

doi: 10.30827/ars.v63i4.26059

Artículos de revisión

Liposomas en el desarrollo de formas farmacéuticas semisólidas

Liposomes in pharmaceutical semisolid dosage forms

Nathalie Vega-Sánchez¹  0000-0003-1793-7716

María Fernanda Montero-Jara¹  0000-0002-9042-6085

Rebeca Marín-Fajardo¹  0000-0003-4685-3706

Marianela Chavarría-Rojas¹  0000-0002-0507-6982

¹Universidad Latina de Costa Rica, Facultad de Ciencias de la Salud, Escuela de Farmacia, San José, Costa Rica.

Correspondencia

Marianela Chavarría-Rojas
marianela.chavarriar@ulatina.cr

Recibido: 02.09.2022

Aceptado: 14.09.2022

Publicado: 28.09.2022

Financiación

Este trabajo no se realizó con ningún tipo de financiamiento.

Conflicto de intereses

Los autores dejan constancia que no existe ningún tipo de conflicto de intereses con la investigación realizada en el presente artículo.

Resumen

Introducción: los liposomas son nanovesículas esféricas compuestas por fosfolípidos, característica directamente relacionada con su permeabilidad. Son estructuras ampliamente utilizadas como sistemas de entrega de fármacos cuando se administran por vía dérmica y transdérmica.

Método: se realizó una revisión bibliográfica considerando artículos científicos y patentes publicados en las siguientes bases de datos: Google Académico, Google Patents, Pubmed, Elsevier, ScienceDirect, Scielo. Se incluyeron artículos en idioma inglés y español publicados de 2012 a 2022, seleccionando los más relevantes en cuanto al tema.

Resultados: en total, se seleccionaron 31 artículos y 9 patentes relacionados con el uso de liposomas en formulaciones semisólidas con fármacos de diversas categorías farmacológicas, como antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), corticosteroides, analgésicos opioides, anestésicos locales, antibióticos, antimicóticos, antivirales, antimetabolitos, vitaminas y fitoquímicos.

Conclusiones: los avances nanotecnológicos tienen una aplicación creciente en la formulación de medicamentos. El uso de sistemas liposomales corresponde a una herramienta de amplia utilidad y altamente beneficiosa para la formulación de semisólidos.

Palabras clave: liposomas; piel; semisólidos; nanotecnología; dermis; penetración dérmica.

Abstract

Introduction: liposomes are spherical phospholipid nanovesicles, an essential characteristic for their permeability. Hence, they are widely used as drug delivery systems for dermal and transdermal administration.

Method: a bibliographic review of scientific articles and patents published on different information sources was carried out. We reviewed Google Scholar, Google Patents, Pubmed, Elsevier, ScienceDirect, Scielo, and specialized journals, both in English and Spanish. The articles were published between 2012 and 2022, and the most relevant were selected.

Results: in total, 31 articles and 9 patents were selected, to be evaluated and analyzed. These articles demonstrate the use of liposomes in semisolid dosage forms of various pharmacological categories, such as non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), corticosteroids, opioid analgesics, local anesthetics, antibiotics, antifungals, antivirals, antimetabolites, vitamins, phytochemicals, and some cases of skin pathologies treatment.

Conclusions: nanotechnology and its advances are especially interesting for drug formulation. The use of liposomal systems has become a useful tool, which is beneficial, due to its characteristics, for the formulation of semi-solid dosage forms.

Keywords: liposomes; skin; semisolid dosage forms; nanotechnology; dermis; dermal penetration.

Puntos clave

La nanotecnología es una herramienta ampliamente utilizada en la medicina que ha permitido el desarrollo de diferentes estrategias para la formulación de sistemas farmacéuticos. Los liposomas son un tipo de nanovesículas caracterizadas por tener una membrana de composición lipídica similar a las membranas celulares, lo que se ha relacionado con un incremento en la permeabilidad, la biodisponibilidad, y por tanto, en el efecto terapéutico de diferentes principios activos.

El uso de liposomas en sistemas farmacéuticos ha demostrado mejorar el perfil de seguridad, eficacia y calidad de diferentes productos, lo que se traduce en nuevas alternativas de tratamiento.

Introducción

La piel es el órgano más grande del cuerpo humano y conforma la principal barrera de protección inmunológica ante agentes externos, siendo esta una de sus principales funciones. Existen tres diferentes capas que conforman la piel, estas son la epidermis, la dermis y la hipodermis. La epidermis es la capa más externa y contiene al estrato córneo, una capa fina de células metabólicamente inactivas que corresponde a la principal barrera física que deben atravesar los agentes externos para penetrar la piel. La dermis está conformada por tejido vascular y conectivo. Y en la zona más interna de la piel se encuentra la hipodermis, una capa formada por tejido adiposo que brinda soporte a la dermis y a la epidermis^(1,2).

El estrato córneo está formado por células no viables, anucleadas y queratinizadas, denominadas corneocitos, los cuales forman la capa de barrera, que permite la retención de agua dentro del cuerpo, brinda protección y limita el ingreso de agentes externos⁽²⁾. La mayoría de las moléculas terapéuticas carecen de las características necesarias para atravesar la barrera cutánea de manera efectiva, sin embargo, a pesar de este hecho, muchas moléculas terapéuticas se formulan de manera que sea posible administrarlas mediante el uso de esta vía, estudiando diferentes agentes que potencien la penetración dérmica o transdérmica de fármacos de forma eficiente^(2,3).

El uso de la nanotecnología, mediante el uso de nanovesículas, forma parte de los avances tecnológicos más estudiados y utilizados para la formulación de medicamentos^(2,4). Los liposomas están ubicados dentro de esta categoría y su uso se relaciona con diferentes ventajas, tales como la protección de las moléculas activas, el control de la liberación, la optimización de propiedades fisicoquímicas, biofarmacéuticas y farmacocinéticas, como por ejemplo la solubilidad y biodisponibilidad, y además, el direccionamiento hacia una diana terapéutica específica^(5,6).

Los liposomas se pueden definir como vesículas en forma de esfera, compuestos por fosfolípidos anfifílicos y colesterol. Los fosfolípidos anfifílicos forman una bicapa cerrada que encapsula los componentes del medio acuoso y está en contacto con las cabezas hidrofílicas de los fosfolípidos de membrana⁽³⁻⁵⁾. El uso de esta tecnología en el desarrollo de medicamentos también encuentra gran utilidad en fármacos altamente hidrofóbicos que podrían encapsularse para potenciar su actividad farmacológica y sacar provecho de las características propias del sistema liposomal^(3,6).

Por otra parte, el uso de sistemas liposomales ha evidenciado buena efectividad para la entrega de fármacos, principalmente mediante el contacto facilitado que mejora la interacción con la membrana de la célula blanco, lo que permite un intercambio lípido-lípido con la monocapa lipídica del liposoma, de manera que se acelera el flujo de fármacos lipofílicos^(5,6).

