

eman ta zabal zazu



Universidad
del País Vasco

Euskal Herriko
Unibertsitatea

FARMAZIA
FAKULTATEA
FACULTAD
DE FARMACIA

FARMAZIAKO GRADUA

Farmazia eta elikagaien zientzien saila

2020/2021 Ikasturtea

GRADU AMAIERAKO LANA

XURGAPEN TRANSDERMIKOA HOBETZEKO ESTRATEGIA BERRIAK: NANOGARRAIATZAILEAK

Irati Bilbao García-k egindako lana

Edorta Santos Vizcaíno-k zuzendua

Vitoria-Gasteizen, 2021eko ekainaren 21ean

AURKIBIDEA

1. Sarrera.....	1
2. Helburuak.....	4
3. Garapena.....	4
3.1. Azalaren anatomia eta ezaugarriak.....	4
3.2. Larruazalaren xurgapen mekanismoak.....	7
3.3. Xurgapen transdermikoan eragiten duten faktoreak.....	8
3.4. Garraiatzaile besikularrak.....	9
A. Liposomak.....	11
A.1. Izaera eta egitura.....	11
A.2. Ekoizpena.....	11
A.3. Aplikazioak.....	15
B. Transferosomak.....	15
B.1. Izaera eta egitura.....	15
B.2. Ekoizpena.....	16
B.3. Aplikazioak.....	16
C. Niosomak.....	17
C.1. Izaera eta egitura.....	17
C.2. Ekoizpena.....	18
C.3. Aplikazioak.....	18
D. Etosomak.....	19
D.1. Izaera eta egitura.....	19
D.2. Ekoizpena.....	19
D.3. Aplikazioak.....	20
E. Garraiatzaile besikularren arteko alderaketa.....	20
4. Ondorioak eta etorkizuneko gogoeta.....	22
5. Bibliografia.....	22

LABURPENA

Azken hamarkadako literatura zientifikoari erreparatuz, estrategia transdermikoak oinarrizko eman-bide sistemikoen alternatiba izan daitezkeela dirudi. Hori dela eta, premiazkoa da xurgapen transdermiko hobetzen duten baliabide berriak aurkitzea; eta ikerketek diotenez nanogarraiatzaileak aukera oparoena dira. Nanogarraiatzaileak, farmakoen absortzio sistemikoa ahalbidetzen duten eta lipido biodegradagarri eta biobateragarriez osatuak dauden sistema nanometrikoak dira; eta hauen artean, garraiatzaile besikularrak ditugu ardura handienekoak. Garraiatzaile besikularren taldeak liposomak, transferosomak, niosomak eta etosomak hartzen ditu barne, eta denek antzeko egitura aurkezten dute: bikapa lipidiko batek mugatutako nukleo urtsu bat. Antolaketa berezi horrek, izaera eta tamaina ezberdinetako farmakoak kargatu daitezkeen baimentzen du. Oro har garraiatzaile besikularrek farmakoen disolbagarritasuna areagotzeari, larruazaleko lipidoak partzialki fluidizatzeari eta haien egitura deformatzeari esker jarduten dute; horrela, estratu korneoaren zeharkaezintasuna gainditu eta sakonera handiko geruzetara iristea erdiesten dutelarik. Euren abantaila oinarrizkoenak eliminazio auresistemikoa saihestea, erabili beharreko farmako dosia eta administrazio-tartea murriztea, tratamenduaren posologia eta betetze terapeutikoa hobetzea eta toxikotasun-arriskua mugatzea dira. Dena dela, nahiz eta nanogarraiatzaileak sistema eraginkorrak eta seguruak direla frogatu, oraindik ere egonkortasun arazoak, industria-mailako ekoizpen erronkak eta gehiegizko kostua gainditzeke dituzten zenbait oztopo dira. Beraz, ezinbestekoa da nanogarraiatzaileak ikertzen jarraitzea, etorkizunean administrazio transdermikoaren funtsa izan daitezkeelako.

1. SARRERA

Hasiera batean, bide transdermikora zuzendutako osagai aktiboak forma farmazeutiko erdi-solidoetara gehitzen ziren —pomadak, kremak, lozioak—, baina, denborarekin, administrazio perkutaneoak garrantzia hartu du eta formulazio estrategia berriak agertu dira: kapsulazioak —nanopartikulak, mikropartikulak, besikulak—, adabakiak —sistema terapeutiko transdermikoak (STT), mikro-orratzak—, nano-esekidurak, etab (1, 2). Indar hartze horren ondorioak ere esparru ekonomikoan islatu dira. Izan ere, 2023-rako administrazio transdermikoak 7,1 bilioi dolarrak erdietsi ditzan espero da, 2018-an 5,7 bilioi dolarretan zenbatetsi zelarik. Are gehiago, nahiz eta aho-bidea farmakoak hartzeko bide erabilienera eta erosoena izan, bide transdermikoak urteko hazkuntza-tasa konposatu altuagoa aurkeztuko duela aurreikusi da (CAGR % 4,5) (3). Gorakada horren arrazoi nagusienak hiru dira: aho-bideak onarpena galdu izana, gaixotasun kronikoen intzidentziak gora egiteak eta ohizko administrazio sistemakoek eragindako efektu desiragaitzak ekidin daitezkeen bide berriak nagusitzea.

Larruazal-bidea administrazio dermikoan (topikoan) eta transdermikoan bereiz daiteke. Bietan larruazal gainean ezarritako printzipio aktiboen garraio masibo bat ematen da; baina, ezberdintasuna larruazaleko geruzak zeharkatzeko gaitasunean dago. Administrazio dermikoak normalean eragin lokala edo topikoa ahalbidetzen du; hau da, farmakoaren ekintza administrazio-gunera mugatzen da. Izan ere, produktuak epidermisa zeharkatu eta gehienez xafla basalera edo tokiko ehun muskularrera irits daiteke. Dosifikazio transdermikoak, aldiz, ekintza sistemikoa nagusitzen du, eta beraz, printzipio aktiboak larruazala zeharkatzea, odol-zirkulazioan zehar zabaltzea eta itu-ehunera iristea erdiesten du (2, 4).

Administrazio transdermikoak erakusten dituen funtsezko abantailak anitzak dira, baina, neurri berean sistema transdermikoek hainbat traba dituzte gainditzeke (Barry, 1987; Chien, 1992; Del Pozo, 1993; Carmichael, 1994; Jennifer, 1994; Berti eta Lipsky, 1995; Guy, 1996).

1. Kutzak onura eta desabantaila aipagarrienak jasotzen ditu.

Abantailak



- 1) Printzipio aktiboak ez du lehenengo iragaite efekturik pairatzen. Hau da, ez da egongo odol zirkulaziora iritsi aurretik gibelean metabolizatua edo bioeraldatua izan den farmako proportziorik. Horrela, metabolitoek eragin ditzaketen albo-ondorioak saihestea eta farmako dosiak murriztea lor daiteke.
- 2) Erabili beharreko administrazio-tartea murrizten da; tratamenduaren posologia eta betetze terapeutikoa hobetzen direlarik. Izan ere, sistema transdermikoek ohizko formulazio sistemikoek baino xurgapen luzatuagoa izaten dute.
- 3) Indize terapeutiko estuko farmakoak administratu daitezke; eta gainera, aho-bidearekin baino kontzentrazio aldaketa eta eragin desiragaitz gutxiago lortzen dira.
- 4) Toxikotasun-arrisku txikiko estrategiak izaten dira; eta kaltea agertzekotan, administrazioa momentuan eteteko aukera dago.
- 5) Pazientearen zenbait egoera berezietan erabili daitezke: goragaleak edo gorakoak daudenean, heste-buxadurak egotean, tratamenduak kronifikatzen direnean, etab.
- 6) Bide segurua, erraza eta ongi onartua da; eta horrek ere pazienteak tratamendua bete dezan errazten du.
- 7) Digestio-aparatuko urin gastrikoek, pH-ak, urdail-hesteko edo beste mukosetako entzimek edota elikagaiek farmakoari eragin diezaioketen kaltea saihesten da.
- 8) Terapia ezberdinekin konbina daiteke.
- 9) Eman-bide parenteralean ez bezala, ez da tresneria espezifikoaren ezta langile kualifikatuaren beharrik egoten.
- 10) Epidermiseko entzimek aktibatutako profarmakoak administratzeko erabili daiteke.

Desabantailak



- 1) Banaketa-erlazio edo partizio-koefiziente (P) baxuko printzipio aktiboek, geruza korneoa zeharkatzeko arazoak izaten dituzte. Halaber, tamaina molekular altuko farmakoek (> 500 Da) ez dute sakonera handiko geruzetara iristerik lortzen.
- 2) Larruazalaren hesi-funtzioak konposatu askoren absortzioa mugatzen du; horregatik odol-kontzentrazio altuak behar dituzten farmakoentzat ez dira egokiak. Gainera, eguneroko dosia ezin da 10 mg-tik gorakoa izan; hortaz, aktibitate altuko printzipio aktiboak baino ezin dira formulatu.
- 3) Substantzia lipodisolbagarri toxikoen behin-behineko xurgapenak efektu toxikoak eragin ditzakete.
- 4) Epidermiseko entzimek eta mikroorganismoek farmakoa bioeraldatzea eragin dezakete.
- 5) Ukipean-dermatitisa, eritemak, sentikortzeak eta erreakzio alergikoak ager daitezke. Dena dela, jatorri naturaleko polimeroak erabiltzen direnean, albo-ondorio lokal gehienak ekiditen direla ikusi da.
- 6) Kostu altuko tratamenduak dira.

Horiek horrela, argi dago administrazio transdermikoak zenbait onura erakusten dituela ohizko eman-bide sistemikoen aurrean. Esate baterako, aho-bidearekin alderatu eta bi dira nabarmendu daitezkeen abantaila nagusienak: kontzentrazio plasmaticoen eta xurgapenaren aldakortasuna ekiditea eta eliminazio auresistemikoa saihestea. Horren emaitzak printzipio aktiboaren bioerabilgarritasuna handitzea eta erabili beharreko farmako dosia murriztea dira. Administrazio parenteralekin erkatzerakoan ere onura ezberdinak erakusten ditu. Alde batetik, bide transdermikoak pazientearentzat erosoagoa da, eta horrek betetze terapeutikoa hobetzea dakar. Bestetik, seguruagoa dela ere esan dezakegu, ekintza bat-batean mozteko aukera ematen duelako; eta azkenik, langile kualifikatuaren beharrik ez duela gailendu daiteke (2). Hitz gutxitan, eta aipatutako guztia aintzat hartuta, estrategia transdermikoak oinarritzko eman-bide sistemikoen alternatiba izan daitezkeela dirudi; horrela, euren erabileraren ondoriozko eragin desiragaitzak ekiditea lortuko liratekeelarik (4).

