



# Nanotecnología aplicada à indústria farmacêutica y agricultura

*-Centro de Ingeniería e Investigaciones Químicas.*  
*-Universidad de la Habana. Instituto de Materiales*  
*Laboratorio de Polímeros.*  
*-UFRJ. IMA*

# INTRODUCCIÓN

La llamada tecnología de liberación lenta y controlada o “Controlled release” ha tomado gran importancia tanto en el campo de la agricultura como en la medicina, siendo su principal objetivo la liberación lenta o gradual de un **material activo** desde un sustrato de reserva a otro medio con el fin de conseguir sobre el mismo una acción determinada.

## En la **Agricultura** su importancia:

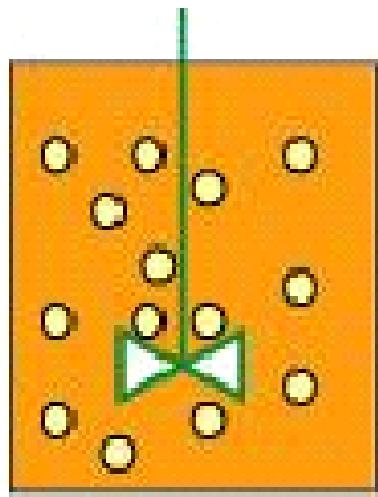
- 1-Eficiencia de los nutrientes alargando su acción en el tiempo.
- 2- Disminuye las labores en el campo al suministrar una cantidad adecuada en una sola aplicación.
- 3- Evitando las perdidas por lixiviación, volatilización, ect contribuyendo así a una disminución de la contaminación ambiental.

# OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo fue la obtención de una suspensión polimérica de bajo peso molecular a base urea formaldehído, en condiciones y relaciones tales que nos permitiera recubrir un fertilizante convencional, convirtiéndolo en un material poco soluble o semipermeable que permita la liberación de los nutrientes de acuerdo a las necesidades de las plantas.

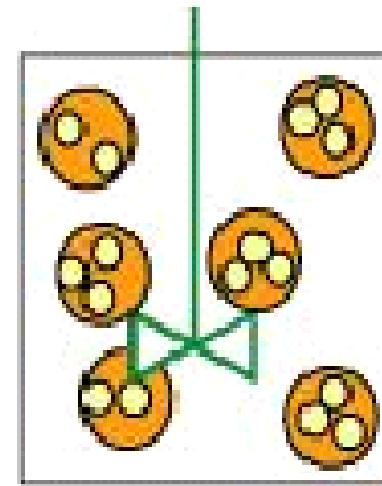
- Obtención del producto.
- Estudios in vitro.
- Estudios en vivo.

# PARTE EXPERIMENTAL



Urea  
+  
Formaldehído

"in situ"



Fertilizante  
Convencional



FERLENT

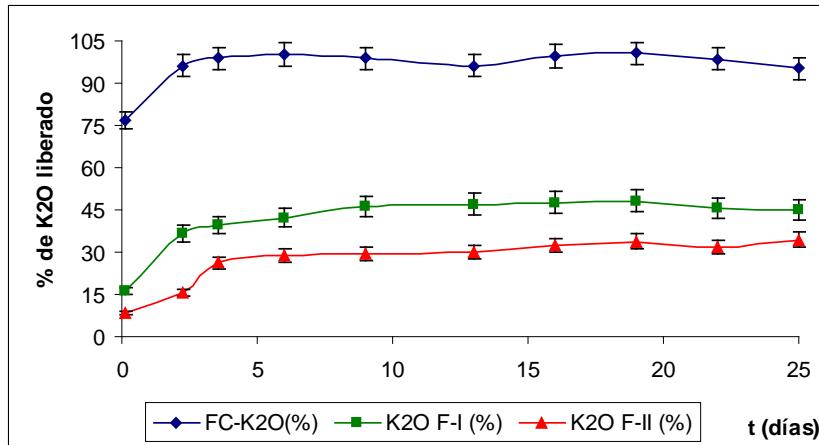
Secado al  
Aire

# Estudios “*in vitro*”.

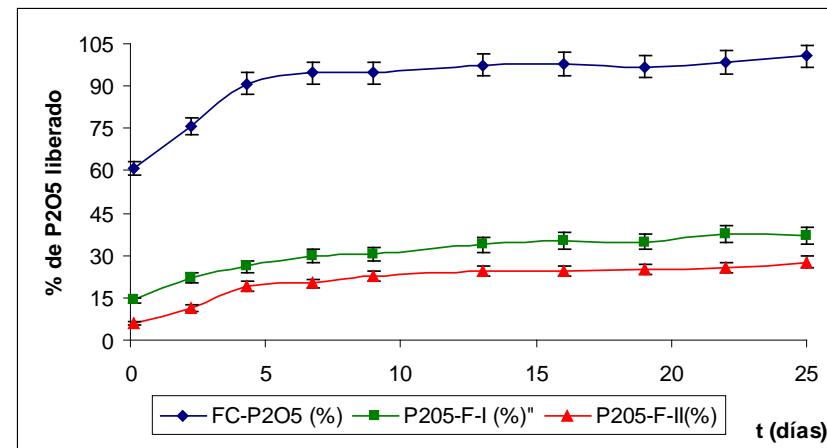


# RESULTADOS

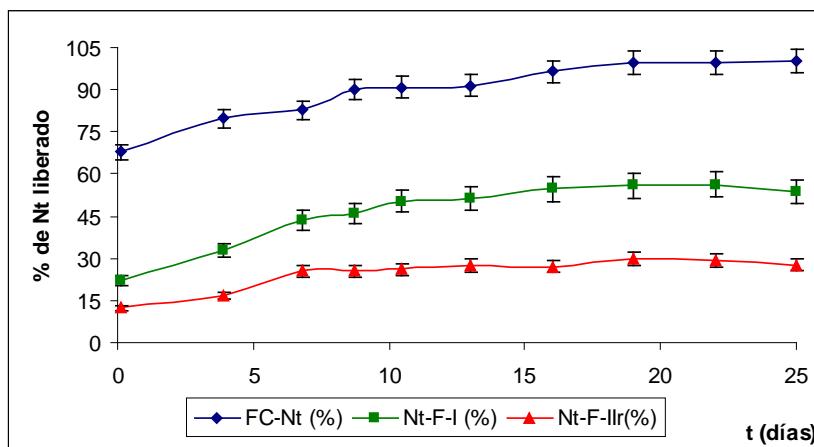
## Estudio In vitro



% de K<sub>2</sub>O liberado por F-I, F-II, y el F-C.

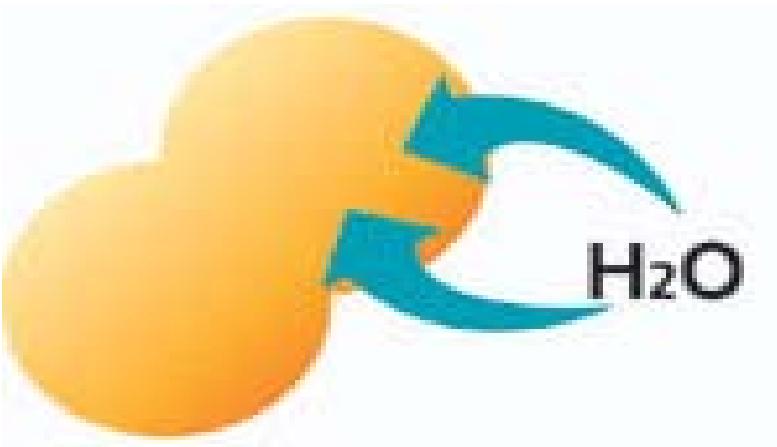


% de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> liberado por F-I, F-II, y el F-C.



% de N-total liberado por F-I, F-II, y el F-C.