Los liposomas se pueden clasificar según diferentes variables, como por ejemplo su composición, vía de administración o método de preparación y obtención⁽⁴⁻⁶⁾. Los liposomas se han convertido en un tipo de tecnología ampliamente estudiada para la formulación de fármacos debido a su gran utilidad y eficacia demostrada⁽⁶⁾. En el desarrollo de fármacos dérmicos o transdérmicos, los liposomas han evidenciado ser una excelente opción de formulación debido a su composición lipídica tan similar a la composición de la piel. Hay gran cantidad de formulaciones liposomales de distintas generaciones que han sido estudiadas y evaluadas para ser administradas a través de la piel, lo cual amplía las opciones

de formulación de sistemas farmacéuticos⁽⁹⁾. Es por esto que el siguiente trabajo tiene como propósito evidenciar las aplicaciones de los liposomas en la formulación de sistemas farmacéuticos semisólidos de aplicación dérmica y transdérmica.

Métodos

Se realizó una revisión bibliográfica donde se consultaron las bases de datos Google Académico, Pub-Med, Elsevier, ScienceDirect, SCIELO y Google Patents. Las palabras clave utilizadas fueron liposomas, piel, celdas de difusión de Franz, semisólidos, transdérmico, dérmico. Se consideraron los artículos y patentes en inglés y español publicados en el periodo 2012-2022. Se consideraron como elegibles los artículos que, además de los criterios anteriores, cumplieran con evidenciar de forma contundente la aplicabilidad de los sistemas liposomales en el desarrollo de formulaciones semisólidas de aplicación tópica con acción localizada o sistémica de diferentes grupos o categorías farmacológicas.

En total, se utilizaron 31 artículos científicos y 9 patentes, estos documentos fueron distribuidos de manera que clasificaron la aplicabilidad de los sistemas liposomales en las diferentes categorías farmacológicas consideradas, siendo estas: antiinflamatorios no esteroideos (6 artículos y 1 patente), analgésicos opioides (2 artículos), corticosteroides (2 artículos), anestésicos locales (2 artículos y 1 patente), antibióticos (3 artículos y 1 patente), antimicóticos (4 artículos y 1 patente), antivirales (1 artículo), antimetabolitos (2 artículos), vitaminas (3 artículos), fitofármacos (2 artículos) y casos adicionales en cuanto a tratamiento de enfermedades dérmicas (4 artículos y 5 patentes).

Resultados

En total, se consideraron 31 artículos científicos y 9 patentes, tal como se muestra en la Tabla 1 y Tabla 2, donde se presenta una visión general del estudio analizado.

Tabla 1. Artículos científicos que evidencian el uso de sistemas liposomales en el desarrollo de formulaciones semisólidas.

Categoría farmacológica	Descripción	Autor/año
Antiinflamatorios no esteroideos.	Formulación que busca mejorar la permeación transdérmica de diclofenaco sódico en gel mediante el uso de liposomas.	Ghanbarzadeh et al. (2013) ⁽¹⁰⁾
Antiinflamatorios no esteroideos.	Ensayo clínico controlado de la eficacia de un gel liposomal de diclofenaco en pacientes con osteoartritis.	Bhatia et al. (2020) ⁽¹¹⁾
Antiinflamatorios no esteroideos.	Comparación <i>ex vivo</i> del transporte transdérmico de un gel de diclofenaco liposomal vs gel en emulsión sencilla.	Sacha et al. (2019) ⁽¹³⁾
Antiinflamatorios no esteroideos.	Evaluación de la penetración en piel de una formulación liposomal de celecoxib.	Moghimpour et al. (2015) ⁽¹⁴⁾
Antiinflamatorios no esteroideos.	Fabricación de nanovesículas de aceclofenaco para la formulación transdérmica.	Gaur et al. (2013) ⁽¹⁵⁾
Antiinflamatorios no esteroideos.	Estudio <i>in vivo</i> y <i>ex vivo</i> de la encapsulación de aceclofenaco en liposomas.	Sharma et al. (2017) ⁽¹⁶⁾
Analgésicos Opioides	Desarrollo de una formulación tópica eficaz que contenga loperamida utilizando la administración liposomal.	Iwaskiewicz et al. (2014) ⁽¹⁸⁾
Analgésicos Opioides	Determinación del método de equilibrio de diálisis más apropiado para evaluar las formulaciones de gel liposomal que contienen fármacos hidrofóbicos.	Hua et al. (2014) ⁽¹⁹⁾
Corticosteroides	Preparación de un gel proliposomal que contiene un agente antiinflamatorio esteroideo, prednisolona, destinado a la aplicación tópica.	Kurakula et al. (2012) ⁽²⁰⁾

Categoría farmacológica	Descripción	Autor/año
Corticoesteroides	Evaluación del beneficio de un gel liposomal de ácido hialurónico para la administración sostenida de un corticoide.	Kechai et al. (2016) ⁽²¹⁾
Anestésicos locales	Caracterización de las formulaciones liposomales de lidocaína para uso tópico en la mucosa oral.	Franz et al. (2014) ⁽²²⁾
Anestésicos locales	Comparación de dos tipos de nanotransportadores: liposomas y nanopartículas híbridas de lípidos y polímeros para la administración de lidocaína.	Wang et al. (2016) ⁽²³⁾
Antibióticos	Estudio de liposomas con cloranfenicol para mejorar la focalización en el folículo piloso.	Hsu et al. (2017) ⁽²⁵⁾
Antibióticos	Estudio clínico de un hidrogel híbrido para administrar bacteriocina en heridas infectadas.	Thapa et al. (2021) ⁽²⁶⁾
Antibióticos	Formulación de un hidrogel que contiene liposomas para administrar tópicamente antibióticos.	Gao et al. (2014) ⁽²⁷⁾
Antimicóticos	Revisión bibliográfica sobre estudios liposomales de fármacos antimicóticos de aplicación dérmica.	Asadi et al. (2021) ⁽²⁹⁾
Antimicóticos	Revisión bibliográfica sobre la utilidad de las nanovesículas en infecciones fúngicas de la piel.	Verma et al. (2019) ⁽³⁰⁾
Antimicóticos	Formulación de liposomas de propilenglicol para administrar nitrato de miconazol tópico.	Elmoslemany et al. (2012) ⁽³¹⁾
Antimicóticos	Estudio preclínico de pantomicina encapsulada en liposomas para vulvovaginitis.	İzgülü et al. (2017) ⁽³²⁾
Antivirales	Desarrollo de liposomas con polietilenglicol que contienen interferón-alfa para una terapia localizada del Virus Papiloma Humano.	Jørholmen et al. (2017) ⁽³⁴⁾
Antimetabolitos	Desarrollo de liposomas con 5-fluorouracilo para mejorar la penetración del fármaco en el estrato córneo.	Hussain et al. (2014) ⁽³⁵⁾
Antimetabolitos	Investigar los liposomas ultra deformables atrapados en metotrexato (MTX-UDL) para una posible aplicación transdérmica	Zeb et al. (2016) ⁽³⁶⁾
Vitaminas	Revisión sistemática de artículos sobre los usos clínicos y nuevos sistemas o configuraciones de la vitamina C para su llegada bioactiva a los confines de la piel.	Brignone et al. (2020) ⁽³⁸⁾
Vitaminas	Investigación sobre las características del liposoma-hidrogel RA.	Xia et al. (2015) ⁽³⁹⁾
Vitaminas	Evaluación de la biodisponibilidad tópica de liposomas de ascorbato, así como sus propiedades antioxidantes y antiinflamatorias.	Serrano et al. (2015) ⁽⁴⁰⁾
Fitoquímicos	Formulación de crema en frío para evaluar el efecto sinérgico con liposomas para tratar heridas.	Arguedas et al. (2021) ⁽⁴²⁾
Fitoquímicos	Estudio <i>in vivo</i> y <i>ex vivo</i> de un gel nanoestructurado de quercetina y resveratrol.	Imran et al. (2020) ⁽⁴³⁾
Aplicaciones adicionales	Desarrollo de una formulación nanoliposomal de anfotericina B tópica.	Jaafari et al. (2019) ⁽⁴⁴⁾
Aplicaciones adicionales	Estudio <i>in vivo</i> y <i>ex vivo</i> de un gel de anfotericina B para tratamiento tópico.	Berenguer et al. (2020) ⁽⁴⁵⁾
Aplicaciones adicionales	Formulación de un gel liposomal con ácido retinoico y betametasona para la psoriasis.	Wang et al. (2020) ⁽⁴⁶⁾
Aplicaciones adicionales	Evaluación de la actividad despigmentante y la penetración en la piel de formulaciones de liposomas que encapsulan clorhidrato de cisteamina.	Atallah et al. (2022) ⁽⁴⁷⁾

