

COSMÉTICA AL DÍA

LLORENÇ PONS

Consultor farmacéutico. Miembro externo del Comité Europeo de Cosmetología (Bruselas).

Envejecimiento cutáneo (III)

Desde hace años se están investigando de forma muy sistemática las numerosas actividades que pueden desarrollar los diferentes esfingolípidos en la fisiología epidérmica.

Trabajos como los de Kolesnick¹ en 1991 ya demostraron que las ceramidas eran capaces de inhibir las mitosis en la epidermis e inducir la diferenciación de los queratinocitos. Pero otros esfingolípidos pueden ser capaces de activar la proliferación celular, tal como ya observaron diversos investigadores² desde 1983, quienes utilizaron con esta finalidad algunos glicosfingolípidos complejos. Trabajos posteriores muy interesantes permiten atribuir esta activación de la proliferación a glucosilceramidas, lactosilceramidas y lisoefingomielinas.

Merecen un especial comentario los trabajos recientes de Marchell y colaboradores³, publicados en 1998, que aportan datos muy interesantes y abren perspectivas de posible interés cosmético.

Es bien sabido que la epidermis senil disminuye su ritmo de proliferación celular, lo cual probablemente contribuye a que se produzca un descenso de la formación de lípidos cutáneos. Este déficit parece estar directamente implicado en una pérdida parcial de la función barrera que realiza la epidermis.

La mejoría que aportan algunos mitógenos (como los AHA) en la piel envejecida por la edad o por la agresión solar, justifica la búsqueda de otros mitógenos fisiológicos.

En esta línea de investigación se utilizaron ratones sin pelo de distintas edades: muy jóvenes (1 o 2 meses de edad), adultos (unos 18 meses) y seniles (de 24 o más meses), observándose que tanto la aplicación tópica de un inhibidor de la hidrólisis de las glucosilceramidas, como la de glucosilceramida (GlcCer) en un vehículo adecuado eran capaces de:

- Estimular la síntesis de ADN (con incrementos que se sitúan entre 1,5 y 1,9 veces) en todos los ratones, con independencia de su edad.
- Provocar un aumento de las mitosis en las células epidérmicas.
- No alterar la función barrera del estrato córneo.

Parece evidente que la epidermis mantiene normalmente un equilibrio entre los estímulos mitóticos de las glucosilceramidas y los estímulos inhibidores de las ceramidas. En este trabajo se lle-

varon a término estudios histológicos y determinaciones del TEWL, los cuales permiten considerar la utilidad de los tratamientos tópicos con glucosilceramidas en la formulación de productos cosméticos anti-envejecimiento.

Podemos considerar que los resultados reseñados confirman los datos que expusieron Marsh y colaboradores⁴ en 1995, que aplicaron inyecciones intracutáneas de glucosilceramidas para estimular la síntesis de ADN en la epidermis de los ratones jóvenes. Pero el trabajo de Marchell y colaboradores³ demuestra por primera vez que esta respuesta también se alcanza por vía tópica e incluso afecta a la epidermis de ratones seniles. □



Bibliografía

1. Kolesnick RN. Sphingomyelin and derivatives in cellular signals. *Prog Lipid Res* 1991; 30: 1-38.
2. Tsuji S, Arita M, Nagai Y. GQ1b, a bioactive ganglioside that exhibits novel nerve growth factor (NGF)-like activities in the two neuroblastoma cell lines. *J Biochem* 1983; 94: 303-306.
3. Marchell NL, Ushida Y, Brown BE et al. Glucosylceramides stimulate mitogenesis in aged murine epidermis. *J Invest Dermatol* 1998; 110: 383-387.
4. Marsh NL, Elias PM, Holleran WM. Enhancement of epidermal glucosylceramide content stimulates mitogenesis in murine epidermis. *J Clin Invest* 1995; 95: 2.903-2.909.

Liposomas y lípidos epidérmicos

Desde hace muchos años se están estudiando los liposomas como un prometedor vehículo de ingredientes activos de interés cosmético.

Se han valorado muchos aspectos, especialmente los ligados a su estabilidad, utilizándose especialmente mezclas de fosfolípidos (a menudo lecitinas modificadas; por ejemplo, hidrogenadas) o mayoritariamente fosfatidilcolina.

Las experiencias realizadas demuestran que se pueden utilizar muy diversas composiciones, ya que la presencia de ciertos aditivos químicos permite garantizar la persistencia en el tiempo de las bicapas lipídicas que forman vesículas unilamelares de reducido tamaño.

Una acertada combinación de lípidos polares que posean dos cadenas alifáticas, cuando se utili-

za una adecuada tecnología, permiten la formación de liposomas en teoría muy estables. Pero la incorporación de los ingredientes activos resulta ser conflictiva en determinados casos.

Actualmente se considera muy interesante la utilización de los lípidos epidérmicos (estructuras lamelares que en parte cohesionan los corneocitos del estrato córneo) en determinadas formulaciones cosméticas. Algunos autores valoran la mezcla de lípidos, formada por ácidos grasos libres, colesterol y sus ésteres, así como por diversas ceramidas. Pero también se considera muy útil la incorporación de una o varias ceramidas en las formulaciones que pretenden recuperar la función barrera de la epidermis xerósica.

