



UNIVERSIDAD DE TALCA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE TECNOLOGÍA MÉDICA

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA: ACCIÓN DE LÍQUIDOS IÓNICOS SOBRE LA PIEL.

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO
DE LICENCIADO EN TECNOLOGÍA MÉDICA

ALUMNA: NICOLLE FUENZALIDA CABRERA
PROFESOR GUÍA: T.M. Mg. Cs. CAROLINA ESPINOZA ROBLES

TALCA-CHILE

2019

CONSTANCIA

La Dirección del Sistema de Bibliotecas a través de su unidad de procesos técnicos certifica que el autor del siguiente trabajo de titulación ha firmado su autorización para la reproducción en forma total o parcial e ilimitada del mismo.



Talca, 2019

ÍNDICE

1. RESUMEN	4
2. INTRODUCCIÓN.....	5
3. OBJETIVOS	7
3.1. Objetivo General	7
3.2. Objetivos Específicos	7
4. METODOLOGÍA	8
5. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	9
3.1. Líquidos Iónicos	9
3.1.1. Generalidades.....	9
3.1.2. Composición de los Líquidos Iónicos.....	10
3.1.3. Aplicaciones.....	12
3.2. La piel.....	13
3.2.2. Estructura y Composición.....	13
3.2.2.1. Epidermis	14
3.2.2.2. Dermis	16
3.2.2.3. Hipodermis	17
3.3. Efectos de los Líquidos Iónicos en la Piel.....	18
3.3.1. Toxicidad de Líquidos Iónicos sobre la piel.....	18
3.3.2. Permeación de Líquidos Iónicos a través de la piel.....	20
3.3.3. Líquidos Iónicos y administración transdérmica de fármacos.....	21
6. CONCLUSIÓN.....	24
7. BIBLIOGRAFÍA	25

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. Cationes comunes de Líquidos Iónicos.....	11
FIGURA 2. Estructura general de la piel.	14
FIGURA 3. Esquema de la estructura de la epidermis.	16

1. RESUMEN

Los Líquidos Iónicos (LIs) son sales constituidas por iones, son líquidas a temperatura ambiente, ya que poseen un punto de fusión inferior a 100 °C, y presentan una presión de vapor muy baja. Además, presentan alta densidad y viscosidad, no son inflamables y son muy estables. Normalmente son compuestos muy asimétricos, debido a que se conforman por un catión orgánico grande unido a un anión inorgánico pequeño, los cuales les otorgan mejores propiedades fisicoquímicas en comparación con otros solventes orgánicos convencionales. Gracias a las diversas configuraciones entre cationes y aniones, las propiedades de los LIs se pueden adecuar a un sinnúmero de aplicaciones, dentro de las cuales el área farmacéutica atrae un gran interés de la comunidad científica por el uso de Líquidos Iónicos en la administración de medicamentos transdérmicos. La permeación percutánea de sustancias requiere superar la barrera protectora de la piel, que consiste en una serie de capas especializadas y de diferente composición celular, donde la primera es el estrato córneo de la epidermis.

Las características estructurales de los LIs les otorgan propiedades lipofílicas, por lo que logran interactuar con las membranas celulares y de esta forma atravesar la barrera cutánea. Es por esta razón que se ha demostrado el éxito de la utilización de estos compuestos como potenciadores de la permeación de la piel hacia medicamentos con bajos niveles de solubilidad por sí solos.

El fin de la presente revisión es analizar la acción de los LIs sobre la piel humana mediante investigación bibliográfica de diferentes fuentes de información y conocer los mecanismos mediante los cuales los LIs se relacionan con la barrera cutánea cuando son utilizados para la administración transdérmica de fármacos.

2. INTRODUCCIÓN

Los LIs surgen como una alternativa al uso de disolventes orgánicos convencionales, los cuales presentan diversos inconvenientes como volatilidad y toxicidad, derivando en importantes problemas de contaminación. Por esta razón, la comunidad científica trabajó en la síntesis de estos fluidos de singulares propiedades, formados por un catión y un anión, como un nuevo medio líquido para el estudio y desarrollo de reacciones químicas. Sin embargo, con el pasar de los años ha crecido el interés por investigar sus diversas propiedades para diferentes aplicaciones.

Las propiedades que pueden adquirir los LIs dependen exclusivamente de las combinaciones de cationes y aniones utilizadas para su fabricación. Debido a esta característica, es que se consideran como “solventes de diseño” y centran el especial interés de la comunidad científica para su uso en diversas aplicaciones, dentro de las que destaca la fabricación química, agricultura, procesamiento de alimentos, gestión de residuos, sectores energéticos e incluso la industria farmacéutica.

Los estudios por conocer las propiedades tóxicas de estos compuestos tienen gran importancia, ya que, por sus características de solubilidad, es necesario saber como se comportan en el medio ambiente y en el organismo humano para sus potenciales usos farmacológicos. Además de lo anterior, se debe conocer las interacciones que se generan entre estos compuestos y la piel, específicamente en las membranas celulares y cómo actúa la barrera cutánea para permitir la permeación de los LIs a través de la piel.

Es importante destacar la influencia de los iones que componen los LIs y sus características estructurales, y cómo se relaciona aquello con la toxicidad celular y la capacidad de atravesar la piel e incluso potenciar la permeabilidad frente a fármacos con limitada solubilidad transdérmica.

