Edusfarm 8 *(2016), 43-61*
ISSN: 1886-6271

Rebut: 28 de juny de 2016
Acceptat: 29 de juliol de 2016

PSORIASI: FISIOPATOLOGIA I APLICACIÓ DE LA NANOTECNOLOGIA AL TRACTAMENT

Ferrero Jimeno, Yanire;[1] Vinardell, Maria Pilar
Departament de Bioquímica i Fisiologia
Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació, Universitat de Barcelona
Av. Joan XXIII, 27-31 08028 Barcelona

Abstract
Psoriasis is an autoimmune inflammatory skin disease characterized by the hyperproliferation of keratinocytes and anomalous keratinization, which generates white plaques. Currently there is no cure for psoriasis, however the available treatments are based on topical and systemic therapies, which have benefits but can cause side effects that limit their usage. Conventional topical treatments have several limitations that emphasize the lack of a cure and an effective treatment. For this reason, pharmacotherapy for psoriasis could benefit from advances in nanomedicine: the design of new nanosystems overcomes the limitations of conventional topical therapy. Thus, the application of nanotechnology could imply significant improvements to the topical treatment of psoriasis.

Keywords: psoriasis, nanosystem, topical, nanotechnology, physiopathology

Resumen
La psoriasis es una enfermedad cutánea inflamatoria autoinmune, caracterizada por la hiperproliferación de queratinocitos y una queratinización anómala, que da lugar a placas blanquinosas. Actualmente no existe cura para la psoriasis, y el tratamiento disponible se basa en terapias tópicas y sistémicas que presentan beneficios, pero también pueden causar efectos no deseados que limitan su uso. La terapia tópica convencional presenta ciertas limitaciones que dan lugar a una falta de tratamiento curativo y eficaz. Por esta razón la farmacoterapia de la psoriasis se puede beneficiar de los avances de la nanomedicina. En este sentido, el diseño de nuevos nanosistemas permite superar las limitaciones que presenta la terapia tópica convencional. De esta manera, la aplicación de la nanotecnología puede mejorar de forma significativa el tratamiento tópico de la psoriasis.

Palabras clave: psoriasis, nanosistema, tópico, nanotecnología, fisiopatología.

Resum
La psoriasi és una malaltia cutània inflamatòria autoimmune, caracteritzada per la hiperproliferació dels queratinòcits i una queratinització anòmala que dóna lloc a plaques blanquinoses. Actualment no existeix cura per a la psoriasi; tot i així, els tractaments disponibles es basen en teràpies tòpiques i sistèmiques, que presenten beneficis, però que també poden causar efectes indesitjables que en limiten l'ús. La teràpia tòpica convencional presenta certes limitacions que donen lloc a una falta de tractament curatiu i eficaç. Per aquesta raó, la farmacoteràpia de la psoriasi es pot beneficiar dels avenços de la nanomedicina. En aquest sentit, el disseny de nous nanosistemes permet superar les limitacions que presenta la teràpia tòpica convencional. Així doncs, l'aplicació de la nanotecnologia pot comportar una millora significativa al tractament tòpic de la psoriasi.

Paraules clau: psoriasi, nanosistema, tòpic, nanotecnologia, fisiopatologia.

[1] Graduada en farmàcia (yanirefj@gmail.com).

©Universitat de Barcelona

1. Introducció

La pell és un òrgan que actua com a barrera de protecció enfront de la temperatura, els bacteris i les substàncies químiques. La seva principal finalitat és aïllar l'organisme del medi extern, mantenint la integritat i l'homeòstasi. Està formada per l'epidermis, la derma i la hipoderma. Els queratinòcits són les cèl·lules majoritàries de l'epidermis. Hi ha múltiples factors que poden alterar-ne la funcionalitat i produir malalties com per exemple la psoriasi.

La psoriasi és una malaltia inflamatòria crònica de la pell que afecta un 2-5% de la població mundial. Avança amb l'aparició d'unes lesions escamoses inflamades a conseqüència d'una hiperproliferació dels queratinòcits. Es considera una malaltia multifactorial, ja que és el resultat de complexes interaccions entre gens susceptibles, mecanismes efectors immunològics i desencadenants ambientals. Els limfòcits T són les principals cèl·lules responsables de la psoriasi, ja que la seva activació i infiltració en desencadenen la patogènesi.

La cura de la psoriasi només és parcial, fet que comporta una contínua investigació sobre nous tractaments farmacològics. Actualment es basa en teràpies tòpiques i sistèmiques, que presenten beneficis, però que també poden causar efectes indesitjables que en limiten l'ús. En el cas del tractament sistèmic, amb immunosupressors o antiinflamatoris, presenta efectes adversos greus com la immunosupressió i la toxicitat. Les formulacions tòpiques són àmpliament utilitzades en el tractament convencional de la psoriasi. Tot i així, presenten limitacions com la baixa seguretat o la poca eficàcia.

Els nous tractaments de la malaltia es basen en la nanotecnologia, i la tecnologia farmacèutica ha desenvolupat sistemes nanomètrics que consten de vehicles que transporten fàrmacs a través de la pell cap a la diana corresponent.

El disseny dels sistemes nanomètrics té com a objectiu superar les limitacions que presenten els fàrmacs. Així doncs, el progrés en la nanomedicina ha permès augmentar l'eficàcia i la seguretat dels fàrmacs destinats al tractament tòpic de la psoriasi.

2. Objectius

Aquest treball està emmarcat en l'estudi de la psoriasi i en la revisió dels avenços més actuals de l'aplicació de la nanotecnologia al tractament tòpic. Els objectius específics són:

I. Estudiar la psoriasi a nivell fisiopatològic, clínic, genètic i terapèutic.
II. Estudiar l'aplicació de la nanotecnologia al tractament tòpic de la psoriasi.
III. Revisar els estudis més recents i rellevants de la vehiculació d'un antipsoriàsic mitjançant un nanosistema per via tòpica.

3. Metodologia

La metodologia està basada en la cerca i revisió d'articles a través de bases de dades i metacercadors. Les principals bases de dades consultades han sigut PubMed i Scopus. Els criteris de selecció dels articles han estat principalment la rellevància i la data més recent de publicació. S'han seleccionat articles d'accés lliure i/o publicats en revistes a les quals la Universitat de Barcelona està subscrita. Respecte als metabuscadors utilitzats, cal destacar Google Acadèmic.

©Universitat de Barcelona

S'ha fet una selecció de nou articles recents en els quals un fàrmac antipsoriàsic s'ha vehiculat per un nanosistema.

Les figures utilitzades s'han extret dels articles consultats amb el permís de l'editorial corresponent a través del Copyright Clearance Center. Els permisos de totes les figures utilitzades en aquest treball han estat arxivats.

4. Resultats

4.1. La psoriasi

La psoriasi és una malaltia inflamatòria crònica de la pell d'origen autoimmune, caracteritzada per la hiperproliferació de queratinòcits en regions cutànies que provoquen lesions escamoses inflamades, amb una àmplia variabilitat clínica i evolutiva. Aquesta malaltia és el resultat de complexes interaccions entre gens susceptibles, mecanismes efectors immunològics i desencadenants ambientals (Luz Fonseca *et al.*, 2007).

La psoriasi és caracteritza per la formació de plaques eritematoses de forma variable amb escates abundants i de color blanc localitzades principalment a les extremitats, zones lumbars, sacre, cuir cabellut, orelles i ungles. N'hi ha una gran diversitat de modalitats clíniques segons la morfologia, la localització i la distribució (*Diccionari enciclopèdic de medicina*, 2002).

Respecte a la prevalença d'aquesta malaltia crònica, s'ha determinat una afectació d'un 2-5% de la població mundial, amb una distribució entre homes i dones similar, amb la majoria de casos en una edat d'entre 20 i 35 anys (Jin *et al.*, 2015; Boutoille *et al.*, 2000). Existeixen moltes variants clíniques de la psoriasi que es classifiquen segons la morfologia de les lesions.

La psoriasi en plaques, també anomenada **psoriasi vulgar**, és la forma més comuna, que representa un 90% dels casos. Les lesions consisteixen en plaques simètriques en què es desprenen unes escates de color blanquinós, tal com s'observa a la figura 1B. Aquestes plaques poden aparèixer en qualsevol zona del cos, però normalment es distribueixen de forma simètrica sobre els genolls i els colzes (Raychaudhuri *et al.*, 2014).

