

LA NANOTECNOLOGÍA APLICADA A LA PIEL

Por Ma. Guadalupe Nava Arzaluz
y Adriana Ganem Rondero*

Imagen: "Piel y Nanotecnología". Creada con I.A.

*Nava-Arzaluz M.G. y Ganem-Rondero A. Laboratorio de Investigación y Posgrado en Tecnología Farmacéutica (L-322), Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, Universidad Nacional Autónoma de México, Av. 1 de Mayo s/n, Cuautitlán Izcalli, Estado de México, 54740, México. Correo: ganemq@hotmail.com.

1. Generalidades de la piel

La piel es el órgano más grande de nuestro cuerpo. Su peso equivale a aproximadamente el 16 % del peso corporal y tiene una superficie de 1.5 a 1.7 m² (Ganem-Rondero, 2011). La Figura 1, muestra la estructura general de la piel con las capas que la conforman.

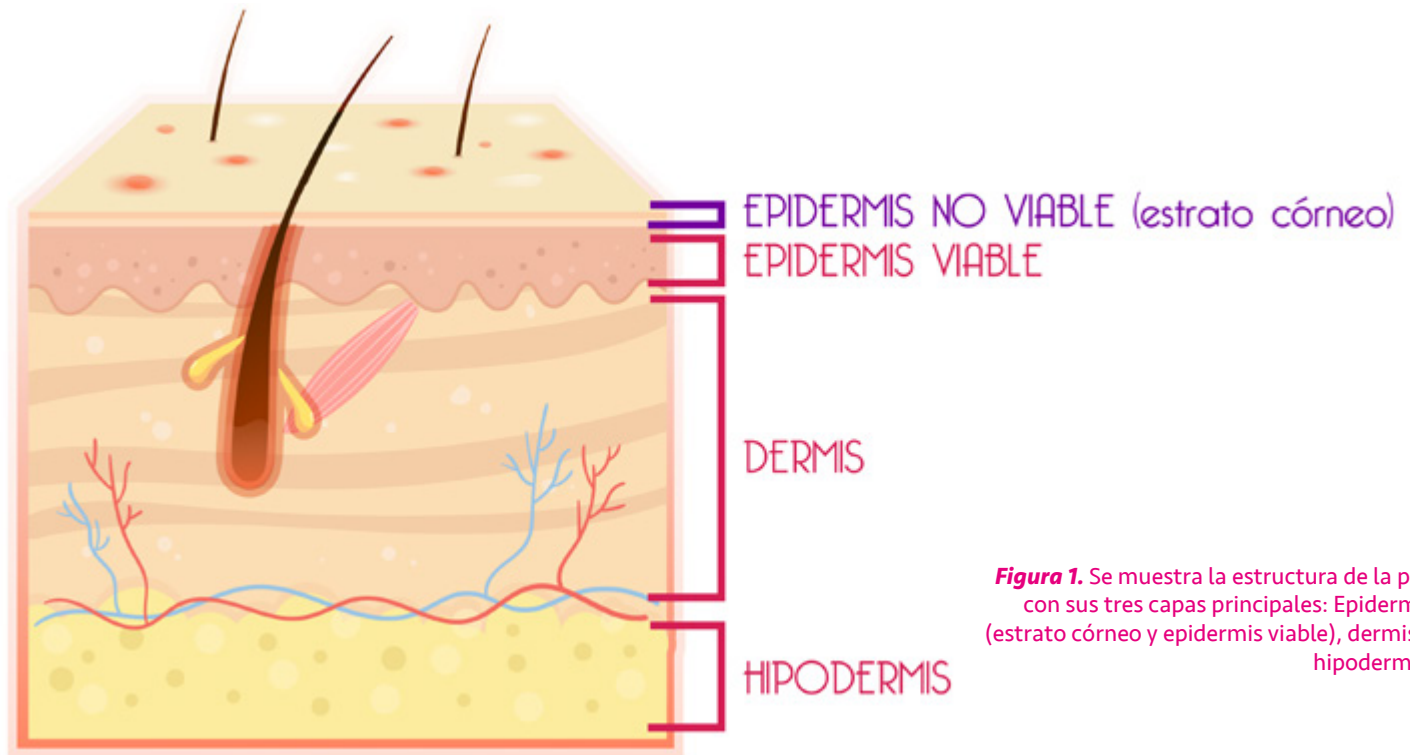


Figura 1. Se muestra la estructura de la piel con sus tres capas principales: Epidermis (estrato córneo y epidermis viable), dermis e hipodermis.

