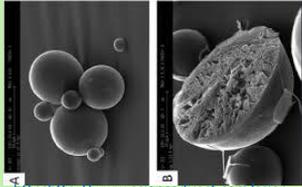




XVII REUNIÓN DE LA COMISIÓN PERMANENTE DE COIFFA XVI CONGRESO FARMACÉUTICO NACIONAL

San José, Costa Rica
Octubre 2, 2014



<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0939641100000874>



<http://centros5.pntic.mec.es/ies.victoria.kent>

Nanosistemas sólido-lipídicos y líquido-cristalinos como nanomedicamentos de uso tópico y/o transdérmico



Prof. Dr. Carlos Tomás Quirino Barreda

Responsable del Laboratorio de Farmacia Molecular y Liberación Controlada

División de Ciencias Biológicas y de la Salud

Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco,

México

Nanosistemas sólido-lipídicos y líquido-cristalinos como nanomedicamentos de uso tópico y/o transdérmico

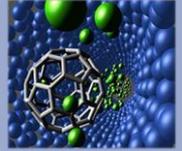


Imagen tomada de: paleorama.wordpress.com
(16.10.2003-12:35)



Imagen tomada de: <http://investirdinheiro.org/wp-content/uploads/2011/09/nanotecnologia-nanomedicina.jpg> 17/10/2013

CONTENIDO

- 1. Terapia dérmica *versus* transdérmica. Antecedentes.**
Estructura y fisiología de la piel y micosis.
- 2. Estado actual del desarrollo de Nanomedicinas.**
- 3. Nanoestructuras sólidas-lipídicas y líquido-cristalinas.**
Descripción, obtención y uso tópico y transdérmico.

TERAPIA DÉRMICA

Miles de años de uso por el hombre le anteceden y la justifican:

- APLICACIÓN COSMÉTICA
 - TERAPIA TÓPICA
 - TERAPIA TRANSDÉRMICA
- COSMECÉUTICA
DERMOFARMACOLÓGICA

Los productos tópicos y transdérmicos tienen como ventajas:

- No son invasivos
- Se autoadministran o lo hace un tercero
- Su acción puede ser local o sistémica
- Su efecto puede ser rápido o prolongado



http://3.bp.blogspot.com/_8oYxMbefvVw/Rr8k39PKx6I/AAAAA/AAAAAg/C25uVpy8180/s640/LUCIL.019.EGIP.BANQUETE.jpg



<http://cosmetica-organica.com/wp-content/uploads/2011/04/ayurveda2.jpg>



<http://www.esteticainterdisciplinaria.com/S1050272.JPG>

TERAPIA DÉRMICA ≠ TRANSDÉRMICA

40

○ TERAPIA DÉRMICA ○ TÓPICA

COSMECÉUTICA ≠ COSMÉTICA

DERMOFARMACOLÓGICA

Aplicación local para enfermedades o estados diversos de:

- Piel
- Mucosas

Amplio espectro de patologías: acné, rosácea, micosis, herpes, cáncer.

■ VENTAJAS

- ✓ Localiza altas concentraciones de fármaco en el sitio de acción.
- ✓ Evita/reduce niveles plasmáticos. Disminuye la probabilidad de efectos adversos sistémicos.

■ DESVENTAJAS

- La fórmula puede ocasionar desde irritación hasta daño severo en las distintas estructuras de la piel.

40

○ TERAPIA TRANSDÉRMICA

La piel sólo es el medio o la ruta para alcanzar niveles sistémicos.

VENTAJAS

- ✓ Se puede obtener una liberación de fármaco constante o controlada.
- ✓ Evita/reduce variación de los niveles plasmáticos, lo cual es ventaja para fármacos de ventana terapéutica estrecha.

DESVENTAJAS

- A pesar de la gran área superficial, pocos activos atraviesan la barrera de la piel, siendo limitada la absorción de fármacos hidrófilos y macromoléculas.

VÍA TRANSDÉRMICA

Ruta de administración de fármacos alterna a la oral.

○ VENTAJAS:

- Fácil administración, aceptabilidad por parte del paciente y útil en pacientes inconscientes.
- Seguridad de empleo y posibilidad de localizar con precisión un dispositivo. (Se puede retirar el medicamento fácil y rápidamente en caso de emergencia).
- Se disminuye el efecto del primer paso hepático.
- Se evita degradación, interacciones con alimentos y el metabolismo pre-sistémico del TGI, debido a que:
 - ✓ Existe poca diferencia de pH por zonas, comparada al TGI. Esto evita /reduce en el principio activo, cambios:
 - ❑ Físico-químicos (solubilidad, hidrólisis, complejación), precipitación, y
 - ❑ Biológicos (baja actividad proteolítica enzimática).
 - ✓ La robustez de la piel facilita la utilización de promotores de absorción.

VÍA TRANSDÉRMICA

40

Ruta de administración de fármacos alterna a la oral.

○ DESVENTAJAS:

- Limitado número de moléculas son candidatas a la administración por esta vía:
 - ✓ Bajo peso molecular
 - ✓ Coeficiente de partición intermedio ($\text{Log } P = 2 - 3$)
 - ✓ Potencia relativamente elevada (de hasta 20 mg/día).
- La variabilidad interindividual (raza, edad, otras), así como la piel dañada afecta la tasa de penetración.
- Algunos fármacos se degradan por las bacterias cutáneas y enzimas (efecto primer paso cutáneo), antes de llegar a la región vascularizada.
- En muchos casos, para la penetración se requiere de agentes o sistemas modificadores de la piel:
 - ✓ Promotores químicos
 - ✓ Promotores físicos (sonoforesis, iontoforesis, electroporación)
 - ✓ Parches /microagujas,

VÍAS TRANSDÉRMICA Y DÉRMICA

○ DESAFÍOS:

I. PENETRACIÓN Y/O PERMANENCIA DE MOLÉCULAS:

Hidrófilas

Biofármacos:

✓ Péptidos y macromoléculas (proteínas, ADN, ARN ...)

✓ Microorganismos y/o sus metabolitos para vacunas

Razones:

- Las células de Langerhans de la piel son inmunogénicas
- Se evitaría para tal caso el uso de agujas hipodérmicas (dolor)

II. EXTRACCIÓN DE SUBSTRATOS BIOLÓGICOS:

Monitoreo de glucosa (extracción de líquido intersticial por medios eléctricos).

Diagnóstico clínico (ecografía).

VÍAS TRANSDÉRMICA Y DÉRMICA

○ DESAFÍOS:

□ RESPUESTA FARMACÉUTICA

✓ TECNOLÓGICA

- Cremas, pastas, lociones con promotores absorción
- Parches
- Microemulsiones
- Microagujas

✓ NANOTECNOLÓGICA

- Nanoestructuras como agentes de transporte, vectorización y control de la liberación.

VÍAS TRANSDÉRMICA Y DÉRMICA

Producto convencional *versus* nanotecnológico

Desventajas de sistemas convencionales

- Lento paso a través de las barreras de la piel.
- Difícilmente alcanza acción sistémica.
- No se puede regular la dosis.
- Se necesita repetir la aplicación para garantizar la biodisponibilidad necesaria.
- Largos periodos de tratamiento.

Ventajas del nanosistema

- Se logra un paso efectivo a través de las barreras por la disminución de tamaño.
- Se favorece la absorción y se logra alcanzar la acción sistémica.
- La disponibilidad mejora con este sistema de liberación.
- Los periodos de tratamiento son menores, debido a la mayor penetración del principio activo.

VÍAS TRANSDÉRMICA Y DÉRMICA

Producto convencional *versus* nanotecnológico

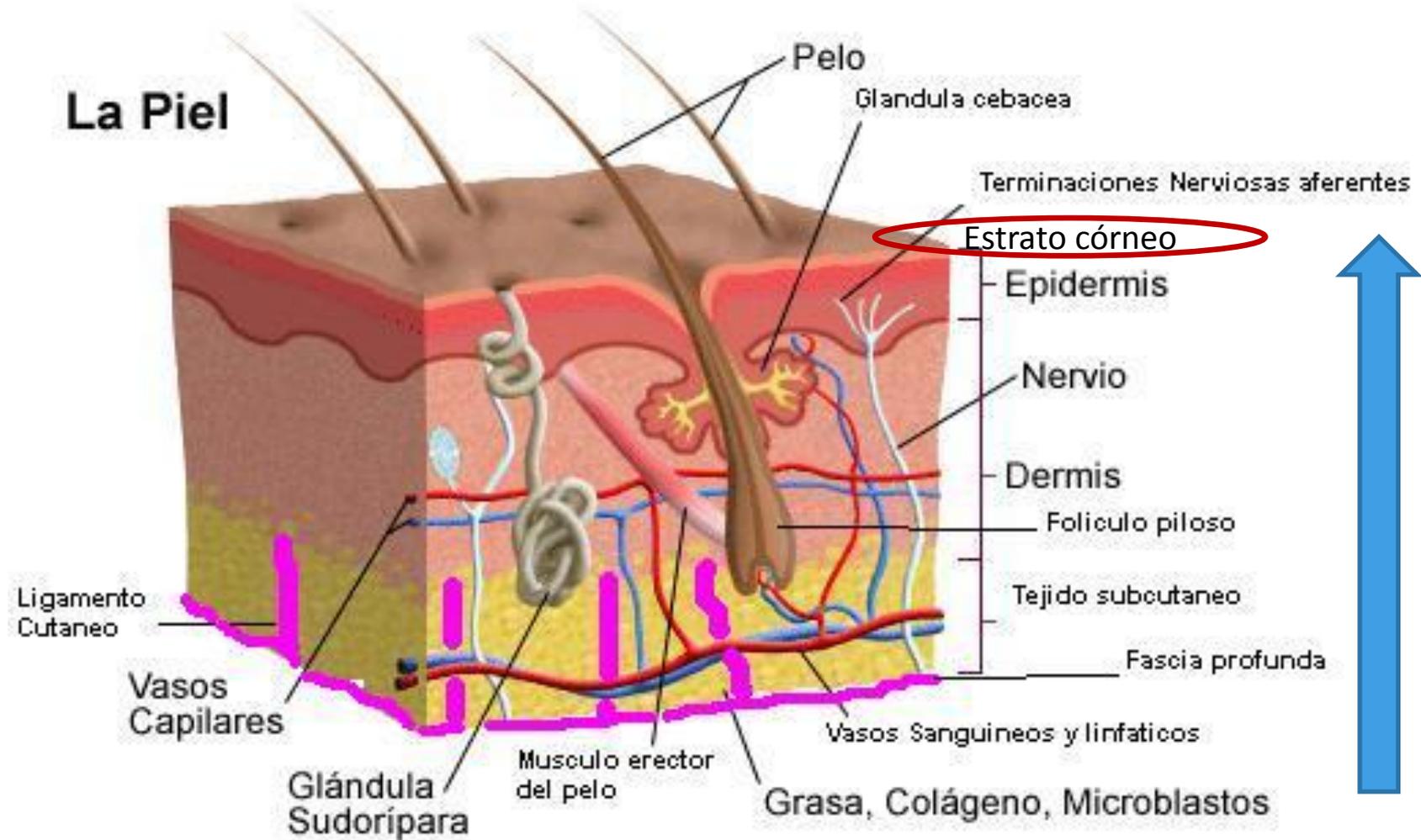
La Piel. Su estructura, funciones y su relación con la actividad de los productos farmacéuticos

EPIDERMIS
Estrato córneo

FUNCIONES:

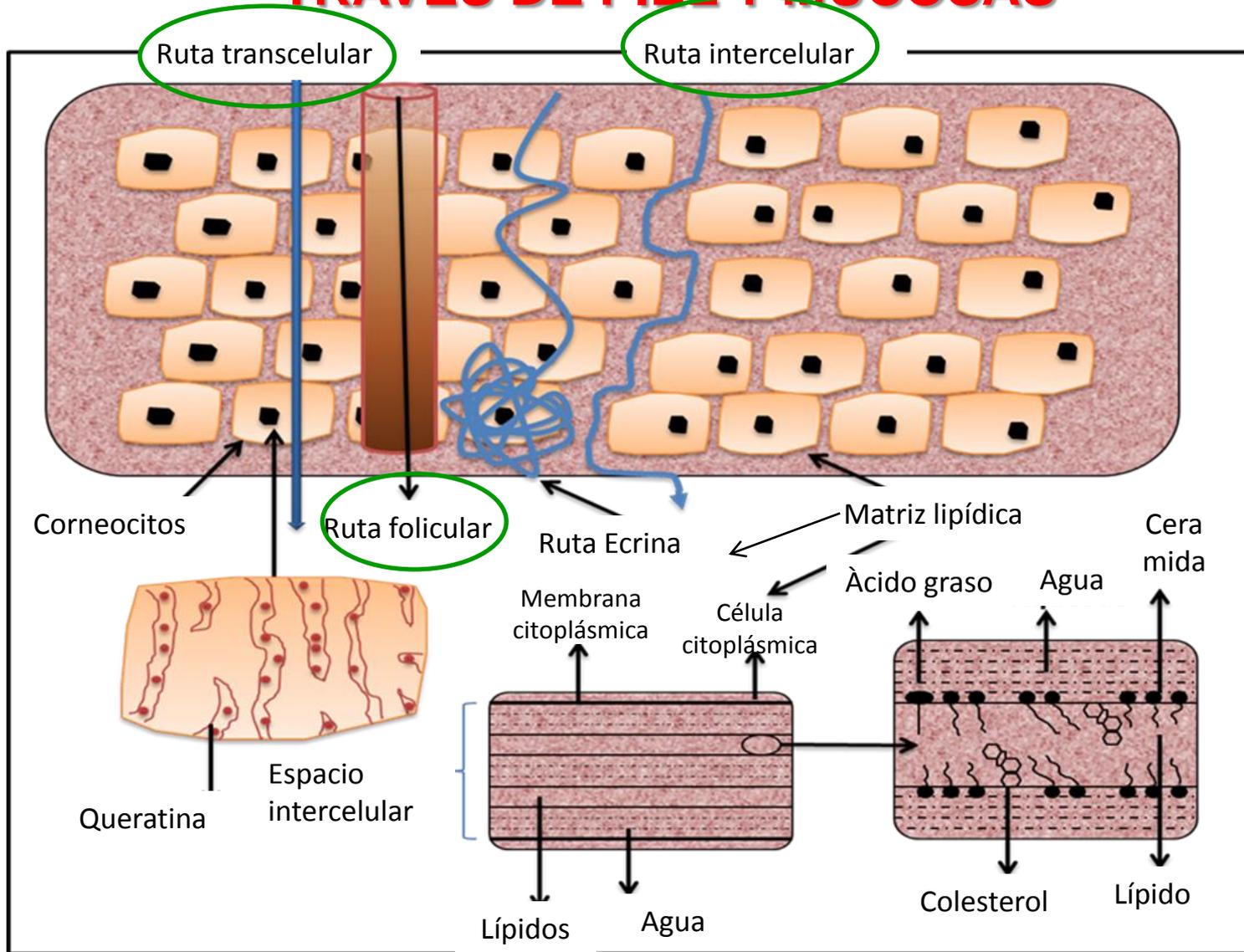
- ✓ Órgano sensorial o de relación: calor, frío, dolor, presión,
- ✓ Barrera física y química a agresiones externas: partículas, microorganismos
- ✓ Homeostasis: regula temperatura corporal
- ✓ Metabólica: síntesis de vitamina D
- ✓ Inmunológica: células de Lagerhands, queratinocitos y linfocitos del tejido cutáneo

VÍAS TRANSDÉRMICA Y DÉRMICA



Cfr: myegoo.s3.amazonaws.com/egoo/e118880/myegoo_piel46_o.jpg

RUTAS DE TRANSPORTE DE FÁRMACOS A TRAVÉS DE PIEL Y MUCOSAS



PIEL Y ESTRUCTURAS LÍQUIDO-CRISTALINAS (SLC)

