

Centro de Investigaciones Biomédicas

NUEVAS ALTERNATIVAS DE INMOVILIZACIÓN DE ACTIVOS ANTIOXIDANTES

Lic. Yanet Esperanza Gelabert Rodríguez e Ing. Rodolfo Díaz González

RESUMEN

Durante las últimas décadas se ha hecho énfasis en el desarrollo de nuevos sistemas de inmovilización que permitan prolongar el tiempo de vida de una sustancia con el objetivo de mejorar su eficacia. En la actualidad los sistemas más utilizados para controlar la liberación de los principios activos son los *sistemas de encapsulación* (liposomas) y los *sistemas de secuestro o matriciales* (nanosferas). Ambos constituyen una alternativa de inmovilización por su composición química, la posibilidad de incorporar sustancias con características químicas bien definidas, la modificación de la superficie de estas estructuras, así como la incorporación de grupos funcionales permite dirigir los activos de forma intacta hacia el sitio de acción y la factibilidad de obtener preparados con diferente carga superficial, talla y fluidez en dependencia del objetivo deseado. Presentan una cinética de liberación del activo bien característica. Con estos sistemas se han abierto nuevas oportunidades para la inmovilización de activos antioxidantes y su utilización en la cosmética, así como en la biomedicina para el diagnóstico y la terapéutica de diversas enfermedades.

Descriptor DeCS: LIPOSOMAS/uso terapéutico; ANTIOXIDANTES/uso terapéutico; COSMÉTICOS; AGENTES PROTECTORES DE RAYOS SOLARES.

Durante las últimas décadas se ha hecho énfasis en el desarrollo de nuevos sistemas de inmovilización que permitan prolongar el tiempo de vida de una sustancia con el objetivo de mejorar su eficacia.

En la actualidad los sistemas más utilizados para controlar la liberación de los principios activos son los *sistemas de encapsulación* y los *sistemas de secuestro o matriciales*.

Los liposomas pertenecen al sistema de encapsulación; son vesículas selladas, concéntricas cuyas paredes están formadas por una bicapa lipídica, generalmente

fosfolípidos y que encierran como mínimo un compartimento interior acuoso. Pueden tener un tamaño en el orden de los nanómetros y los micrómetros de diámetro.

Los fosfolípidos usados generalmente son: fosfatidilcolina, fosfatidilserina, fosfatidilglicerol, esfingomielina, diestearoilfosfatidilcolina, dimiristoilfosfatidilcolina y además se pueden incorporar otros lípidos como el colesterol.

Con el objetivo de incrementar la eficiencia de encapsulación y estabilidad se han diseñado liposomas con modificaciones en la carga superficial. Con la adición de

estearilamida se pueden lograr liposomas con carga positiva y fosfatidilserina, ácido fosfatídico o diacetilfosfato para carga negativa.

Otro parámetro importante es la temperatura de transición de los fosfolípidos determinado por su composición de ácidos grasos, lo que influye en la permeabilidad de los liposomas y en su forma de interactuar con la célula. También se han diseñado liposomas de forma tal que pueden dirigirlos hacia determinados órganos. En estos se encuentran los llamados liposomas sensibles al pH y a la temperatura.

Los liposomas pueden ser clasificados atendiendo al número de lamelas en: vesículas multilamelares (MLV), formados por un compartimento acuoso central y varios interlamelares así como un número variable de bicapas, con un tamaño de partícula (400 - 350 nm); vesículas unilamelares, están formados por una bicapa que engloba un solo compartimento acuoso, con un diámetro entre 20-50 nm las SUV (*small unilamellar vesicles*) y entre 50 - 250 nm las LUV (*large unilamellar vesicles*). Existen diferentes técnicas para obtener un liposoma, la mayoría se fundamentan en la *encapsulación pasiva*, lo que se sustenta en la capacidad de los liposomas de englobar un determinado volumen acuoso y solutos en el contenido, durante el proceso de formación.

Una vez que se halla logrado la encapsulación del activo, este debe interactuar con la célula para liberarse posteriormente al citosol o a la membrana plasmática. Estas interacciones pueden ser por: adsorción, fusión, transferencia lipídica o por contacto entre el liposoma y la célula. Luego la liberación es rápida, por lo que se habla solamente de un efecto retraso de la biodisponibilidad del activo.

La biodistribución de los liposomas está relacionada con el tiempo de vida media que permanecen en circulación sanguínea, en general son fagocitados por los macrófagos. Se acumulan fundamentalmente en bazo, hígado y médula ósea y pueden interactuar con compuestos citosólicos.¹

Las nanosferas pertenecen a los *sistemas matriciales* de liberación controlada. Son pequeñas microesferas porosas de estructura copolimérica biocompatible de diámetro medio de 100 nm. Por su pequeño tamaño y porosidad presentan una gran superficie intrafacial que les da una alta capacidad para adsorber o capturar un compuesto funcional y liberarlo según una cronología bien definida.