Dena dela, bideak agertzen duen erronka nagusia geruza korneoaren zeharkaezintasuna gainditzea da. Kontua da kanpo-geruza iragazgaitz honek farmakoen absortzioa mugatzen duela; larruazalaren funtsezko eginkizuna organismoa babestea baita. Hala eta guztiz ere, hesi-funtzioa ez da perfektua, eta horregatik printzipio aktiboaren xurgapena hobetzea lortzen duten estrategia ezberdinak topa daitezke (1). Horien artean hiru aipatuko ditugu.

Lehenengoko metodoa indartzaile kimikoak erabiltzean datza: azonak, glikolak, terpenoak, etanola, etab. Antza denez aipatutako konposatuek larruazaleko lipidoak partzialki fluidizatzeari eta printzipio aktiboaren banaketa hobetzeari esker jarduten dute (1, 4, 5). Bigarregoko aukera metodo fisikoak erabiltzea da; besteak beste: sonoforesia, elektroporazioa, mikro-orratzak, ablazio termikoa, etab. Teknika hauek guztiek baliabide ezberdinak —ultrasoinuak, korrante elektrikoak, beroa— erabiltzen dituzte larruazalaren iragazkortasuna denbora batez aldatzeko, horrek farmakoen xurgapena erraztea eragiten duelako (1, 6). Azkenik, tamaina txikiko sistema lipidikoak aurki daitezke: mikro eta nanogarraiatazaileak. Adituek diotenez xurgapen transdermikoak hobetzeko estrategia egokienak dira; izan ere, indartzaile kimikoek narritadura eta larruazaleko kalte iraunkorrak eragin ditzakete, eta metodo fisikoak, aldiz, mingarriak, garestiak eta betetze terapeutiko eskasekoak izaten dira (1). Kapsulazio hauek euren egitura deformatzeari, farmakoen disolbagarritasuna areagotzeari eta larruazaleko lipidoak fluidizatzeari esker dira eraginkor (1, 7).

2. HELBURUAK

GrAL honen helburu nagusia xurgapen transdermiko hobetzen duten estrategia berriak aztertzea da: nanogarraiatzaileak. Horretarako, eta sarrera moduan, larruzal-bidearen garrantzia eta administrazio transdermikoaren abantaila/desabantailak jorratuko dira. Horrekin batera, larruzalaren anatomia eta ezaugarriak, absortzio-mekanismoak eta xurgapen transdermikoan eragiten duten faktoreak landuko dira. Bestetik, garraiatzaile besikularrek dituzten izaera eta egiturak, ekoizpen-metodoak, industria farmazeutiko zein kosmetikoko aplikazioak eta elkarren arteko ezberdintasunak azalduko dira; eta azkenik, ondorio nagusienak nabarmendu eta nanoteknologia hauek etorkizunean izan dezaketen inpaktua aztertuko da.

Lana garatzeko, PubMed, Scopus, Google Scholar edo NCBI bezalako datu-baseak erabili dira. Bertan, argitaratutako artikuluen zientifikoen berrikuspen bibliografiko bat egin da; hitz gako batzuk sartuta eta bilaketa boolearrak baliatuta. Bukatzeko, lortutako informazioa ebaluatu eta kudeatu izan da.

3. GARAPENA

3.1. Azalaren anatomia eta ezaugarriak

Larruzala giza-gorputzeko organorik handiena da: 1,5-2 m²-tako azalera du eta gorputz pisuaren %15-a dagokio (1, 5, 8). Lodiera aldetik, arrazaren, klimaren eta gorputz-zonaldearen arabera dela esan daiteke, baina eskuarki, 0,2 eta 4 mm bitartekoa izaten da. Ukimen, min, presio, azkura eta tenperaturari sentikorra den ehuna dugu (9); eta hiru egitura mikroskopiko nagusitan bana daiteke: epidermisa, dermisa eta hipodermisa. Geruza sakonenean —batez ere dermisak— %64-72 bitarteko ur-proportzioa dute; gainazalak, aldiz, %10-13ko hidratazio-maila izaten du (5).

Larruzalak duen eginkizun nagusia organismoa babestea da; eta beraz, substantzia askoren elkartrukea mugatua ikusi daiteke. Hau da, larruzalak kanpo-eragileen aurkako barrera fisiko-kimiko gisa jarduten du; horregatik bereziki interesgarria da xurgapen transdermiko hobetzen duten nanoteknologiak garatzea. Hesi-funtzioan inplikaturako mekanismoak eragile motaren arabera izaten dira. Adibidez, agente mekanikoei aurre egiteko —traumatismoak, presioa— malgutasuna, gantz-panikula edo kailua dira egoki; mikroorganismoen kontra, ordea, larruzaleko flora, pH-a edo mantu hidrolipidikoa suerta daitezke mesedegarri (5). Nahiz eta larruzal-konposaketa barrera funtzioaren antzean

dagoen arrazoi nagusiena izan, geruza korneoaren hidratazio-maila eskasak (%10-13) eta tarte interzelularren estutasunak ere (0,1 μm) eragina dute (2). Bestetik, larruazalak termoerregulazio, homeostasi, irazketa, immunizazio, D bitaminaren sintesi, komunikazio, ur eta gantz erreserba, xurgapen eta metabolismo funtzioetan ere hartzen du parte, eta balantze hidrikoa kontrolatzeaz arduratzen da (5, 8).

Mantu hidrolipidikoa

Geruza hidrolipidikoa epidermisa estaltzen duen ur-lipido emulsio azidoa da; zeinean osagai nagusienak seboa, adarkatze-prozesutik datozen substantziak —keratinozito hondarrak, fosfolipidoak, gantz azidoak—, korneozitoak eta ura diren (5). Seboak izaera hidrofoboa du, eta ura eta uretan disolbagarriak diren substantziak barneratu daitezzen mugatzen du. Korneozitoetako keratina, aldiz, hidrofila da, eta beraz, koipea eta konposatu oliotsuak sar daitezzen saihesten du. Elkarrekin, substantzia kimikoen xurgapena oztopatzen duen barrera selektibo batean bilakatzen dute larruazala (5). Halaber, mantu hidrolipidikoak beste bi funtzio nagusi betetzen ditu: larruazalari pH azidoa eman —bakterio eta onddoen infekzioak ekiditeko lagungarria dena— eta larruazal-gainazala malgutu.

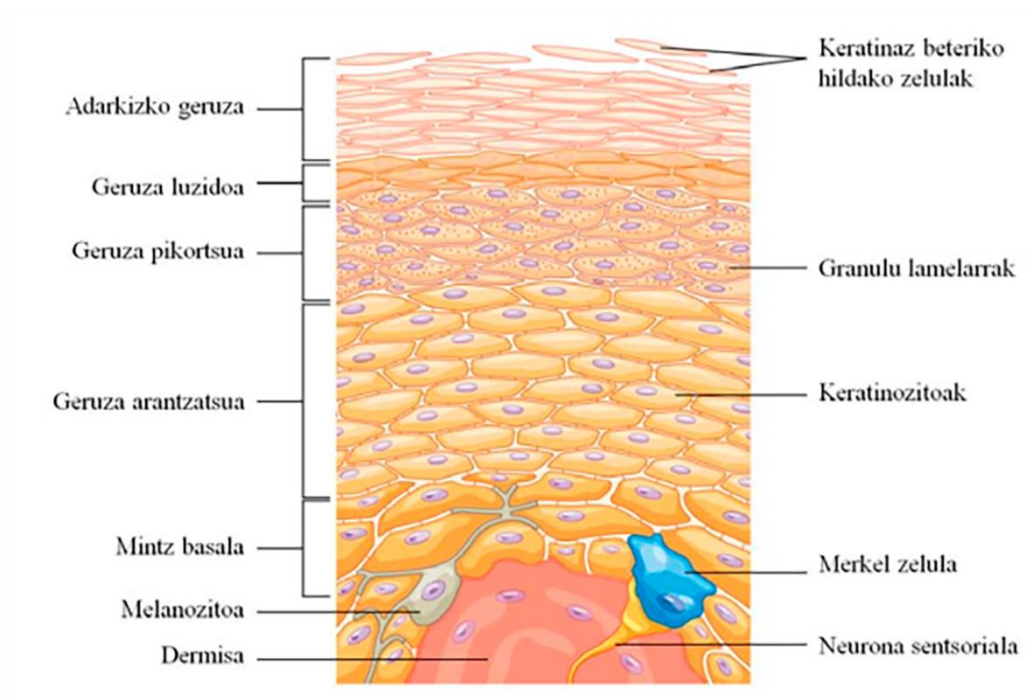
Epidermisa

Epidermisa giza-gorputzeko geruzarik kanpokoena da. Bere lodiera 0,1 mm-takoa izaten da, eta epitelio geruzatu batez osatua dago; ezkatatzkoa eta keratinizatua (5). Jatorri ektodermikoa duen mintz honek lau zelula mota nagusi aurkezten ditu: keratinozitoak, melanozitoak, Merkel zelulak (sentsorialak) eta Langerhans-en zelulak (immunitarioak). Horiei esker keratina ekoiztea, larruazala pigmentatzea, ukimena hautematea eta organismoa babestea lortzen da hurrenez hurren (5, 9). Epidermisaren funtsezko ezaugarrietako bat ere bada baskularizatu gabeko ehuna izatea; horrexegatik zirkulazio sistemikora iristea bilatzen duten molekulek, geruza dermiko-epidermikoa zeharkatu behar dute (1, 8). Oro har epidermisa bi azpigeruza nagusietan bereiz daiteke: adarkizko geruza (geruza korneoa) eta epidermis bideragarria.

Adarkizko geruza nukleorik gabeko eta adar-itxurako zelula hil zapalek osatzen dute; korneozito izenaz ere ezagutzen direnak, eta horiek inguratuz bikapa eran antolatutako lipidikoak —zamidak, kolesterola, gantz azidoak— topa daitezke (1, 2, 5). Zelula keratolitikoek eta lipidoek hartutako antolaketa horri “adreilu-zementu” (bricks and mortar) egitura deritzo; zeinetan korneozitoak adreilutzat ulertzen diren eta lipidoak itsasgarri moduan (1). Dena dela lipidoen funtzio bakarra ez da geruza korneoko egitura mantentzea, izan ere, larruazalaren gehiegizko ur-galera saihesteko eta printzipio aktiboen sarrera blokeatzeko ere

egokiak dira; salbuespen bakarra pisu molekular baxuko (< 500 Da) farmako lipodisolagarriak (Log P: 1-3) izanik (10). Hori dela eta, tamaina txikiko sistema lipidoak administrazio transdermikorako estrategia berrien oinarri bihurtu dira; geruza korneoaren zeharkaezintasuna gainditzea lortzen dutelako.

