAS.

Las glándulas sudoríparas (tipo tubular) se encuentran en mayor cantidad en las palmas de las manos, plantas de los pies, frente y axilas.

Estas glándulas tienen un ducto terminal en la superficie de la piel reconocido macroscópicamente como poro. Estos se originan

en la piel verdadera o más profundamente dentro del tejido subcutáneo.

Las glándulas sudoríparas están constituidas por ductos o tubos flexibles que se abren en la superficie de la piel y tienen su origen en la parte profunda de la misma, es un segmento tubular, tortuoso y arrollado sobre sí mismo que forma la glándula propiamente dicha, estas ejercen la función de eliminar el calor del cuerpo mediante la evaporación de toxinas.

Existen dos clases de glándulas sudoríparas:

- a) Ecrinas.
- b) Apocrinas.

Las ECRINAS son glándulas pequeñas que se extienden por todo el tejido epitelial, tienen forma de espiral y su grado de acidez es menor que el de la piel, entre 4 y 6 pH. (1,34).

El sudor se evacua a través de estas glándulas directamente al exterior acumulándose principalmente entre las manos y las plantas de los pies. Su función es mantener una temperatura constante en el cuerpo actuando permanentemente.

Las APOCRINAS por el contrario, se contraen en zonas concretas del cuerpo humano, como las axilas, los genitales, ombligo, etc. Son glándulas más grandes, que contribuyen con el olor sexual del cuerpo.

Estas glándulas poseen un mayor grado de alcalinidad y por ellas se eliminan toxinas. Es decir, que además de tener la función reguladora de la temperatura de cuerpo, son parte importante de la limpieza de los órganos internos.

Las glándulas sudoríparas están enraizadas en la hipodérmis, y su conducto de secreción alcanza la epidérmis, hasta el poro, por el que se excreta el sudor en la superficie de la piel. La misión del sudor es doble: por una parte, su acidez elimina las bacterias que se depositan sobre la piel; y por otra, la evaporación del líquido sudoral (agua en mayor parte) proporciona al organismo una fuente de eliminación de calor.

El sudor está constituido por urea, agua (99%), cloruro de sodio, ácido láctico, algunos azúcares y sustancias grasas. La concentración de cloruro de sodio es de 0.2 a 0.5%. (12,32).

Estas glándulas se extienden por toda la piel, exceptuando ciertas regiones, como el glande y los labios; están formadas por un tubo largo arrollado sobre sí mismo. Su conducto excretor es más estrecho que su porción secretora y no está ramificado.

La mayor parte de la proporción secretora se encuentra en la dérmis y mide aproximadamente 0.4 mm de diámetro. (32).

El sudor secretado por estas glándulas es un líquido extremadamente fluido y contiene escasa cantidad de proteínas, además de los elementos ya mencionados contiene sodio, potasio, amoníaco y ácido úrico. Su contenido de sodio (85 mEq/l) es menor que el de la sangre (144 mEq/l). (3,8).

Por sudoración entendemos la eliminación de agua de la piel por la actividad de las glándulas sudoríparas. La velocidad de transpiración es uniforme sobre todo el cuerpo, excepto en las palmas de las manos y las plantas de los pies; ya que ésta es de 5 a 10 veces más grande que sobre la superficie general. La cantidad

máxima de sudor por hora es de 1 a 2 litros, pero está influenciada por factores mentales y sensibles, así como por altas temperaturas; también depende del ejercicio muscular, de acuerdo a su duración y complejidad.

Hay muchas glándulas sudoríparas en la cabeza, y mucho menos en el tronco y las extremidades.

Existen varias funciones del sudor humano:

a) La función más importante de éstas glándulas sobre la superficie general del cuerpo es para ayudar a regular la temperatura del cuerpo.

b) Juegan un papel muy importante en la eliminación del ácido láctico formado durante el ejercicio muscular.

c) Protegen las palmas de las manos y los pies contra la resequedad.

d) Las glándulas de las axilas diseminan el olor axilar.

e) El sudor actúa como una manta protectora contra las infecciones por su contenido de componentes bactericidas y fungicidas.

La actividad de las glándulas sudoríparas es rítmica y fásica. El pH de sudor varía (5.5 a 6.8). El sudor de la axila es más alcalino que el de la superficie del cuerpo ya que tiene un exceso de secreción apócrina. (8).

La película de la superficie de la piel contiene sebo, sudor, epitelio descamado y suciedad en adición para la flora bacteriana normal.

b) GLANDULAS SEBACEAS.

Estas glándulas se hallan extendidas por toda la piel y su función es la de lubricarla con grasa, protegiéndola de los elementos térmicos externos.

Están situadas en la vaina excretora del pelo, sobre la raíz del mismo, y la grasa se evacua por el mismo conducto por el que se expulsa el pelo, excepto en 2 zonas, la areola del pezón y los bordes labiales.

Las glándulas sebáceas (tipo sacular) consisten de pequeños sacos en los cuales los ductos se abren en el folículo piloso. Estos secretan sebo el cual como ya se mencionó lubrica la piel y conserva la suavidad del pelo.

Con la excepción de las palmas de las manos y las plantas de los pies, éstas glándulas se encuentran en todo el cuerpo, particularmente en la cara.

El sebo cutáneo, es una mezcla compleja de lípidos y está constituido por ácidos grasos saturados y no saturados (57.5%), escualeno (12%), derivados de colesterol (1.5%), triglicéridos, sus ésteres (26%), etc; y forma una capa grasa relativamente impermeable al agua, que recubre la superficie de la piel. (3,11).

El aceite natural secretado por las glándulas sebáceas es una emulsión consistente de grasa, agua, sales y sustancias que contienen nitrógeno. El aceite conserva el pelo y la piel suaves y flexibles. Diariamente se cree que se expulsan 2 gramos o 1/5 parte de una onza de sebo. (11).

Las glándulas sebáceas están localizadas en la piel verdadera, abriendo tanto en el folículo piloso o directamente en la superficie de la piel. Su número varía con la región (nariz, mejillas, frente, etc.), así como su tamaño. La actividad de estas glándulas está influenciada por las hormonas sexuales.

Las concentraciones más grandes de estas glándulas (400 a 900 cm²) se encuentran en el cuero cabelludo, cara, en la parte superior del pecho y hombros, en las palmas de las manos y plantas de los pies no existe ninguna. (1,4).

Las glándulas son halócrinas, es decir, que la célula pasa a través de un estado de desarrollo y maduración, durante el cual acumulan lípidos de acuerdo a su tamaño, y subsecuentemente se desintegran por completo, liberando su contenido dentro de la glándula. Las nuevas células son formadas continuamente por la división celular para reemplazar las perdidas.

La infección de las glándulas sebáceas produce forúnculos (o barros), cuya manera principal de prevenirlos es la asepsia con agua y jabón. Estas infecciones (espinitas, barros, comedones) se pueden originar dentro de la abertura de las glándulas, o un poco más profundo como en la dermis o tejido subcutáneo. Estos daños comienzan debajo de la dermis dejando marcas permanentes. (17,25).

También cuando la emulsión secretada por estas glándulas, por la causa que sea, no es equilibrada, se presentan las diferentes pieles o clases de piel, por ejemplo grasa, seca, mixta.

3) F I S I O L O G I A :

El cutis preside varias funciones importantes, bien sean receptoras o no receptoras. Protege al organismo de agresiones externas y, en conexión con esta función, provee por medio de las glándulas sebáceas, a agregar el sebo que, humedeciendo la capa córnea de la epidérmis, aumenta la conductibilidad térmica y previene la acción desecadora de la atmósfera. Con relación a la conductibilidad térmica de la epidérmis, es igualmente el mecanismo de dispersión del calor a través del cutis por irradiación y por convección, es decir, por el cambio de calor transmitido por objetos, por la ropa con los cuales el cutis está en contacto, o directamente con las capas de aire que tocan en fases sucesivas la superficie epidérmica expuesta. La epidérmis seca, o sea pobre en grasa, dispersa poco calor, mientras que aquella grasa o húmeda favorece su pérdida.

Químicamente la grasa o sebo se aproxima a la composición de las ceras. (11).

Con la elevación de la temperatura ambiental, el aumento de la humedad atmosférica, el movimiento corporal y por cualquier causa apta para estimular la circulación sanguínea periférica, se regula la temperatura corporal, interviniendo como fenómeno, la secreción de las glándulas sudoríparas.

El sudor está formado por el 99% aproximadamente de agua. La composición del sudor descubre la presencia de productos catabólicos, propios del emuntorio renal, del cual el cutis se

considera un órgano complementario. (15,39).

En su mínima expresión el cutis es un órgano respiratorio, como denota su capacidad de absorber oxígeno y de eliminar anhídrido carbónico.

En conexión con las funciones de la vida en relación, son los órganos receptores del cutis, los que presiden periféricamente la sensibilidad táctil, térmica y dolorosa. Cuando los estímulos mecánicos, térmicos o químicos sobrepasan ciertos valores de intensidad, tiene lugar la sensibilidad dolorosa indicada por los adecuados receptores nerviosos cutáneos y caracterizada por una sensación desagradable.

4) B I O Q U I M I C A :

La piel está cubierta por un pánículo sebáceo, compuesto principalmente de un 20% de colesteroína, un 2.5 a 3% de fosfolípidos y sustancias cerosas; por un pánículo salino constituido por los componentes del sudor. La capa líquida se entremezcla y traspasa hasta la inferior lipídica. La reacción de la capa externa (pH epicutáneo) se conoce con la sudorificación y la evaporación de sudor; varía de 4 a 6, pero puede llegar en ocasiones a valores casi alcalinos, donde es sudor es de origen apocrino, como en las cavidades axilares, y donde es muy abundante, como en las palmas de las manos, o en las plantas de los pies.

La acidez epicutánea se va modificando por las fermentaciones, y una disminución de ella favorece el desarrollo y la sobrevivencia en el cutis de microorganismos normales o accidentales. El pH cutáneo propiamente dicho obtenido del estrato cutáneo superficial a la dérmis, es de 5.0 a 6.5. (40).

Una de las características propias de la piel es su acidez. El grado de acidez de la piel humana oscila entre los valores ya antes mencionados.

El coeficiente de acidez o de alcalinidad se mide con una unidad llamada pH y su escala va de 0 a 14. Se entiende que pH 6-7 es el grado medio de neutralidad, por lo que la piel, al tener de 5.0 a 6.5 pH prácticamente coincide con ella. La acidez de la epidérmis la proporciona el ácido láctico y los ácidos que eliminamos con el sudor. El grado de acidez de la piel no es siempre constante en un individuo, ya que como se sabe, interfieren factores variables como la edad, el sexo, la fisiología de cada uno, las condiciones térmicas en un lugar determinado, etc. (26).

La acidez de la piel es un factor determinante de protección ante posibles infecciones debidas a microbios y parásitos.

El valor del pH de la superficie de la piel es realmente una medida realizada sobre la película de una solución acuosa de la piel. Esta película se ve influenciada por la queratina, la cual se relaciona casi siempre por las secreciones de las glándulas, especialmente el sudor. El pH de la piel varía también en el área de un individuo.

El bajo pH del sudor es debido a su contenido de ácidos grasos volátiles, así como a los ácidos láctico y ascórbico. Estas

sustancias tienen propiedades antifúngicas y antibacteriales las cuales no dependen de la concentración de iones hidrógeno producidos por su adición. Los ácidos propiónico, caprónico y caprilico en el sudor son los principales responsables para tales propiedades. Estos deben de estar presentes en la propia concentración para producir tal acción y actúan mejor a un pH ácido. (5).

La queratina juega un papel muy importante en el pH de la superficie de la piel, ya que ésta tiene una buena capacidad amortiguadora contra las cantidades moderadas de ácidos y bases. El potencial normal amortiguador de la manta ácida más que la queratina debe ser adecuado para cuidar el promedio de los cosméticos bien formulados, incluyendo los jabones de tocador. Las preparaciones cosméticas deben de permanecer sobre la piel largos periodos de tiempo, y deben de ser formulados para mantener condiciones fisiológicas normales, por ejemplo, estos cosméticos no deben alterar el pH normal de la manta ácida. (14).

El revestimiento cutáneo propiamente dicho contiene el 70% de agua, el 27% de sustancias proteicas, el 2% de lípidos y el 0.5% de sustancias minerales. (3,17).

Los constituyentes principales de la capa córnea de la piel son: la pseudoqueratina, y escleroproteína, caracterizadas por un gran contenido de sodio y donde la relación entre histidina, arginina y lisina es alrededor de 1:3:3.

El tanto por ciento aproximado de algunos aminoácidos en la queratina cutánea es aproximadamente el siguiente para una piel: (39):

Arginina	10.6%	Tirosina	6.9%
Histidina	0.6%	Triptofano	1.6%
Lisina	3.3%	Cistina	2.5%

La escleroproteína cutánea proporciona resistencia a los tejidos inferiores y, al mismo tiempo, el panículo salino y lípido, forman una barrera protectora de gran valor biológico.

El tejido conjuntivo de la piel está químicamente constituido por glucoprotidos y mucoprotidos principalmente. Estas sustancias son consideradas como fundamentales en la química de los tejidos porque, como un cemento celular, reúne las unidades estructurales aisladas de los tejidos epiteliales. En la piel se encuentran bajo forma de gel, como resultado de un complejo formado por glúcidos, mucina y protidos, con predominio de hidratos de carbono.

Normalmente, a través de variaciones de polimerización, aumentan o disminuyen de turgencia y de viscosidad, y por deshidratación se convierten en indispensables. La modificación en su hidratación influye no solo en su consistencia, sino en su permeabilidad.

La naturaleza química del conjuntivo dérmico y el comportamiento coloidal de los gluco- y de los mucoprotidos condicionan la elasticidad, el aterciopelamiento y la suavidad de la piel; en los individuos jóvenes la piel aparece aterciopelada, mórbida y elástica por efecto de estos componentes, mientras que al paso de los años, y en particular estados distróficos, el

conjuntivo pierde agua y elasticidad, se embebe de sustancias colorantes, tiende a la floculación y, así mismo, el cutis se vuelve seco, con abundantes manchas, flácido y rugoso.

La epidermis contiene los siguientes aminoácidos: (9):

* Lisina	* Valina	* Cisteína
* Isoleucina	* Fenilalanina	* Arginina
* Leucina	* Treonina	* Triptofano
* Metionina	* Acido glutámico	

La presencia de -SH y grupos S-S en la epidermis ha sido investigado.

Además de los componentes citados, en la piel se encuentran enzimas, metabolitos, sustancias hormonales y vitamínicas (vitamina C, B, B1, B2, A), metales, metaloides y todas aquellas sustancias interesantes para el mantenimiento de los equilibrios oxidoreductores normales, de la acción de los cuales depende no solo el potencial de oxidación-reducción fisiológico sino que implica una continua cesión de oxígeno, llevado a los tejidos por la circulación de la sangre. (14,40).

En la epidermis, el agua inter o intracelular constituye el 70% del volumen. La capa córnea contiene sólo un 10% de agua. Los electrolitos comprenden principalmente cloruros de sodio (extracelular), de potasio y magnesio (intracelulares).

Los lípidos comprenden dos grupos principales: los intercelulares constituidos por los esteroides (en particular el colesterol) y los fosfolípidos que intervienen en las funciones enzimáticas; y los intracelulares que son simples reservas y están representados por los glicéridos.

Las proteínas constituidas por largas cadenas de aminoácidos, pueden ser globulosas o fibrosas. Entre los aminoácidos que la componen se hallan dos azufrados: la cisteína y la cistina. El proceso fundamental de la queratinización consiste en la transformación de la cisteína en cistina. (8).

5) PERMEABILIDAD Y ABSORCIÓN CUTÁNEA.

5.1. LA BARRERA EPIDÉRMICA.

Histológicamente la barrera cutánea se halla constituida por 3 tipos de estructuras:

* El manto lípido superficial, situado sobre la capa córnea, que cumple un papel insignificante debido a su escaso espesor.

* La capa córnea, importante por su disposición estratificada, su alto contenido en lípidos y queratina, y su débil grado de hidratación.

* La capa espinosa, que posee permeabilidad selectiva.

La auténtica barrera epidérmica se halla situada en la parte más profunda y compacta de la capa córnea (estrato lúcido) y representa fundamentalmente una barrera acuosa. Las hileras más externas de la capa córnea detienen las sustancias sólidas, semisólidas y viscosas. (14,25).

5.2. PERMEABILIDAD CUTANEA.

Las barreras de permeabilidad están situadas en diversas capas de las células carncamente unidas, las cuales forman parte de la epidérmis, la protección mecánica está proporcionada por la dérmis más densa, la cual está compuesta principalmente de tejido conectivo.

La epidérmis aislada es impermeable como toda la piel, mientras que una vez que es quitada, la dérmis es completamente permeable. Si las capas epidérmicas están cubiertas por una tapa adhesiva la permeabilidad de la piel se incrementa solo un poco debido a que las células de estrato córneo firmemente unidas constituyen la barrera.

Esto es la diferencia que una grasa emulsificada en la superficie de la piel afecta enormemente la permeabilidad, o que las glándulas sudoríparas y los folículos pilosos son más permeables que la superficie del epitelio, así posiblemente el material puede alcanzar las glándulas sebáceas por la ruta folicular.

a) PERMEABILIDAD SELECTIVA DE LA PIEL.

Las sustancias activas de la mayoría de los cosméticos basan su acción en la penetración mayor o menor a través de la epidérmis; son pocos los cosméticos que como los perfumes, no requieran la penetración cutánea.

La piel protege y aísla el organismo del ambiente exterior pero, como ya sabemos, no es completamente impermeable ni impenetrable, ya que permite, por ejemplo, la excreción del sudor y otras sustancias nocivas así como la respiración cutánea.

Es un hecho curioso el que la piel posea una "permeabilidad selectiva", es decir que deja pasar fácilmente determinadas sustancias mientras que a otras les impide totalmente el paso, y por lo tanto asimilar aquellos productos que son beneficiosos para su perfecto desarrollo. Este factor de "permeabilidad selectiva" es muy importante a la hora de aplicar cosméticos. (4,27).

b) VIAS TRANSEPIDERMICA Y TRANSANEXIAL.

Hay dos vías de penetración a través de la piel:

- 1) La transepidérmica
- 2) La transanexial

1) La vía transepidérmica es la que cruza a través de la capa córnea de la epidérmis hasta llegar a los estratos más internos de la piel. La capa córnea, con sus células queratinizadas sólidamente y superpuestas como las tejas de un tejado, constituyen una autentica barrera natural para las sustancias que pretendan cruzarla, por lo que puede considerarse que esta capa es perfectamente impermeable. (26).

2) La vía transanexial es la que cruza la piel por los conductos pilosebáceos y sudoríparos, siendo de más fácil penetración para los cosméticos; ello es debido a que, al pasar el cosmético por los conductos pilosos, se evita el atravesar la capa córnea, única barrera u obstáculo realmente eficaz de la piel. De

los conductos pilosos los cosméticos pasan a las demás capas cutáneas, más o menos permeables según para que clase de sustancias. (26).

Ahora bien, sobre la superficie externa de la piel se forman dos capas, llamadas capas "epicutáneas" ("epi" significa "sobre"): la CAPA LIQUIDA, que se constituye por la emulsión de sudor y grasa, y la CAPA GASEOSA, encima de la anterior, por evaporación del sudor y radiación del calor corporal. Estas capas impiden el fácil acceso de los cosméticos, tanto a la capa córnea como a los conductos pilosos. (4).

En resumen, tenemos que la penetración cutánea de los productos cosméticos dependen de los siguientes factores:

* Capas epicutáneas:

Como las capas epicutáneas líquida y gaseosa que se forman encima de la piel, constituyen un fuerte obstáculo para la penetración de los cosméticos, la limpieza profunda de la epidermis permite eliminar estas barreras. Esta es la razón por la que, en los tratamientos de belleza basados en la penetración de los cosméticos previamente se realice dicha limpieza de la piel.

* Grosor de la capa córnea:

Puesto que la capa córnea es la principal barrera que impide la penetración de los productos, adelgazando dicha capa se hace más permeable la piel; este procedimiento se aplica en algunos tratamientos. Además, la piel no tiene el mismo grosor en toda su extensión, por lo que unas zonas naturalmente más permeables que otras para los cosméticos.

* Pilosidad de la piel:

Dado que la vía más fácil de penetración es la transanexial, o sea, a través de los folículos, y teniendo en cuenta que unas zonas del cuerpo son más densamente pilosas que otras, las primeras son más adecuadas para la penetración de los productos cosméticos.

Existen unos cosméticos que penetran en la piel con más facilidad que otros, según sus componentes y la zona del cuerpo, donde se apliquen.

c) NIVELES DE PENETRACION DE LOS COSMETICOS.

El grado o nivel de penetración cutánea de los cosméticos se clasifica en:

* Contactación:

Es el nivel más superficial, ya que el producto no penetra en absoluto, quedando depositado sobre la epidermis.

Este contacto es imperfecto para determinadas sustancias por la acción de la capa epicutánea y por la tensión superficial de la piel y de los productos. La piel tiene una tensión o carga eléctrica entre -0.005 y -0.050 voltios, es decir, entre 5 y 50 milivoltios negativos. (10,27).