Tabla 2. Patentes que evidencian el uso de sistemas liposomales en el desarrollo de fármacos semisólidos.

Categoría farmacológica	Nombre	Número de patente	Autor/Año
Antiinflamatorios no esteroideos	Formulaciones de AINES, basadas en agregados altamente adaptables, para mejorar el transporte a través de barreras y la administración tópica de fármacos	US 7473432B2	Cevic G et al. (2009) ⁽¹²⁾
Anestésicos locales	Formulaciones nanoliposomales y método de uso.	WO 2014/144365 A1	Hood R et al. (2014) ⁽²⁴⁾
Antibióticos	Composición de doxiciclina en liposomas para la prevención, mejora y/o tratamiento de patologías oculares.	WO 2016/046442 A1	Villegas (2016) ⁽²⁸⁾
Antimicóticos	Composición sinérgica que comprende propóleo y ácido carnósico para uso en la prevención y el tratamiento de candidiasis	WO 2016/124957 A1	Lozano et al. (2016) ⁽³³⁾
Aplicaciones adicionales	Nanoliposomas funcionalizados con péptidos	WO 2012/101309 A1	Pozo et al. (2012) ⁽⁴⁸⁾
Aplicaciones adicionales	Formulación en gel de liposomas, su preparación y uso para suprimir la proliferación de cicatrices.	CN 107137345A	XXXXXXXXXX (2017) ⁽⁴⁹⁾
Aplicaciones adicionales	Formulación de un gel de la sal sódica de heparina para administración dérmica y su método de preparación.	WO 2015/181746 A1	Bilmin et al. (2015) ⁽⁵⁰⁾
Aplicaciones adicionales	Hidrogel	US 9415133 B2	Scherer et al. (2016) ⁽⁵¹⁾
Aplicaciones adicionales	Composición de azufre liposomado	WO 2015/114194 A1	González (2015) ⁽⁵²⁾

Todos estos recursos consultados describen y ejemplifican ampliamente el uso de liposomas en formulaciones semisólidas de administración dérmica o transdérmica. A continuación, se explican los hallazgos obtenidos.

Antiinflamatorios no Esteroideos (AINEs)

Los antiinflamatorios no esteroideos forman parte de los fármacos mayormente prescritos, en una diversa cantidad de patologías o de síntomas. Gracias a los sistemas liposomales y a la encapsulación del fármaco, se ha logrado mejorar su solubilidad, potenciar su permeación, y mejorar los efectos terapéuticos del medicamento^(10,11). Por medio de las Celdas de Franz se analizó la penetración en la piel y el depósito de gel de diclofenaco, comprobando que los sistemas vesiculares benefician la cantidad de fármaco permeado a través de la piel, ya que los geles formulados con sistemas vesiculares, como liposomas, mejoraron la administración del diclofenaco, un fármaco hidrofóbico, a través de la piel⁽¹⁰⁾.

Por otra parte, los pacientes que son tratados con un gel liposomal de diclofenaco presentaron mejoras atribuidas a este tratamiento en comparación con otras formulaciones sin liposomas y contra placebo, además, no hubo informes de eventos adversos. De esta manera, se evidencia que el uso de sistemas liposomales para la administración de este fármaco presenta una ventaja clínica considerable. En evaluaciones *in vivo* y *ex vivo* se determinó la superioridad en cuanto a la calidad y la eficacia en la formulación en la que se encuentran incorporados sistemas liposomales⁽¹¹⁻¹³⁾. En piel humana, se logró demostrar que la absorción transdérmica del gel de diclofenaco fue superior a los demás, esto debido a que la composición del sistema liposomal presenta beneficios, desde el momento de administración y de liberación de la molécula, hasta la solubilidad, permeabilidad y concentración de la misma, generando que una mayor cantidad de fármaco alcance la diana terapéutica⁽¹³⁾.

El celecoxib es un principio activo que posee propiedades de flujo y compresibilidad desfavorables y es altamente hidrofóbico, por esta razón se utilizó la tecnología liposomal para generar una formulación de celecoxib de administración dérmica o transdérmica. A raíz de esto se determinó que el colesterol y

la lecitina incluidas en el sistema liposomal, poseen un papel fundamental en la administración y en la permeabilidad de la formulación a través de la piel⁽¹⁴⁾.

En el caso del aceclofenaco, los sistemas liposomales, benefician su solubilidad y concentración, lo que se relaciona con propiedades fisicoquímicas y dermato-cinéticas óptimas para ser administrado por esta vía. Esto permitió el desarrollo de una formulación estable y efectiva^(15,16).

Analgésicos opioides

El dolor es uno de los síntomas que mayormente se presentan en los sistemas de salud y que preocupa y alerta en forma permanente a los investigadores. Los opioides son la clase de analgésicos más importante para el manejo del dolor moderado a severo debido a su efectividad, dosificación fácil y relación riesgo/beneficio favorable⁽¹⁷⁾.

La loperamida encapsulada dentro de sistemas liposomales de aplicación tópica ha mejorado la eficacia terapéutica sobre las formulaciones convencionales para el tratamiento local del dolor, proporcionando efectos analgésicos y antiinflamatorios similares a los opioides endógenos periféricos. Esta preparación tiene el potencial de evitar los efectos adversos vistos con AINEs y también optimizar la retención de la droga en el sitio donde se requiere la acción. Un estudio demuestra que la aplicación de loperamida a sitios dérmicos donde la integridad de la piel no se ha visto afectada, no tiene actividad analgésica significativa, esto debido a que la loperamida tiene una alta afinidad por las membranas lipídicas y también tiene la capacidad de reducir la tensión superficial, por lo tanto, permanece en las membranas y no difunde a través de ellas. La ventaja de esto es que disminuye altamente la capacidad de loperamida para causar reacciones adversas mediadas por opioides centrales y producir efectos secundarios. La desventaja, es que su uso tópico se limita a condiciones dolorosas asociadas con heridas abiertas como quemaduras o úlceras⁽¹⁸⁾.