La presentació clínica de la **psoriasi en gotes** es caracteritza per la presència de petites lesions circulars eritematoses localitzades preferentment al tronc. Aquest tipus de psoriasi afecta majoritàriament nens i adolescents, i apareix posteriorment a una infecció per estreptococs o a una infecció del tracte respiratori superior. Els pacients que es recuperen d'aquest tipus de psoriasi presenten una alta probabilitat de desenvolupar psoriasi en plaques (Raychaudhuri *et al.*, 2014).

La **psoriasi pustulosa** s'origina per plaques eritematoses que es converteixen en pústules estèrils inflamades i amb exsudació (*Diccionari enciclopèdic de medicina*, 2002). En alguns casos, aquest tipus de psoriasi pot estar associada a febre, malestar, nàusees i leucocitosi (Raychaudhuri *et al.*, 2014).

La **psoriasi eritrodèrmica** consisteix en un eritema que cobreix la major part de la superfície corporal. Normalment es desenvolupa o per un mal control d'una psoriasi ja existent o per una intolerància al tractament (Raychaudhuri *et al.*, 2014). Els diferents fenotips que presenta la psoriasi es poden classificar per la localització anatòmica de les lesions. Així doncs, diferenciem la psoriasi del cuir cabellut, la psoriasi de plecs, la psoriasi palmoplantar, la psoriasi genital i la psoriasi a l'ungla.

©Universitat de Barcelona

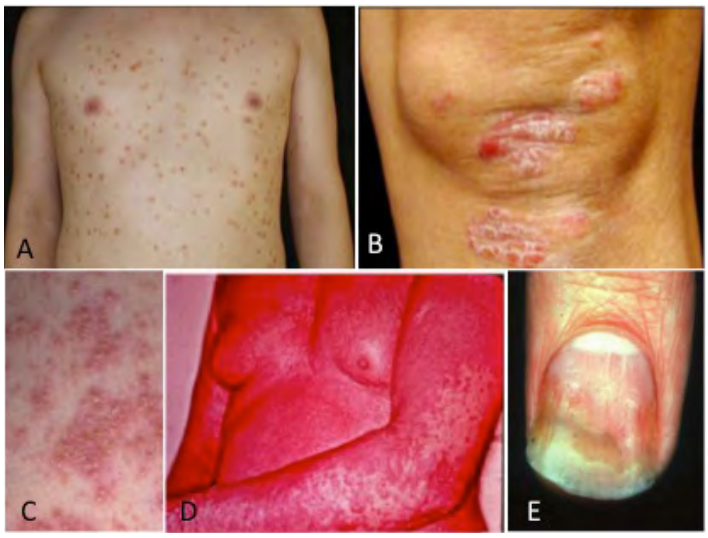

Figura 1. Principals variants clíniques de la psoriasi.
A) Psoriasi en gotes. B) Psoriasi en plaques. C) Psoriasi pustulosa.
D) Psoriasi eritrodèrmica. E) Psoriasi a l'ungla. Imatges adaptades
amb el permís de l'editorial Elsiever, Autoimmunity Reviews
i Annual Review (Raychaudhuri *et al.*, 2014;
Perera *et al.*, 2012; Kim *et al.*, 2015).

4.2. Fisiopatologia de la psoriasi

La psoriasi pot ser provocada per diversos factors, incloent-hi infeccions, ferides, medicaments i estrès, entre d'altres. Les primeres fases de la malaltia s'inicien amb una producció d'un pèptid antimicrobià LL37 per part dels queratinòcits, que juntament amb el DNA o l'RNA formen un complex LL37/DNA i LL37/RNA. Aquests s'uneixen als receptors tipus toll 9 (*toll like receptor*, TLR9) i toll 8 (*toll like receptor*, TLR8) de les cèl·lules dendrítiques i augmenten la producció d'interleucina-12 (IL-12) i interleucina-23 (IL-23), citocines essencials per al desenvolupament de la psoriasi (Lowes *et al.*, 2014).

Pel que fa a la fase crònica, tal com podem veure a la figura 2, l'activació dels limfòcits T és la via principal de la patogènesi de la psoriasi (Rahman *et al.*, 2015). Actualment, es considera que aquesta malaltia depèn de les cèl·lules de la immunitat innata i adaptativa, i de la interacció amb les cèl·lules de la pell, incloent-hi fibroblasts, queratinòcits, mastòcits i cèl·lules endotelials (Jin i Dong, 2013).

La psoriasi s'origina per l'atac d'antígens a les cèl·lules presentadores d'antigen (CPA), com són les Langerhans a l'epidermis i les dendrítiques a la dermis. Aquestes cèl·lules formen el complex d'histocompatibilitat (*major histocompatibility complex*, MHC) i són transportades a través de la limfa fins al nòdul limfàtic, on s'uneixen als limfòcits T verges. Aquesta unió provoca l'activació dels limfòcits, que són transportats pel sistema circulatori fins a les diferents capes de la pell (Rahman *et al.*; Luz Fonseca *et al.*, 2007).

Poblacions de CPA com macròfags, cèl·lules dendrítiques i queratinòcits poden estimular els limfòcits T i viceversa. Les cèl·lules dendrítiques i els macròfags hi juguen un paper important, ja que es troben abundantment en les lesions psoriàsiques associades a cèl·lules T CD4 i CD8. Aquesta associació és responsable de la generació i expansió de limfòcits T *helper* tipus 1 (Th1), T citotòxics tipus 1 (Tc1), T *helper* 22 (Th22), T citotòxics 22 (Tc22), T *helper* 17 (Th17) i T citotòxic 17 (Tc17), que conjuntament s'anomenen lim-

©Universitat de Barcelona

fòcits T17 (Rahman *et al*., 2015). La producció de citosines permet la diferenciació dels limfòcits, en què intervenen la IL-12 activant les cèl·lules Th1, Tc1, Th22 i Tc22 i la IL-23 activant les cèl·lules T17 (Ramírez i Velásquez, 2015).

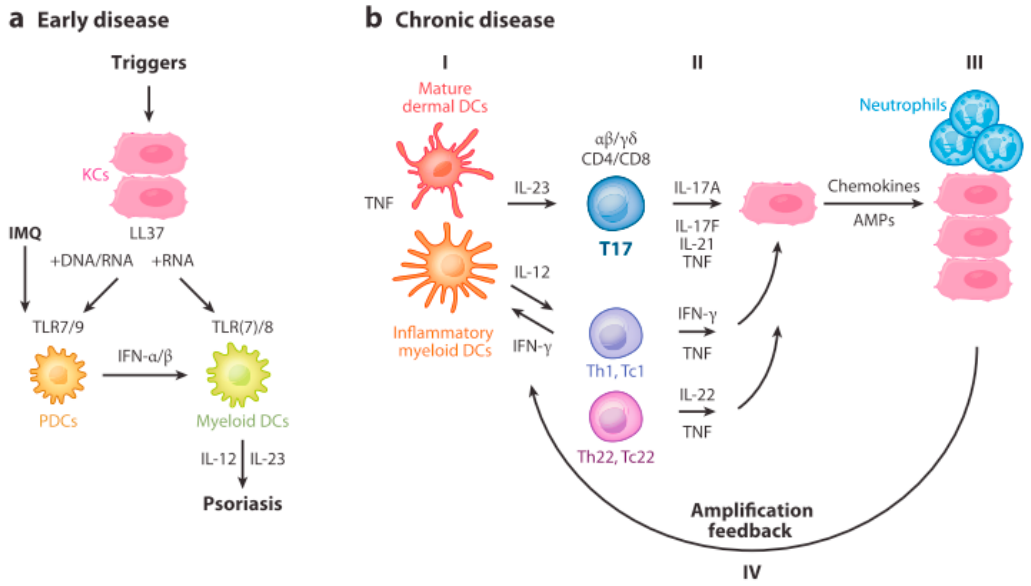

Figura 2. Rutes de la patogènesi de la psoriasi. A: Ruta de la iniciació de la psoriasi. B: Ruta de la malaltia en fases tardanes. Amb el permís de l'editorial Anual Reviews (Lowes *et al.*, 2014).

Les cèl·lules T que predominen són els limfòcits Th1, presents especialment a la dermis, i els Tc1, ubicats majoritàriament a l'epidermis. La raó d'aquesta distribució és la variació d'expressió de receptors de quimiocines i integrines entre els dos tipus de cèl·lules (Johnson i Roller, 2015).

