

Microencapsulación. Nanocápsulas. Liposomas.

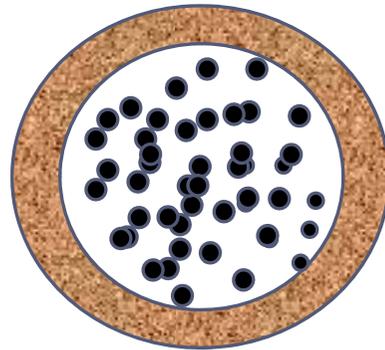
TEMA 20

Calvo B, Esquisabel A, Hernández R, Igartua M

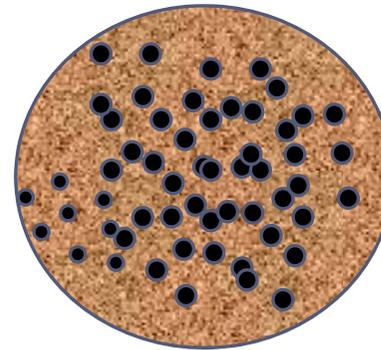
Tecnología Farmacéutica: Formas Farmacéuticas. OCW-2015

1. Definición de sistemas micro y nanoparticulares
2. Aplicaciones
3. Métodos de preparación
4. Caracterización
5. Liposomas
6. Estudio de algunas formulaciones comercializadas

Proceso de recubrimiento de fármacos, bajo la forma de moléculas, partículas sólidas o glóbulos líquidos, con materiales de distinta naturaleza, para dar lugar a partículas de tamaño micrométrico (micropartículas) o nanométrico (nanopartículas).



Microcápsula



Microesfera

Ilustración realizada por Rosa Hernández®
(2015)

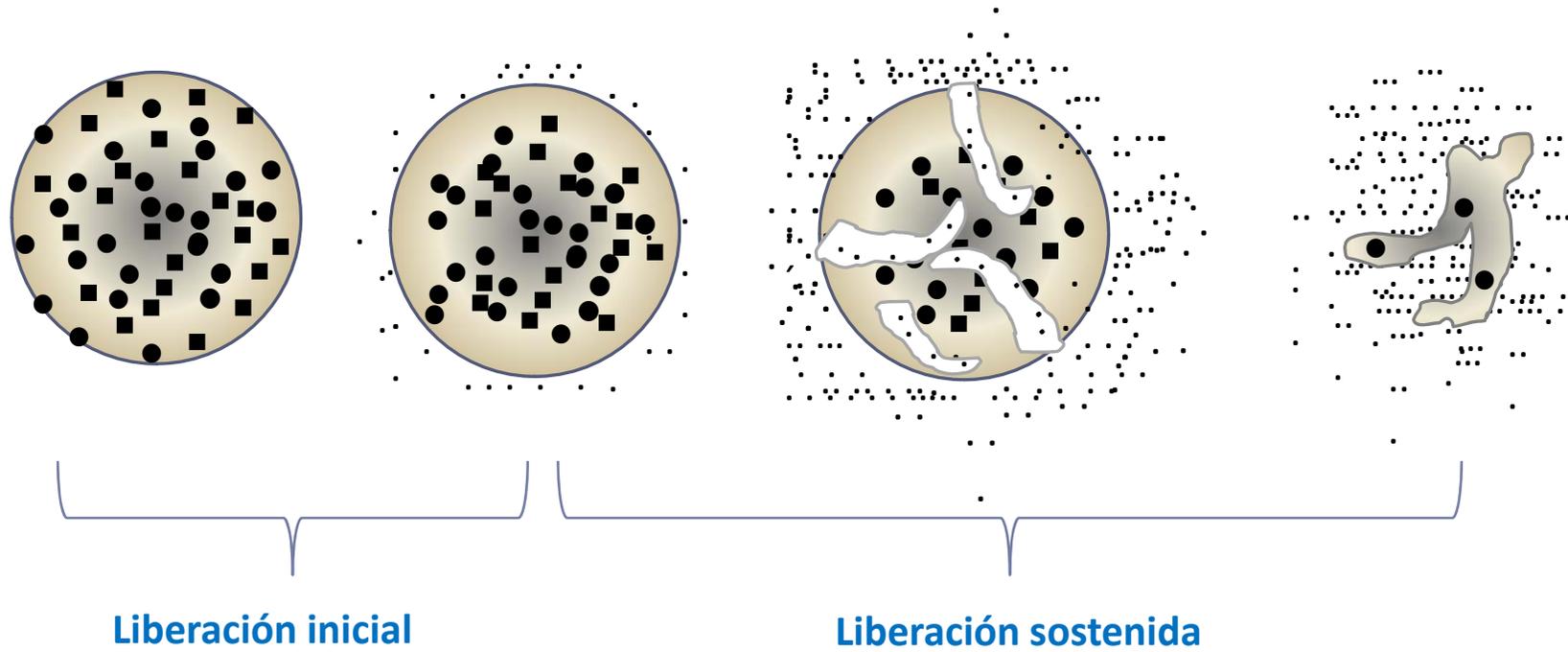


Ilustración realizada por Rosa Hernández®
(2015)

Estabilización de moléculas activas inestables.

vitaminas (humedad, oxígeno)

Conversión de ingredientes activos líquidos en formas sólidas

más fácilmente manipulables y almacenables. líquidos volátiles

Inclusión de principios activos incompatibles en la misma forma farmacéutica.

la aspirina se hidroliza con maleato de clorfeniramina

Reducción del efecto irritante causado por algunos medicamentos en la mucosa gástrica.

fármacos de carácter ácido

Enmascaramiento del olor y sabor.

fármacos de características organolépticas desagradables

Conseguir una liberación sostenida o controlada del principio activo

a partir de la forma farmacéutica

1. Disminución de los efectos secundarios
2. Incrementar la concentración del fármaco en el lugar de acción
3. Mejora de la eficiencia

NO SOLO NUEVOS FÁRMACOSiiiiii

**OFRECER NUEVOS AVANCES TECNOLÓGICOS PARA REFORMULAR FÁRMACOS
YA EXISTENTES CON CONOCIDO POTENCIAL TERAPÉUTICO**

Materiales utilizados en la elaboración de micro y nanopartículas

Proteínas	Ceras
Gelatina Albúmina Colágeno	Parafina Cera de abejas Cera de Carnauba
Carbohidratos	Poliamidas y poliésteres
Goma arábica Ácido algínico y sus sales Agar	Nylon 6-10 Acido poliláctico y derivados Polilisina
Derivados de la celulosa	Copolímeros vinílicos
Metilcelulosa Etilcelulosa Acetobutirato de celulosa Hidroxipropilmetilcelulosa Acetoftalato de celulosa	Poliacrilamida Polimetilmetacrilato Poliestireno Alcohol polivinílico (PVA) Polivinilpirrolidona

Método	Fármaco	Tamaño de partícula
Coacervación (separación de fases)	Sólido-líquido	1-1000 μm
Polimerización interfacial	Sólido-líquido	1-1000 μm
Extracción/evaporación disolvente	Sólido-líquido	0,1-1000 μm
Atomización y atomización/congelación	Sólido-líquido	1-1000 μm
Suspensión en aire	Sólido	50-5000 μm
Gelificación iónica	Sólido	1-1000 μm