* Imbibición:

Representa la simple penetración en las estructuras epidérmicas superficiales o sea la impregnación de la capa córnea. Constituye la primera fase del proceso de permeabilidad y es la que generalmente persigue la cosmetología. La función del cosmético consiste fundamentalmente en mantener el buen estado del tegumento

o protegerlo contra los eventuales traumas ambientales.

*** Adsorción:**

Deposición, con o sin unión química, sobre la superficie cutánea incluyendo la porción más superficial de los anexos.

*** Reabsorción:**

Captación de sustancias por tejidos, vasos sanguíneos y linfáticos, después que han difundido a través de la piel.

Por ejemplo el agua tiene una tensión superficial relativamente alta con relación a la de la piel, por lo que no se realiza un contacto perfecto, sino en forma de pequeñísimas gotas, es decir, estableciendo zonas mojadas y zonas secas de tamaño microscópico.

Por el contrario, el alcohol y los aceites tienen menor tensión superficial y, por ello, establecen mejor contacto con la piel, o sea, la humedecen mucho mejor que el agua. (34).

*** Penetración:**

Es la introducción de los productos a través de la piel, generalmente por vía transanexial, hasta alcanza la células vivas o capa germinativa de la epidermis.

La penetración incompleta o "imbibición" se produce cuando el producto solo cruza la capa córnea sin llegar a la capa germinativa.

*** Absorción:**

Es la penetración de un cosmético hasta la dermis y de aquí, por vía sanguínea a todo el cuerpo.

En este caso la acción de los productos no es local, como es la simple penetración, sino general, por lo que afecta a todo el organismo. (21).

d) ABSORCION CUTANEA.

El cutis, por su estructura morfológica y anatómica, debe considerarse como un conducto para la introducción de ciertas sustancias químicas y, al mismo tiempo, como un camino para la eliminación de las sustancias introducidas y de sus productos de degradación.

Una verdadera y propia absorción cutánea puede tener lugar para sustancias volátiles o para aquellas que al mismo tiempo sean solubles en el agua y en las grasas. Algunas sustancias aplicadas sobre el cutis pueden encontrar las condiciones favorables para producir localmente su acción, y es principalmente de éstas de las que se ocupa gran parte de la cosmetología. Para otras sustancias se intenta impedir la acción general, muchas veces nociva, que se deriva del hecho de que penetran con facilidad a través de la barrera cutánea alcanzando la red sanguínea o linfática como consecuencia de su poder altamente irritante.

Una de las vías naturales de eliminación, está precisamente representada por el cutis y sus glándulas. Las glándulas sudoríparas, por ejemplo, tienen la capacidad de eliminar productos tóxicos de origen endógeno o exógeno y durante dicha eliminación pueden aparecer sobre la piel diversos fenómenos de naturaleza variable, como irritaciones cutáneas, prurito, eritemas, etc.

Los cosméticos, como ya hemos dicho, pueden ser aplicados

sobre diversos tejidos, pero casi todos interesan, bien sea directa o indirectamente al cutis, que presenta los fenómenos de absorción.

Cuando los productos químicos entran en contacto con el cutis durante la aplicación de los cosméticos puede ocurrir su absorción; y la reacción de los tejidos cutáneos y del organismo entero puede ser favorable y deseada o bien negativa para los efectos cosméticos y saludables.

El problema de la absorción cutánea es una cuestión muy debatida y compleja, y depende de muchos factores inherentes a la naturaleza y funcionalidad de un órgano.

Se trata de conocer no solo la calidad y la cantidad de las sustancias que pueden penetrar en la piel, sino también cuál es el límite de absorción, de establecer cuál será la utilización de los materiales introducidos, de la parte del órgano o qué señal tangible deja a su paso, así como de individualizar la forma y manera de eliminación de los diferentes productos. (21,27).

Se tiene que considerar en primer lugar, que el cutis posee una estructura estratificada que se opone normalmente a la penetración de una gran mayoría de productos químicos; su impermeabilidad es una de las condiciones indispensables para la realización de la función fisiológica de defensa de los órganos situados bajo él. En segundo lugar, tras la capa córnea ácida y la mucosa de malpighio ligeramente alcalina, existe una barrera de naturaleza eléctrica polarizada, capaz de detener gran parte de las sustancias ionicamente disociadas. Por último el cutis es un órgano naturalmente destinado a funciones fisiológicas de digestión y nutrición.

La ruta más importante de absorción es a través de los anexos, por ejemplo, las glándulas sebáceas y sudoríparas. En ocasiones la capa córnea laminar de la piel se considera como preferible por la presencia de sus grandes agujeros por los cuales pasan iones y grandes moléculas. (21,27).

Los electrolitos no penetran el estrato lúcido ni la piel intacta.

Cuando se lleva a cabo la absorción, es en pequeñas cantidades y la mayoría de las veces es por sus anexos. Las aberturas de las glándulas de la piel ofrecen un pasaje para las sustancias a las células revistiendo las paredes de las glándulas, así la penetración eventualmente toma lugar a través de las paredes, posteriormente se desplazan y llegan a la circulación. Los poros se llenan con aire y material graso, sin embargo, es difícil para sustancias solubles en agua penetrar a menos que el vehículo contenga sustancias base, los cuales le permitan mezclarse y eventualmente desplazarse, los contenidos penetran tan bien como los contenidos de las glándulas mismas. Cuando una inflamación se presenta en la piel, las barreras normales de los electrolitos se rompen ya que hay un daño primario en la epidérmis, y por lo tanto se facilita la absorción percutánea.

La estimulación física de la piel con medios adecuados, como son la irradiación solar natural o artificial, el masaje mecánico o eléctrico por medio de aparatos microcorrientes, el calor, el frío, etc., provoca reflejos neurovegetativos ampliamente

explotados no sólo en la terapia, sino también en la práctica cosmética con el fin de obtener efectos eurítmicos saludables.

A pesar de todo aún es posible la penetración a través de la piel de determinadas sustancias químicas y físicamente dotadas de especiales estructuras y requisitos, que las hacen capaces de hundir, por así decirlo, la barrera cutánea. Existen, además en el cutis normal, estructuras que hacen posible la absorción de algunas sustancias dotadas de particulares actividades; éstas pueden estar representadas por productos glandulares y por las vainas de los pelos. Sobre todo como ya se mencionó anteriormente, estas últimas parecen constituir un camino de introducción apto para un gran número de productos; en la base del folículo piloso se encuentra un estrato de células epidérmicas no corneificadas y, por lo tanto, capaces de ofrecer muy poca resistencia a la penetración.

Los productos liposolubles pueden penetrar a través de las glándulas sebáceas y parece incluso que en estos poseen una determinada facultad para transformar y utilizar, a los fines de trofismo cutáneo, los productos absorbidos, especialmente si por su estructura y configuración química presentan afinidad con los componentes normales del órgano cutáneo. Parece ser que también las glándulas sudoríparas pueden tener capacidad de absorción, pero más que un paso a través de las tunicas de las glándulas es posible que deba considerarse la condición favorable de la influencia del excreto sudoral sobre la solubilidad de diversos productos que podrían ser absorbidos por otras glándulas. (17,27).

Las sustancias liposolubles penetran a través de la piel intacta y entran a la circulación general. Un cierto grado de solubilidad en el agua, junto con una alta solubilidad en los lípidos es óptima para la absorción a través de la piel.

Las sales liposolubles de los metales pesados se absorben a través de la piel intacta. Las sustancias las cuales son liposolubles pueden ser transformadas en la superficie de la piel o en la capa córnea a sustancias liposolubles cuando forman componentes o jabones con los ácidos grasos del sebo y otras grasas sobre la superficie de la piel. (4).

La absorción percutánea de las hormonas ha sido investigada profundamente. Las hormonas liposolubles, especialmente las hormonas sexuales, son capaces de ejercer efectos locales y sistémicos cuando son aplicados en la piel en una dosis suficiente. La velocidad de absorción es mucho más lenta por la ruta percutánea que por la intramuscular, en inyecciones.

La piel humana es lentamente permeable al agua, pero relativamente impermeable a iones en solución acuosa. La permeabilidad para muchas sustancias covalentes, por ejemplo, la glucosa y la urea, es lenta, pero para otras, por ejemplo algunos alcoholes alifáticos, es relativamente alta. Los solutos en líquidos orgánicos muestran una permeabilidad similar con los disolventes. Algunos sólidos, como los corticoesteroides penetran después de la evaporación de un disolvente volátil.

La integridad de la barrera cutánea depende del grado de hidratación del estrato córneo. La absorción de los materiales depende del vehículo usado. Si el material es soluble en una de las

dos fases (O/W ó W/O) de un vehiculo, penetrará mejor si ésta en una fase continua.

También el panículo lipídico puede ser atravesado por sustancias de disolución acuosa, puesto que la colessterina que está allí presente en un tanto por ciento relativamente elevado, mezclada a otros lípidos permite incorporar una apreciable cantidad de agua. Algunos gases atraviesan con facilidad el cutis en las dos direcciones; así se comporta el oxígeno, el anhídrido carbónico, el amoniaco, el hidrógeno sulfurado, mientras que no penetra el óxido de carbono. (1,21).

El cutis no es atravesado por los anestésicos locales, que en ocasiones desarrollan ahí acciones farmacológicas contra el prurito y la sensación de escozor.

Se absorben bien las vitaminas D2, D3, B1, mientras que una penetración de vitaminas K1 y K2 es solo probable; según algunos investigadores, es indudable la posibilidad de penetración de la vitamina A, de la vitamina F y del ácido ascórbico. (10).

La penetración de un gran número de sustancias se favorece por el acoplamiento con otras sustancias o por medios coadyuvantes. Los álcalis, por su efecto hidratante sobre la queratina, facilitan el paso de algunos productos a través de la superficie cutánea.

Los productos tensoactivos modifican la permeabilidad cutánea, favoreciendo la absorción en virtud de su estructura, en parte, liposoluble y, en parte, hidrosoluble; mientras que los excipientes grasos, no conteniendo agua en emulsión tienden a impregnar la epidérmis y a hacer más dificultosa la absorción cutánea. También los lípidos presentan una absorción diversa según su origen; generalmente los lípidos de origen animal son más fácilmente absorbidos que los vegetales, mientras las grasas minerales lo son muy poco.

Puesto que la piel es capaz de absorber algunas sustancias y eliminar otras, es lógico que, por una selectividad funcional, pueda absorber grasas u otras sustancias en forma de cremas o aceites, que la alimenten y la regeneren. Los aceites y grasas minerales (de vaselina, etc.), no son absorbidos por la piel, y por lo tanto tampoco lo son las sustancias disueltas en ellos, mientras que los aceites, grasas vegetales y animales se absorben profundamente. (10,11).

Las diversas sustancias hidratantes empapan las proteínas de la piel, regenerando la humedad natural que éstas pueden haber perdido por razones externas o internas, pero si no penetran en profundidad no son absorbidas.

Con los conocimientos actuales, el uso de muchos productos en los preparados cosméticos aptos para actuar en profundidad, está plenamente justificado y, por otra parte, la absorción cutánea ofrece motivos para la peligrosidad y toxicidad de diversos productos que se vienen usando como colorantes en los lápices para los labios y en los tintes para el cabello. (14).

La permeabilidad del cutis puede variar con relación a varios factores fisiológicos o patológicos y también de origen externo. Las inflamaciones locales, los estados anafilácticos, parecen estar acompañados por un aumento general y local de la permeabilidad.

Los niños presentan una sensibilidad más sobresaliente que los adultos y los ancianos frente a la acción de las sustancias aplicadas sobre la piel, por ese motivo muchos productos no pueden entrar en los cosméticos adecuados para los individuos jóvenes.

En el estado de cansancio parece aumentar la permeabilidad del tejido cutáneo y, en efecto, han sido vistos atletas que notaban una sensación de escozor después de la aplicación, en forma de masaje, de lociones conteniendo un alto porcentaje de aceites esenciales, inmediatamente después del esfuerzo atlético. Hay también un aumento en la permeabilidad de la piel en las mujeres durante el período menstrual, y en tales condiciones están contraindicadas determinadas prácticas cosméticas, como los tintes para el cabello. (34).

Ciertas zonas cutáneas son más permeables que otras y, así, donde la piel es fina y sutil puede comprobarse una absorción más rápida.

Así como hay sustancias y condiciones que favorecen la absorción, igualmente hay otras que la retardan. El frío hace disminuir la circulación capilar y tiene el efecto de retardar la absorción cutánea.

La absorción cutánea es muy importante en los tratamientos de belleza, lo cual constituye una reciente conquista de la cosmética funcional. Esta absorción se efectúa de preferencia mediante la penetración a través de las glándulas sebáceas; por esta razón, para el estímulo biológico y la nutrición de la piel se prefieren las grasas y los aceites que penetran con mayor facilidad y tengan mayor afinidad por la piel, (vitaminas, hormonas, extractos vegetales, etc.).

e) FACTORES QUE INFLUENCIAN LA ABSORCION PERCUTANEA.

Existen tres fundamentalmente: la piel, la naturaleza de las sustancias y el tipo de vehículo que se emplea.

Con respecto a la piel, deben considerarse diferencias que viene del estado de salud o de alguna enfermedad cutánea.

Como se ve la absorción es directamente proporcional al número de folículos pilosebáceos de cada zona. Por eso en los lugares desprovistos de estas estructuras como las palmas y las plantas, la absorción es prácticamente nula. La selectividad de la penetración a través de los folículos se atribuye a la delgadez de la capa córnea a ese nivel y a que las glándulas sebáceas contienen lípidos emulsionantes en vehículos lipídicos. (4,27).

Además de las sustancias volátiles, y algunas hidrosolubles, atraviesan la capa córnea por un mecanismo de difusión osmótica.

La importancia relativa de las 2 vías de penetración (folículo pilosebáceo y capa córnea) se halla en función del tiempo transcurrido a partir del momento de la aplicación; las sustancias muy difusibles penetran al mismo tiempo por las dos vías, pero la rapidez del pasaje es siempre mayor a nivel de los folículos pilosebáceos.

Los conductos sudoríparos no parecen jugar papel alguno en la absorción percutánea.

Con respecto a la influencia de la naturaleza de la sustancia, clásicamente se ha sostenido que la absorción dependía de su solubilidad en agua y en los solventes lipoides. La correlación del coeficiente de partición y la solubilidad absoluta con la velocidad de penetración está lejos de ser precisa, debido a factores aún no identificados. La concentración de la sustancia aplicada es, en algunos casos, directamente proporcional a la cantidad absorbida. Esto no siempre se cumple.

La baja viscosidad y el pequeño tamaño de partícula incrementan la absorción. La penetración de grandes moléculas es muy baja.

La influencia del vehículo sobre la absorción percutánea es considerable. La solubilidad de la sustancia en el vehículo es un factor mayor en la facilidad de absorción.

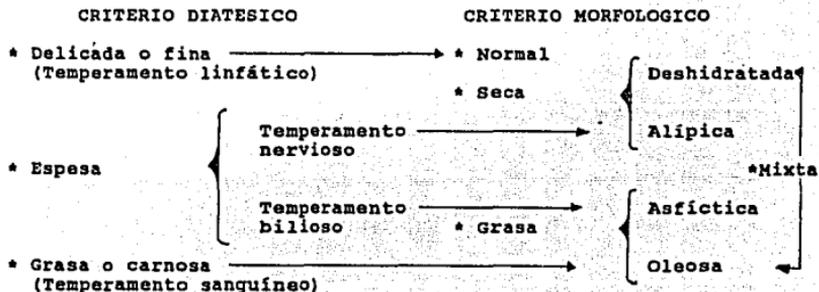
El efecto favorable de los excipientes emulsificados probablemente depende, en parte, de la presencia de emulgentes surfactivos que llevan la sustancia a un contacto más continuo y completo de la superficie cutánea.

6) CLASIFICACION Y TIPO DE PIELS.

La preparación técnica y la aplicación práctica de los productos cosméticos implican el conocimiento del órgano cutáneo y de los tejidos sobre los cuales se aplican.

Si bien las pieles parecen semejantes desde el punto de vista anatómico, funcional y bioquímico, existen variaciones entre ellas que necesariamente han de tenerse en cuenta en la formulación de cosméticos.

Atendiendo al perfil cosmetológico, la piel de los sujetos normales adultos puede clasificarse según un criterio diatésico basado en la predisposición constitucional individual, y en un criterio morfológico, es decir, estructural; la relación entre los dos tipos de clasificación aparece a continuación:(4):



6.1. CRITERIO DIATESICO.

La clasificación para las distintas clases de epidermis sería más racional según J. Poirsons, teniendo en cuenta el temperamento de cada persona, para tratar no solo los aspectos exteriores sino también los interiores. (14,40).

Aunque en la piel sean similares los puntos de vista anatómico, funcional y bioquímico, todavía existen variaciones entre ellos, y de las cuales el cosmetólogo debe tomar conocimiento. El mismo autor propone clasificar las pieles de la siguiente manera:

- a) Piel delicadas o finas.
- b) Piel grasas o carnosas.
- c) Piel espesas o compactas.

Este criterio tiene en cuenta las variaciones del volumen hídrico y las concomitantes perturbaciones de arquitectura coloidal, dependientes de los característicos estados neuroquímicos difusos, determinantes de aquellas diatésis o tendencias funcionales que pueden llamarse temperamento.

a) PIELES DELICADAS O FINAS.

Estas pieles corresponden al temperamento linfático, que sufre una doble deficiencia energética y calorífica. A menudo el temperamento linfático está afligido por síndromes anémicos e hipotiroideos que revelan una inactivación que preservan principalmente el yodo y el cobre. Constitucionalmente pálida por insuficiencia de hemoglobina (carencia de cobre). Se presenta descolorida y blanquecina, especialmente con el envejecimiento; sufre desfiguraciones precoces y está sometida a ardores congestivos (aritema púdico).

La piel fina no se pone morena al sol, sino que asume una coloración eritematosa por insuficiente formación de la defensa pigmentaria y se cubre con facilidad de pecas.

Resiste fácilmente las arrugas por la fineza del estrato queratínico y la fuerte hidratación de la dérmis, pero sufre carencia sebácea; la transpiración es escasa y raro el vello. Presenta inadaptabilidad ambiental; reacciona a la humedad de la niebla y a la contaminación atmosférica en fenómenos de hipertensión de los tejidos provocados por la penetración de agua en los tegumentos superhidratados; el viento seco, el hielo, los factores deshidratantes (disolventes, polvo), provocan la aparición de pequeñas lesiones inflamatorias, especialmente en la comisura de los labios, con sensación de irritación persistente. El jabón y los tensoactivos enérgicos son poco tolerados y producen sensación de estiramiento. (5,26).

b) PIELES GRASAS O CARNOSAS.

Esta piel corresponde al temperamento sanguíneo que, a diferencia del linfático, sufre el síndrome hiperoxidativo. El manto dérmico se presenta grueso, inflado, carnoso y untuoso; los coloides cutáneos tienden a la floculación bajo la acción de la urea que circula por el emuntorio cutáneo y por intervención de influencias hormonales, participan al engrosamiento de la piel.

De notable espesor y turgencia, se caracteriza por una dérmis compacta y poco elástica. A menudo presenta un estado eritrósico con irritación y prurito debido a eventuales enfriamientos de las proteínas celulares.

Los orificios sebáceos aparecen dilatados en cráteres invadidos de comedones. En la superficie aparece brillante, especialmente en la nariz, la frente y el mentón. Con frecuencia es hiposeborreica y manifiesta purulencias. Son de una coloración rosada intensa e incluso rojiza, con tendencia a la eritrosis y al acné rosáceo.

El vello es notable; la sudoración, especialmente apocrina, abundante; el pániculo adiposo subcutáneo, consistente. Soporta fácilmente las variaciones de las condiciones atmosféricas, la salobridad marina y la aplicación de detergentes y disolventes de cuerpos grasos. (4).

Existen buenas posibilidades de envejecimiento retardado; pero si se descuida, sobreviene acné y arrugas.

c) PIELES ESPESAS O COMPACTAS.

Este tipo de pieles pueden presentarse con características diversas, según pertenezcan a:

- 1) Temperamentos nerviosos
- 2) Temperamentos biliosos.

1) Temperamento nervioso:

Es propio de los individuos simpaticotónicos, hipertiroideos y, a menudo, hiperovaricos. Estas pieles se presentan espesas y deshidratadas, las reacciones sudorales son vivaces y los coloides tienden a la floculación. Reacciona al sol con fuerte pigmentación. Se trata de una piel hiperoxidada y de color opáco.

2) Temperamento bilioso:

Esta piel se presenta deshidratada, tosca, poco elástica, ya que, en la dérmis, la proporción entre fibras elásticas y colágenas es favorable a las primeras tendencias de floculación de los coloides constitutivos.

El color es opáco y térreo por la presencia de vastas discromias. A menudo los orificios sebáceos se presentan dilatados, aunque no siempre cubiertos de grasa (seborrea anterior); puede también presentarse untuosa en la superficie (falsa piel grasa), pero es frágil, ya que constitucionalmente es pobre en lípidos hidrofílicos (lecitina y colesterol) y tiende a secarse, endurecerse y arrugarse. (26).