# Mecanismo



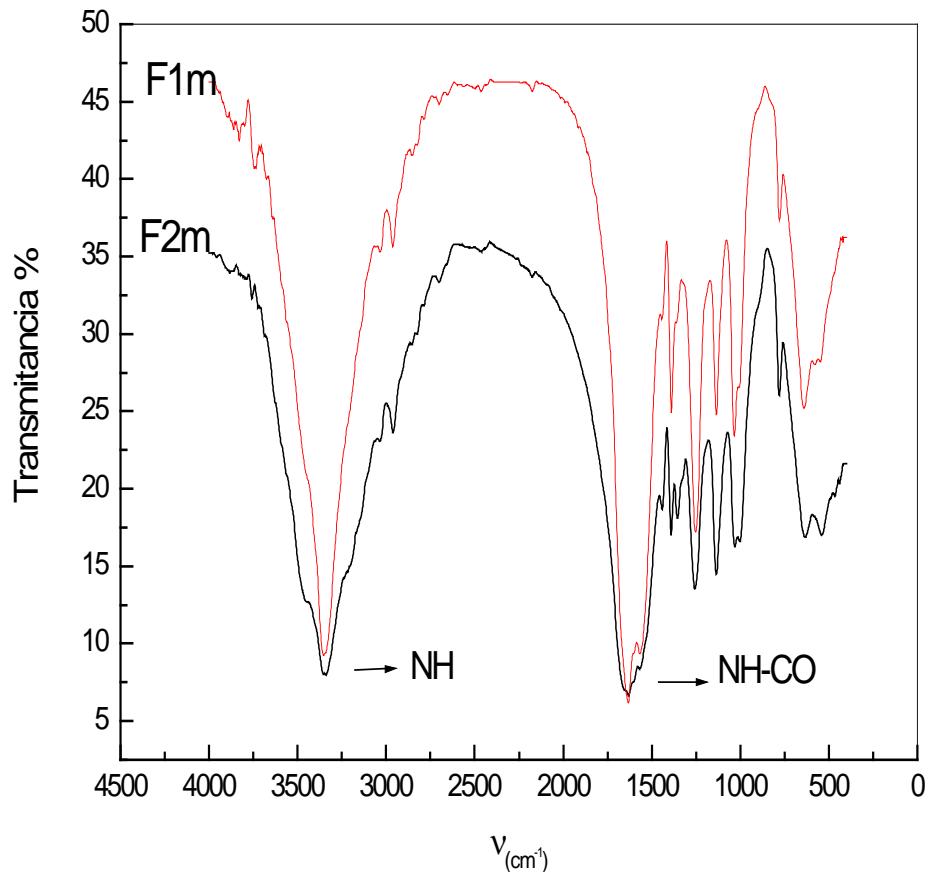
- Penetración de la humedad a través de la membrana polimérica.

Disolución de los nutrientes

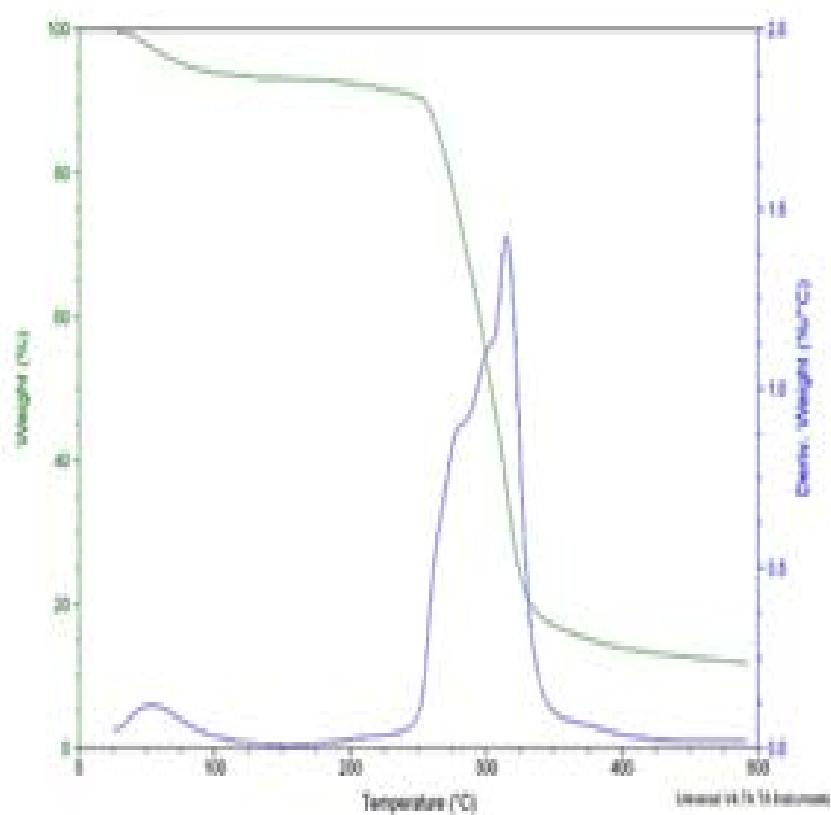


- Difusión de los nutrientes a través de la membrana y de sus poros.

# Caracterizaciones

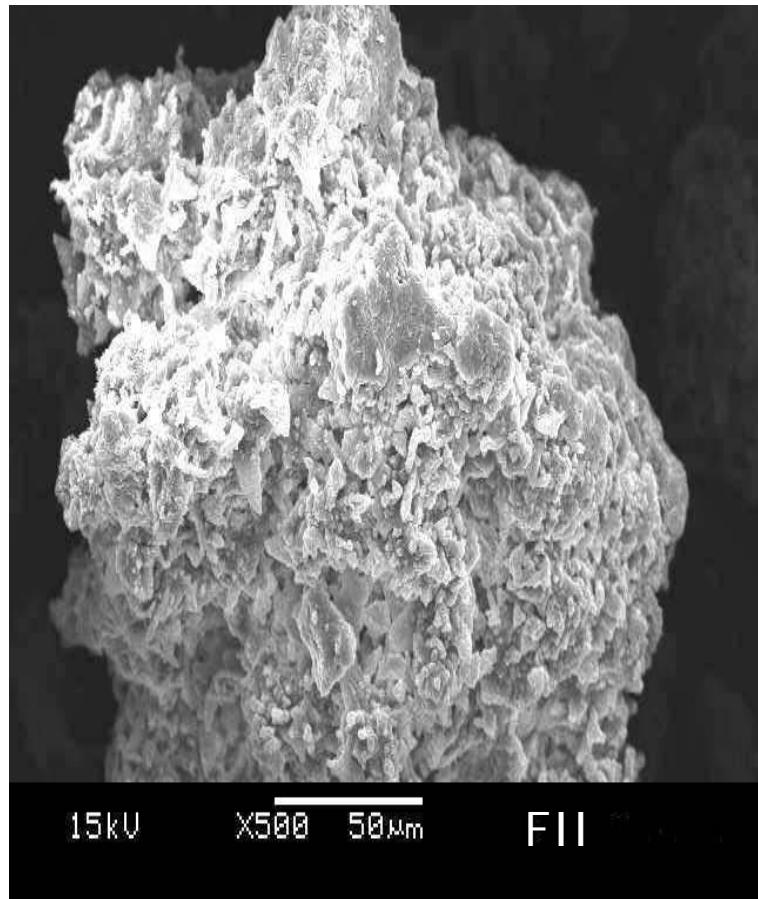
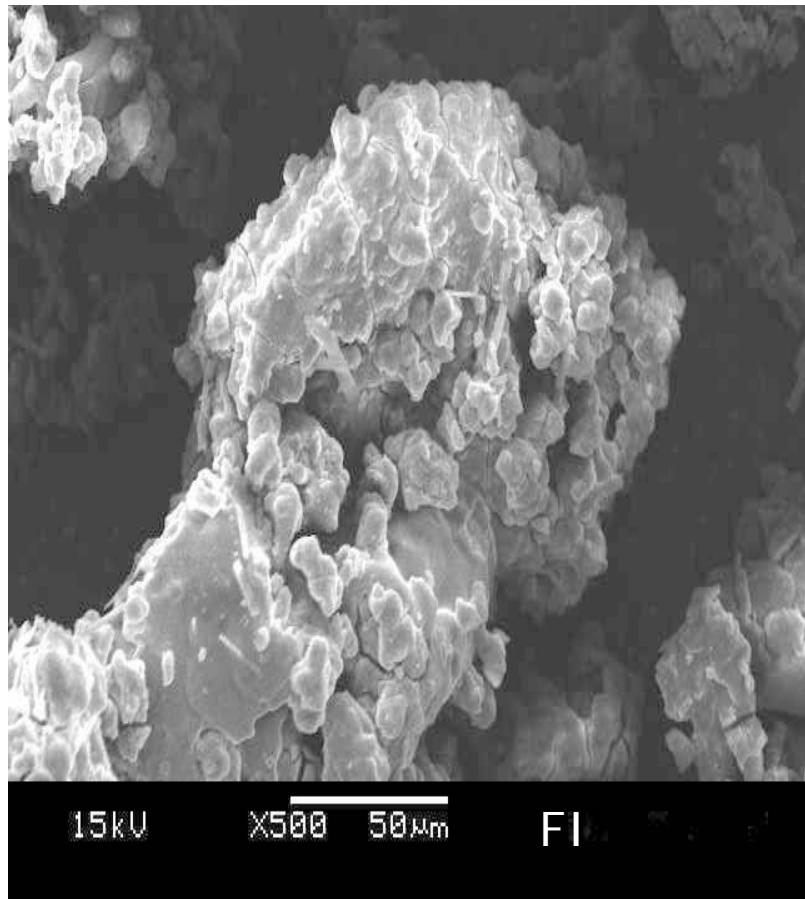


Espectros FTIR. F-I, F-2



TGA, DTGA, del Polímero

# Caracterización Microscópica (SEM)



# ESTUDIO EN VIVO

Cultivo: **GLADIOLO.**

## Tratamientos

T- 1 Testigo (NPK 70-70-70 kg/ha) dos aplicaciones.