Inducción de desolvatación del polímero para formación de gotículas de coacervado

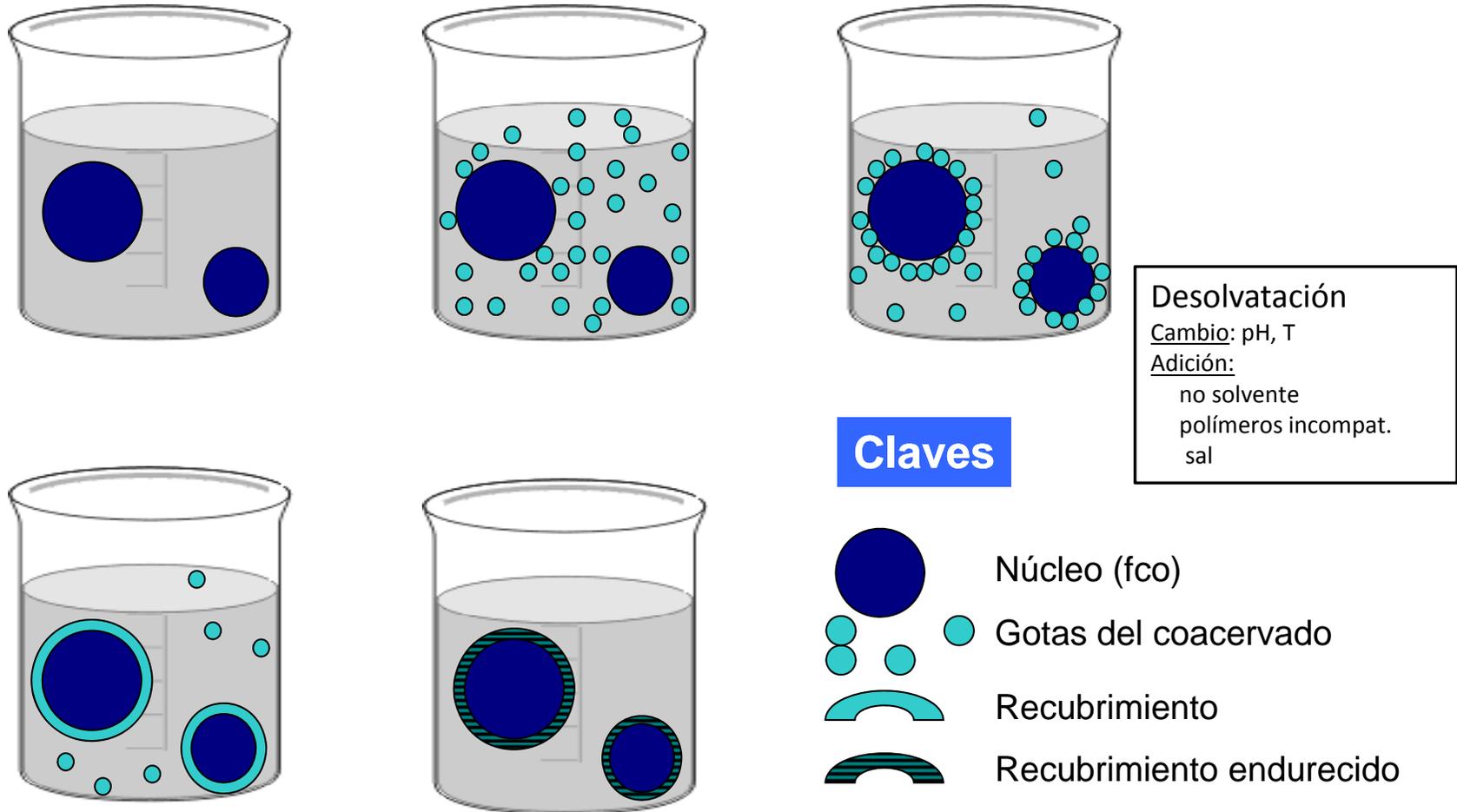
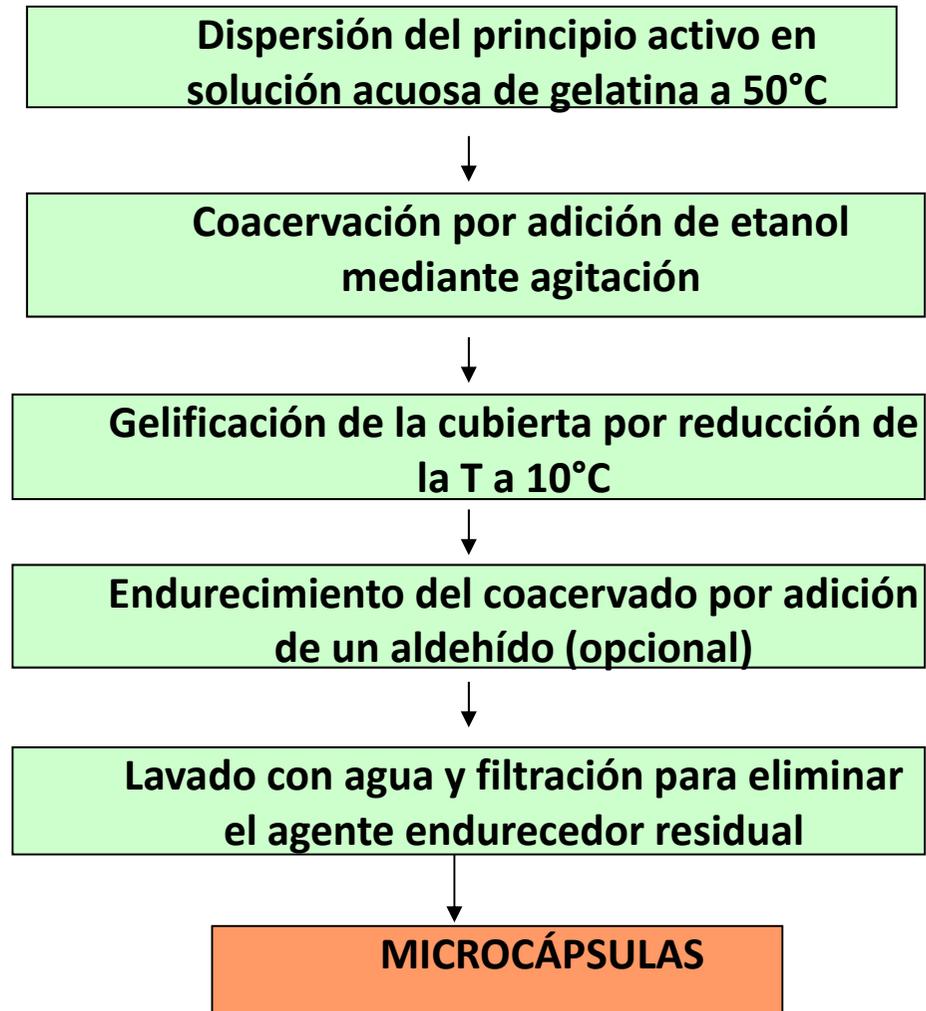