Los arreglos hepáticos que caracterizan los temperamentos biliosos llevan a la consecuencia de que las células cutáneas se empobrecen de lecitina, mientras que el colesterol deje de ser difusible a través de la piel y se acumula en la sangre.

Cuando es alípica, en la superficie aparece surcada de pliegues y arrugas debido a la fuerte deshidratación, con un fondo de color subictérico.

Esta piel espesa es muy irritable y soporta muy mal los jabones, las sustancias limpiadoras, las variaciones de la reacción

global, además de sus limitaciones fisiológicas.

6.2. CRITERIO MORFOLOGICO.

Si las glándulas sebáceas secretan suficiente aceite natural, la piel es normal, si éste es insuficiente, la piel es seca, cuando este suministro de aceite está en exceso, la piel es grasa.

La piel debe ser tratada con cuidado ya que es muy sensible a la influencia externa. Este tipo de piel se encuentra frecuentemente en climas de baja temperatura, a diferencia de los trópicos donde la piel es muy grasa.

Ya que se debe mantener una apariencia joven, la piel debe mantenerse limpia, protegida y tonificada. En adición, ciertas de sus funciones deben ser ayudadas.

Limpiar la piel es una función primordial para prevenir la formación de manchas, piel muerta, acumulación de suciedad, maquillaje, residuos de sudor y secreciones sebáceas que deben de ser removidas para mantener los poros limpios y los conductos de aceites libres.

La protección contra el viento, el sol y el frío en un paso muy importante en los hábitos de belleza. Tonificar la piel, la mantiene naturalmente nutrida y la ayuda a remover los desechos metabólicos. Esto también ayuda a mantener un grado de tensión en el tejido celular bajo la propia piel, y su ausencia, es manifestada en la superficie de la piel como arrugas.

Ayudar a las funciones de la piel significa, suministrarle lubricantes si las glándulas sebáceas no secretan el suficiente o la secreción es excesiva en caso de una piel grasa. Sin embargo, el efecto es de corta duración, y el tratamiento debe ser repetido.

La piel, en cuanto a este criterio y estética se refiere, se clasifica en tres grandes grupos que debemos matizar, debido a la variedad de tipos intermedios de la piel. (5,26).

Los tres grupos en los que de manera clásica se ordena son:

- a) Piel normal.
- b) Piel seca.
- c) Piel grasa.

Ahora bien, esta clasificación es válida para la elección de algunos productos de belleza, pero no en los tratamientos. En estos, concretar la clase de piel es fundamental.

Además de esta clasificación, todas estas pieles pueden presentar otras anomalías, así como por ejemplo, tener zonas grasas o zonas secas con lo cual su diagnóstico sería de una piel MIXTA grasa o MIXTA seca. (25).

Una clasificación más completa de la piel es la que incluye otros aspectos como por ejemplo:

- * Piel deshidratada.
- * Piel sensible.
- * Piel asfixiada.
- * Piel desvitalizada.
- * Piel gruesa.
- * Piel fina.

a) PIEL NORMAL.

El cutis normal tiene un aspecto liso, sólido y compacto, sin manchas, bien coloreado por una normal circulación sanguínea, aterciopelado y casi transparente. En él todas las funciones biológicas son normales (glándulas sebáceas, sudoríparas, metabolismo y respiración de la piel). En este tipo de piel que representa el ideal estético de todos los tratamientos tendientes a normalizar el cutis, el colorido es homogéneo y no está localizado. Los poros apenas son visibles, y el aspecto no es opáco.

No existen puntos negros, forúnculos ni capa cutánea. Estos tipos de cutis únicamente necesitan buenos medios de limpieza y cuidados cutáneos, que no comprometen las funciones fisiológicas de la piel. (4).

b) PIEL SECA.

La piel seca carece de la suficiente grasa y humedad. Su aspecto es excesivamente terso, falto de elasticidad, y su pH más alto de lo normal. Tiene una apariencia árida, rugosa, con mal olor, se escama con facilidad y es propenso a agrietarse.

Presenta con más frecuencia arrugas alrededor de los ojos, el frunce de los labios y en la frente.

Es de textura muy fina y es muy propensa a la couperosis, es decir, la aparición de venitas y rojeces en las mejillas.

Además de los motivos internos (como la mala circulación, el rendimiento deficitario de las glándulas sebáceas, diversos trastornos ginecológicos, psíquicos y nerviosos, empleo prolongado de somníferos, insomnio o una alimentación inadecuada, vida malsana, exceso de emotividad), existen también agentes exteriores que pueden reseca la piel, como por ejemplo la costumbre de lavarse excesivamente la cara con jabón, el empleo inadecuado de productos cosméticos, la interperie, la exposición demasiado prolongada al sol sin protegerse adecuadamente, etc.

En estas pieles apegaminadas, en las que la epidérmis ha reducido su espesor, los vasos capilares se encuentran más indefensos frente a los agentes exteriores más sujetos a los cambios de temperatura y a las variaciones atmosféricas. Es frecuente observar en estas pieles venitas destacadas. (5,39).

Se acentúa el rictus y la sensibilidad de la piel aumenta, así como la caspa y la fragilidad general. Durante el día, este tipo de piel hay que protegerla con cremas protectoras que contengan aceites hidrofílicos y sustancias hidratantes, a fin de dejar respirar la piel y reducir al mismo tiempo la evaporación.

Este problema puede corregirse mediante la aplicación de cremas nutritivas y con una correcta alimentación, ingiriendo mayor proporción de alimentos frescos, como verduras y frutas, y eliminando excitantes como café o las bebidas alcohólicas.

c) PIEL GRASA.

La característica más visible de la piel grasa son los poros abiertos y un cutis brillante y gris. Se trata de una piel gruesa en la que las glándulas sebáceas tienen un mayor volumen.

La piel grasa puede provocar problemas cutáneos como puntos

negros, pequeños forúnculos y una gran proporción al acné.

Esta piel acumula más calor que la seca. Si la segregación de grasa es importante, puede ser áspera al tacto porque el líquido es ácido y modifica el pH cutáneo. Se ensucia más de lo habitual porque la polución atmosférica se adhiere sobre la superficie facial oleosa. (4).

Necesita muchas atenciones y una dieta equilibrada en la que no entrarán alimentos grasos. El reposo físico y una buena respiración colaborarán en su mejoría. Al ser una piel más gruesa, es más resistente al frío y menos propensa a las arrugas.

Se divide en dos tipos diferentes: el que sufre la llamada seborrea oleosa y el que tiene una seborrea seca. Esta última presenta escamillas que parecen células córneas, aunque en realidad no son más que sebo endurecido. Si tratamos de exprimir estas escamillas, vemos que de ellas sale sebo, mientras que al exprimir las células córneas de una piel reseca no sale nada, porque están formadas de células aplastadas y vacías. Estos dos tipos de cutis se conocen también por los nombres de cutis oleoso y cutis asfíctico.

El color grisáceo de esta piel es a menudo provocado por la mala circulación de la sangre y los puntos negros son causados por una exagerada actividad de las glándulas sebáceas.

d) PIEL MIXTA.

Es una combinación de la piel seca y piel grasa y tiene las características de ambas.

El cutis mixto más frecuente es aquel en el que el área central (nariz, frente y mentón) es de tipo graso, mientras que las mejillas, cuello y piel alrededor de los ojos son secas o normales.

Generalmente la mayor parte de los cutis de son este tipo. Conviene aplicar en las partes grasas productos para cutis grasos y en las partes secas productos para cutis secos. En esta clase de cutis y con frecuencia en relación con el estado de la circulación sanguínea, existen zonas en las que las glándulas sebáceas trabajan más que en otras y también algunas en las que sucede exactamente lo contrario. (39).

* Piel deshidratada:

Se trata de un estado temporal de la piel más que de una clase de piel. Es deteriorada por factores externos climáticos, por problemas psicológicos o por falta de agua.

Se observan en esta clase de piel arrugas o surcos por la frente, alrededor de los ojos y de los labios.

Esta pérdida temporal de hidratación provoca que la piel este flácida, reseca y áspera al tacto.

* Piel sensible:

Puede ser de dos tipos: grasa o seca. Generalmente, su problema es la falta de protección que tiene ante el ambiente externo (frío, calor, lluvia, aire, etc.). Es un tipo de piel que se irrita fácilmente y esto debe tenerse en cuenta al aplicar tratamientos estéticos ya que generalmente ocasionan enrojecimiento

e hiperemia en este tipo de cutis.

* Piel asfisiada:

Llamamos piel asfíctica a aquella que por falta de riego sanguíneo o por aplicación incorrecta de productos cosméticos de tipo astringente, ha cerrado completamente el folículo pilosebáceo. La reacción de la epidérmis a esta acción es la de producir pequeños quistes de color blanco, especialmente en la zona de las mejillas. Al tacto es rugosa y áspera.

* Piel desvitalizada:

La piel es el pulso de nuestra vida y, por ello, una enfermedad, la pérdida de peso o simplemente el paso de los años quedará patente en ella.

La piel en todos estos casos puede volverse opaca y flácida debido a la disminución de secreciones como la sudoral y sebácea. Tendrá arrugas en la zona de expresión, sequedad y falta de elasticidad. (26).

* Piel fina:

Las pieles finas se distinguen por la sensibilidad a los cambios climáticos, por su suave tacto, poros cerrados y por la rápida aparición de reacciones ante tratamientos excesivamente fuertes.

* Piel gruesa:

Reconocemos a simple vista una piel gruesa por la abertura de sus poros, y por tener un aspecto menos delicado. Este tipo de piel tiene una mayor facilidad para absorber la contaminación exterior.

6.3. EXAMEN Y DIAGNOSTICO DE LA PIEL.

Es importante antes de comenzar cualquier tratamiento estético el diagnóstico y examen profundo de la piel, con objeto de poder aplicar los productos adecuados en cada caso, o sea, según el tipo de tejido cutáneo; este diagnóstico es más importante cuando se trata de aplicar un tratamiento determinado.

Una primera clasificación de la piel es la que se hace según sea su grado de sequedad o humedad. Ahora bien, esta clasificación es válida para la elección de algunos de los productos de belleza pero no para los de tratamiento, en los que determinar la clase de piel es un factor decisivo. (5).

La piel puede presentar defectos y afecciones tanto si es muy seca como muy grasa, o bien mixta, como por ejemplo, en los casos de acné.

Veamos los métodos más importantes para la clasificación del tipo de piel.

a) MEDICION DEL pH CUTANEO:

El mejor modo de medir el pH de la piel es empleando un aparato eléctrico medidor de pH. Se aplican los electrodos en distintas partes de la cara del paciente y el instrumento del aparato irá señalando directamente el coeficiente de pH. La

medición debe hacerse a primera hora de la mañana, con el paciente en ayunas, para que el resultado no sea alterado por causas internas ni externas.

Si es coeficiente es de 5.5 pH o inferior, el paciente puede usar toda clase de productos de limpieza y de cosmética, sin peligro alguno para su piel. Si, por el contrario, el grado de pH es de 7 o superior, el cliente sólo puede usar productos de tipo ácido, debiendo eliminar todos aquellos que contengan sustancias alcalinas.

b) LUPA LUMINOSA:

Consiste en una lupa o cristal de aumento colocado en un dispositivo que lleva también una pequeña lámpara o bombilla con la que se ilumina la zona de la piel abarcada por la lupa.

Las lupas luminosas son pequeñas y, por ello, tiene el inconveniente de no abarcar más que una reducida zona de la piel, por lo que un examen completo requiere mucho tiempo.

Con esta lupa se pueden apreciar defectos e imperfecciones, los poros de las glándulas sebáceas y sudoríparas, las erupciones del acné y otros detalles y afecciones de la piel.

c) LUPAS LUMINOSAS CON LUZ FLUORESCENTE:

Este tipo de lupa es mayor, de forma circular, con tubo fluorescente también circular, colocada en un soporte de brazo articulado. La lupa que lleva es binocular, de forma rectangular, con un aumento de 4.5 a 5 dioptrías. Por el tamaño grande de su lente y por su facilidad de orientación, debido al brazo articulado, es un buen auxiliar del cosmetólogo en el examen de la piel.

d) LUZ DE WOOD O LUZ NEGRA:

La luz de Wood, más conocida como "luz negra", consiste en una aplicación de los rayos ultravioleta o luz negra. Estos rayos son invisibles en condiciones normales, ya que caen más allá del extremo de la gama luminosa que ocupa el color violeta, pero se hacen visibles llevando unas gafas o pantallas de vidrio especial, conocidas como pantallas Wood.

Al incidir estos rayos sobre los cuerpos no luminosos, éstos se hacen fluorescentes. Una particularidad de esta luz de Wood es la de manifestar algunos datos del estado de la piel según la forma de fluorescencia que emite el tejido cutáneo. (26,39).

En realidad solo después de haber establecido un buen diagnóstico, se puede determinar una buena terapéutica estética y cosmética.

Por cuanto se ha dicho anteriormente resulta claro que los cosméticos de la piel, cualquiera que sean sus funciones, deben coincidir en el fondo. Si están dotados de funciones biológicas, el mejoramiento del sustrato es cosa indispensable para la realización de las mismas funciones puesto que, en caso contrario, se correría el riesgo de agravar el estado del órgano no solo desde el punto de vista estético, sino también desde el dermatológico. Una leche, una

crema, una loción, presupone un determinado grado de penetración cutánea debido al desarrollo de su acción y, por lo tanto, los efectos están condicionados por la capacidad del sustrato a aceptar estos cosméticos; está claro, por lo tanto, que ninguna acción benéfica será posible cuando las condiciones de aceptación por parte del sustrato dérmico no sean favorables.

En conclusión, pueden tener lugar por inadecuada aplicación de cosméticos sobre la piel un conjunto de circunstancias desagradables, antiestéticos o perjudiciales para la salud.

CAPITULO II

L I P O S O M A S

En el año de 1961, en el instituto de fisiología animal en Cambridge (Gran Bretaña), mientras estudiaba la influencia de los fosfolípidos en la coagulación de la sangre, Alec D. Bangham, lleno un frasco con agua y una película fosfolipídica, descubrió que se formaban espontáneamente esférulas huecas (vesícula, liposomas), llenas con el medio de dispersión (agua), es decir pequeñas vesículas microscópicas; estos eran los "liposomas". (37).

Desde entonces, las propiedades de éstos han sido investigadas así como nuevas posibilidades de su aplicación en diversas áreas.

Este hecho abrió el campo a nuevas investigaciones, inicialmente en farmacia y recientemente también en cosmetología, ya que tales liposomas pueden funcionar como transportadores de soluciones acuosas de activos a través de la encapsulación de dichos agentes.

Inicialmente, los liposomas han sido usados como membranas modelo en bioquímica. Ahora, las aplicaciones en farmacología, medicina y biología, son estudiadas considerando sus propiedades como representantes de transportadores orientados a sitios específicos, además de que incrementan la solubilidad y sustancias solubles, así como también constituyen un sistema de protección y liberación para las sustancias activas.

Ahora, el uso de liposomas en cosmetología como nuevos principios activos y medios de administración, es seriamente discutido.

Los liposomas han incrementado su importancia como un vehículo para la liberación controlada de cosméticos en los últimos años, por lo tanto nuestro entendimiento teórico de las vesículas lipídicas y la tecnología de su producción, han hecho importantes avances. Este desarrollo iguala la aplicación de los liposomas para la distribución del fármaco; por lo que también pueden encapsular muchos tipos de agentes cosméticos. Tal encapsulación ofrece mejoramiento, adhesiones y persistencias de los ingredientes activos en la piel y productos para el cabello. (6,31).

En los mostradores cosméticos pueden verse un gran número de productos para el cuidado de la piel que advierten la presencia de

liposomas (las microsferas que ayudan a reducir los efectos de la edad, es una de las promesas de los fabricantes).

Los liposomas también tienen una variedad de aplicaciones menores, que van desde la investigación básica de las propiedades de las membranas biológicas, hasta la distribución de fármacos terapéuticos.

La importancia de la aplicación y el problema relacionado con la biodisponibilidad del cosmético activo, ha llevado a desarrollar desde un vector hasta hacer posible la distribución de uno o muchos componentes activos en el tejido dérmico. Este vector es llamado amisoma, donde posteriormente en forma de vesículas lipídicas, permite el uso de principios activos para mantener y reparar la integridad del tejido. (18).

El trabajo hacia este descubrimiento está basado esencialmente, el hecho de que la membrana celular está compuesta de una doble banda de fosfolípidos, en la cual se encuentran insertadas las células. La estructura de la membrana fluida y porosa facilita los cambios entre la célula y el medio ambiente intersticial y conserva la textura del tejido celular. Así el estado de la célula y su membrana mejora la hidratación de la piel y como consecuencia su apariencia general.

Los constituyentes de las membranas, tal es el caso de los ácidos grasos que mantienen la estructura de la membrana, no son solo importantes localmente, sino también causa transformación bajo la influencia de varios estímulos y puede producir reacciones que afecten extensas áreas de la piel. (35).

1) CARACTERISTICAS GENERALES.

1.1. DEFINICION.

Las raíces griegas de la palabra liposoma, significa grasa en el cuerpo, pero una definición más precisa los describe como estructuras hechas de fosfolípidos; las mismas moléculas que forman las membranas de todas las células animales. Existen similitud con la estructura de membranas biológicas lo cual permite a los liposomas asociarse con las células y tejidos de nuestro propio cuerpo. Pero los liposomas pueden llenarse con gran variedad de activos interesantes. (13,20).

La similitud de los liposomas con las membranas celulares y su habilidad para transportar sustancias, forma las bases de sus aplicaciones científicas e industriales.

Los liposomas son pequeñas vesículas esféricas cuya pared está constituida por una doble capa de moléculas de un fosfolípido en tanto que la cavidad central contiene un líquido acuoso. Los liposomas pueden contener determinadas sustancias y conducirlos como vehículos tanto hidrofílicos como lipofílicos, ya que las primeras se ubican en el interior, en tanto que las segundas lo hacen en la pared. Tomando en cuenta lo anterior también podemos definir a los liposomas como una estructura cerrada, altamente ordenada, lipídica laminar que encierra una fase acuosa en

equilibrio con el exterior. (7).

La distancia entre las capas está determinada por el balance de las fuerzas de Van Der Waals, la repulsión electrostática e hidratación entre las membranas adyacentes, las cuales pueden ser modificadas por la presencia de nuevas moléculas cargadas.

1.2. CLASIFICACION.

Los liposomas han sido clasificados con base en varios criterios y características que presentan, entre las que podemos mencionar: tamaño, número de bicapas, modo de obtención, estructura multimembrana o bien el número de fosfolípidos que integran la banda, tomando en cuenta todos estos criterios hemos establecido 4 tipos principales de liposomas basados en las características ya antes mencionadas, y son:

a) LIPOSOMAS MULTILAMINARES M.L.V. (multilamellaires vesicles).

Son vesículas compuestas de varias paredes y varios compartimentos concéntricos arreglados, los cuales están separados uno del otro por interespacios que contienen agua; estos liposomas están formados por la hidratación de una película seca delgada de fosfolípidos por agitación en una solución buffer acuosa.

El diámetro de la cavidad acuosa es del orden de 1.85 nm, con un espesor de cada laminilla de 4.8 a 6.9 nm. Dependiendo del número total de laminillas, el diámetro total de los liposomas multilaminares varía entre 0.5 y 5 micras. (23,37).

b) PEQUEÑOS LIPOSOMAS UNILAMINARES S.U.V. (small unilamellaires vesicles).

Son vesículas de una sola pared y un solo compartimento por lo que solo contienen un núcleo acuoso. Su tamaño oscila entre los 20 y 50 nm. (37).

c) GRANDES LIPOSOMAS UNILAMINARES L.U.V. (large unilamellaires vesicles).

Son vesículas semejantes a los S.U.V. pero más grandes, caracterizados por un gran volumen acuoso, 10 veces más grandes que los M.L.V., y 40 veces más que los S.U.V. Están formados por la hidratación de una película seca delgada de fosfolípidos por agitación en una solución acuosa buffer. El diámetro varía de 0.2 a 1 micra. (7).

d) LIPOSOMAS R.E.V. (reverse phase evaporation vesicles).

Son vesículas grandes uni o multilaminares, y solo son una variación de los liposomas anteriores con respecto al proceso de obtención, ya que estos son obtenidos en varias etapas: dispersión de una disolución en un disolvente orgánico de un fosfolípido, con forma de una emulsión del tipo agua/aceite y evaporación de un solvente orgánico bajo presión reducida. (33).

Las propiedades físicas de las bicapas fosfolípicas varían enormemente de acuerdo con la hidratación, temperatura, niveles de

pH y presencia de iones. Estas estructuras están establecidas por débiles interacciones entre los diferentes componentes en su fase cristal líquida, en cuyo interior las moléculas tienen gran libertad de movimiento (estructuras no rígidas).