EPIDERMIS

DERMIS

Estrato escamoso

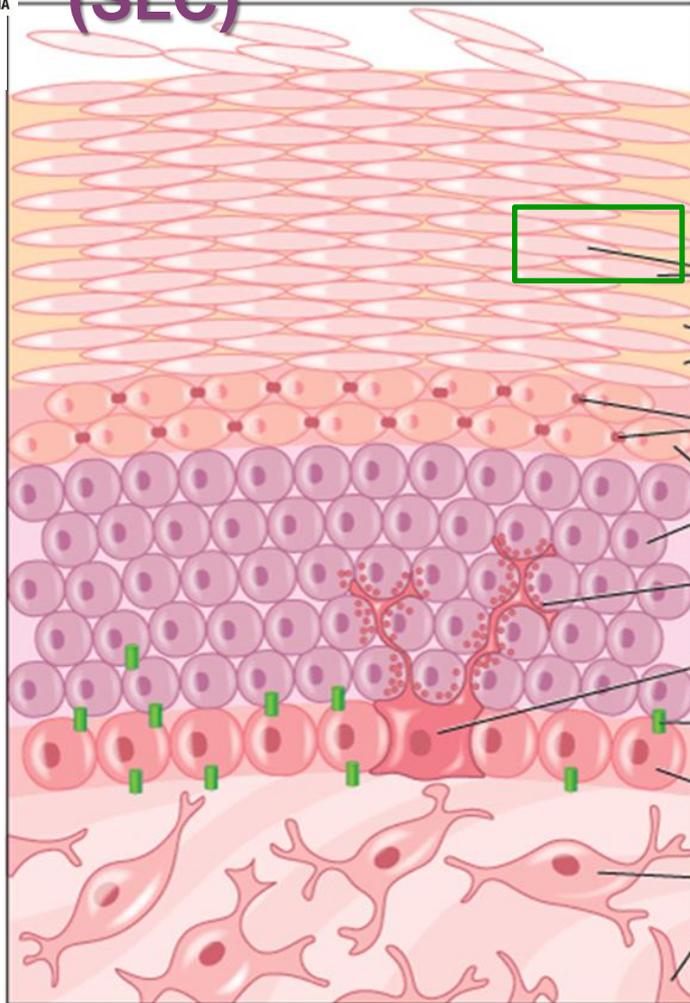
Estrato córneo

Estrato lúcido

Estrato granuloso

Estrato espinoso

Estrato basal



Corneocitos

Lípidos intercelulares

Preteínas ocluyentes

Queratinocitos

Melanina **Corneocito**

Melanocito

Acuaporina AQP3

Queratinocito

Fibroblastos

Comparación de estructuras



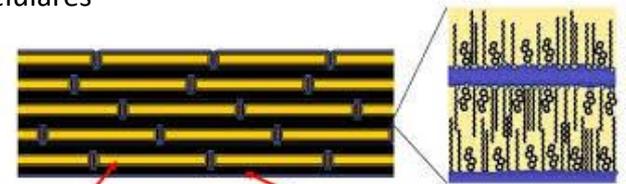
Crema a base SLC*



Piel



Crema w/o Tradicional



Matriz lipídica

Matriz lipídica SLC* lamelar



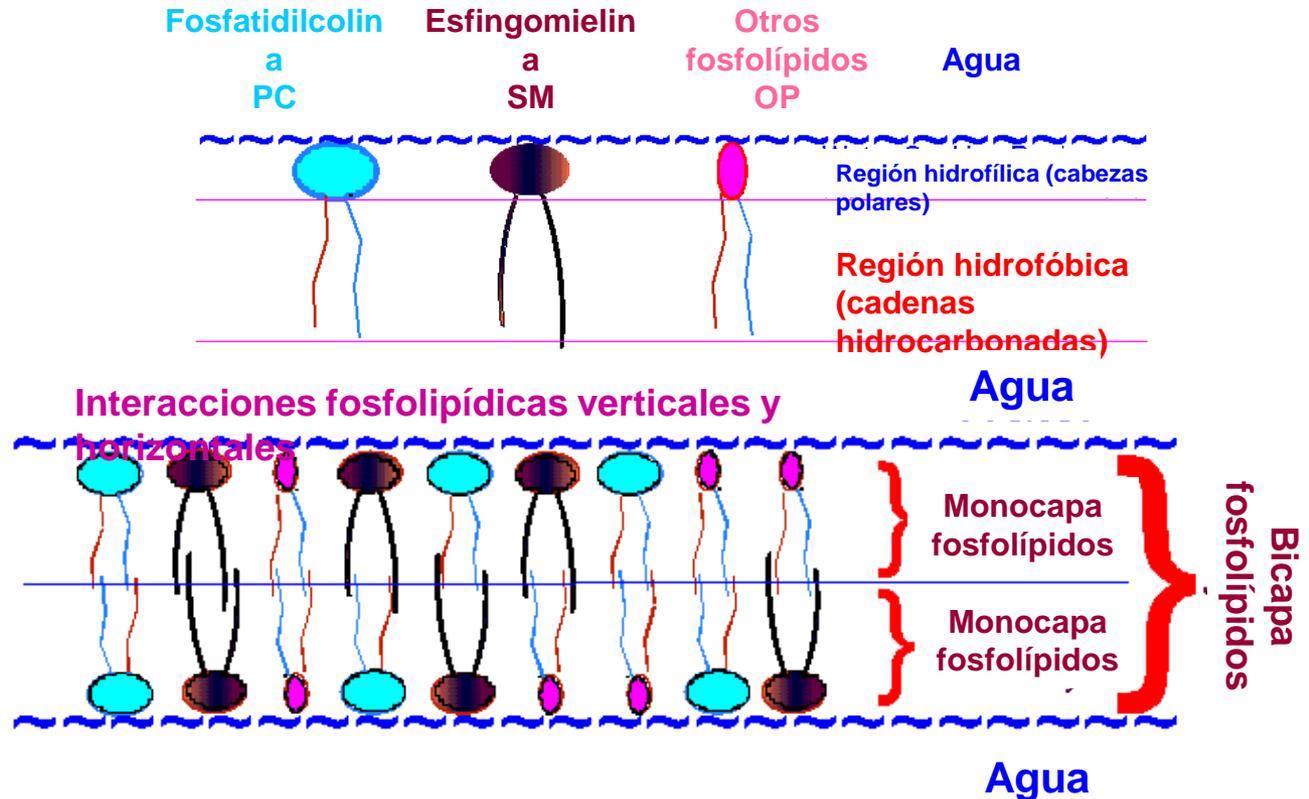
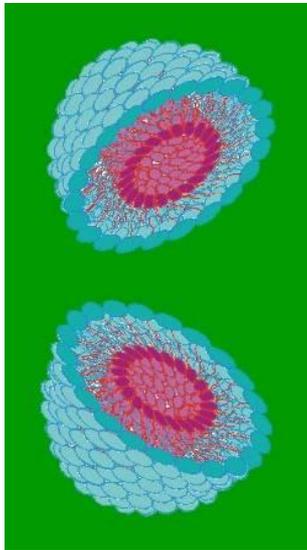
Esquema de la estructura de la piel y sus componentes

<http://bielenda.pl/en/series/liquid-crystal-biotechnology-7d-youthful-glow>

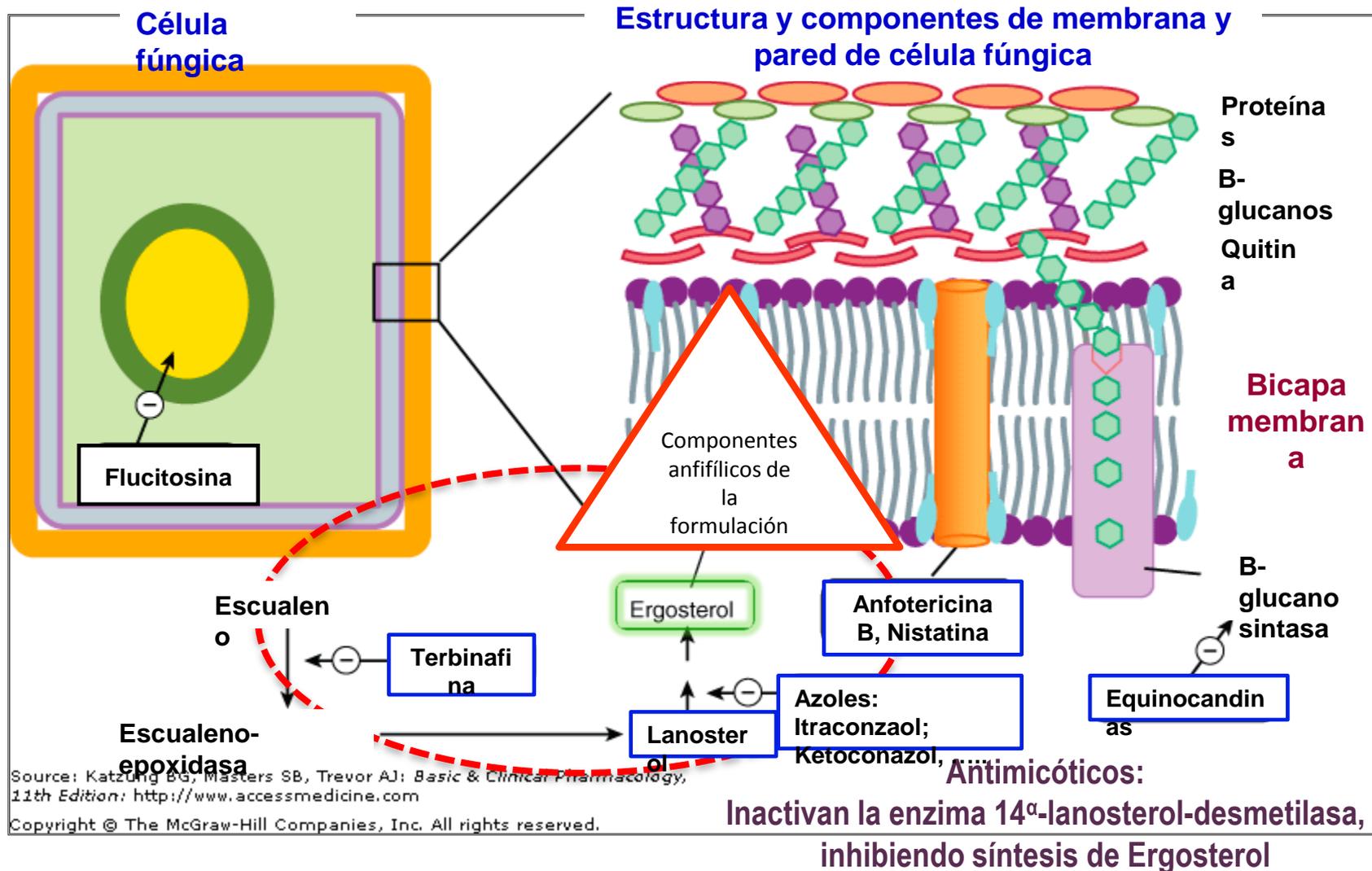
MEMBRANA CELULAR

Constituyentes y mecanismo de acción

Fosfolípidos, moléculas **anfifílicas** que construyen la membrana celular



Principales componentes de pared y membrana de los hongos y mecanismos de acción de antimicóticos



Source: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ: *Basic & Clinical Pharmacology*, 11th Edition: <http://www.accessmedicine.com>

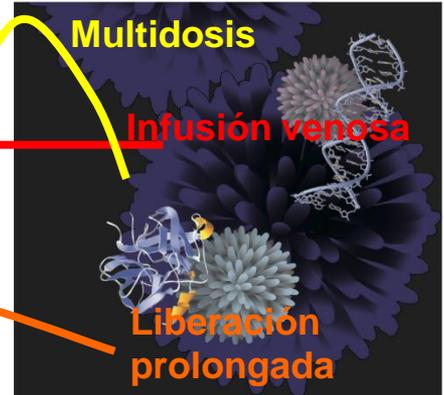
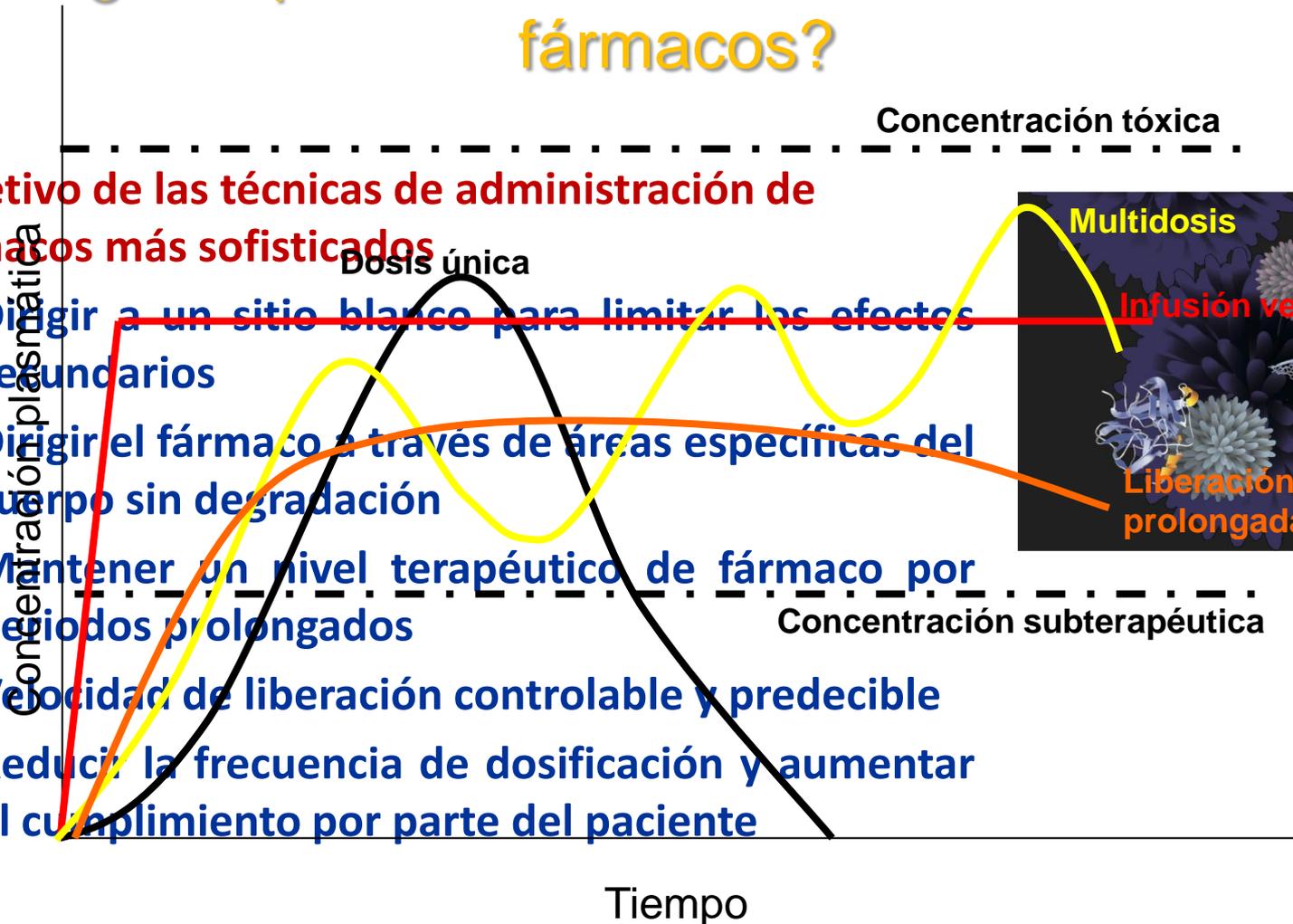
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

FORMAS FARMACEÚTICAS MODIFICADAS

¿Por qué controlar la administración de fármacos?

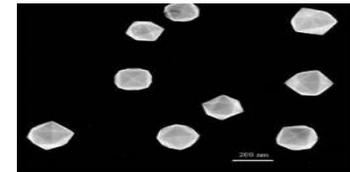
Objetivo de las técnicas de administración de fármacos más sofisticados

- Dirigir a un sitio blanco para limitar los efectos secundarios
- Dirigir el fármaco a través de áreas específicas del cuerpo sin degradación
- Mantener un nivel terapéutico de fármaco por periodos prolongados
- Velocidad de liberación controlable y predecible
- Reducir la frecuencia de dosificación y aumentar el cumplimiento por parte del paciente

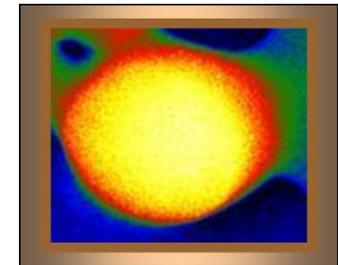


LOS SISTEMAS COLOIDALES SON EL EPICENTRO DE LOS COSMÉTICOS Y MEDICAMENTOS DÉRMICOS Y TRANSDÉRMICOS MÁS MODERNOS:

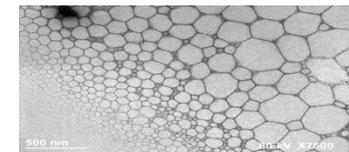
- 1) Nanopartículas sólidas y líquidas puras en estado cristalino y/o en dispersión (nanosuspensiones de sustancias cristalinas y nanoemulsiones).
- 2) Nanopartículas estructuradas tipo cápsula o matriz, que utilizan sustancias transportadoras.
Nanosomas: nanopartículas lipídicas sólidas, polimerosomas, acuosomas, nanoliposomas, acuosomas,
otros.
- 3) Cristales líquidos



<http://www.solociencia.com/quimica/07061001.jpg>



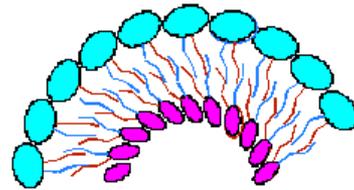
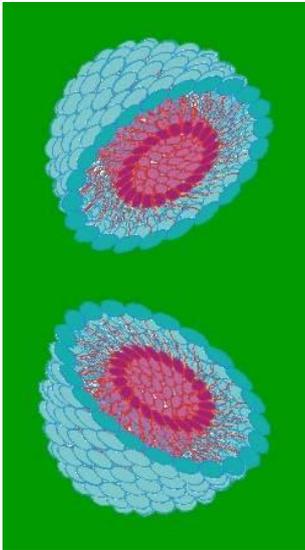
Salazar-López, R.A. Tesis MCF, México, 2004.



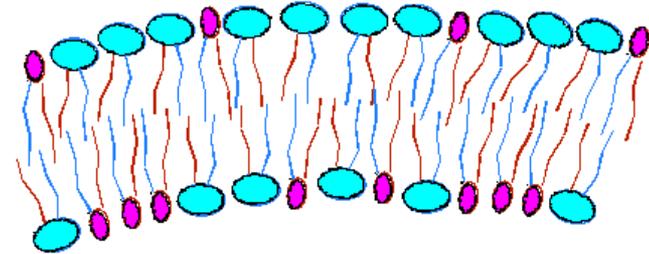
Maldonado-Campos, J.F.J. Tesis MCF, México, 2012.