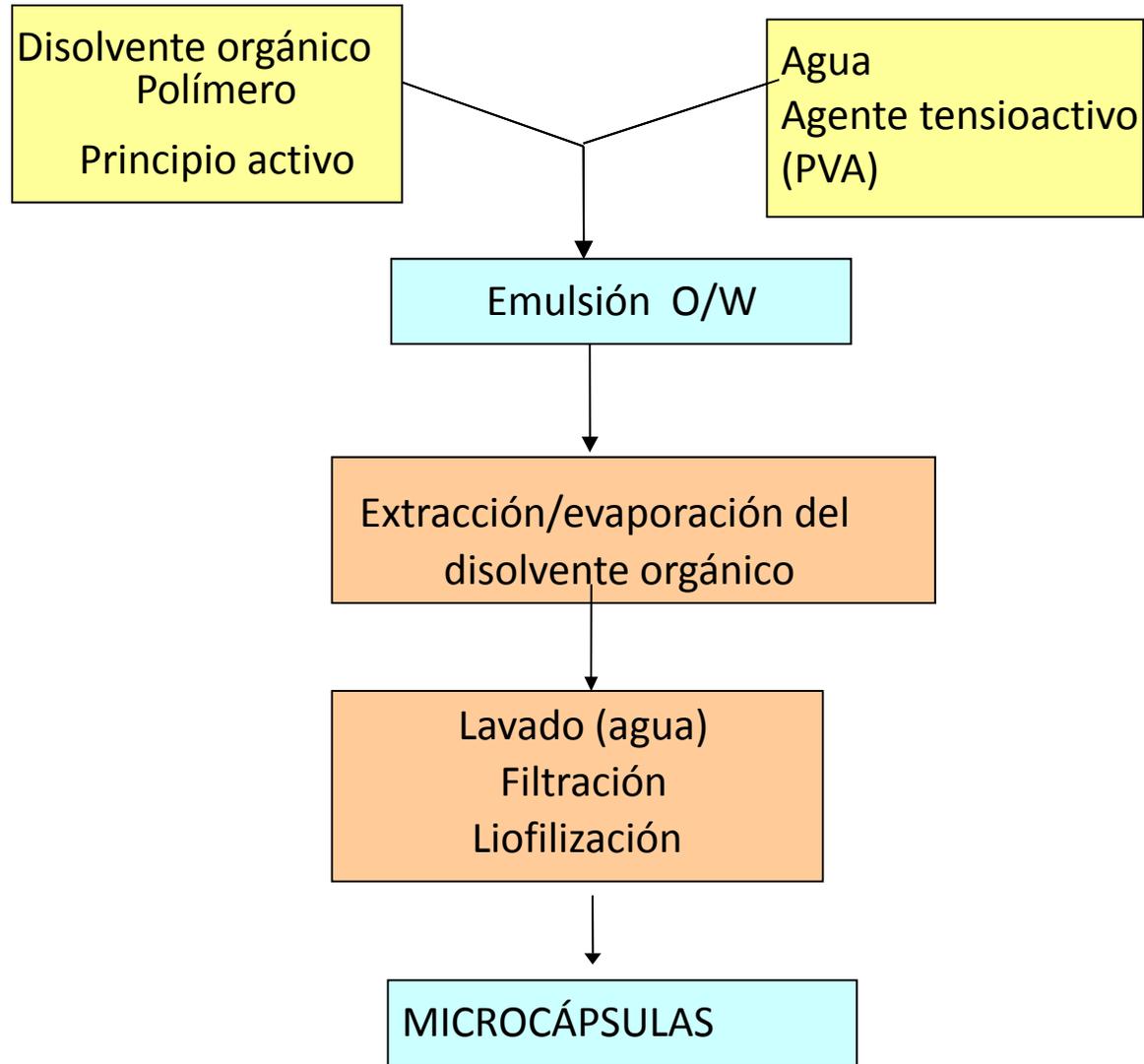
Ilustración realizada por Amaia Esquisabel®
(2015)



Factor desencadenante de la formación de MC es la eliminación del solvente en que se ha solubilizado el polímero

técnica convencional \Rightarrow emulsión o/w

otras variantes \Rightarrow emulsiones w/o, o/o ó emulsiones complejas w/o/w



polímeros más representativos ⇒ PLA, PLGA

LC de **moléculas peptídicas**

disolvente ⇒ **diclorometano** ⇒ bajo punto de ebullición (38,5°C), limitada solubilidad en agua (2%), y buenas pp como disolvente de muchos polímeros

fase externa ⇒ disolución acuosa de **(PVA)**

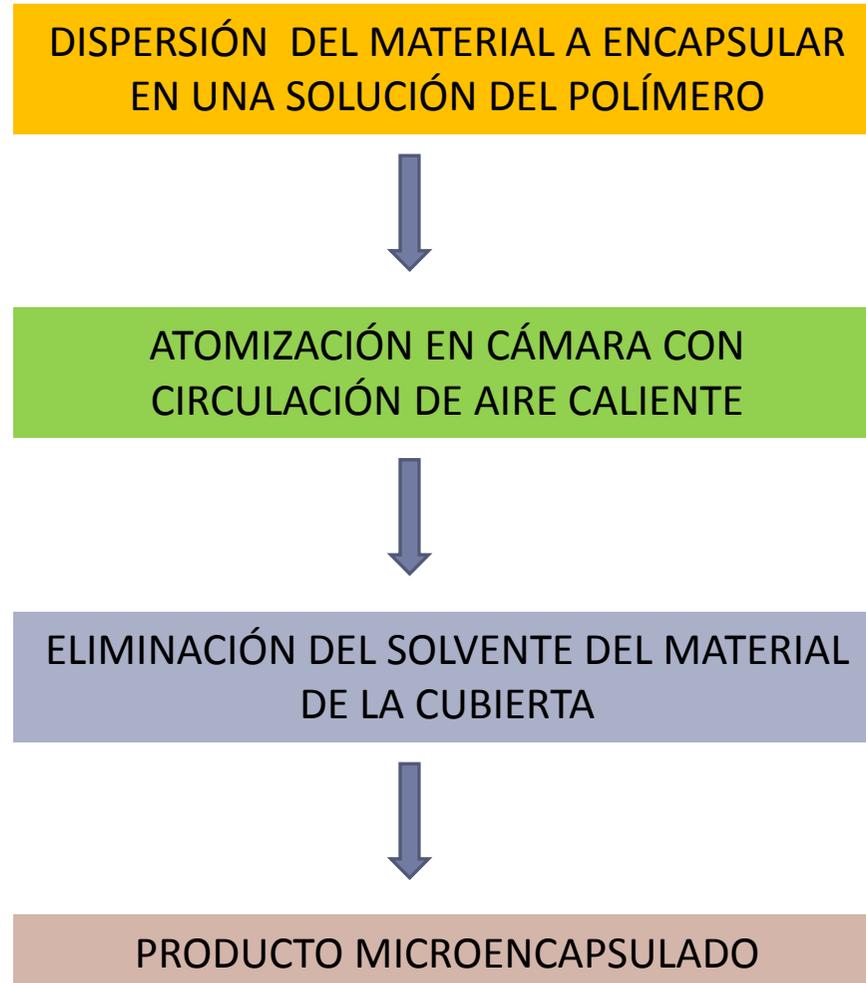
problemas ⇒ pérdida de PA durante el proceso ⇒ por precipitación en forma de cristales en la superficie de las microcápsulas, por solubilización en la fase externa de la emulsión