Finalmente, la mayor ventaja de los LIs es que se pueden diseñar dependiendo del uso que se les quiera dar, por lo que es posible modificar sus propiedades mediante la selección de los iones que los componen y la longitud de sus cadenas para obtener compuestos no tóxicos para el humano ni para el medio ambiente, más solubles y que interactúen con las membranas celulares logrando así la penetración a través de la piel.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo General

Analizar la acción de LIs sobre la piel humana.

3.2. Objetivos Específicos

- Conocer las generalidades de los LIs, su composición y aplicaciones en los diversos ámbitos.
- Describir las características estructurales de la piel, las células involucradas y sus funciones básicas.
- Identificar la capacidad de permeación de LIs en la piel.
- Explicar la toxicidad de LIs sobre células de la piel.
- Comprender el mecanismo por el cual se utilizan LIs para administración transdérmica de fármacos.

4. METODOLOGÍA

Para esta revisión bibliográfica se realizó una búsqueda de artículos de investigación o de revisión en diferentes bases de datos, dentro de las cuales destacan Science Direct y PubMed, utilizando en combinación las palabras claves: líquidos iónicos, piel y citotoxicidad. Se seleccionaron aquellos artículos desde el año 2000 hasta la actualidad que informasen sobre la relación que existe entre los LIs y la piel.

5. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

3.1. Líquidos Iónicos

3.1.1. Generalidades

Los Líquidos Iónicos (LIs) se definen como sales constituidas completamente por iones y que poseen un bajo punto de fusión, que es inferior a 100 °C, por lo tanto, se encuentran en estado líquido a temperatura ambiente, y presentan una presión de vapor muy baja. En comparación con otros disolventes moleculares, los LIs muestran una viscosidad y densidad relativamente alta (1). Según Jiao et al. (2), los LIs normalmente están formados por cationes orgánicos que se encuentran unidos con un anión orgánico o inorgánico. La fuerte interacción iónica dentro de estas sustancias da como resultado una presión de vapor despreciable (a menos que ocurra descomposición), una sustancia no inflamable y un producto altamente estable térmica, mecánica y electroquímicamente. El carácter iónico de estos compuestos implica que las propiedades fisicoquímicas se pueden adaptar virtualmente al variar sus cationes, sustituyentes y aniones (3).

Los LIs se consideran solventes ecológicos debido a su baja presión de vapor y propiedades no volátiles en comparación con los solventes orgánicos (4). Además, poseen mejores propiedades fisicoquímicas en comparación con disolventes convencionales como alcoholes, éteres y cetonas. Debido a su naturaleza iónica y a su composición, los líquidos

iónicos son capaces de disolver compuestos polares, no polares, orgánicos, inorgánicos y materiales poliméricos (5).

Estos fluidos han sido denominados como “solventes verdes” debido a que poseen algunas propiedades que han sido definidas como las propiedades ideales de un solvente, tales como: baja volatilidad, alta estabilidad física y química, ser reutilizables y eventualmente fácil de manipular (6).

Debido a sus diversas propiedades, actualmente existe un gran interés hacia el uso de estas sustancias iónicas como solventes para un amplio rango de aplicaciones.

3.1.2. Composición de los Líquidos Iónicos

En general, los LIs se componen de un catión orgánico grande, por ejemplo, catión amonio, imidazolio, piridinio, pirrolidinio, quinolinio, piperidinio o morfolinio (algunos de los cuales se muestran en la Figura 1) y un anión inorgánico más pequeño (como bromuro, yoduro, cloruro, tetrafluoroborato o hexafluorofosfato) (7). En estos compuestos, los iones son muy asimétricos, siendo generalmente el catión más voluminoso, esto origina que las fuerzas atractivas catión-anión sean débiles y no se logre un empaquetamiento ordenado como el que ocurre en las sales iónicas convencionales (5).

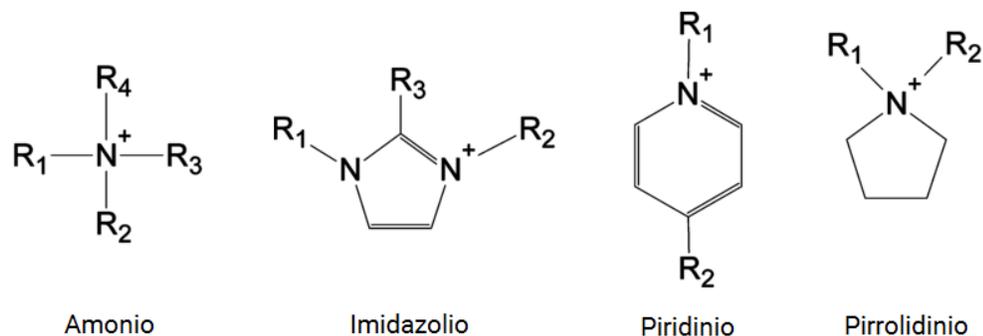


FIGURA 1. Cationes comunes de Líquidos Iónicos.

(Adaptado de: Revelli, Mutelet, Jaubert. Prediction of Partition Coefficients of Organic Compounds in Ionic Liquids: Use of a Linear Solvation Energy Relationship with Parameters Calculated through a Group Contribution Method. 2010) (8).

Franco-Vega et al. (9) indican que los cationes más comunes son compuestos poco simétricos, que contienen nitrógenos sustituidos de manera asimétrica; tanto los aniones orgánicos como los inorgánicos pueden ser usados como la contraparte aniónica; usualmente estos cuentan con una carga negativa difusa o protegida.

Algunas de sus propiedades tales como la estabilidad térmica y la miscibilidad dependen principalmente del anión, mientras que otras propiedades como la viscosidad, tensión superficial y densidad dependen de la longitud del grupo alquilo del catión y/o su forma y simetría (10).

