

# SISTEMAS PORTADORES DE FÁRMACOS BASADOS EN PORTADORES LIPÍDICOS NANOESTRUCTURADOS PARA VEHICULIZACIÓN DE PIROXICAM

Jessica J. Otarola, B. S. Fernández Band, Mariano Garrido

Sector Química Analítica, Av. Alem 1253, Bahía Blanca, B8000CPB, INQUISUR (UNS-CONICET), e-mail: [mgarrido@uns.edu.ar](mailto:mgarrido@uns.edu.ar)

## Introducción

Un sistema portador de fármacos (SPF) es dispositivo que permite la introducción de una sustancia terapéutica en el cuerpo y mejora la eficacia y seguridad de la misma, controlando la velocidad, el tiempo y el lugar de liberación de la droga [1]. Entre estos SPF, son de interés las nanopartículas sólidas lipídicas (SLN). Las SLN son matrices lipídicas a escala nanométrica, sólidas a temperaturas fisiológicas y estabilizadas por surfactantes. Los ingredientes generales incluyen lípidos sólidos, surfactantes y agua [2]. En los últimos años, surgió una segunda generación de estas nanopartículas, los portadores lipídicos nanoestructurados (NLC). Los NLC están formados por mezclas de lípidos sólidos y líquidos con propiedades similares a las SLN. Debido a la presencia de líquido en su estructura, la red cristalina del sólido se ve perturbada y mejora la capacidad de carga del SPF [3]. Entre las ventajas de estos SPF podemos destacar: biocompatibilidad, baja toxicidad, estabilidad, liberación controlada de los principios activos, uso mínimo de solventes orgánicos, posibilidad de ser utilizados en diferentes vías de administración y mediante formas tradicionales, protección de los fármacos ante la influencia de agentes externos. A pesar de estas ventajas, casi no existen formulaciones en el mercado que contengan este tipo de SPF [4]. Por lo tanto, el desarrollo de estos sistemas es de un marcado interés económico y sanitario.

El presente trabajo tiene como objetivo la preparación y caracterización de portadores lipídicos nanoestructurados obtenidos a partir de emulsiones transparentes formadas en caliente, las cuales contienen lecitina de soja, oleato de etilo y surfactantes de la familia de los polisorbatos. Las nanopartículas fueron cargadas con piroxicam, un medicamento de la familia de los AINE (antiinflamatorios no-esteroides). Los parámetros estudiados fueron: estabilidad a lo largo del tiempo, morfología, tamaño de partícula, índice de polidispersidad, potencial Z. Estos estudios se realizaron tanto en las nanopartículas cargadas con piroxicam como en las que no contenían el principio activo.

## Parte Experimental

El método utilizado para la formación de los NLC fue de baja energía [5], y consistió en una dispersión de una microemulsión cálida. La microemulsión se obtuvo mezclando una fase lipídica y una fase acuosa (fase lipídica: oleato de etilo + lecitina de soja, previamente calentada a 60° hasta la formación de una fase homogénea, fase acuosa: solución de Tween 80). La fase acuosa se incorporó a la fase oleosa bajo agitación magnética y manteniendo la temperatura a 60 °C. A la emulsión formada se adicionó butanol bajo continua agitación, hasta la obtención de un sistema transparente. La suspensión de partículas coloidales se obtuvo dispersando la fase cálida transparente en agua a 7 °C. La carga de los principios activos se llevó a cabo pesando la cantidad apropiada de piroxicam y disolviéndolo en la fase lipídica bajo continua agitación antes de la formación de la microemulsión.

La medición de tamaño de partícula, potencial Z e índice de polidispersidad (PDI) se llevó a cabo en un zetámetro Malvern Nano ZS90. El estudio de la morfología de las nanopartículas se realizó utilizando microscopía electrónica de transmisión (TEM). Las muestras fueron tratadas con acetato de uranilo al 1% (contraste negativo).

## Resultados y discusión

Se realizó un estudio a lo largo del tiempo de todos los parámetros fisicoquímicos. Se observó un progresivo aumento en el tamaño de partícula, más pronunciado en los primeros días posteriores a su formación (80 nm a los dos días) y menos acentuado después de la primera semana (130 nm). Esto puede deberse a la formación de agregados de las nanopartículas. En todos los casos se obtuvo una polidispersidad satisfactoria, la cual fue mejorando luego de la primera semana de obtenidas las nanopartículas, hasta lograr un valor de PDI promedio de 0,215, lo que indica la presencia de una suspensión con partículas relativamente monodispersas. Este comportamiento podría indicar que el sistema necesita de aproximadamente una semana para lograr estabilizarse. El potencial Z se mantiene aproximadamente constante a lo largo del tiempo (alrededor de -40 mV). Esto habla de una gran estabilidad del sistema y de una baja tendencia a formar agregados. Estos estudios fueron llevados a cabo tanto en las nanopartículas de control (sin principio activo) como en las cargadas con piroxicam. Las partículas cargadas siguen un patrón similar al observado para el control, aunque se aprecia un ligero aumento de tamaño de las nanopartículas cargadas (aprox. un 10 %). En relación a los valores de PDI obtenidos se observa una ligera diferencia entre el control y las partículas cargadas, presentando estas últimas una menor polidispersidad. No se observan prácticamente variaciones en el potencial Z a lo largo del tiempo para ninguno de los sistemas NLC obtenidos. Esto implica que la estabilidad de los NLC no se ve comprometida a causa de la carga del principio activo. Los valores de tamaño de partícula e índice de polidispersidad fueron corroborados por las micrografías obtenidas mediante TEM. Las fotografías muestran cierta regularidad en el aspecto de las nanopartículas y una forma esférica, con un diámetro coincidente con las medidas realizadas en el Zetámetro. Ambos sistemas presentan nanopartículas con un tamaño máximo uniforme de aproximadamente 180 nm (20 días desde su preparación).

## Conclusiones

Se logró la preparación de nuevos NLC basados en reactivos seguros para la administración en organismos vivos y de bajo costo. El método propuesto es simple, rápido, sin comprometer la estabilidad del principio activo. Los parámetros resultantes de la caracterización resultaron satisfactorios, obteniéndose nanopartículas monodispersas, de morfología esférica, estables a lo largo del tiempo y con tamaños de partícula menores de 200 nm. La incorporación del principio activo (piroxicam) a los NLC no modificó sustancialmente las características del sistema portador.

## Referencias

- [1] K. K. Jain (ed.), Drug Delivery Systems, 2008, Humana Press, Totowa.
- [2] R. H. Müller, K. Mäder, S. Gohla, Eur. J. Pharm. Biopharm. 50 (2000) 161.
- [3] E. B. Souto, S. A. Wissing, C. M. Barbosa, R. H. Müller, Int. J. Pharm. 278 (2004) 71.
- [4] J. Pardeike, A. Hommoss, R.H. Müller, Int. J. Pharm. 366 (2009) 170.
- [5] X. Lin, X. Li, L. A. Zheng, L. Yu, Q. Zhang, W. Liu, Colloids Surf. A 311 (2007) 106.