Alternativa para la encapsulación de PA muy solubles en agua

emulsión compleja

solución del PA \Rightarrow fase interna de una primera emulsión \Rightarrow polímero \Rightarrow fase continua

sistema w/o \Rightarrow se emulsifica de nuevo con una solución acuosa \Rightarrow emulsión w/o/w



Spray drying o desecación por atomización

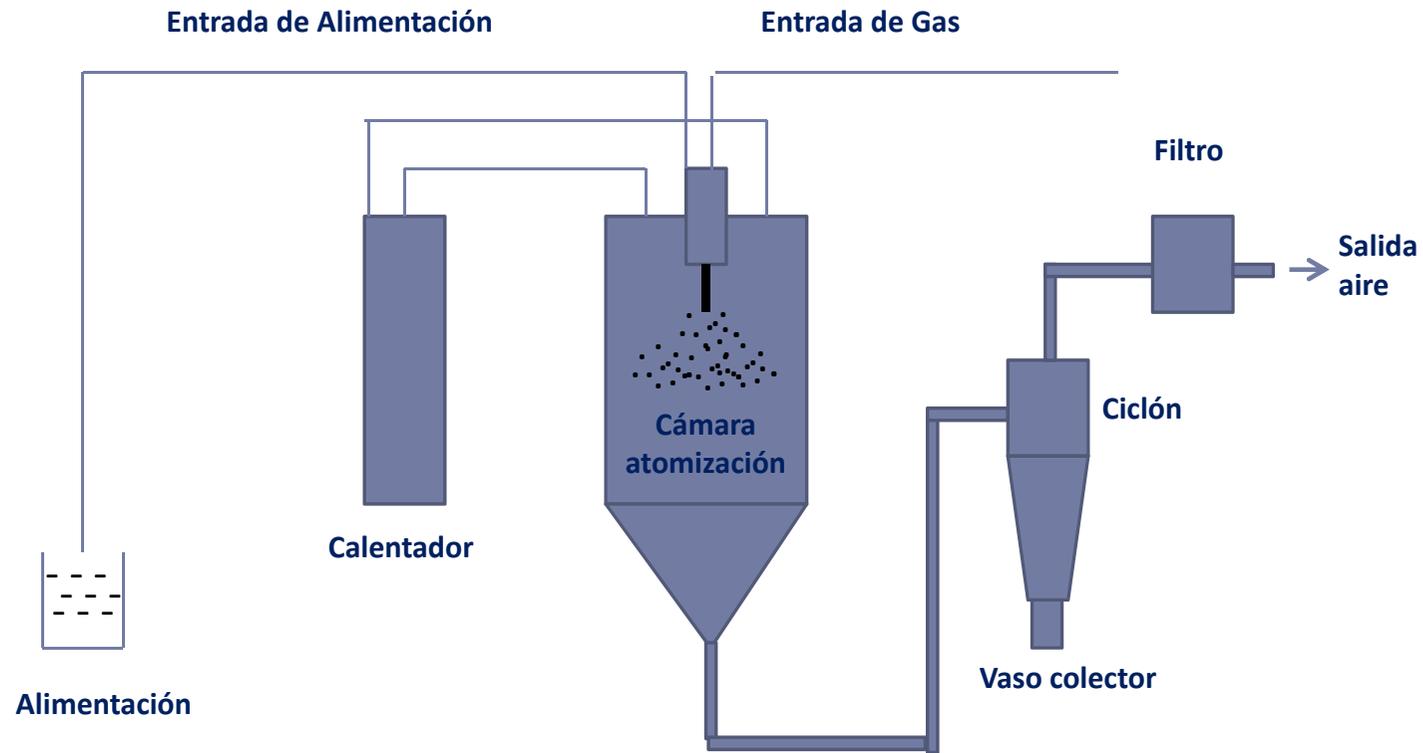
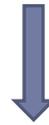
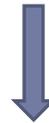


Ilustración realizada por Rosa Hernández®
(2015)

DISPERSIÓN DEL MATERIAL A ENCAPSULAR EN
MASA FUNDIDA DEL MATERIAL DE LA CUBIERTA



ATOMIZACIÓN EN CÁMARA CON
CIRCULACIÓN DE AIRE FRIO



SOLIDIFICACIÓN DEL MATERIAL DE LA
CUBIERTA

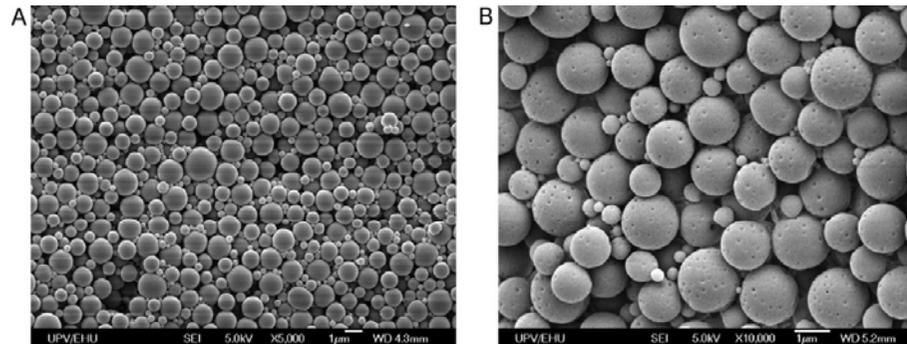


PRODUCTO MICROENCAPSULADO

Características morfológicas, estructura interna y tamaño de partícula

Forma, tamaño y distribución de tamaños

- técnicas microscópicas
- difracción de rayos láser
- método Coulter Counter



A. Salvador y cols. Vaccine 30 (2012) 589– 596

Carga superficial (Potencial Z)

La carga superficial se determina mediante la medida del potencial Z que mide la movilidad de las partículas sometidas a un potencial eléctrico.



Nanosizer

Influye sobre resuspensión y estabilidad de las MP y NP. Carga $\geq \pm 30$ mV adecuada para evitar la aglomeración entre partículas y favorecer su correcta dispersión.