Beste alde batetik, epidermis bideragarria dugu; estratu korneoaren azpialdean kokatzen den eta geruza gardenaz (luzidoa), pikortsuaz, arantzatsuaz eta mintz basalaz (hozi-geruza) osatua dagoen eremua (9) **(1. Irudia)**.



1. irudia: Epidermisaren geruzak. Hemendik moldatua (11).

Dermisa

Epidermisaren eta hipodermisaren tartean kokatutako ehun konektibo erresistentea, konprimagarria eta elastikoa da. Bere osagai nagusienak kolagena eta zuntz elastikoak (elastina) dira eta oinarriko substantzia amorfo batek —mukopolisakaridoak, azido hialuronikoa, kondroitin sulfatoa— inguratzen ditu (5). Aipatutako zuntz proteinek malgutasuna eta trakzioarekiko erresistentzia ematen diote larruazalari, eta gainontzeko osagaiak, aldiz, larruazala hidratatzen dute; nahiz eta adinarekin gutxitu eta zimurrak agertzen hasten diren. Dermisean ere odol eta linfa hodiak, nerbio-bukaerak eta larruazal-eranskinak —ile-folikuluak, sebo-guruinak, izerdi-guruinak— kokatzen dira eta baskularizazio egokiko eremua denez gero, epidermisa elikatzeaz arduratzen da (1, 5). Hori bai, zelula gutxi izaten ditu: fibroblastoak, mastozitoak, makrofagoak eta leukozitoak.

Hipodermisa edo larruazal-azpiko ehuna

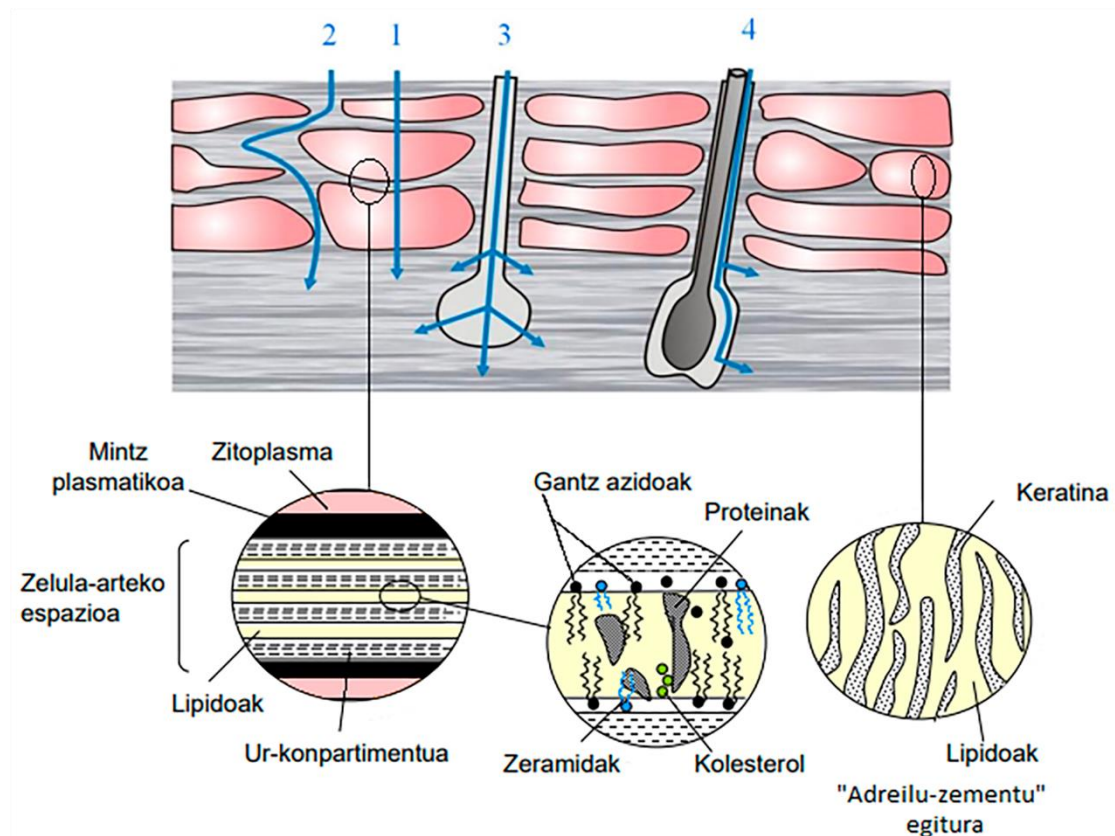
Hipodermisa dermisaren azpian kokatzen den eta larruazalarekin estuki erlazionatua dagoen ehun konektibo laxoa da. Kolagenoan eta zuntz elastikoetan aberatsa izateak, inguruneke ehunekin —epidermis, muskuluak, hezurak— lotura egonkorak ezartzeko aukera ematen dio (1, 5). Hala ere, hipodermisaren osagai oinarrizkoenak adipozitoak dira; isolatzaile termiko eta gantz-erreserba moduan jarduten duten zelulak (1, 5). Horrez gain, fibroblastoak, makrofagoak, nerbioak, linfa-hodiak eta zirkulazio sistemikoarekin zuzenean batzen diren kapilarrak aurki daitezke.

3.2. Larruazalaren xurgapen mekanismoak

Ekintza sistemikoa izatera bideratutako produktuek, bi bide nagusi jarrai ditzakete dermiseko odol-kapilareetara arte iristeko: bide transepidermikoa eta bide transapendikularra (1, 2, 5).

Bide transepidermikoa geruza korneoa zeharkatzean datza. Horretarako, izaera polar eta apolarreko molekulek bi azpibide ezberdin erabili ditzakete: zelula arteko bidea (interzelularra) eta zelula barneko bidea (intrazelularra) (12). Zelula arteko bidea oso ibilbide bihurgunetsua da, baina, hala ere, farmako lipidiko gehienek hautatzen dute (1, 6). Kasu honetan printzipio aktiboaren difusioa korneozitoen artean aurkitzen diren erreten lipidikoak zeharkatzeari esker gertatzen da. Nahiz eta hasiera batean bigarren mailako azpibide gisatzat sailkatu, gaur egun garrantzi handiko xurgapen mekanismoa dela dakigu (1). Zelula barneko bideak, aldiz, korneozitoen zeharreko difusioa inplikatzeko du. Zehatzago esanda, jatorri polarreko molekulak proteina harizpien gainazalean metatutako urari esker barneratu daitezke (1, 6). Hala ere, printzipio aktiboek korneozitoen arteko lipidoak zeharkatzeko gaitasuna izan behar dute (1). Hau da, bide honek etengabeko ur-lipido/lipido-ur banaketak dakartza berekin; eta horregatik da horren neketsua, farmakoek banatze koefiziente oso orekatua izan behar dutelako.

Bide transapendikularra larruazal-eranskinak erabiltzean oinarritzen da (**2. Irudia**). Horrela, bide transfolikularra eta guruinen bidezko bidea bereiz daitezke. Bide transfolikularra ile-folikuluaren bitartezko xurgapenari deritzo; eta nahiz eta larruazal azalera osoaren %0,1-era mugatua egon, farmako lipidiko askoren garraioa baimentzen duela ikusi da (1, 2). Guruinen bidezko bidea, berriz, izerdi- eta sebo-guruinen iraitz-hodietatik ematen da (5). Sebo-guruinek seboan zehar hedagarriak diren farmako lipofiloen sarrera ahalbidetzen dute. Izerdi-guruinek euren aldetik, izerdian barreiatu daitezkeen pisu molekular txikiko substantzia hidrofiloen xurgapena zuzentzen dute (2). Bide transapendikularra da xurgapen-mekanismo guztien artean garrantzi gutxienekoa. Izan ere, korneozitoek hartzen duten azalerarekin alderatuta, unitate pilosebazeoen eta izerdi-guruinen kopurua oso txikia izaten da (2, 6).



2. **irudia:** Larruazalaren xurgapen mekanismoak. (1) zelula-barnekoa; (2) zelula-artekoa; (3) guruinen bidezkoa; (4) transfolikularra. Hemendik moldatua (5) eta (12).

3.3. Xurgapen transdermikoan eragiten duten faktoreak

Xurgapen transdermikoak baldintzatzen duten faktoreak ugariak eta era askotarikoak dira; eta horregatik bi talde nagusitan bereiz daitezke: faktore biologikoak eta faktore fisiko-kimikoak (2, 12).

Faktore biologikoak larruazal-egituraren menpeko eragileak dira, eta aipagarrienen artean ondorengokoak topa daitezke (2, 6, 12):

- Gorputz zonaldea: Xurgapen-mintzaren loditasunak eta irrigazioak larruazalaren iragazkortasuna modulatu dezakete. Era berean, lipidoen izaera eta larruazal-eranskinen dentsitatea kontuan hartzekoak dira. Esate baterako xurgapen txikieneko eremua oinazpia da.
- Larruazalaren egoera: Ikusi izan da larruazal kaltetua edo gaixotua duten gizabanakoetan absortzioa handitzen dela. Arrazoia barrera funtzioa gutxitzea izan daiteke.
- Temperatura: Larruazalaren tenperatura igotzean, basodilatazioa eta difusio-pasiborako energia handitzen dira; xurgapen transdermikoak faboratuz.

- Adina: Oro har adinak absortzioa murriztea eragiten du.
- Odol-fluxua: Antza denez, zirkulazio periferikoan ematen diren aldaketek xurgapen transdermiko baldintzatu dezakete.
- Hidratazio-maila: Adarkizko geruzaren ur-proporzioa handitzeak, larruazalaren iragazkortasuna areagotzea dakar. Izan ere, hidratazioak larruazaleko poroak hanpatu daitezzen eragiten du, eta ondorioz, Fick-en legeak zehaztutako difusio-koefizientea handitzen da.
- Animalia espeziea, arraza eta sexua.