3.1.3. Aplicaciones

La historia de los LIs data de 1914, con la síntesis del nitrato de etilamonio, el cual fue obtenido de la adición de ácido nítrico concentrado a etilamina, y eliminando el agua formada por destilación, por lo que se obtuvo una sal pura que era líquida a temperatura ambiente (4). Desde esos años hasta la actualidad, el interés por el desarrollo y uso de estas moléculas ha ido en constante aumento, ya que debido al gran número de combinaciones diferentes entre cationes y aniones posibles, permite crear compuestos químicos con diversas propiedades químicas y, por eso, con aplicaciones variables (7, 11). Como las propiedades físicas y químicas de estos fluidos pueden adecuarse a diversos fines por medio de la selección y combinación adecuada de sus componentes, es que los LIs han sido referidos como “solventes de diseño” (12).

Los LIs tienen muchas propiedades fascinantes que las diferencian de los disolventes convencionales. Su uso está abriendo nuevas oportunidades en diferentes áreas de la ciencia de la separación, con muchas nuevas aplicaciones (6). Hoy en día existen numerosos ejemplos industriales en los que se emplean líquidos iónicos como catalizadores, soportes o medios de reacción (12). La popularidad de los líquidos iónicos está aumentando día a día en los campos de investigación, fabricación química, agricultura, productos farmacéuticos, procesamiento de alimentos, gestión de residuos, sectores energéticos, entre otros (13).

Un nuevo campo de investigación que va en rápido crecimiento es el uso de LIs orientados a la administración de medicamentos, debido a que muchos fármacos presentan bajos niveles de solubilidad, lo que limita su biodisponibilidad en el organismo pudiendo llegar al fracaso clínico (14). Actualmente, se estima que alrededor del 50% de los productos farmacéuticos en el mercado son LIs, debido a las combinaciones de cationes y aniones farmacéuticamente

activos los convierten en medicamentos buenos y fácilmente solubles en el cuerpo humano (15).

3.2. La piel

3.2.1. Generalidades

La piel es el órgano más grande y externo del cuerpo humano y constituye la primera barrera de defensa de nuestro organismo. La piel humana es un tejido compuesto que involucra diferentes propiedades y tipos de células. Representa el 15% del peso corporal y cubre aproximadamente 1,7 m² en el adulto promedio (16).

3.2.2. Estructura y Composición

El tejido de la piel se compone de tres capas principales: la epidermis, la dermis y la hipodermis (Figura 2). La capa más superficial es la epidermis, que se compone de las capas más rígidas de la piel, haciéndola una barrera mecánica esencial entre los sistemas corporales internos y el medio ambiente. La dermis se encuentra debajo de la epidermis y contiene vasos sanguíneos, nervios, folículos pilosos, músculos erectores del pelo y glándulas sebáceas y sudoríparas, además de una matriz de colágeno y elastina que proporciona fuerza y flexibilidad al tejido. La hipodermis es la capa más interna y consiste principalmente en grasa subcutánea (17). A continuación, se profundizará en cada una de las capas de la piel y las células que las componen.

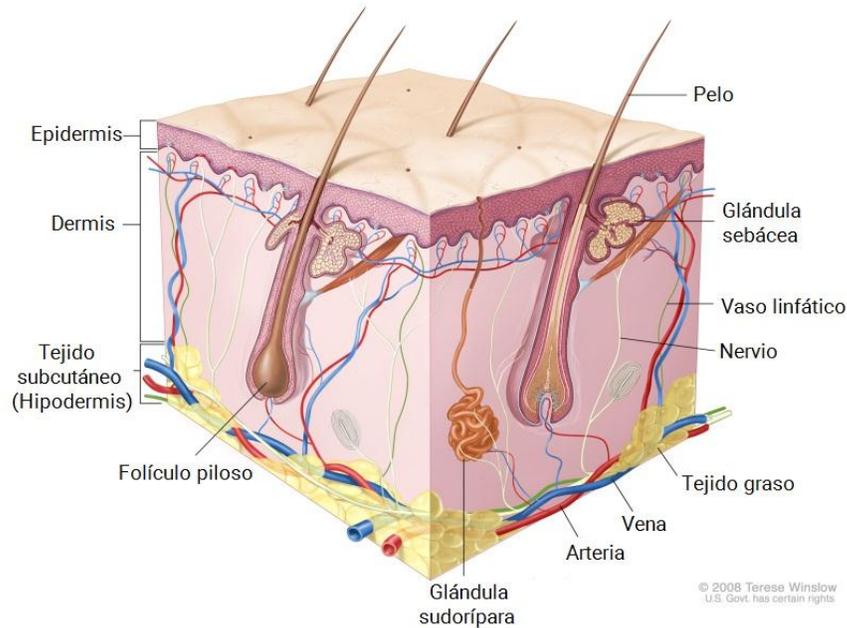


FIGURA 2. Estructura general de la piel.

(Adaptado de: PDQ Panel Editorial de Prevención y Detección. Detección del cáncer de piel PDQ: versión para el paciente. 2019.) (18).