Els limfòcits T produeixen diferents tipus de citosines inflamatòries, quimiocines i factors de creixement. Els Th1 produeixen citosines INF-gamma, factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) i interleucina-2 (IL-2). D'una banda, la IL-2 estimula el creixement dels limfòcits Tc1. D'una altra banda, la INF-gamma inhibeix l'apoptosi dels queratinòcits, que contribueix a la seva hiperproliferació. Finalment, la TNF-alfa incrementa la proliferació dels queratinòcits, incrementa la producció de citosines proinflamatòries del limfòcit T i dels macròfags i augmenta les molècules d'adhesió de les cèl·lules endotelials (Luz Fonseca *et al.*, 2007).

Les cèl·lules Th17 són una subpoblació de limfòcits T que es caracteritzen per expressar la interleucina-17 (IL-17) i que juguen un rol molt important en la patogènesi de la psoriasi (Puig *et al.*, 2014). La diferenciació d'aquests limfòcits és mitjançada pel factor de creixement beta (TGF-beta) i per la interleucina-6 (IL-6). Consegüentment, les cèl·lules dendrítiques secreten IL-23, interleucina responsable de l'activació dels limfòcits Th17 (Rahman *et al.*, 2015). Un cop són activats per IL-23, produeixen una sèrie de citosines com la interleucina-17A (IL-17A) i la interleucina-22 (IL-22) (Ramírez i Velásquez, 2015).

D'una banda, la IL-17 estimula els queratinòcits i indueix la secreció de quimosines i pèptids antimicrobians (Diani *et al*., 2014). D'una altra banda, la IL-22 és secretada per limfòcits Th17, però la seva producció està mitjançada majoritàriament pels limfòcits

©Universitat de Barcelona

Th22. A diferencia dels limfòcits Th17, els Th22 produeixen la IL-22, però no la IL-17 (Benham *et al.*, 2013)skin, synovial fluid (SF. Les dues interleucines, IL-22 i IL-17, actuen sinèrgicament amb TNF-alfa amb l'objectiu d'estimular l'expressió de citosines proinflamatòries dels queratinòcits i inhibint la diferenciació d'aquests darrers (Ramírez i Velásquez, 2015).

Quant als queratinòcits, la seva hiperproliferació està mitjançada per citocines procedents de limfòcits T o d'altres queratinòcits. Aquestes cèl·lules epidèrmiques produeixen IL-6, interleucina-8 (IL-8), TNF-alfa i amfirregulina. L'amfirregulina i la IL-8 estimulen la hiperproliferació dels queratinòcits, però només en el cas de la IL-8 afavoreix la quimiotaxi de neutròfils (Luz Fonseca *et al.*, 2007). Així doncs, els queratinòcits responen a les citocines produïdes per les cèl·lules del sistema immune secretant productes proinflamatoris que indueixen a la capacitat de retroalimentació d'aquest procés (Lowes *et al.*, 2007).

4.3. Bases genètiques de la psoriasi

La psoriasi es considera una malaltia amb component poligènic complex, en què la manifestació i la severitat de la malaltia estan relacionades amb els factors ambientals i amb les característiques genètiques del pacient (Chandra *et al.*, 2015).

Existeixen nombroses evidències sobre l'existència d'una predisposició genètica per al desenvolupament de la psoriasi. La psoriasi es pot presentar en diferents membres d'una mateixa família, on destaca una major o menor probabilitat de patir la malaltia segons el nombre de familiars afectats. Hi ha un estudi en què s'analitzen 2.035 famílies i es calcula la probabilitat de patir psoriasi segons el nombre de familiars afectats. Quan un dels progenitors té psoriasi, la probabilitat que un nounat la desenvolupi és del 14%. En canvi, si els dos progenitors presenten la malaltia, la probabilitat augmenta fins a un 41% (Julià *et al.*, 2009). L'estudi de la malaltia en bessons monozigòtics i dizigòtics, amb concordances del 65-72% i del 15-30%, respectivament, aporta una altra evidència de la importància dels factors genètics en la psoriasi (Chandra *et al.*, 2015).

S'han descrit múltiples regions gèniques propenses a desenvolupar la psoriasi, anomenades PSOR. Aquests llocs susceptibles estan localitzats en 18 cromosomes diferents, però el més important és el PSOR1, que es troba en el cromosoma 6 a la regió de l'MHC1. L'al·lel HLA-cw6, present en el PSOR1, podria estar associat fins a un 50% dels casos de psoriasi (Ramírez i Velásquez, 2015).

4.4. Tractament de la psoriasi

Actualment, no existeix cura per a la psoriasi; tot i així, el tractament disponible inclou teràpies tòpiques, sistèmiques i fototeràpies (Jin *et al.*, 2015). Les possibles opcions terapèutiques es determinen segons el tipus de psoriasi, la gravetat, l'extensió i la localització de les lesions (Agirrezabala *et al.*, 2011).

Les **teràpies sistèmiques** consisteixen en l'administració, tant per via oral com intravenosa, de diferents fàrmacs. Aquestes teràpies presenten diverses limitacions, com són la immunosupressió, la baixa adherència al tractament per part del pacient i la toxicitat severa (Rahman *et al.*, 2015).

Els tractaments sistèmics més innovadors són els **fàrmacs biològics**. Aquesta branca inclou proteïnes humanes recombinants, que interaccionen amb les dianes més des-

©Universitat de Barcelona

tacables de la patogènesi de la psoriasi. Tot i que aquests fàrmacs produeixen menys efectes adversos, no formen part del tractament convencional, ja que generen immunosupressió, són molt cars i requereixen una administració invasiva, la qual cosa disminueix l'adherència del pacient (Rahman *et al*., 2015).

Una altra alternativa és la **fototeràpia** amb UVB o la fotoquimioteràpia, també coneguda com a PUVA, que consisteix en una prèvia sensibilització amb psoralens i posterior radiació amb UVA. Aquestes fototeràpies poden produir fotosensibilitat, risc de cataractes i tumors cutanis a llarg termini (Agirrezabala *et al.*, 2011).

Les **formulacions tòpiques** són àmpliament utilitzades en el tractament convencional de la psoriasi. Actualment, estan indicades en psoriasis lleus que afecten menys del 10% de la superfície corporal. El tractament tòpic convencional està limitat per la baixa seguretat i eficàcia terapèutica deguda a l'escassa absorció dels components actius a través de la pell (Gupta *et al.*, 2012). La presència de lesions psoriàsiques confereix unes característiques dèrmiques diferents, com són la disminució d'irrigació de la pell, la diferenciació anòmala de corneòcits i l'alteració en la composició lipídica i aquosa, que provoquen la baixa absorció (Rahman *et al*., 2015).

Per falta d'un tractament curatiu eficaç, la farmacoteràpia de la psoriasi pot beneficiar-se de la nanotecnologia mitjançant el disseny de vehicles de fàrmacs amb l'objectiu de millorar la seva aborció, eficàcia i seguretat.

4.5. Aplicacions dels nanosistemes al tractament de la psoriasi

L'escassa penetració dels fàrmacs administrats per via tòpica condueix a la ineficàcia terapèutica i als efectes adversos que presenten.

Actualment, les investigacions s'enfoquen amb la finalitat de millorar la relació benefici-risc de les teràpies tòpiques, a través de l'aplicació de la nanomedicina, basada en el disseny de nanosistemes capaços de vehicular fàrmacs cap a la seva diana amb l'objectiu d'augmentar l'eficàcia i la seguretat. A continuació s'exposen diferents estudis d'alliberament de fàrmacs a través de nanosistemes realitzats en els últims anys, en què s'han obtingut resultats rellevants que permeten una possible futura aplicació en el tractament tòpic de la psoriasi.

4.5.1. Vehiculació del propionat de clobetasol per microesferes

Els corticoides són fàrmacs de primera línia utilitzats en el tractament de la psoriasi lleu i moderada. Actuen contra la síntesi dels icosanoides, inhibint el metabolisme de l'àcid araquidònic en bloquejar la cascada de fosfolipasa A2 (Rahman *et al*., 2015). D'aquesta manera, s'evita la síntesi de mediadors inflamatoris, que promouen la hiperproliferació dels queratinòcits. L'ús d'aquests fàrmacs està restringit atesos els seus efectes secundaris locals i sistèmics. La inhibició dels melanòcits és un dels principals efectes adversos locals que es produeix amb una despigmentació cutània. Entre els efectes sistèmics trobem la inhibició de l'eix hipotàlem-hipòfisi (Agirrezabala *et al.*, 2011).