Un estudio por el método de liberación de diálisis resultó útil para estudiar la liberación in vitro de sistemas de administración de micro y nanopartículas. En este método, los vehículos son cargados con el fármaco, el cual se separa físicamente del medio mediante una membrana de diálisis y la liberación se evalúa desde el exterior a lo largo del tiempo. Esta técnica se ha utilizado para estudiar una variedad de formulaciones, incluidos liposomas y nanopartículas; en este caso se estudió un gel liposomal encapsulado con loperamida. Se prepararon liposomas convencionales según el método de hidratación de película lipídica seca que fueron analizados mediante cuatro métodos y los resultados obtenidos demostraron que el método 1 (ensayo de liberación de fármacos en liposomas modificados que tiene en cuenta los parámetros de solubilidad) y el método 3 (ensayo de liberación de fármaco a partir de gel que contiene solución de fármaco libre) mostraron una liberación completa de la loperamida en el momento oportuno. En el método 1 se dio una liberación rápida de loperamida de poco más del 60 % en las primeras 3 horas y luego una liberación más lenta y sostenida hasta poco más del 70 % a las 24 horas. Mientras que en el método 3, los liposomas mostraron una liberación rápida del 98 % a las 2 horas⁽¹⁹⁾.

Corticosteroides

La prednisolona es un corticosteroide estudiado para su uso tópico como gel liposomal. En un estudio se prepararon varias formulaciones de proliposomas formulados como un gel de carbopol 2%. El gel proliposomal de prednisolona fue comparado con un hidrogel que contenía el mismo principio activo y se estudiaron sus propiedades de liberación y su farmacodinamia. Los resultados obtenidos demuestran que no existe una interacción entre el fármaco y el excipiente, el gel proliposomal presentó una liberación más prolongada de prednisolona que el hidrogel. La actividad antiinflamatoria del gel proliposomal mostró un porcentaje máximo de inhibición del edema del 60% en comparación con el hidrogel, el cual obtuvo un valor de 55%. Los estudios de estabilidad indicaron que el producto es estable y debe almacenarse a bajas temperaturas, tiene una liberación sostenida con actividad antiinflamatoria mejorada que brinda un potencial eficaz para la farmacoterapia tópica⁽²⁰⁾.

En otro estudio se preparó y administró un gel liposomal de ácido hialurónico que permite la liberación sostenida de un corticoide en el oído interno. Los resultados del estudio indican que el gel liposomal

es fácilmente inyectable, tiene un tiempo de residencia prolongado en el lugar de la inyección y ningún efecto negativo sobre los umbrales de audición fue observado en el modelo animal utilizado. Además, la formulación permite la liberación sostenida del fármaco en la perilinfa durante 30 días y promueve la conversión del profármaco cargado dentro de los liposomas (fosfato de dexametasona) en su forma activa (dexametasona) consiguiendo dosis terapéuticas en la perilinfa. De esta manera, se comprobó que la administración de gel liposomal de ácido hialurónico en el oído medio es una estrategia eficaz para la liberación sostenida de corticoides en el oído interno⁽²¹⁾.

Anestésicos locales

La encapsulación de fármacos en formulaciones liposomales representa un método alternativo para la administración de anestésicos locales ya que aumenta la duración de la analgesia y disminuye la toxicidad nerviosa central y cardíaca. Se caracterizó una formulación de lidocaína liposomal de uso tópico en la mucosa oral, los resultados del estudio demuestran que la encapsulación de lidocaína liposomal es capaz de mejorar la eficacia anestésica tópica en la disminución del dolor durante la inyección anestésica en la mucosa palatina. Además, se destaca que el gel liposomal de lidocaína al 5% se puede considerar como un anestésico tópico eficaz en odontología⁽²²⁾.

Los liposomas se usan comúnmente en anestesia local, no obstante, la estabilidad insuficiente de estos podría provocar una fuga rápida de los fármacos incorporados, por lo que se desarrolló un vehículo para la administración de terapias de nueva generación llamado “nanopartículas híbridas de lípidos y polímeros” que tienen características tanto de las nanopartículas poliméricas como de los liposomas. Los estudios *in vitro* e *in vivo* ilustraron que las nanopartículas híbridas de lípidos y polímeros tienen la posibilidad de funcionar como un sistema prometedor de administración de fármacos para superar la función de barrera de la piel y facilitar la administración de anestésicos a través de la piel con comportamiento de liberación sostenida⁽²³⁾.

Se puede destacar el caso de la dexmedetomidina, que al encapsularla en liposomas y formularla en un gel, se evita el uso de agujas. El uso de la tecnología de liposomas permite una liberación lenta del principio activo, mejorando la duración del efecto y evitando concentraciones plasmáticas elevadas que podrían ser riesgosas para el paciente. A esta formulación se le podría añadir anestésicos, glucocorticoides, antiinflamatorios no esteroideos e incluso hormonas, mejorando la formulación según se requiera⁽²⁴⁾.

Antibióticos

En la actualidad, las infecciones bacterianas se están convirtiendo en un grave problema de salud pública, principalmente dirigido a la actual problemática que representa la resistencia antibiótica⁽²⁵⁾. Los antibióticos de acción tópica favorecen en el tratamiento de heridas abiertas que pueden ser infectadas por acción microbiana⁽²⁶⁾.

En la piel, la invasión de *S. aureus* en los folículos pilosos puede originar foliculitis, forúnculos o hidradenitis supurativa y ante estos padecimientos las nanopartículas proporcionan un medio de transferencia del fármaco a los apéndices cutáneos. Una formulación liposomal de cloranfenicol fue analizada mediante un estudio de celdas de difusión de Franz, pruebas de posible irritación (citotoxicidad cutánea) y de actividad. En el estudio se determinó que los liposomas maleables facilitan la permeación cutánea del fármaco ya que penetran fácilmente las bicapas lipídicas de la piel y esto mejora la absorción del principio activo. Ciertamente, la composición de la formulación liposomal va a tener un impacto directo en el mecanismo de acción y de penetración del principio activo, aunque en general, se puede afirmar que los liposomas representan utilidad en este tipo de tratamientos⁽²⁵⁾.

Otra aplicación destacable es la formulación de hidrogeles con antibióticos para el tratamiento de heridas infectadas⁽²⁶⁾. En un estudio se evaluó una formulación en hidrogel liposomal para la administración tópica de antimicrobianos y se determinó que la cinética de liberación alcanzada es eficaz para el tratamiento de infecciones por *S. aureus*. Además, se observó como los liposomas se fusionan con la membrana bacteriana lo que evidencia que se trata de una tecnología robusta para administrar antibióticos tópicos⁽²⁷⁾.

A nivel oftálmico, la doxiciclina se puede encontrar en una formulación para el tratamiento de patologías oculares y gracias al uso de liposomas se puede mejorar la estabilidad de este antibiótico. Se ha comprobado la eficacia de la doxiciclina liposomal en diversas formas farmacéuticas semisólidas, tales como pomadas, pastas, cremas, emulsiones o geles, dando lugar a una amplia gama de investigaciones y nuevas formulaciones⁽²⁸⁾.

Antimicóticos

Las infecciones micóticas conforman uno de los problemas de salud más comunes a nivel mundial, por tanto, existen diferentes formulaciones tópicas que pueden contrarrestar y tratar esta condición. El uso de nanoliposomas aumenta la penetración a través del estrato córneo, lo que beneficia el efecto tópico y supera los diversos obstáculos propios de la piel. Los antimicóticos como el econazol, fluconazol, ketoconazol, clorhidrato de terbinafina, tolnaftato y miconazol encapsulados en sistemas liposomales han evidenciado una mejor penetración dérmica y mayores efectos localizados⁽²⁹⁾.