3.2.2.1. Epidermis

La epidermis es un epitelio plano estratificado y queratinizado. Es la capa más externa de la piel y proporciona una barrera física selectiva contra el mundo exterior, protegiendo contra la entrada de patógenos, alérgenos, o sustancias tóxicas y para prevenir la pérdida de agua (19). Consiste en cuatro capas celulares: el estrato basal, estrato espinoso, estrato granuloso y el estrato córneo (Figura 3). La epidermis se compone principalmente de queratinocitos, que son células no diferenciadas que proliferan en el estrato basal y migran hacia las capas apicales hasta su diferenciación terminal produciendo queratina, que es una proteína fibrosa elástica que forma un citoesqueleto tridimensional y participan en las uniones entre células (19, 20). Además de producir queratina, los queratinocitos sintetizan otras sustancias

químicas, como interferón alfa, prostaglandinas, factores estimulantes de colonias granulocíticas-monocíticas, entre otras (21). Finalmente, los queratinocitos adquieren una forma aplanada, pierden su núcleo y se rodean de una cubierta proteica reticulada, llamada envoltura cornificada, por lo que se convierten en escamas muertas que se desprenden y se reemplazan constituyendo el estrato córneo de la epidermis (20).

Otras células que forman parte de la epidermis son los melanocitos, que son células dendríticas que se encuentran intercalados entre las células del estrato basal, en una proporción de un melanocito por cada diez células basales (21). Los melanocitos tienen la función de producir melanosomas, que son orgánulos intracitoplasmáticos relacionados con los lisosomas que se especializan en la síntesis y almacenamiento de melanina. Estos se transfieren a través de las dendritas del melanocito a los queratinocitos maduros, lo que confiere la pigmentación a la piel (20, 22).

Las células de Langerhans se originan en la médula ósea y se ubican en las zonas suprabasales de la epidermis y representan alrededor de un 2 a 4% de la población epidérmica total (21). Estas son las únicas células inmunitarias que residen en la piel normal y corresponden a células dendríticas que están involucradas en la inducción de respuestas de antígenos específicas (19).

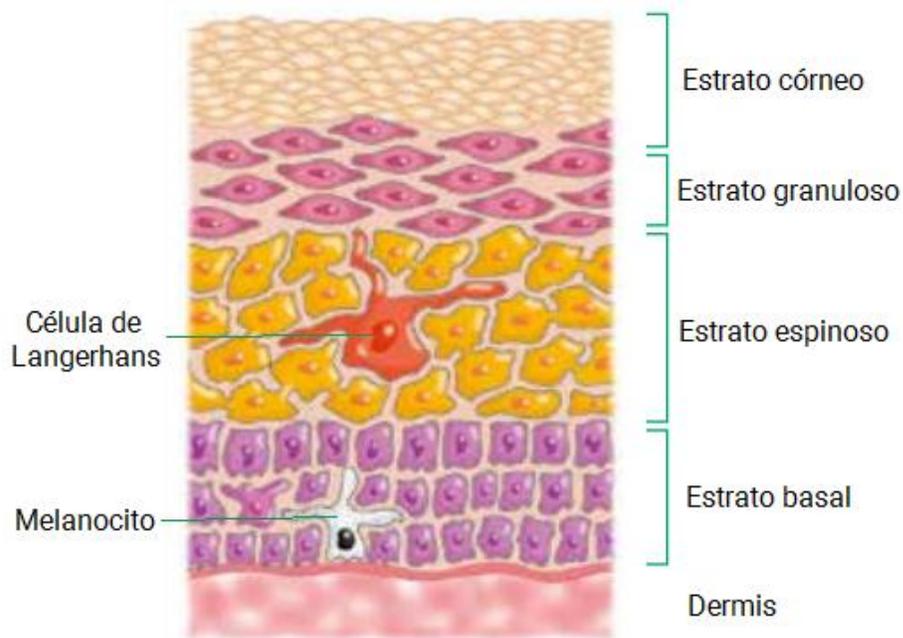


FIGURA 3. Esquema de la estructura de la epidermis.

(Adaptado de: Buendía A, Mazuecos J, Camacho F. Anatomía y Fisiología de la Piel.) (23)

3.2.2.2. Dermis

La dermis está compuesta por tejido conjuntivo que se adhiere a la epidermis y se continua con la hipodermis. Consta de dos capas: una capa profunda o reticular, formada por densas fibras de colágeno y fibras elásticas que producen los fibroblastos dérmicos, lo que le proporciona la resistencia, elasticidad y flexibilidad a la piel, y otra capa superficial o papilar, formada por tejido conectivo laxo y otras células como fibroblastos, macrófagos y mastocitos. (16, 24).

Los fibroblastos dérmicos son los encargados de la producción y organización de la matriz extracelular de la dermis, además de regular la fisiología de la piel, ya que liberan factores de crecimiento y citoquinas para estimular a los queratinocitos en los procesos de reparación. Además en la dermis se encuentran los vasos sanguíneos y linfáticos, nervios, folículos pilosos, glándulas sudoríparas y sebáceas (24).

Entre las fibras de la dermis, se encuentra un material extracelular amorfo denominado sustancia fundamental, la cual también es producida por los fibroblastos. Está constituida por agua, electrolitos, proteínas plasmáticas y proteoglicanos, que son cadenas de polisacáridos aminados unidas a proteínas centrales. También existen los denominados anejos (o anexos) cutáneos, que pueden ser queratinizados como el pelo y las uñas, y glandulares, como las glándulas sebáceas y sudoríparas (23).

3.2.2.3. Hipodermis

La hipodermis también se conoce como tejido celular subcutáneo o panículo adiposo. Está constituida por adipocitos, que son células encargadas de sintetizar y almacenar ácidos grasos. Las células adiposas se disponen en microtúbulos primarios que, a su vez, se agregan en lóbulos secundarios de mayor tamaño, que están rodeados de tejido fibroso. Por debajo de la hipodermis, se encuentra la fascia profunda, que está constituida por tejido fibroso (23).