Per evitar aquests efectes adversos s'han desenvolupat uns nanosistemes que integren alguns corticoides. N'és un exemple el propionat de clobetasol, un potent corticoide indicat per al tractament tòpic de la psoriasi (Rahman *et al*., 2015). L'any 2001 es va realitzar un estudi amb l'objectiu de desenvolupar un sistema d'alliberació prolongada

©Universitat de Barcelona

d'administració tòpica per reduir l'absorció sistèmica i els efectes secundaris del fàrmac. El nanosistema utilitzat per a encapsular el fàrmac va ser una microesfera de PLGA.

Les cremes i els ungüents són les formulacions semisòlides més utilitzades en el tractament tòpic convencional. Tot i així, les formulacions emulgel faciliten més la penetració dels vehicles cap a la pell que no les cremes o els ungüents. Per aquesta raó, es va decidir avaluar els perfils d'alliberació del propionat de clobetasol en diferents formulacions: emulgel amb propionat de clobetasol pur (EC) i encapsulat en microesferes (EM) i crema comercial de propionat de clobetasol. La preparació de la microesfera es va fer mitjançant una emulsió O/A amb la tècnica d'evaporació, amb un 90% d'eficàcia d'encapsulació del principi actiu.

Es va dur a terme un estudi *in vitro* d'alliberament mitjançant cèl·lules de Franz durant 24 hores. El percentatge d'alliberació del producte comercial va ser del 7,12%, i en el cas de les formulacions emulgel EC i EM va ser del 12,21% i el 9,86%, respectivament.

Aquest estudi va revelar que l'alliberament del propionat de clobetasol és significativament més elevat en el cas de les dues formulacions emulgel, en comparació amb la crema comercial. També es va poder observar que l'encapsulació del fàrmac en les microesferes de PGLA en retardava l'alliberament respecte de l'emulgel que contenia el fàrmac en estat pur. Aquest fet afavoreix la reducció dels efectes secundaris sistèmics, així com l'increment de l'eficàcia del tractament gràcies a l'alliberament prolongat que proporciona la formulació amb les microesferes (Badilli *et al.*, 2011).

4.5.2. Vehiculació del ditranol per liposomes

El ditranol és un dels fàrmacs més antics utilitzats en la terapèutica de la psoriasi. El seu mecanisme d'acció consisteix principalment en la inhibició de la respiració cel·lular evitant l'excessiva divisió de queratinòcits (AEMPS, s.d.). La seva utilització està limitada principalment per la seva inestabilitat, baixa permeabilitat, elevada irritació i coloració de la pell (Saraswat *et al.*, 2007).

El ditranol s'oxida ràpidament en presència de llum, oxigen, metalls pesats i un alt pH, i produeix radicals lliures nocius per a la pell. L'últim metabòlit de l'oxidació del ditranol és el responsable de la coloració marronosa que deixa a la pell. Aquests compostos provoquen irritació i no són efectius contra la psoriasi (Savian *et al.*, 2015). Així doncs, durant els últims anys s'ha investigat sobre possibles nanosistemes que puguin vehicular el ditranol amb l'objectiu d'evitar els efectes adversos que presenta.

Es va realitzar un estudi amb l'objectiu d'avaluar l'eficàcia clínica i l'acceptabilitat del ditranol encapsulat en liposomes en comparació amb una crema comercial. Per poder observar les diferències entre les formulacions es va utilitzar una crema comercial i dues formulacions de lipogel: una amb ditranol incorporat en els liposomes i una altra només amb liposomes.

Es va fer un estudi amb 20 pacients que presentaven una psoriasi bilateral. Van ser dividits en dos grups, formats per 10 pacients cada un. En el primer grup s'aplicava el lipogel amb el ditranol sobre les plaques psoriàsiques presents en una meitat del cos, i en l'altra meitat, la crema comercial. En el segon grup s'aplicaven de la mateixa manera el lipogel amb el ditranol, i en l'altra meitat del cos, el lipogel només amb liposomes. Aquest estudi va durar sis mesos i es van avaluar l'eficàcia i els efectes secundaris de les diferents formulacions.

©Universitat de Barcelona

Per poder comparar l'eficàcia entre les formulacions estudiades, cada setmana s'anaven avaluant diferents signes mitjançant una puntuació: 1 (lleu), 2 (moderat), 3 (greu). Així doncs, sumant les diferents puntuacions, cada setmana s'obtenia una puntuació final. Es va poder observar que no hi havia diferències significatives en cap paràmetre entre la crema comercial i el lipogel amb el ditranol. Per tant, aquest estudi va revelar que l'eficàcia del ditranol encapsulat en liposomes i de la crema comercial era similar (Saraswat *et al.*, 2007).

Com hem esmentat anteriorment, el ditranol és inestable atesa la seva ràpida degradació en presència d'aigua i oxigen, una degradació que dóna lloc a metabòlits inactius que produeixen una tinció cutània. En aquest estudi es va avaluar la tinció entre les diferents formulacions estudiades i es va poder observar una menor coloració en el cas del lipogel respecte a la crema comercial.

Gràcies a aquest estudi es va demostrar que l'encapsulació del ditranol en liposomes no afectava l'eficàcia, però sí que disminuïa els efectes adversos. Es va poder confirmar que l'escassa tinció cutània en la formulació de liposomes és deguda a l'alta eficàcia d'encapsulació que evita la presència de ditranol lliure i assegura una alta estabilitat.

Finalment, es va concloure que les propietats dels liposomes i la formulació en gel afavoreixen l'acceptabilitat del lipogel de ditranol (Saraswat *et al.*, 2007).

4.5.3. Vehiculació del ditranol per nanocàpsules

Una de les limitacions del ditranol és la seva baixa estabilitat, que condueix a la formació d'espècies irritants. El 2014 es va realitzar un estudi amb la finalitat d'avaluar la fotoestabilitat i el potencial d'irritació del ditranol encapsulat en una nanocàpsula lipídica (ditranol-LCNC) en comparació amb el ditranol lliure.

Per poder avaluar la fotoestabilitat es van exposar les nanocàpsules a una llum UV artificial i es va analitzar la degradació de les dues mostres. El temps de semivida del ditranol-LCNC (16,65 h) era superior al ditranol lliure (7,55 h), fet que indicava que la degradació del fàrmac lliure era superior. Posteriorment es va observar que el ditranol-LCNC, després d'una exposició a llum artificial UV durant cinc hores, presentava un 60% de degradació, enfront d'un 70% de degradació corresponent al ditranol lliure al cap d'una hora i mitja d'exposició.

D'una altra banda, es va obtenir un perfil de degradació mitjançant HPLC en què es va poder observar el percentatge de contingut residual de ditranol després de la fotodegradació. Els resultats mostraven una degradació més progressiva en el cas del ditranol-LCNC respecte al ditranol lliure, que presentava una degradació més brusca. Així doncs, es va poder arribar a la conclusió que l'encapsulació del ditranol protegeix i evita la fotodegradació (Savian *et al.*, 2015).

Per avaluar el potencial d'irritació, es va fer a través del mètode *hen'segg test chorioallantoic membrane* (HET-CAM). Aquesta tècnica consisteix a aplicar les substàncies a estudiar a la membrana corioal·lantoide (CAM) d'un embrió de gallina i posteriorment avaluar el potencial d'irritació. Així doncs, s'incuba un ou de gallina durant 10 dies i s'hi apliquen les substàncies a estudiar. La CAM i els vasos sanguinis són examinats i puntuats segons els efectes irritants que presenten. Un cop adjudicada la puntuació s'obtenen els valors IS delimitats per uns intervals: 0-09 (no irritant), 1-4,9 (lleu), 4-8,9 (moderat) i 9-21 (sever) (Luepke, 1985).

Les nanocàpsules lipídiques no van mostrar cap efecte irritant (IS=0). Aquest resultat confirmava la innocuïtat de les nanocàpsules. En el cas del ditranol-LCNC es va obtenir un resultat similar, amb un IS=0. Per contra, la dispersió del ditranol lliure va ser

©Universitat de Barcelona

classificada com a irritant sever, ja que presentava un IS de 10,43±0,67. Aquest resultat va confirmar que l'encapsulació del ditranol evita la irritació, fet que corrobora l'alta eficàcia de l'encapsulació d'aquests sistemes.

Paral·lelament es va realitzar una avaluació *in vitro* del perfil d'alliberament del ditranol. Els resultats obtinguts mostraven un alliberament del 96% de ditranol lliure després de 24 hores enfront d'un 95% de ditranol-LCNC després de 9 hores. Així doncs, es va poder confirmar que el ditranol-LCNC s'allibera més lentament que el ditranol lliure, ja que presenta un temps de semivida de 4,95 h enfront d'1,73 h corresponent al fàrmac lliure. Aquest fenomen permet arribar a la conclusió que les nanocàpsules lipídiques afavoreixen un alliberament controlat del fàrmac.