Ildo beretik, osagai aktiboaren ezaugarri fisiko-kimikoez xurgapena mugatu dezakete (2, 12):

- Difusio-koefizientea: Solutu batek disolbatzaile konkretu batean zehar hedatzeko duen erraztasuna adierazten du, eta lau parametroen menpekoa da: disolbatzailearen biskositate, solutuaren partikula tamaina, tenperatura, eta solutu eta disolbatzaileen izaera. Difusio-koefizientea handia izateak xurgapena faboratua dagoela esan nahi du.
- Banatze-koefizientea edo hidrofilia/lipofilia balantzea: Izaera lipofiloko printzipio aktiboak hobeto xurgatzen dira, eta barneratze egokiena 1-3 bitarteko Log P-a duten farmakoekin behatu da.
- Pisu molekularra: Zenbat eta substantzia baten partikula tamaina txikiagoa izan, orduan eta difusio pasiboaren bitarteko absortzioa handiagoa izango da.
- Farmako dosia edo kontzentrazioa: Fick-en legeak zehaztu bezala, difusio-abiadura farmako kontzentrazioarekiko zuzenki proportzionala da.
- pH-a: Batez ere printzipio aktiboen frakzio ez-ionizatua xurgatzen da.
- Eszipiente-printzipio aktibo elkarrekintzak: Askotan eramaileek farmakoaren xurgapena modulatu dezakete.

3.4. Garraiatzaile besikularrak

Garraiatzaile besikularren taldeak liposomak, transferosomak, niosomak eta etosomak hartzen ditu barne, eta guztiak administrazio topiko zein transdermikoetara zuzendu daitezke (1). Sistema denek antzeko egitura aurkezten dute: lipido biobateragarriek osatutako lamina kontzentrikoak eta horien erdialdean harrapatutako fase urtsu bat; urak, pH indargetzaileek eta kodisolbatzaileek osatutakoa (1, 10). Lipidoetan aberatsak eta tamainan txikiak izateari esker, garraiatzaile besikularrek geruza korneoa zeharkatzea lortzen dute. Oro har, 600 nm-tik gorako besikulek estratu korneoa gainditzeko ez dutela onartzen da. ≤ 300 nm-takoak sakonera handiagoko geruzetara iristea erdiesten dute; eta ≤ 70 nm-takoak, aldiz, dermisera arte barneratu daitezke (1).

Garraiatzaile besikularrak hiru belaunaldi ezberdinetan bereizten dira. Lehenengo belaunaldiko sistema lipidikoek liposoma izena jaso zuten, eta egiten zaien aurreneko aipamena 1964. urtekoa da (Bangham, 1964). Nahiz eta hasiera batean oso hedatuak egon, denborarekin euren erabilera gutxitu egin zen. Izan ere, xixku-tamaina handiko (200-800 nm) egitura zurrnak izateak, larruazalaren bidezko absortzioa mugatzen zuela aurkitu zen (1, 2). 1996. urtean bigarren belaunaldiko garraiatzaile besikularrak agertzen dira: transferosomak (Cevc, 1996). Sistema hauek liposometatik eratortzen dira, baina, bi abantaila nagusi azaltzen dituzte: tamaina besikular txikiagoa (< 300 nm) eta malgutasun handiagoa (5-8 aldiz) (1, 2). Horri esker, transferosomek, euren tamaina baino 5-10 aldiz txikiagoak diren poroetatik igarotzea lortzen dute; xurgapen transdermikoa faboratuz (14). Hamarkada horretan ere niosomak azaltzen dira; tentsoaktibo ez-ionikoz osatutako xixku txikiak (15). Azkenik, 2000. urtean, garraiatzaile besikularren hirugarren belaunaldia garatu zen: etosomak (Touitou, 2000). Etosomak, tamaina txikiko eta etanol oinarriko besikula lipidiko malguak dira. Kasu honetan, absortzioaren hobekuntza euren ezaugarri fisiko-kimikoei egozten zaie: tamaina besikular txikia (< 300 nm), malgutasun handia (liposomena baino 10-30 aldiz handiagoa) eta etanol-presentzia (1, 7).

Garraiatzaile besikular guztiek amankomuneko zenbait abantaila eta desabantaila dituzte; garrantzitsuenak **2. Kutxa** biltzen dira (1, 16, 17).

Abantailak



- 1) Garraiatzaile besikularrek lipido biodegradagarriak eta biobateragarriak erabiltzen dituzte.
- 2) Metodo ezagun eta errazen bitartez ekoizten dira (laborategi-mailan).
- 3) Farmako hidrofiloak eta hidrofoboak garraiatzeko dira egoki.
- 4) Farmakoaren askapen lokalizatua ahalbidetzen dute.
- 5) Biltegi gisatzat jardun dezakete; printzipio aktiboaren askapen motela, mantenua eta kontrolatua ahalbidetuz.

Desabantailak



- 1) Erabiltzen dituzten lipidoak garestiak dira (sintetikoak are gehiago).
- 2) Industria-mailako ekoizpena oztopatua dago; ez baita ekonomikoki bideragarria.
- 3) Azken-produktuan disolbatzaile organikoaren hondarrak gera daitezke.

2. kutxa: Garraiatzaile besikularren abantailak eta desabantailak.

A. Liposomak

A.1. Izaera eta egitura

Lipido biodegradagarriak medio urtsu batean ezartzearen ondoriozko xixku esferikoak dira. Normalean konpartimentu urtsu bat izaten dute gutxienez, bikapa lipidiko batek inguratua; eta lipidoetako buru polarrek fase urtsua mugatzen duten bitartean, isats apolarrak, kanpo ingurunerantz zuzentzen dira. Xixku hauek naturalki edo sintetikoki era daitezke, eta euren antolaketa bereziari esker, farmako hidrofiloak zein lipofiloak administratzeko dira egoki. Oro har osagai aktibo apolarrak bikapa lipidikoan kargatzen dira, eta polarrak nukleo urtsuan disolbaturik doaz (1).

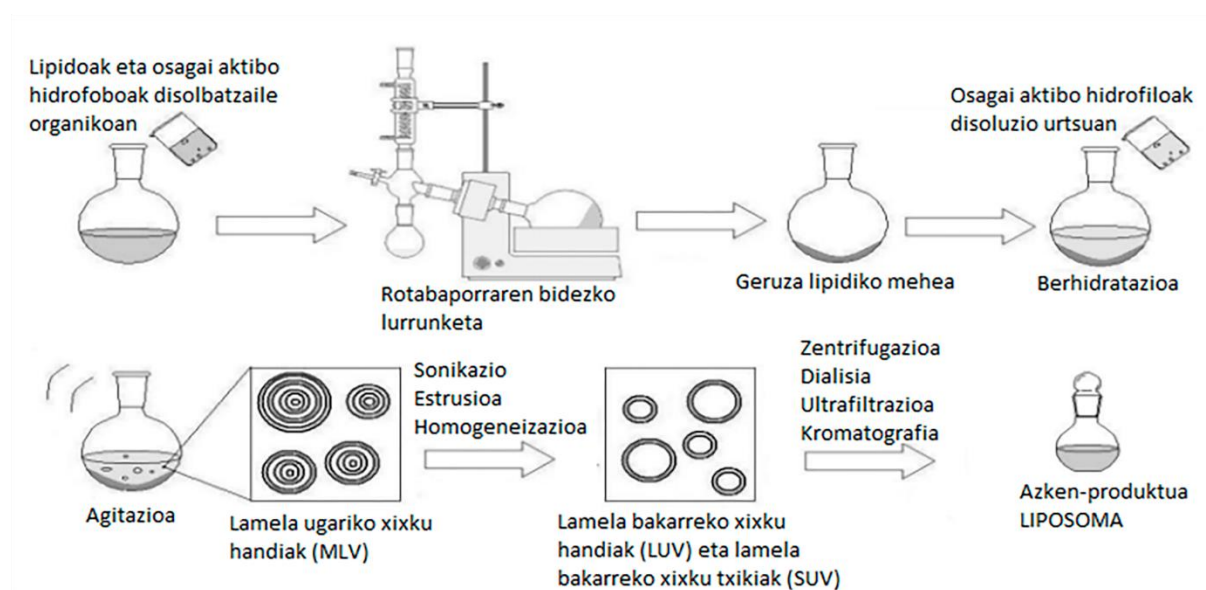
Liposomak, beraz, fosfolipidoez, kolesterolaz eta medio urtsuaz —ura, pH indargetzaileak, kodisolbatzaileak— osaturik daude (1). Fosfolipidoak jatorri naturalekoak izaten dira, eta gehien erabilitakoa arrautzetatik edo soiatik eratorritako fosfatidilkolina izaten da. Bere funtzioa farmakoen xurgapen transdermikoa handitzea da; eta horretarako, larruazaleko bikapa lipidikoaren egitura zurruna modifikatzen du (1). Kolesterola, aldiz, zurruntasuna eta egonkortasuna emateko gehitzen da (1, 14, 15). Dena dela, kolesterolaren presentziak farmako hidrofiloen kapsulazio-eraginkortasuna gutxitzea eragin dezake; nukleo urtsuaren bolumena murriztea dakarrelako. Era berean, kolesterolaren gehiegizko kontzentrazioek besikulen malgutasuna mugatu dezakete; euren absortzioa oztopatuz (1, 7, 16).

A.2. Ekoizpena

Orokorrean liposomen ekoizpen-prozedura bi fase ezberdinetan bereiz daiteke. Lehenengoko fasean sonikazio edo berhidratazio teknikak erabiltzen dira liposomak eratzeko, eta bigarrenengan, sortutako liposomen tamaina homogeneizatzen da (1). Horretarako, liposomak polikarbonatozko mintz batetik estrusioz pasarazten dira. Azken-produktu egoki bat lortzeko, aurreformulazioa fabrikazioa bezain garrantzitsua izaten da. Izan ere, fosfolipido:kolesterol erlazioak liposomen ezaugarri gehienak mugatzen ditu: malgutasuna, egonkortasuna eta kapsulazio-eraginkortasuna (1). Sistema lipidiko hauek ekoizteko teknika erabilienak geruza meheko hidratazioa, alderantzizko faseko lurrunketa eta disolbatzailearen injekzio-metodoak dira (1, 14).