3.2.3.4. Funciones de la piel

La principal función de la piel es de barrera, ya que protege contra la pérdida de agua y contra la invasión de sustancias nocivas del medio ambiente (25). Además, brinda protección contra traumas mecánicos, donde participan el estrato dérmico e hipodérmico (23).

Mediante la vasodilatación y vasoconstricción de los plexos vasculares cutáneos, la piel participa como termorreguladora. A su vez, las glándulas sudoríparas ayudan a disminuir la temperatura corporal en situaciones de hipertermia. Además, la piel posee una función inmunológica, donde participan principalmente los queratinocitos que interactúan con las células de Langerhans. Otras de sus funciones tienen relación con la producción de vitamina D, que es inducida por la radiación ultravioleta y la función sensorial (23).

3.3. Efectos de los Líquidos Iónicos en la Piel

3.3.1. Toxicidad de Líquidos Iónicos sobre la piel

La toxicidad de los LIs ha sido evaluada frente a cultivos celulares, microorganismos, virus, plantas y animales. En este caso, se pretende estudiar la toxicidad de estos compuestos en células, específicamente las que componen la piel, ya que es el órgano que está directamente expuesto a sustancias tóxicas. Esto debido a que los líquidos iónicos enfocan un gran interés de la comunidad científica por sus diversas propiedades y potenciales usos en la industria farmacéutica.

Un estudio de Hwang y colaboradores (26) evaluó la toxicidad dérmica de siete líquidos iónicos en base a imidazolio, pirrolidinio y amonio con aniones tetrafluoroborato, hexafluorofosfato y bis (trifluorometilsulfonil) imida, en líneas celulares de queratinocitos (HaCaT) y fibroblastos humanos (Hs68), debido a que estos tipos celulares son componentes mayoritarios en la estructura de la piel. Sus resultados dan cuenta de que los líquidos iónicos con el anión bis (trifluorometilsulfonil) imida presentaron la mayor citotoxicidad, independiente del catión. Los queratinocitos fueron las células más susceptibles a los líquidos iónicos, por lo tanto, afectarían en mayor medida a la epidermis. Además, a partir de este estudio se concluyó que el mecanismo por el cual se manifestó la citotoxicidad fue mediante la generación de Especies Reactivas del Oxígeno (ROS), lo que derivó en la necrosis celular.

El efecto citotóxico de los líquidos iónicos en queratinocitos humanos inmortalizados (HaCaT) depende principalmente del tipo celular y de la longitud de la cadena de alquilo que los conforma, debido a que los que contenían cadenas alquílicas cortas exhibían una menor citotoxicidad que los LIs que contenían cadenas alquílicas más largas, los cuales mostraron una considerable citotoxicidad a bajas concentraciones. Además, es importante mencionar que la toxicidad se vio aumentada cuando los LIs contenían un anillo de benceno unido al grupo catiónico (13). Estos resultados concuerdan con estudios anteriores en los cuales se evaluó la citotoxicidad de estos compuestos frente a bacterias, plantas y células sanguíneas humanas (27).

La toxicidad celular de los LIs radica en que a mayor longitud de la cadena de alquilo de la parte catiónica, conduce una mayor bioacumulación en los lípidos de membrana debido a su similitud molecular y mayor lipofilicidad (28). De la misma forma, el estudio de Ranke y colaboradores (29), determina que existe una correlación entre la lipofilicidad de los líquidos iónicos con la citotoxicidad en las células, por lo que concluyen que la lipofilicidad de los cationes es un factor dominante para la toxicidad de LIs.

En el año 2012, Gal y colaboradores (30) presenta una caracterización de las interacciones de algunos LIs y las membranas celulares con el fin de dilucidar el mecanismo de toxicidad de estos compuestos, donde sus resultados sugirieron que la toxicidad está relacionada con la rotura de la membrana celular por el incremento de la lipofilicidad a causa del alargamiento de la cadena alquílica. Además, la presencia de cargas deslocalizadas en la estructura del LIs y el incremento de la naturaleza lipófila del mismo, pueden promover la ruptura de la membrana celular, lo que conduce a un incremento de la acidez interna e inducción de estrés oxidativo. Estos mecanismos son los que afectan la viabilidad celular, por lo que aumenta la citotoxicidad (31).

Como el interés por el desarrollo de nuevos líquidos iónicos va en constante aumento, existe un campo de investigación emergente en el uso de LIs fluorados (LIF) como nuevos compuestos en aplicaciones biológicas y farmacéuticas. Vieira et al. (31) estudiaron la citotoxicidad de líquidos iónicos con las cadenas alquílicas fluoradas de cuatro o más átomos de carbono, en distintas líneas celulares, dentro de las cuales se encuentran queratinocitos humanos inmortalizados (HaCaT). La particularidad de los LIF es que combinan las propiedades de los líquidos iónicos con las de los compuestos perfluorados, como su alto poder tensioactivo e inercia química y biológica (32). Los investigadores llegaron a la conclusión de que los líquidos iónicos fluorados son biocompatibles, ya que la viabilidad celular disminuye con el incremento de la cadena lateral de alquilo catiónica hidrogenada y con el dominio aniónico fluorado (31).