Influye en biodistribución y captación celular: mejor + , membranas celulares -

Rendimiento de producción

$$\frac{\text{porcentaje de MP obtenidas}}{\text{cantidad total de material (PA + polímero)}}$$

Eficacia de encapsulación y contenido en principio activo

$$\text{Contenido p.a. (\%)} = \frac{\text{Cantidad de principio activo encapsulado}}{\text{Peso final de microsferas}} \times 100$$

$$\text{EE (\%)} = \frac{\text{Cantidad de principio activo encapsulado}}{\text{Cantidad teórica de principio activo}} \times 100$$

Estudio de liberación del principio activo

Estado físico e interacciones polímero-principio activo

Algunos ejemplos de formulaciones comercializadas basadas en nanopartículas

NOMBRE	DESCRIPCIÓN	MECANISMO ACCIÓN	INDICACIÓN
Eligard®	Acetato de leuprolide NP de PLGA	Liberación sostenida	FDA 2002 Cáncer de próstata avanzado (sc)
Opaxio®	Paclitaxel covalentemente unido a NP de poliglutamato	EPR	FDA 2012 Glioblastoma (intratumoral)
Abraxane®	Paclitaxel Nanopartículas de albúmina	EPR	FDA 2005 Cáncer de pecho Cáncer de pulmón

Formación de la cubierta \Rightarrow por reacción de **gelificación iónica** entre un polisacárido y un ión de carga opuesta

gelificación de alginato Na^+ (polianión) con CaCl_2 (catión)

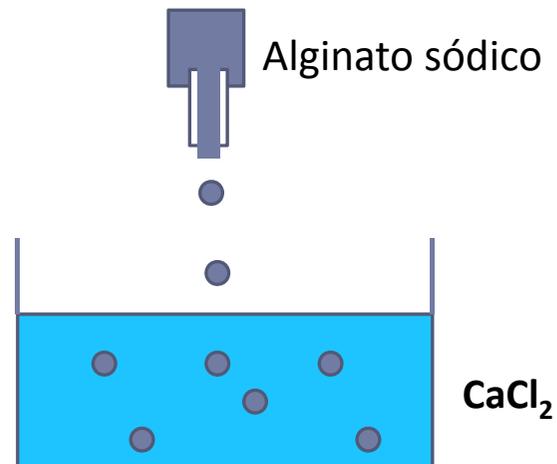


Ilustración realizada por Rosa Hernández®
(2015)

Inmovilización de materiales biológicamente activos en una matriz polimérica rodeada por una membrana semipermeable diseñada para evitar que se produzca un rechazo inmunológico

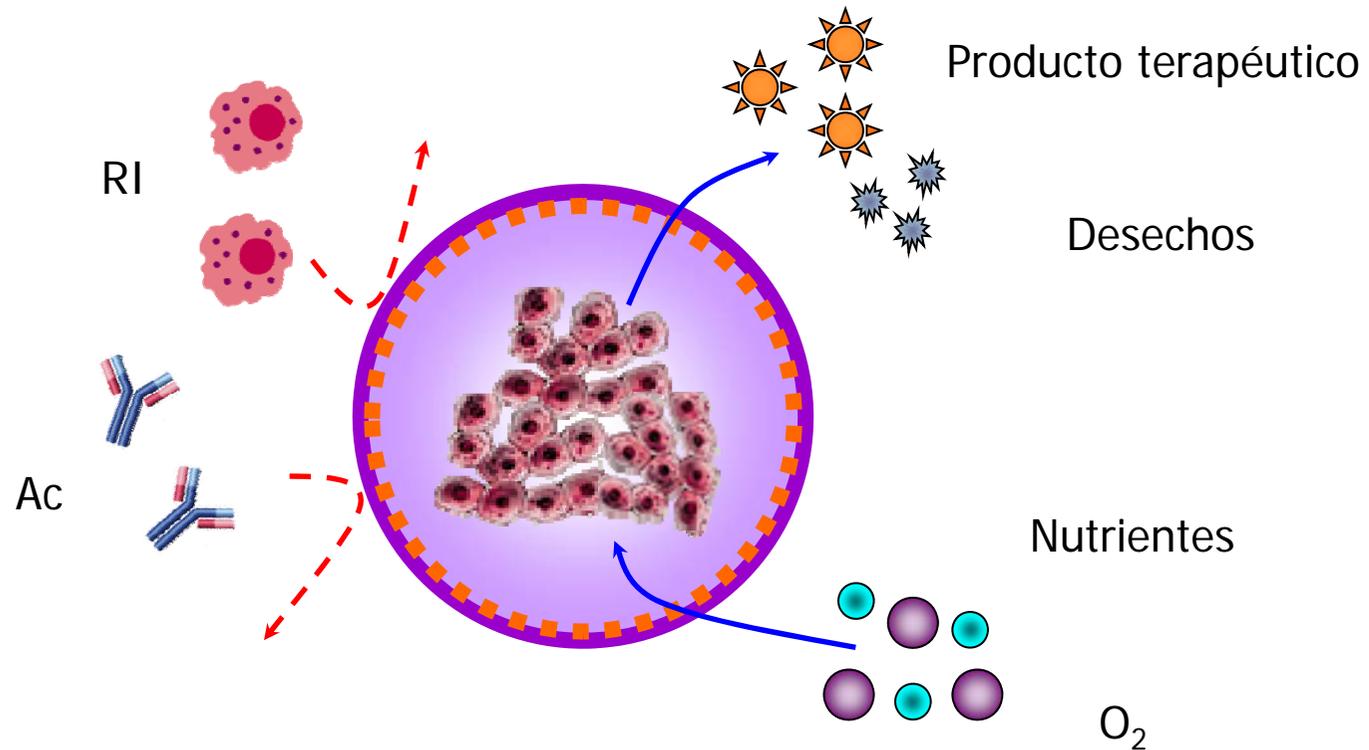


Ilustración realizada por Rosa Hernández®
(2015)