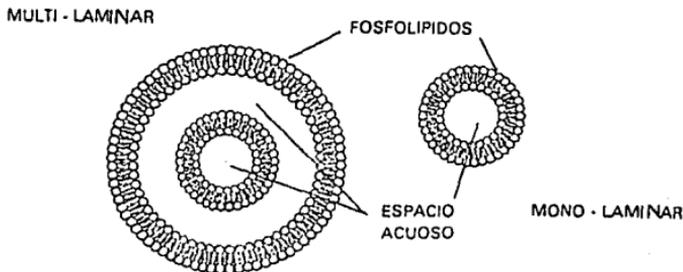


Figura N° 2. Estructura de los liposomas.

	CARACTERISTICAS		
	TAMAÑO (nm)	VOLUMEN (μ l/mg)	EFICIENCIA DE ENCAPSULACION (%)
M.L.V.	400 - 3500	4	5.15
S.U.V.	20 - 100	0.5	0.5 - 1.0
L.U.V.	200 - 1000	14	35 - 65

Cuadro N° 1. Características de los diferentes tipos de liposomas. MLV (liposomas multilaminares). SUV (pequeños liposomas unilaminares). LUV (grandes liposomas unilaminares).

2) CARACTERISTICAS FISICOQUIMICAS.

2.1. ESTRUCTURA QUIMICA.

La estructura del liposoma se caracteriza por la composición de su estructura en forma de una o más bicapas lipídicas, en donde también se observa que la estructura de estas bicapas es muy similar a la de la membrana celular.

El constituyente primario de un liposoma es un fosfolípido. Químicamente los fosfolípidos también llamados fosfatidos son fosfodiésteres. Esta molécula es anfifílica o anfipática compuesta de 2 regiones básicamente: 1) Una cabeza hidrofílica polar, que típicamente consiste en un grupo fosfato, y 2) Un cuerpo, compuesto de 2 cadenas hidrocarbonadas, hidrofobas, no polares y por lo consiguiente lipofílicas, estas cadenas son ácidos grasos, que generalmente no son ramificados, contienen números pares de átomos de carbono, principalmente de 14 a 24, y que se encuentran unidas a la cabeza, para formar así un fosfolípido completo. (20,28).

Los ésteres de ácidos fosfatídicos contienen colina, etanolamina o serina. Se llaman lecitinas en el caso de los ésteres de colina (α -fosfatidil colina) y cefalinas en el caso de la etanolamina (α -fosfatidil etanolamina) y ésteres de cerina (α -fosfatidil serina). (6).

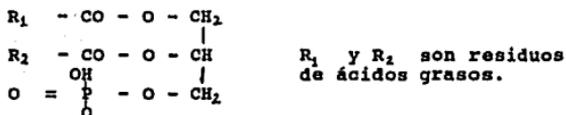


Figura N° 3. Estructura de los ésteres de ácidos fosfatídicos.

En los sistemas acuosos, los lípidos polares se dispersan en forma de estructuras globulares llamadas micelas, en donde los extremos no polares de naturaleza hidrocarbonada se alejan del medio acuoso, formando una fase hidrofóbica, mientras que las cabezas hidrofílicas de los fosfolípidos son expuestas a la superficie, interactuando así con el agua. El resultado es la formación de vesículas con una doble banda lipídica, donde la cabeza hidrofílica está orientada cerca del centro de la vesícula y los cuerpos hidrofobos cerca de la superficie. Estas reuniones son el resultado de un balance entre las fuerzas hidrofóbicas atrayentes y las fuerzas de hidratación repulsivas de las moléculas lipídicas.

Por lo tanto, los fosfolípidos se dispersan fácilmente en soluciones acuosas, aunque sin formar una verdadera solución molecular. Alternativamente los lípidos polares pueden interactuar con el agua para formar una monocapa en su extremo polar, mientras que las colas hidrofóbicas se orientan hacia la fase contraria. (6,18).

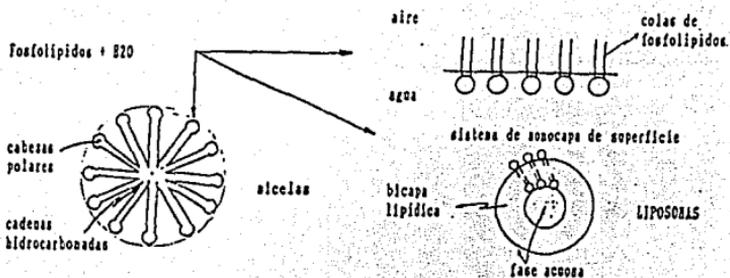


Figura N° 4. Estructura micelar de los liposomas.

Una de las estructuras más simples que pueden ser formadas de los lípidos es una bicapa, en la cual las cabezas forman las superficies de lo que podríamos denominar de alguna manera "sandwich", que protegen los cuerpos de la interacción con el agua.

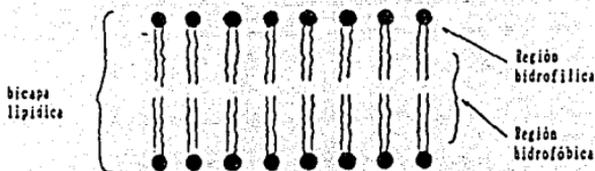


Figura N° 5. Estructura de una bicapa fosfolipídica (sandwich).

Las vesículas con la bicapa representan solo un tipo de muchos posibles ensamblajes formados por los lípidos anfifílicos. Existen diversos tipos de ensamblajes lipídicos que se pueden formar espontáneamente bajo las condiciones adecuadas: micelas esféricas y cilíndricas, vesículas unilaminares y multilaminares, bicapas planas y estructuras invertidas. Realmente el tipo de unión formado, es ampliamente determinado por la forma de la molécula anfifílica.

2.2. PROPIEDADES Y CARACTERÍSTICAS FÍSICOQUÍMICAS.

a) CARACTERÍSTICAS.

Los liposomas presentan muchas características propias de ellos, pero enormemente relacionadas con los fosfolípidos debido a que es el componente primordial de ellos. Las principales características son las siguientes:

* Estimación de la homogeneidad. (36).

La homogeneidad de una dispersión del liposoma, puede ser estimada a través de una cromatografía en gel sobre sefaroza.

* Determinación del tamaño de partícula. (36,37).

Para determinar el tamaño de partícula existen 2 métodos:

1) El fotón correlación espectroscopia: En este caso, la dispersión del liposoma es diluida y la constante de difusión es determinada por la luz láser, teniendo como resultado el radio del liposoma y así el tamaño de partícula de la constante de difusión.

2) Microscopia de electrón: Aquí el tamaño de partícula es directamente medido por medio de la microscopia del electrón. Existen diversos procedimientos disponibles:

En el método de tinción negativa; el fondo de la muestra es coloreado, donde se observa que las estructuras que se van a representar (los liposomas) permanecen descoloridas.

En el método de tinción positivo por el contrario, los liposomas son coloreados mientras que el fondo permanece descolorido.

3) Otra posibilidad es el método de fractura. Aquí la muestra es fijada entre dos discos y congelada en nitrógeno líquido. Después de la separación de los discos, ocurre una fractura en la muestra. Primero una capa de platino y posteriormente una de carbono es aplicada sobre la fisura resultante. Después de la descomposición química del material orgánico, una capa de platino-carbón puede ser examinada por el microscopio. (28,36).

b) PROPIEDADES.

1) Los liposomas como transportadores de sustancias activas.

Los liposomas son capaces de atrapar sustancias tales como enzimas, proteínas, y otros grupos de ingredientes activos, sin ligarlos químicamente. Las sustancias activas encapsuladas pueden ser tanto hidrofílicas como lipofílicas, así como las que tienen además una mitad hidrofílica y otra lipofílica. (31).

2) Ventajas de los liposomas como transportadores de ingredientes activos.

- * Las sustancias sensitivas son protegidas.
- * La sustancia activa no puede ser metabolizada.
- * La absorción y distribución de la sustancia activa en el cuerpo no son las funciones más prolongadas de las propiedades fisicoquímicas de los liposomas. Estas son más fáciles de manipular que la sustancia activa por sí misma.

- * Una capa de liposoma aplicada por ejemplo, protege la piel de las influencias exteriores y al mismo tiempo facilita la liberación lenta de la sustancia activa. Esto prolonga la duración de la acción de la sustancia activa en la piel, lo cual es equivalente a un intervalo más largo entre las aplicaciones.

¿Cómo liberan los liposomas su principio activo ?

Hay tres mecanismos de liberación:(35):

a) La difusión de la sustancia activa a través de la pared de la vesícula.

b) La liberación de la sustancia activa después de una descomposición más o menos completa de los liposomas.

c) La fusión de los liposomas con una estructura lipofílica adecuada, además de la liberación de la sustancia activa.

3) Interacciones entre los liposomas y la célula.

Los liposomas pueden interactuar con las células en diferentes formas. Son capaces de acumularse prácticamente en cada tipo de célula (adsorción) y la liberación de sus contenidos.

En células definidas, los liposomas después de su absorción por endocitosis (invaginación de la membrana celular) son tomados en la célula, donde pueden liberar sus sustancias activas. Sin embargo, la endocitosis puede ocurrir solo en ciertas células, los tan llamados fagocitos (por ejemplo: macrofagos).

Es también posible que las vesículas absorbidas cambien lípidos con la membrana celular o simplemente se fusionan con la célula. La membrana del liposoma es entonces enteramente integrada en la membrana celular y el contenido acuoso es expulsado y mezclado con el medio celular.

Para evaluar las propiedades fisicoquímicas de los liposomas, es recomendado el establecimiento de una escala conveniente, proporcionando información a los diferentes niveles de complejidad, con vista para parámetros que caracterizan estos sistemas (cuadro N° 2).

	TECNICA O METODO USADO
1° NIVEL: Identificación de componentes	CG, TLC, HPLC
Análisis cuantitativo	Determinación HPLC
Producto activo encapsulado	Exclusión cromatográfica
Densidad	
Viscosidad	Viscosímetro de rotación
2° NIVEL: N° de componentes lipídicos	Colorimetría diferencial
Tamaño y tipo de liposomas	Microscopía electrónica
	Dispersión de la luz
	Difracción de rayos X

3° NIVEL: Permeabilidad
Encapsulación
Estabilidad
Interacción del sustrato

TECNICA O METODO USADO
Espectrofluorometría
"
"
Varios

Cuadro N° 2. Parámetros que caracterizan los niveles de liposomas.

El conocimiento preciso de las propiedades y la composición de los fosfolípidos que integran la estructura del liposoma, es necesario para establecer las condiciones de uso al cual la permeabilidad debe estar al máximo. Las más sobresalientes propiedades cosmetológicas de los liposomas complejos de los mamíferos están derivados de la composición particular, considerando cadenas de fosfolípidos y ácidos grasos similares a las membranas celulares humanas. (28).

Los liposomas están formados de un gran número de sustancias sintéticas y naturales, insolubles en agua. Casi todas estas sustancias fosfolípídicas y en particular las lecitinas juegan un papel esencial. Frecuentemente son usadas junto con aditivos para introducir una interacción definida o para obtener la permeabilidad y estabilidad deseada.

Cuando los liposomas son derivados de fuentes naturales (soya, yema de huevo, tejido cerebral), estos lípidos contienen grupos de ácidos grasos insaturados, estos lípidos pueden ser hidrogenados para obtener liposomas más estables. (13,33).

Otra propiedad inherente a los fosfolípidos de origen animal, es de protector efectivo de membranas biológicas y contribuyen a mantener las características de fluidez, conservan las membranas de los radicales libres generados por la radiación ultravioleta y ciertas sustancias químicas activas.

Una gran variedad de productos farmacéuticos y cosméticos tales como el ácido hialurónico de bajo peso molecular, colágeno, ácido nucleicos, entre muchos otros productos de actividad dermo-cosmética, pueden ser encapsulados en estos liposomas. (22).

La encapsulación es llevada a cabo durante la formación del liposoma, así garantiza la efectiva presencia del activo dentro de la vesícula. Los liposomas pueden ser multilaminares estando hechos de 8-12 laminas, así aseguran una buena solidez a la membrana. Su tamaño es alrededor de 400 nm, advirtiendo que la penetración será algo limitada para el estrato córneo. Los liposomas más pequeños (20-100 nm) podrían penetrar mejor en el organismo.

La barrera lipídica en el estrato córneo es de crucial importancia para el grado de hidratación de la piel. Dado que esta barrera contiene principalmente glicolípidos (cerebrocidos), tanto como los fosfolípidos, los liposomas que están compuestos por glicolípidos pueden ser considerados como un principio activo, para proteger y restaurar ésta importante barrera lipídica. En consecuencia, los liposomas a base de fosfolípidos no deben

o con sustancias activas que contiene la solución.

3.1. MATERIAS PRIMAS PARA LA OBTENCION.

Las materias primas que generalmente se utilizan para la obtención de liposomas son:

- * Uno o varios fosfolípidos
- * Un esteroil
- * Una sustancia iónica (que permite liposomas cargados negativa o positivamente).

Los fosfolípidos más utilizados son las fosfatidil colinas de origen natural (lecitina de huevo o de la soya) o de origen sintético (dipalmitoil fosfatidilcolina). También se emplean las fosfatidil cerinas o las esfingomielinas.

Todos estos fosfolípidos en agua dan estructuras que dependen de las condiciones de concentración, temperatura, pH y de la fuerza iónica. Los liposomas no se dan a menos que la proporción de agua se importante y si la temperatura es suficiente para que las cadenas de ácidos grasos de los fosfolípidos se encuentren en el estado líquido. La temperatura debe ser superior a la temperatura de transición de la fase del producto o de la mezcla de productos utilizados. (20,33).

El esteroil más frecuentemente usado es el colesteroil que tiene importancia para la fluidez de la pared y la permeabilidad de los liposomas. El colesteroil parece jugar un papel de amortiguador tanto para la fluidez como para la permeabilidad.

Las sustancias iónicas pueden ser aniónicas (ácido fosfatídico, fosfato de dicetilo) o catiónicas (estearilamina). Las primeras producen liposomas cargados negativamente, en tanto que las segundas dan liposomas positivos. Así la adición de las sustancias iónicas producen no solamente una carga de los liposomas sino que además confieren una repulsión electrostática entre las laminas. Como resultado se produce una mayor separación entre las bicapas, lograndose un poder de captación mayor para sustancias hidrofílicas. (6,23).

3.2. PREPARACION.

La preparación de los liposomas varía más o menos dependiendo del tipo deseado, a grandes rasgos se tiene la siguiente secuencia:

1. Disolución del fosfolípido y los otros constituyentes escogidos para la pared del liposoma en un solvente volátil, por ejemplo, el cloroformo.

2. Evaporación del solvente a presión reducida (evaporador rotativo).

3. Adición de una disolución buffer.

Pero actualmente se identifican diferentes métodos para la manufactura de los liposomas que posteriormente se mencionarán.

Los liposomas obtenidos en estas condiciones son multilaminares (MLV). En el curso de la preparación, el principio activo que se desea encapsular se agrega en el momento indicado, sea lipofílico o

hidrofílico. En el primer caso se debe agregar al principio en la disolución orgánica, en tanto que en el segundo caso, se agregará al final en la disolución acuosa. El uso de diferentes disolventes, diálisis, etc., permite la obtención de otros tipos de liposomas. (20).

El grado de encapsulación depende de numerosos factores: naturaleza del principio activo, en especial dimensión molecular, estructura y solubilidad. De manera una general, el grado de encapsulación es mayor para las sustancias lipofílicas. Igualmente influyen la composición y carga de los liposomas utilizados. La incorporación de las sustancias lipofílicas es favorecida por una cierta fluidez de la pared, en tanto que las sustancias hidrofílicas, los son por los liposomas cargados.

El grado de encapsulación también depende del tipo y el modo de preparación que se haya escogido. En el caso de sustancias hidrosolubles, el grado de encapsulación va generalmente en el orden de mayor a menor: (37):

R.E.V - L.U.V - M.L.V - S.U.V.

La separación de la fracción de principio activo no encapsulado, se realiza por medio de cromatografía sobre gel, ultracentrifugación, ultrafiltración y diálisis.

En cuanto al control, se utiliza el exámen al microscopio, determinación de tamaño, microviscosidad, aparición de estabilidad, verificación de la inocuidad y, para la vía inyectable, desde luego debe realizarse control de esterilidad y pirógenos. (36).

3.3 MANUFACTURA.

De un tiempo otro, todos probablemente hemos hecho inadvertidamente liposomas en la cocina. El batir huevos para un omelette, por ejemplo, produce las circunstancias correctas para hacer un baño de liposomas. La yema de huevo contiene la molécula lipídica alfa-fosfatidil colina (lecitina) la cual puede agregarse para formar liposomas.

Sin embargo, el hacer liposomas un domingo durante el almuerzo no es especialmente de gran ayuda, la producción es baja, los liposomas son heterogeneos y los resultados pueden ser difíciles de replicar. En el laboratorio, el desafío es hacer liposomas que sean consistentes en tamaño, estructura y contenido.

Las siguientes tres características son las que más le interesan a un científico para prepararlos:

- La composición química de la bicapa lipídica.
- La distribución del tamaño.
- El número de capas del liposoma.

Hay muchas maneras de preparar liposomas mientras se mantiene el control de estas propiedades. Los métodos clásicos, aún usados, involucran la adición de agua a delgadas películas de lípidos secos.

La agitación de los lípidos produce una suspensión de liposomas grandes y de múltiples capas, algunos diversos tamaños. Estos liposomas conocidos como vesículas multilaminares o MLV, pueden

tratarse para producir liposomas del tamaño deseado que estén hechos de una sola bicapa lipídica. Tales vesículas unilaminares pueden ser pequeñas (SUV), con un diámetro de unos pocos miles de micrometros, o grandes (LUV) tanto como de unos 100 micrometros de diámetro. (6).

Durante muchos años la formación de liposomas fue un enigma, ningún mecanismo biofísico parecía ser común a los diferentes métodos de preparación. Sin embargo, recientemente, se hicieron algunos progresos (1988). Ahora, es muy claro que los liposomas forman bicapas en una de dos formas: una pequeña sección de una bicapa lisa puede romperse y encerrarse a sí misma, ó en una parte de ésta puede brotar de un agregado si es forzada a girar.

Es posible forzar un giro en la bicapa al introducir agentes que incrementen el área de la monocapa lipídica exterior relativa, con el área de la capa interna. Una forma de realizar esto es incrementando el tamaño de las cabezas polares de los lípidos exteriores. Por ejemplo, la ionización de la monocapa exterior atrae moléculas de agua que se unen con las cabezas polares, efectivamente incrementando su tamaño. El área de la monocapa exterior también puede ser incrementada por el intercalamiento de ciertas moléculas anfifílicas, tales como detergentes, entre los lípidos exteriores. (18).

Ambos de estos procesos deben ser realizados relativamente rápido para formar un liposoma. Por otro lado, la monocapa interna empezará a incorporar moléculas de agua y lípidos en exceso y regresará el plano asimétrico de la bicapa.

La adición de los lípidos cargados proporciona estabilidad física de los liposomas, ya que las fuerzas electrostáticas protegen a las vesículas de hacer contacto y aglutinar.

Muchos métodos de preparación han sido desarrollados de acuerdo con el producto final que se desea obtener (los liposomas): la disolución del fosfolípido en un disolvente, la sonicación, la evaporación en la fase inversa, etc. Pero en todos estos métodos siempre tiene que seguirse un principio: la temperatura de la preparación tiene que estar más arriba de la temperatura de transición de la fase fosfolipídica, así las cadenas de los ácidos grasos están en un estado líquido.

In vitro, la estructura de los liposomas puede cambiar a causa de la oxidación de los fosfolípidos, la agregación o salida de la materia activa.

La evitación de estos problemas puede ser acompañada por la adición de alfatocoferol como un antioxidante, las cargas eléctricas de estas vesículas evitan la agregación, la adición del colesterol y la elección de la membrana correcta para evitar pérdidas del activo. (7,20).

La destrucción de los liposomas que ocurre in vitro, también ocurre in vivo a causa de organismos vivos. Recientemente ha sido demostrado que una forma de estabilizar estas estructuras, es sumergiéndolas en un gel de colágeno.

La preparación de liposomas es complicada y requiere de aparatos apropiados y técnicas refinadas. Bangham propone el primer método de

elaboración, aún considerando el método de referencia. La técnica más simple para obtener grandes vesículas multilaminares con diámetros entre 400 y 3500 nm, consiste en un simple mecanismo de agitación de los fosfolípidos hidratados.

Los SUV se logran a partir de los MLV por sonicación ó usando una presión de extrusión. Altas concentraciones de fosfolípidos incrementan la formación de micelas fosfolipídicas, las cuales no constituyen bicapas genuinas. De la misma manera, un exceso del disolvente orgánico puede producir micelas invertidas.

Los liposomas pueden ser preparados en el laboratorio por evaporación rotatoria de una solución de cloroformo con fosfolípidos y colesterol, con la subsecuente remoción de la pequeña película lipídica de la pared del frasco al agitarla usando una solución acuosa buffer. En orden para incorporar un activo hidrofóbico en estos liposomas, éste se disuelve en la solución de cloroformo antes de la evaporación. Un activo soluble en agua puede ser incorporado al disolvente primero en la solución buffer usada para formar el liposoma. El activo encapsulado puede ser removido por una filtración en gel. (18,20).