3.3.2. Permeación de Líquidos Iónicos a través de la piel.

La permeación de sustancias a través de la piel requiere en primer lugar superar la primera barrera protectora del organismo contra los factores extracelulares y ambientales: el estrato córneo de la epidermis (33). Como se mencionó anteriormente, el estrato córneo está

compuesto de queratinocitos de forma plana y anucleados (denominados corneocitos) que se desprenden y se reemplazan constantemente (20). Existen algunos compuestos que cumplen las características idóneas para poder traspasar esta barrera de manera espontánea, como poca masa y alta lipofilia (34). Debido a que se pueden modificar las propiedades de los líquidos iónicos mediante la variación de sus cationes y aniones, es que estos compuestos se han transformado en una importante opción para la industria farmacéutica y cosmética por su buena absorción en la piel.

De acuerdo a Sidat y colaboradores (35), los efectos de los LIs en las membranas celulares se ven afectados por varios factores. Las altas concentraciones de LIs producen un encogimiento de la bicapa lipídica lo que aumenta su elasticidad. Además, que la longitud de la cadena hidrocarbonada del catión es responsable de la ruptura de la bicapa fosfolipídica. Además, es importante mencionar que varios estudios concuerdan en que la capacidad de un líquido iónico para ser absorbido en las células, depende principalmente de su lipofilia (29, 30, 36).

3.3.3. Líquidos Iónicos y administración transdérmica de fármacos.

El transporte de sustancias a través de la piel es un proceso complejo mediado por diferentes mecanismos. La absorción transdérmica es la más importante para la permeación de productos químicos por la piel, y tiene lugar a través de los corneocitos llenos de queratina mediante la partición dentro y fuera de la membrana celular (37). Existen sustancias que se utilizan como potenciadores de penetración, los que están diseñados para facilitar el transporte de compuestos con absorción percutánea limitada y son de interés para la industria farmacéutica y cosmética. La efectividad de los potenciadores de penetración se miden como una relación de mejora. Los mecanismos de mejora incluyen la interacción con los lípidos

intercelulares del estrato córneo e interacción con las proteínas intracelulares de los corneocitos (37, 38).

Existen algunos ingredientes farmacéuticos activos que poseen una baja capacidad de penetración transdérmica, lo que afecta tanto la biodisponibilidad del fármaco como los beneficios terapéuticos del mismo (39). Es por esta razón que surge los LIs para su uso como potenciadores de la penetración transdérmica para mejorar la solubilidad de los medicamentos. Según Hernández-Fernández et al (40), los líquidos iónicos son un foco de interés debido a su capacidad para mejorar la solubilidad de proteínas y enzimas, adaptar la velocidad de reacción y extraer diferentes compuestos de los medios de fermentación.

En el estudio de Monti y colaboradores (41) se pretendía demostrar la actividad de varios líquidos iónicos como promotores de la permeación de la piel por fármacos. Se planteó que la capacidad de los LIs para actuar como potenciadores de la permeación de la piel posiblemente esté relacionada con sus propiedades surfactantes, debido a que el núcleo hidrofóbico de estos compuestos puede favorecer la disolución de grandes cantidades de agua, convirtiéndolos en vehículos de administración de fármacos. Pandey (42) expone que los líquidos iónicos también pueden afectar la permeación transdérmica actuando más directamente al interactuar con las fibrillas de queratina de los corneocitos favoreciendo de esta forma la ruptura de la matriz célula-lípido.

Otro mecanismo por el cual los LIs podrían aumentar la permeabilidad de la piel es mediante la interacción del núcleo catiónico con los componentes aniónicos del estrato córneo, lo que provocaría un cambio en la propiedad eléctrica del estrato, favoreciendo la transferencia del fármaco a la piel (41).

En el estudio de Kubota y colaboradores (43), se demostró que la asociación del fármaco con líquidos iónicos produjo un efecto de mejora de la permeabilidad de la piel sin causar lesiones en la misma, además de una liberación sostenida del fármaco, lo que confirma que los líquidos iónicos pueden utilizarse como potenciadores de la absorción transdérmica seguros y eficaces.

De igual forma, en un estudio donde se investigó la influencia de los líquidos iónicos basados en imidazolio sobre la penetración de un fármaco, se demostró que existe una mejor y más eficiente penetración, incluso hacia capas más profundas de la piel, en presencia de los líquidos iónicos (44).

Otros estudios demostraron con éxito que la utilización de LIs beneficia considerablemente la permeabilidad transdérmica de ciertos medicamentos como por ejemplo el ibuprofeno (45), aciclovir y metotrexato (46) e insulina (47), donde este último concluye además que es necesario considerar la proporción de iones al diseñar líquidos iónicos para el transporte transdérmico de moléculas grandes. En general, la utilidad de ingredientes farmacéuticos activos se incrementa en gran medida cuando se utilizan en conjunto con líquidos iónicos, ya que de esta forma adquieren mejor solubilidad, estabilidad térmica y eficacia en la administración tópica de fármacos (48).

6. CONCLUSIÓN

Diversos estudios han demostrado los beneficios del uso de los LIs al mejorar la permeabilidad transdérmica de ciertos fármacos que por sí solos presentan una baja capacidad de atravesar las membranas celulares. Si embargo, se debe tener en consideración que pueden llegar a ser citotóxicos según la composición y características estructurales de estos compuestos. Por lo que la principal ventaja de su uso es que pueden ser diseñados para modificar sus propiedades, pudiendo tener cadenas alquílicas lo suficientemente largas para otorgarles una gran lipofilicidad y capacidad de atravesar la membrana celular, pero a su vez una baja toxicidad hacia las células.