Gelificación iónica: microencapsulación de células

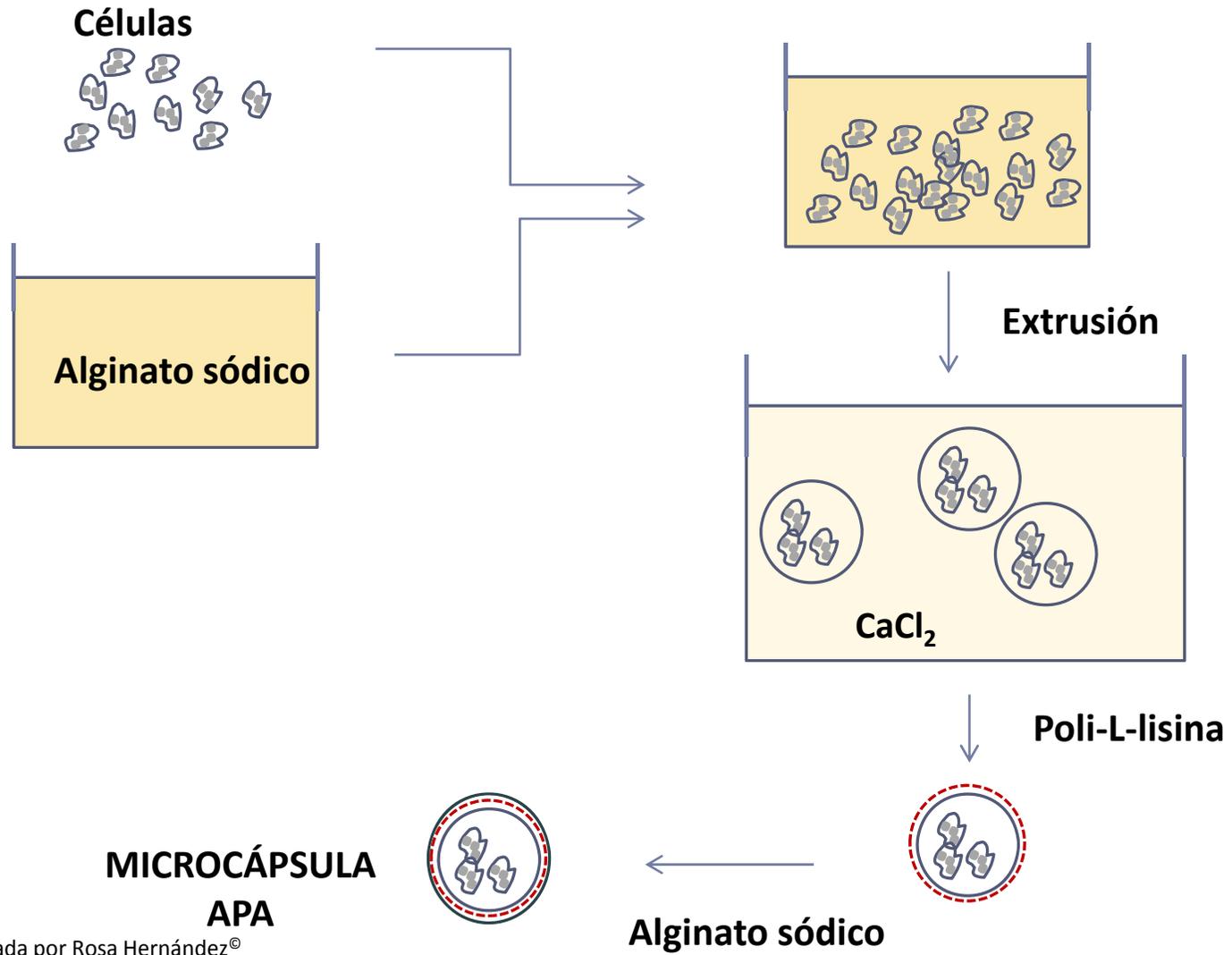
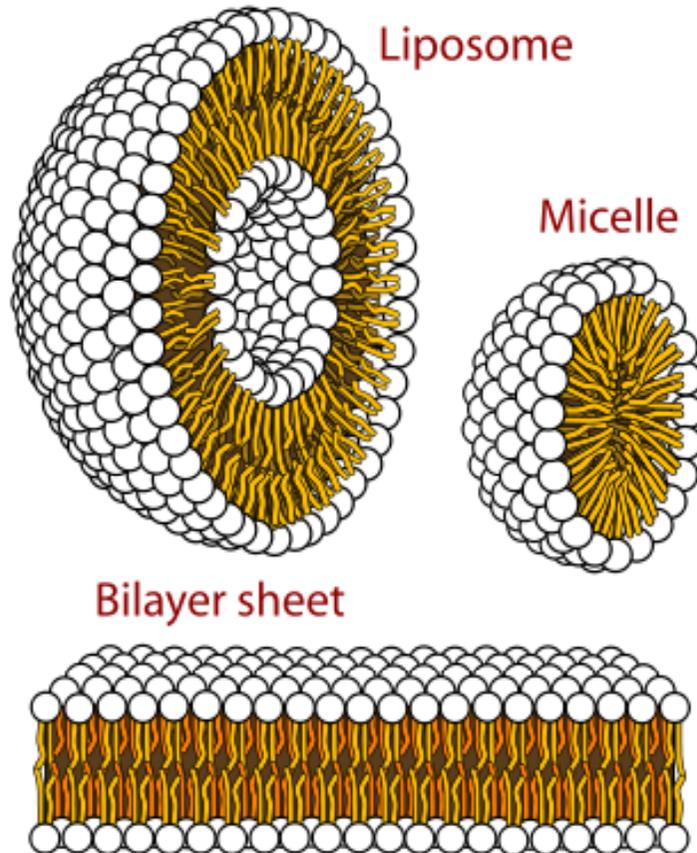


Ilustración realizada por Rosa Hernández®
(2015)

Vesículas esféricas formadas por fosfolípidos diversos dispuestos en bicapas lipídicas concéntricas separadas entre sí por espacios acuosos



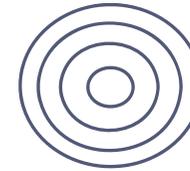
Componentes similares a los de las membranas celulares \Rightarrow biocompatibles y biodegradables
Naturaleza lipídica y acuosa \Rightarrow permiten encapsular F hidrófilos y lipófilos

LadyofHats. Publicada en Wikimedia Commons con licencia licencia Creative Commons Genérica de Atribución 2.0.
https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Phospholipids_aqueous_solution_structures-es.svg (consultada el 09-11-15)

Liposomas multilaminares, **MLV**,

varias bicapas y compartimentos concéntricos.

Tamaño según nº de láminas \Rightarrow 0,4 – 3,5 μm



Liposomas unilaminares pequeños, **SUV**,

una única bicapa y una sola cavidad acuosa.

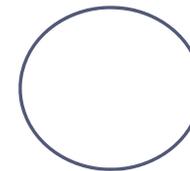
Tamaño \Rightarrow 20 – 50 nm



Liposomas unilaminares grandes, **LUV**

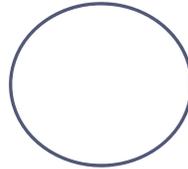
misma estructura que los SUV

Tamaño \Rightarrow 0,2 – 1 μm .

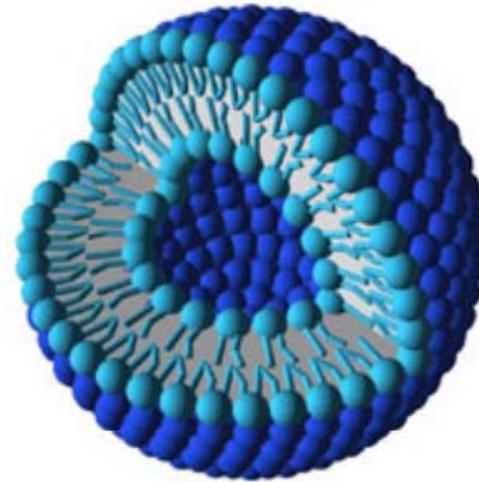




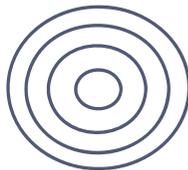
SUV



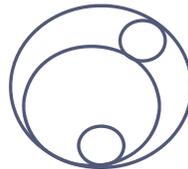
LUV



LUV

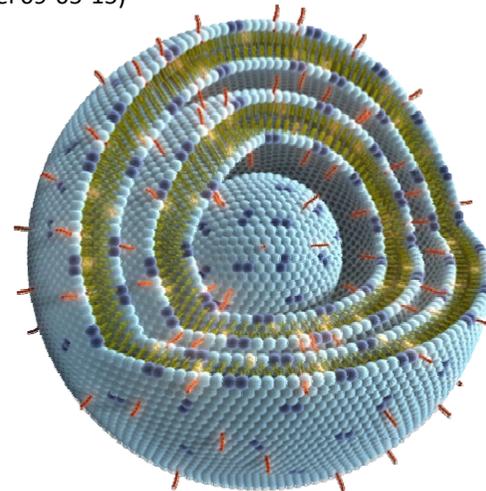


MLV



OLV

Dennis Barten. Wikimedia Commons con licencia Creative Commons Genérica de Atribución/Compartir-Igual 3.0 [Creative Commons Attribution-Share Alike 3.0 Netherlands](http://commons.wikimedia.org/wiki/File%3ALiposoom.jpg) <http://commons.wikimedia.org/wiki/File%3ALiposoom.jpg> (consultada el 09-05-15)