Nanosoma™ (NanoLiposoma) Dermocosmética

Constitución y mecanismo de acción



Composición de Nano-
liposoma



Formación de membrana
celular



PC > SM

Célula de
mediana edad

SM = esfingomiolina



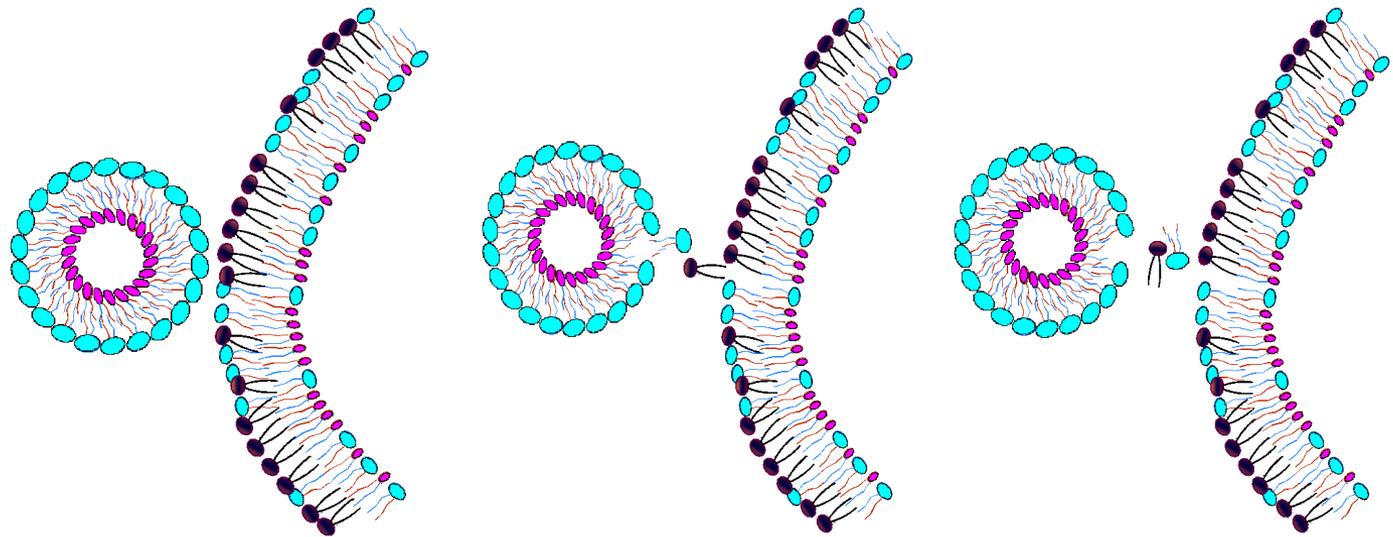
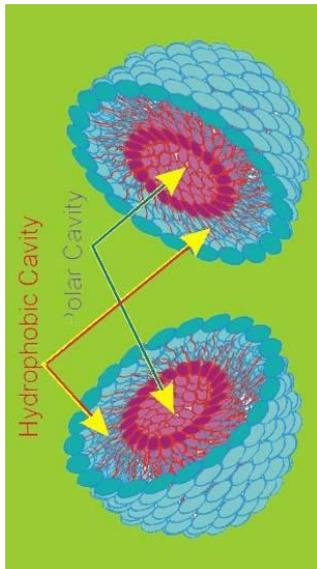
SM > PC

Célula de
edad
avanzada

PC = fosfatidilcolina

Nanosoma™ (NanoLiposoma) Dermocosmética

*Mecanismo de intercambio fosfolipídico
nanosoma-célula*



PC

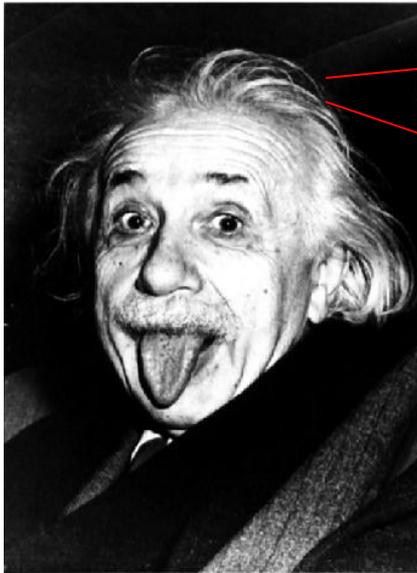


SM

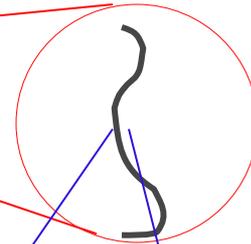
SM = esfingomiolina

PC = fosfatidilcolina

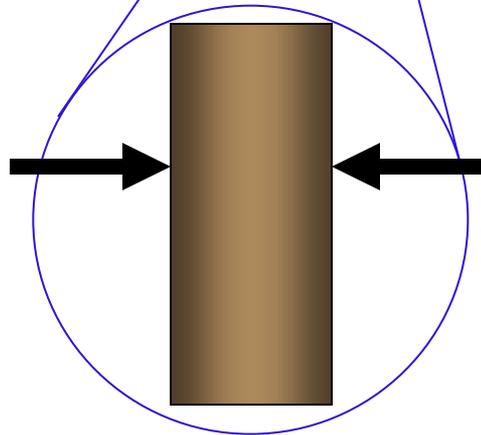
¿QUÉ TAN PEQUEÑO SON LAS NANOESTRUCTURAS?



<http://el124.com/wp-content/uploads/2013/07/albert-einstein-2.jpg>



Un cabello

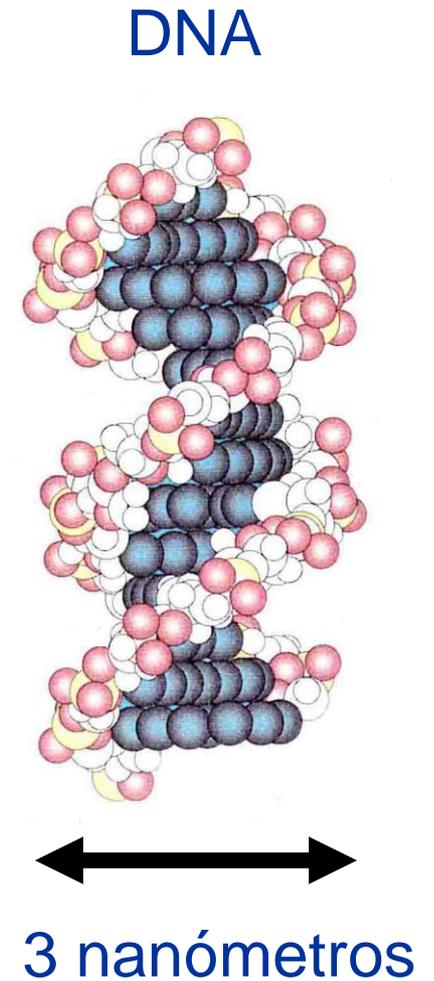
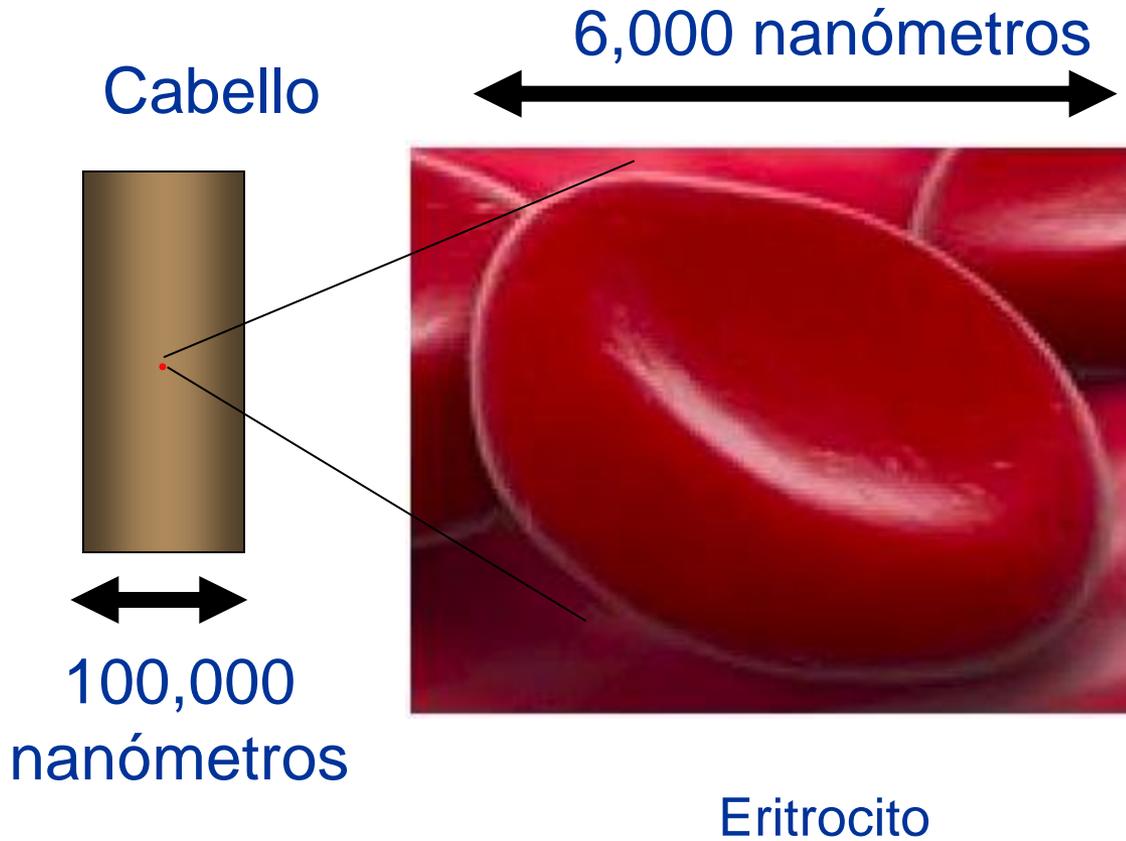


Grosor = 0.1 mm

= 100 micrómetros

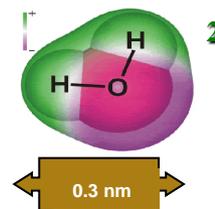
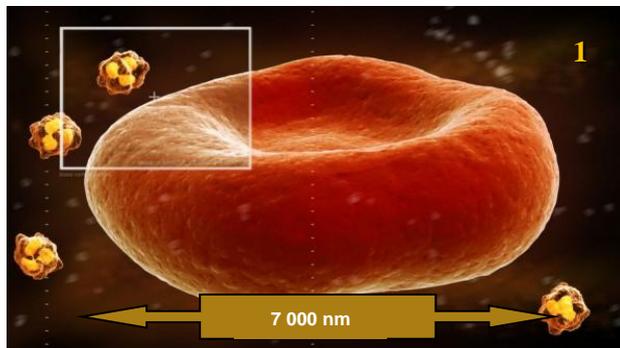
= 100,000 nanómetros

AÚN MÁS PEQUEÑO



Nanopartículas

Definiciones, comparaciones y controversia



Nanopartículas: partículas con valores de tamaño cercano a los 100 nm o menores (cercano al tamaño atómico: 0.2 nm).

Nanopartículas estructuradas (engineered nanoparticles, nanosomas*): nanopartículas constituidas por más de una sustancia, fabricadas para tener propiedades o una composición específicas.

Cfr.

- 1) Nanoscience and Nanotechnology. The Royal Society & The Royal Academy of Engineering. UK, July 2004. Revised in November 2007. (Disponible en web: <http://www.raeng.org.uk/policy/reports/nanoscience.htm>. Consultado en octubre, 2008)
- 2) BSI (2005) PAS 71:2005 Vocabulary – Nanoparticles. London: BSI.

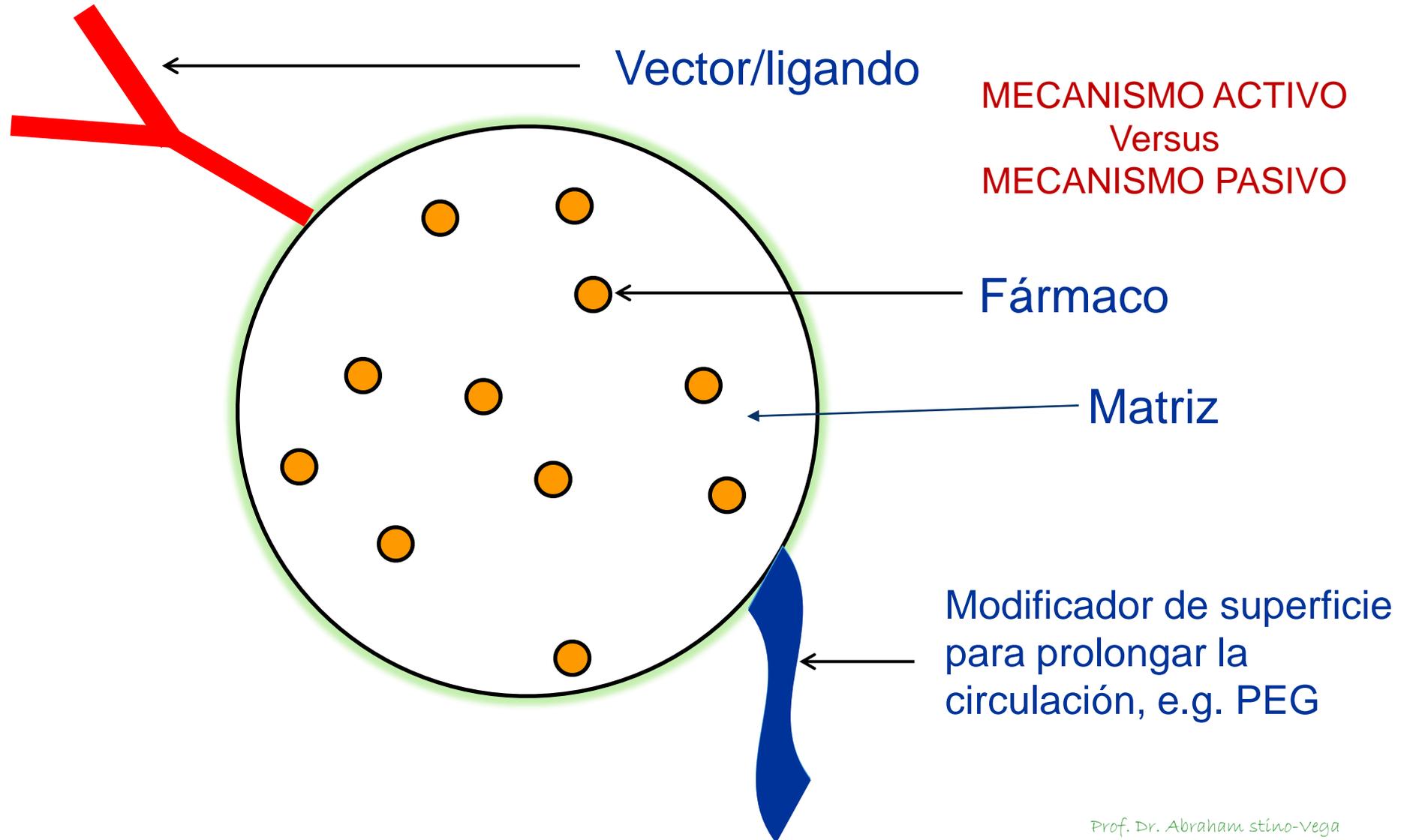
En Nanomedicina, en ambos casos el tamaño puede alcanzar valores de 600 – 800 nm.

¹http://www.cgartworld.com/cache/miscellaneous/Red_Blood_Cell.jpg_595.jpg

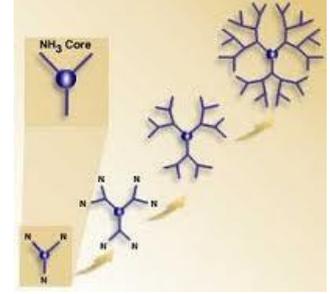
² <http://www.cabrillo.edu/~lhomesley/water.gif>

* Prof. Dr. Carlos Tomás Quirino-Barreda

DISEÑO GENERAL DE NANOPARTÍCULA



Nanopartículas



Técnicas de obtención

- Produciendo partículas pequeñas a partir de estructuras mayores (“top down”: miniaturización).
- Por autoagregación o crecimiento de átomos o moléculas (“bottom up”: amplificación).



HERRAMIENTAS PARA VER Y MANIPULAR LOS INGENIOS NANOTECNOLÓGICOS

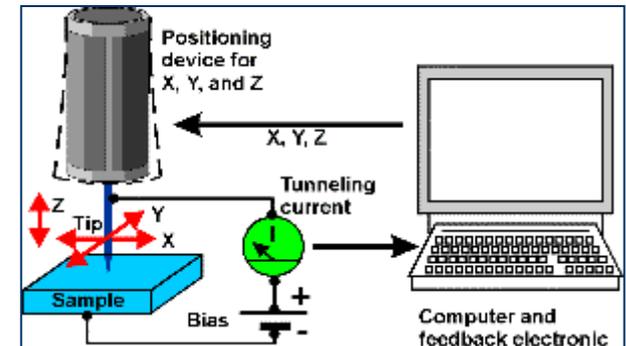
Los **STM** y los **AFM** son llamados colectivamente como **Microscopios Sondas de Barrido** pueden mover átomos

AFM

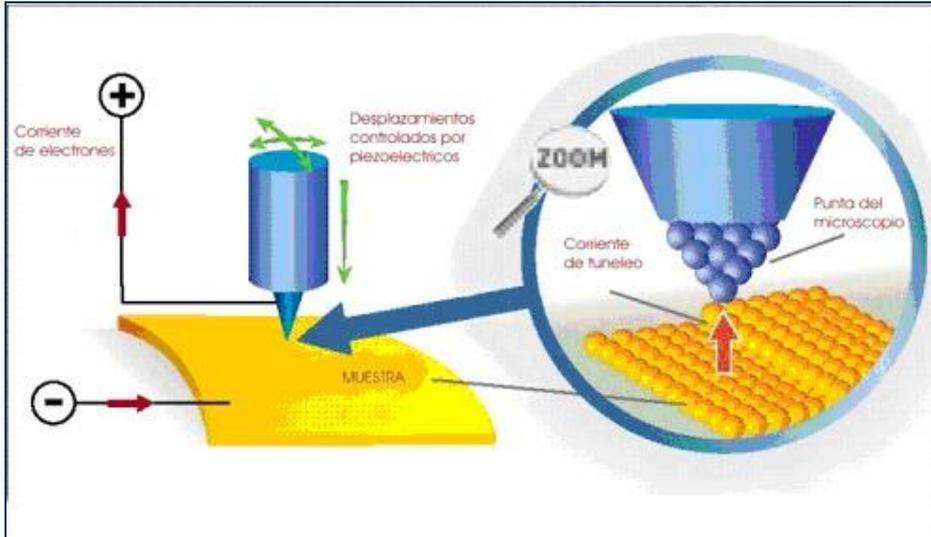
Microscopio de fuerza atómica



Ilustración esquemática de un Microscopio de Barrido de Túnel (**STM**)



¿CÓMO SE TRABAJA?

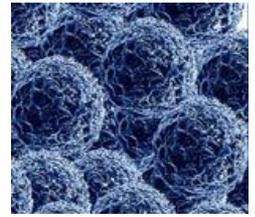


Con el AFM se consiguió por primera vez visualizar átomos y moléculas y manipularlas a la vez, es decir, variar su orden y formación en las superficies.

De forma similar a como funciona la aguja de un tocadiscos, el microscopio palpa las superficies de los átomos. De modo que es posible modificar selectivamente las estructuras superficiales.