Una opción en principio interesante reside en formar liposomas con fosfolípidos sintéticos que posean una carga eléctrica ya que, si se estructuran adecuadamente, las vesículas en suspensión que presentan la misma carga iónica se repelen entre sí e impiden su agregación.

Podemos citar el trabajo de Da Silva y colaboradores¹, publicado en 1998, en el cual se demuestra que el uso de dipalmitoilfosfoglicerol como único fosfolípido permite obtener vesículas de carga negativa, capaces de incorporar ceramidas muy parecidas a las humanas (de tipo III, IIIb o VI).

Dicho estudio, realizado conjuntamente en Bruselas (Laboratorio de Farmacia Galénica y Biofarmacia. Universidad Libre de Bruselas) y en Lisboa (Prof. Monteiro Rodrigues. Laboratorio de Fisiología Experimental. Laboratorios de Biología Cutánea UCTF. Facultad de Farmacia. Universidad de Lisboa) permitió demostrar que determinadas mezclas de ceramidas conferían una gran estabilidad a los liposomas, ya que en estas circunstancias eran capaces de evitar la separación de la fase lipídica, la agregación de las ceramidas y su precipitación.

Los primeros liposomas fueron obtenidos por Bangham y colaboradores² en 1965, y las bicapas lipídicas se formaron con fosfolípidos, creando una estructura muy similar a la de las membranas biológicas de las células y de sus orgánulos internos.

Pero en 1973 fueron Gray y colaboradores³ quienes construyeron liposomas a partir de lípidos epidérmicos (ácidos grasos, colesterol, ceramidas y glucosilceramidas). Y en 1986 fueron Wertz y colaboradores⁴ quienes prepararon liposomas a partir de lípidos extraídos del estrato córneo (ácido palmítico, colesterol y colesterol sulfato, y ceramidas epidérmicas). Estos componentes mostraron algunas ventajas sobre los fosfolípidos, las cuales se atribuyen a su biocompatibilidad con los lípidos del estrato córneo, ya que permiten una absorción más rápida desde la superficie cutánea, lo cual supone su incorporación a las estructuras lipídicas lamelares situadas en los espacios intercelulares.

Debido a este comportamiento los liposomas formados a partir de lípidos extraídos del estrato córneo, se pueden considerar como vehículos adecuados para la liberación de ingredientes activos

por vía tópica, tal como demostraron Weiner y colaboradores⁵ en 1989. Estos autores consideran que este tipo de liposomas cede a la piel interferón gamma de una forma más eficaz que los liposomas formados con fosfolípidos.

En este mismo año, Imokawa y colaboradores⁶ comprobaron que la sequedad cutánea provocada experimentalmente con detergentes se podía combatir eficazmente con esfingolípidos, especialmente con ceramidas.

Pero el trabajo más significativo acerca de la utilización como vehículo optimizador de principios activos lo llevaron a cabo Korting y colaboradores⁷ en 1990, ya que comprobó que la inclusión de glucocorticoides dentro de liposomas preparados con lípidos epidérmicos en el tratamiento del eccema atópico permitía reducir aproximadamente a la mitad la dosis del activo para lograr los mismos resultados. La conclusión es que los lípidos cutáneos se incorporan de forma más intensa en los espacios intercelulares del estrato córneo, lo cual favorece la biodisponibilidad.

En esta misma línea, es preciso recordar la experiencia de Fresta y colaboradores⁸, publicada en 1997, en la que se comprueba que no sólo se incrementa la eficacia de los corticoides, sino que también se reducen de forma importante los efectos colaterales indeseables.

Es evidente que las ventajas que pueden aportar al mundo del medicamento los liposomas pueden ser aprovechadas para mejorar la formulación de productos cosméticos. Pero las posibilidades son muchas y requieren en cada caso una adecuada selección de los lípidos que permitirán construir vesículas estables y multifuncionales. □

Bibliografía

1. Da Silva PA, Rodrigues LM, Moës A. DPPG liposomes as preferential vehicles for human-identical ceramides. *J Appl Cosmetol* 1998; 16: 65-72.
2. Bangham AD, Standish MM, Watkins JC. Diffusion of univalent ions across the lamellae of swollen phospholipids. *J Mol Biol* 1965; 13: 238-252.
3. Gray GM, White RJ. Epidermal lipid liposomes: a novel non-phospholipid membrane system. *Biochem Soc Trans* 1973; 7: 1.129-1.131.
4. Wertz PW, Abraham W, Landmann L et al. Preparation of liposomes from stratum corneum lipids. *J Invest Dermatol* 1986; 87: 582-584.
5. Weiner N, Williams N, Birch G. Topical delivery of liposomally encapsulated interferon evaluated in a cutaneous herpes guinea pig model. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 1.217-1.221.
6. Imokawa G, Akasaki S, Minematsu J et al. Importance of intercellular lipids in water-retention properties of stratum corneum: induction and recovery study of surfactant dry skin. *Arch Dermatol Res* 1989; 281: 45-51.
7. Korting HC, Zienicke H, Schäfer-Korting M et al. Liposome encapsulation improve efficiency of betamethasone dipropionate in atopic eczema but not in Psoriasis vulgaris. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 39: 349-351.
8. Fresta M, Puglisi G. Corticosteroid dermal delivery with skin-lipid liposomes. *J of Controlled Release* 1997; 44: 141-151.