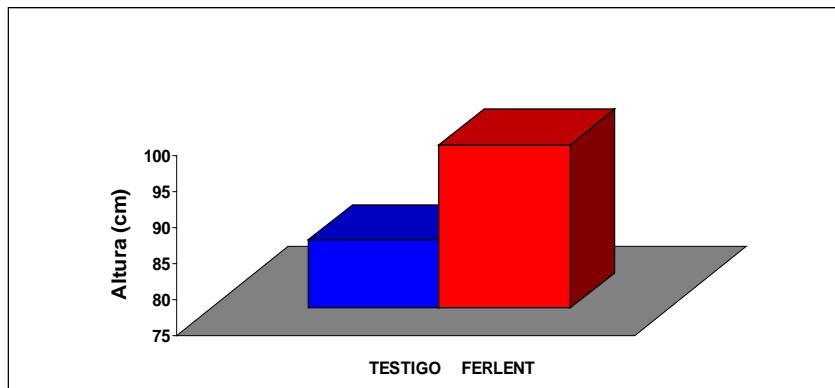
T-2 F-II FERLENT (NPK 70-25-60 Kg/ha) una sola aplicación.

## Parámetros de Evaluar

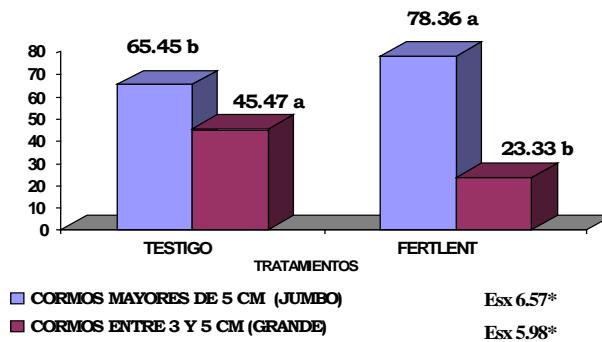
- Altura de la planta a los 60 días (cm).
- Calidad del cormo (cm).
- Porcentaje Foliar de macroelementos (%).



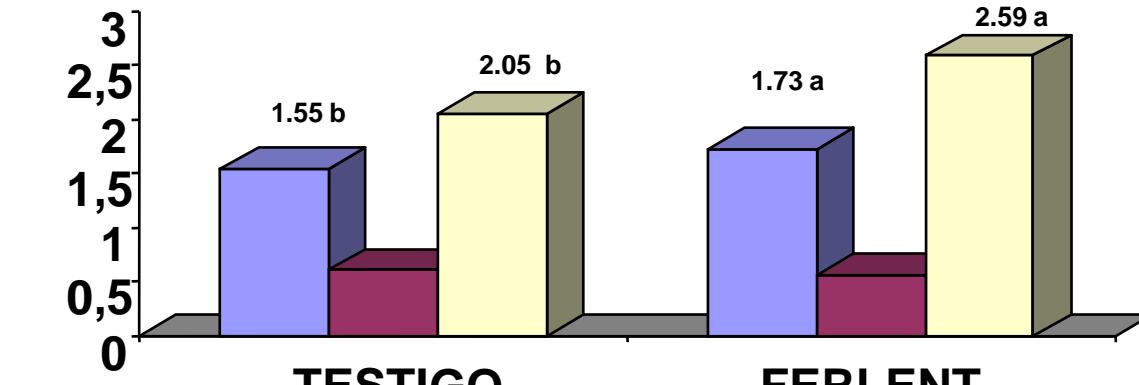
# Estudio en vivo



ALTURA DE LA PLANTA A LOS 60 DDP



PORCENTAJES DE CORMOS POR CATEGORÍAS.



■ NITRÓGENO

■ FÓSFORO

■ POTASIO

PORCENTAJE FOLIARES DE MACROELEMENTOS

## Cultivo: **CEPELLONES DE TOMATE.**

### Tratamientos

T- 1 Testigo. Sustrato enriquecido 1 g /FC 9-45-15/kg de sustrato.

T-2 Sustrato enriquecido con FERLENT® a razón de 40g/bandeja.

La aplicación de la fórmula completa y de FERLENT® se realizó en mezcla con el sustrato.

### Parámetros de Evaluar

Altura de las plántulas a los 20 y 25 días posteriores a la siembra (cm).

Diámetro del tallo (mm).

Número de hojas.

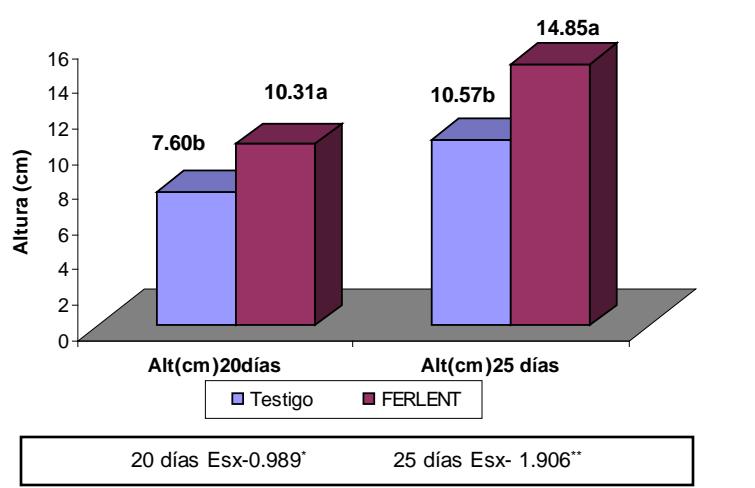
Longitud y ancho de la hoja (cm).

Área foliar (cm<sup>2</sup>).

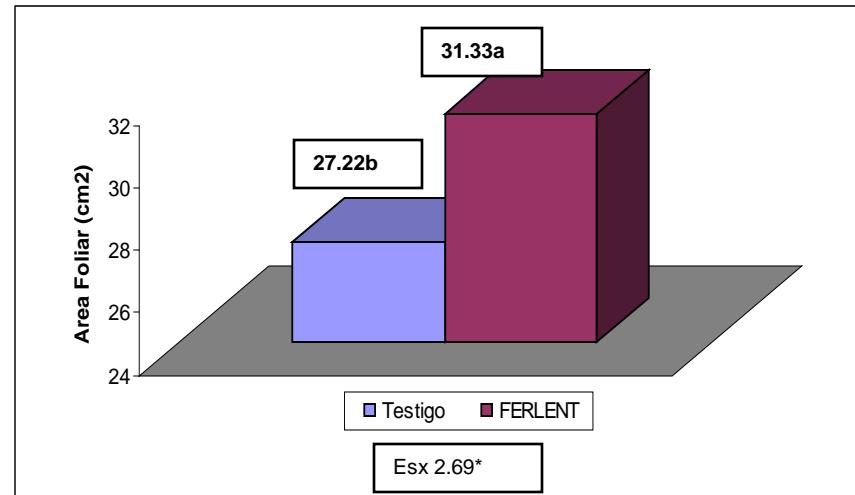
Peso fresco foliar, radical y total (g).



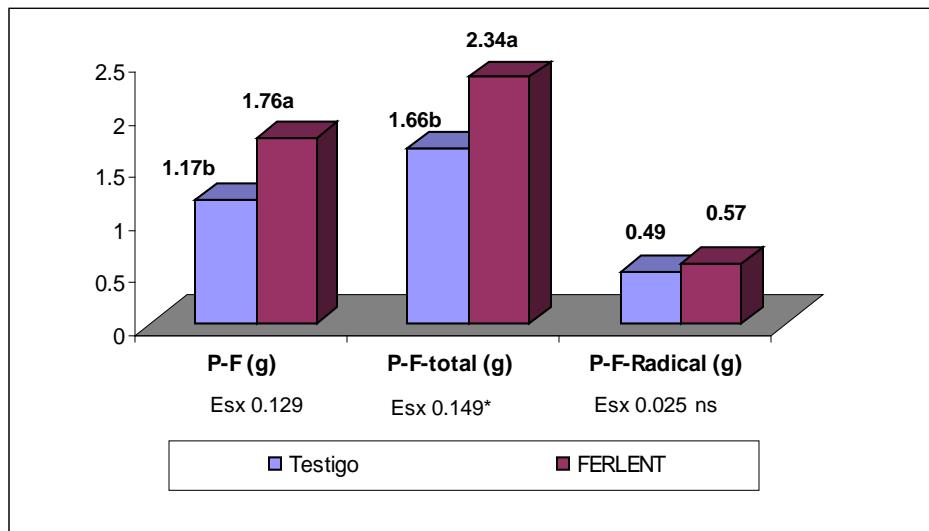
# Estudio en vivo



**Fig.1 Comparación de la altura de la planta entre el FERLENT® y el Testigo**



**Fig.2 Comparación del área foliar entre el FERLENT® Y Testigo**



**Fig.3 Comparación de los pesos frescos foliares, radical y total entre el FERLENT® y el Testigo**

# **PRUEBAS EN CAMPO DE GOLF**

**Experimento realizado en el campo de Golf. “El Golfito”.**



**Green sin fertilizar**



**Zona del Green afectada**



**Zona Afectada  
15 días después  
de ser tratado  
con FERLENT.**

# CÉSPED DE JARDINERÍA.



## Cultivo: **CEPELLONES DE CLAVEL.**

### Tratamientos

T1: Sustrato enriquecido 1 g FC 9-45-15/kg de sustrato (Testigo).