MLV

Carl C Schimansk. Publicada en Wikimedia Commons con licencia Creative Commons Genérica de Atribución 2.0. http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Stimuvax_01.png (consultada el 09-04-15)

1.- **constituidos por sustancias naturales** ⇒ ventajas:

- baja toxicidad
- débil inmunogenicidad
- biodegradabilidad

2.- **permeabilidad**

3.- **principios activos liposolubles** ⇒ en bicapas lipídicas e **hidrosolubles** ⇒ en espacios interlaminares

4.- **problema** ⇒ **estabilidad**:

- Inestabilidad química ⇒ por oxidación de fosfolípidos
- Inestabilidad física ⇒ las vesículas se funden ⇒ estructuras de mayor tamaño

Liposomas: métodos de preparación

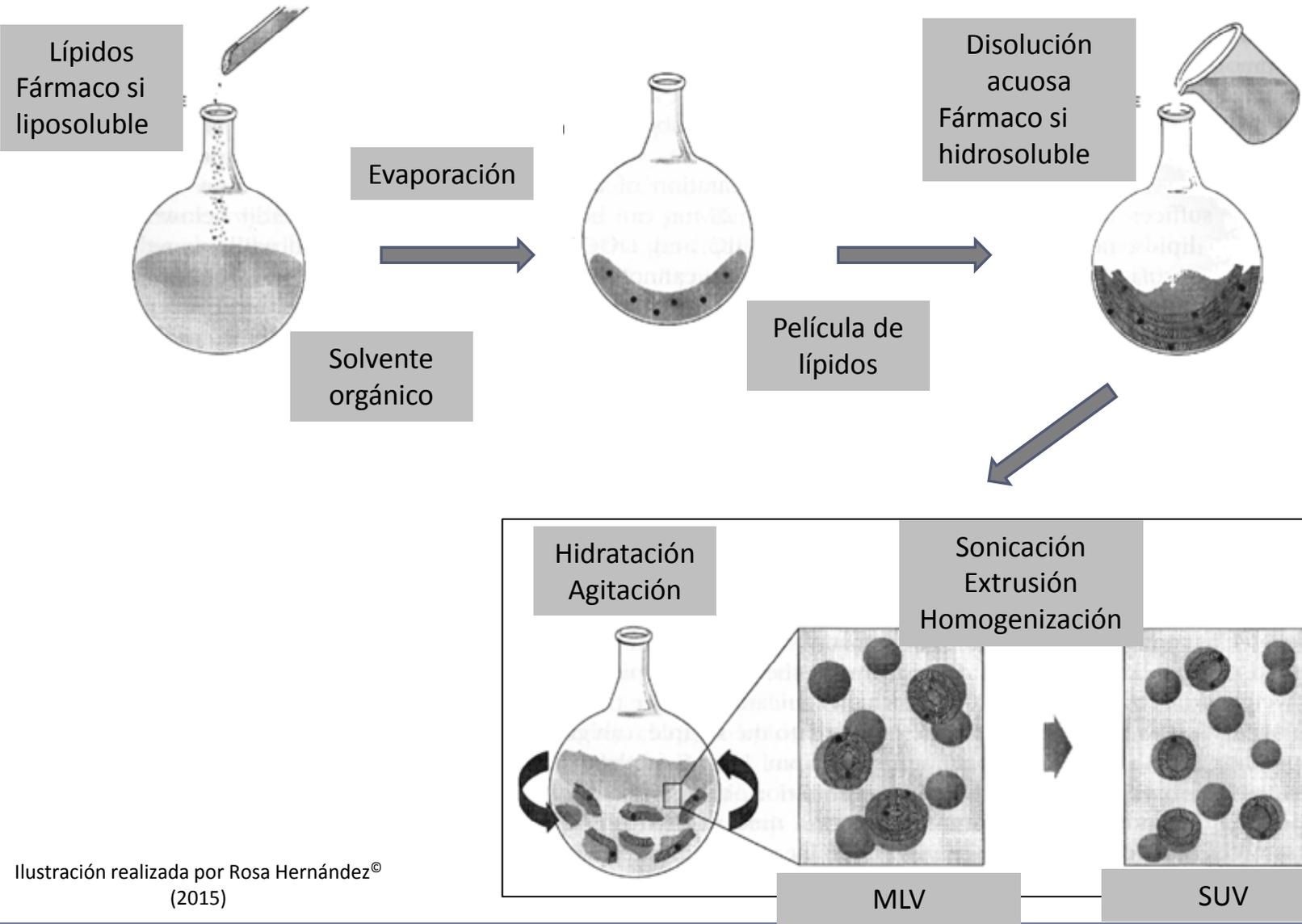


Ilustración realizada por Rosa Hernández® (2015)