La estructura de la matriz de las nanosferas puede ser modificada dependiendo del monómero precursor utilizado. Se han diseñado diferentes tipos de nanosferas para activos con características químicas bien definidas: para activos hidrosolubles y liposolubles. Ejemplo de ello tenemos las nanosferas tipo Latex (copolímero de estireno) y del tipo Polisiloxano (polímero de sílica modificada o no).

La variedad en el origen químico del polímero permite modular las interacciones entre el polímero y el activo. Estas pueden ser enlaces débiles (iónico, hidrógeno, van der Waals, interacciones hidrofóbicas o enlaces covalentes biodegradables o no). La naturaleza de estas interacciones desempeña un papel importante sobre la cantidad de activo incorporado en la superficie y en la matriz e igualmente sobre la cinética de liberación.

Con la finalidad de orientar el activo hacia el órgano receptor deseado se han diseñado nanosferas con diferentes funciones químicas en su superficie, las cuales no deben reaccionar con el activo ni interferir en su liberación. Ejemplo de esto están: nanosferas NCK (grupo tiosulfato de alquilo), nanosferas NH (grupo amonio cuaternario), nanosferas mucoafines (mucopolisacárido mucomimético). La cinética de liberación del activo ocurre por un mecanismo de difusión a través de un gradiente de concentración desde el interior hacia el exterior de las nanosferas. Con esto se logra una liberación sostenida del activo y una biodisponibilidad prolongada.

Las nanosferas son químicamente inertes, no son afectadas por la presencia de

tensoactivos, son estables entre pH 4 y 7. La temperatura alta influye en la liberación del activo por lo que debe evitarse todo tipo de calentamiento por encima de 40 °C (Lagrand G. Como un activo nanosferizado se trata en el tiempo. XI Congreso Lationamericano e Ibérico de Químicos Cosméticos. Montevideo, Uruguay. 1993).

Con estos sistemas se han abierto nuevas oportunidades para la inmovilización de activos antioxidantes y su utilización en la cosmética, así como en la biomedicina para el diagnóstico y la terapéutica de diversas enfermedades:

- Catalasa y Cu-Zn superóxido dismutasa inmovilizada en liposomas para el tratamiento de la fibrosis inducida por bleomicina.
- Administración sistémica de transferrina conjugada con liposoma-

PEG, útil como transportador intracelular para la terapia tumoral.

- Inmovilización de ácido ascórbico, ácido úrico y tocoferol en liposomas multilamelares mostraron una alta capacidad antioxidante en la peroxidación lipídica.^{1,2}
- Cu-Zn superóxido dismutasa inmovilizada en nanosferas 100 para su uso en cosmética en protectores solares para contrarrestar el daño producido por las radiaciones solares. (Gelabert Y, García O. Inmovilización de un antioxidante en nanosferas [Tesis], 1997).
- Vitamina E inmovilizada en nanosferas 100 útil en la cosmética en cremas o geles antienvjecimiento cutáneo.³
- Silanol inmovilizada en nanosferas 100 útil en cremas cosméticas por su acción hidratante, reparadora y estimulación metabólica.⁴

SUMMARY

During the last few decades, emphasis has been made on the development of new immobilization systems that allow to extend lifetime of a substance so as to improve its efficacy. At present, the most used systems for controlling the release of active principles are encapsulation systems (liposomes) and sequestering or matrix systems (nanosfers). Both are immobilization alternatives because of their chemical composition, their possibility of adding substances with well-defined chemical characteristics, the change of these structures' surface and the incorporation of functional groups, which allows to direct the intact actives to the site of action, and the feasibility of obtaining preparations with different surface charge, size and fluidity depending on the objective of the work. They present a characteristic active release kinetics. These systems have opened up new opportunities for the immobilization of antioxidant actives and their use in cosmetics as well as in biomedicine for the diagnosis and treatment of various diases.

Subject headings: LIPOSOMES/therapeutic use; ANTIOXIDANTS/ therapeutic use; COSMETICS; SUNSCREENING AGENTS.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. New RRC, ed. Liposomes: a practical approach. En: Rickwood, Hames BD: Practical approach series. New York: Oxford University, 1990:301.
2. Led Wozyw A. Protective effect of liposome entrapped superoxide dismutase and catalase on bleomycin – induced lung injury in rats. *Acta Vet Hung* 1991;39:3-4.
3. Ishida O. Transferrin conjugated PEG-liposome as intracellular targetingcarrier for tumor therapy. *Nippon Risnsho* 1998;56(3):657-62.
4. Xue C. Antioxidative activity of carpoblood plasm on lipid peroxidation. *Biosci Biotechnol Biochem* 1998;62(2):201-5.

Recibido: 10 de febrero del 2000. Aprobado: 18 de mayo del 2000.

Lic. *Yanet Esperanza Gelabert Rodríguez*. Centro de Investigaciones Biomédicas. ICBP "Victoria de Girón" Avenida 146 y 31, Playa. La Habana 11600, Cuba. Teléfono y Fax: 537337853.