El conjunt d'aquests estudis va permetre concloure que l'encapsulació lipídica del ditranol evita els efectes adversos del propi fàrmac i promou una major protecció enfront de la fotodegradació i, conseqüentment, una menor producció d'espècies irritants. A més, permetia l'alliberament controlat del fàrmac, que facilitava un major èxit terapèutic (Savian *et al.*, 2015).

4.5.4. Vehiculació de la ciclosporina per micel·les polimèriques

L'activació de les cèl·lules T produeix citocines i quimiocines que atrauen les cèl·lules del sistema immune, promouen la hiperproliferació dels queratinòcits i acceleren la inflamació (Rahman *et al*., 2015).

La ciclosporina és un immunosupressor molt efectiu utilitzat en la teràpia de la psoriasi. Bloqueja l'activació de les cèl·lules T presents en la dermis i l'epidermis i evita la inflamació i la hiperproliferació. S'han fet estudis al voltant de la seva vehiculació, ja que la seva utilitat com a teràpia tòpica està restringida per la seva toxicitat sistèmica i la seva escassa absorció (Rahman *et al*., 2015).

Recentment, s'han desenvolupat unes micel·les polimèriques amb l'objectiu d'avaluar el potencial de vehiculació. El repte era augmentar la biodisponibilitat de la ciclosporina a la pell i evitar la infiltració transdèrmica que produeix efectes sistèmics no desitjats.

Es va realitzar un estudi *in vitro* amb pell porcina per avaluar el transport del fàrmac mitjançant les micel·les polimèriques. Es va aplicar la ciclosporina incorporada en micel·les marcades amb fluorescència sobre la pell porcina. Seguidament es van localitzar les micel·les i la ciclosporina per separat, mitjançant microscopi confocal (*Confocal L*àsers *Canning Microscopy*, CLSM).

En les imatges obtingudes es van localitzar les micel·les i la ciclosporina a les regions clúster de la pell, grans zones on s'estructuren els corneòcits. Aquest fet suggereix que aquesta via de transport pot ser la responsable de l'increment de la biodisponibilitat en capes més profundes, en les formulacions de micel·les polimèriques.

Aquest estudi va demostrar que les micel·les polimèriques són un nanosistema eficient, ja que penetren en capes de la pell més profundes que altres estructures estudiades anteriorment (Lapteva *et al.*, 2014-a).

4.5.5. Vehiculació del tacrolimús per micel·les polimèriques

El tacrolimús és un agent macròlid immunosupressor que s'uneix a un receptor citoplasmàtic anomenat immunofilina-FKBP12, amb el qual forma un nou complex que inhibeix

©Universitat de Barcelona

la calcineurina. Aquesta acció limita la transmissió de senyals dels limfòcits T i la transcripció de la IL-2.

Actualment, trobem al mercat un ungüent de tacrolimús, però, atesa la seva baixa permeabilitat, presenta una eficàcia reduïda. Recentment s'han desenvolupat micel·les polimèriques amb la finalitat d'augmentar la biodisponibilitat del tacrolimús.

Es va portar a terme un estudi *in vitro* amb l'objectiu d'avaluar la penetració del nanosistema a través de la pell. Es van aplicar micel·les fluorescents unides amb fluoresceïna, que representa la càrrega (tacrolimús), sobre la pell porcina. Seguidament es van localitzar, per separat, a través del CLSM després de 24 hores de l'aplicació. A la figura 3 podem observar la penetració de les micel·les polimèriques (en vermell) i de la fluoresceïna (en verd).

Podem veure que les micel·les es dipositen homogèniament al llarg de la superfície cutània. En la superposició d'imatges, es pot detectar que el senyal verd no està solapat amb el vermell, fet que indica que les micel·les són capaces d'alliberar la fluoresceïna cap a les capes profundes de la pell.

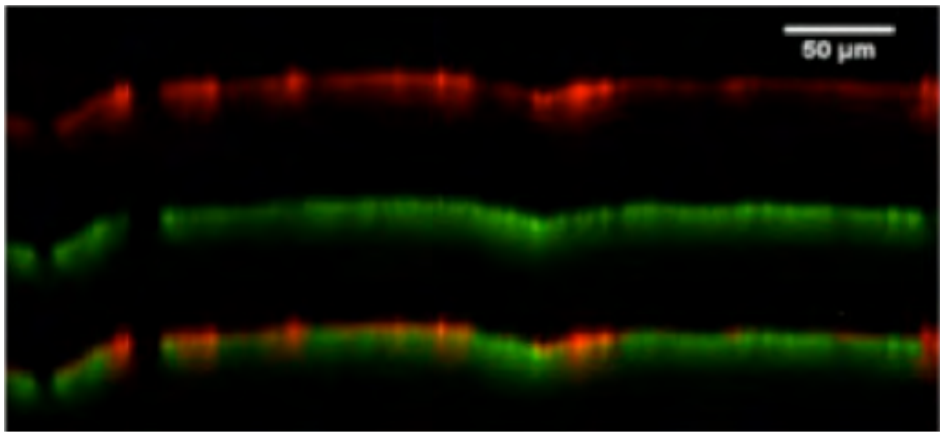

Figura 3. Visualització de la penetració cutània de les micel·les (en vermell) i de la fluoresceïna (en verd) després de 24 hores de l'aplicació. Imatge adaptada amb permís de l'editorial American Chemical Society CopyRight 2014 (Lapteva *et al.*, 2014-a) it has poor efficacy against psoriasis. The aim of this work was to formulate TAC loaded polymeric micelles using the biodegradable and biocompatible methoxy- poly(ethylene glycol.

D'una altra banda, es va fer un estudi de biodistribució del tacrolimús incorporat en les micel·les, ara en pell humana. Es van aplicar tant les micel·les de tacrolimús com un ungüent comercial d'aquest fàrmac (Protopic 0,1% w/w). Després de 12 hores de l'aplicació, es va observar una major concentració del fàrmac a l'estrat corni i a l'epidermis. També es va poder atestar una major concentració, en aquestes capes, del tacrolimús encapsulat en les micel·les respecte a l'ungüent comercial. Així doncs, aquest nanosistema augmenta la penetració i la biodisponibilitat del tacrolimús a l'estrat corni i a l'epidermis.

Aquest estudi va permetre concloure que les micel·les afavoreixen una major penetració i localització del tacrolimús a les capes on es troba la seva diana, i que incrementen l'eficàcia del tractament tòpic (Lapteva *et al.*, 2014-a).

©Universitat de Barcelona

4.5.6. Vehiculació del metotrexat i el trioxisalèn per niosomes en teràpia combinatòria

El metotrexat (MTX) és un potent immunosupressor que actua inhibint la conversió d'dihidrofolat a tetrahidrofolat bloquejant la dihidrofolat reductasa. Com a resultat produeix una inhibició de la síntesi de DNA en cèl·lules epidèrmiques psoriàsiques, que es tradueix en una disminució de l'activitat mitòtica (AEMPS, s.d.).

Pel que fa a l'ús de l'MTX en teràpia tòpica, el major inconvenient és l'escassa capacitat de travessar l'estrat corni atesa la seva elevada hidrosolubilitat i el seu elevat pes molecular. Per superar aquests inconvenients s'han desenvolupat niosomes que encapsulen l'MTX. Aquests incrementen el temps de residència de l'MTX a l'estrat corni i a l'epidermis, impedint l'aparició d'efectes sistèmics. Aquest tractament tòpic pot ser combinat amb la fototeràpia (PUVA) utilitzant trioxisalèn. La PUVA és una teràpia no invasiva que actua inhibint la replicació cel·lular. Aquesta està limitada com a monoteràpia, ja que pot causar hiperpigmentació, eritema i picor.

El 2014 es va realitzar un estudi amb l'objectiu de determinar l'activitat de l'MTX incorporat en els niosomes en combinació amb fototeràpia en un model animal.

En primer lloc, es van preparar les formulacions niosomals, incorporant l'MTX i el trioxisalèn en els niosomes, per separat (MTX-niosomes i trioxisalèn-niosomes) i conjuntament (trioxisalèn-niosomes-MTX). Aquestes formulacions niosomals es van passar per una membrana de diàlisi i a diferents intervals de temps es van determinar els percentatges d'alliberament. Després de 24 hores, l'MTX va presentar un percentatge de 59,8±1,25 i 68,21±1,31 el trioxisalèn, en monoteràpia. En el cas de la teràpia combinada va ser 56,31±1,19 per a l'MTX i 69±1,21 per al trioxisalèn. L'alliberament del psolarèn és superior al de l'MTX, ja que aquest últim és molt hidrosoluble i presenta un alt pes molecular que limita la difusió passiva (Parnami *et al.*, 2014).