Una ventaja que presentan los liposomas en el caso de agentes antimicóticos es la alta carga de fármacos que permite la reducción de la toxicidad, mejor la biodisponibilidad, la biocompatibilidad y la estabilidad. Cuando el efecto es local, permite la disminución de los efectos adversos y penetra efectivamente el estrato córneo, que es un sitio específico de invasión por hongos. Además, resultan efectivos a nivel sistémico debido a su penetración transdérmica eficaz⁽³⁰⁾. Actualmente, existe evidencia del uso de liposomas de polietilenglicol para administrar miconazol tópico. Se ha evidenciado una mejora en la penetración y la retención en la piel, lo que se relaciona con efectividad del tratamiento⁽³¹⁾.

A nivel genital es común encontrar este tipo de infecciones, los sistemas liposomales han permitido el desarrollo de un polvo liofilizado liposomal de panomicocina para tratar la candidiasis vulvovaginal. Estos liposomas contienen lípidos que se encuentran en la composición del estrato córneo vaginal, lo que genera mayor liberación y absorción. Esta creación representa una gran ventaja debido a que los tratamientos antimicóticos vaginales suelen ser complicados debido a la diferencia entre el pH vaginal y el pH en el que los tratamientos convencionales son más efectivos⁽³²⁾.

Candida es una levadura, cuya incidencia se ha visto incrementada en los últimos años. Una composición sinérgica de propóleo y ácido carnósico ha demostrado ser beneficiosa para el tratamiento y la prevención de la candidiasis en las mucosas corporales. Las formulaciones se fabrican según la tecnología de semisólidos e incluyen preparaciones como emulsiones, geles, ungüentos, pastas e inclusive óvulos vaginales. A raíz de esta investigación se determinó que esta combinación puede ser aplicada en múltiples presentaciones y formas farmacéuticas las cuales están relacionadas con resultados positivos en seres humanos y en el área veterinaria⁽³³⁾.

Antivirales

En la actualidad, el Virus del Papiloma Humano (VPH) representa un riesgo inminente y una prevalencia que requiere atención. El interferón alfa es una molécula biológica que en formulación liposomal tópica ha demostrado disminuir las lesiones en el cuello uterino en pacientes que se encuentran en el tratamiento final por VPH. Se evidenció que el uso de liposomas de polietilenglicol para la encapsulación de interferón alfa genera un efecto mayor debido a un incremento de la penetración del fármaco. Lo cual es una estrategia prometedora para la entrega efectiva de fármacos en el epitelio vaginal⁽³⁴⁾.

Antimetabolitos

El cáncer de piel es una enfermedad que se ha relacionado con el desarrollo de formulaciones de aplicación dérmica. El 5-fluorouracilo es un agente antineoplásico que se logró incorporar en un gel liposomal de carbopol-980, para esto se realizaron pruebas que involucran estudios de preformulación y estudios in vitro para caracterizar la liberación liposomal, la permeación cutánea y el depósito del fármaco, los estudios in vivo se realizaron para evaluar la toxicidad de la formulación. Finalmente, se observaron mejores resultados en cuanto a la permeación y el depósito del fármaco, su seguridad y su efectividad⁽³⁵⁾.

El metotrexato se desarrolló como un agente quimioterapéutico para tratar algunos tipos de neoplasias malignas, además las dosis bajas de este son efectivas para el tratamiento de afecciones inflamatorias autoinmunes como la artritis reumatoide y la psoriasis. Según estudios *in vitro* e *in vivo* los nanoliposomas ultra deformables podrían ser portadores potenciales de metotrexato para el tratamiento con dosis bajas de la psoriasis y la artritis reumatoide, al tiempo que reducen los efectos adversos de la administración oral y parenteral⁽³⁶⁾.

Vitaminas

Las vitaminas son de gran importancia para la salud, algunas son esenciales para el correcto funcionamiento del organismo, razón por la cual han sido empleadas como medicamentos y productos farmacéuticos cosméticos⁽³⁷⁾. La vitamina C (ácido ascórbico) y sus derivados son una de las vitaminas que mayormente se usan en la industria cosmética, sin embargo, es una vitamina muy inestable, donde el pH, las temperaturas elevadas y/o la presencia de oxígeno disuelto pueden causar su degradación. Los liposomas constituyen una estrategia eficaz para prevenir estas causas de inestabilidad. Las formulaciones semisólidas cosméticas de aplicación tópica han hecho uso de liposomas cargados negativamente, liposomas de fosfatidilcolina, liposomas recubiertos de pectina, niosomas, sistemas de nanopartículas en gel, entre otras formulaciones, con el fin de mejorar la eficacia y estabilidad de la vitamina C⁽³⁸⁾.

Las propiedades antioxidantes y antiinflamatorias del ácido ascórbico previenen el fotodaño de los queratinocitos. Sin embargo, su inestabilidad y baja penetración a través de la piel hacen que sea necesario el uso de un vehículo apropiado para obtener la eficacia deseada. Se realizó un estudio con el objetivo de investigar la capacidad de una formulación de liposomas de fosfatidilcolina de superar la barrera del estrato córneo y permitir la administración del agente activo en la dermis para evitar el fotodaño. Se utilizó piel abdominal de diez pacientes y la penetración de los liposomas de fosfatidilcolina se evaluó *ex vivo* por medio de fluoresceína y ascorbato de sodio. Los resultados obtenidos mostraron que los liposomas de fosfatidilcolina cargados de fluoresceína tienen una mejor difusión a través de la epidermis, mientras que los liposomas cargados con ascorbato mostraron una mejor difusión a través de la dermis. Los liposomas con ascorbato mostraron propiedades antioxidantes y antiinflamatorias preventivas en toda la piel humana irradiada con UVA/UVB⁽³⁹⁾.

El ácido retinoico (RA por sus siglas en inglés), es un metabolito del retinol y una de las formas biológicamente más activas de retinoides, desempeña papeles vitales en el desarrollo embrionario y en la regulación de la proliferación y diferenciación celular. Un estudio realizado en ratones demuestra que una preparación novedosa de liposoma-hidrogel tiene ventajas sinérgicas sobre cada componente por separado. El objetivo del estudio fue investigar las características del gel liposomal con ácido retinoico y se midió su morfología, tamaño de partícula, potencial Zeta y eficiencia de atrapamiento. También se determinó la viscosidad del liposoma-hidrogel de RA, la difusión a través de la piel del ratón, seguido de la investigación de los niveles de expresión de ARNm de Ker18, REX1 y α -FP usando Q-PCR. Los resultados mostraron que el liposoma-hidrogel RA penetra en la piel del ratón con eficacia⁽⁴⁰⁾.

Fitoquímicos

Los fitoquímicos corresponden a metabolitos secundarios sintetizados por las plantas, que incluyen terpenos, ácidos fenólicos y tiólicos, lignanos, flavonoides, entre otros. Se ha demostrado que algunos de estos compuestos poseen propiedades farmacológicas y cosméticas⁽⁴¹⁾. Los liposomas han evidenciado facilitar la penetración dérmica de los principios activos por su similitud a la barrera cutánea. La planta *Croton draco* tiene usos medicinales debido a sus propiedades terapéuticas eficaces para el tratamiento de heridas, principalmente durante la cicatrización. Se realizó un estudio que evidenció el efecto sinérgico de formular un producto liposomal con el extracto etanólico de esta planta. La investigación evidenció las propiedades cicatrizantes de formulaciones semisólidas de uso tópico⁽⁴²⁾.