Los liposomas formados están en un rango de 0.1 a 0.15 μ m pero pueden hacerse más grandes como ya se sabe. Con la sonicación, los liposomas pueden ser tan pequeños como de unos 25 nm. La cantidad de activo que puede ser capturada depende del radio del lípido a ser capturado en la fase acuosa y sobre la solubilidad del activo. Los liposomas son almacenados en la fase de la temperatura de transición de la pared sólida, pero generalmente son usados más arriba de esta temperatura.

Los diversos procesos de la manufactura de liposomas son más o menos económicos, frecuentemente no son apropiados para una producción en gran escala y muy variable con los productos resultantes.

En general las técnicas de manufactura están divididas en 2 grupos, las técnicas usadas para obtener liposomas MLV ó LUV y otras para obtener liposomas SUV.

Los liposomas MLV son usualmente fáciles de obtener y frecuentemente presentan un amplio rango de tamaño. En comparación con los liposomas LUV, la velocidad de encapsulación es baja y su geometría es difícil de caracterizar. (7).

Los liposomas SUV tienen una geometría fácilmente caracterizable y los tamaños de partículas son relativamente homogéneos, pero el rango de encapsulación es bajo.

En la actualidad existen métodos de manufactura, considerados como los principales dentro de la elaboración de los liposomas, y estos son:

- a) El método de la capa (método de Bangham).
- b) La fase reversa de evaporación.
- c) La dispersión del ultrasonido.
- d) El método de inyección.
- e) La diálisis.
- f) La microfluidización.

a) El método de la capa (método de Bangham).

El método clásico de Bangham es la formación más simple de manufacturar liposomas como ya se mencionó anteriormente. Después de quitar la capa lipídica de la pared de un vaso al agregar una solución acuosa, son obtenidas las vesículas multilaminares con un rango de tamaño relativamente amplio y una velocidad de encapsulación baja.

b) Método de fase reversa de la evaporación.

Este proceso consiste en mezclar una fase acuosa (la cual contiene ingredientes activos) con una solución fosfolipídica orgánica y homogenizar esta mezcla o agitarla con ultrasonido. Se obtiene una fina emulsión; después se realiza la evaporación del disolvente con vacío y se forman los liposomas grandes unilaminares. La ventaja de este método está en la velocidad relativamente alta de encapsulación. El uso de un disolvente inorgánico puede ser desfavorable. (37).

c) Método de dispersión de ultrasonido.

Es un método de obtención a partir de liposomas ya elaborados con un tamaño en especial. La dispersión de las grandes vesículas multilaminares por medio del ultrasonido, da pequeños liposomas unilaminares. Sin embargo, la velocidad de encapsulación que presentan estos liposomas, es baja.

d) Método de inyección.

En este método al inyectar una solución lipídica alcoholica en un medio acuoso y posteriormente realizar la evaporación del alcohol, se obtienen pequeñas vesículas unilaminares. Como resultados, las dispersiones de los liposomas son altamente diluidas, y estos tienden generalmente a ser reconcentrados. Uno de los inconvenientes que presenta este método es que el rango de la velocidad de incorporación de los liposomas es bajo. (28).

e) Método de diálisis (diálisis del detergente).

Este método consiste en la dispersión de fosfolípidos con un detergente en una solución que contiene un ingrediente activo. Es obtenida una dispersión de la micela y finalmente dializada, por lo que entonces el detergente es removido. Posteriormente los lípidos forman espontáneamente una dispersión homogénea de pequeños liposomas unilaminares. El hecho que un residuo del detergente siempre permanezca en la formación y preparación del liposoma, lo hace un método desfavorable.

f) Método de microfluidización.

La microfluidización es un reciente método patentado para la manufactura de los liposomas unilaminares con un tamaño de partícula definido. Consiste en presionar dos flujos parciales de líquido, uno contra el otro a una velocidad alta, en una cámara de interacción especial con microcanales definidos. Esta fuerza lleva a una velocidad de incorporación alta y un espectro relativamente limitado del tamaño de partícula. (22,35).

3.4. ESTABILIDAD.

Uno de los mayores problemas de los liposomas, es la fuga del principio activo a través de la pared. Los factores que comunmente intervienen en este problema son:

* Naturaleza del principio activo.

Interviene especialmente el tamaño molecular y la solubilidad del producto. La fuga es más lenta en el caso de las moléculas grandes y con sustancias lipofílicas cuya afinidad por la pared del liposoma es alta.

* La composición de la pared de los liposomas.

Aquí intervienen todos los parámetros que tengan alguna incidencia sobre la fluidez de la pared; por ejemplo: saturación o insaturación de los fosfolípidos, cantidad de colesterol, etc.

* Composición y características del medio.

La permeabilidad de los liposomas es fuertemente modificada especialmente por la presencia de ciertos iones divalente tales como calcio o magnesio, ó por ciertas proteínas. El calcio y en un menor grado el magnesio, cuando están presentes sólo en el medio exterior aumenta gradualmente la permeabilidad de los liposomas que contienen un alto grado de fosfolípidos negativos. En el caso de proteínas, la interacción es primero electrostática y luego de tipo hidrofobo. (18).

Ciertas proteínas se incertan en la pared de los liposomas y aumentan su permeabilidad. Algunas sustancias como ácido libres que aparecen como impurezas de las materias primas utilizadas, tienen el mismo efecto.

Como la estabilidad de una dispersión de liposoma depende de un gran número de factores, es difícil hacer un informe general. Los principales factores son:

- * La concentración y el tipo del lípido.
- * El tipo y propiedades del activo encapsulado.
- * La laminaridad.
- * La homogeneidad.
- * El contenido electrolítico del medio.
- * El valor del pH.
- * La técnica de preparación.
- * Las condiciones de almacenaje, etc.

Sin embargo, las preparaciones adecuadas siempre en soluciones altamente diluidas, permanecen estables por meses.

Se considera que la estabilidad puede ser incrementada al agregar sustancias apropiadas, por ejemplo, el colesterol. El colesterol se fija en la membrana del liposoma y llenan los interespacios que resultan de la geometría esférica entre los residuos del ácido graso, obteniendo así una estabilidad física. Al incorporarse una carga iónica, se incrementa la estabilidad. (28).

La elección de un adecuado medio de conservación es también importante para la estabilidad. Por ejemplo: en el glicerol, el movimiento browniano es reducido y así la agregación es menos probable.

Algunos autores han tratado de prolongar la estabilidad de los liposomas mediante procedimientos como son secado-congelado y liofilización.

3.5. CONTROLES.

* Separación de los ingredientes activos no encapsulados.

Hay diferentes maneras de separar los ingredientes activos no encapsulados de los ingredientes activos que contienen el liposoma.

A través de la diálisis o ultra filtración y realizando un lavado con el medio acuoso correspondiente, el ingrediente activo suelto es separado de la parte liposomal.

Otra posibilidad consiste en centrifugar la dispersión liposómica en una ultra centrífuga, por medio del cual se obtiene el sedimento del liposoma. El sobrenadante que contiene la solución del ingrediente activo es descartado. El sedimento es repetidamente resuspendido en una solución sin los ingredientes activos. Así, son obtenidos los liposomas cargados libre de la parte no encapsulada del ingrediente activo. (18).

Sin embargo, el método más común es el de la cromatografía en gel. Al escoger una adecuada cromatografía en gel, los liposomas pueden ser separados cromatográficamente del resto del ingrediente activo.

* Determinación cuantitativa del ingrediente activo contenido.

El procedimiento general consiste en: primero separa la parte no encapsulada del ingrediente activo de los liposomas cargados de acuerdo a uno de los métodos de manufactura descritos. Entonces, la estructura liposómica es destruida y el lípido así como el ingrediente activo contenido son determinados por medio de un método analítico adecuado.

* Técnicas para la caracterización de liposomas.

Existen muchas técnicas para determinar el tamaño del liposoma y su estabilidad contra el rompimiento y la fusión. Estas propiedades permiten al liposoma ser monitoreado durante la preparación. El tamaño relativo de la vesícula puede ser obtenido por una estadística ó por la dispersión de la luz, usando un espectrofotómetro de fluorescencia. (36).

La distribución del tamaño real de una población de vesículas puede ser calculada por la técnica de la dinámica (cuasielástico), de las fluctuaciones casuales de la intensidad de la dispersión de la luz, causados por el movimiento browniano de las partículas, son usados para encontrar los coeficientes de difusión y los diámetros de los diferentes tamaños de partículas presentadas. Los métodos por computación están disponibles para obtener un tamaño de partícula media y su varianza, una curva de distribución de Gauss ó calculando una distribución bimodal en casos donde se presentan 2 clases, por ejemplo, vesículas y micelas. (36,37).

La espectroscopía de alta resolución NMR, de las suspensiones de

liposoma en D₂O da nitidez y resuelve espectros solo para vesículas más pequeñas (80-100 nm), por ejemplo vesículas unilaminares. Las áreas de los picos integrados de tal espectro miden la fracción de los lípidos presentes en la forma de pequeñas vesículas.

La fusión de la vesícula la cual resulta por un rompimiento temporal de las bicapas, permite el intercambio de solutos de las fases externas y la acuosa interna. La extensión de tal mezcla puede ser determinada por las técnicas de fluorescencia.

Dos poblaciones de liposomas son marcados al incorporar las pruebas de fluorescencia que sirven como donadores y aceptores de energía respectivamente. Más allá de la fusión, estas pruebas alcanzan un aprovechamiento y transferencia de energía medido por la fluorescencia sensibilizada, que toma lugar. Esta da la fracción de vesículas que experimentan la fusión. (35).

La penetración de los iones a través de la pared de la bicapa de las vesículas, puede ser medida por una técnica NMR. Un ión de metal de transición como Eu^{3+} ó $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}$ se agrega a la suspensión vesicular como un agente de cambio. El espectro NMR mostrará una división a lo largo del pico de $-\text{N}(\text{CH}_2)_3$, protones de colina, desde la membrana exterior (la interfase del agua está cambiando frecuentemente). Si los iones penetran la bicapa, tanto la colina interna como la externa sólo se puede observar un pico que está cambiando. Esta técnica puede monitorear la velocidad de tiempo en la penetración del ión. (36).

La velocidad de penetración de las moléculas orgánicas puede ser seguida por la espectroscopia ESR. Las vesículas que están marcadas por un spin tienen una larga cadena alquil, ésta localiza los grupos radicales libres en la membrana interna y externa (interfase del agua). Cuando se agrega un agente reductor como el ascorbato de sodio, la señal ESR de los grupos nitróxido es inmediatamente amortiguada, dejando solo la señal ESR de los radicales internos. (6).

* Técnica de sustitución congelada para la identificación de liposomas incorporados en emulsiones y geles.

La técnica de sustitución congelada fué utilizada para identificar liposomas unilaminares y multilaminares incorporados en geles o emulsiones.

Las muestras de cada preparación fueron rápidamente congeladas en propano líquido y el hielo formado en el proceso fue sustituido con una acetona la cual contenía 2% de tetraóxido de osmio a -70°C . Micromacrófagos electrónicos por los métodos de fractura congelada y sustitución congelada mostraron la presencia de pequeñas vesículas unilaminares y multilaminares en todas las preparaciones de liposomas. Los resultados claramente demostraron que la sustitución congelada es una técnica simple y costosa en comparación con el método tradicional que es el de fractura congelada y puede ser usado sucesivamente para caracterizar liposomas incorporados en vehículos dermatológicos y cosméticos. (36).

El método de fractura congelada proporciona una información única sobre la estructura de la membrana. Muchos investigadores han

empleado esta técnica para elucidar la estructura del electrón. Las emulsiones O/W así como los sistemas de dispersión lípidos-agua han sido estudiados por esta técnica.

La sustitución congelada tiene muchas ventajas en comparación con la técnica convencional de fractura congelada. Esta exhibe una buena conservación y muy altos detalles. Es de gran ayuda para la caracterización de los ordenamientos morfológicos en las emulsiones. La técnica de fractura congelada no solo requiere de equipo costoso sino de experiencia en la operación y producción de replicas. En cambio el método por sustitución congelada necesita solo de una rutina en el laboratorio y experiencia mínima. (36).

3.6. DESARROLLOS COMERCIALES.

El mérito de una producción industrial de liposomas debe de ser juzgada por:

- 1) El volumen de activo encapsulado.
- 2) La eficiencia de encapsulación.

Obviamente el volumen capturado depende del tamaño de la vesícula y es una consideración muy importante cuando el soluto es atrapado en el interior de la fase acuosa. La eficiencia de encapsulación, denota la fracción del soluto total que puede ser atrapado tanto en el corazón acuoso interno o interdigitado en la pared de la bicapa. (7,23).

Actualmente se enlistan varias técnicas para producir liposomas y encapsular materiales en éstos. Así frecuentemente se asocian con fármacos, pero estos procedimientos son igualmente aplicables a los cosméticos.

Las preparaciones comerciales de liposomas deben tener un razonable tiempo de vida. La estabilidad durante mucho tiempo depende particularmente de la técnica empleada, también de la ausencia de degradación química, especialmente la formación de peróxidos por el oxígeno actuando sobre los ácidos grasos.

La incorporación de antioxidantes tales como BHT (butilato de hidroxitolueno) es común. La estabilización más efectiva es realizada por la adición de di u oligosacáridos, tales como la sucrosa durante o después de la formación de vesículas. Tales liposomas pueden ser, deshidratados, liofilizados ó sólo secados. (31).

El material sólido resultante es estable, y los liposomas intactos pueden ser regenerados por la rehidratación.

4) FUNCION O ACCION.

4.1. ADMINISTRACION.

La liberación de un ingrediente activo en un sistema es lenta y descendiente, gracias a los mismos liposomas y a la estabilización que produce el colágeno. Esta capacidad de encapsular activos y el sinergismo de su membrana que da la célula, combinados con su débil toxicidad, ha persuadido a muchos investigadores a usar liposomas

como transportadores de ingredientes activos hacia el tejido objetivo y células internas.

Han sido estudiadas varias vías de administración: intravenosa, oral, intraperitoneal, subcutánea y cutánea, dentro de las áreas de enzimoterapia, terapia antitumoral, quimioterapia, terapia de la insulina, etc. Obviamente la administración cutánea es la vía de más interés para la industria cosmética, desde que los investigadores han demostrado que la concentración de un activo en la dermis y la epidermis, fue incrementada por la encapsulación del ingrediente activo en un liposoma. (22).

Esto explica porque es tan tentativo para los químicos cosmetólogos el tratar de agregar liposomas cargados con activos en formas cosméticas, a pesar de las dificultades en su preparación industrial y en su producción. Esto es necesario para mantener un control en el producto final y checar la presencia de estas estructuras.

La aplicación de los ungüentos en la superficie de la piel ha sido una rutina desde hace muchos años. La medicina moderna ha continuado esta práctica al incorporar activos y otros ingredientes en lociones, pastas y cremas.

En general estas preparaciones sirven no solo como transportadores del activo, sirven también para adherirse a la piel, y son agentes que incrementan la absorción del activo. Sin embargo, en algunos casos, el activo puede pasar a través de la piel, al sistema circulatorio y ser diseminado a través del cuerpo. Pero puede presentarse el caso de que tal distribución extensa pueda tener efectos indeseables de medicación en tejidos saludables (posiblemente causan efectos tóxicos). (35).

En la época pasada los ingredientes activos encapsulados en los liposomas se han investigado para ser una alternativa posible para las preparaciones tópicas estandarizadas. Se hicieron estudios experimentales usando un activo como modelo y se demostró que en comparación con la preparación inicial, la forma liposómica se desarrolla cuatro veces más en el sitio blanco de acción en la piel. La primera sugerencia fue que la aplicación tópica de los ingredientes activos liposómicos, pueden servir como un sistema de distribución selectiva.

Las aplicaciones tópicas de los productos liposómicos ofrecen no solo una distribución más selectiva del fármaco, sino un incremento en la cantidad del tiempo que el activo está presente en la piel, esto se cumple también en el caso de los activos cosméticos. (22).

La capacidad de los liposomas para distribuir sus contenidos en las capas superficiales y profundas de la piel, los han hecho importantes en la industria cosmética. Casi sin algún ingrediente activo los liposomas pueden distribuir la humedad y proporcionar moléculas lipídicas a la capa córnea. Las moléculas de agua pueden ser distribuidas también, en las capas más profundas, tanto por lípidos hidratados o por ingredientes tales como los azúcares ó aminoácidos, los cuales activamente atraen agua.

En adición a los humectantes, los liposomas pueden transportar muchas otras sustancias tales como filtros solares, vitaminas, proteínas y antibióticos. Algunos fabricantes están desarrollando perfumes encapsulados en liposomas, los cuales podrían incrementar la duración de la fragancia. Los liposomas son un vehículo biodegradable y no tóxico para la distribución de ingredientes activos en la piel. (22,31).

* Aplicación tópica de liposomas en la piel: ventajas y desventajas.

La aplicación tópica de preparaciones con liposomas había recibido poca atención hasta últimamente. En la terapia dermatológica, situar el tejido enfermo es rápidamente realizado por una aplicación tópica, sin embargo se requiere de otra necesidad para la distribución de fármacos que se aplicarán de forma tópica, ya que los vehículos comunes son muy ineficientes o son solo parcialmente efectivos para desarrollar sus ingredientes activos en el punto que se requiere. (35).

Al incrementar el transporte del activo en la piel, los liposomas pueden reducir la variabilidad. Por otra parte, los lípidos liposómicos pueden ayudar a normalizar una función anormal en la piel eczematosa.

Un pre-requisito esencial para un tratamiento cosmético o bien terapéutico de buen éxito, es una apropiada liberación del ingrediente activo desde el vehículo. Los ingredientes activos de los protectores solares, sin embargo, son la excepción de esta regla puesto que solamente actúan si están encapsulados. En general cuando los ingredientes activos se encuentran retenidos en los liposomas, son incapaces de ejercer un efecto farmacológico, mientras estén encapsulados en éstos. Por lo tanto, como ya se mencionó los liposomas pueden ser considerados como depósitos de ingredientes activos similares a sustancias unidas al tejido. (35,37).

* Aplicación sistémica.

Los liposomas (especialmente los que tienen un diámetro mayor de 0.5 μ m), administrados intravenosamente son rápidamente concentrados en el sistema retículo endotelial, así que no pueden alcanzar muchas células blanco y tejido, eficientemente. Además, las tentativas para dirigir liposomas de más de 0.6 μ m de diámetro a células extravasculares está impedida por la capilaridad del endotelio en muchos órganos. No se sabe aún si los estados de enfermedad permiten la penetración de liposomas en el espacio extravascular. Una pequeña porción de liposomas, sin embargo, puede quedar en el flujo sanguíneo después de la fagocitosis por los monocitos circundantes. Este efecto posiblemente puede ser usado para perfeccionar la terapia del fármaco en enfermedades de infecciones y cáncer. La fagocitosis de los inmunomoduladores encapsulados en liposomas o los agentes antimicrobiales por monocitos, mejoran las propiedades citotóxicas de los macrófagos. Un ejemplo es: la Anfotericina B administrada intravenosamente por medio de una preparación de liposomas, mejora la terapia para infecciones por Candida Albicans y reduce su toxicidad. Este resultado se debe a la lenta liberación del fármaco del MLV

(liposoma multilaminar), usado para la encapsulación. El liposoma puede ser usado para atenuar la toxicidad dérmica y reducir un daño severo en el tejido.

* Futuras aplicaciones.

La influencia de la naturaleza de los respectivos liposomas (laminaridad) así como los efectos del tamaño y carga de la superficie en la penetración del ingrediente activo en la piel, son desconocidos. En particular el tipo de liposoma puede influenciar la liberación del ingrediente activo en una extensión considerable. Para obtener datos, la investigación se enfocó sólo en los MLV (liposomas multilaminares), en los cuales la liberación completa del ingrediente activo requiere de la degradación de muchas membranas. En contraste, sólo una sola membrana separará al ingrediente activo del medio que lo rodea en el caso de una vesícula unilaminar grande (LUV) y una pequeña (SUV). Esto facilita la liberación del ingrediente activo. (23).

Así sugirió el investigador Westerhof, la posibilidad de que la membrana celular similar a los queratinocitos pudiera mejorar las propiedades de liberación y de compatibilidad entre el vehículo y la piel, los cuales también deben ser evaluados. Tales liposomas pueden ser preparados reemplazando el componente fosfolípido por ceramidas. Una mezcla de ceramidas, colesterol, ácido palmítico y sulfato de colesteryl, aproxima la composición de los lípidos del estrato córneo y forma liposomas unilaminares estables de un tamaño comprendido entre 0.02 a 0.8 μ m. Estas vesículas aplanadas forman anchas hojas bajo un gradiente osmótico o una adición de cloruro de calcio. Tales hojas laminares pueden ser usadas posiblemente para la protección de la piel o en la fabricación de productos cosméticos.