T2: Sustrato enriquecido con FERLENT (40 g/bandeja).

La aplicación de la fórmula completa y de FERLENT® se realizó en mezcla con el sustrato.

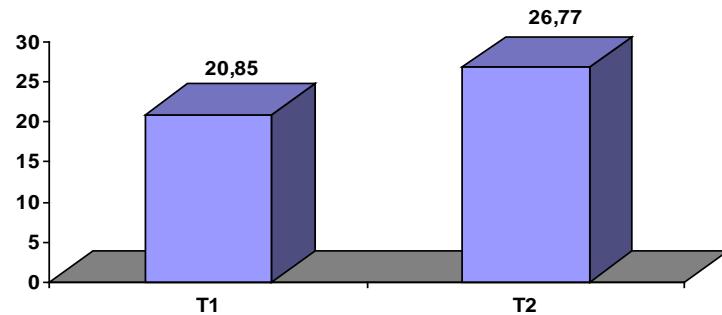
### Parámetros de Evaluar

Longitud de la planta (cm),

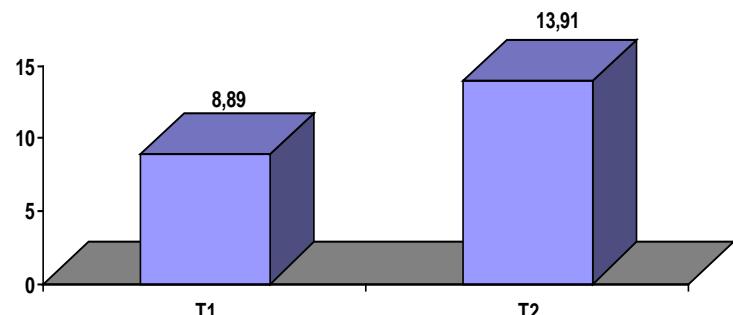
Masa fresca y seca (g) y contenidos (%)

Extracción de nitrógeno, fósforo y potasio por planta (mg.planta-1).





**Fig.1 Efecto de los tratamientos en la longitud de la planta**



**Fig. 2: Efecto de los tratamientos en la masa fresca en plántulas de clavel**

Tratamientos	N	P	K
(mg.planta <sup>-1</sup> )			
<b>T1: Testigo</b>	27.24 b	4.96 b	41.18 b
<b>T2: FERLENT</b>	<b>39.86 a</b>	<b>7.77 a</b>	<b>60.93 a</b>
<b>ESx</b>	<b>1.947***</b>	<b>0.355***</b>	<b>3.120***</b>
<b>CV (%)</b>	<b>10.57</b>	<b>11.56</b>	<b>10.74</b>

**Tabla 2: Efecto de los tratamientos en la extracción de macronutrientes (mg.planta<sup>-1</sup>)**

# AVANCES TECNOLÓGICOS DE LA NANOTECNOLOGÍA

## MEDICINA

Curar enfermedades desde  
Dentro del cuerpo.

Nivel celular o molecular

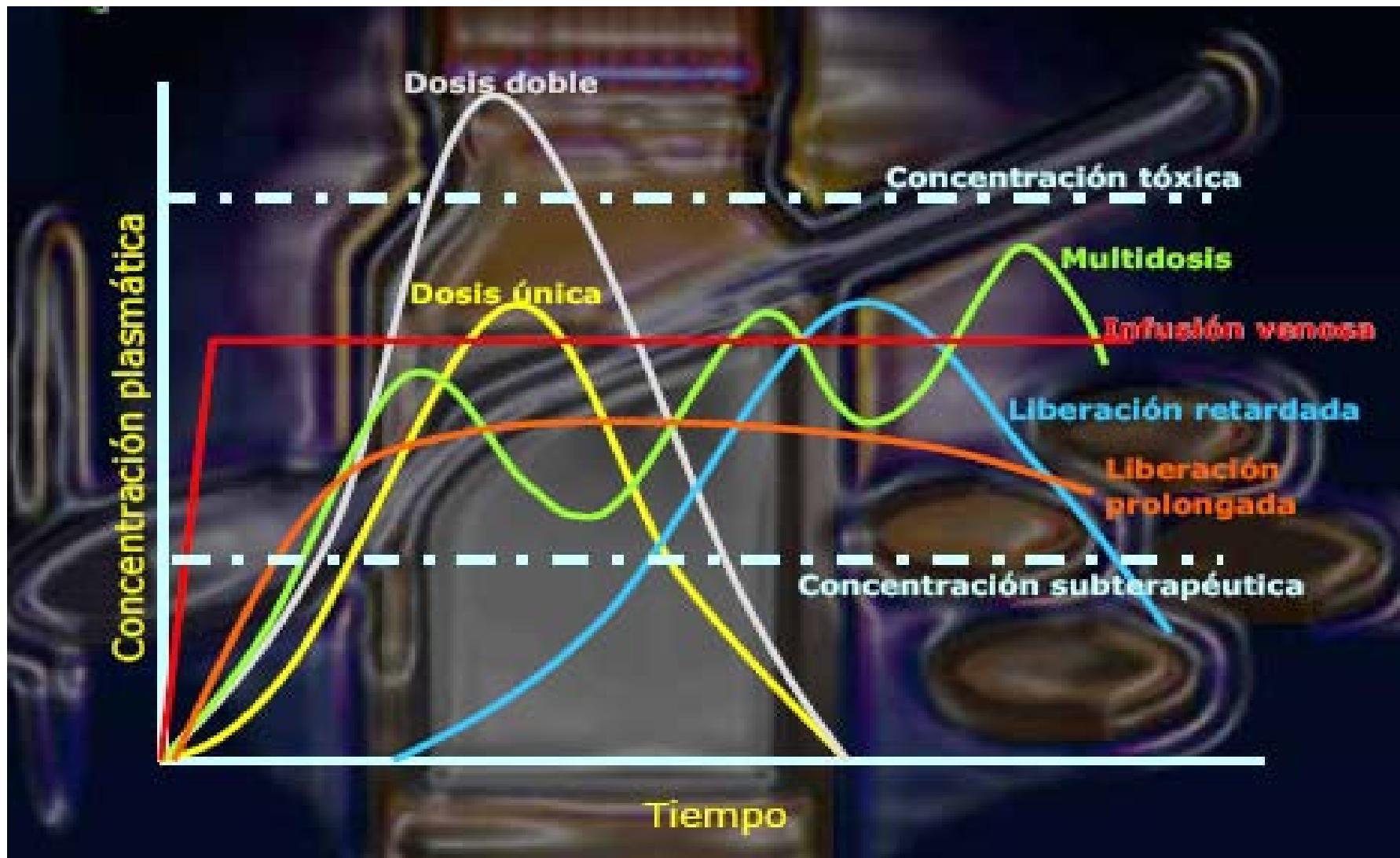
Con estos avances científicos dentro de la Medicina

- Monitorización (imágenes).
- Reparación de tejidos.
- Control de la evolución de las enfermedades.
- Defensa y mejora de los sistema biológicos humanos.
- Diagnóstico, tratamiento y alivio del dolor.
- Administración de medicamentos a las células, etc.

# CATEGORÍAS DE LOS SISTEMAS DE SUMINISTRO DE MEDICAMENTOS:

1. **LIBERACIÓN RETARDADA**: Utilizan emisiones intermitentes y repetidas de la droga a partir de una o más unidades de liberación inmediata incorporadas en una sola forma posológica.
2. **LIBERACIÓN SOSTENIDA**: Comprende todo sistema de suministro de drogas que produzca su liberación lenta por un período prolongado.
  - a) **Liberación prolongada**: Prolonga la duración de la acción en comparación con el suministro convencional.

# RESUMEN DE LOS SL.



# **Que medicamentos pueden ser utilizados para preparar SLC?**



- Fármacos cuyas dosis terapéuticas NO sean muy altas.
- Fármacos que presenten tiempos de vida media muy prolongados (>12 hrs) o muy pequeños (<1 hora), NO son apropiados para su inclusión en este tipo de preparado.

# **FORMULACIÓN DE LOS FÁRMACOS.**

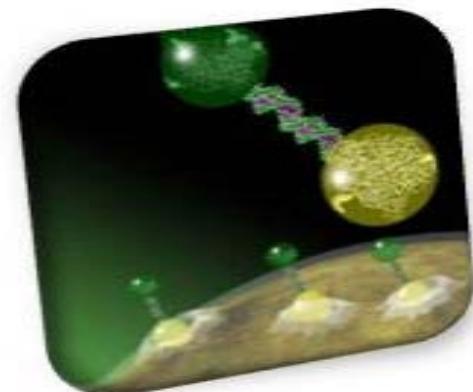
## Formulaciones tradicionales.

- Inyectadas.
- Ingeridas.