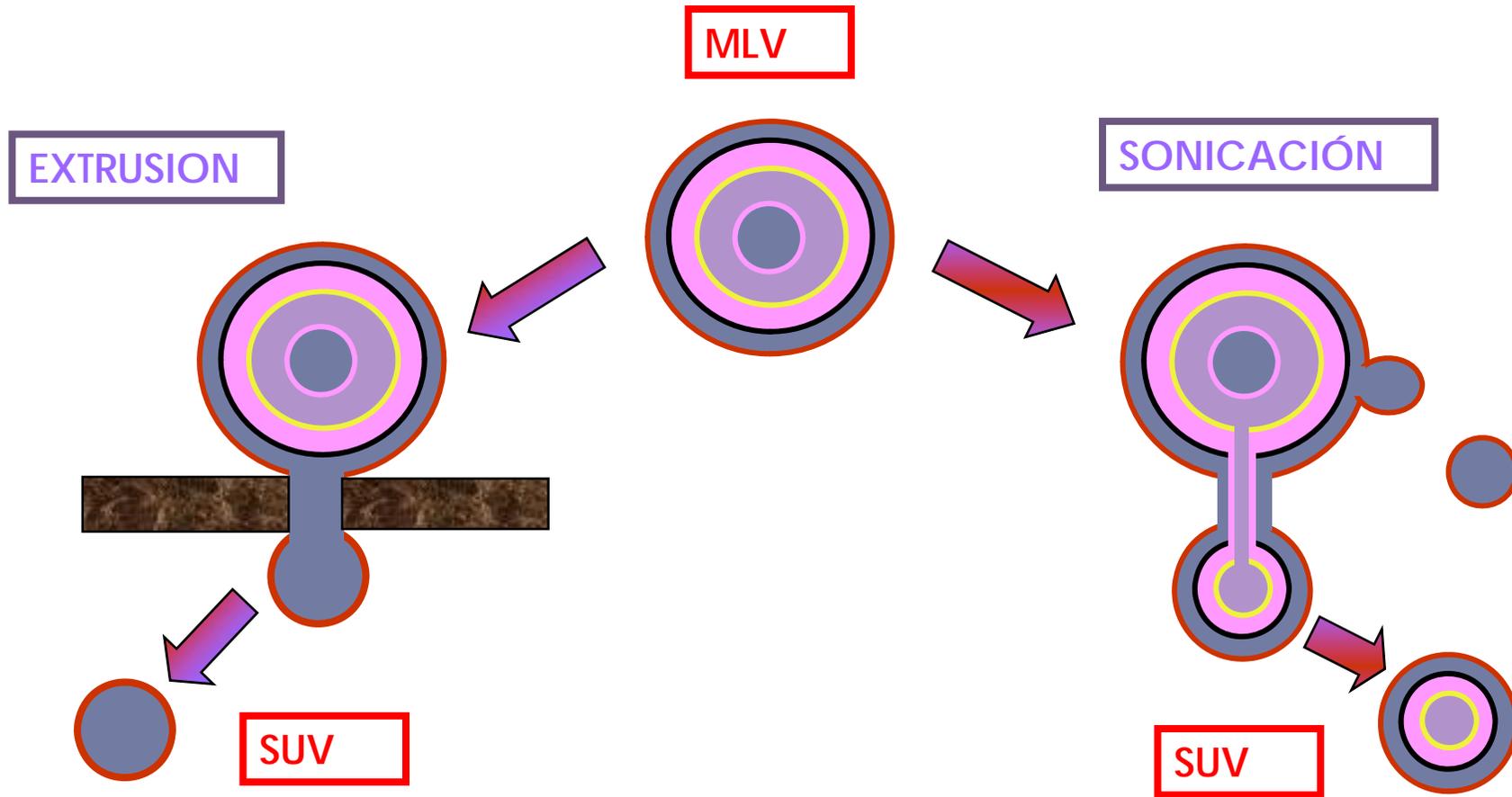


Ilustración realizada por Amaia Esquisabel®
(2015)

Análisis químicos de los componentes de los liposomas

Determinación de fosfolípidos

Análisis del colesterol

Cromatografía en capa fina de los lípidos

Determinación de las propiedades de los liposomas

Eficacia de encapsulación

Porcentaje de liberación

Volumen interno

Laminaridad

Determinación del tamaño de los liposomas

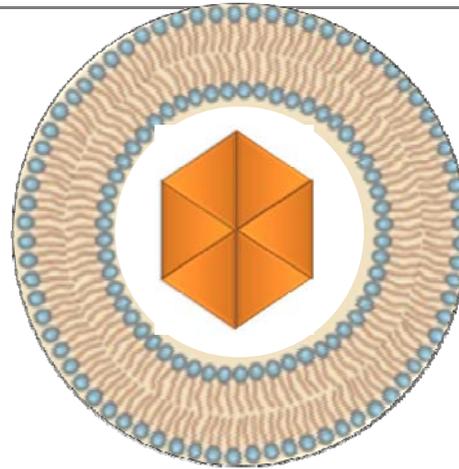
Microscopia electrónica por tinción negativa

Medición por espectroscopia de correlación fotónica

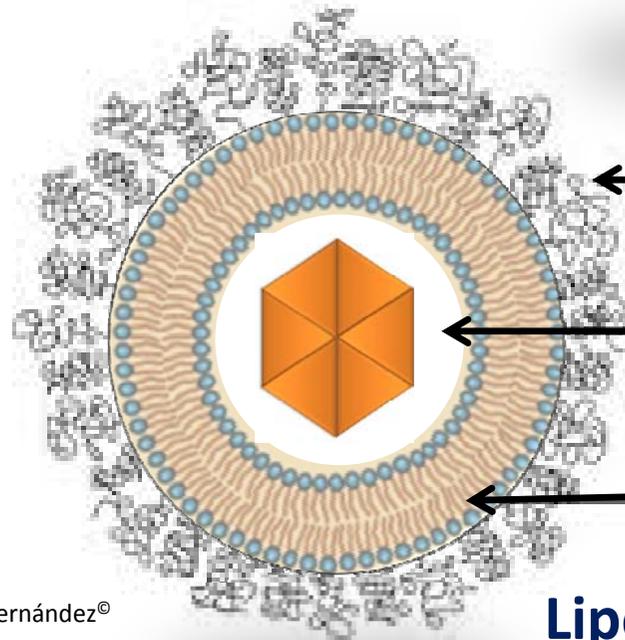
DOXIL®



Doxorrubicina



Liposoma



← **Recubrimiento con PEG**

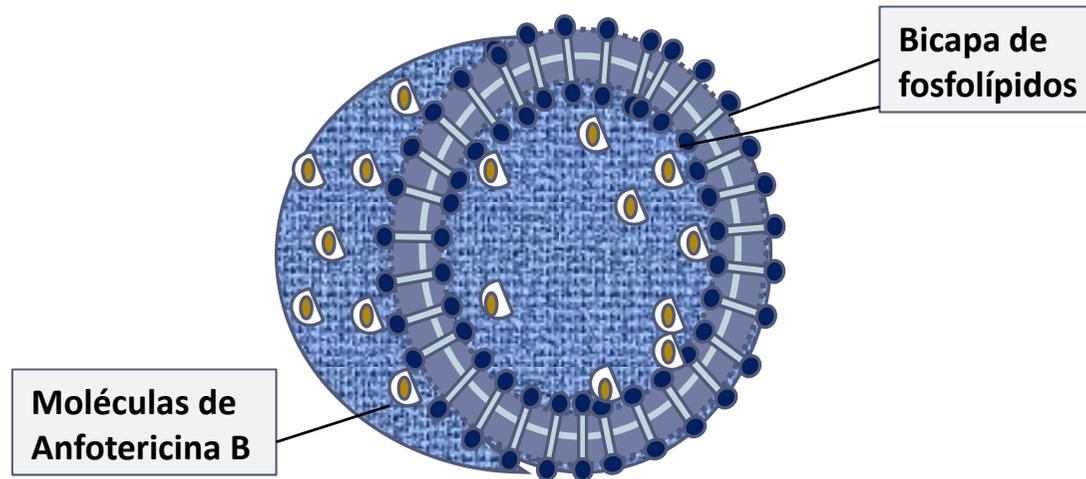
← **Espacio acuoso con Doxorrubicina HCl**

← **Bicapa de fosfolípidos**

Liposoma pegilado

Ilustración realizada por Rosa Hernández®
(2015)

AMBISOME®



Corte transversal del liposoma, tamaño 60-70 nm

Ilustración realizada por Rosa Hernández®
(2015)

Algunos ejemplos de formulaciones comercializadas en forma de liposomas

NOMBRE	DESCRIPCIÓN	MECANISMO DE ACCIÓN	INDICACIÓN
DaunoXome®	Daunorrubicina 45nm	EPR	FDA 1996 SK asociado a SIDA (IV)
Doxil®	Doxorrubicina Liposoma PEGilado 100 nm	EPR	FDA 1995 SK asociado a SIDA, mieloma múltiple, cáncer de ovario (IV)
AmBisome®	Anfotericina B 60-70 nm	MPS	FDA 1997 Infecciones fúngicas sistémicas (IV) Disminuye nefrotoxicidad de anfotericina B
DepoCyt®	Citarabina	Liberación sostenida en CSF 14 días	FDA 1999/2007 Meningitis linfomatosa maligna (IV)
Marqibo®	Vincristina 100 nm	EPR	FDA 2012 Leucemia linfoide aguda (IV)