En segon lloc, es va analitzar la permeabilitat mitjançant cèl·lules de difusió de Franz (Franz, 1975). El percentatge de permeabilitat en 24 hores de l'MTX-niosomes és d'un 44,2 ±4,09 i en el cas del trioxisalèn-niosomes és d'un 71,54±3,12. En el cas de la teràpia combinada és d'un 47,51±3,17 per a l'MTX i de 74±3,18 per al trioxisalèn. Així doncs, s'observa un augment de la permeabilitat dels dos fàrmacs quan s'administra la formulació combinada (Parnami *et al.*, 2014).

D'una altra banda, es va realitzar un estudi *in vivo* mitjançant la cua de ratolins adults. Aquesta conté regions orto i paraqueratosi de l'estrat corni (Parnami *et al.*, 2014). La paraqueratosi és la queratinització anòmala de l'epidermis, i es caracteritza per l'absència de la capa granular, histologia similar a la de la psoriasi. L'ortoqueratosi és el perfil normal de queratinització (Ruchusatsawat *et al.*, 2011). Es van utilitzar quatre grups de ratolins albins, cada un dels quals va ser tractat diàriament, durant quatre setmanes, amb MTX, trioxisalèn i el conjunt d'aquests dos. Es va utilitzar un cinquè grup de ratolins no tractats com a control. Finalment, van ser sacrificats i es van obtenir talls longitudinals de la cua que posteriorment van ser examinats microscòpicament.

A la figura 4 s'observa la histopatologia dels diferents talls de la cua de ratolí. A la figura 4B, corresponent al tractament amb MTX, s'aprecia majoritàriament ortoqueratosi. En el cas de la figura 4C, corresponent al tractament amb trioxisalèn, s'observa una hiperplàsia de l'epidermis. A la figura 4D, corresponent al tractament combinatori, es troba una epidermis completament amb ortoqueratosi i una capa granular contínua.

©Universitat de Barcelona

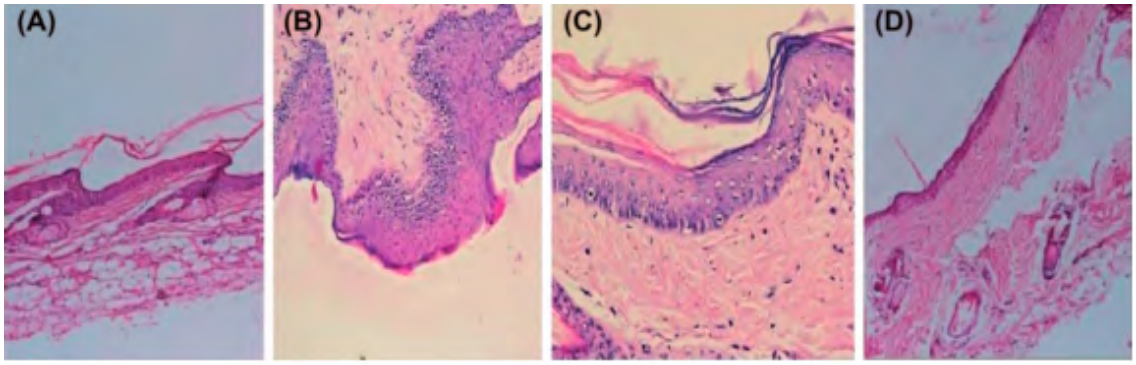

Figura 4. Histologia de la pell: A) Grup control. B) Pell tractada amb MTX. C) Pell tractada amb trioxisalèn. D) Pell tractada amb MTX i trioxisalèn. Amb el permís de l'editorial Taylor & Francis (Parnami *et al.*, 2014).

La part transversal de la cua va ser sotmesa a un tractament durant quatre setmanes, i es va obtenir el percentatge d'ortoqueratosi i d'activitat. El major percentatge d'ortoqueratosi (52%) i d'activitat (58%) correspon a la teràpia combinada de niosomes amb MTX i trioxisalèn utilitzant la fototeràpia.

En aquest estudi, es va arribar a la conclusió que les formulacions niosomals amb MTX combinades amb el trioxisalèn indueixen el perfil normal de diferenciació de l'epidermis en un alt percentatge i afavoreixen la permeabilitat dels dos fàrmacs (Parnami *et al.*, 2014).

4.5.7. Vehiculació de la ftalocianina per ZPB

La fototeràpia és una teràpia no invasiva la diana principal de la qual és el DNA nuclear. Aquesta tècnica necessita un cromòfor per a ser efectiva; així doncs, és necessària la prèvia ingestió o l'aplicació d'uns determinats fàrmacs. Aquests mostren certes limitacions, com una permeabilitat cutània insuficient, una ràpida degradació i una alta toxicitat. Aquests fàrmacs, anomenats fotosensibilitzadors, presenten efectes adversos, com ara hepatoxicitat, toxicitat renal, hipertensió, hiperlipidèmia i càncer de pell.

La ftalocianina és un fotosensibilitzador de segona generació insoluble en aigua, fet que en dificulta l'aplicació en tractaments tòpics o sistèmics contra la psoriasi. Així doncs, recentment s'ha realitzat un estudi sobre l'acció d'un complex format per la ftalocianina i un polímer amfifílic de zinc (*amphiphilic zinc phthalocyanine polymer conjugate*, ZPB).

Un dels últims estudis duts a terme ha sigut l'avaluació de l'efecte antipsoriàsic del nanosistema ZPB, utilitzant conills porquins com a model. Els animals es van dividir en cinc grups: el primer grup consistia en conills sans no tractats; el segon, en conills tractats amb una solució salina; el tercer, en conills tractats amb llum làser (630 nm), i el quart, en conills tractats amb ZPB. Finalment, el cinquè grup estava format per conills tractats en combinació de ZPB i llum làser.

A continuació, els animals van ser sacrificats i es van obtenir seccions cutànies amb lesions psoriàsiques que van ser observades a través del microscopi. Es va poder observar que el segon grup (control) presentava greus lesions cutànies respecte al primer (animals sans). Pel que fa als grups tractats, només el cinquè presentava un estrat corni

©Universitat de Barcelona

intacte i a nivell macroscòpic les lesions van desaparèixer. Per tant, l'únic tractament estudiat amb efecte antipsoriàsic marcat va ser la combinació del nanosistema ZPB i la llum làser.

Finalment, es va arribar a la conclusió que aquests nanosistemes permetien la vehiculació de la ftalocianina de manera eficaç a més de produir un efecte antipsoriàsic significatiu en models animals (Jin *et al.*, 2015).

4.5.8. Vehiculació acitretina per NLC

L'acitretina és un retinoide de segona generació que actua unint-se als receptors nucel·lars que controlen la diferenciació cel·lular, la hiperproliferació dels queratinòcits i la inflamació (Rahman *et al*., 2015). L'acitretina per via oral presenta efectes adversos sistèmics greus, a més de ser un compost teratogen. L'administració tòpica disminueix el risc d'aquests efectes sistèmics, però, per contra, és poc soluble en aigua i presenta irritació i baixa fotoestabilitat.

Es va estudiar la vehiculació de l'acitretina a través dels NLCs, que asseguren un contacte íntim amb l'estrat corni i afavoreixen la vehiculació cap a les diferents capes de la pell.

En primer lloc, es va avaluar el perfil d'alliberació mitjançant l'espectroscopi UV-visible. Es va comparar la formulació amb NLCs (ActNLCs) amb una formulació convencional, i es va observar que l'ActNLCs presentava un alliberament significatiu de fàrmac durant les primeres 10 hores i seguidament una fase d'alliberació constant i estable. Aquest perfil d'alliberament és d'interès en l'aplicació tòpica, ja que el primer tram, caracteritzat per un alt pendent, augmenta la penetració del fàrmac, mentre que el segon permet alliberar el fàrmac de manera prolongada.

D'una altra banda, es va avaluar la deposició del fàrmac a la pell a través d'un estudi *in vitro*. Es va aplicar el gel comercial i l'Act-NLCs a la pell de cadàver humà i es va determinar la quantitat de fàrmac en la pell mitjançant UV-espectrofotometria. L'estudi va revelar una disposició més significativa en el cas d'Act-NLCs comparat amb l'acitretina en gel. Aquests resultats confirmen la hipòtesi que els sistemes NLCs ajuden a la localització cel·lular del fàrmac.