Actualmente existen métodos para mejorar la acción de los fármacos:

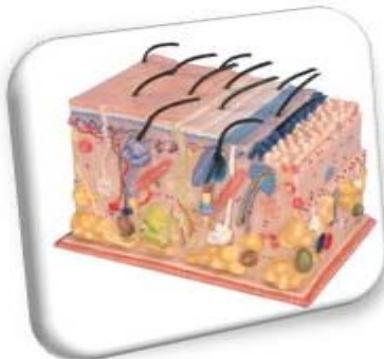
## **NUEVAS RUTAS DE ADMINISTRACIÓN DE FARMACOS**

- **Liberación dirigida hacia lugares específicos:**  
que pretende asegurar que el fármaco es liberado en el lugar requerido, y al mismo tiempo mantiene el fármaco inactivo en cualquier otro lugar del Organismo



## RUTA TRANSDERMAL:

La liberación transdermal, donde el sistema de liberación se adhiere externamente a la piel, es una de las rutas de administración de fármacos comercialmente más aceptadas.



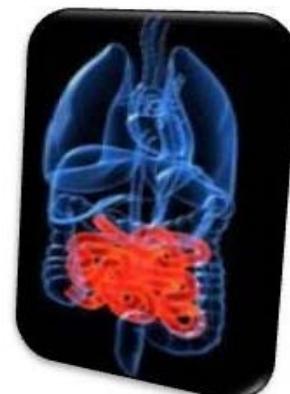
Deben tener un bajo peso molecular.

- Adecuada liposolubilidad del fármaco,
- El medicamento debe ser potente, es decir, ejercer su acción terapéutica a dosis bajas.
- No irritante para la piel.

## RUTA PERORAL

El tracto gastrointestinal (GI) es una vía de administración bastante común debido a la facilidad para ingerir los medicamentos.

- Tableta que se adhieren a las paredes del estómago.
- Tableta o cápsulas que flotan en los fluidos del tracto GI con formas y tamaños diferentes que los retienen por más tiempo.



# **Ventajas SLC**

- Se evitan problemas por incumplimientos de los pacientes.
- Se utiliza menos cantidad total de principio activo.
- Reducción o eliminación de los efectos colaterales sistémicos.
- Se obtiene menos potenciación o reducción de la actividad del principio activo durante el uso prolongado.
- Se reduce a un mínimo la acumulación del principio activo en los tratamientos prolongados.
- Se mejora la eficiencia del tratamiento, al evitarse la fluctuación de los niveles sanguíneos del principio activo y su biodisponibilidad.
- Economía.



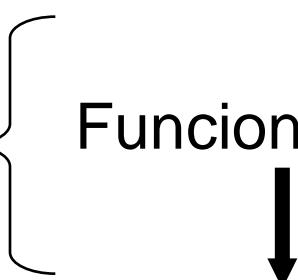
Ventajas de las  
Nanopartículas

## Superación de barreras biológicas

➤ Mejoramiento de la  
absorción

➤ Mayor área superficial

Funcionalización



Especificidad

# Líneas de Investigación

## Nanoencapsulacion

Matrices  
Poliméricas.

Matrices  
Inorgánicas

- Proteínas
- Antidepresivos
- Cardiovascular

- Antiepilepticos
- Anticancerígenos
- Antiinflamatorios

## Métodos Utilizados para Nanoencapsular fármacos

Eudragit L-100  
Eudragit L-30 D-55  
Eudragit RL-PO

Revestimiento entérico  
de Tabletas y de L.C

(tamaño micro o macro)

**Materiales  
Nanoestructurados**

Métodos físico-químicos de  
extracción y/o evaporación  
del disolvente



W /O/ W

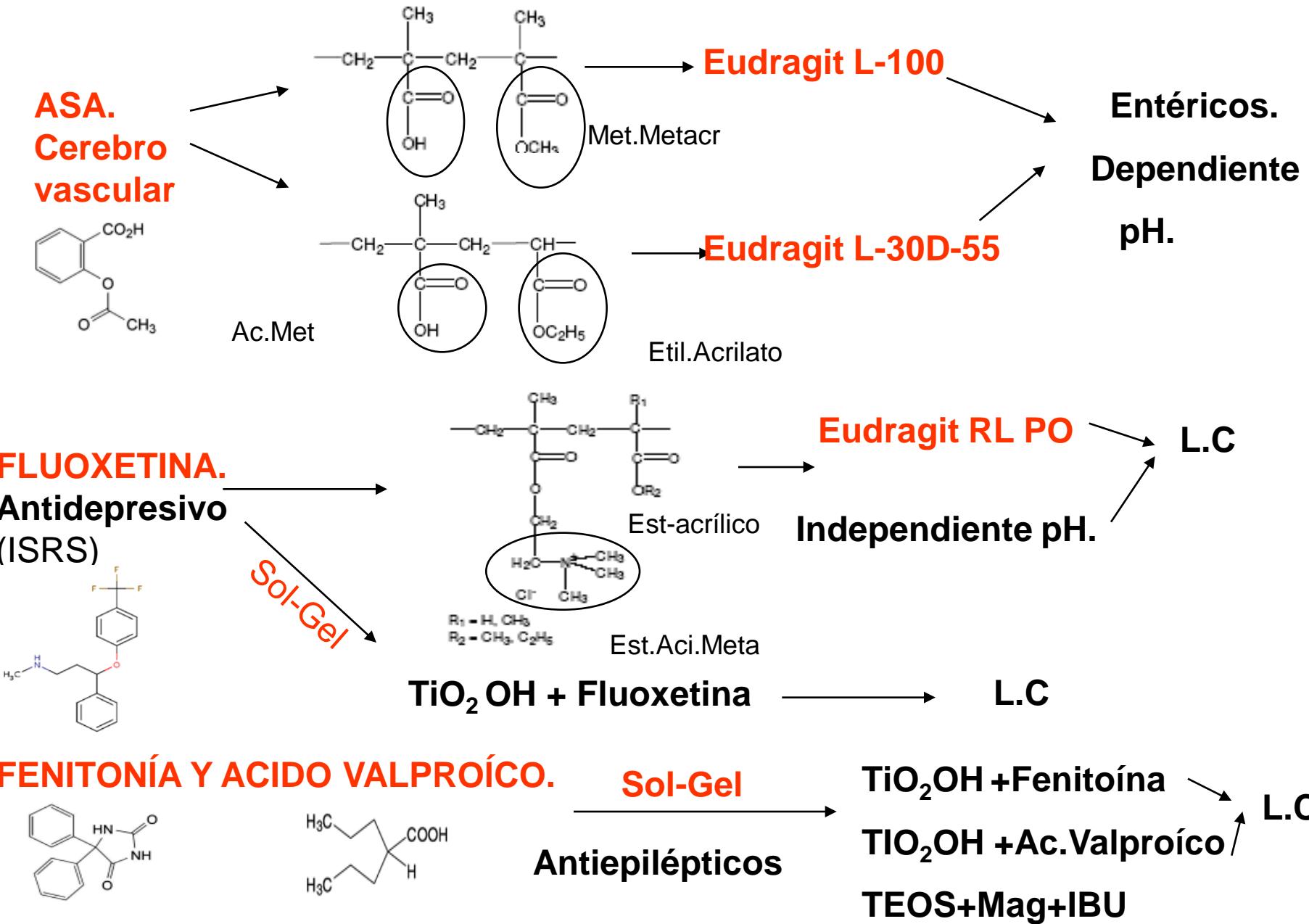


O/ W/ W

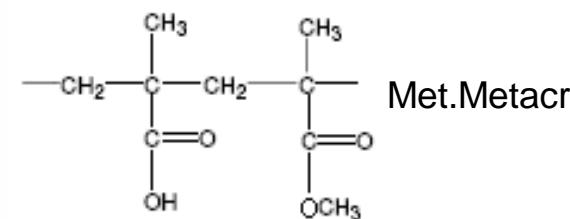
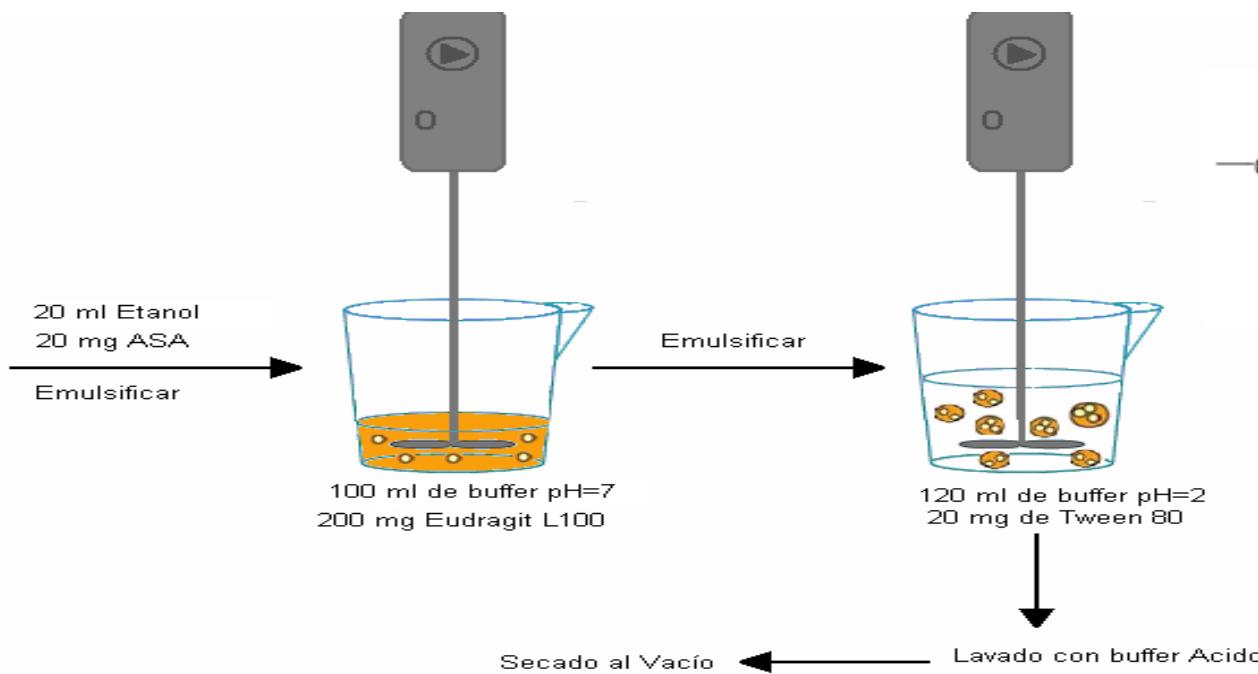
Método Sol-Gel,