Además, es importante que continúe el interés por la investigación de los LIs y otras posibles aplicaciones sobre la piel, también como potenciadores de la administración transdérmica de otros fármacos, ya que se ha evidenciado la factibilidad de su uso, al diseñarlos de tal forma que no sean citotóxicos y tengan buena capacidad de permeación de la piel.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Claus J, Sommer FO, Kragl U. Ionic liquids in biotechnology and beyond. *Solid State Ionics*. 2018;314:119-28.
2. Jiao J, Gai Q-Y, Fu Y-J, Zu Y-G, Luo M, Zhao C-J, et al. Microwave-assisted ionic liquids treatment followed by hydro-distillation for the efficient isolation of essential oil from *Fructus forsythiae* seed. *Separation and Purification Technology*. 2013;107:228-37.
3. Tian T, Hu X, Guan P, Ding X. Research on solubility and bio-solubility of amino acids ionic liquids. *Journal of Molecular Liquids*. 2017;225:224-30.
4. Singh SK. Solubility of lignin and chitin in ionic liquids and their biomedical applications. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2019;132:265-77.
5. Castillo Borja F. Líquidos Iónicos: Métodos de Síntesis y Aplicaciones. *Conciencia Tecnológica*. 2015(49):52-6.
6. Olivier-Bourbigou H, Magna L. Ionic liquids: perspectives for organic and catalytic reactions. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*. 2002;182-183:419-37.
7. Grzonkowska M, Sosnowska A, Barycki M, Rybinska A, Puzyn T. How the structure of ionic liquid affects its toxicity to *Vibrio fischeri*? *Chemosphere*. 2016;159:199-207.
8. Revelli A-L, Mutelet F, Jaubert J-N. Prediction of Partition Coefficients of Organic Compounds in Ionic Liquids: Use of a Linear Solvation Energy Relationship with Parameters Calculated through a Group Contribution Method. 2010.

9. Franco-Vega A, Palou E, N.Ramírez-Corona, López-Malo A. Líquidos Iónicos: Una alternativa "verde" para procesos de extracción en la industria de alimentos. *Temas Selectos de Ingeniería de Alimentos [Internet]*. 2014 Mayo/2019; 8:[15-26 pp.].
10. Han D, Row KH. Recent applications of ionic liquids in separation technology. *Molecules (Basel, Switzerland)*. 2010;15(4):2405-26.
11. Torrecilla JS, García J, Rojo E, Rodríguez F. Estimation of toxicity of ionic liquids in Leukemia Rat Cell Line and Acetylcholinesterase enzyme by principal component analysis, neural networks and multiple lineal regressions. *Journal of Hazardous Materials*. 2009;164(1):182-94.
12. Díaz J, Martínez R, Barrero R. Líquidos iónicos: propiedades fisicoquímicas y aplicación potencial en el mejoramiento de crudos pesados. *ION*. 2012;25 (1):61-87.
13. Thamke VR, Chaudhari AU, Tapase SR, Paul D, Kodam KM. In vitro toxicological evaluation of ionic liquids and development of effective bioremediation process for their removal. *Environmental Pollution*. 2019;250:567-77.
14. Agatemor C, Ibsen KN, Tanner EEL, Mitragotri S. Ionic liquids for addressing unmet needs in healthcare. *Bioengineering & Translational Medicine*. 2018;3(1):7-25.
15. Aljuhani A, Aouad MR, Rezki N, Aljaldy OA, Al-Sodies SA, Messali M, et al. Novel pyridinium based ionic liquids with amide tethers: Microwave assisted synthesis, molecular docking and anticancer studies. *Journal of Molecular Liquids*. 2019;285:790-802.
16. Velásquez Puerta DA, Pineda Molina C, Cardona Cano ME, Gómez Suarez NE, Gartz Moises GJ, Úsuga Gómez IC, et al. SOLUCIONES TERAPÉUTICAS PARA LA RECONSTRUCCIÓN DE LA DERMIS Y LA EPIDERMIS. OPORTUNIDADES EN EL MEDIO ANTIOQUEÑO. *Revista Ingeniería Biomédica*. 2008;2:77-83.

17. Smith SGVS, Yokich MK, Beaudette SM, Brown SHM, Bent LR. Effects of foot position on skin structural deformation. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. 2019;95:240-8.
18. UU.) BMINdCE. PDQ Panel Editorial de Prevención y Detección. Detección del cáncer de piel (PDQ®): versión para el paciente. 2019 2002. In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65739/>.
19. Matsui T, Amagai M. Dissecting the formation, structure and barrier function of the stratum corneum. *International Immunology*. 2015;27(6):269-80.
20. Brettmann EA, de Guzman Strong C. Recent evolution of the human skin barrier. *Experimental Dermatology*. 2018;27(8):859-66.
21. Navarrete G. Histología de piel. *Revista de la Facultad de Medicina UNAM*. 2003;46:4.
22. Schaffer JV, Bologna JL. Capítulo 3 - Biología del melanocito. In: Rigel DS, Friedman RJ, Dzubow LM, Reintgen DS, Bystryrn J-C, Marks R, editors. *Cáncer de piel*. Madrid: Elsevier España; 2006. p. 29-45.
23. Buendía A, Mazuecos J, Camacho F. Anatomía y Fisiología de la Piel. In: Julián C, José M, Francisco C, editors. *Manual de Dermatología*. Vol 1. 2ª ed2018.
24. Rehder J, Souto LRM, Issa CMBM, Puzzi MB. Model of human epidermis reconstructed in vitro with keratinocytes and melanocytes on dead de-epidermized human dermis. *Sao Paulo Medical Journal*. 2004;122:22-5.
25. Proksch E, Brandner JM, Jensen J-M. The skin: an indispensable barrier. *Experimental Dermatology*. 2008;17(12):1063-72.