Otro estudio desarrolló un gel liposomal llamado “gel portador de lípidos nanoestructurados (NLC)” cargado con un fármaco dual de quercetina y resveratrol para mejorar su disposición en las capas dérmica y epidérmica de la piel. Durante el estudio, el gel NLC fue comparado con un gel convencional elaborado con carbopol que contenía los mismos principios activos. Los resultados obtenidos muestra-

ron evidencia de una mayor permeación en la piel tratada con gel NLC en comparación con la piel que fue tratada con el gel convencional. También se estudiaron las propiedades citotóxicas de ambos geles contra la línea celular de carcinoma epidermoide humano (A431), los resultados indican que el valor de IC50 del gel NLC fue de 86,50 μ M mientras que el valor obtenido con el gel convencional fue de 123,64 μ M. Estos resultados demuestran que el gel liposomal podría usarse como un vehículo potencial para la administración de quercetina y resveratrol en las capas más profundas de la piel y puede ser útil para el desarrollo de una formulación prometedora para el tratamiento contra el cáncer de piel⁽⁴³⁾.

Aplicaciones adicionales

Además de las aplicaciones previamente destacadas, se pueden agregar diferentes casos exitosos del uso de liposomas para el desarrollo de sistemas farmacéuticos semisólidos. Un ejemplo es la Anfoterina B, un antibiótico antimicótico utilizado en el tratamiento de leishmaniasis cutánea⁽⁴⁴⁾ que inicialmente era administrado únicamente por vía intravenosa. Sin embargo, mediante el uso de liposomas se adaptó el antibiótico para ser administrado a través de la piel, por medio de una formulación en gel⁽⁴⁵⁾. Finalmente, se determinó que las propiedades del gel fueron óptimas y evitan la absorción sistémica del gel, lo que permite alcanzar un efecto tópico y evitar la toxicidad sistémica^(44,45).

Por otra parte, existen múltiples enfermedades de la piel, como por ejemplo el acné y la psoriasis; y los retinoides desempeñan un papel fundamental en el tratamiento de estas patologías dermatológicas. La terapia combinada representa múltiples beneficios para este tipo de padecimientos, en este caso los liposomas, gracias a su biodegradabilidad y escasos efectos tóxicos, fueron utilizados para la formulación de un gel tópico de ácido retinoico y de betametasona indicado para el tratamiento de psoriasis. La elaboración de estas formulaciones liposomales debe considerar las propiedades fisicoquímicas y biofarmacéuticas de los principios activos con el objetivo de obtener las características idóneas de los liposomas y facilitar el cumplimiento de los objetivos de la formulación. Finalmente, este estudio evidencia una mejora en el efecto farmacológico, lo que permite considerar esta formulación como una opción de tratamiento novedosa⁽⁴⁶⁾.

La hiperpigmentación de la piel es causada por una producción excesiva de melanina. Se han estudiado alternativas para disminuir esta condición de la piel, entre estas se ha evaluado la cisteamina que es conocida como un agente despigmentante. En estudios in vitro se evaluó la actividad despigmentante y la penetración cutánea de formulaciones liposomales con clorhidrato de cisteamina encapsulado. En este estudio se demostró que la formulación no fue citotóxica en las concentraciones seleccionadas, que la encapsulación de la cisteamina aumentó la penetración a través de la piel, la retención en la epidermis y la estabilidad de la molécula⁽⁴⁷⁾.

En la actualidad, se conocen múltiples formas farmacéuticas cuyo principio activo se encuentra encapsulado en liposomas, utilizando diferentes tecnologías para su formulación y aplicación a través de los años⁽⁴⁸⁾. Un ejemplo clave es el gel de imiquimod, el cual, mediante la incorporación de liposomas en la formulación, mejora la absorción transdérmica y disminuye la toxicidad ligada al fármaco⁽⁴⁹⁾. Por otra parte, la formulación de una sal sódica de heparina en forma de gel es otro caso patentado que se puede destacar. En el mercado existen formulaciones semisólidas destinadas a la administración dérmica de heparina, utilizados por ejemplo en venas varicosas, riesgo de trombosis venosa superficial o bien en dermatocósmica. Estas formulaciones liposomales con heparina y una mezcla de enzimas proteolíticas encapsuladas, se asocian con una mayor permeación y por lo tanto mayor eficacia del principio activo⁽⁵⁰⁾.

En cuanto a los agentes antisépticos, estos pueden incorporarse mediante preparaciones liposomales en hidrogeles, los cuales son un vehículo muy adecuado que se relaciona con una actividad tópica amplia, un ejemplo clave es la povidona yodada encapsulada en liposomas para administrarse en una formulación en hidrogel⁽⁵¹⁾. También se destaca el azufre liposomal en preparaciones semisólidas para el tratamiento de enfermedades dermatológicas. Bajo esta invención se mejoran las características farmacocinéticas y farmacodinámicas del azufre, lo que genera una formulación con buenas propiedades organolépticas, permite el control de la liberación de la dosis, evita efectos tóxicos y se relaciona con mayor tolerabilidad y facilidad de aplicación. Estas invenciones se relacionan con múltiples ventajas galénicas y tecnológicas que benefician la clínica y farmacoterapia de las enfermedades seborreicas en la piel⁽⁵²⁾.

Conclusión

La nanotecnología aplicada en la formulación de fármacos constituye una herramienta exitosa. El uso de liposomas en las formas farmacéuticas semisólidas demuestran ser una opción eficaz para la administración por vía tópica de diversos principios activos. Los estudios consultados evidencian que los fármacos presentes en las formulaciones semisólidas liposomales logran atravesar la piel eficientemente para ejercer sus efectos farmacológicos en el tratamiento de distintas enfermedades. Además, la vía de administración tópica o a través de la piel es una alternativa sencilla, rápida e indolora para los pacientes. Por lo tanto, es importante que se continúe con el desarrollo de estudios y formulaciones liposomales de uso tópico que permitan alcanzar la seguridad y eficacia de diferentes terapias.