Las capas que constituyen la piel son, de la más externa a la interna (Qindeel et al., 2020; Sivasankarapillai et al., 2021; Yu et al., 2021; Sabbagh y Kim, 2022):

i) Epidermis. Se divide en epidermis no viable o estrato córneo y epidermis viable. En la epidermis viable se producen las células que al madurar formarán el estrato córneo, el cual se considera la principal barrera de protección y cuya estructura se compara con una pared de ladrillos, donde los ladrillos son las células córneas o corneocitos, y el cemento que rodea y mantiene unidos a los corneocitos es una matriz lipídica.

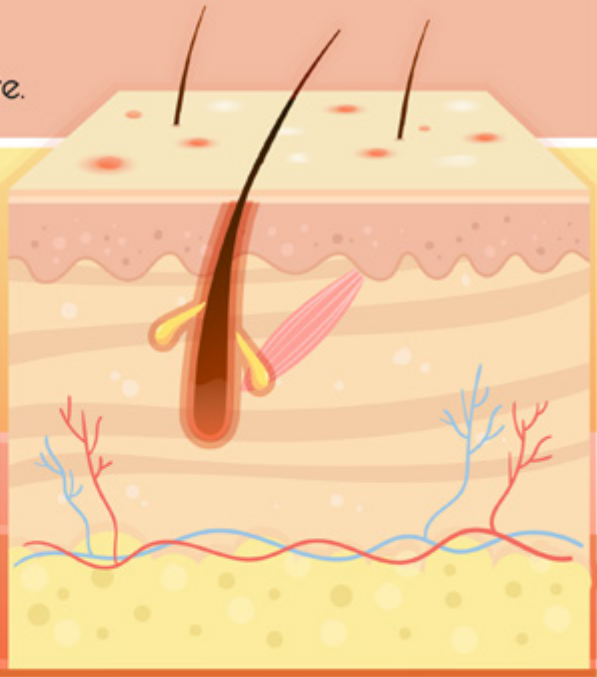
ii) Dermis. Constituida básicamente por tejido conectivo, brinda elasticidad a la piel y alberga diversas estructuras como vasos sanguíneos, folículos pilosos (asociados a glándulas sebáceas), glándulas sudoríparas y receptores que permiten percibir el dolor, calor, frío, presión.

iii) La hipodermis. Contiene células grasas o adipocitos, que brindan protección mecánica, funcionan como aislante y almacenan energía.

La piel cumple con numerosas funciones, como las que se mencionan en la Tabla 1.

Tabla I.

Funciones que cumple la piel (Ganem-Rondero, 2011; Yu et al., 2021)

Envoltura para tejidos y fluidos corporales. Representa nuestra interfase con el medio ambiente.	
Barrera de permeabilidad. Funciona en ambos sentidos: Protege contra agresiones externas, evitando el ingreso de microorganismos, agentes químicos y radiaciones; por otro lado, evita la salida de fluidos biológicos.	
Protección térmica y mecánica.	
Recepción de estímulos externos (frío, calor, dolor, presión).	
Contribuye a la regulación de la temperatura y de la presión sanguínea.	
Participa en la respuesta inmune ante el ingreso de antígenos.	
Ocurren un sin número de reacciones de síntesis (por ejemplo, producción de vitamina D), metabolismo y eliminación.	

Si la piel mantiene su barrera intacta, se evita la entrada de agentes químicos, agentes patógenos y radiaciones. Esta barrera se ve comprometida cuando la piel se daña, ya sea por heridas o por enfermedades que la alteren, generando problemas que pueden llegar a ser muy graves (Shamiya et al., 2022). Por otro lado, la piel se utiliza también como un sitio para la administración de fármacos, precisamente para prevenir o tratar enfermedades propias de la piel (administración tópica) o bien fungiendo como un portal para la entrada de fármacos, permitiéndoles alcanzar otros sitios en el organismo (administración sistémica). En ambos

casos, el estrato córneo debe ser franqueado, de modo que se permita la penetración y/o absorción de los fármacos administrados (Qindeel et al., 2020; Sivasankarapillai et al., 2021; Yu et al., 2021).