Los liposomas convencionales (que tienen fosfolípidos) están disponibles como cosméticos. Se ha reportado un gran incremento en la capacidad de atraer agua, en el estrato córneo normal y dañado al aplicar liposomas que contienen encapsulado un humectante. En un futuro, los bloqueadores solares con agentes encapsulados en liposomas estarán disponibles. Su valor podrá ser realzado al asegurar la adhesión de las vesículas en la piel. Esto puede realizarse si se incluyen proteínas ricas en lisina o hidroxilisina en las bicapas, ya que estos aminoácidos pueden formar uniones con la lisina de la capa córnea. La reacción es catalizada por la lisiloxidasa la cual se ha agregado a la preparación. Así un bloqueador solar puede ser más resistente aún nadando o bañándose. (31).

La conveniente aplicación de las propiedades de los liposomas se indica en el tratamiento para una piel madura con resequeadad pronunciada como resultado de los bajos niveles de esfingolípidos. En este caso, la barrera de permeabilidad del estrato córneo, el cual depende de estas sustancias, no está en estado favorable. La capacidad de humectación de la esfingomielina y sus derivados, sin embargo, no se muestra en la ceramidas del estrato córneo. Pero, ha sido probado que estas sustancias poseen una acción supresiva en la irritación cutánea y en la cicatrización. (22,33).

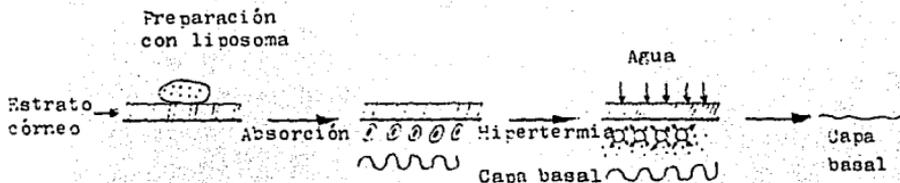


Figura N° 7. Optimización de la acción cosmetológica del liposoma.

4.2. ABSORCIÓN.

Las razones por las cuales la absorción se incrementa y la penetración decrece en los materiales con liposomas encapsulados, pueden ser entendidos, si se considera la estructura de la región exterior de la piel, el estrato córneo. El estrato córneo se considera como un sistema de almacenamiento de células ricas en fibras de queratina, que están contenidas en una matriz intercelular rica en lípidos. Las funciones de la matriz intercelular son como una envoltura impermeable cohesiva. Su estructura laminar tiene una gran superficie por área.

El estrato córneo puede absorber más de 6 veces su peso en agua. Cuando está hidratado es permeable al agua. Con la deshidratación la estructura laminar se contrae y viene a ser menos permeable al agua y quebradiza, evidentemente debido a la pérdida de canales acuosos entre la laminar lipídica. En este estrato córneo se tiene una permeabilidad limitada para los cosméticos lipofílicos o anfifílicos, por ejemplo esteroides, pero es "relativamente" impermeable a los humectantes solubles en agua, como el glicerol o PCA (pirrolidona ácido carboxílico) Este es un efecto cinético, ya que termodinámicamente el estrato córneo tiene una alta afinidad por el agua. (6).

La afinidad de los liposomas, junto con algunos solutos, para penetrar en el estrato córneo deshidratado, puede ser debido a su interacción con las interfases lipídicas/agua. Como se mencionó, los liposomas se distribuyen así mismos entre las dos fases realizando un reordenamiento estructural, formando una monocapa lipídica orientada a la interfase (cabezas polares hacia la fase acuosa, cadenas hidrocarbonadas hacia la fase lipídica). La fracción que queda de los liposomas permanece suspendida en la fase acuosa. Cuando interactúan con el estrato córneo, sin embargo, parte se los liposomas cubren la laminar lipídica intercelular con monocapas. La introducción resultante de las cabezas cargadas en las interfases laminares, proporciona sitios de uniones polares para el agua y así ampliamente, realiza su habilidad para unir ésta. Una matriz

deshidratada con pocos canales acuosos interlaminares, rápidamente se hinchará y se abrirá, permitiendo la penetración de la preparación de liposomas, para posteriormente llegar a ser parte de la cubierta laminar. El residuo de los liposomas que quedó intacto, constituye el depósito del cosmético para la liberación posterior. (18,23).

Los liposomas poseen muchas propiedades de gran ayuda como sistemas para la distribución de ingredientes activos. Por ejemplo, pueden absorberse con cualquier tipo de célula que presente similares características en su membrana celular con liposomas.

Se considera que pueden producirse 5 tipos de interacciones célula-liposoma:

- * Simple absorción de los liposomas en la superficie de la célula.
- * Cambio lipídico entre la pared de los liposomas y la membrana de la célula.
- * Un fenómeno de fusión membranar.
- * Una endocitosis.
- * La liberación del contenido del liposoma al entrar en contacto con el interior de la célula.

La absorción de los liposomas en la superficie de la célula, es posible que sea el primer fenómeno que se produce. En la unión entre las células y liposomas, débil o fuerte según las condiciones, parece (aún no está confirmado) intervenir un componente de la pared celular sensible a la tripsina. (33).

Se ha demostrado que los liposomas son difícilmente absorbidos con esta enzima (tripsina), y que su absorción es inhibida por una tratamiento previo con tripsina.

Los estudios realizados por varios investigadores parecen mostrar que se produce un intercambio molecular entre los liposomas y la lecitina.

En cuanto a la fusión membranar, ésta permite una incorporación directa y rápida del contenido del liposoma en la célula. Cuando hay fusión de los constituyentes del liposoma se integran en la membrana celular y el contenido del liposoma es inmediatamente vertido en el citoplasma.

Con la endocitosis, el fenómeno es más complejo, ocurre predominantemente por células del tejido retículo endotelial. Después de que el liposoma se encuentra en la célula en el seno de un fagosoma, la liberación del contenido necesita de varias etapas: fusión del fagosoma con un lisosoma; digestión de las paredes del liposoma por las enzimas del lisosoma; difusión del contenido a través de las paredes del fagosoma. En ausencia de un lisosoma, el contenido puede difundirse lentamente. (7).

En todo caso, no hay una inclinación por uno u otro de los procedimientos indicados, incluso algunos consideran que pueden darse todos, pero no se ha definido exactamente el tipo de procedimiento que realiza el liposoma. Algunos investigadores consideran que depende mucho de la clase de liposomas de que se trate, las vesículas sólidas cargadas, así como las vesículas fluidas neutras, serían

preferentemente endocitadas. Las vesículas fluidas y cargadas utilizarían otros mecanismos con la fusión membranas.

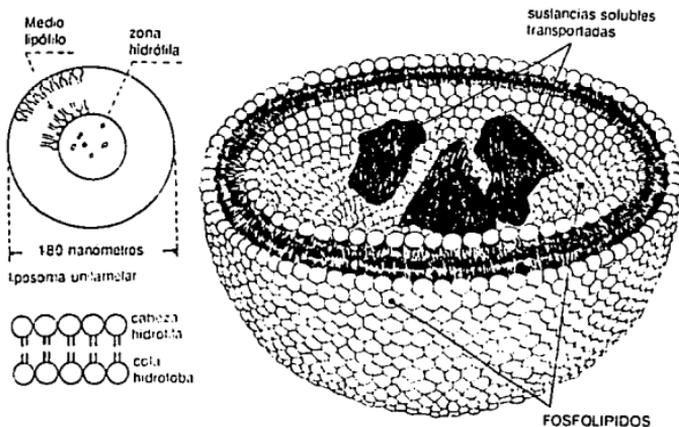


Figura Nº 8. Esquema de vesícula liposómica en sección transversal.

4.3. DISTRIBUCION.

El método de medicación directa en sitios específicos, es una versión moderna de la "bala mágica", la primer idea fue propuesta por el bacteriólogo alemán Paul Ehrlich a principios de siglo. (13).

La noción del uso de liposomas como balas mágicas que transportan activos a los sitios blanco fue dislumbrada hasta después de su descubrimiento. Una de las primeras propuestas indica que hay una defensa y saneamiento en el cuerpo que se llama, sistema fagocítico molecular. Estas células llamadas macrófagos, viajan en la circulación en busca de partículas no deseadas. En el curso de sus viajes, los macrófagos ingieren células muertas y enfermas, patógenos invasores y cualquier cosa que esté fuera de lugar (incluyendo a los liposomas). (8).

4.4. TOXICIDAD.

Como los liposomas consisten en fosfolípidos y colesterol, son metabolizados después de la administración, por lo tanto poseen un bajo potencial de toxicidad y carecen de antigenicidad, esto demuestra una de las ventajas más grandes del uso de liposomas.

Estudios efectuados para determinar la formación de anticuerpos, mostraron que los liposomas que contienen esfingomielina, resultan inductores de anticuerpos a diferencia de aquellos que contienen fosfatidil colinas en las que la respuesta inmunitaria es muy débil o nula. (28).

5) APLICACIONES.

Los liposomas tienen muchas aplicaciones reales y potenciales como el sistema para la distribución de ingredientes activos. Además existen productos cosméticos con liposomas, que están disponibles en el comercio.

5.1. TERAPEUTICAS.

En el campo de la investigación, se han realizado múltiples experiencias con enzimas y proteínas, sustancias antitumorales, macromoléculas diversas, vitaminas, agentes quelantes, esteroides y otros productos.

* Enzimoterapia.

Entre otras, enfermedades como la enfermedad de Gaucher, caracterizada por una deficiencia de glucosilceramida; la enfermedad de Pompe, en donde falta la alfa glicosidasa y algunas otras han sido tratadas con enzimas libres; pero el potencial antigénico de las enzimas libres, la bioinactivación de la enzima, la vida media plasmática y tisular muy cortas, así como la dificultad para alcanzar el sitio de acción, es decir, las células en donde el sustrato tiende acumularse, ha dado como resultado el fracaso.

Esto ha llevado a que se experimente con liposomas, que fueron precedidos por la encapsulación de microcápsulas de colodión, de nylon y de microesferas de poliácilamida para la administración intravenosa e intraperitoneal. (7).

Otro aspecto interesante es que le poder antigénico no parece reducirse por la encapsulación, sino que incluso en algunos casos parece acrecentarse.

Igualmente se han realizado estudios clínicos con pacientes que padecen enfermedades relacionadas con metaloenzimas, superóxido dismutasa, con resultados bastantes buenos.

* Quimioterapia antitumoral.

Todos los estudios realizados han mostrado que los liposomas favorecen in vitro la penetración intracelular, y el efecto citostático de las sustancias antitumorales. Además las experiencias realizadas en animales, muestran que los liposomas tienen cierto tropismo hacia los tumores. Sin embargo, parece por estudios posteriores que este tropismo depende en gran medida del tipo de carcinoma que se encuentre involucrado. (7,18).

Los estudios en humanos no mostraron ningún tropismo particular por los tejidos tumorales. Sin embargo, algunos autores consideran

que esta conclusión no puede tomarse como definitiva, tomando en cuenta las bajas dosis administradas.

* Insulinoterapia.

Las investigaciones en animales muestran los mejores resultados cuando la absorción de los liposomas se realizó por vía peringual, no así cuando se administraron por vía gatrointestinal. (28).

* Tratamiento con agentes quelantes.

El uso de agentes quelantes para la eliminación de metales en casos de intoxicaciones o trastornos metabólicos, como EDTA, D-Penicilina, ácido dietilentrainopenta-acético (D.T.P.A.), la desferrioxamin (D.F.O.), presentan inconvenientes como dificultad en la penetración intracelular, excreción rápida y efectos secundarios indeseables.

La utilización de liposomas han demostrado que tiene importantes ventajas: disminución del aclaramiento del agente quelante y por lo consiguiente una prolongación del efecto. La encapsulación también favorece la captación por el tejido hepático, precisamente lugar en donde el metal tiene tendencia a acumularse y finalmente la encapsulación favorece la eliminación del metal indeseado. (6).

* Adyuvantes de inmunización.

Los estudios realizados muestran que el uso de liposomas aumenta la producción de anticuerpos de manera muy prometedora. Se han efectuado estudios interesantes con leishmaniasis y paludismo, infecciones virales, hemofilia (administración del factor VIII), anatoxina diftérica, así como antígenos de células tumorales. (7).

5.2. COSMETICAS.

Los cosméticos encapsulados en liposomas aplicados a la piel han demostrado ser absorbidos más fuertemente que los cosméticos libres. Este efecto puede ser atribuido a una reestructuración de la vesículas al entrar en contacto con la matriz intercelular laminar del estrato córneo.

* Potencial de los liposomas para formulaciones cosméticas.

Una de las primeras demostraciones del efecto benéfico de los liposomas en cosméticos para el cuidado de la piel, fue la encapsulación del agente humectante PCA-NA (pirrolidona ácido carboxílico sal de sodio), en liposomas que consisten de lecitina, dicetil fosfato (para conferir una carga negativa) y colesterol (como espesante). (22).

Una ilustración bien documentada de liposomas usados en las preparaciones de la piel, es la aplicación de triamcinalona (flucoruro hidróxido-cortisona) un antiinflamatorio, agente antialérgico. Cuando este componente fue encapsulado en el liposoma, su absorción en la epidermis fue de 4 a 5 veces más grande que cuando se aplicó en su estado libre. Al mismo tiempo, su penetración a través de la piel

y la acumulación en el tejido subcutáneo fue mucho mayor.

Los agentes cosméticos anfífilicos que se prestan para su aplicación en encapsulado de liposomas incluyen humectantes, bronceadores, vitaminas, varios esteroides, retinoides y muy en especial regeneradores celulares. (35).

Muchos fármacos encapsulados en liposomas y cosméticos han sido producidos en cantidades comerciales.

Una línea de cremas humectantes y protectoras en las cuales la estreptomycina, el extracto de Aloe Vera (sábila) y una elastina hidrolizada son encapsulados en agregados multilaminares, fueron patentados por los perfumes "Cristian Dior" bajo el nombre de "Capture".

Otras preparaciones con encapsulados liposómicos de aplicación clínica común incluyen el Minodixil, un promotor tópico para el crecimiento del pelo (en el mercado europeo); la anfoterina B, para infecciones por hongos y EGF (factor de crecimiento epidérmico) un polipéptido que ayuda a sanar las heridas. (22).

* Preparación de cosméticos que llevan liposomas.

Los liposomas pueden encapsular un cosmético soluble en agua, dentro de su compartimento acuoso interno y en las delgadas capas de agua entre las bicapas concéntricas de vesículas multilaminares. Este tipo de encapsulación es relativamente ineficiente (excepto cuando esta hecho con ciertas técnicas en gran escala), ya que sólo una pequeña fracción del cosmético es capturado durante un ciclo preparativo. La encapsulación más eficiente resulta cuando el cosmético es lipo-soluble o más ventajosamente es anfífilico. Tales solutos vienen a ser atrapados dentro de las paredes de las bicapas con la interacción adicional de la membrana polar y sus regiones para solutos anfífilicos.

Un diagrama de flujo señala los pasos para la preparación de los liposomas en el laboratorio, y son mostrados en el cuadro Nº 3. (37).

Un cosmético lipofílico o anfífilico es co-avaporado junto con el fosfolípido de un disolvente orgánico (por ejemplo, etanol ó etanol/cloroformo) en un evaporador rotatorio para dar una película lipídica sobre la pared del frasco. El lípido es dispersado en el agua ó en una solución amortiguadora por el uso de un mezclador vortex, formando una suspensión lechosa de grandes vesículas multilaminares (> 100 nm). Si un cosmético soluble en agua va a ser encapsulado, se disuelve en una solución acuosa antes de dispersar el lípido en él. Como un soluto va a estar presente tanto en los espacios acuosos internos de los liposomas y en la fase bulbar externa. Las vesículas multilaminares presentes en este estado, pueden en algunos casos ser usados directamente en formulaciones, después de remover el cosmético no encapsulado por diálisis o filtración en gel.

Para formar vesículas unilaminares, hay varias técnicas disponibles. Estas incluyen, sonicación por una prueba tipo o baño tipo para periodos de 15 a 60 minutos, produciendo una suspensión más clara y ligeramente opalescente. Alternativamente, las grandes

vesículas pueden pasar repetidamente a través de membranas de ultrafiltración de policarbonato bajo muchos cientos de libras/pulgadas cuadradas de presión. Las pequeñas vesículas se pueden formar al agregar detergente en exceso, seguida por la diálisis a filtración en gel para remover el detergente.

En otra técnica conocida como evaporación de fase reversa (REV), los fosfolípidos (y un cosmético lipofílico si se usa) son disueltas en un disolvente inmiscible en agua, por ejemplo dietil éter. El agua (o una solución acuosa de un cosmético) es agregada y emulsificada por una breve sonicación. La mezcla es roto-evaporada levemente bajo una presión reducida. Como el disolvente orgánico se evapora gradualmente, el lípido es forzado en la fase acuosa donde forma vesículas. Esta técnica se puede hacer a escala.

Las vesículas multilaminares pueden convertirse en unilaminares al controlar la adición de los surfactantes. El surfactante también puede ser cosmético que será encapsulado, en tal caso simultáneamente este sirve como un reagente preparativo y como la carga útil. Otro procedimiento es incrementar el pH hasta 10-11 adicionando un álcali seguida por la neutralización inmediata a un pH 7 por un ácido.

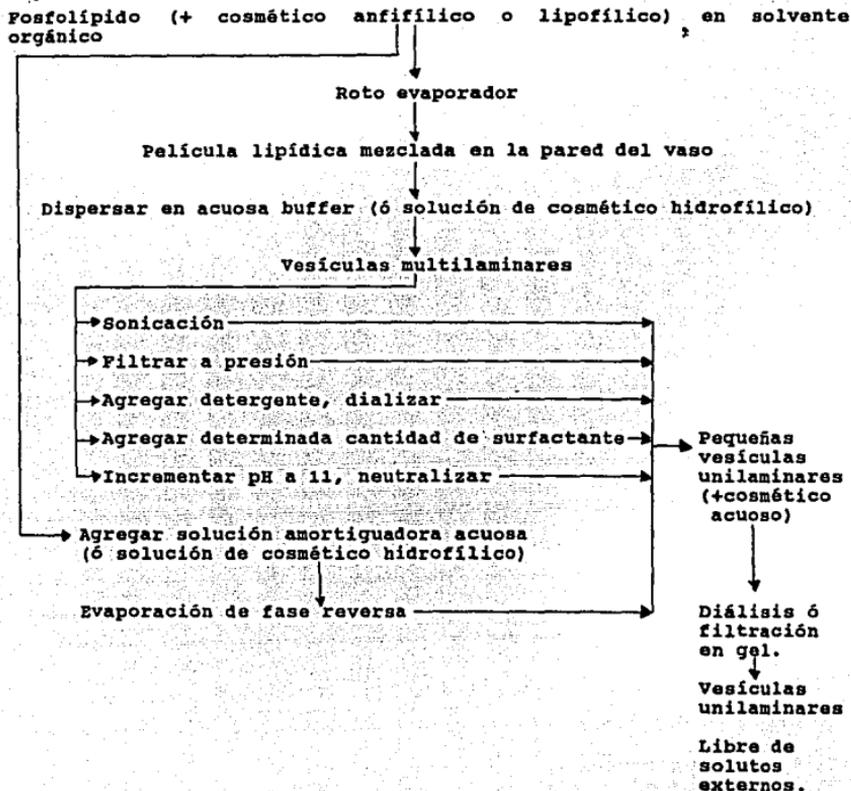
Una técnica para una producción y gran escala de liposomas usando un micro emulsificador, realiza la captura eficiente de un soluto disuelto en agua. (23,37).



Tipos de solutos: ● Hidrofílicos, ■ Lipofílicos, ● Anfifílicos.

Figura Nº 9. Localización de solutos encapsulados de liposomas. A, B: vesículas unilaminares y multilaminares. C: micelas invertidas.

PREPARACION DE LIPOSOMAS QUE TRANSPORTAN COSMETICOS



Cuadro Nº 3. Diagrama de flujo para la preparación de liposomas que transportan cosméticos.

5.3. VENTAJAS E INCONVENIENTES.

Las ventajas de liposomas se pueden resumir en las características de biodegradación e inocuidad, si agregamos la capacidad de prolongar la acción de disminución o retardo en la eliminación de sustancias activas y la posibilidad que tienen de modificar favorablemente la distribución en el organismo, es indudable que los liposomas constituyen un campo de mucho interés en la búsqueda de formas dosificadas del futuro.

Dentro de los inconvenientes que podemos señalar son: la baja capacidad de encapsulación de determinados liposomas, el poder protector para el principio activo es limitado y el tropismo muy marcado hacia el hígado y vaso en el caso de la administración sistemática.

CONDICIONES IMPORTANTES A CONSIDERAR PARA FORMULAR CON LIPOSOMAS (37).

1.- Se deben evitar mezclas con solventes como podrían ser los glicoles y los alcoholes, y en caso de ser necesario no utilizar concentraciones mayores de 5% para ambos grupos.

2.- Evitar el uso de surfactantes y la de materiales que actúen como solventes de los fosfolípidos, de ser necesario se recomienda usar compuestos tipo no-iónico (ejemplo: concentraciones de polisorbato 80 no mayores del 1%).

3.- Evitar el uso de materiales con alta fuerza iónica. (ejemplo: sales).

4.- Evitar en lo posible el uso de solventes que puedan desestabilizar las capas de agua en la superficie de la bicapa lipídica (ejemplo: ácido estearico y alcohol cetílico).