Nanopartículas

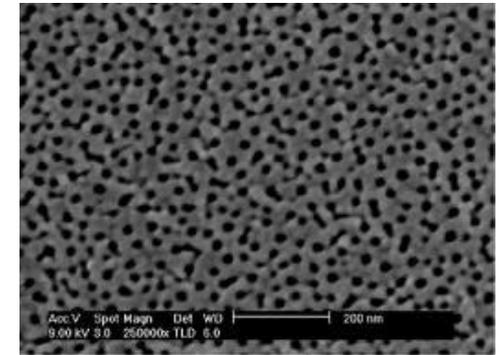
Razones de sus efectos



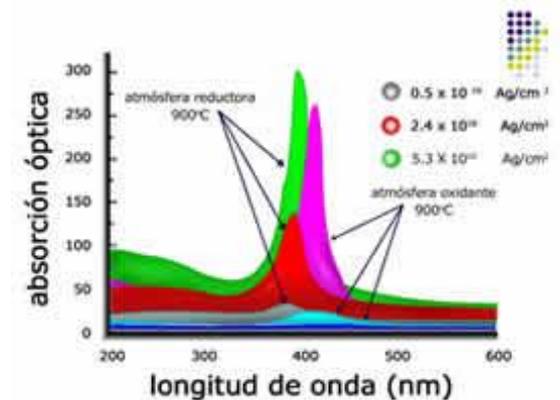
- 
 Mayor área superficial (mayor reactividad):

Tamaño partícula (nm)	Átomos en la superficie (%)
30	5
10	20
3	50

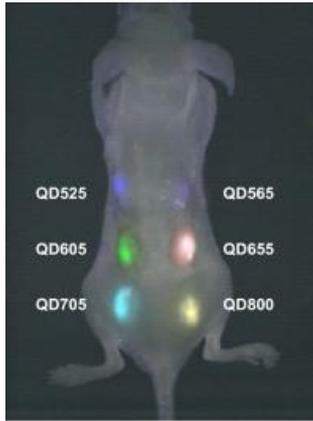
- 
 Mayor predominio de efectos cuánticos sobre el comportamiento de la materia (óptico, eléctrico y magnético)



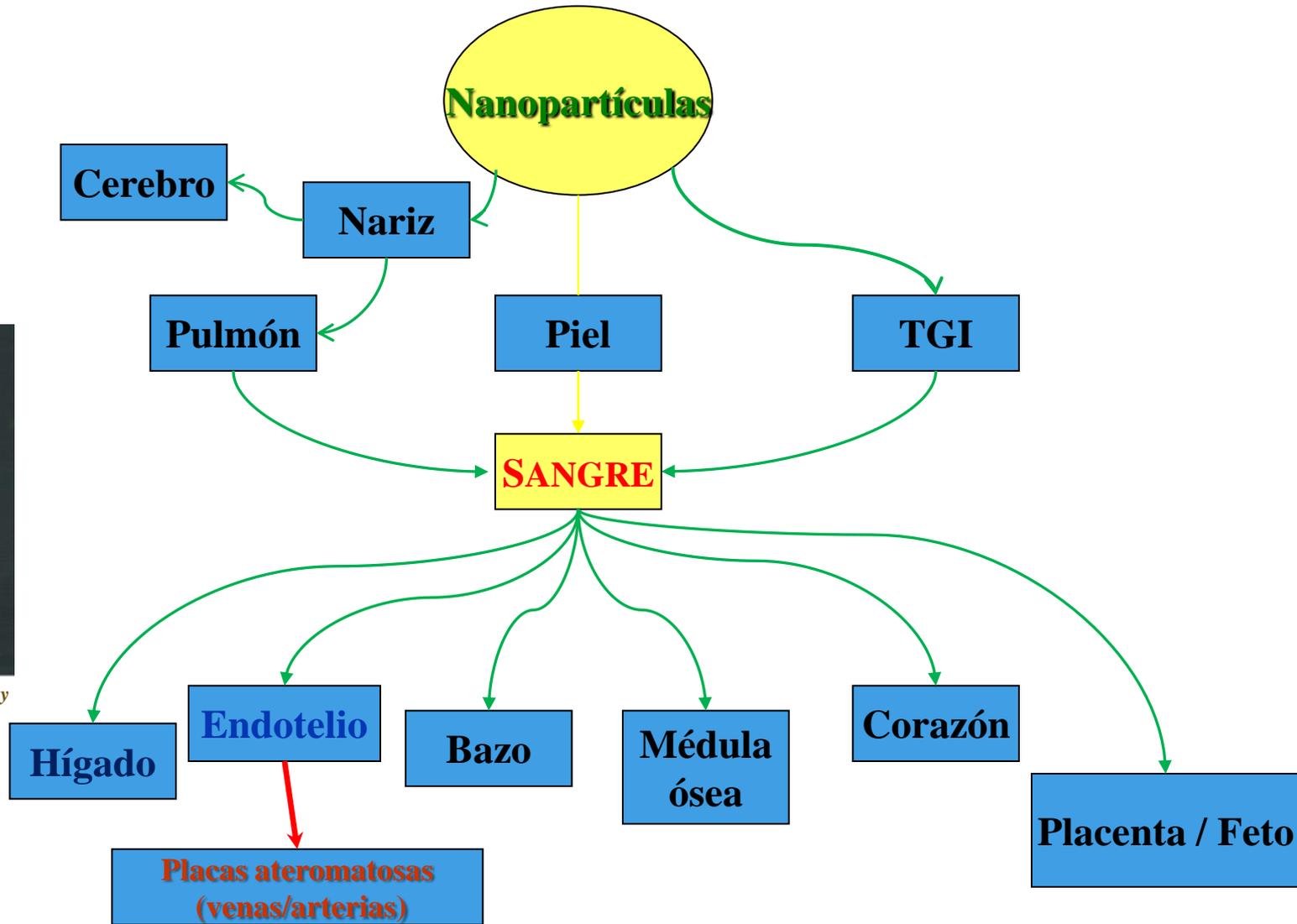
Cfr: <http://www.andaluciainvestiga.com/sgcArchivos/FQ>



Cfr: <http://www.revista.unam.mx/vol.6/num7/art65/art65-3a.htm>

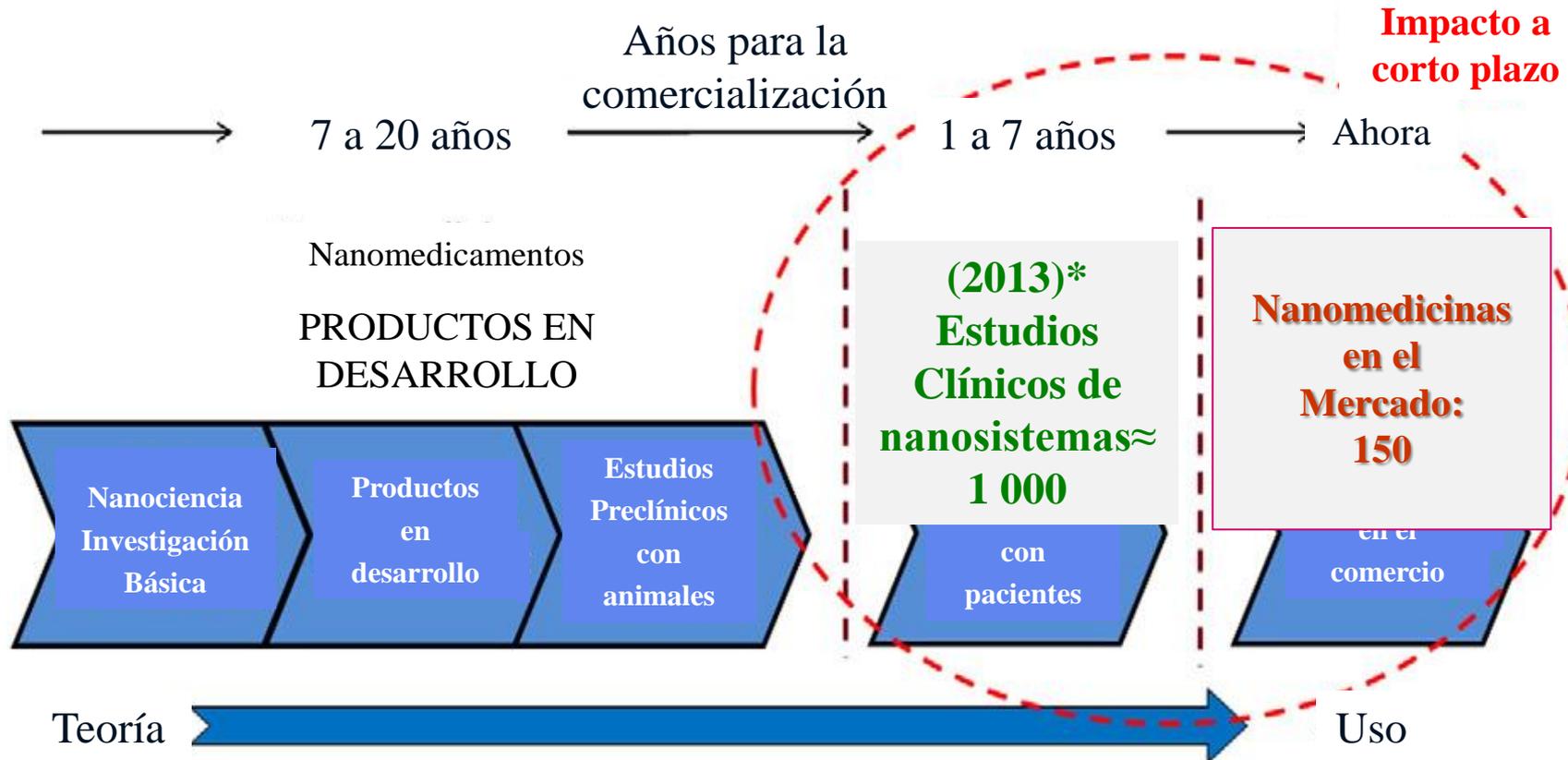


Lin et al. BMC Biotechnology
 2007 7:67
 doi:10.1186/1472-6750-7-67



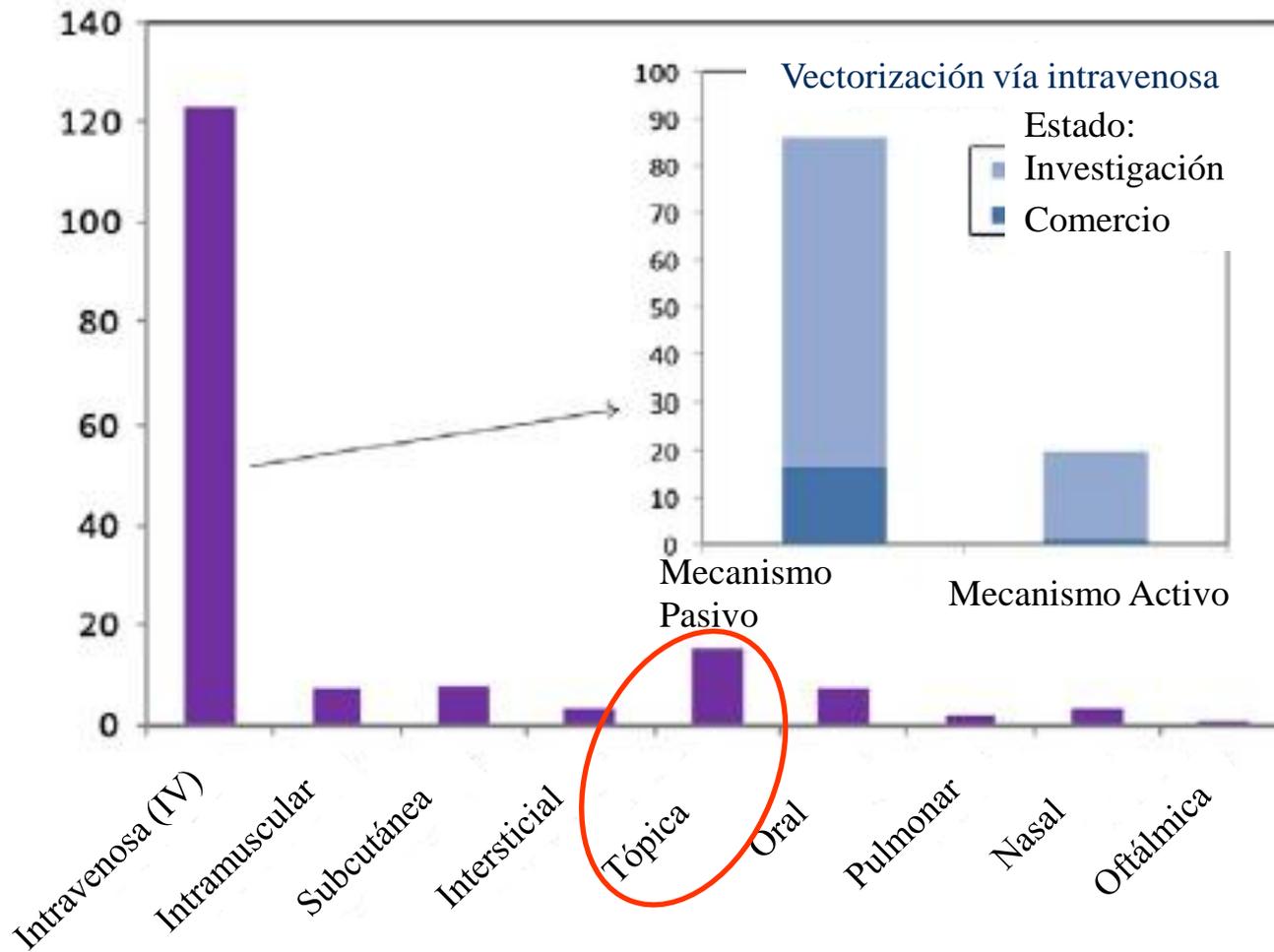
POSIBLES RUTAS DE ACCESO Y DISTRIBUCIÓN DE LAS NANOPARTÍCULAS EN EL ORGANISMO

ETAPAS Y TIEMPO PARA EL DESARROLLO Y COMERCIALIZACIÓN DE NANOMEDICAMENTOS*



* Modificado a partir de: Etheridge, M. L. et al. (2013). The big picture on nanomedicine: the state of investigational and approved nanomedicine products. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, 9:1–14.

NanoMedicamentos. Rutas de administración más comunes



* Modificado a partir de: Etheridge, M. L. et al. (2013). The big picture on nanomedicine: the state of investigational and approved nanomedicine products. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, 9:1–14.

Nanopartículas en Nanomedicina:

Estado del arte, de la técnica y comercialización.

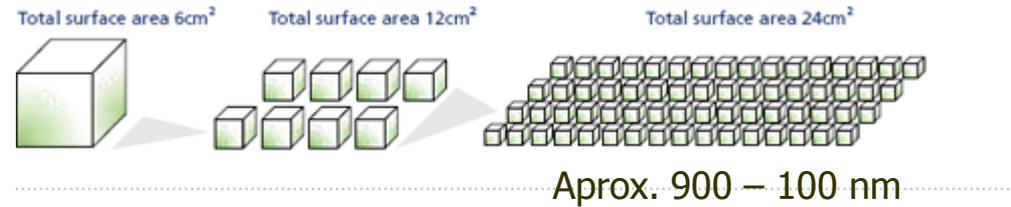
Tabla 1. Existen alrededor de 44 tipos de nanoestructuras potencialmente útiles como nanomedicamentos en fase de estudios clínicos (2013)*

Nanoestructura	Núm. en estudio
Aerosol o Nanoaerosol	159
Coloides en suspensión	142
Emulsiones o Nanoemulsiones	149
Nanoestructuras de Fleximer	1
Hidrogeles	113
Liposomas o Nanoliposomas	485
Micelas	10
Nanocristales	10
Nanopartículas superparamagnéticas de FeO	66
Virosomas	8
Otras	101

* Cfr: Etheridge, M. L. et al. (2013). The big picture on nanomedicine: the state of investigational and approved nanomedicine products. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, 9:1-14.

Nanocristales. (Nanopartículas simples)

(Elan's NanoCrystals®)



Producto	Fármaco	Technologie/Licencia
Rapamune	Sirolimus	Elan/Wyeth
Emend	Aprepitant	Elan/Merck
Tricor	Fenofibrato	Elan/Abbot
Triglide	Fenofibrato	SkyePharma/First Horizon Pharmaceuticals

Inversión en nanotecnología cosmética

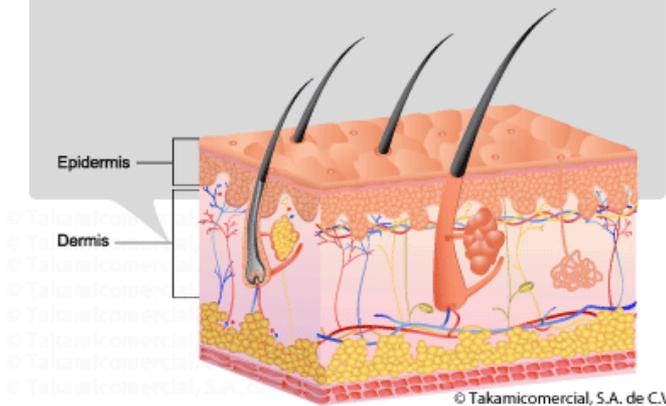
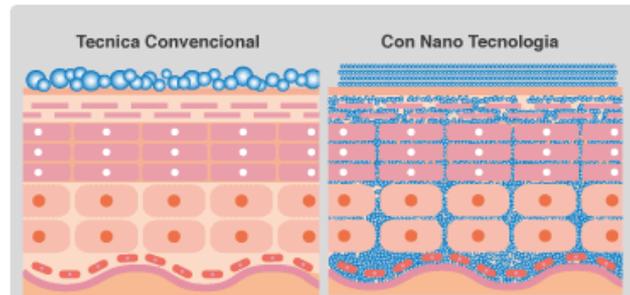
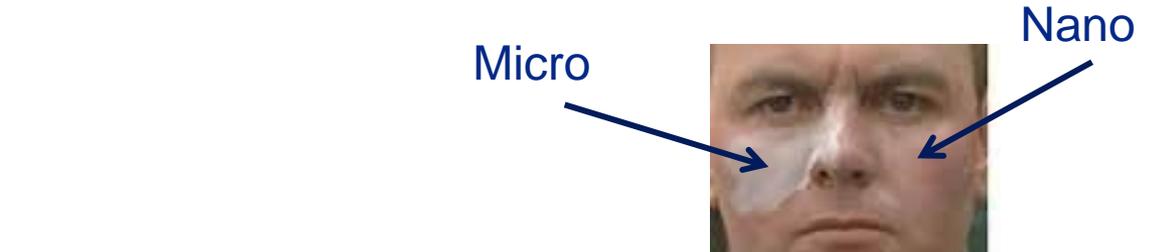
L'Oréal:

\$600 millones de dólares de sus \$17.000 millones de ingresos anuales a la investigación.