Existen diversas formulaciones, como cremas, ungüentos, geles, aerosoles y parches y cada vez es más frecuente que en estas preparaciones se incluyan acarreadores, sobre todo de tamaño nanométrico (nanoacarreadores) como nanopartículas, liposomas, niosomas, complejos de inclusión, micro y nanoemulsiones, nano-suspensiones, etc. (Sabbagh y Kim, 2022).

2. Nanoacarreadores

Se ha definido a la nanotecnología como el estudio y la manipulación de los materiales a escala nanométrica. La nanotecnología se ha incorporado actualmente a prácticamente todas las áreas y la de la salud no es la excepción. En este sentido, la nanotecnología farmacéutica y la nanomedicina encuentran importantes aplicaciones para la detección oportuna y el tratamiento de diversas enfermedades, entre las que puede mencionarse el cáncer.

Los nanoacarreadores incluyen estructuras con tamaños inferiores a los 1000 nm (o 1 micra), aunque no se ha llegado a un acuerdo unánime y algunos autores consideran que los tamaños deben ser menores a 100 nm ($1 \text{ nm} = 10^{-9} \text{ m}$). Los nanoacarreadores presentan diversas geometrías y pueden fabricarse de distintos materiales como polímeros, lípidos, metales, carbono, surfactantes o proteínas. Entre los sistemas que se han fabricado se tienen sistemas lipídicos (nanopartículas lipídicas, liposomas, niosomas, etosomas), sistemas poliméricos (nanopartículas, micelas), micro- y nanoemulsiones, nanosuspensiones, dendrímeros y nanoestructuras inorgánicas (Sivasankarapillai et al., 2021; Sabbagh y Kim, 2022).

Los nanoacarreadores como sistemas para la administración de fármacos en la piel ofrecen las ventajas mostradas en la Tabla 2.

Tabla 2
Ventajas de los nanoacarreadores como portadores de fármacos administrados en la piel

Liberación sostenida: Los fármacos pueden liberarse gradualmente, lo que permite reducir la frecuencia de aplicación.

Mejora de la permeabilidad a través de la piel. Por su tamaño y/o composición, los nanoacarreadores pueden promover la penetración en piel.

Posibilidad de vectorizar o dirigir la liberación de los fármacos. La composición de las nanoestructuras o bien la funcionalización de su superficie hace posible que la liberación de los fármacos ocurra en el sitio blanco (donde se espera que ejerza su acción).

Pueden ser fabricados de materiales biocompatibles y biodegradables.

Pueden brindar protección a los fármacos, ya sea extendiendo su vida de anaquel y/o evitando su degradación en el medio biológico.

Pueden formar una barrera de protección, importante en el caso de heridas.

Al aplicar una formulación a base de nanoacarreadores, éstos pueden interaccionar con la piel de distintas maneras, dependiendo de su composición, estructura y tamaño (Figura 2):