Geruza meheko hidratazioa (*Thin-film hydration*) 1965-ean garatutako ekoizpen-metodo arrunt bat da (Bangham et al., 1965) (1, 10, 18). Teknikarekin hasteko, lipidoak —kolesterola, fosfolipidoak— eta farmako hidrofoboak disolbatzaile organiko batean zehar sakabanatzen dira; eta jarraian, disolbatzaile organikoaren lurrunketari ekiten zaio. Horretarako, behepresiopean eta 40°C-tara lan egiten duen Rotabaporra erabiltzen da. Disolbatzaile

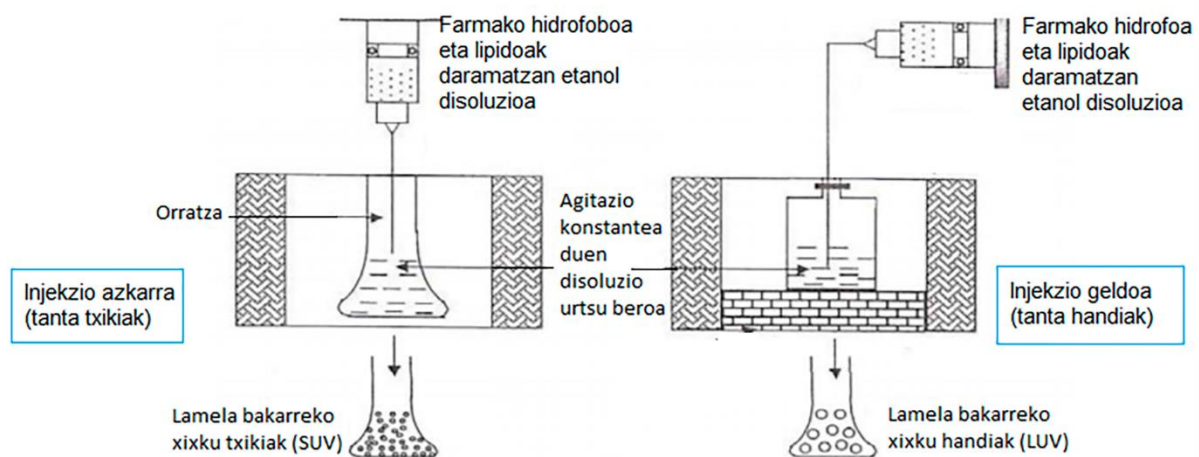
organikoaren hondarrak geratzen ez direla ziurtatzeko, matrazea gau osoan zehar hutsean utzi daiteke. Ondoren, matrazearen hormak estaltzen dituen geruza lipidiko fina behidratzen da. Horretarako, osagai aktibo hidrofiloa daramatzen disoluzio urtsu bat erabiltzen da (60 rpm, 1h); horrela, lamela ugariko xixku handiak (MLV) ekoiztea lortzen delarik. Hurrengo urratsa sonikazio metodoa erabiltzea da; horri esker interesatzen zaigun xixku tamaina lor daitekeelako. Azkenik, liposomak polikarbonatozko mintz batetik estrusioz pasarazten dira; helburua haien tamaina homogeneizatzea izanik. Liposomen ezaugarriak —batez ere besikula tamaina eta kapsulazio-eraginkortasuna— hidratazio-denbora, temperatura eta agitazio-abiaduraren menpekoak izaten dira. Teknika honi Rotabaporraren metodoa (*Rotary film evaporation method*) ere deritzo (**3. Irudia**).



3. irudia: Liposomen ekoizpen-eskema geruza meheko hidratazio metodoa erabilita. Hemendik moldatua (18).

Erabili daitekeen beste ekoizpen-metodo bat alderantzizko faseko lurrunketa (*Reversed phase evaporation*) da (Szoka, F. eta Papahadjopoulos, D., 1978) (1, 14). Teknika honetan, lipidoak eta farmako hidrofoboa disolbatzaile egoki batean disolbatzen dira. Ostein, disolbatzaile organikoaren behe-presiopeko lurrunketari ekiten zaio. Lortutako geruzari disolbatzaile gehiago gehitu eta nahastea atmosfera inerte baten eraginpean ezartzen da (N_2). Jarraian, osagai aktibo hidrofiloa daramatzen disoluzio urtsua erantsi eta disolbatzaile organikoa berriro eliminatzen da. Horrela, liposomen esekidura bat lortuko da. Aurreko teknikan bezala sonikazioa xixkuen tamaina doitzeko erabili, eta segidan, disoluzio urtsuaren soberakinak dialisi edo zentrifugazio bidez kentzen dira. Amaitzeko, polikarbonatozko mintzaren bitartezko estrusioa egiten da.

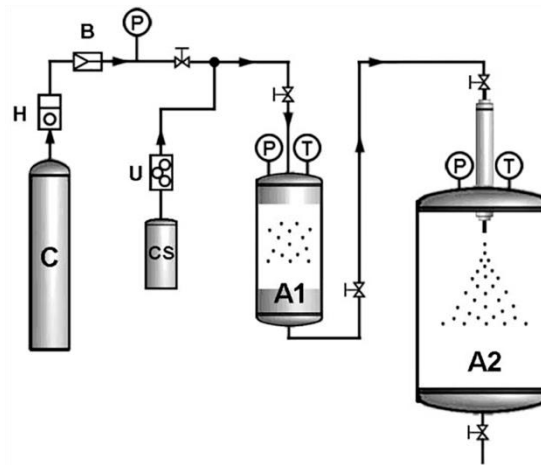
Disolbatzailearen injekzio-metodoen artean (*Solvent injection techniques*), etanol bidezko injekzioa da gehien erabiltzen dena (1, 17). Teknika honi hasiera emateko, farmako hidrofoboa eta lipidoak daramatzan etanol disoluzioa, tantaz-tanta gehitzen da agitazio konstantea duen disoluzio urtsu bero baten gainera. Nahastean disolbatutako lipidoak medio urtsuarekin kontaktuan jarri eta hauspeatzen hasten dira; horrela liposomak sortzen direlarik. Teknika honen abantaila nagusia sonikazioaren beharrik ez duela da. Izan ere, injektatutako tantabolumena doituz, liposoma tamaina modulatzeko lor daiteke. Ekoizpen-prozedurarekin amaitzeko, lortutako liposomak estrusioz homogeneizatzen dira. Metodoak duen beste onuretako bat eskala handiko ekoizpena baimentzen duela da. Izan ere, sonikazioaren beharrik ez izateaz aparte, sinpletasun eta erreproduzigarritasun altuko estrategia da; eta beraz, industria-mailan erabili daitezkeen ekoizpen-metodo egokiena dugu (**4. Irudia**).



4. irudia: Liposomen ekoizpen-eskema etanolaren injekzio metodoa erabilita. Hemendik moldatua (17).

Duela gutxi, liposomen prestaketarako, fluido superkritikoak, zentrifugazio asimetriko duala eta erreten mikrofluidikoak bezalako teknologia aurreratuak erabiltzen hasi izan ziren (1). Fluido superkritikoak ez gas eta ez likido egoeran dauden —baina bi faseetako ezaugarriak konbinatzen dituzten— substantziak edo nahasteak dira. Euren dentsitatea likidoen antzekoa da; biskositatea, aldiz, gasen dagokie. Antza denez, fluido superkritikoak ohizko ekoizpen-metodoen aurreko alternatiba berde, ez-toxiko eta ekonomiko bat izan daitezke, eta gainera, industria-mailako fabrikazioa baimentzen dute (18). Teknika honetan, fosfolipidoak, kolesterola eta farmako hidrofoboa etanol disoluzio batean ezartzen dira (CS), eta nahastea **5. Irudiko** erreaktorean (A1) kargatzen da injekzio-ponpa (U) bati esker. C ontzian biltegitratutako CO₂ likidoa hoztailetik (H) eta presio-ponpatik (B) igaroarazi, eta ondorioz, CO₂ superkritikora eraldatzen da; erreaktorerara iristen delarik. Segidan, erreaktoreko disoluzioa CO₂ superkritikoan disolbatu eta sortu berri den nahastea orekatu dadin uzten da. Azkenik, disoluzio urtsua kolektorean (A2) gehitu eta erreaktoreko edukia bere gainera ihinztatzen da

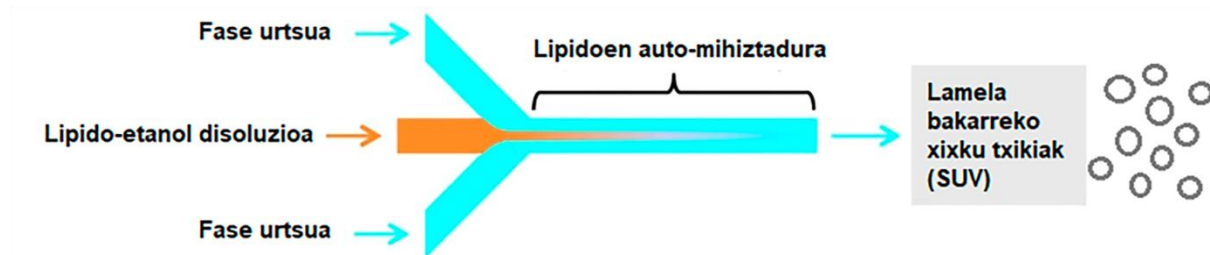
dispertsioa eratzeko. Horrela, liposomak sortzea eta hauek kolektorean jasotzea erdiesten da (18). Ikerketa askok etorkizun handiko metodoa izan daitekeela diote.



5. irudia: Liposomen ekoizpen-eskema fluido superkritikoak erabilia. (C) CO₂ ontzia; (H) hoztailea; (B) presio-ponpa; (CS) etanol-lipido nahastea; (U) injekzio-ponpa; (A1) erreaktorea; (A2) kolektorea. Hemendik moldatua (18).

Beste alde batetik, zentrifugazio asimetriko duala dago. Teknologia honetan, kontrajartzen diren bi errotazio-indar ezberdin konbinatzen dira: bata kanporantz mugiarazten du lagina — fosfolipido, kolesterol eta farmako hidrofobo arteko dispertsioa—; besteak, erdialderantz. Horrela, lagina homogeneizatzea eta liposomak eratzeko ahalbidetzen da (1, 20). Azken emaitzetan oinarrituta, zentrifugazio asimetriko duala RNA kargatzeko estrategia egokia izan daitekeela dirudi (20).

Azkeneko teknologia aurreratua erreten mikrofluidikoak dira (6. irudia). Kasu honetan lipido-etanol disoluzioa, bi korrante urtsuen tartean zehar pasatzen da erreten mikrofluidiko batean (1, 21). Etanola fase urtsura hedatuz doa alkohol disoluzioak kanalean aurrera egiten duen heinean; horrela, uhar zentralerako etanol kontzentrazioa kritikoki murriztuz doalarik —zehazki lipidoen disolbagarritasuna baino txikiagokoa izate arte—. Horri esker, lipidoak hauspeatzea eta “auto-mihiztadura” izenez deskribatutako mekanismoaren bitartez liposomak eratzeko lortzen da (21).