26. Hwang J-h, Park H, Choi DW, Nam KT, Lim K-M. Investigation of dermal toxicity of ionic liquids in monolayer-cultured skin cells and 3D reconstructed human skin models. *Toxicology in Vitro*. 2018;46:194-202.
27. Thamke VR, Tapase SR, Kodam KM. Evaluation of risk assessment of new industrial pollutant, ionic liquids on environmental living systems. *Water Research*. 2017;125:237-48.
28. Zhao D, Liao Y, Zhang Z. Toxicity of Ionic Liquids. *CLEAN – Soil, Air, Water*. 2007;35(1):42-8.
29. Ranke J, Müller A, Bottin-Weber U, Stock F, Stolte S, Arning J, et al. Lipophilicity parameters for ionic liquid cations and their correlation to in vitro cytotoxicity. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2007;67(3):430-8.
30. Gal N, Malferarri D, Kolusheva S, Galletti P, Tagliavini E, Jelinek R. Membrane interactions of ionic liquids: Possible determinants for biological activity and toxicity. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*. 2012;1818(12):2967-74.
31. Vieira NSM, Bastos JC, Rebelo LPN, Matias A, Araújo JMM, Pereiro AB. Human cytotoxicity and octanol/water partition coefficients of fluorinated ionic liquids. *Chemosphere*. 2019;216:576-86.
32. Vieira NSM, Reis PM, Shimizu K, Cortes OA, Marrucho IM, Araújo JMM, et al. A thermophysical and structural characterization of ionic liquids with alkyl and perfluoroalkyl side chains. *RSC Advances*. 2015;5(80):65337-50.
33. Cabral A, Voskamp P, Cleton-Jansen A-M, South A, Nizetic D, Backendorf C. Structural Organization and Regulation of the Small Proline-rich Family of Cornified Envelope Precursors Suggest a Role in Adaptive Barrier Function. *Journal of Biological Chemistry*. 2001;276(22):19231-7.

34. Tanner EEL, Curreri AM, Balkaran JPR, Selig-Wober NC, Yang AB, Kendig C, et al. Design Principles of Ionic Liquids for Transdermal Drug Delivery. *Advanced Materials*. 2019;31(27):1901103.
35. Sidat Z, Marimuthu T, Kumar P, du Toit LC, Kondiah PPD, Choonara YE, et al. Ionic Liquids as Potential and Synergistic Permeation Enhancers for Transdermal Drug Delivery. *Pharmaceutics*. 2019;11(2):96.
36. Ventura SPM, de Barros RLF, Sintra T, Soares CMF, Lima ÁS, Coutinho JAP. Simple screening method to identify toxic/non-toxic ionic liquids: Agar diffusion test adaptation. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2012;83:55-62.
37. Tsakovska I, Pajeva I, Al Sharif M, Alov P, Fioravanzo E, Kovarich S, et al. Quantitative structure-skin permeability relationships. *Toxicology*. 2017;387:27-42.
38. Iyer M, Zheng T, Hopfinger AJ, Tseng YJ. QSAR Analyses of Skin Penetration Enhancers. *Journal of Chemical Information and Modeling*. 2007;47(3):1130-49.
39. Miwa Y, Hamamoto H, Ishida T. Lidocaine self-sacrificially improves the skin permeation of the acidic and poorly water-soluble drug etodolac via its transformation into an ionic liquid. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2016;102:92-100.
40. Hernández-Fernández FJ, de los Ríos AP, Rubio M, Gómez D, VÍllora G. Enhancement of activity and selectivity in lipase-catalyzed transesterification in ionic liquids by the use of additives. *Journal of Chemical Technology & Biotechnology*. 2007;82(10):882-7.
41. Monti D, Egiziano E, Burgalassi S, Chetoni P, Chiappe C, Sanzone A, et al. Ionic liquids as potential enhancers for transdermal drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*. 2017;516(1):45-51.
42. Pandey A. Role of Surfactants as Penetration Enhancer in Transdermal Drug Delivery System 2014.

43. Kubota K, Shibata A, Yamaguchi T. The molecular assembly of the ionic liquid/aliphatic carboxylic acid/aliphatic amine as effective and safety transdermal permeation enhancers. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2016;86:75-83.
44. Dobler D, Schmidts T, Klingenhöfer I, Runkel F. Ionic liquids as ingredients in topical drug delivery systems. *International Journal of Pharmaceutics*. 2013;441(1):620-7.
45. Wu H, Deng Z, Zhou B, Qi M, Hong M, Ren G. Improved transdermal permeability of ibuprofen by ionic liquid technology: Correlation between counterion structure and the physicochemical and biological properties. *Journal of Molecular Liquids*. 2019;283:399-409.
46. Kandasamy S, Moniruzzaman M, Sivapragasam M, Shamsuddin MR, Mutalib MIA. Formulation and characterization of acetate based ionic liquid in oil microemulsion as a carrier for acyclovir and methotrexate. *Separation and Purification Technology*. 2018;196:149-56.
47. Tanner EEL, Ibsen KN, Mitragotri S. Transdermal insulin delivery using choline-based ionic liquids (CAGE). *Journal of Controlled Release*. 2018;286:137-44.
48. Moshikur RM, Chowdhury MR, Wakabayashi R, Tahara Y, Moniruzzaman M, Goto M. Characterization and cytotoxicity evaluation of biocompatible amino acid esters used to convert salicylic acid into ionic liquids. *International Journal of Pharmaceutics*. 2018;546(1):31-8.