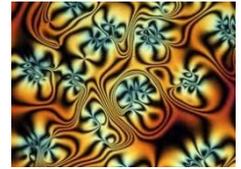
Es el líder actual del sector nanotecnológico en cuanto a patentes cosméticas.

Compiten:

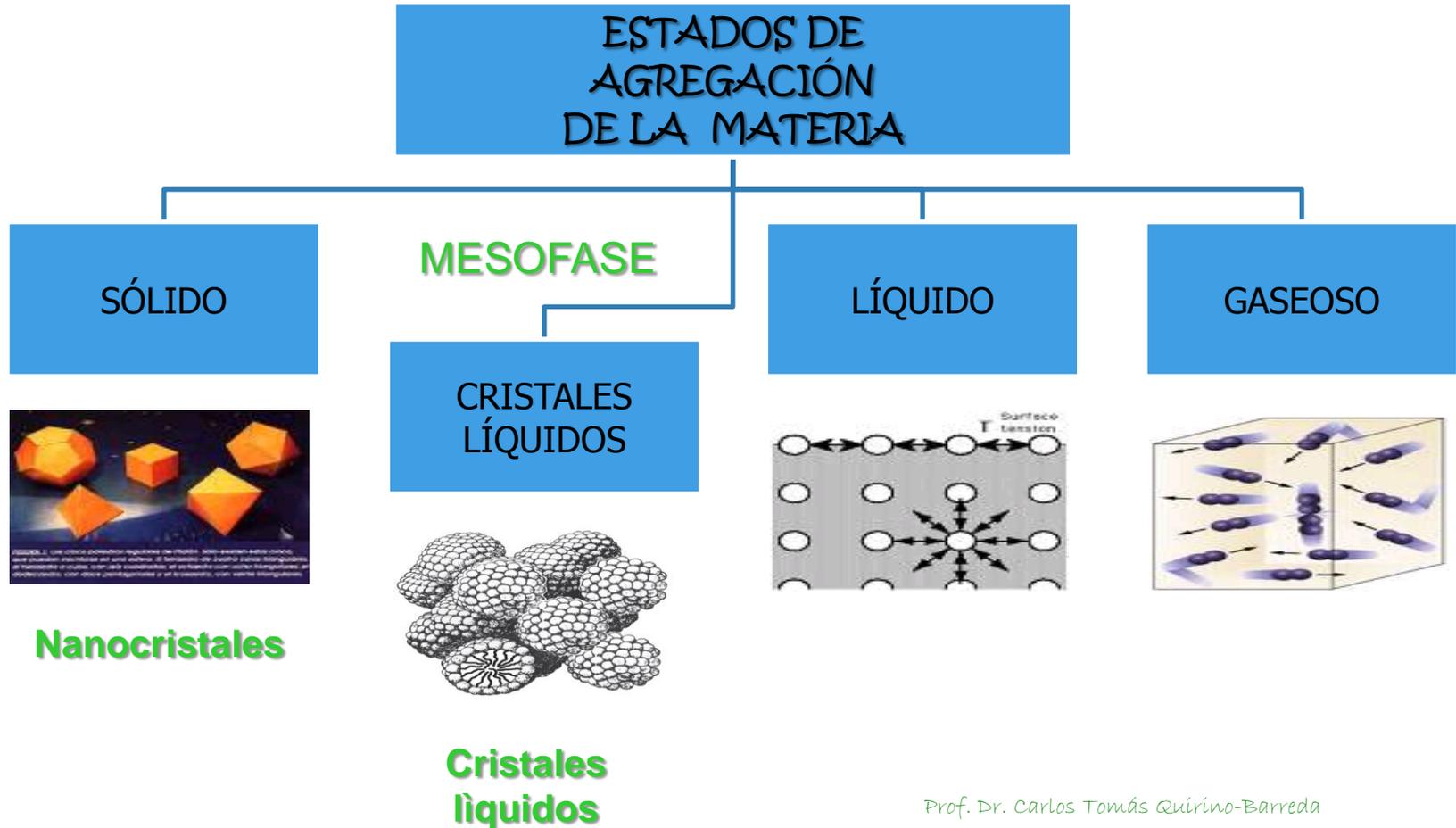
Procter&Gamble,
Estée Lauder,
Christian Dior
Shiseido



<http://blogs.creamoselfuturo.com/nano-tecnologia/wp-content/uploads/2012/02/16.png>



¿Qué es un cristal líquido?



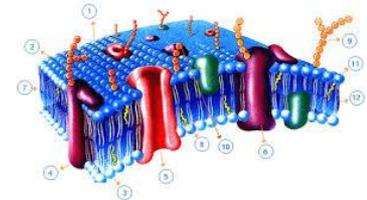


¿Qué es un cristal líquido?

En la actualidad son la base de dispositivos tan comunes en la vida cotidiana como las pantallas (LCD: *Liquid Crystal Display*) de los teléfonos móviles, ordenadores, agendas electrónicas, cámaras de fotografía y video, entre otros.

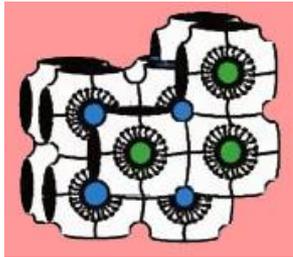
Ocupan un lugar destacado en la naturaleza:

- Película de una pompa de jabón
- Membrana biológica o celular
- El DNA y muchos polipéptidos



Conceptos generales

Cristales líquidos (fases líquido-cristalinas)



Características:

Constituyen un cuarto estado de agregación de la materia (**mesofase**)

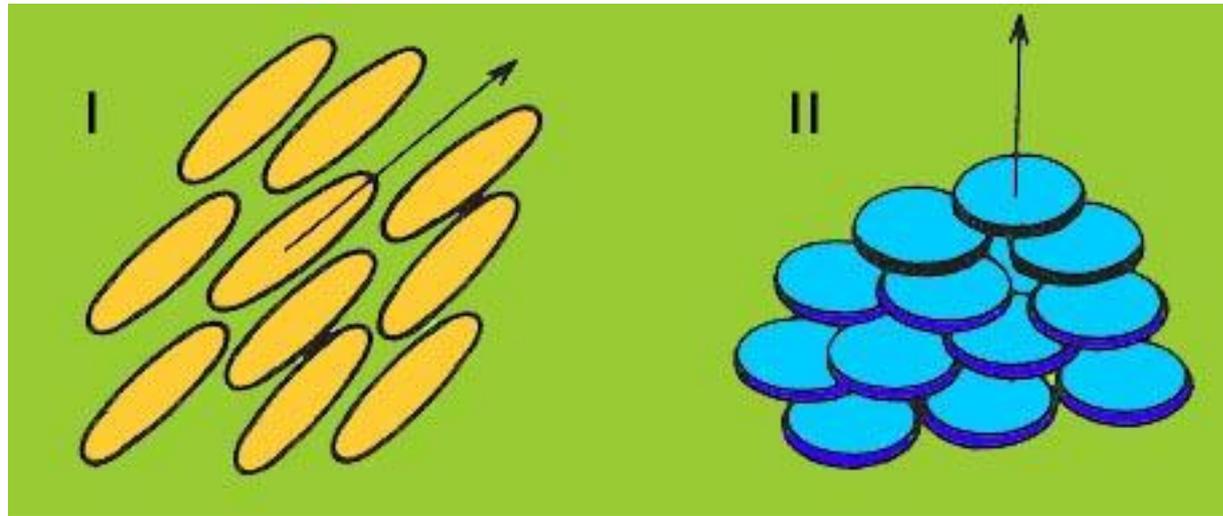
Comparten con los líquidos propiedades como la **fluidez y la viscosidad**, y **con los sólidos cristalinos:** el **orden de largo alcance**, pero **con orientación preferencial**, así como **propiedades ópticas:**

- 1) **la reflexión de la luz y**
- 2) **la birrefringencia, de acuerdo al ángulo de trayectoria del haz de luz incidente.**

Cristales líquidos



Habitualmente están constituidos por dos tipos de moléculas:



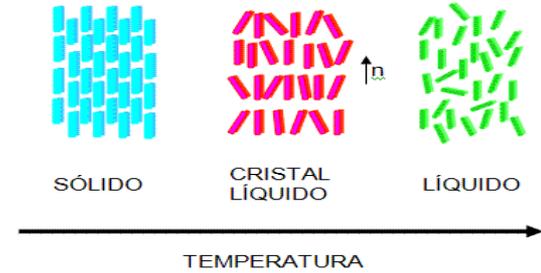
Representación del empaquetamiento de dos tipos de moléculas en los cristales líquidos: I) Alargadas en forma de barra, II) Aplanadas en forma de disco.

Ref: http://aportes.educ.ar/quimica/nucleo-teorico/estado-del-arte/cristales-liquidos-el-papel-electronico/una_breve_descripcion.php?page=2 (24-02-08)

Cristales líquidos

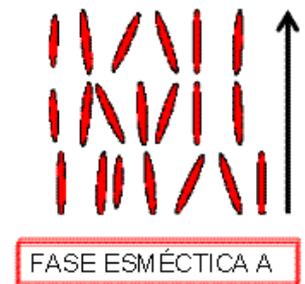
-  Se forman preferentemente a partir de moléculas grandes y alargadas (**anisótropas**).
-  Se basa en la existencia de interacciones intermoleculares débiles, tipo dipolo-dipolo o fuerzas de dispersión, pero en un empaquetamiento con orientación predominante – paralelismo -.
-  El paralelismo favorece un conjunto de interacciones suficientemente fuertes para conservar la orientación, pero con libertad de desplazamiento molecular a lo largo de sus ejes.

Fases líquido cristalinas



Presentan un orden parcial en alguna dimensión espacial: las moléculas orientan sus ejes moleculares en una dirección preferente, y no los colocan al azar como lo harían en un líquido **isotrópico**.

Este grado intermedio orden-desorden implica propiedades singulares que se manifiestan en una dirección determinada, por lo que tienen propiedades **anisotrópicas** (dependientes de la dirección en que se miden).

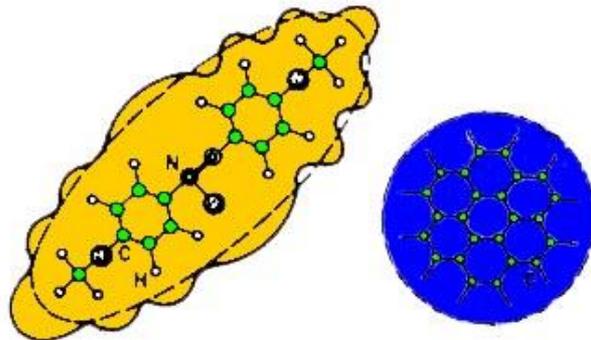


Materiales *isótopos*

-  Sus propiedades no dependen de la dirección en que éstas se miden.
-  *Ejemplo:* La viscosidad es la misma en cualquier dirección (*agua*).

Razón: las moléculas tienen la suficiente energía para superar las atracciones que restringen su movimiento.

Representación de la estructura molecular de moléculas que presentan **anisotropía** y producen cristales líquidos.

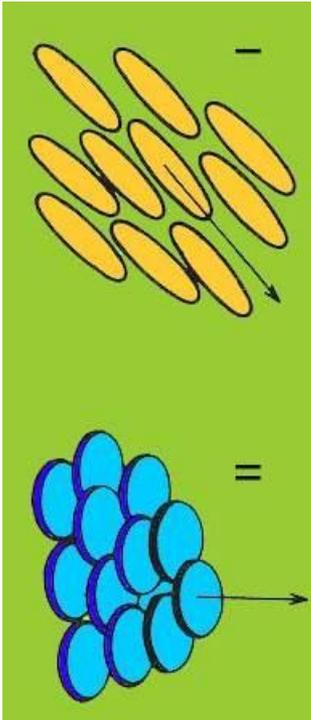


I. Alargadas en forma de barra, II) Aplanadas en forma de disco

Cristales líquidos



Materiales *anisótropos*



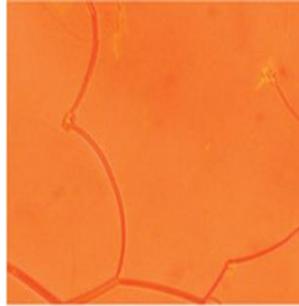
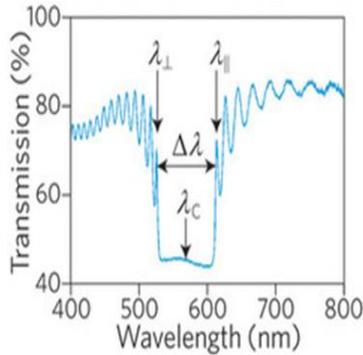
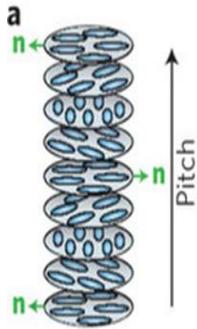
- Sus propiedades dependen de la dirección en que éstas se miden.
- *Ejemplo:* La viscosidad es menor en la dirección paralela a las moléculas y mayor en la dirección transversal.

Razón: las moléculas grandes y alargadas necesitan menos energía para deslizarse unas respecto de las otras a lo largo de sus ejes que para moverse lateralmente.

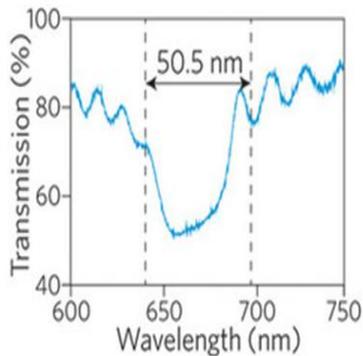
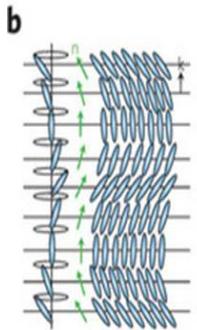
Ref: http://aportes.educ.ar/quimica/nucleo-teorico/estado-del-arte/cristales-liquidos-el-papel-electronico/una_breve_descripcion.php?page=2 (24-02-08)

Cristales líquidos

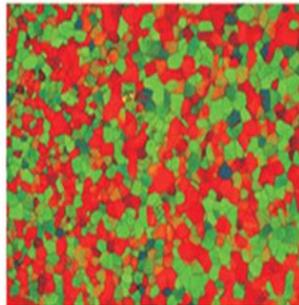
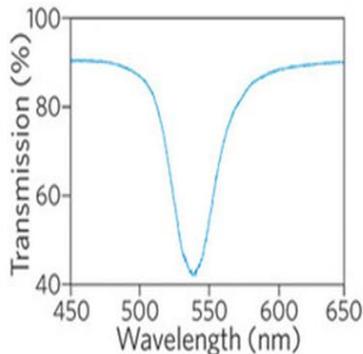
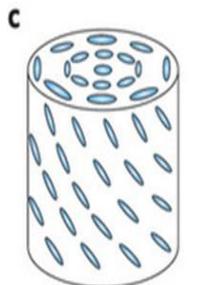
Clasificación (según la disposición de sus moléculas):



Fase nemática: *las moléculas se sitúan en la misma dirección, pero algunas de forma no totalmente paralelas.*



Fase esméctica: *las moléculas se alinean formando capas.*



Fase colestérica *las moléculas forman capas similares a la de la esméctica, pero las moléculas de capas vecinas se orientan en ángulos diferentes formando una disposición helicoidal.*

¿Qué es un cristal líquido?



Clasificación de acuerdo a su formación:

- Termotrópicas: Alcanzan el estado cristal líquido como consecuencia de una variación de temperatura.
- Liotrópicas: Se forman cuando el material se disuelve bajo determinadas condiciones de temperatura y concentración.

Para una temperatura fija, el cristal líquido se formará en función de la concentración de la molécula anfifílica.



Cfr. Ricardo C. PASQUALI*, Carlos BREGNI & Rosa SERRAO *Acta Farm. Bonaerense* **24** (3): 453-7 (2005)

Diele S. *Curr. Op. Colloid Interfase Sci.* **7** : 333-342 (2002) (I) Alargadas en forma de barra (II) Aplanadas en forma de discos

http://aportes.educ.ar/quimica/nucleo-teorico/estado-del-arte/cristales-liquidos-el-papel-electronico/una_breve_descripcion.php?page=2

Fases líquido cristalinas

- Las fases liotrópicas farmacéuticas más comunes son la laminar y las hexagonales.

Se les encuentra en preparados cosméticos como shampoos, enjuagues capilares, emulsiones y cremas de afeitar.

- Para la vectorización de fármacos cobra importancia la fase cúbica bicontinua o cubosomas, así como los hexosomas.

Cubosomas, hexosomas y otros cristales líquidos como sistemas nanoestructurados.

Ventajas:

Ofrecen propiedades únicas de especial interés para la industria:

- Se pueden formar por una simple combinación de lípidos biológicamente compatibles y agua; por lo tanto muy adecuado para su uso en tratamientos de la piel, el cabello y otros tejidos del cuerpo.
- Debido a sus características líquido-cristalinas presentan una mayor estabilidad física que los liposomas.

Cubosomas, hexosomas y otros cristales líquidos como sistemas nanoestructurados.

- Aumentan la eficacia y disminuyen los efectos no deseados de los principios activos (toxicidad).
- Prolongación de la biodisponibilidad del principio activo.
- Mejor absorción, penetración y difusión del principio activo.

CUBOSOMAS

- La estructura del estrato córneo se atribuye similar a los cubosomas y esto sugiere la hipótesis de un efecto de depósito del cubosoma en la epidermis, por lo que la aplicación dérmica de productos que contienen cubosomas es particularmente interesante debido a la posible interacción cubosoma-estrato córneo demostrada recientemente (Lars, N. et al. 2004).