6. irudia: Liposomen ekoizpen-eskema erreten mikrofluidikoak erabilia. Hemendik moldatua (21).

A.3. Aplikazioak

Azken hamarkadako literatura zientifikoari erreparatuz, gaur egungo liposomen erabilera administrazio topikora mugatzen dela esan dezakegu (1). Izan ere, aurretik esan bezala, xixku-tamaina handikoak eta malgutasun txikikoak izatearen ondorioz, liposomak ez dute epidermis bideragarria ezta dermisa zeharkatzerik lortzen. Halere, nahiz eta ekintza sistemikoa ez agertu eta lan honen helmenetik kanpo geratu, sistema liposomalak gainontzeko nanogarraiatzaileak ekoizteko abiapuntu izan dira; eta hori da hauek ere GrAL honetan jasotzearen arrazoia.

B. Transferosomak

B.1. Izaera eta egitura

Transferosomak, ohizko liposomen antzeko egitura eta ekoizpen-prozedurak aurkezten dituzten tamaina txikiko (< 300 nm) sistema lipidikoak dira (1, 10, 14). Nanogarraiatzaile hauen eta liposoma arrunten arteko ezberdintasun nagusia, barneratze gaitasunean dago. Izan ere, transferosomak liposoma arruntak baino 5-8 aldiz deformagarriagoak dira; eta hortaz, tamaina txikiagoko poroetatik igarotzea eta larruazaleko geruza sakonagoetara iristea lortzen dute (1, 2). Xixkuak malguagoak izatearen oinarritzko arrazoia, kate bakarreko tentsioaktibo ezionikoak erabiltzea da (Tween, Span). Tentsioaktiboek —fosfolipidoekin batera— xixkuen gainazal tentsioa murriztea dakarte, horrela, transferosomen bikapa lipidikoaren egitura moldagarriagoa bihurtzen dutelarik (1, 10). Gainera, formulazioa egonkortzeaz ere arduratzen dira. Tentsioaktiboekin batera, fosfolipidoak eta medio urtsua dira liposoma ultradeformagarri hauen osagai nagusienak (1, 14). Liposoma arruntetan gertatzen den bezala, fosfolipidoak bikapa lipidikoaren funtsezko osagaiak dira, eta haiei dagokie farmako hidrofiloak zein hidrofoboak garraiatzeko gaitasun anfipatikoa.

Transferosomen eta liposomen arteko beste ezberdintasun handi bat, lehenengokoen mintza hidrofiloagoa izatea da (1). Antza denez, transferosomak bi oinarritzko faktoreei esker erdiesten dute sakonera handiko geruzetara iristea: xixkuen deformagarritasun altua eta larruazalak aurkezten duen gradiente osmotikoa. Gradiente osmotikoa larruazal-geruzek agertutako hidratazio-maila ezberdinen ondoriozkoa da. Izan ere, geruza sakonenean —batez ere dermisak— %64-72 bitarteko ur-proportzioa dute; gainazalak, aldiz, %10-13ko hidratazio-maila izaten du (1, 2, 9).

Gauzak horrela, —eta transferosomak izaera hidrofiloagoa dutela jakinda— ulergarria suertatzen da liposoma ultradeformagarriek liposoma arruntek baino joera handiagoa izatea ingurune lehorrak saihesteko (xerofobia). Horregatik gradiente osmotikoa jarraitu eta

hidratazio-maila handiagoko geruzetara hedatzen dira: epidermis bideragarria eta dermisa (1, 2, 10). Berez, —neurri txikiagoan bada ere— liposomek eta beste zenbait molekulek ibilbide berdintsua jarraitu beharko lukete —mintz hidrofiloak ere badituztelako—; baina errealitatean, transferosomak dira dermisera arte iritsi daitezkeen sistema gutxienetarikoa. Izan ere, aktibazio- eta deformazio-energia oso baxuak izaten dituzte; eta bakarrik horrelakoetan, larruzaleko gradiente osmotikoa hidrotaxismoa ahalbideratzeko eta poroak zeharkatzeko nahikoa izaten da (1, 14). Horrenbestez, liposomak ezin dira epidermisetik atera; aktibazio-energia altuko sistema zurrinak baitira.

Bestalde, epidermiseko ur-erabilgarria nabarmenki txikiagoa da; eta horrek estres osmotikoa dakar berekin; fosfolipidoen buru polarrei lotutako ura galtzea eragiten duena (22). Mutur hauek libre geratzen direnean, inguruko talde analogoekin interakzionatzen dute, liposomak elkarren artean fusionatzen hasten direlarik (23). Transferosometan ez da halakorik gertatzen, euren ezaugarri fisiko-kimikoak direla eta epidermisa zeharkatu dezaketelako. Horrela, estres oxidatiboa eta agregazioa saihestea lortzen dute, eta behin sakonera handiko geruzetara iristen direnean, hiru prozesu ezberdin jasan ditzakete: endozitosia —xixkuaren mintza organismoko zelula batekin fusionatzen bada—, metaketa —printzipio aktiboa gutxinaka-gutxinaka askatuz— edo absortzio sistemikoa (24).

B.2. Ekoizpena

Esan bezala, transferosomek, liposomen antzeko ekoizpen-prozedurak erabiltzen dituzte: geruza meheko hidratazioa, alderantzizko faseko lurrunketa eta disolbatzailearen injekzio-metodoak (1, 24). Ezberdintasun bakarra kolesterola gehitu beharrean tentsoaktiboa gehitzen dela da.

Rotabaporraren metodoa liposoma ultradeformagarrien fabrikaziorako doitu zen lehenengoko aldia, 1997-an izan zen (Cevc et al.,1997).

Transferosomen aurreformulazioa ere garrantzi handiko urratsa da; fosfolipido:tentsoaktibo erlazioak nanogarraiatzaileen ezaugarri fisiko-kimikoak modulatzeko dituelako. Adibidez, tentsoaktiboaren kontzentrazio gehigarriek besikularen apurketa eragin dezakete, eta faltak, malgutasuna mugatzea eragiten du (1, 24, 10).

B.3. Aplikazioak

Transferosomek etorkizun handia dute industria farmazeutikoan, baina gaur egungo kezka nagusia zera da: aurkeztutako eraginkortasun terapeutikoa haien kostu altua justifikatze modukoa dela frogatzea. Hori dela eta, kostu-onura erlazioa hobetu bitartean, formulazio

gehienak entsegu klinikoetan aurkitzen dira. Iragarpen onena duten familia terapeutikoak antiinflamatorio ez-esteroideoak (AIEE), intsulina, kortikosteroideoak, proteinak, geneak, tumore-kontrakoak eta anestesikoak dira (1).

AIEE-en artean ketoprofenoa da gehien ikertutako farmakoa. Are gehiago, 2008. urtean Europako Medikamentuen Agentziak (EMA) Diractin izeneko gelaren merkaturatzea onartu behar zuen; baina, medikamentuaren garapen-konpainiak azken momentuan atzera bota zuen eskaria. Antza denez, proposatutako dosiaren eraginkortasun terapeutikoa ez zegoen guztiz argi, eta ikerketa gehiago burutu nahi zituzten (25). Formulazioa, osteoartritiseko mina eta inflamazioa tratatzera bideratua zegoen. Suitzan, “ketoprofen transdermal” deritzon antzeko formulazio bat merkaturatua dago (2007); artikulazioen min moderatua tratatzeko indikatua dagoena (25). Estrategia hauei esker, oralki administratutako AIEE-en ondoriozko eragin gastrolesiboak saihestea eta farmakoaren ekintza lokalizatzea lortzen da.

Bestetik, ikusi da transferosomen bitartezko tratamenduak larruazalpeko administrazioaren antzeko emaitzak aurkeztu dituela I. motatako Diabetes Mellitus-erako (26). Formulazio erdi-solidoari Transferulin izena eman diote eta bere abantaila nagusia intsulinarene askapen kontrolatua 16 orduz ahalbidetzen duela da; horrela, egunean zeharreko ziztadak ekidin daitezkeelarik. Dena dela, kontzentrazio basalen mantenurako indikatua dago soilik, eta ez da aukera ona izango ekintza azkarra behar deneko egoeratan —bere latentzia-epea 6h-takoa baita— (26).

C. Niosomak

C.1. Izaera eta egitura

Niosomak kolesterolaz eta kate bakarreko tentsoaktibo ez-ionikoz osatutako nanogarraiatzaileak dira (< 300 nm), eta fosfolipido gabezia da gainontzeko garraiatzaile besikularretatik gehien ezberdintzen dituen (1, 15). Xixku hauetako bikapa lipidikoa beraz, tentsoaktibo ez-ionikoez osatzen dute —izaera anfipatikoa baitute—; eta kolesterola aldiz, sistema egonkortzeaz arduratzen da (27). Liposoma arruntekin alderatuta aurkezten duten abantaila nagusia, fisikoki egonkorragoak izatea da —batez ere oxidatiboki—; eta horren funtsezko arrazoia fosfatidilkolina ez erabiltzea da (15, 27). Izan ere, gehitutako tentsoaktibo ez-ionikoez (Tween, Span, Brij) fosfolipidoek baino egonkortasun fisiko-kimiko altuagoa dute (27, 28).

Nanogarraiatzaile hauek, farmakoen xurgapen transdermikoa hobetzea eragiten duten mekanismo ezberdinak konbinatzen dituzte. Hasteko, estratu korneoaren barrera funtzioa

modifikatu dezakete; eta horretarako, larruazaleko antolaketa lipidikoa era itzulgarrian asaldatzen dute (16). Bestetik, ur-galera transepidermikoa murriztea dakarte; geruza korneoaren hidratazio-maila handituz eta kanpo geruza iragazgaitz honen egitura-zurruntasuna murriztuz (16). Azkenik, adarkizko geruzarekin fusionatu edo agregatu daitezke. Horrela, farmakoaren kontzentrazio-gradiente handi bat sortzen da larruazal gainazalean; printzipio aktibo lipofiloen sarrera baimentze modukoa dena (16).

C.2. Ekoizpena

Liposomen antzeko ekoizpen-prozedurak erabilia eratzten dira niosomak: geruza meheko hidratazioa, alderantzizko faseko lurrunketa eta disolbatzailearen injekzio-metodoak (15, 27). Are gehiago, normalean sistema liposomalek baino prestaketa errazagoa izaten dute; izan ere, tentsoaktiboak, aireak eragin dezakeen oxidazioaren aurreko babesa eskaintzen du.