Bibliografía

1. Field D, Palastanga N. Anatomía y movimiento humano. Paidotribo Editorial; 2001.
2. Natsheh H, Touitou E. Phospholipid vesicles for dermal/transdermal and nasal administration of active molecules: The effect of surfactants and alcohols on the fluidity of their lipid bilayers and penetration enhancement properties. *Molecules* [Internet]. 2020;25(13):2959. Doi: <https://doi.org/10.3390/molecules25132959>
3. Jepps OG, Dancik Y, Anissimov YG, Roberts MS. Modeling the human skin barrier--towards a better understanding of dermal absorption. *Adv Drug Deliv Rev* [Internet]. 2013;65(2):152–68. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2012.04.003>
4. Panahi Y, Farshbaf M, Mohammadhosseini M, Mirahadi M, Khalilov R, Saghfi S, et al. Recent advances on liposomal nanoparticles: synthesis, characterization and biomedical applications. *Artif Cells Nanomed Biotechnol* [Internet]. 2017;45(4):788–99. Doi: <https://doi.org/10.1080/21691401.2017.1282496>
5. Shah S, Dhawan V, Holm R, Nagarsenker MS, Perrie Y. Liposomes: Advancements and innovation in the manufacturing process. *Adv Drug Deliv Rev* [Internet]. 2020;154–155:102–22. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2020.07.002>
6. Oropesa-Nuñez R, Jáuregui-Haza UJ. Las nanopartículas como portadores de fármacos: características y perspectivas. *CENIC* [internet].2012;43(3). Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/236649980_Las_nanoparticulas_como_portadores_de_farmacos_caracteristicas_y_perspectivas_Nanoparticles_as_drug_carriers_characteristics_and_perspectives
7. Bnyan R, Khan I, Ehtezazi T, Saleem I, Gordon S, O'Neill F, et al. Surfactant effects on lipid-based vesicles properties. *J Pharm Sci* [Internet]. 2018;107(5):1237–46. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2018.01.005>
8. Almeida B, Nag OK, Rogers KE, Delehanty JB. Recent progress in bioconjugation strategies for liposome-mediated drug delivery. *Molecules* [Internet]. 2020;25(23):5672. Doi: <http://dx.doi.org/10.3390/molecules25235672>
9. Souto EB, Macedo AS, Dias-Ferreira J, Cano A, Zielińska A, Matos CM. Elastic and ultradeformable liposomes for transdermal delivery of active pharmaceutical ingredients (APIs). *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021;22(18):9743. Doi: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms22189743>
10. Ghanbarzadeh S, Arami S. Enhanced Transdermal Delivery of Diclofenac Sodium via Conventional Liposomes, Ethosomes, and Transfersomes. *Biomed Res Int* [Internet]. 2013;2013:1–7. Doi: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/616810>
11. Bhatia A, Goni V, Chopra S, Singh B, Katare OP. Evaluation of efficacy and safety of a novel lipogel containing diclofenac: A randomized, placebo controlled, double-blind clinical trial in patients with signs and symptoms of osteoarthritis. *Contemp Clin Trials Commun* [Internet]. 2020;20(100664):100664. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.conctc.2020.100664>
12. Cevec, G, Vierl, U. NSAID formulations, based on highly adaptable aggregates, for improved transport through barriers and topical drug delivery. Estados Unidos; US 7473432B2, 2009.

- 13.** Sacha M, Faucon L, Hamon E, Ly I, Haltner-Ukomadu E. Ex vivo transdermal absorption of a liposome formulation of diclofenac. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2019;111:785–90. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2018.12.079>
- 14.** Moghimipour E, Salami A, Monjezi M. Formulation and evaluation of liposomes for transdermal delivery of celecoxib. *Jundishapur J Nat Pharm Prod* [Internet]. 2015;10(1):e17653. Doi: <http://dx.doi.org/10.17795/jjnpp-17653>
- 15.** Gaur PK, Mishra S, Aeri V. Formulation and evaluation of guggul lipid nanovesicles for transdermal delivery of aceclofenac. *ScientificWorldJournal* [Internet]. 2014;2014:534210. Doi: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/534210>
- 16.** Sharma G, Saini MK, Thakur K, Kapil N, Garg NK, Raza K, et al. Aceclofenac cocrystal nanoliposomes for rheumatoid arthritis with better dermatokinetic attributes: a preclinical study. *Nanomedicine (Lond)* [Internet]. 2017;12(6):615–38. Doi: <http://dx.doi.org/10.2217/nnm-2016-0405>
- 17.** Dávila E, De Villa C, Morejón Hernández JM, Figueredo EA. Dolor y analgésicos. Algunas consideraciones oportunas. *Medisur* [Internet]. 2020;18(4):694–705. Disponible en: <http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/4742>
- 18.** Iwaszkiewicz K, Hua S. Development of an effective topical liposomal formulation for localized analgesia and antiinflammatory actions in the Complete Freund's Adjuvant rodent model of acute inflammatory pain. *Pain Physician* [Internet]. 2014;6;17(6;12):E719–35. Disponible en: <https://www.painphysicianjournal.com/current/pdf?article=MjE5Mw%3D%3D&journal=85>
- 19.** Hua S. Comparison of in vitro dialysis release methods of loperamide-encapsulated liposomal gel for topical drug delivery. *Int J Nanomedicine* [Internet]. 2014;9:735–44. Doi: <http://dx.doi.org/10.2147/IJN.S55805>
- 20.** Kurakula M, Srinivas C, Kasturi N, Diwan P. Formulation and Evaluation of Prednisolone Proliposomal Gel for Effective Topical Pharmacotherapy. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research* [Internet]. 2012;4(1): 35-43. Disponible en https://www.researchgate.net/profile/Mallesh-Kurakula/publication/289098891_Formulation_and_Evaluation_of_Prednisolone_Proliposomal_Gel_for_Effective_Topical_Pharmacotherapy/links/6075c561299bf1f56d55e91c/Formulation-and-Evaluation-of-Prednisolone-Proliposomal-Gel-for-Effective-Topical-Pharmacotherapy.pdf
- 21.** El Kechai N, Mamelie E, Nguyen Y, Huang N, Nicolas V, Chaminade P, et al. Hyaluronic acid liposomal gel sustains delivery of a corticoid to the inner ear. *J Control Release* [Internet]. 2016;226:248–57. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168365916300657>
- 22.** Franz-Montan M, Baroni D, Brunetto G, Sobral VRV, da Silva CMG, Venâncio P, et al. Liposomal lidocaine gel for topical use at the oral mucosa: characterization, in vitro assays and in vivo anesthetic efficacy in humans. *J Liposome Res* [Internet]. 2015;25(1):11–9. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/262149495_Liposomal_lidocaine_gel_for_topical_use_at_the_oral_mucosa_Characterization_in_vitro_assays_and_in_vivo_anesthetic_efficacy_in_humans
- 23.** Wang J, Zhang L, Chi H, Wang S. An alternative choice of lidocaine-loaded liposomes: lidocaine-loaded lipid-polymer hybrid nanoparticles for local anesthetic therapy. *Drug Deliv* [Internet]. 2016;23(4):1254–60. Doi: <http://dx.doi.org/10.3109/10717544.2016.1141259>
- 24.** Hood R, Kendall E, Devoe D, Finkel J, Junqueira M & Quezado, Z. Nano-Liposomal Formulations and Method Of Use. Estados Unidos; WO 2014/144365 A1, 2014.
- 25.** Hsu C-Y, Yang S-C, Sung CT, Weng Y-H, Fang J-Y. Anti-MRSA malleable liposomes carrying chloramphenicol for ameliorating hair follicle targeting. *Int J Nanomedicine* [Internet]. 2017;12:8227–38. Doi: <http://dx.doi.org/10.2147/IJN.S147226>
- 26.** Thapa RK, Winther-Larsen HC, Ovchinnikov K, Carlsen H, Diep DB, Tønnesen HH. Hybrid hydrogels for bacteriocin delivery to infected wounds. *Eur J Pharm Sci* [Internet]. 2021;166(105990):105990. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejps.2021.105990>