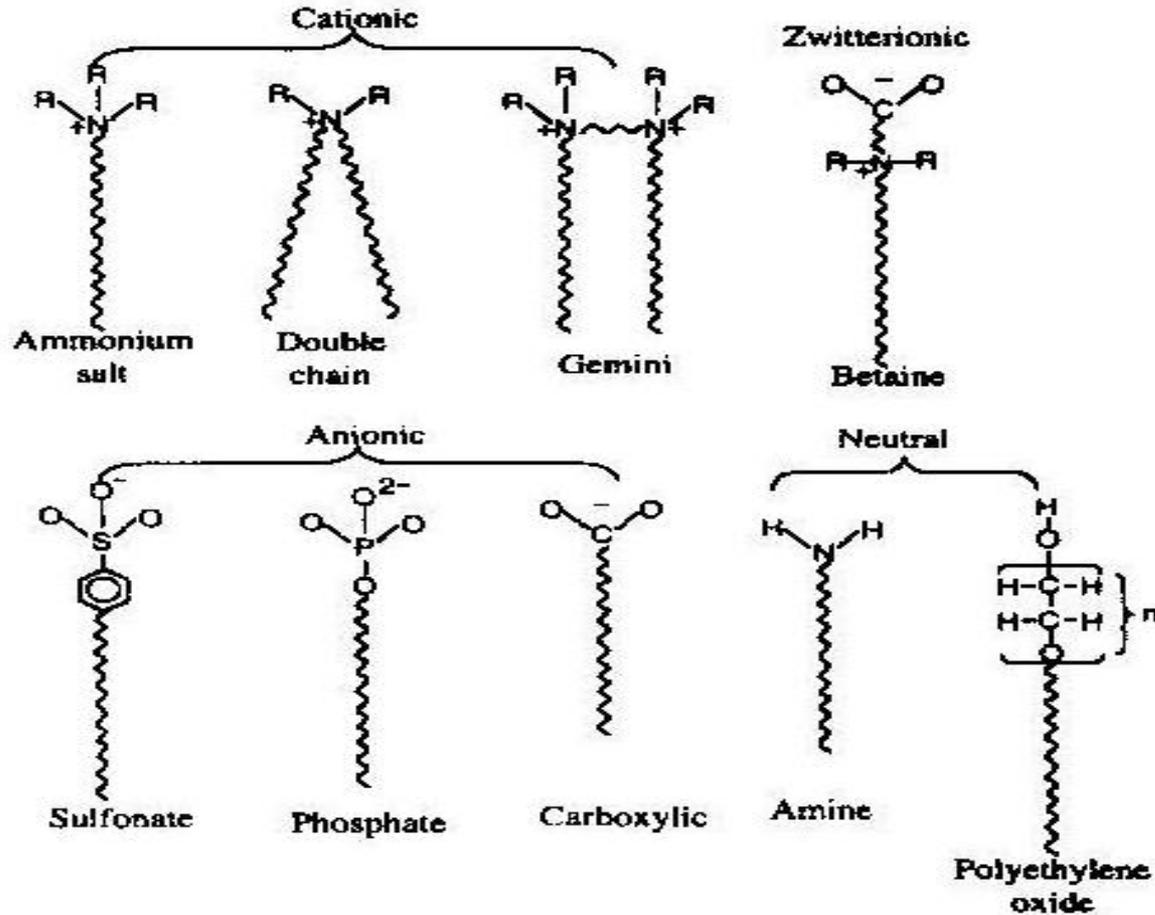
¿Con qué se forman los Cristales Líquidos Liotrópicos?: Con moléculas anfifílicas

- Contienen un extremo hidrofílico e hidrofóbico.
- Tienen papel importante en el proceso de auto-ensamble por interacciones electrostáticas.

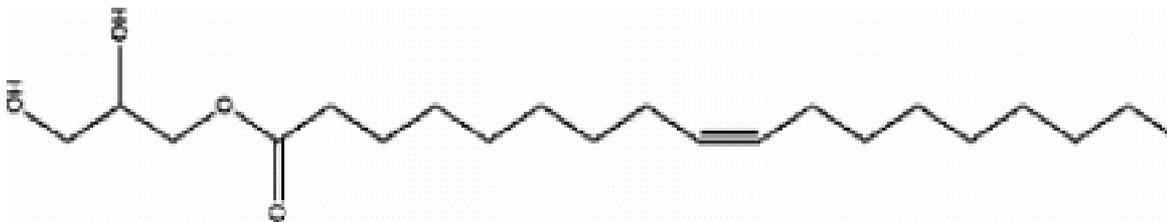
Ejemplos:

- Tensoactivos, copolímeros, proteínas, ácidos grasos, esteroides, alcoholes de cadena larga y aminas.

Moléculas anfifílicas



Moléculas anfifílicas

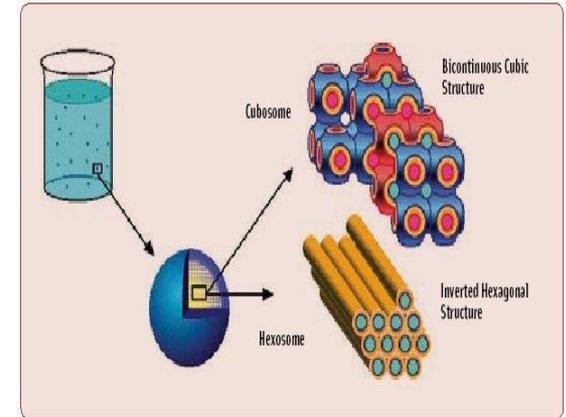


Monooleato de glicerilo

Una característica importante de los monoglicéridos de cadena insaturada como la monooleína es que forman diferentes fases liotrópicas de cristales líquidos en presencia de agua.

1. International Journal of Pharmaceutics 329 (2007) 150-157.
2. L. Sagalowicz, M.E. Leser, H.J. Watzke and M. Michel. Monoglyceride self-assembly structures as delivery vehicles <http://www.aseanfood.info/Articles/11016157.pdf>

Cristales Líquidos MÉTODOS DE PRODUCCIÓN



Miniaturización

Amplificación

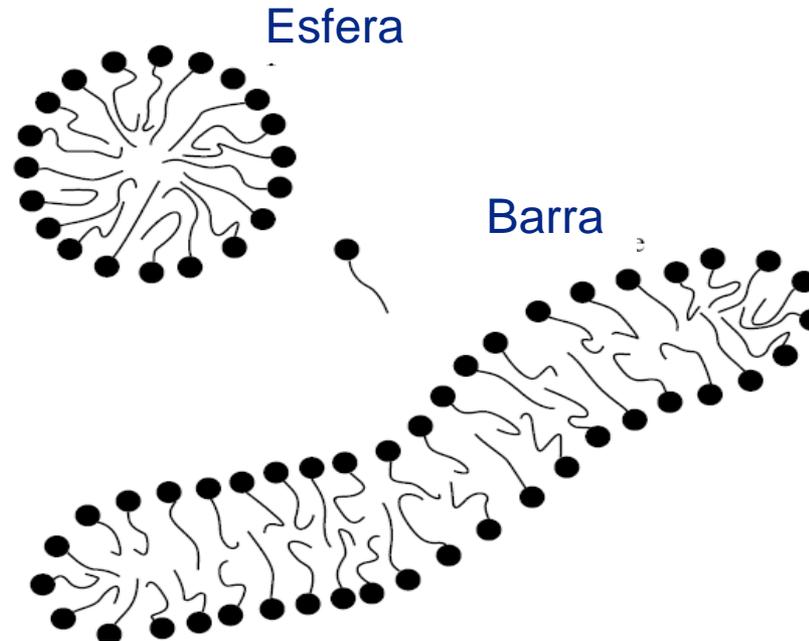
Secado por
aspersión

Emulsificación
Espontánea

Factores que determinan el tipo de cristal líquido en sistemas liotrópicos

- Temperatura
- Longitud de la cadena de la molécula anfifílica.
- Proporción de los componentes.
- Presencia de alcoholes o compuestos aromáticos.
- Tipo e intensidad de energía aplicada al sistema.
- Otros.

Ramificación micelar

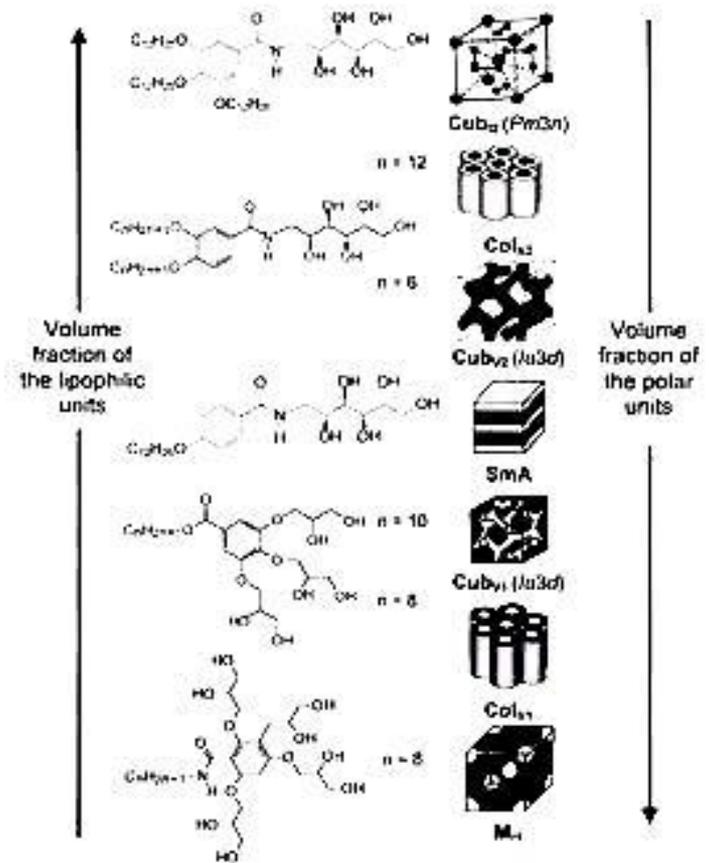


A mayor concentración de moléculas anfifílicas, mayor tendencia a la conformación de micelas y de acuerdo a la estructura química del compuesto, será el tipo de estructura.

Ramificación micelar

La estructura micelar y por tanto, del sistema líquido cristalino depende de las características físico-químicas de los compuestos que forman la micela (aniónica, catiónica o no polar) y del medio:

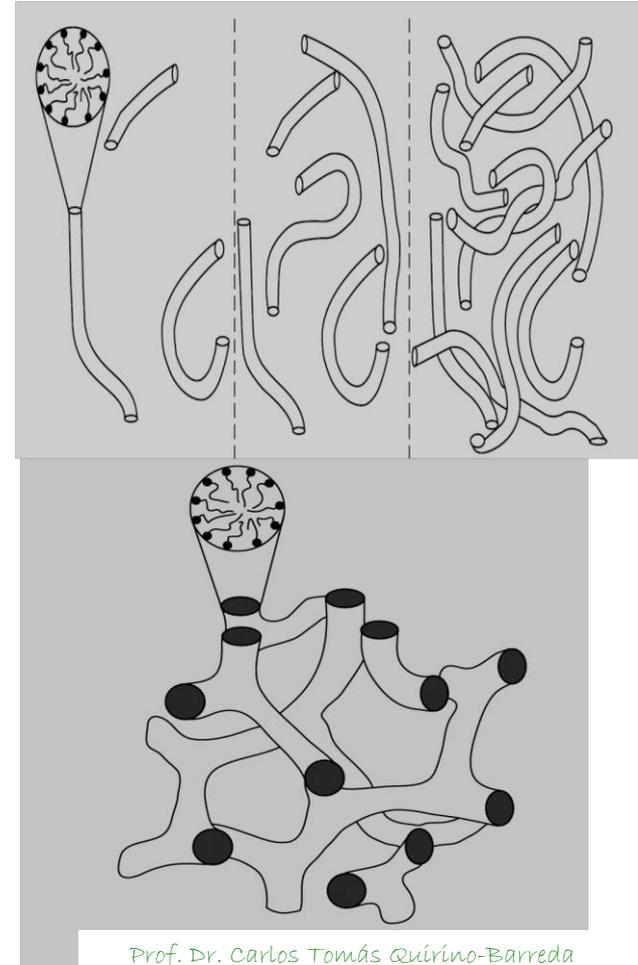
- pH
- Fuerza iónica
- Iones contenidos



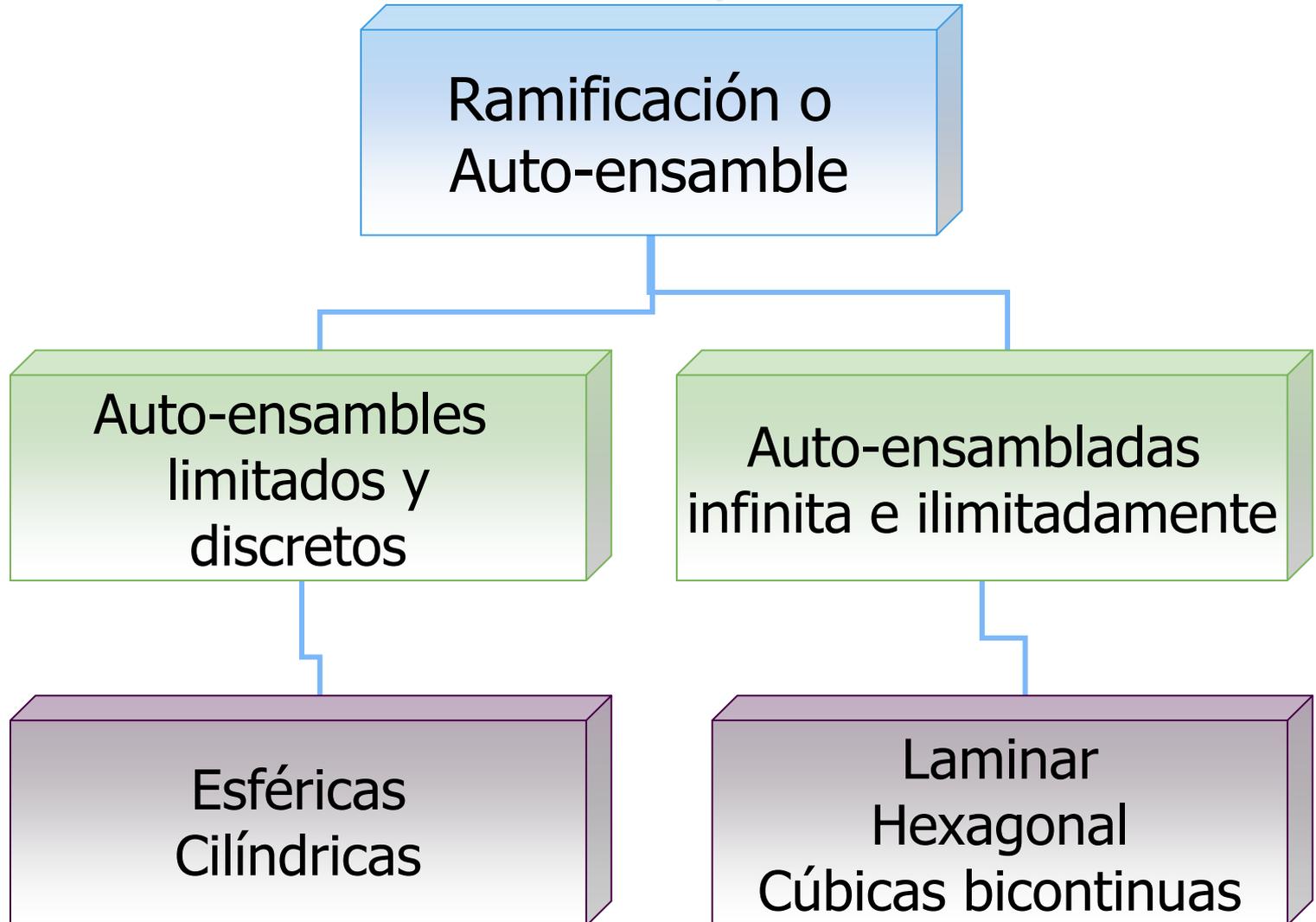
Crecimiento micelar.