Ohizko metodoetaz aparte, beste hainbat teknikaz baliatu daitezke: burbuilen metodoa (*The bubble method*), geruza anitzeko estrusioa (*Multiple membrane extrusion method*), mikrofluidikazioa, etab (15).

C.3. Aplikazioak

Niosomek produktu ugarien garraioa ahalbidetzen dute: proteinak, tumore-kontrakoak, olio esentzialak, AIEE-ak, hormonak... eta hori dela, erabilera askotarikoak izaten dira (27, 28, 29). Alde batetik, hainbat ikerketek minbiziak tratatzeko erabili daitezkeela diote. Horren adibide Kong et al-ek prestatutako azido hialuronikodun (HA) niosomak dira. Antza denez, niosoma berezi hauek farmako tumoralen absortzio transdermiko hobetzeko eta printzipio aktiboen askapen kontrolatua, gidatua eta lokalizatua baimentzeko dira egoki. Hau da, estrategia hauei esker minbizi-kontrako farmakoak tratatu edo sendatu beharreko itu-ehunetara zehazki zuzentzea lortzen da ("Targeted Drug Delivery"). Izan ere, HA-ak espezifikoki ezagu eta atxiki ditzake CD44 proteina gainadierazten duten zenbait minbizi zelula (29). Beste entsegu kliniko batean, sinbastatina edukiko niosoma gelek kolesterol eta triglizerido mailen murrizpen esanguratsua lortu dute; eta gainera, farmakoaren suspentsio oralek baino 3 aldiz bioerabilgarritasun altuagoa adierazi dute ere (30). Dena dela, gaur egun, niosomak industria kosmetikoan garatuak izatera bideratuak daude batez ere. Lancôme niosoma formulazioetan oinarritutako hainbat zahartze-kontrako produktu aurkeztu ditu; eta L'oreal ere ikerketa-saioetan dihardu (27).

D. Etosomak

D.1. Izaera eta egitura

Ohizko liposomen antzeko egitura eta ekoizpen-prozedurak aurkezten dituzten tamaina txikiko sistema lipidikoak dira (< 300 nm) (1). Nanogarraiatzaile bien arteko ezberdintasun nagusia xixkuaren konposaketari dagokio. Izan ere, etosomek etanola erabiltzen dute kodisolbatzaile moduan (%20-40) (1). Etanol-presentziak tamaina besikularra murriztea, malgutasuna areagotzea eta zeta-potentziala jaitea dakar; eta horiek dira sistema hauen absortzioa faboratzen duten ezaugarriak (1). Konposatu honen gehikuntzak ere, gainazaleko karga neto negatiboa eragiten du eta nolabaiteko egonkortasun esterikoa ematen dio besikulari, horrela, aldarapen elektrostatikoa sortu eta xixkuen arteko agregazioa ekiditen delarik (1, 31). Gainera, jarrera desinfektatzailea du eta organismo ezberdinetako proteinak desnaturalizatu ditzake. Dena dela, alkoholak larruazala narritatzea ere eragin dezake; batez ere kontzentrazioak %30-40-tik gorakoak direnean (1, 7). Etosomen gainontzeko osagaiak fosfolipidoak, kolesterola eta ura dira.

Antza denez, etosomen barneratze-ahalmena ere etanol-presentziari egozten zaio. Kontua da egoera fisiologikoan, estratu korneoa osatzen duten lipidoak trinkoki paketatua eta ongi antolatua daudela; baina, etosomak gehitzean, egituraketa hori galtzen da (1, 31). Etanolak adarkizko geruzan topatzen diren fosfolipidoen buru hidrofiloekin elkar eragiten du; hauen trantsizio tenperatura (T_p) murriztu dadin eragirik —hau da, fosfolipidoak gel egoeratik egora likidora igarotzeko tenperatura—. Aldaketa horrek lipidoak fluidizatzea —eta beraz absortzioa erraztea— dakar (1, 32). Horrela, malgutasun altuko xixku nanometriko hauek, partzialki fluidizatutako lipidoetan zehar barneratu daitezke sakonera handiko geruzetara arte.

D.2. Ekoizpena

Transferosomekin gertatzen den bezala, etosomek ekoizpen-prozedura liposomalak erabiltzen dituzte, eta guztien artean, geruza meheko hidratazioa da etosomak fabrikatzeko gehien erabiltzen denekoa (1). Izan ere, nahiz eta bidean disolbatzaile organikoak erabili, sinpletasun eta kapsulazio-eraginkortasun handieneko teknika da.

Aurreformulazioak, eta batez ere kolesterol:etanola proportzioak, fabrikazioaren antzeko garrantzia hartzen du. Izan ere, kolesterolak xixkuetako T_p -a handitzea dakar (1). Horrek, egonkorragoak eta zurrunagoak bilakatzen ditu etosomak, eta geruza korneoan zeharreko absortzioa mugatzen du. Etanolak, —kolesterolak ez bezala— lipidoen trantsizio tenperatura murriztu dadin eragiten du; geruza korneoko lipidoak fluidizatuz (1, 32). Beraz, premiazkoa da

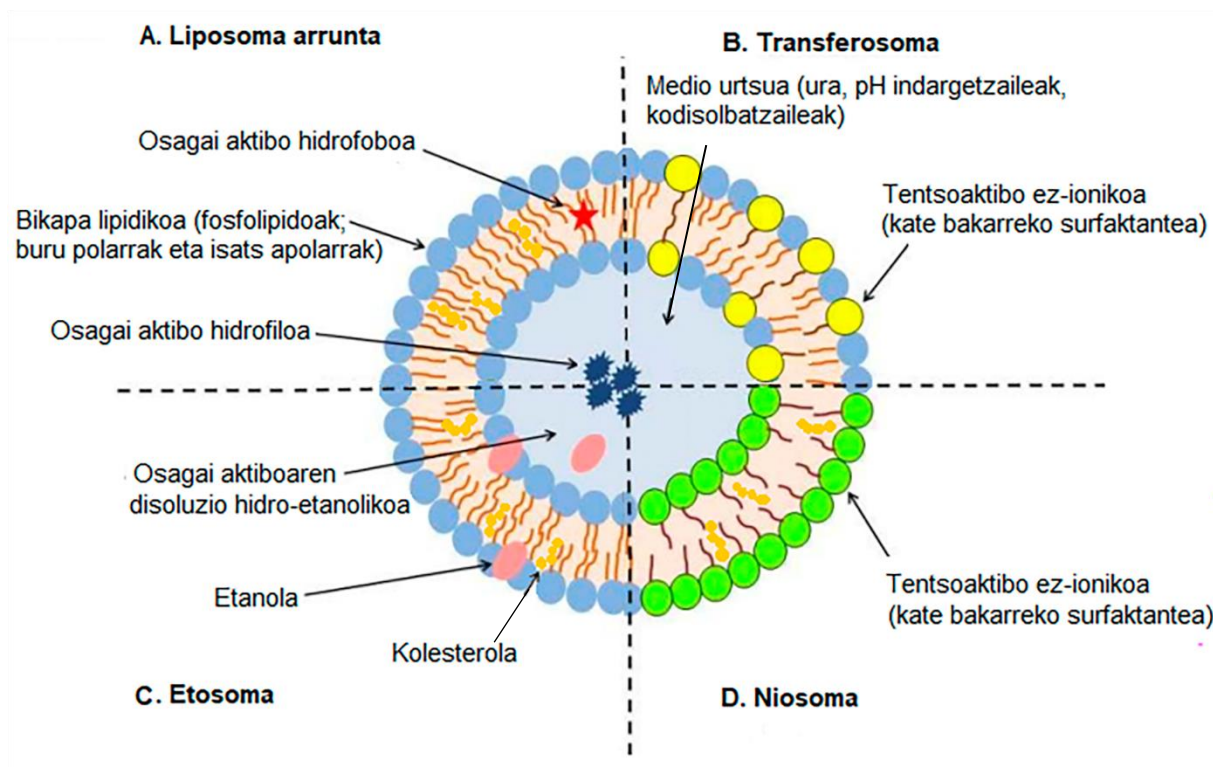
kolesterol:etanol proportzio egoki bat zehaztea, horrela etosomak, malguak baino fisikoki egonkorrak izan daitezten.

D.3. Aplikazioak

Ikerketa askok etosomen xurgapen transdermikoak gailentzen dute gainontzeko garraiatzaile besikularrekoen aurrean (1, 7, 31). Adibidez psoralenoarekin kargatutako etosomek, liposomek baino 3,5 aldiz absortzio gaitasun handiagoa aurkeztu dute (33). Era berean, apigeninarekin egindako ikerketek, ziklooxigenasa-2 (COX-2) entzimaren inhibizio indartsuagoa neurtu dute etosomak erabiltzen direnean (34). Antza denez, transferosomek eta liposoma arruntek ez dute UVB-ak eragindako inflamazioa tratatzeko horrenbesteko gaitasunik. Izan ere, xurgapen motelagoak eta latzagoak dituzte hurrenez hurren. Ildo beretik, ikusi da etosomen etorkizuna terapia hormonalera ere bideratua egon daitekeela; ikerketa batean, testosteronarekin kargatutako etosomak (Testosomak) merkaturatzea aurki daitezkeen adabaki transdermikoekin alderatu, eta etosomek 30 aldiz absortzio handiagoa aurkeztu dutelako (32, 35). Baina, nahiz eta etosomak farmako hidrofoboak zein hidrofoboak garraiatzeko estrategia transdermiko egokiak eta seguruak izan, oraindik ez da askapen-sistema honetan oinarritutako formulaziorik merkaturatu Espainian. Alemanian, Estatu Batuetan, Israelen eta Erresuma Batuan aldiz, erabilera kosmetikoa duten zenbait produktu onartu dira; esate baterako: Nanominox-a, Sufravir-a eta Noicellex-a (36).

E. Garraiatzaile besikularren arteko alderaketa

Argi dago garraiatzaile besikularrek zenbait ezaugarri ezberdin agertzen dituztela egitura eta izaera aldetik. Bereizgarrienak **7. Irudian** eta **1. Taulan** jasotzen dira (1, 15, 27).



7. irudia: Garraiatzaile besikularren arteko egitura alderaketa. Hemendik moldatua (37).

1. taula: Garraiatzaile besikularren arteko ezaugarri alderaketa.