Finalment, es va fer una avaluació clínica amb un disseny per grups paral·lels. L'estudi es va realitzar amb 12 pacients durant quatre setmanes. A un grup de pacients se'ls va administrar acitretina en gel, i a l'altre grup, Act-NLC. El progrés va ser avaluat setmanalment a través de la puntuació PASI (*Psoriasi Area and Severity Index)*.

L'estudi clínic va demostrar que l'Act-NLCs reduïa l'eritema així com el PASI. Si observem la figura 5, els pacients tractats amb l'Act-NLCs van presentar una significativa millora en els símptomes de la malaltia, mentre que en els tractats amb el gel convencional els símptomes no van millorar. Els estudis d'estabilitat i seguretat indicaven que només en la formulació convencional la irritació era significativament superior respecte a l'Act-NLCs.

©Universitat de Barcelona

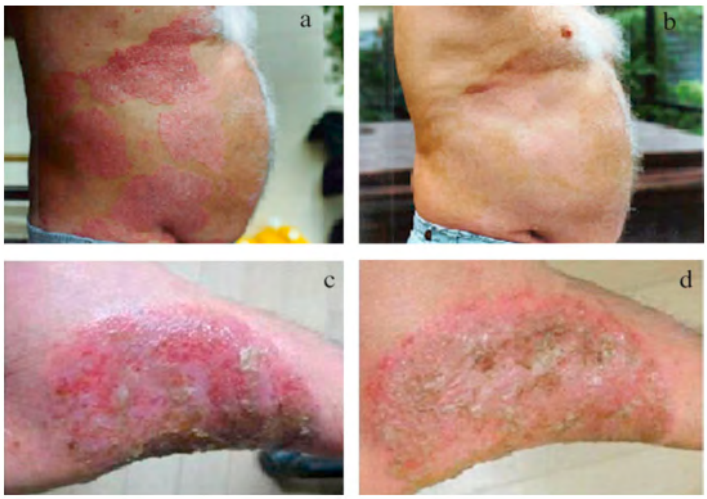

Figura 5. Fotografies d'un pacient abans (A) i després (B) del tractament amb Act-NLCs; pacient abans (C) i després (D) del tractament amb acitretina en gel. Amb el permís de l'editorial Elsiever (Agrawal *et al.*, 2010).

Gràcies a aquests estudis es va poder arribar a la conclusió que la formulació amb NLCs afavoreix la penetració i la localització de l'acitretina a la pell, fet que provoca una millora clínica significativa a més de disminuir els efectes adversos (Agrawal *et al.*, 2010).

4.5.9. Vehiculació paclitaxel per TyroSpheres

El paclitaxel és un antineoplàstic que actua estabilitzant els microtúbuls, impedint la despolimerització i, conseqüentment, inhibint la divisió cel·lular. El principal inconvenient és la gravetat dels efectes adversos sistèmics (Vademècum, s.d.).

El 2012 es va publicar un estudi de desenvolupament d'unes nanomicel·les polimèriques basades en tirosina. Aquestes nanomicel·les s'anomenen TyroSpheres™, i poden incorporar diferents fàrmacs com, per exemple, el paclitaxel (Rahman *et al*., 2015).

L'encapsulació de paclitaxel en TyroSpheres proveeix una major estabilitat, a més d'una localització tòpica precisa amb efectes adversos mínims. Es va fer un estudi que consistia a aplicar aquesta formulació a la pell de cadàver humà. Es va observar la localització del paclitaxel en les diferents capes de la pell, on se'n mostrava una significativa concentració a l'epidermis. En el cas de la dermis i el receptor, es va detectar una petita concentració de fàrmac, fet que es tradueix en absència d'efectes adversos sistèmics (Kilfoyle *et al.*, 2012). Així doncs, les TyroSpheres afavoreixen la localització del paclitaxel a la zona afectada, minimitzant els efectes adversos que en limiten l'ús.

A continuació es presenta una taula resum dels principals estudis analitzats anteriorment tot destacant les millores obtingudes amb els diferents nanosistemes emprats.

©Universitat de Barcelona

Taula 1. Quadre resum dels fàrmacs vehiculats per diferents nanosistemes: Limitacions del propi fàrmac i millores obtingudes gràcies a la formulació amb els nanosistemes. EA: Efectes adversos.

Fàrmac	Referència	Nanosistema	Limitacions	Millores
Propionat de clobetasol	(Badilli *et al.*, 2011)	Microesferes	-EA: Despigmentació, atròfia dèrmica i síndrome de Cushing	-Disminució d'efectes adversos -Increment d'eficàcia -Alliberament prolongat
Ditranol	(Saraswat *et al.*, 2007)	Liposomes	-Baixa penetració cutània -Inestabilitat -EA: Pigmentació cutània i irritació	-Disminució d'efectes adversos -Protecció enfront de la degradació
	(Savian *et al.*, 2015)	Nanocàpsules lipídiques		-Disminució d'efectes adversos -Protecció enfront de la degradació -Alliberament prolongat
Ciclosporina	(Lapteva *et al.*, 2014-b)	Micel·les polimèriques	-Baixa penetració cutània -Toxicitat sistèmica	-Augment de penetració
Tacrolimús	(Lapteva *et al.*, 2014-b)	Micel·les polimèriques	-Baixa penetració cutània	-Augment de penetració -Increment d'eficàcia
Metotrexat + trioxisalèn	(Parnami *et al.*, 2014)	Niosomes	-Baixa penetració cutània -Molts EA	-Augment de penetració -Increment d'eficàcia
Ftalocianina	(Jin *et al.*, 2015)	ZPB	-Baixa penetració cutània -Inestabilitat -Molts EA	-Increment d'eficàcia
Acitretina	(Agrawal *et al.*, 2010)	NLC	-Baixa penetració cutània -Inestabilitat -Molts EA	-Augment de penetració -Increment d'eficàcia -Disminució d'efectes adversos -Alliberament controlat
Paclitaxel	(Kilfoyle *et al.*, 2012)	TyroSpheres	-EA greus	-Disminució d'efectes adversos -Alliberament controlat

5. Discussió

Actualment, existeixen molts fàrmacs amb beneficis significatius per a la psoriasi. Malauradament, molts d'aquests fàrmacs presenten certs inconvenients que en limiten la utilització per via tòpica. Així doncs, el tractament tòpic de la psoriasi es pot beneficiar de la nanotecnologia a través del disseny de nanosistemes amb la finalitat de superar les limitacions dels propis fàrmacs.

©Universitat de Barcelona

Com hem pogut veure en els darrers estudis, els fàrmacs utilitzats en teràpia tòpica convencional de la psoriasi presenten moltes limitacions i moltes d'elles són superades gràcies a la vehiculació dels propis fàrmacs mitjançant nanosistemes. Els resultats de les investigacions actuals mostren clarament la importància d'aquests nanosistemes, ja que produeixen diversos beneficis terapèutics, com són l'augment de penetració a través de la pell, la disminució d'efectes adversos i la protecció enfront de la degradació, entre d'altres.

Hi ha nanosistemes que se centren a incrementar la penetració amb la finalitat d'augmentar la biodisponibilitat a la zona on es troba la diana i així poder assolir una bona eficàcia terapèutica. A la vegada, aquests nanosistemes controlen l'alliberament amb l'objectiu que el fàrmac no passi a circulació sistèmica i produeixi efectes adversos. Hi ha alguns efectes secundaris locals que són produïts per la degradació dels principis actius; per tant, el disseny del nanosistema està enfocat a protegir la substància activa de la pròpia degradació tot disminuint els efectes adversos locals. Així doncs, el disseny dels nanosistemes està focalitzat segons les limitacions que presenti el fàrmac, per tal d'assolir l'èxit terapèutic. Cal esmentar que aquestes investigacions requereixen complementar-se amb estudis clínics i de seguretat a fi d'establir la relació benefici-risc.

En conclusió, l'ús dels nanosistemes en la teràpia tòpica de la psoriasi permet superar les limitacions dels propis fàrmacs, a més d'incrementar l'eficàcia terapèutica minimitzant els efectes adversos. Per tant, els nanosistemes poden ser considerats una eina prometedora per al futur tractament tòpic de la psoriasi.