Factores en tensoactivos iónicos

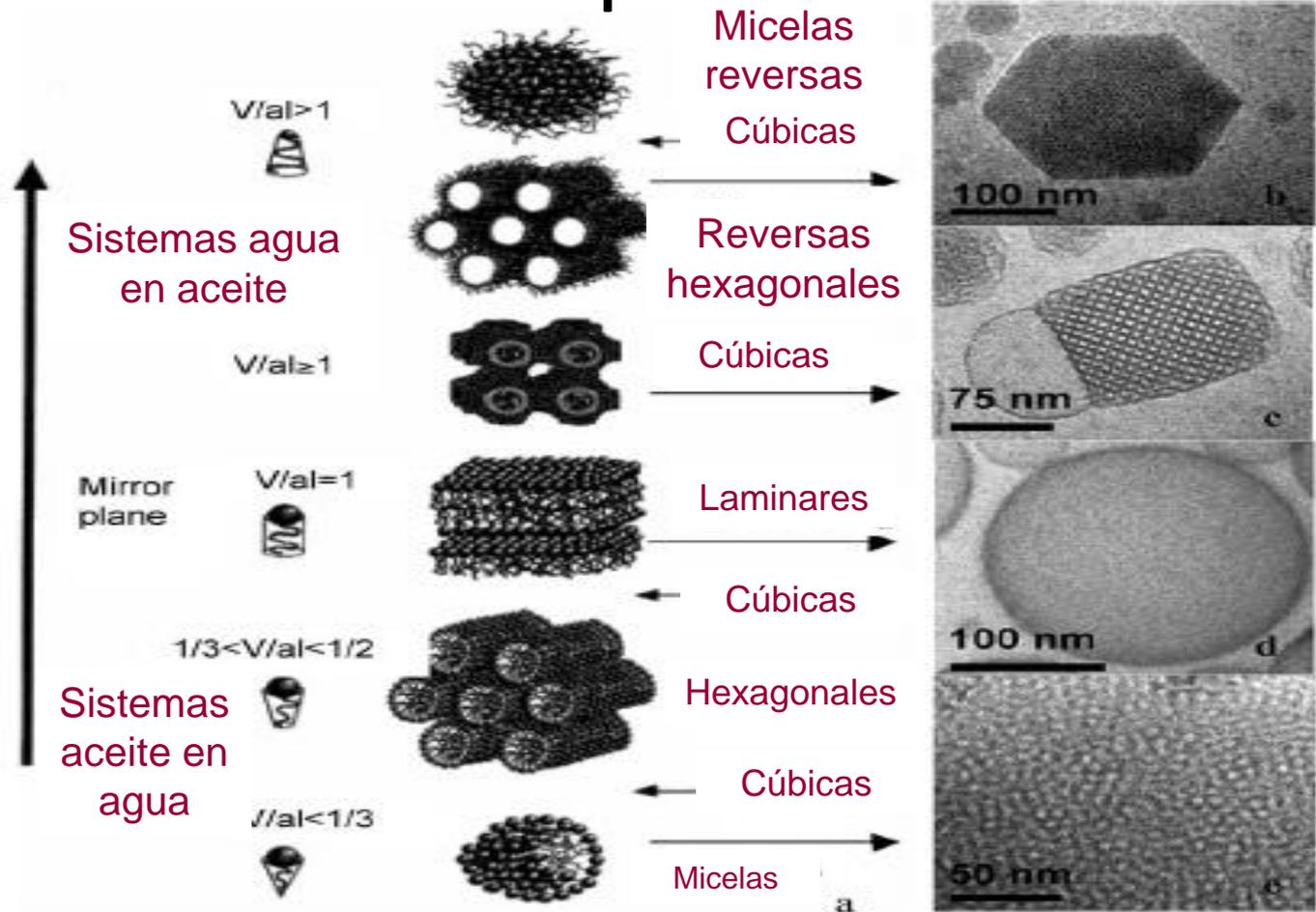
- > Temperatura > crecimiento
- > R > crecimiento
- Presencia de iones metálicos
- Sales orgánicas como salicilato aumentan el crecimiento
- Depende de la concentración de moléculas anfifílicas
- Presencia de alcoholes o compuestos aromáticos



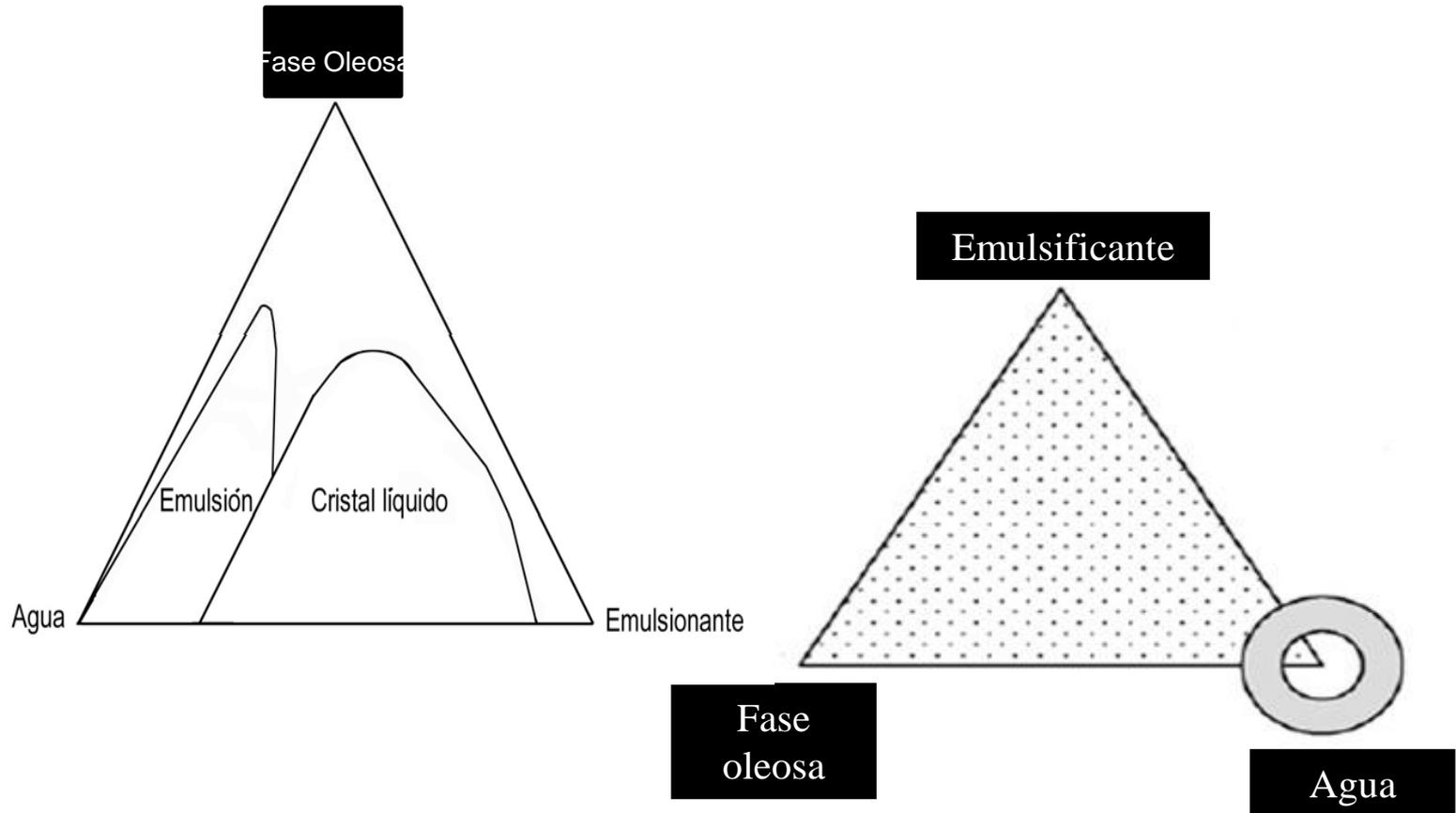
Formación de cristales líquidos liotrópicos

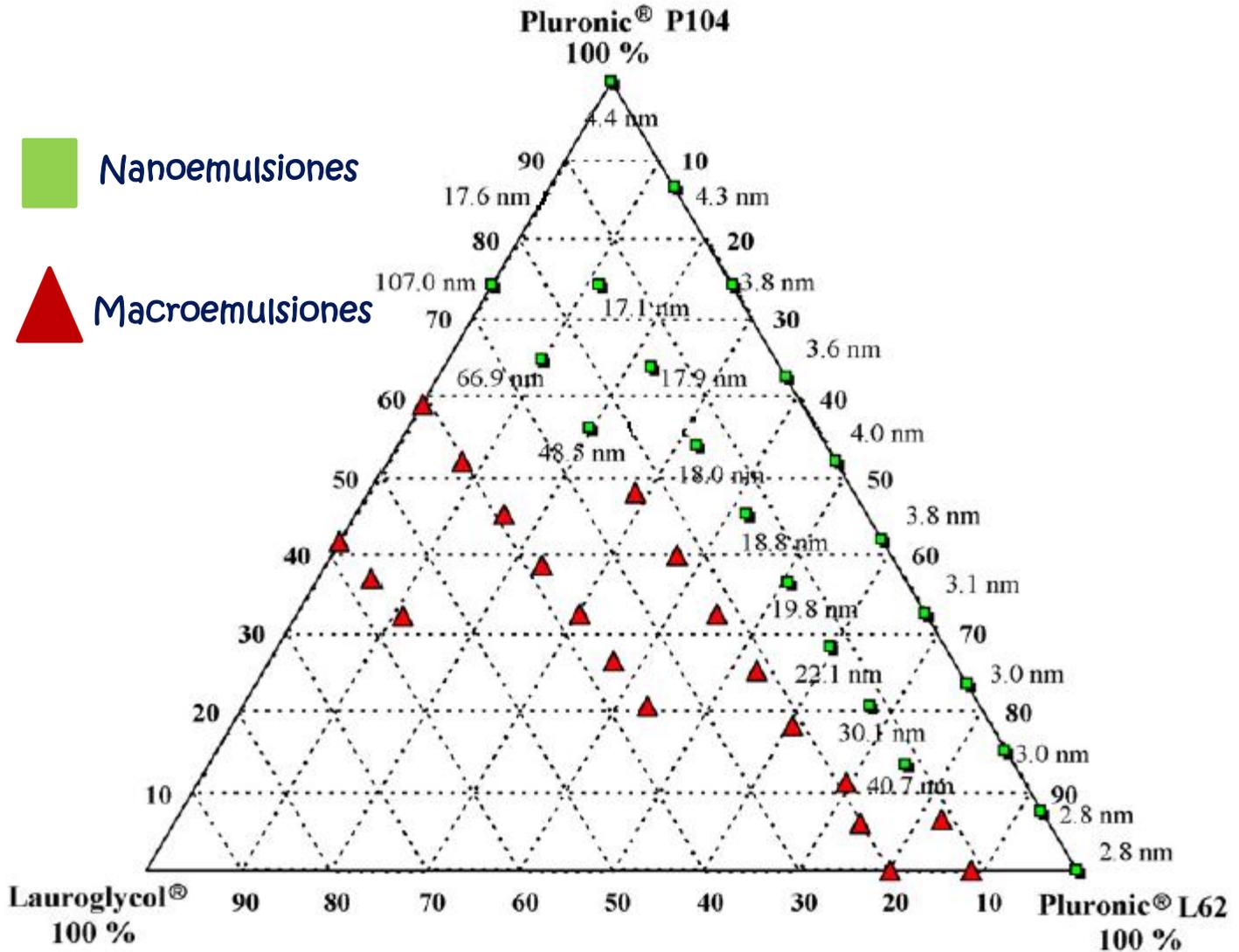


Tipos de cristales líquidos liotrópicos



¿Cómo se forman los cristales líquidos liotrópicos? (uso de diagramas de fase)

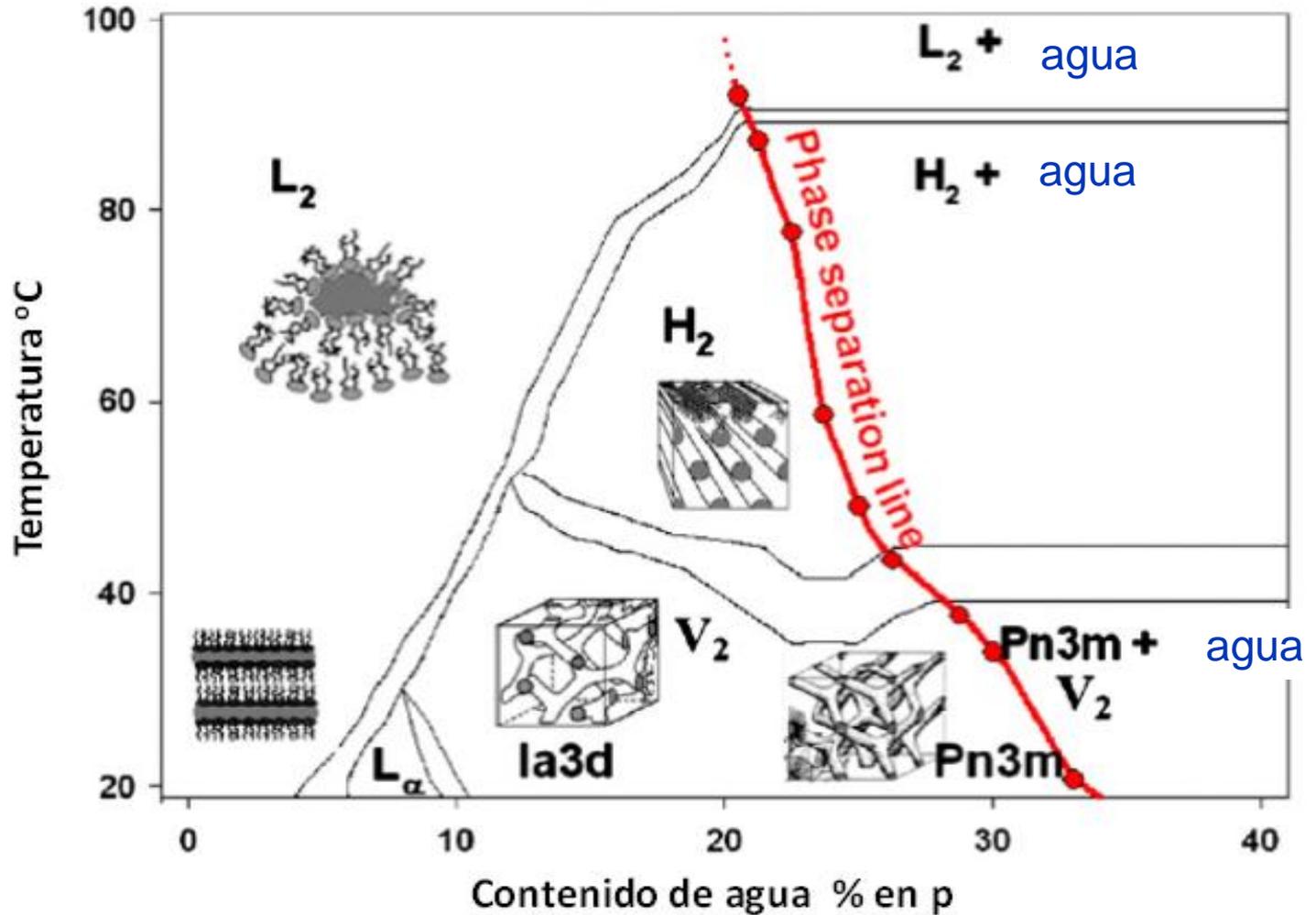




Novel poloxamer-based nanoemulsions to enhance the intestinal absorption of active compounds. Carsten Brüsewitz, Andreas Schendler, Adrian Funke, Torsten Wagner, Ralph Lipp. International Journal of Pharmaceutics 329 (2007) 173–181

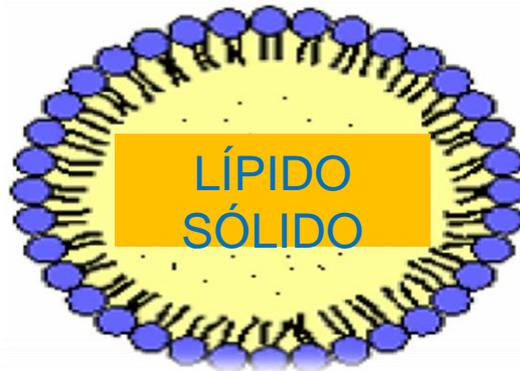
Diagramas de fase

L- fase laminar
 H- fase hexagonal
 V- fase cúbica



DEFINICIÓN

- Las nanopartículas lipídicas sólidas (NLS) son acarreadores submicrónicos con un tamaño de 50 a 1000 nm, están compuestas de lípidos fisiológicos dispersados en solución acuosa de tensoactivos.



COMPOSICIÓN

- Como ingredientes comúnmente utilizados para la formulación de NLS se encuentran lípidos (formadores de matriz), emulsificantes, co-emulsificantes y agua.
- Componentes auxiliares, tales como modificadores de carga, agentes que prolongan el tiempo de circulación y efectividad como vector.

TÉCNICAS

- Evaporación de disolvente
- Emulsificación-difusión de disolvente
- Fluidos supercríticos
- Basado en microemulsiones
- Secado por aspersión
- Doble emulsificación
- Precipitación
- Dispersión en película-ultrasonificación



**Universidad Autónoma
Metropolitana, Campus
Xochimilco; México**

PRODUCCIÓN DE FASES CÚBICAS BICONTINUAS DISPERSAS: Sistemas Líquido Cristalinos Liotrópicos (SLCL)

LABORATORIO DE FARMACIA MOLECULAR Y LIBERACIÓN CONTROLADA:

Norma Angélica Noguez Méndez
Abraham Faustino Vega
Ana Carolina Gutiérrez Zamora
José Francisco Jorge Maldonado Campos
Susana Aurora Macín Cabrera
José de Jesús Juárez Sandoval
Alfonso Santiago Téllez
Juan Antonio Ramírez Palma
María Celia Aranda Cruz

Colaboraciones UAMX:
Dra. Laura E. Castrillón Rivera
M. en C. Alejandro Palma
Dra. Teresita del R. Sainz Espuñes
Dr. Adalberto Mosqueda Taylor
M. en C. Marcela Hurtado y de la Peña
M. en C. Leticia Ortega Almanza
UAM-C y UAM-I
Otras instituciones:
UNAM, INC,

Tensioactivos útiles para formar SLC: lamelas, cubosomas y hexosomas

- Mono linoleato de glicerilo
- Glicéridos de lauroil macrogol
- Glicéridos de estearoil macrogol
- Mono oleato de glicerilo
- Polietilenglicol-polipropilenglicol polimerizados en bloque

Ejemplo de proceso para obtener cristales líquidos liotrópicos



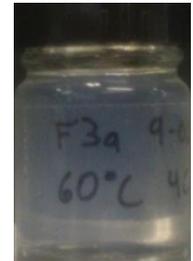
Escala de valores de HLB útiles para formar cristales líquidos

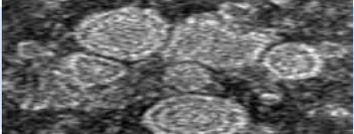
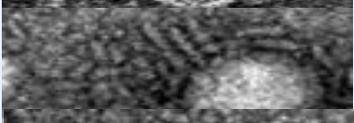
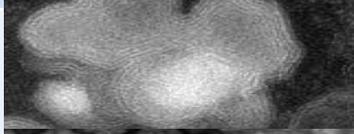
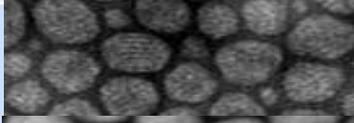
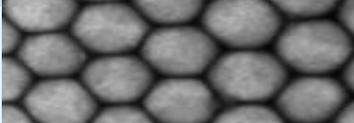
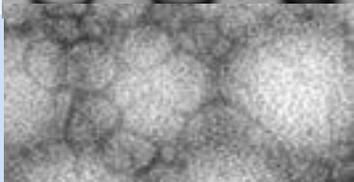
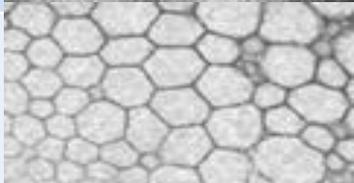
- HLB= Alto (10-14)