	Liposoma	Transferosoma	Niosoma	Etosoma
Tamaina txikia	+	+++	+++	+++
Egonkortasuna	+	+++	++	++++
Malgutasuna	+	++++	++	+++
Barneratzea	+ Difusio bidez. Estratu korneoan geratu.	+++ Gradiente osmotikoari eta xixkuen deformagarritasun altuari esker (poroak zeharkatuz). Epidermis bideragarrira/dermisera iritsi.	++ Estratu korneoaren antolaketa lipidikoa era itzulgarrian aldatuz, hidratazio-maila handituz eta kontzentrazio gradiente bat eraginik. Epidermis bideragarrira iritsi.	+++ Estratu korneoko lipidoak fluidizatuz. Epidermis bideragarrira/dermisera iritsi.
Kapsulazio-eraginkortasuna	+	+++	++	++

4. ONDORIOAK ETA ETORKIZUNEN GOGOETA

Azken hamarkadan, administrazio transdermikoarekiko interesa piztu da; indar hartze horrek xurgapen perkutaneo hobetzen duten estrategia berriak garatu daitezkeen eragin duelarik. Nanogarraiatzaileak merkatu-hobi hori asetzera abiatu dira. 1980. urtean liposomen potentzial klinikoa ikertzen hasi zenetik, garraiatzaile besikularrek izaera eta tamaina ugaritako farmakoak garraiatzeko estrategia eraginkorrak eta seguruak direla frogatu dute. Hori dela eta, Hisamitsu Pharmaceutical, Novartis, IDEA AG edo UCB bezalako laborategi handiek nanoteknologia hauekiko interesa agertu dute. Dena dela, momentuz, garraiatzaile besikularrak erabiltzean oinarritutako formulazio transdermiko bakarria onartua dago European. Produktua “ketoprofen transdermal” izenez ezagutzen da, eta artikulazioen min moderatua tratatzea du helburu. Beste hainbat sistema lipidiko entsegu klinikoetan aurkitzen dira — Diractin (III. fasea), Transferulin (I. fasea)— eta hurrengo urteetan merkaturatuak izan daitezkeen espero da. Argi dago bide luzea dagoela aurretik, baina, administrazio transdermikoaren etorkizuna nanogarraiatzaileen eskutik joango dela dirudi.

5. BIBLIOGRAFIA

- (1) Jain S, Patel N, Shah MK, Khatri P, Vora N. Recent Advances in Lipid-Based Vesicles and Particulate Carriers for Topical and Transdermal Application. *J Pharm Sci.* 2017 Feb;106(2):423-445.
- (2) Cevc G, Blume G. Lipid vesicles penetrate into intact skin owing to the transdermal osmotic gradients and hydration force. *BBA – Biomembr.* 1992;1104(1):226-232.
- (3) Markets and Markets [Internet]. [kontsulta, 2021/04/03]. Transdermal Drug Delivery System Market by Type (Patches and Semisolid formulations), Applications (Pain Management, Central Nervous System Disorders, Hormonal Applications, Cardiovascular Diseases), End User, and Region - Global Forecast to 2023. Eskuragarria: [Transdermal Drug Delivery System Market - 2023 | MarketsandMarkets.](#)
- (4) Paudel KS, Milewski M, Swadley CL, Brogden NK, Ghosh P, Stinchcomb AL. Challenges and opportunities in dermal/transdermal delivery. *Ther Deliv.* 2010;1(1):109-131.
- (5) Salvador Martínez A, Esquisabel Alegría A. Dermofarmazia. Osasuna kanpoaldetik zaintzea [Internet]. Bilbao: Euskal Herriko Unibertsitatea, argitalpen zerbitzua; 2016 [kontsulta, 2021/06/01]. Eskuragarri: http://data.europeana.eu/item/353/10810_26008

- (6) Della Mea LI, Pinto Vitorino G. La vía de absorción transdérmica fármacos y profármacos. Arch Argent Dermatol [Internet]. 2017 [consulta, 2021/05/31]. Eskuragarri: <http://www.archivosdermato.org.ar/wp-content/uploads/2019/12/La-vi%CC%81a-de-absorcio%CC%81n-transde%CC%81rmica-2-17-2018.pdf>
- (7) Jain S, Patel N, Madan P, Lin S. Quality by design approach for formulation, evaluation and statistical optimization of diclofenac-loaded ethosomes via transdermal route. Pharm Dev Technol. 2015;20(4):473-489.
- (8) Kolarsick PAJ, Kolarsick MA, Goodwin C. Anatomy and physiology of the skin. J Dermatol Nurses Assoc. 2011;3(4):203-213.
- (9) McLafferty E, Hendry C, Alistair F. The integumentary system: anatomy, physiology and function of skin. Nurs Stand. 2012;27(3):35-42.
- (10) Fernández-García R, Lalatsa A, Statts L, Bolás-Fernández F, Ballesteros MP, Serrano DR. Transferosomes as nanocarriers for drugs across the skin: Quality by design from lab to industrial scale. Int J Pharm. 2020 Jan;573:118817.
- (11) Wikimedia Commons [Internet]. OpenStax College; 2013 [consulta, 2021/06/02]. File:502 Layers of epidermis.jpg. Erabilgarria: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:502_Layers_of_epidermis.jpg
- (12) Kim B, Cho H, Moon SH, Ahn H, Bae S, Cho H, et al. Transdermal delivery systems in cosmetics. Biomed dermatol. 2020;4(1):1-12.
- (13) Verma DD, Verma S, Blume G, Fahr A. Particle size of liposomes influences dermal delivery of substances into skin. Int J Pharm 2003;258(1-2):141-151.
- (14) Opatha SAT, Titapiwatanakun V, Chutoprapat R. Transfersomes: A Promising Nanoencapsulation Technique for Transdermal Drug Delivery. *Pharmaceutics*. 2020;12(9):855.
- (15) Gannu PK, Rajeshwarrao P. Nonionic surfactant vesicular systems for effective Drug Delivery -an overview. Acta Pharmacol Sin. 2011;1:208-219.
- (16) Sezer, A. D. Recent advances in novel drug carrier systems. IntechOpen; 2012.
- (17) Vyas SP, Khar RK. Targeted and Controlled Drug Delivery: Novel Carrier Systems. New Deli (India): CBS Publishers & Distributors; 2004.
- (18) Caldeira de Araújo S, Dos Santos C, Guieiro T, Dos Santos D, Amaral E, Oliveira MC. Liposomes as Carriers of Anticancer Drugs. In: Leticia Rangel. Cancer Treatment - Conventional and Innovative Approaches. IntechOpen; 2013.

- (19) Xu S, Zhao B, He D. Synthesis of highly dispersed nanoscaled CoQ10 liposome by supercritical fluid. *Mater Lett*. 2015;142:283-286.
- (20) Hirsch M, Ziroli V, Helm M, Massing U. Preparation of small amounts of sterile siRNA-liposomes with high entrapping efficiency by dual asymmetric centrifugation (DAC). *J Control Release*. 2009;135(1):80-88.
- (21) Carugo D, Bottaro E, Owen J, Stride E, Nastruzzi C. Liposome production by microfluidics: potential and limiting factors. *Sci Rep*. 2016 May 19;6:25876.
- (22) Cevc G. Lipid vesicles and other colloids as drug carriers on the skin. *Adv Drug Deliv Rev*. 2004 Mar;56(5):675–711.
- (23) Jain S, Jain P, Umamaheshwari RB, Jain NK. Transfersomes—A Novel Vesicular Carrier for Enhanced Transdermal Delivery: Development, Characterization, and Performance Evaluation. *Drug Dev Ind Pharm*. 2003 Jan;29(9):1013–26.
- (24) Rajan R, Vasudevan D, Biju Mukund V, Jose S. Transfersomes - A vesicular transdermal delivery system for enhanced drug permeation. *J Adv Pharm Technol Res*. 2011 Jul;2(3):138.
- (25) European Medicines Agency, Press office. Idea AG withdraws its marketing authorisation application for Diractin (ketoprofen). 2008.
- (26) Cevc G, Gebauer D, Stieber J, Schätzlein A, Blume G. Ultraflexible vesicles, Transfersomes, have an extremely low pore penetration resistance and transport therapeutic amounts of insulin across the intact mammalian skin. *BBA – Biomembr*. 1998;1368(2):201-215.
- (27) Pola Chandu V, Arunachalam A, Jeganath S, Yamini K, Tharangini K, Chaitanya G. Niosomes: A Novel Drug Delivery System. *Int J Novel Trends Pharm Sci*. 2012;2(1).
- (28) Pardakhty, A., Moazeni, E. Nano-niosomes in drug, vaccine and gene delivery: a rapid overview. *Nanomed J*. 2013;1(1):1-12.
- (29) Kong M, Park H, Feng C, Hou L, Cheng X, Chen X. Construction of hyaluronic acid niosome as functional transdermal nanocarrier for tumor therapy. *Carbohydr Polym*. 2013;94:634–641.
- (30) Zidan AS, Hosny KM, Ahmed OA, Fahmy UA. Assessment of simvastatin niosomes for pediatric transdermal drug delivery. *Drug Deliv*. 2014;11:1–14.
- (31) Yang L, Wu L, Wu D, Shi D, Wang T, Zhu X. Mechanism of transdermal permeation promotion of lipophilic drugs by ethosomes. *Int J Nanomed*. 2017;12: 3357-3364.

- (32) Verma P, Pathak K. Therapeutic and cosmeceutical potential of ethosomes: An overview. *J Adv Pharm Technol Res.* 2010;1(3): 274-282.
- (33) Zhang Y, Shen L, Wu Z, Zhao J, Feng N. Comparison of ethosomes and liposomes for skin delivery of psoralen for psoriasis therapy. *Int J Pharm.* 2014;471(1-2):449-452.
- (34) Shen L, Zhang Y, Wang Q, Xu L, Feng N. Enhanced in vitro and in vivo skin deposition of apigenin delivered using ethosomes. *Int J Pharm.* 2014;460(1-2): 280-288.
- (35) Ainbinder D, Touitou E. Testosterone ethosomes for enhanced transdermal delivery. *Drug Deliv.* 2005;12(5):297-303.
- (36) Grumezescu, AM. *Lipid nanocarriers for drug targeting.* Oxford: William Andrew; 2018.
- (37) Sercombe L, Veerati T, Moheimani F, Wu SY, Sood AK, Hua S. Advances and challenges of liposome assisted drug delivery. *Front Pharmacol.* 2015;6:286.