6. Conclusions

- Actualment, la psoriasi és una malaltia incurable; tot i així, disposem de tractaments sistèmics i tòpics, que presenten beneficis terapèutics així com certes limitacions.
- Les formulacions tòpiques convencionals presenten limitacions relacionades amb l'adherència del pacient, la seguretat i l'eficàcia terapèutica. Per tal de superar les limitacions dels fàrmacs, s'està investigant en profunditat sobre l'aplicació de la nanotecnologia mitjançant el disseny de nanosistemes.
- Els nanosistemes consten d'una substància activa inclosa en un vehicle nanomètric que permet que el fàrmac arribi a la diana i es localitzi a la zona afectada de forma segura i eficaç, tot incrementant l'eficàcia i minimitzant els efectes adversos.
- Existeixen evidències que la vehiculació dels fàrmacs antipsoriàsics a través d'una nanosistema per via tòpica augmenta l'èxit terapèutic i disminueix les limitacions de la substància activa. Així doncs, els nanosistemes poden ser considerats una eina prometedora per al futur tractament tòpic de la psoriasi.

7. Bibliografia

AEMPS, CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de AEMPS (s.d.) Disponible a: http://www.aemps.gob.es/cima [Accés: febrer 2016].

Agirrezabala, J.R., Aizpurua, I., Miren, A. (2011) «Actualización en el tratamiento de la psoriasis». *Ifnac*, 19, pp. 105-110.

Agrawal, Y., Petkar, K.C., Sawant, K.K. (2010) «Development, evaluation and clinical studies of Acitretin loaded nanostructured lipid carriers for topical treatment of psoriasis». *International Journal of Pharmaceutics*, 401 (1-2), pp. 93-102.

©Universitat de Barcelona

Badilli, U., Sen, T., Tarimci, N. (2011) «Microparticulate based topical delivery system of clobetasol propionate». *AAPS PharmSciTech*, 12 (3), pp. 949-957.

Benham, H., Norris, P., Goodall, J., Wechalekar, M. D., Fitzgerald, O., Szentpetery, A., Smith, M., Thomas, R., Gaston, H. (2013) «Th17 and Th22 cells in psoriatic arthritis and psoriasis». *Arthritis Research & Therapy*, 15 (5), p. 136.

Boutoille, D., Leautez, S., Maulaz, D., Krempf, M., Raffi, F. (2000) «Epidemiology and pathophysiology». *Presse Medicale*, 29, pp. 389-392.

Chandra, A., Ray, A., Senapati, S., Chatterjee, R. (2015) «Genetic and epigenetic basis of psoriasis pathogenesis». *Molecular Immunology*, 64 (2), pp. 313-323.

Diani, M., Altomare, G., Reali, E. (2014) «T cell responses in psoriasis and psoriatic arthritis». *Autoimmunity Reviews*, 14 (4), pp. 286-292.

Diccionari enciclopèdic de medicina (2002) 2a ed. Barcelona: Enciclopèdia Catalana.

Franz, T.J. (1975). «Percutaneous absorption on the relevance of in vitro data». *The Journal of Investigative Dermatology*, 64 (3), pp. 190-195.

Gupta, M., Agrawal, U., Vyas, S.P. (2012) «Nanocarrier-based topical drug delivery for the treatment of skin diseases». *Expert Opinion on Drug Delivery*, 9 (7), pp.783-804.

Jin, W., Dong, C. (2013) «IL-17 cytokines in immunity and inflammation». *Emerging Microbes & Infections*, 2 (000), p. 60.

Jin, Y., Zhang, X., Zhang, B., Kang, H., Du, L., Li, M. (2015) «Nanostructures of an amphiphilic zinc phthalocyanine polymer conjugate for photodynamic therapy of psoriasis». *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 128, pp.405-409.

Johnson, B., Roller, P. (2015) «Review Article: Psoriasis». *The New England Journal of Medicine*, pp. 845-853.

Julià, M., Darwich, E., Mascaró, M. (2009) «Actualización Psoriasis». *Jano*, 1748, pp. 15-22.

Kilfoyle, B. E., Sheihet, L., Zhang, Z., Laohoo, M., Kohn, J., Michniak-Kohn, B. B. (2012) «Development of paclitaxel-TyroSpheres for topical skin treatment». *Journal of Controlled Release*, 163 (1), pp. 18-24.

Kim, B. Y., Choi, J. W., Kim, B. R., Youn, S. W. (2015) «Histopathological Findings Are Associated with the Clinical Types of Psoriasis but Not with the Corresponding Lesional Psoriasis Severity Index». *Annals of Dermatology*, 27(1), pp. 26-31.

Lapteva, M., Mondon, K., Möller, M. (2014-a) «Polymeric Micelle Nanocarriers for the Cutaneous Delivery of Tacrolimus: A Targeted Approach for the Treatment of Psoriasis». *Molecular Pharmaceutics*, 11 (9), pp. 2989-3001.

Lapteva, M., Santer, V., Mondon, K., Patmanidis, I., Chiriano, G., Scapozza, L., Gurny, R., Möller, M., Kalia, Y. N. (2014-b) «Targeted cutaneous delivery of ciclosporin A using micellar nanocarriers and the possible role of inter-cluster regions as molecular transport pathways». *Journal of Controlled Release*, 196, pp. 9-18.

Lowes, M.A., Bowcock, A.M., Krueger, J.G. (2007) «Pathogenesis and therapy of psoriasis». *Nature*, 445 (7130), pp. 866-873.

Lowes, M.A., Suárez-Fariñas, M., Krueger, J.G. (2014) «Immunology of Psoriasis». *Annual Review of Immunology*, 32 (1), pp. 227-255.

Luepke, N.P. (1985) «Hen's egg chorioallantoic membrane test for irritation potential». *Food and Chemical Toxicology*, 23 (2), pp. 287-291.

Luz Fonseca, D., Fonseca, D. L., Aristizábal, L., Audia Cruz, C. C., Herrera, L. (2007) «Inmunología y terapia biológica en psoriasis». *Revista Asociación Colombiana de Dermatología & Cirujía Dermatológica*, 15(3), pp. 208-218.

Parnami, N., Garg, T., Rath, G., Goyal, A. K. (2014) «Development and characterization of nanocarriers for topical treatment of psoriasis by using combination therapy». *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, 42 (6), pp. 406-412.

Perera, G.K., Di Meglio, P., Nestle, F.O. (2012). «Psoriasis». *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 7(1), pp. 385-422.

Puig, L., Julià, A., Marsal, S. (2014) «Psoriasis: bases genéticas y patogenéticas». *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 105 (6), pp. 535-545.

©Universitat de Barcelona

Rahman, M., Akhter, S., Ahmad, J., Ahmad, M. Z., Beg, S., Ahmad, F. J. (2015) «Nanomedicine-based drug targeting for psoriasis: potentials and emerging trends in nanoscale pharmacotherapy». *Expert Opinion on Drug Delivery*, 12 (4), pp. 635-652.

Ramírez, L.C., Velásquez, M.M. (2015) «Aspectos de la IL-17 en la inmunopatogénesis de la psoriasis: un nuevo blanco terapéutico». *Asociación Colombiana Dermatologica*, 17, pp. 61-68.

Raychaudhuri, S.K., Maverakis, E., Raychaudhuri, S.P. (2014) «Diagnosis and classification of psoriasis». *Autoimmunity Reviews*, 13 (4-5), pp. 490-495.

Ruchusatsawat, K., Wongpiyabovorn, J., Protjaroen, P., Chaipipat, M., Shuangshoti, S., Thorner, P. S., Mutirangura, A. (2011). «Parakeratosis in skin is associated with loss of inhibitor of differentiation 4 via promoter methylation». *Human Pathology*, 42 (12), pp. 1878-1887.

Saraswat, A., Agarwal, R., Katare, O. P., Kaur, I., Kumar, B. (2007) «A randomized, double-blind, vehicle-controlled study of a novel liposomal dithranol formulation in psoriasis». *The Journal of Dermatological Treatment*, 18 (1), pp. 40-45.

Savian, A. L., Rodrigues, D., Weber, J., Ribeiro, R. F., Motta, M. H., Schaffazick, S. R., Andréa, I.H., Diego, F., Ruy, C.R., Da Silva, C. B. (2015) «Dithranol-loaded lipid-core nanocapsules improve the photostability and reduce the in vitro irritation potential of this drug». *Materials Science and Engineering:* C, 46, pp. 69-76.

Vademècum (s.d.) Disponible a: http://www.vademecum.es [accés: febrer 2016].

©Universitat de Barcelona