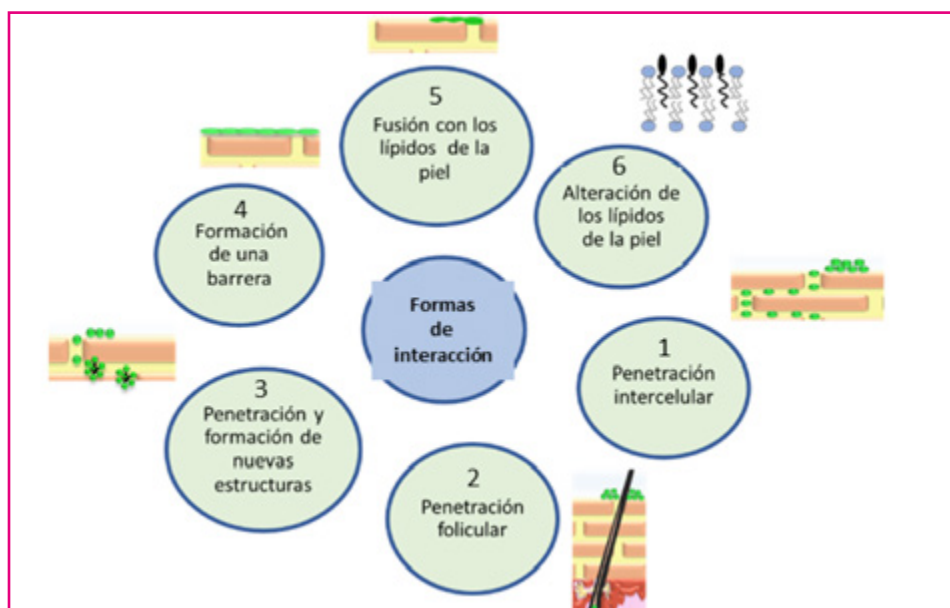


Figura 2. Formas en que los nanoacarreadores pueden interactuar con la piel (modificada de Nava-Arzaluz et al., 2019; Qindeel et al., 2020).

1. Pueden penetrar a través del estrato córneo por vía intercelular, i.e., rodeando a los corneocitos y difundiendo a través de los lípidos; de hecho, se considera que ésta es la principal vía para la mayoría de las sustancias. 2. La folicular también es una vía de acceso importante para nanoacarreadores, penetrando a través de los folículos pilosos, donde pueden formar un depósito a partir del cual puede liberarse el fármaco. 3. Se ha propuesto que algunos nanoacarreadores, sobre todo los que están constituidos por surfactantes o lípidos, pueden mezclarse con los lípidos del estrato córneo, formando otras estructuras como vesículas o micelas. 4. Los nanoacarreadores lipídicos (e.g., liposomas, nanopartículas lipídicas) pueden fundirse y formar una barrera oclusiva sobre la piel. Esto puede contribuir a incrementar la hidratación y por tanto la permeación de los fármacos (López-García y Ganem-Rondero, 2015). 5. Los acarreadores lipídicos pueden fundirse con los lípidos de la piel, liberando su contenido y favoreciendo la penetración sobre todo de sustancias lipofílicas (Espinosa-Olivares et al., 2020). 6. Algunos componentes de los nanoacarreadores (e.g., surfactantes, ácidos grasos) son capaces de intercalarse entre las cadenas de los lípidos de la piel, desorganizándolos o incluso extrayéndolos, lo que altera la barrera y la vuelve más permeable (Nava-Arzaluz et al., 2019; Qindeel et al., 2020; Sivasankarapillai et al., 2021).

3. Algunas consideraciones

Los sistemas tópicos y transdérmicos han encontrado buena aceptación por parte de los pacientes, debido a que su aplicación en general es sencilla y no invasiva. El uso de nanoacarreadores en el área de la salud ha cobrado gran relevancia en las últimas décadas y en el caso de la administración en piel, cuenta con numerosas aplicaciones, tanto en el área cosmética como farmacéutica, con un número creciente de artículos y patentes, así como productos que ya se comercializan, principalmente del área cosmética. En el ámbito farmacéutico, los nanoacarreadores han mostrado su

efectividad como portadores para el transporte de activos destinados al saneamiento de heridas, sobre todo crónicas, incluyendo por ejemplo antimicrobianos o factores de crecimiento, constituyendo alternativas importantes para el tratamiento de pie diabético o de otras morbilidades en donde la regeneración de la piel dañada se dificulta y se complica aún más por el grave problema de resistencia a los antibióticos que han desarrollado muchos microorganismos (Bernal-Chávez et al., 2019; Bernal-Chávez et al., 2022). También se tienen avances importantes en la administración en piel buscando un efecto sistémico, empleando nanoacarreadores sólo o bien combinados con agentes que promueven la absorción, tanto de tipo químico, como físico, e.g., sonoforesis (aplicación de ultrasonido), iontoforesis (aplicación de corriente eléctrica), microagujas (agujas de talla micrométrica que traspasan el estrato córneo, generando canales por donde pueden difundir los activos administrados). En este caso, se utiliza la piel como puerta de entrada para hacer llegar un fármaco a alguna otra parte del organismo, en donde su acción sea requerida (Ng y Gupta, 2020; Qindeel et al., 2020; Villanueva-Martínez et al., 2022; Sivasankarapillai et al., 2021; Yu et al., 2021). Finalmente, los nanoacarreadores también se emplean para liberar fármacos destinados al tratamiento de enfermedades propias de la piel, favoreciendo la penetración y retención del fármaco en la piel, así como su liberación gradual, reduciendo con ello la frecuencia de administración (Espinosa-Olivares et al., 2020).