temperatura ambiente  
sin catalizadores  
relaciones molares de alcóxido:agua:etanol  
que permitieron obtener *“in situ”* materiales  
nanoestructurados

# FÁRMACO NANOENCAPSULADOS Y MATRICES UTILIZADAS.



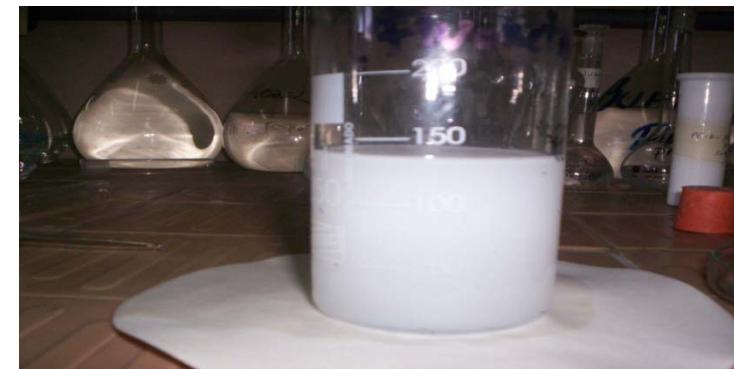
# Materiales Nanoestructurados con ASA. Matriz Polimérica. Eudragit L-100



Eudragit L-100

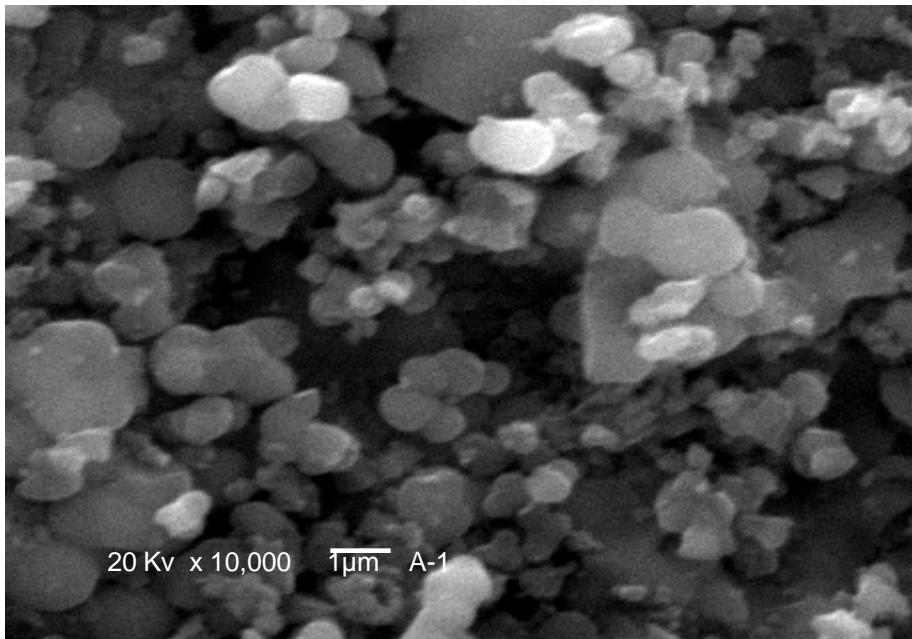
Entéricos.

Dependiente  
pH.

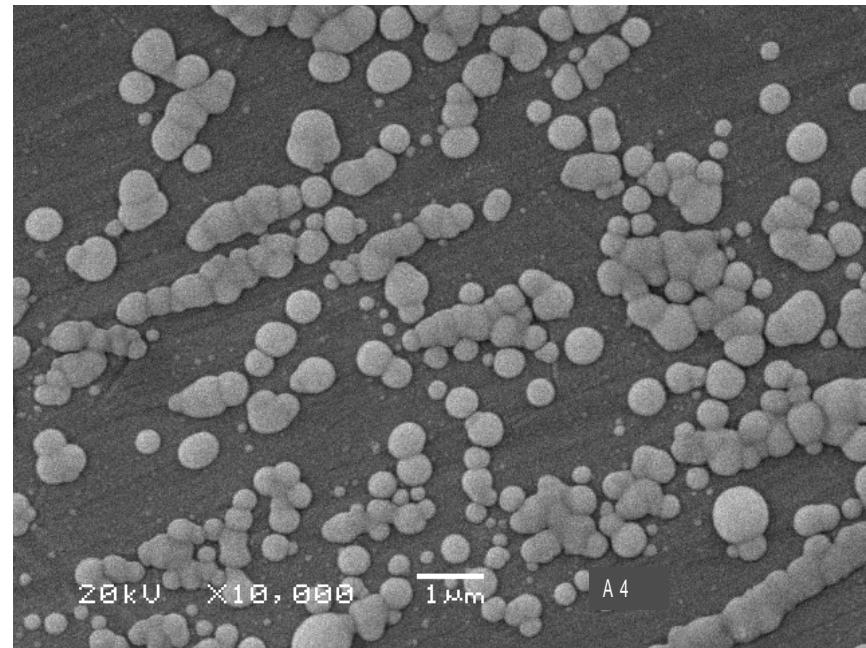


González M, J. Rieumont y otros. Nanoencapsulation of acetyl salicylic acid within enteric polymer nanoparticles. *Rev.Adv.Mater.Sci.* 17:71:75, 2008.

## Microscópica SEM



Microfotografía de Barrido A-1

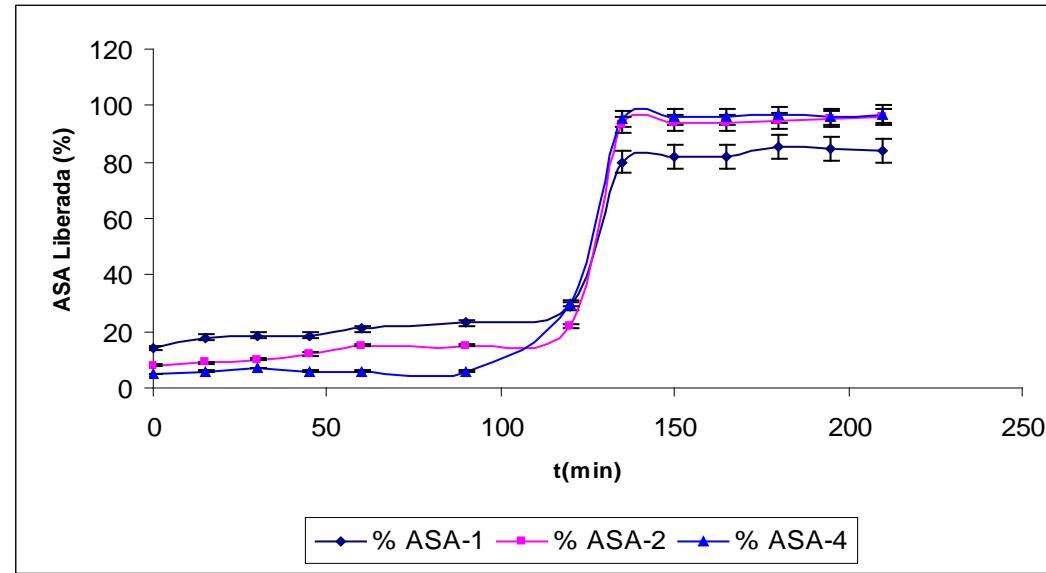


Microfotografía de Barrido A-4

Determinación del diámetro de las nanopartículas.