27. Gao W, Vecchio D, Li J, Zhu J, Zhang Q, Fu V, et al. Hydrogel containing nanoparticle-stabilized liposomes for topical antimicrobial delivery. *ACS Nano* [Internet]. 2014;8(3):2900–7. Doi: <http://dx.doi.org/10.1021/nn500110a>
28. Villegas E. Composición de doxiciclina en liposomas para la prevención, mejora y/o tratamiento de patologías oculares. España; WO 2016/046442 A1, 2016.
29. Asadi P, Mehravaran A, Soltanloo N, Abastabar M, Akhtari J. Nanoliposome-loaded antifungal drugs for dermal administration: A review. *Curr Med Mycol* [Internet]. 2021;7(1):71–8. Doi: <http://dx.doi.org/10.18502/cmm.7.1.6247>
30. Verma S, Utreja P. Vesicular nanocarrier based treatment of skin fungal infections: Potential and emerging trends in nanoscale pharmacotherapy. *Asian J Pharm Sci* [Internet]. 2019;14(2):117–29. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajps.2018.05.007>
31. Elmoslemany RM, Abdallah OY, El-Khordagui LK, Khalafallah NM. Propylene glycol liposomes as a topical delivery system for miconazole nitrate: comparison with conventional liposomes. *AAPS PharmSciTech* [Internet]. 2012;13(2):723–31. Doi: <http://dx.doi.org/10.1208/s12249-012-9783-6>
32. İzgü F, Bayram G, Tosun K, İzgü D. Stratum corneum lipid liposome-encapsulated panomycocin: preparation, characterization, and the determination of antimycotic efficacy against *Candida* spp. isolated from patients with vulvovaginitis in an in vitro human vaginal epithelium tissue model. *Int J Nanomedicine* [Internet]. 2017;12:5601–11. Doi: <http://dx.doi.org/10.2147/ijn.s141949>
33. Lozano JA, Argüelles JC, Argüelles A, Sánchez-Fresneda R, Guirao A. Composición sinérgica que comprende propóleo y ácido carnósico para uso en la prevención y el tratamiento de candidiasis. España; WO 2016/124957 A1, 2016.
34. Jøraholmen MW, Basnet P, Acharya G, Škalko-Basnet N. PEGylated liposomes for topical vaginal therapy improve delivery of interferon alpha. *Eur J Pharm Biopharm* [Internet]. 2017;113:132–9. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpb.2016.12.02>
35. Hussain A, Samad A, Ramzan M, Ahsan MN, Ur Rehman Z, Ahmad FJ. Elastic liposome-based gel for topical delivery of 5-fluorouracil: in vitro and in vivo investigation. *Drug Deliv* [Internet]. 2016;23(4):1115–29. Doi: <http://dx.doi.org/10.3109/10717544.2014.976891>
36. Zeb A, Qureshi OS, Kim H-S, Cha J-H, Kim H-S, Kim J-K. Improved skin permeation of methotrexate via nanosized ultradeformable liposomes. *Int J Nanomedicine* [Internet]. 2016;11:3813–24. Doi: <http://dx.doi.org/10.2147/IJN.S109565>
37. Carrera-Castro, C. En la naturaleza está la respuesta: “Micronutrientes: las vitaminas, agentes terapéuticos en las heridas”. *Enfermería Global* [internet]. 2013; 31:273-289. Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/eg/v12n31/revision1.pdf>
38. Brignone SG, Ravetti S, Palma SD. Efectos biológicos de la Vitamina C y su implicancia en el diseño de formulaciones tópicas. *Rescifar* [Internet]. 2020;1(2):169-82. Disponible en: https://ri.conicet.gov.ar/bitstream/handle/11336/142293/CONICET_Digital_Nro.e8b2d3ac-454a-4adb1-8a5c-716de88c22ee_A.pdf?sequence=2&isAllowed=y
39. Serrano G, Almudéver P, Serrano J-M, Milara J, Torrens A, Expósito I, et al. Phosphatidylcholine liposomes as carriers to improve topical ascorbic acid treatment of skin disorders. *Clin Cosmet Investig Dermatol* [Internet]. 2015;8:591–9. Doi: <http://dx.doi.org/10.2147/CCID.S90781>
40. Xia H, Cheng Y, Xu Y, Cheng Z. Retinoic acid liposome-hydrogel: preparation, penetration through mouse skin and induction of F9 mouse teratocarcinoma stem cells differentiation. *Braz J Pharm Sci* [Internet]. 2015;51(3):541–9. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/bjps/a/5mM4ZtBbS7LwWbd7fnvJ-Tpw/?format=pdf&lang=en>
41. Gasaly N, Riveros K, Gotteland M. Fitoquímicos: una nueva clase de prebióticos. *Rev Chil Nutr* [Internet]. 2020;47(2):317–27. Disponible en: <https://www.scielo.cl/pdf/rchnut/v47n2/0717-7518-rchnut-47-02-0317.pdf>

- 42.** Arguedas E, Cruz M, Romero G. El uso de Croton Draco como una alternativa coadyuvante en el tratamiento de heridas generando un efecto sinérgico con liposomas. InvestFarma® Unibe.ac.cr. [Internet]. 2021;2:9-17. Disponible en: <http://www.unibe.ac.cr/ojs/index.php/InvestFarma/article/view/122/125>
- 43.** Imran M, Iqbal MK, Imtiaz K, Saleem S, Mittal S, Rizvi MMA, et al. Topical nanostructured lipid carrier gel of quercetin and resveratrol: Formulation, optimization, in vitro and ex vivo study for the treatment of skin cancer. Int J Pharm [Internet]. 2020;587(119705):119705. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S037851732030689X>
- 44.** Jaafari MR, Hatamipour M, Alavizadeh SH, Abbasi A, Saberi Z, Rafati S, et al. Development of a topical liposomal formulation of Amphotericin B for the treatment of cutaneous leishmaniasis. Int J Parasitol Drugs Drug Resist [Internet]. 2019;11:156–65. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpddr.2019.09.004>
- 45.** Berenguer D, Alcover MM, Sessa M, Halbaut L, Guillén C, Boix-Montañés A, et al. Topical amphotericin B semisolid dosage form for cutaneous leishmaniasis: Physicochemical characterization, ex vivo skin permeation and biological activity. Pharmaceutics [Internet]. 2020;12(2):149. Doi: <http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics12020149>
- 46.** Wang W, Shu G-F, Lu K-J, Xu X-L, Sun M-C, Qi J, et al. Flexible liposomal gel dual-loaded with all-trans retinoic acid and betamethasone for enhanced therapeutic efficiency of psoriasis. J Nanobiotechnology [Internet]. 2020;18(1):80. Doi: <http://dx.doi.org/10.1186/s12951-020-00635-0>
- 47.** Atallah C, Viennet C, Robin S, Ibazizen S, Greige-Gerges H, Charcosset C. Effect of cysteamine hydrochloride-loaded liposomes on skin depigmenting and penetration. Eur J Pharm Sci [Internet]. 2022;168(106082):106082. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejps.2021.106082>
- 48.** Pozo D, Klippstein R, González R, Trigo I y Vargas de los Monteros M. Nanoliposomas funcionalizados con péptidos. España; WO 2012/101309 A1, 2012.
- 49.** 时军张慧迪吴艳婷. A kind of liposome gel formulation and its preparation and use for suppressing scar proliferation. China; CN 107137345A, 2017.
- 50.** Bilmin K, Grieb P, Szopiński P, Lagner M, Przybylo M. Gel form of heparin sodium salt for dermal administration, and a method for its preparation. Polonia; WO 2015/181746 A1, 2015.
- 51.** Scherer S, Wagner C, Leuner C & Fleischer W. Hydrogel. Estados Unidos; US 9415133 B2, 2016.
- 52.** González P. Composición de azufre liposomado. España; WO 2015/114194 A1, 2015.