No obstante, a pesar de los beneficios ya mencionados, se requiere de una mayor investigación, no sólo para entender completamente los mecanismos de penetración, sino para evaluar los efectos que los nanoacarreadores pueden tener a largo plazo sobre nuestro organismo y so-

bre el medio ambiente, principalmente porque hay que tener en cuenta que el comportamiento de estas estructuras de escala nanométrica pueden no presentar el mismo patrón que a escala macro (Qindeel et al., 2020; Yu et al., 2021).

Referencias

- Bernal-Chávez S.A., Alcalá-Alcalá S., Cerecedo D., Ganem-Rondero A. (2022). Thermogelling Matrix-Containing Platelet Lysate-Loaded Elastic Liposomes as a Potential Treatment of Wounds. *Pharmaceutical Technology*, August, 35-41.
- Bernal-Chávez S., Nava-Arzaluz M.G., Quiroz-Segoviano R.I.Y., Ganem-Rondero A. (2019). Nanocarrier-based systems for wound healing. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 45, 1389-1402.
- Espinosa-Olivares M.A., Delgado-Buenrostro N.L., Chirino Y.I., Trejo-Márquez M.A., Pascual-Bustamante S., Ganem-Rondero A. (2020). Nanostructured lipid carriers loaded with curcuminoids: Physicochemical characterization, in vitro release, ex vivo skin penetration, stability and antioxidant activity. *Europ. J. Pharm. Sci.* 155, 105533.
- Ganem-Rondero A. (2011). ¿Qué sabe Ud. acerca de... la vía de administración transdérmica? *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas* 42, 65-68.
- López-García R., Ganem-Rondero A. (2015). Solid Lipid Nanoparticles (SLN) and Nanostructured Lipid Carriers (NLC): Occlusive Effect and Penetration Enhancement Ability. *J. Cosmet. Dermatol. Sci. Appl.* 5, 62-72.
- Nava-Arzaluz M.G., Piñón-Segundo E., Ganem-Rondero A. (2019). Lipid nanocarriers as skin drug delivery systems. En: *Nanoparticles in Pharmacotherapy | Recent progress of nanoparticles in pharmacotherapy*, Alex Grumezescu (Ed.), Elsevier, USA, pp. 311-390.
- Ng L.Ch., Gupta M. (2020). Transdermal drug delivery systems in diabetes management: A review. *Asian J. Pharm.* 15, 13-25.
- Qindeel M., Ullah M.H., Din F., Ahmed N., Rehman A. (2020). Recent trends, challenges and future outlook of transdermal drug delivery systems for rheumatoid arthritis therapy. *J. Control. Release* 327, 595-615.
- Sabbagh F., Kim B.S. (2022). Recent advances in polymeric transdermal drug delivery systems. *J. Control. Release* 341, 132-146.
- Shamiya Y., Ravi Sh.P., Coyle A., Chakrabarti S., Paul A. (2022). Engineering nanoparticle therapeutics for impaired wound healing in diabetes. *Drug Discov. Today* 27 (2022) 1156-1166.
- Sivasankarapillai V.S., Das S.S., Sabir F., Sundaramahalingam M.A., Colmenares J.C., Prasannakumar S., Rajan M., Rahdar A., Kyzas G.Z. Progress in natural polymer engineered biomaterials for transdermal drug delivery systems. *Mater. Today Chem.* 19, 100382.
- Villanueva-Martínez A., Merino V., Ganem-Rondero A. (2022). Transdermal formulations and strategies for the treatment of osteoporosis. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 69, 103111.
- Yu Y.-Q., Yang X., Wu X.-F., Fan Y.-B. (2021). Strategies for effective transdermal applications. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 9, 646554.