Muestras	Diámetro Promedio. (nm)	Desviación Estándar. (DS)	# Partículas Analizadas
A1	724	169	100
A2	422	123	100
A3 (Blanco)	252	70	100
<b>A4</b>	<b>328</b>	<b>124</b>	<b>100</b>

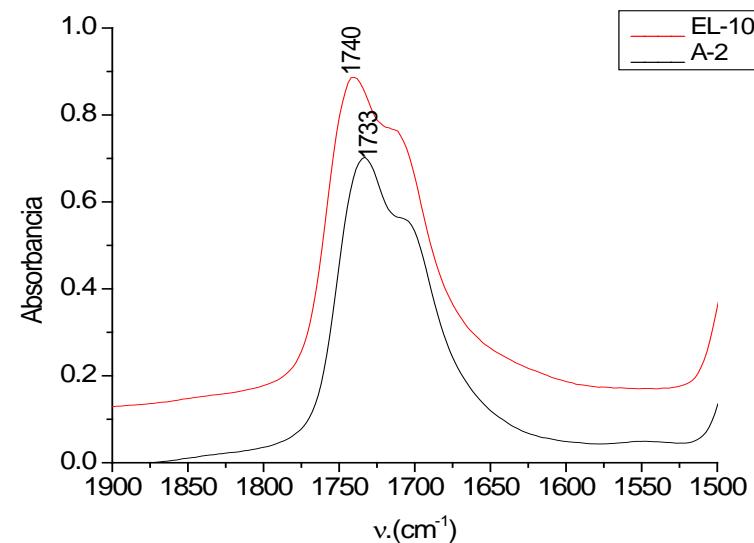
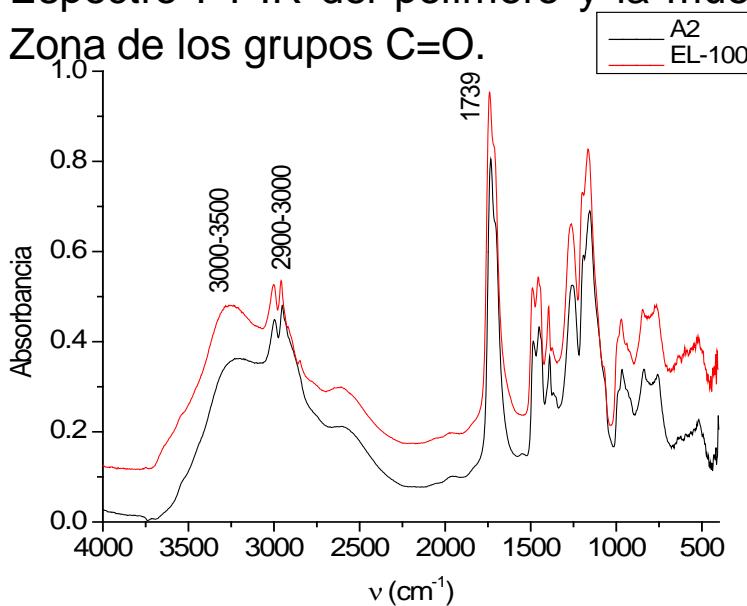
## Perfiles de liberación sistema ASA-EL-100.



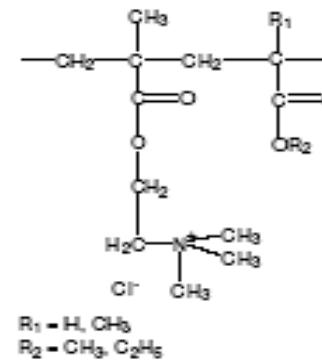
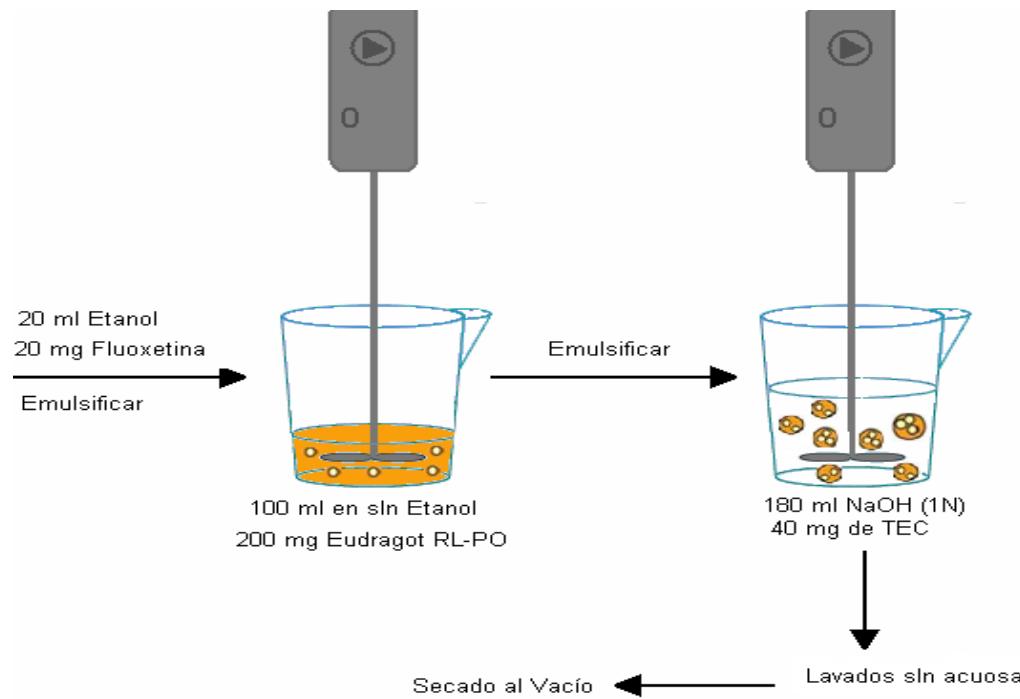
pH = 2

pH = 7

Espectro FT-IR del polímero y la muestra A-2 a) 4000-500 cm<sup>-1</sup> b) Espectro FT-IR en la Zona de los grupos C=O.



# Materiales Nanoestructurados con Fluoxetina. Matriz Polimérica Eudragit RL-PO



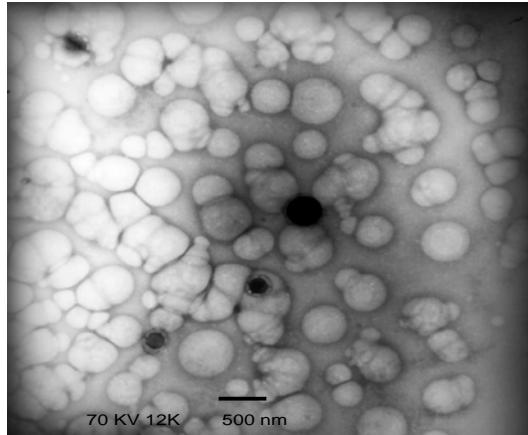
**Eudragit RL PO**

**Independiente pH. LC**

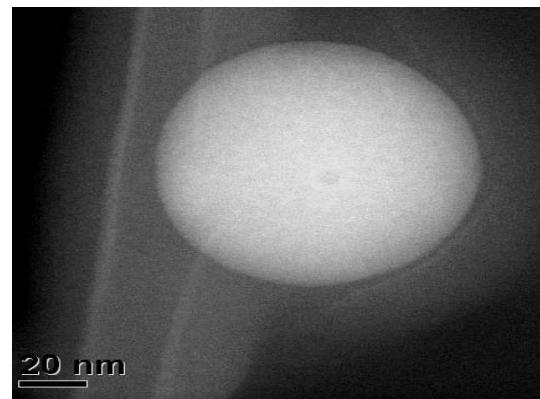
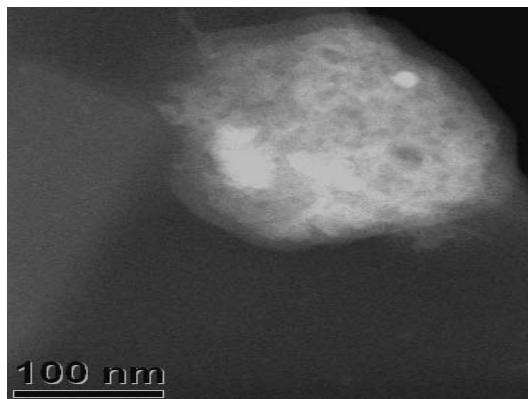
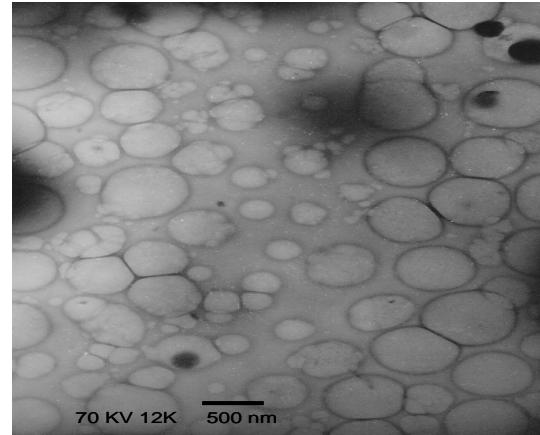