5.- La adición de los liposomas a las diferentes fórmulas, deberá realizarse con un mínimo de agitación y a temperaturas menores de 90 grados centígrados.

6.- Se recomienda el uso de liposomas en mezclas de geles y sistemas acuosos.

7.- El porcentaje sugerido de liposomas en las diferentes formulaciones es del 5 al 10%.

8.- El producto empacado deberá ser protegido de la luz y mantenerse a temperaturas de almacenamiento entre 5 y 25 grados centígrados.

9.- Los fosfolípidos utilizados en la formulación de liposomas, muestran excelente compatibilidad con las siguientes materias primas, respetando sus porcentajes máximos tolerados:

MATERIAS PRIMAS	% MAXIMO TOLERADO
a) Aceite mineral (ésteres y triglicéridos)	5.0
b) Glicepol 160	10.0
c) Glicerina	10.0
d) Polisorbato 20 y/o Tween 20	1.0
e) Propilenglicol	5.0
f) Monoestearato de glicerilo	5.0
g) Esperma de ballena	4.0
h) Cera de abeja	4.0
i) Mezcla de parabenos	3.0
j) Alcohol cetílico	2.0
l) Acido estearico	5.0
k) Carbopol	Irrestringido

ESTABILIDAD DE LIPOSOMAS

Pruebas por tres meses a 40 grados centígrados muestran una excelente estabilidad.

En vista de la homogeneidad en el tamaño de los liposomas, su estabilidad es óptima incluso después de procedimientos de congelación y descongelación.

Cada lote de liposomas es verificado mediante microscopía electrónica.

CAPITULO III

FORMAS COSMETICAS

El vocablo cosmética proviene del griego Kosmetes (adornar, embellecer). El arte de aplicación del cosmético recibe el nombre de cosmética. (26).

La cosmética estudia en particular la acción y los efectos de los cosméticos y determina las normas generales de su uso práctico.

La actual cosmética es, por su gran evolución y rigor científico, una ciencia moderna dividida en varias ramas o especialidades todas ellas basadas en los aportes de la química, dermatología, inmunología, microbiología, biología, farmacología, bioquímica y por la cosmología misma en cuanto a las técnicas de aplicación de los cosméticos, entre otros.

Si bien la cosmética es la creación reciente como tal ciencia, la preparación y uso de productos de belleza se remonta a la épocas prehistóricas. Los productos de belleza, antes llamados afeites, polvos y otras denominaciones, hoy se conocen con el nombre genérico de cosméticos.

* Funcionalidad de los cosméticos. (4,5).

Se propone dividir a los cosméticos de acuerdo a la función que cumplen de la siguiente manera:

a) Higiénicas: Son los destinados a eliminar de la superficie cutánea las impurezas por disolución y/o por arrastre, provenientes de sus propias secreciones o contactantes ambientales; además de realizar un control sobre la pulación bacteriológica local, manteniendo las colonias dentro de un número fisiológicamente aceptable.

b) Decorativos o embellecedora: Son aquellos que mediante recursos de color y opacidad, permiten disimular imperfecciones y exaltar la belleza humana.

c) Protectores o de conservación: Son cosméticos destinados a mantener los caracteres cutáneos que definen el estado de equilibrio perfecto de las funciones cutáneas.

d) Correctivos: Debe entenderse como correlación en su concepción cosmética; o sea, cosméticos capaces de restablecer la normalidad cutánea tras una desviación que signifique una alteración estética.

* Composición de los cosméticos. (39,26).

Las distintas sustancias que entran en la composición de los cosméticos se clasifican por sus funciones y de manera general en los siguientes:

- a) Componentes activos o principios fundamentales.
- b) Componentes conservadoras.
- c) Componentes correctivos.
- d) Componentes colorantes.
- e) Componentes perfumantes.
- f) Excipientes ó vehículos.

a) Componentes activos ó principios fundamentales:

Son sustancias ó componentes activos los que producen una acción o efecto determinado, que puede ser de caracter higiénico, corrector, embellecedor, etc. Los componentes activos se clasifican en:

1) Medicamentosos: Son los que ejercen una acción fundamental bioquímica o fisiológica, con modificaciones de la estructura o de las funciones de la piel.

2) Puros o químicos: Son los que originan acción física ó fisicoquímica, sin afectar, o haciendolo levemente, a las estructura y funciones cutáneas, como los que actúan como hidratantes, limpiadores astringentes, etc.

b) Componentes conservadores:

Pertencen a este grupo las sustancias que protegen al cosmético contra la fermentación, putrefacción o enranciamiento de algunos de sus componentes susceptibles de sufrir éstas alteraciones.

La oxidación o descomposición de las grasas, por ejemplo, producida por la acción del oxígeno del aire, por microorganismos u otros elementos, origina su enranciamiento, con modificación de sus cualidades y emisión de olor desagradable.

c) Componentes correctores:

Se llaman así a las sustancias que cambian alguna propiedad de otros componentes de los cosméticos para mejorar sus características.

Por ejemplo, es frecuente el uso de correctores para aumentar la solubilidad de un componente activo, para estabilizar una emulsión, para aumentar o disminuir la consistencia de un excipiente, etc.

d) Componentes colorantes:

Como su nombre lo indica, estas sustancias se emplean para dar al cosmético un color más atractivo o decorativo, alternando y unificando los tonos originales de los demás componentes. El color se convierte en componente activo cuando tiene función embellecedora, es decir, cuando la aplicación del cosmético es la de dar color, como labiales, esmaltes, tintes, etc.

e) Componentes perfumantes:

Constituye el punto final, "toque maestro", el espíritu del

producto, su personalidad; puede ser responsable de un gran éxito como de un rotundo fracaso.

Es la utilización de perfumes, tanto de los productos propiamente llamados así como de los componentes perfumantes incorporados a cosméticos que tienen otras funciones (jabones, cremas, etc.), para darles fragancia, es a la vez una ciencia y un arte. Por un lado, hay que buscar los aromas que más gusten en general cuando entran en cosméticos de la limpieza, correctores, etc., y fragancias variadas y exóticas cuando constituyen el componente activo de un perfume. (29).

La cosmética utiliza odorantes (sustancias naturales o sintéticas que mezcladas entre sí, en distintas proporciones, dan las llamadas esencias).

f) Excipientes o vehículos:

Se llama excipiente a la sustancia, generalmente inerte que se mezcla con los cosméticos y otros productos para darles consistencia, forma, sabor u otras cualidades que faciliten su uso o aplicación.

El excipiente adecuado debe poseer una serie de cualidades o condiciones, como inalterabilidad, carencia de propiedades tóxicas, o perjudiciales, afinidad con la piel, acidez adecuada o neutra, no reaccionar con las demás sustancias que componen al cosmético., etc. No existe un excipiente ideal para todos los usos o aplicaciones, por lo que en cada caso se selecciona el que posea mejores cualidades según el empleo que se da al cosmético en el cual se integra.(21).

* Clasificación sistemática.(5,40)

La clasificación sistemática de los cosméticos, tomando como referencia la zona de aplicación, comprende:

1. Cosméticos cutáneos.
2. Cosméticos de las producciones cutáneas.
3. Cosméticos del vestíbulo y de la cavidad oral.
4. Cosméticos de los ojos.

En la presente tesis, sólo tomaremos en cuenta los cosméticos cutáneos y muy en particular los que tienen la forma cosmética de geles y cremas, debido a que son las formas cosméticas que se utilizaron durante el desarrollo de este trabajo.

1) CREMAS DE USO COSMETICO.

Las cremas son cosméticos de consistencia pastosa, líquida o semilíquida (leches), constituidos por cuerpos grasos, agua, emulsionantes, sustancias humectantes y medios espesantes que, en su conjunto, dan lugar a formas simples diferenciadas denominadas fundamentales. (16).

Cuando las cremas y leches fundamentales son los excipientes de sustancias activas destinadas a desarrollar efectos especiales, forman los cosméticos emulsionantes especiales.

Las cremas están destinadas a producir hidratación y suavidad sobre las zonas cutáneas tratadas y tienen un destacado efecto emoliente.

Las emulsiones son sistemas heterogéneos constituidos por dos fases líquidas. La fase interna o discontinua se halla en forma de pequeñísimas gotas, uniformemente dispersadas en la fase externa también llamada continua. (30).

Las fases se denominan acuosa y oleosa, por lo que existen emulsiones de agua en aceite (W/O) y de aceite en agua (O/W). Se suele llamar fase intermedia al emulgente que siempre existe como factor primordial de la estabilidad física de estos sistemas.

La forma cosmética de crema es por la multiplicidad de usos y la gran difusión que tiene, una de las más importantes.

Son múltiples las fórmulas que de ella derivan y las aplicaciones van desde la limpieza de los dientes, hasta las más sofisticadas cremas de tratamiento, pasando por los champúes y cremas de maquillaje.

1.1. CLASIFICACION.

De acuerdo a un criterio cosmético general, se puede realizar la siguiente clasificación: (16):

- * Cremas de limpieza
 - { - fundentes
 - emulsionados
- { cold cream
- { otras acuosas

- * Cremas emolientes.
- * Cremas base y/o evanescentes.
- * Cremas protectoras (barreras): de manos, de cuerpo (bronceadores).

- * Cremas nutritivas.
- * Cremas especiales
 - { - depilatorias
 - de afeitarse
 - de maquillaje
- { bases de maquillaje
- { rubor en crema
- { sombra en crema
- { brillo p/labios

- { - desodorantes y antisudorales
- { - champúes
- { - crema dental

1.2. COMPONENTES BASICOS. FUNCIONES Y PROPIEDADES.

a) El agua:

El agua destinada a los cosméticos emulsionantes debe ser bacteriológicamente pura, exenta de sales minerales y de productos orgánicos.

La proporción en que cada fase interviene en la emulsión, tiene importancia porque ella condiciona normalmente el tipo de emulsión, su viscosidad, estabilidad y cantidad de emulgentes a emplear.

La fase acuosa debe ocupar entre el 40 y 60% del volumen de la emulsión para que tenga la fluidez necesaria que permita aplicar o retirar la dosis cada vez que se requiera. (19)

b) Los cuerpos grasos:

Los cuerpos grasos son los que contribuyen a realizar la acción emoliente y confieren a la piel un particular aterciopelado, variando cualitativa y cuantitativamente los cuerpos grasos, se obtienen características diversas en los productos finales. Las cremas pueden resultar en las aplicaciones magras, semigrasas, grasas y tener una apariencia más o menos consistente, de fluida a densa. Los cuerpos grasos empleados son muy numerosos y comprenden aceites, ceras, grasas pastosas y concretos. (24).

La proporción de esta fase normalmente no debe pasar del 50% de la emulsión total.

c) Complejo emulsionante:

Es un componente indispensable para asegurar la estabilidad del preparado.

Los emulsionantes no iónicos son más empleados que los aniónicos. Entre los emulsionantes no iónicos se encuentran los alcoholes y los ésteres polioxietilénicos, cuya fracción lipofílica está representada por los ácidos estearicos, palmítico y oléico. Estos emulsionantes son prácticamente neutros y, en su presencia, la reacción global puede ser regulada a voluntad. Son compatibles con los electrolitos y con un gran número de sustancias, aunque no sean rigurosamente inertes desde el perfil fisicoquímico. (2,24).

En general, los no iónicos usados como emulsionantes se encuentran entre los tensoactivos menos irritantes para la piel, ya que no desnaturalizan las proteínas; no obstante conviene utilizarlos en las justas proporciones, sin excederse.

Los emulsionantes aniónicos están representados por sales de sodio y amínicos de los ácidos grasos superiores (jabones) y por las ceras autoemulsionables. Los jabones pueden formarse en el momento de la preparación de la emulsión, con el conveniente defecto de sustancia saponificante respecto a los ácidos grasos empleados.

Los ácidos grasos inferiores a 14 carbonos y los insaturados son demasiado solubles y fácilmente hidrolizables, para los que se usa prácticamente sólo el ácido estearico.

La naturaleza iónica y la reacción básica comportan evidentemente muchas interferencias de orden químico, físico y biológico, e imponen notables límites al uso de estos emulsionantes. (4).

Numerosos derivados de la lanolina son emulsionantes primarios ni iónicos, no siempre bien definidos químicamente, poco simples pero con la ventaja de tener óptimas propiedades eudérmicas.

d) Aditivos:

Entre los aditivos los perfumes sirven principalmente para cubrir el olor del sustrato y para conferir agradabilidad al producto acabado, estos deberán ser estables y carentes de poder sensibilizante y melanógeno. (30).

Los conservadores son siempre necesarios en las emulsiones. Aparte de alteraciones por influencia de microorganismos, éstos pueden sufrir procesos oxidantes. Será conveniente en consecuencia, protegerlos con un doble orden de conservadores con productos antimoho y con antioxidantes.

La coloración no siempre es conveniente, pero puede ser estéticamente apreciable en tonalidades tenues. Se consigue con colores solubles en la fase continua. Los colorantes eventualmente utilizados deben ser estables y seguros.

e) Productos cosmetológicamente activos:

Deberán mantenerse funcionales en las emulsiones: es decir, aplicados según las prescripciones indicadas para una determinada zona, deberán desarrollar los efectos cosmetológicos pertinentes.

Antes de su empleo deberá verificarse la solubilidad en sistemas acuosos, grasos y la dispersabilidad en presencia de los emulsionantes. (30).

2) GELES DE USO COSMETICO.

Son formas cosméticas de consistencia semirrígida, generalmente sin agentes grasos. Por ser solubles en agua son lavables, es decir, que se eliminan con facilidad. Bien tolerados, así siempre son transparentes y a veces translúcidos. Requieren en general el agregado de conservadores, sobre todo antifúngicos.

Físicquímicamente hablando, los geles son sistemas dispersos que consisten en una masa condensada que contiene un líquido interpenetrado y encerrado en la misma. (30).

Si no existen límites netos de separación entre las macromoléculas dispersas y la fase líquida, se dice que están constituidos de una sola fase. Son ejemplos, los geles de carboximetilcelulosa de tragacanto.

2.1. CLASIFICACION.

Se clasifican desde distintos puntos de vista, según la forma de la micela; según su origen (inorgánicos u orgánicos), teniendo en cuenta la naturaleza de la fase líquida (hidrogeles: solvente agua; y organogeles: líquido orgánico). (16,30).

a) Geles anhidros:

Existen muy pocos en el mercado, ya que ninguno de los métodos de gelificar el aceite es totalmente satisfactorio. Los agentes gelificante más empleados son el estearato de aluminio y bióxido de silicio.

b) Geles acuosos o hidroalcohólicos:

Se dividen en dos grandes categorías de sistemas: los acuosos, producidos empleando mezclas de tensoactivos y los hidroalcohólicos, producidos por materiales resinosos como los polímeros carboxivinílicos tipo carbopol.

De acuerdo a un criterio cosmético general, se puede realizar la siguiente clasificación:

- * Geles de limpieza refrescantes.
- * Colonias y preparados para después de afeitarse.
- * Espesadores, fijadores y acondicionadores para el cabello.
- * Champú en gel.
- * Dentríficos gelificados.

2.2. EXCIPIENTES COLOIDALES.

Los agentes de gelificación empleados en cosmética pueden reagruparse de la forma siguiente:

- a) Naturales de extracción: goma arábiga, tragacanto, carnauba, karaya.
- b) Polisacáridos aislados de plantas acuáticas: agar-agar, alginatos.
- c) Celulosas modificadas: metilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroximetilcelulosa.
- d) Proteínas: colágeno, ic tiocola.
- e) Productos minerales: arcillas activadas, dióxido de silicio.
- f) Productos sintéticos: polímeros carboxivinílicos de alto peso molecular.

Las resinas poliméricas carboxivinílicas del tipo carbopol son las más ampliamente utilizadas como agentes gelificantes en sistemas de solvente hidroalcohólico. Los tipos de carbopol (934, 940 y 941), difieren en la viscosidad que producen al ser neutralizados, e individualmente difieren según la base empleada en su neutralización. (16,30).

Si neutralizamos con trietanolamina, se obtienen geles de mayor viscosidad que con hidróxido de sodio.

Desde el punto de vista biológico, los excipientes coloidales no son del todo inerte, pero, por sus características físicas y químicas, tienen la función de influir sobre el sustrato, poniéndolo en condiciones de recibir el mejor efecto de los ingredientes activos.

CAPITULO IV

TRABAJO PRACTICO

De todos los tejidos que componen el cuerpo, la piel es la que está más a la vista, y al mismo tiempo, más expuesta a los efectos del medio ambiente. Por esto, requiere de cuidados cotidianos que le ayuden a contrarrestar con éxito las agresiones del aire, el polvo, la contaminación ambiental, los cambios de temperatura y de humedad, el estrés, etc.

Los cuidados de la piel deben ser más que nada una costumbre algo que se hace como parte de la vida diaria. Es cierto que la piel tiene sus propios recursos para hacerle frente a las agresiones, pero también es cierto que debemos ayudarla para conservarla lo mejor posible, para que con el tiempo no se vea totalmente apagada, maltratada y sin vida.

Lo fundamental es, en primer lugar, prevenir y en segundo, contrarrestar; cuando la piel aún no presente estos estragos. Las causas principales de la formación de líneas de expresión son la deshidratación y modificaciones biológicas de la piel.

Para todos estos problemas existen tratamientos intensivos y especiales para cada tipo de circunstancia o problema que la piel presente.

Tal como se ha mencionado, el propósito de la presente tesis es, comprobar evaluar y palpar cosméticamente el funcionamiento de los liposomas como regeneradores celulares y transportadores de sustancias activas, después de analizar las propiedades fisicoquímicas de los mismos, y posteriormente proponer formulaciones (cremas y geles), con liposomas previamente incorporados a ellas, que reúnan las características y propiedades para contrarrestar así, los efectos que deja el paso del tiempo sobre el cutis (signos visibles de envejecimiento).

El desarrollo práctico de este trabajo consta principalmente de dos etapas: la primera es la que concierne a todo lo relacionado con la manufactura y preparación de las cremas y geles cosméticos, realizados en el área de laboratorio. La segunda etapa es todo lo que corresponde a la fase de aplicación de nuestras formas cosméticas como producto ya terminado, directamente a nuestro panel de pacientes previamente seleccionados; esta etapa fue llevada a cabo en el área

de cabinas estéticas provistas del equipo adecuado para poder realizar esta etapa.

1) FORMULACIONES.

Primeramente considero importante mencionar que todas las materias primas utilizadas durante el desarrollo de este trabajo, cumplen con las especificaciones establecidas en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (F.E.U.M), para formas de uso externo, y por otra parte se verificó, que fueran materias primas antigénicas e hipoalergénicas así como las proporciones en las que deben utilizarse, basada en información obtenida de The Index Merk. (38).

La estructuración de las formulaciones para nuestras formas cosméticas (cremas y geles), fueron realizadas bajo las condiciones y especificaciones indicadas para formular con liposomas (reportadas en el capítulo correspondiente), de modo que se tuvo el cuidado y precaución adecuada de ninguna de nuestras materias primas utilizadas afectará la naturaleza fisicoquímica de los liposomas.

Durante el desarrollo de las formulaciones fue conveniente realizar diversos ajustes en las concentraciones de algunas materias primas que de alguna manera interferían con las propiedades físicas de nuestras formas cosméticas al momento de ser aplicadas, pero teniendo siempre como base las consideraciones a formular con liposomas. Cabe mencionar que aunque existió variación en sus proporciones no se altera de ninguna manera las características de calidad de las materias primas, efectividad y costo.

Se utilizaron liposomas con 4 diferentes activos encapsulados:

- Colágeno
- Elastina
- Proteoglicanos
- Ceramidas

Se sugirieron un total de 6 formulaciones (3 para geles y 3 para cremas), debido a la variante en el tipo de liposoma usado, y estas formulaciones son las siguientes:

FORMULACION "A"

(Gel)

Liposomas con colágeno	3.5%
Liposomas con elastina	3.5%
Solución de carbopol 940	26.0%
Glicerina	2.0%
Propilenglicol	1.5%
Sorbitol	0.5%
Metil parabeno	0.3%
Trietanolamina	1.5%
Humectante fisiológico	3.5%
Agua	c.b.p 100.0%

(Crema)

	Liposomas con colágeno	3.5%
	Liposomas con elastina	3.5%
I.	Acido esteárico	3.2%
	Aceite mineral	3.8%
	Lanolina anhidra	1.3%
	Monosteárate de glicerilo autoemulsionable	3.8%
	Metil parabeno	0.2%
	Propil parabeno	0.2%
	Alcohol cetílico	1.8%
	Tween 20	1.2%
	Aceite de silicón	0.2%
II.	Glicerina	1.8%
	Propilenglicol	1.3%
	Sorbitol	0.5%
	Alantoína	0.1%
	Humectante fisiológico	3.2%
	Agua	c.b.p 100.0%

FORMULACION "B"

(Gel)

	Liposomas con proteoglicanos	7.0%
	Solución de carbopol 940	26.0%
	Glicerina	2.0%
	Propilenglicol	1.5%
	Sorbitol	0.5%
	Metil parabeno	0.3%
	Trietanolamina	1.5%
	Humectante fisiológico	3.5%
	Agua	c.b.p 100.0%

(Crema)

	Liposomas con proteoglicanos	7.0%
I.	Acido esteárico	3.2%
	Aceite mineral	3.8%
	Lanolina anhidra	1.3%
	Monosteárate de glicerilo autoemulsionable	3.8%
	Metil parabeno	0.2%
	Propil parabeno	0.2%
	Alcohol cetílico	1.8%
	Tween 20	1.2%
	Aceite de silicón	0.2%

II.	Glicerina	1.8%
	Propilenglicol	1.3%
	Sorbitol	0.5%
	Alantoína	0.1%
	Humectante fisiológico	3.2%
	Agua	c.b.p 100.0%

FORMULACION "C"

(Gel)

	Liposomas con ceramidas	7.0%
	Solución de carbopol 940	26.0%
	Glicerina	2.0%
	Propilenglicol	1.5%
	Sorbitol	0.5%
	Metil parabeno	0.3%
	Trietanolamina	1.5%
	Humectante fisiológico	3.5%
	Agua	c.p.b 100.0%

(Crema)

	Liposomas con ceramidas	7.0%
I.	Acido esteárico	3.2%
	Aceite mineral	3.8%
	Lanolina anhidra	1.3%
	Monosteárate de glicerilo autoemulsionable	3.8%
	Metil parabeno	0.2%
	Propil parabeno	0.2%
	Alcohol cetílico	1.8%
	Tween 20	1.2%
	Aceite de silicón	0.2%
II.	Glicerina	1.8%
	Propilenglicol	1.3%
	Sorbitol	0.5%
	Alantoína	0.1%
	Humectante fisiológico	3.2%
	Agua	c.b.p. 100.0%

2) PANEL CLINICO. (Pacientes).