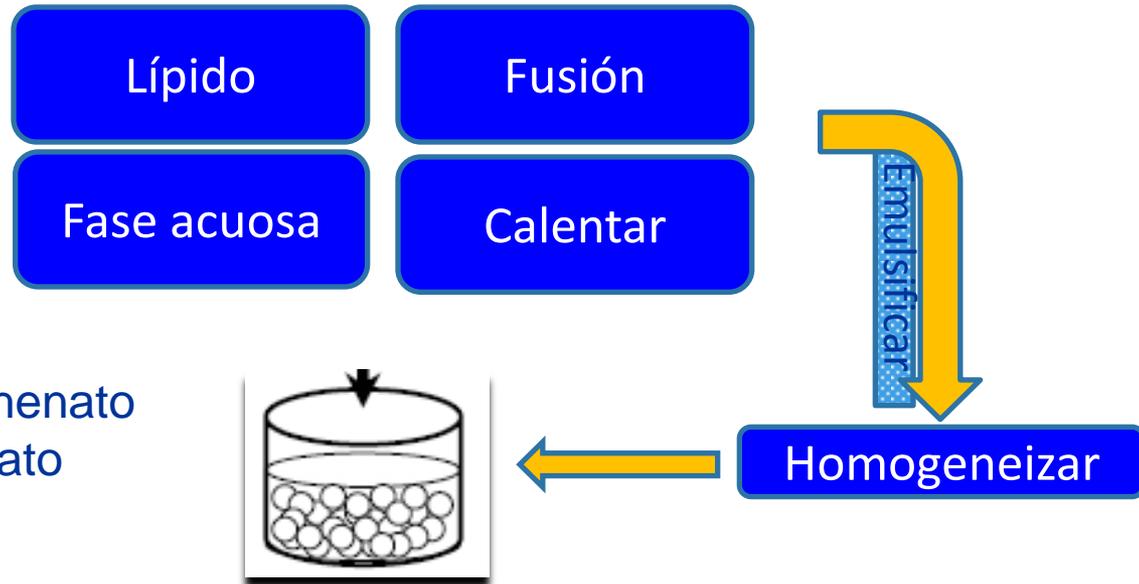
Formulaciones elaboradas a distintas temperaturas:
(30 - 60 °C)

- HLB= Bajo (3- 7)



Formulación	Composición	HLB	Tipo de cristal líquido	Imagen	Estabilidad reológica
F1a	A(80%) M3(20%)	Alto	Lamelas		+
F2a	G(90%) M3(10%)	Alto	Barra		-
F3a	G(90%) M(10%)	Alto	Barra		-
F4a	A(84%) M(16%)	Alto	Lamelas		+
F5a	P(50%) M(50%)	Alto	Hexosomas		+
F5	P(12%) M(88%)	Bajo	Hexosomas		+
F5aK	P(50%) M(50%) K 0.25%	Alto	Hexosomas		-
F5K	P(12%) M(88%) K (0.25%)	Bajo	Hexosomas		+

OBTENCIÓN DE NLS



Lípidos: Gliceril benhenato
Gliceril palmitoestearato

Transportadores lipídicos nanoestructurados (NLCs)

Tensoactivos: Poloxámero 127 y lecitina de huevo

lipid drug conjugates (LDCs)

Fármacos modelo: **antimicóticos**

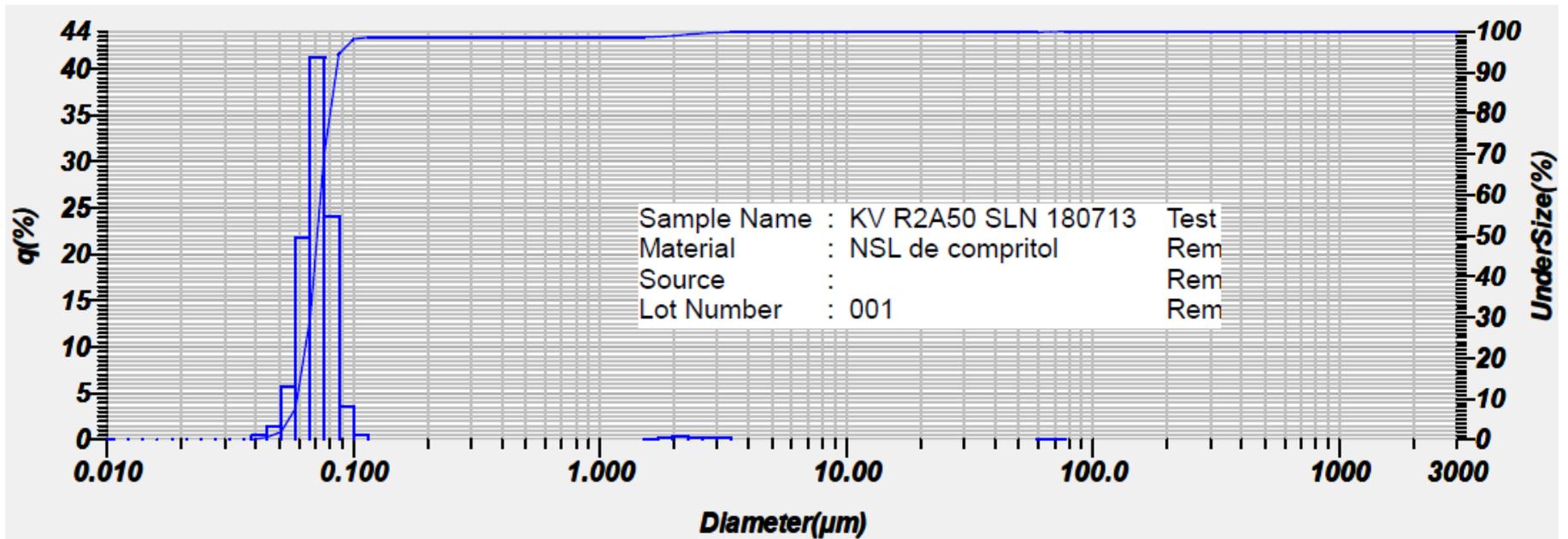
CARACTERIZACIÓN DE NLS

TAMAÑO DE PARTÍCULA OPTIMIZADO

Formulación	Tiempo (semana)	Tamaño (nm)	Potencial Z (mV)
NLS VACÍAS	1	70.1	-16
	2	72.3	-12
	4	99.3	-14
NLS CON FÁRMACO	1	76	-15
	2	82	-14
	4	103.1	-14

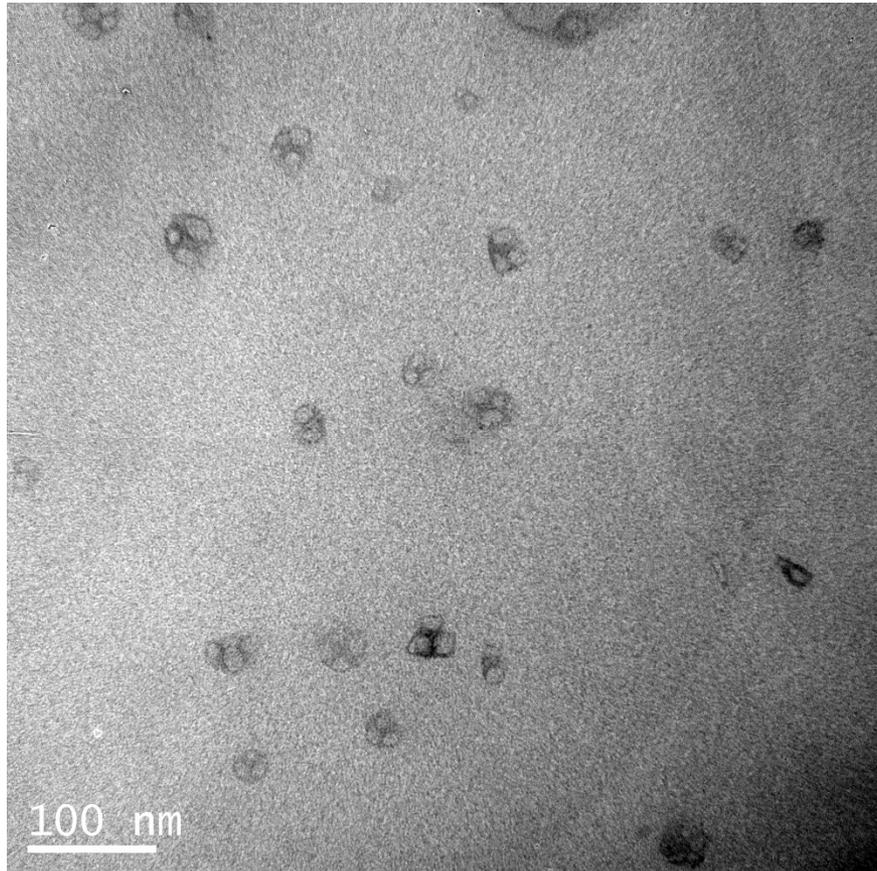
GRÁFICA DE TAMAÑO POR DISPERSIÓN DE LÁSER

Data Name	Graph Type	Transmittance(R)	CV	Median Size	Std.Dev.
201307191259037		87.3(%)	1291.2137(%)	0.07126(μm)	3.1000(μm)



CARACTERIZACIÓN DE NLS

MORFOLOGÍA Y TAMAÑO POR TEM



Microfotografía NLS: MET de Alta Resolución JEOL 2100F, UAM-I

CARACTERIZACIÓN DE NLS

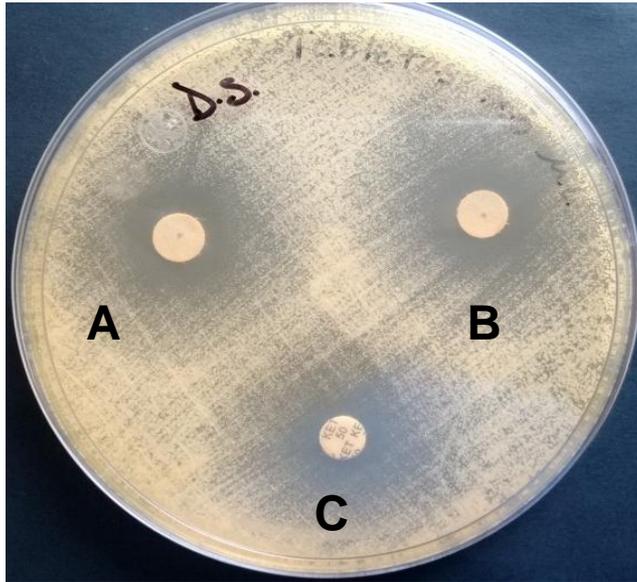


Fig. 1. Antibiograma con sensidiscos de ketoconazol tabletas, 1 mg/disco (A,B), Sensidisco control de antimicótico 50 μ g/disco (C).

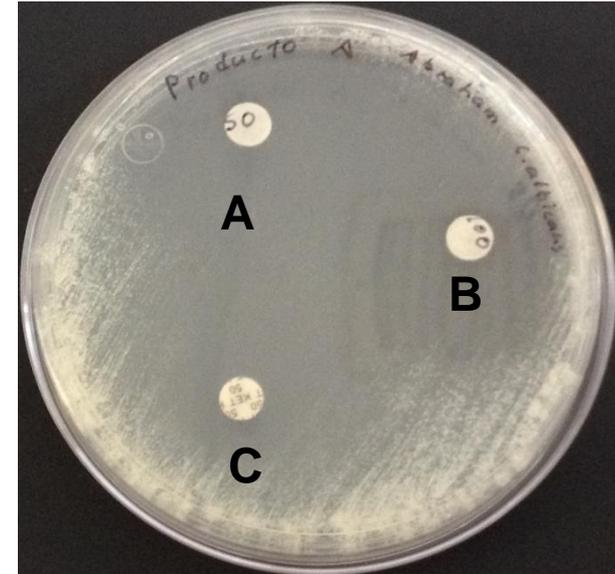
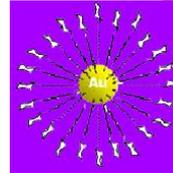
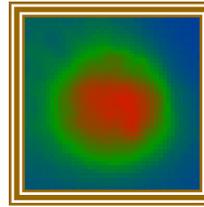


Fig. 2. Antibiograma con sensidiscos de antimicótico en NLS, 50 μ l/disco (A), 100 μ l/disco (B) Sensidisco control de antimicótico 50 μ g/disco (C).

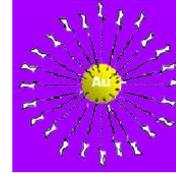
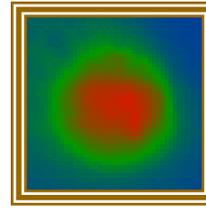
RETOS



<http://bexal.saluddigital.net/imgs/produccion.jpg>

Farmacéuticos

- **Obtener sistemas seguros de vectorización de fármacos.**
 - **Parenteral**
 - **Nasal**
 - **Oftálmico**
 - **Tópicos/ransdérmicos**

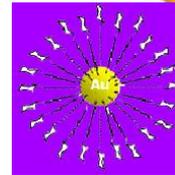
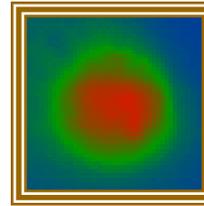


Formación de Recursos Humanos

UNIVERSIDADES:

- **Incluir** la nanociencia y la nanotecnología en las curricula.
- **Propiciar** distintos programas de formación de recursos humanos de:
 - ✓ Pre y posgrado (licenciatura, maestría, doctorado)
 - ✓ Educación continua (cursos, diplomados, simposia,
 - ❑ **Asociar** estos programas educativos a prioridades de salud y tecnologías factibles en el contexto de desarrollo de la industria nacional.
- **Promover** convenios y adecuar planes y programas de estudio para facilitar la **Movilidad** de estudiantes y profesores con otras instituciones nacionales y extranjeras, así como en la industria.

RETOS



Vinculación Universidad-Industria

- Vincular la investigación que se realiza en este campo en las universidades, con la industria farmacéutica nacional para favorecer el tránsito de nanociencia a nanotecnología.
- Compartir riesgos y beneficios (convenios, contratos) para obtener patentes y otras figuras de propiedad industrial.
- Evaluar y legislar el impacto en los seres vivos y el medio ambiente

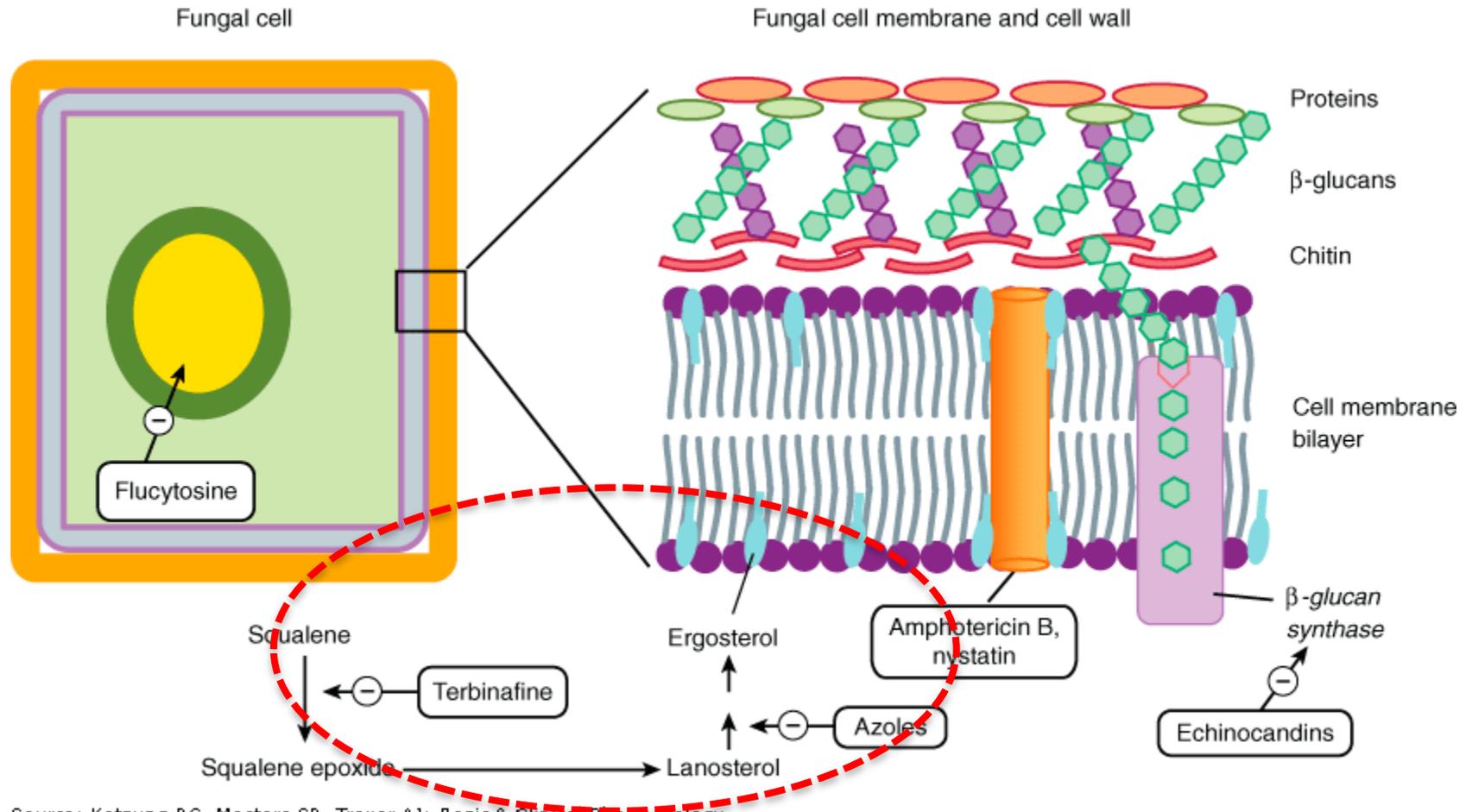


Prof. Dr. Carlos Tomás Quirino-Barreda

cquirino@correo.xoc.uam.mx

**GRACIAS POR
SU ATENCIÓN**

Principales componentes de pared y membrana de los hongos y mecanismos de acción de antimicóticos



Source: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ: *Basic & Clinical Pharmacology*, 11th Edition: <http://www.accessmedicine.com>

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Inactivan la enzima 14α -lanosterol-desmetilasa, inhibiendo síntesis de Ergosterol