El panel clínico en este trabajo estuvo constituido por un total de 60 pacientes todos de sexo femenino y básicamente con la misma problematica en el cutis, es decir, la presencia de arrugas, líneas de expresión, flacidez, deshidratación, y todo lo relacionado que denota, los signos visibles de envejecimiento, obviamente en mayor o menor intensidad dependiendo básicamente de la edad, cuidado y calidad del cutis, de cada paciente.

Antes de establecer nuestro panel clínico, se hizo una selección de pacientes basados en un expediente clínico que aportaba todos los datos clínicos, físicos y anatómicos más importantes realizado previamente a cada paciente, estableciendo por lo tanto la intensidad del problema que presentaba cada uno de ellos y posteriormente, clasificarlo en el grupo correspondiente al que pertenecería, según el caso.

Se formo un total de 3 grupos de 20 pacientes cada grupo, y clasificados como a continuación se indica:

GRUPO	EDAD	FORMULACION APLICADA
1	20 a 35 años	"A"
2	36 a 49 años	"B"
3	50 años en adelante	"C"

Esta clasificación fue elaborada tomando como base que los activos contenidos en los liposomas, van dirigidos hacia un mismo objetivo: el de humectar, nutrir, renovar y regenerar las células de la piel.

La elección del tipo de liposoma destinado a cada grupo de acuerdo la edad y tipo de cutis, fue hecha bajo el criterio del potencial de cada principio activo contenido en los liposomas, es decir, que los liposomas utilizados en el grupo N° 3, a parte de ser humectantes y emolientes, presentan propiedades de renovación y regeneración celular en mayor grado, requeridos obviamente en cutis maduros o de mayor edad, donde este proceso llevado a cabo en la piel, es cada vez más lento o casi nulo. Caso contrario en las pieles jóvenes (grupo N°1) en donde la regeneración celular, es más activa y constante, requiriendo principalmente mayor hidratación y emolencia, antes que una renovación celular, claro, dependiendo el tipo de cutis que presente este tipo de paciente, pero es considerado el fundamento anterior, ya que aunque eran pacientes jóvenes, presentaban signos visibles de envejecimiento, pero que como ya se mencionó, la regeneración celular es más constante.

3) DESARROLLO EXPERIMENTAL.

a) PREPARACION DE LAS FORMAS COSMETICAS.

1. Primeramente se propusieron formulaciones generales para cremas y

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

geles, basadas en principios fundamentales para formulación de los mismos.

2. Posteriormente se estudió cada uno de los componentes de las formulaciones, con el fin de verificar que estos se encuentren dentro de las especificaciones permitidas para formular con liposomas, así como su compatibilidad con los mismos.

3. Se llegó a una sola formulación, para crema y otra para gel, donde la concentración de los componentes se encontraba dentro de los límites a formular con liposomas.

4. El procedimiento de elaboración es sencillo:

a) Gel.

- Realizar la dispersión del carbopol 940 en agua, con agitación constante, hasta obtener la solución acuosa indicada.

- Al 50% de agua, calentar a 88-90°C, y adicionar el metil parabeno, agitando hasta completa disolución (en baño maría), recuperar posteriormente el agua de evaporación.

- Al resto del agua, adicionar la glicerina, propilenglicol sorbitol, el humectante fisiológico por separado, agitando hasta completa homogenización.

- A la mezcla anterior agregar la solución que contiene el conservador, a temperatura ambiente, y agitar hasta obtener una mezcla homogénea.

- Adicionar a la mezcla resultante, la trietanolamina y seguir agitando, hasta obtener el gel propiamente dicho.

- Agregar al gel la cantidad indicada de los liposomas correspondientes, con agitación lenta hasta obtener su completa incorporación a la forma cosmética.

b) Crema.

- Pesar y mezclar los componentes de la fase I, y calentar a 75-80°C.

- Pesar y mezclar los componentes de la fase II, con excepción del humectante fisiológico, y calentar a 75-80°C.

- Adicionar la fase I a la fase II con agitación constante.

- Agregar el humectante fisiológico, cuando la temperatura haya descendido a 45°C, sin dejar de agitar.

- Continuar la agitación, en baño de hielo hasta obtener la consistencia adecuada.

- Adicionar a la crema los liposomas correspondientes, teniendo el cuidado de agitar lentamente hasta su completa incorporación.

5. Se preparo una pequeña cantidad de gel, y de crema sin liposomas, mediante el procedimiento indicado, y se aplico en el área del antebrazo, con el fin de verificar la consistencia, aplicabilidad, apariencia, irritabilidad y absorción del gel y la crema por sí solas.

6. De acuerdo a los resultados obtenidos, se fueron modificando las

concentraciones de los componentes (cuidando los límites), que de alguna manera interferían con el aspecto, la consistencia y absorción de las formas cosméticas al momento de ser aplicadas.

7. Finalmente se llegó a la formulación ideal tanto para crema como para gel (descritas anteriormente), que cumplía con todas las características necesarias para ser aplicada en este tipo de piel; y al mismo tiempo contener a los liposomas, sin interferir con sus propiedades fisicoquímicas, y observar al momento de ser aplicadas en la piel, que no existía ninguna reacción negativa, sino todo lo contrario.

8. El producto terminado, previamente identificado, se envasó bajo las medidas asepticas necesarias.

b) APLICACION DE LAS FORMAS COSMETICAS.

1. Con nuestro panel de pacientes ya estructurado, se estableció la siguiente rutina de belleza para todos de los pacientes:

- 1°: Limpiador facial.
- 2°: Loción tonificante.
- 3°: Gel con liposomas (día) y
Crema con liposomas (noche).

Como ya se sabe, la variante básica en este tratamiento fue el tipo de liposomas usado (principio activo contenido en el liposoma).

2. A cada paciente se le indicó la forma, cantidad, frecuencia, y periodo de aplicación de las formas cosméticas como producto terminado, de acuerdo al grupo al que pertenecieran y posteriormente se les citaba en cabina cada semana, para realizar las observaciones correspondientes.

c) EVALUACION Y COMPROBACION DE LA ACTIVIDAD COSMETICA DE LOS LIPOSOMAS.

Es importante hacer resaltar que esta evaluación, fue únicamente cualitativa, óptica y palpable, debido a que en el laboratorio no se contaba con el instrumento indicado para realizar una evaluación más profunda y exacta de los liposomas en la piel, que nos permitiera reportar un resultado cuantitativo.

El periodo de aplicación total fue de 8 semanas; en donde semana a semana a partir de día de inicio del tratamiento, se identificaban los cambios (visuales) en la piel, la intensidad de los mismos, y los comentarios hechos por los pacientes; haciendo las anotaciones correspondientes en los expedientes clínicos; y estableciendo posteriormente la obtención de resultados y conclusiones.

4) RESULTADOS.

Es importante mencionar que uno de los primeros resultados obtenidos durante este desarrollo, fue que las nuevas formas cosméticas con liposomas (crema y gel), como productos terminados, presentan la característica de ajustarse a todo tipo de piel gracias a la excelente calidad y compatibilidad de las materias primas utilizadas, así como el hecho de haber elaborado una adecuada formulación, aprovechando al máximo todas las cualidades presentes en nuestro material de trabajo, y por supuesto el asesoramiento otorgado por los profesionales de esta institución.

Los resultados obtenidos en los 3 grupos ensayados se muestran a continuación; reportados cada 2 semanas, debido a que los cambios eran más notorios entre este intervalo de tiempo:

Grupo N°: 1

Liposoma aplicado: Colágeno y Elastina (Formulación "A").

N° de pacientes: 20.

Edades: 20 a 35 años.

Tiempo (semanas)	Resultados
1a. y 2a.	La piel adquiere una textura más fina y se siente notablemente más suave y tersa al tacto.
3a. y 4a.	La piel comienza a recobrar su brillo y luminosidad natural, tomando así un tono más uniforme saludable y radiante
5a. y 6a.	Las manchas, decoloraciones e imperfecciones de la piel son menos notorias.
7a. y 8a.	Las finas líneas de expresión se suavizan, haciéndose notablemente menos visibles, la piel se ve luminosa y juvenil.

Estos resultados fueron obtenidos en un total del 98% de los pacientes en la misma magnitud, en el caso del otro 2% los resultados no fueron observados debido a que los pacientes no se presentaron en cabina para realizar las observaciones correspondientes.

Grupo N°: 2

Liposoma aplicado: Proteoglicanos (Formulación "B").

N° de pacientes: 20

Edades: 36 a 49 años.

Tiempo (semanas)	Resultados
1a. y 2a.	La piel es notablemente más suave y su textura es más fina.
3a. y 4a.	La piel toma un tono saludable y uniforme. Comienzan a reducirse las líneas de expresión, manchas, e imperfecciones.
5a. y 6a.	La piel comienza a recobrar su apariencia juvenil y saludable, debido a que adquiere mayor elasticidad y tonicidad.
7a. y 8a.	El aspecto de la piel es notablemente más juvenil, al apreciarse una notable disminución en las líneas de expresión, manchas, e imperfecciones. La piel está más firme.

En este grupo, el 2% de los pacientes llegaron a sentir un cosquilleo en la piel, debido a que su piel era muy sensible. Esta sensación desapareció al disminuir la frecuencia de aplicación durante una semana (una vez al día) y posteriormente se continuo aplicando normalmente (dos veces al día), sin la menor molestia alguna.

Grupo N°: 3
 Liposoma aplicado: Ceramidas (Formulación "C").
 N° de pacientes: 20.
 Edades: 50 años en adelante.

Tiempo (semanas)	Resultados
1a. y 2a.	La piel se ve y siente más suave, enseguida recobra una fina textura y gradualmente recobra su brillo y luminosidad natural.
3a. y 4a.	La piel adquiere un tono más uniforme y saludable, las manchas e imperfecciones son menos notorias y se comienzan a suavizar las arrugas y líneas de expresión.
5a. y 6a.	La piel recobra tonicidad y elasticidad, notandose más fina y por lo consiguiente más saludable y juvenil.
7a. y 8a.	Se observa una notable mejoría en la firmeza de la piel, al disminuir la flacidez facial. La reducción en las líneas de expresión, manchas y arrugas es más evidente, la piel se ve luminosa, radiante y juvenil.

Podemos decir que los resultados en forma general han sido completamente satisfactorios y cumplen con todos los objetivos establecidos en esta tesis.

Es claro, que los resultados aunque fueron únicamente visuales y palpables, estuvieron experimentados en el 100% de los casos y aunque no fueron con la misma intensidad, es evidente que existió un cambio favorable en la piel.

No se presentaron casos de irritación o resequedad excesiva producida por el uso de la crema o el gel con liposomas.

Los cambios más intensos fueron observados en el grupo N°3, debido a que en este grupo existía una pérdida de tonicidad e hidratación en mayor grado de la piel que en los grupos anteriores.

El hecho de comprobar que los liposomas mejoran la calidad y aspecto de la piel es totalmente indiscutible e irrevocable.

CONCLUSIONES

De acuerdo con lo informado en la literatura, observaciones y resultados obtenidos durante todo el desarrollo de este trabajo, puedo establecer las siguientes conclusiones:

1) Que los liposomas son microsferas que actúan favorecidos por la afinidad que tienen con los fosfolípidos cutáneos, y gracias a esta característica se logra una penetración más profunda en la capa córnea de los humectantes y principios activos, provocando así una mayor y más duradera hidratación, emolencia, nutrición y regeneración celular, pudiéndose apreciar de manera realmente significativa, la enorme eficacia y eficiencia potencial de las formulaciones sugeridas en la presente tesis.

2) Los liposomas tienen la capacidad de captar, transportar y finalmente liberar por un mecanismo de difusión y/o disgregación sustancias activas y esto constituye que actualmente sea un sistema muy empleado en la industria cosmética para vehiculizar principios fundamentales hasta el lugar donde deben cumplir su función en la piel, y que por lo tanto los hace objeto de elogios, interés y predilección de los formuladores.

3) Los liposomas utilizados como principio activo cosmético provocan ya por sí solos, un cambio favorable en la piel, gracias a su capacidad de emolencia y humectación debida a su composición fisicoquímica dada (afinidad con la células de la piel).

4) Las mejores formas cosméticas para contener a los liposomas son las acuosas en su mayor parte, porque de este modo se protege la estructura química del liposoma y se garantiza la efectividad de liposoma en el sitio adecuado, así como la correcta liberación del activo que contenga.

5) La eficacia de los liposomas demostró ser significativamente mayor, cuando su uso es acompañado con una rutina adecuada de belleza.

6) Estas formulaciones han sido elaboradas, probadas y ensayadas a nivel cabina, con resultados que me permiten asegurar, sin ninguna duda, que podría ser elaborada a nivel industrial y sometida a los estudios que se requieren para ser lanzada como un producto que satisfaría tanto las necesidades del público consumidor, como las del productor.

7) La elaboración de las formulaciones requiere de una técnica no muy sofisticada que es, por lo tanto, accesible a cualquier tipo de laboratorio. El análisis y control de calidad no requerirán de mayores especificaciones y cuidados de los que podría tener la elaboración de una emulsión y gel común.

8) Teórica y prácticamente considero estas formulaciones como idóneas para el tratamiento regular y común de las arrugas (envejecimiento). De cualquier manera habrá de someterse a estudios preliminares antes de emitir un juicio final.

9) Espero que la presente tesis amplie los conocimientos que se tienen sobre el tema y que despierte el interés general de abrir nuevas posibilidades e investigaciones en la fantástica ciencia de la cosmetología.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- BALSAM, M.S, *Cosmetics, science and technology*, 2 ed, Wiley-Interscience, New York, 1972.
- 2.- BENNET'S, *Cosmetic formulary Comp.*, Staff Chemical Publishing, New York, 1992, 304 p.p.
- 3.- BOHINSKI, Robert, *Bioquímica*, Fondo Educativo Interamericano, México, 1986, 594 p.p.
- 4.- BONADEO, Iginio, *Cosmetica. Ciencia y tecnología*, Ciencia 3, Madrid, 1988, 484 p.p.
- 5.- BONADEO, Iginio, *Tratado de cosmética moderna*, Científico-Médica, Barcelona, 1972, 461 p.p.
- 6.- R. BRUNKE, *Sphingosomes: Properties and potencial. Drug's and cosmetic's industrialy*, Estados Unidos, 147 (6), 31-33 (1991).
- 7.- C. CRUZ, *Nuevas formas farmacéuticas: Los liposomas. Centroamericana de ciencias de la salud*, Costa Rica, 8 (22), 9-28 (1982).
- 8.- CHARLOTTE, J.A, *Biología Celular*, 2 ed, Iberoamericana, México, 1983, 500 p.p.
- 9.- C. WAGGONER, William, *Clinical safety and efficacy testing of cosmetic's*, Marcel Dekker, New York, 1990.
- 10.- DE NAVARRE, Maison, *The chemistry and manufacture of cosmetic's*, D. Van Nostrand Company, Estados Unidos, 1945, 729 p.p.
- 11.- T.DONALD, *Lipids: Their role in epidermal structure and funcion. Cosmetic's and toiletries*, Estados Unidos, 106 (12), 63-69 (1991).
- 12.- FLICK, Ernest, *Cosmetic and toiletry formulation*, 2 ed, Park Ridge, New Jersey, 1989.
- 13.- M.GAUS, *Lipossomas a servicio das plantas. Agonômico*, Campinas S.P. Brasil, 38 (1), 50-51 (1986).

- 14.- G. BAKER, Formulating with Normal Moisturizing Factor. Drugs and cosmetic's industrialy, Estados Unidos, 143 (5), 37-39 (1987).
- 15.- GUYTON, A.C, Fisiología Humana, 6 ed, Interamericana, México D.F., 1987, 661 p.p.
- 16.- HELMAN, Jose, Farmacotenia teórica y práctica, V.6, V.7, CECSA, México, 1980.
- 17.- HUNGER, Ricci, La belleza femenina, OESA, Barcelona, 1972, 312 p.p.
- 18.- JUNGINGER, H, Liposomes and niosomes. Cosmetic's and toiletries, Estados Unidos, 106 (8), 45-50 (1991).
- 19.- LACHMAN, Leon, The teory and practica of industrial pharmacy, 3 ed, Lea and Febiger, Philadelphia, 1986, 902 p.p.
- 20.- LASIC, D, Liposomes: Synthetic lipid microspheres serve as multipurpose vehicles for delivery of drugs, genetic material and cosmetic's. American scientist, Estados Unidos, 80 (1), 20-30 (1992).
- 21.- P.LAUFER, New keys to cosmetic chemistry. Cosmetic's and toiletries, Estados Unidos, 98 (1), 131-138 (1983).
- 22.- H.LAUTENSCHLAEGER, Cosmetic formulations with phospholipids and liposomes. Parfuem Kosmet, Alemania, 70 (12), 757-761 (1989).
- 23.- D.LICHTENBERG, Liposomes: Preparation, caracterizacion and preservation methods. Biochemistry Analitica, Estados Unidos, 33 (1), 337-462 (1988).
- 24.- LISSAN, Kennet, Emulsions and emulsion technology, M. Dekker, New York, 1974, 440 p.p.
- 25.- LLONGUERAS, Luis, Belleza y Estética, Hyma, Colombia, 1988, 95 p.p.
- 26.- MARI, Ana María, Estética y Cosmetología, Océano, España, 1989, 124 p.p.
- 27.- A.MULLER, Delivering the ingredient to the intended site. Drug's and cosmetic's industrialy, Estados Unidos, 144 (9), 38-43 (1988).

- 28.- A. NUSIMOVICH, Complex Liposomes. Drug's and cosmetic's industrialy, Estados Unidos, 145 (9), 37-43 (1989).
- 29.- FOUCHER, W, Perfumes, cosmetics and soaps, 9 ed, Chapman and Hall, Gran Bretaña, 1993, 728 p.p.
- 30.- REMINGTON, Joseph, Remington Farmacia, V.1, V.2, 17 ed, Médico Panamericana, Buenos Aires, 1987.
- 31.- M. RIEGER, Liposomes and their uses. Cosmetic's and toiletries, Estados Unidos, 96 (8), 35-36 (1981).
- 32.- RODRIGUEZ, Pinto, Anatomía Fisiología e Higiene, Progreso, México D.F., 1971, 211 p.p.
- 33.- M. SCHAFER-KORTING, Liposome preparations: A step forward in topical drug therapy for skin disease?. Jornual of the American Academy of Dermatology, Alemania, 6 (1), 1271-1275 (1989).
- 34.- SCHMITT, Williams, Chemistry and tecnology of the cosmetics and toiletries industry, 1 ed, Blackie Academic and Professional, Gran Bretaña, 1992.
- 35.- A. SICILIANI, Topical liposomes. An update and review of uses and production methods. Cosmetic's and toiletries, Estados Unidos, 100 (5), 43-44 (1985).
- 36.- M. SINGH, Free substitution technique for identifying liposomes incorporated in emulsion and gel preparations. Jornual of Microencapsulation, Canada, 7(1), 77- 84 (1990).
- 37.- G. STRAUSS, Liposomes: From theoretical model to cosmetic tool. Jornual Society of Cosmetic Chemists, Estados Unidos, 40 (1), 51-60 (1989).
- 38.- THE MERK INDEX, An encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals, 11 ed, Martha Windholz, New Jersey, 1989, 2179 p.p.
- 39.- VIGLIOGLIA, Rubin, Cosmiatría II, 1 ed, Americana de Publicaciones, Argentina, 1989, 410 p.p.
- 40.- WILKINSON, Ralph, Harry's Cosmetology, 7 ed, Chemical Publishing Co, New York, 1982, 934 p.p.