## Microscópia TEM

Exp.X



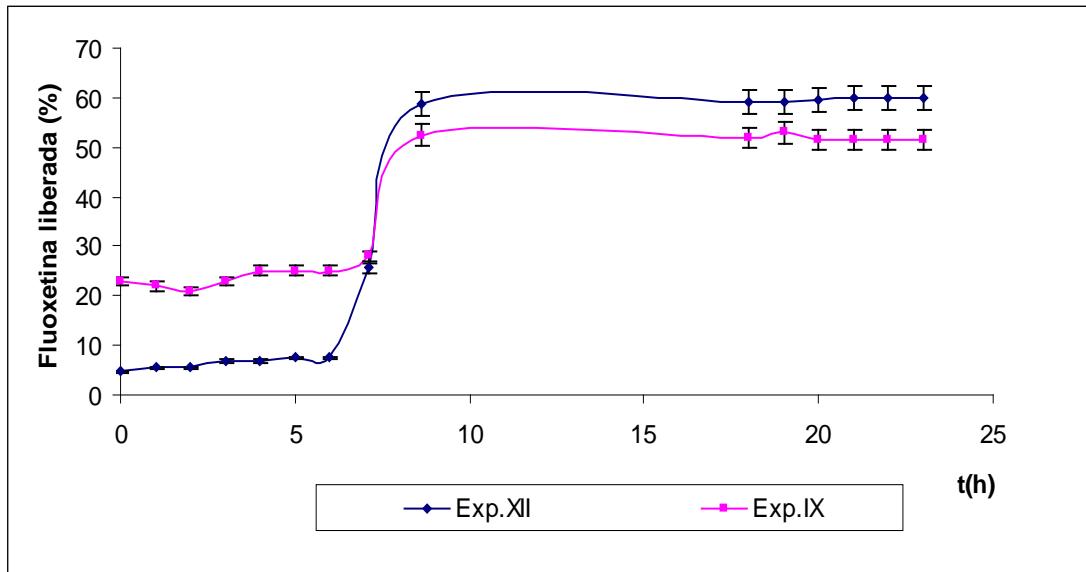
Exp.XII



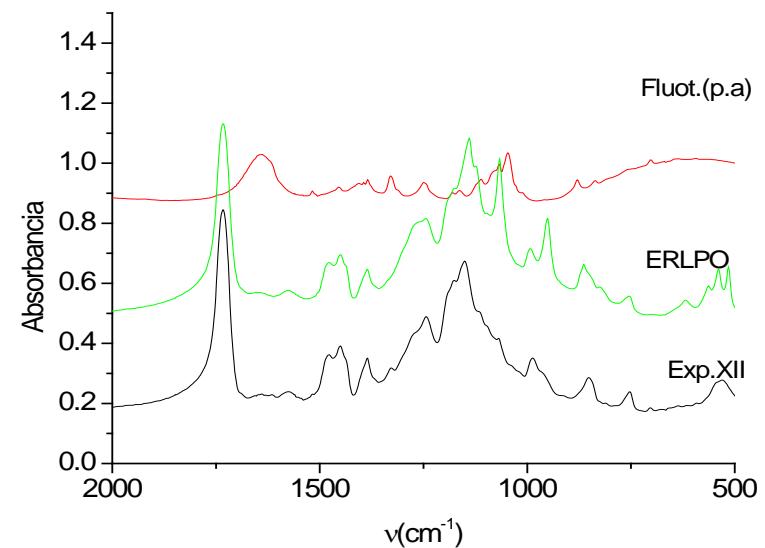
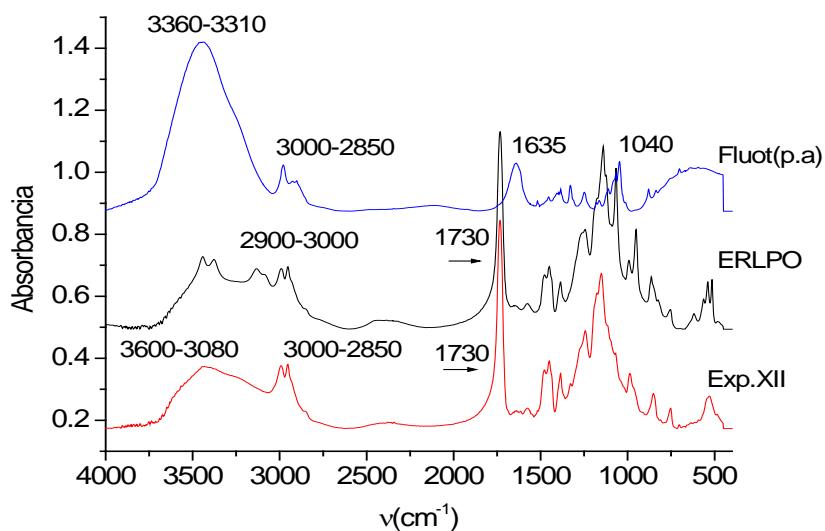
Determinación del diámetro de las nanopartículas.

Lote	# Partículas Analizadas	Diámetro promedio. (nm)	Desviación Estándar. (SD)
Exp.X	100	472	156
Exp.XII	100	370	114
Exp.XIV (Blanco)	100	283	199

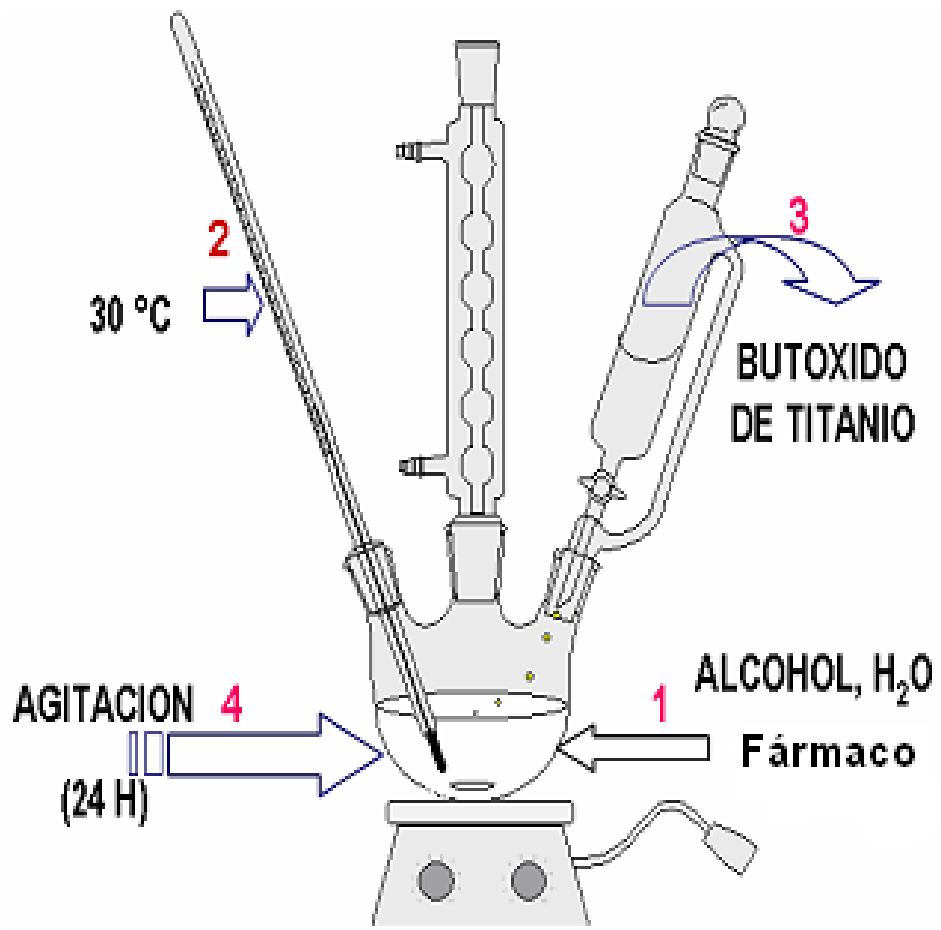
## Perfiles de liberación sistema Fluoxetina-ERLPO.



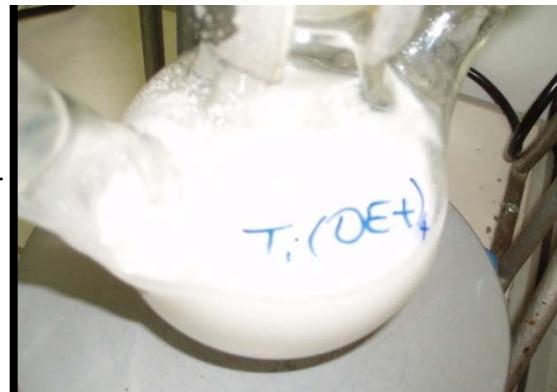
## Espectros FTIR



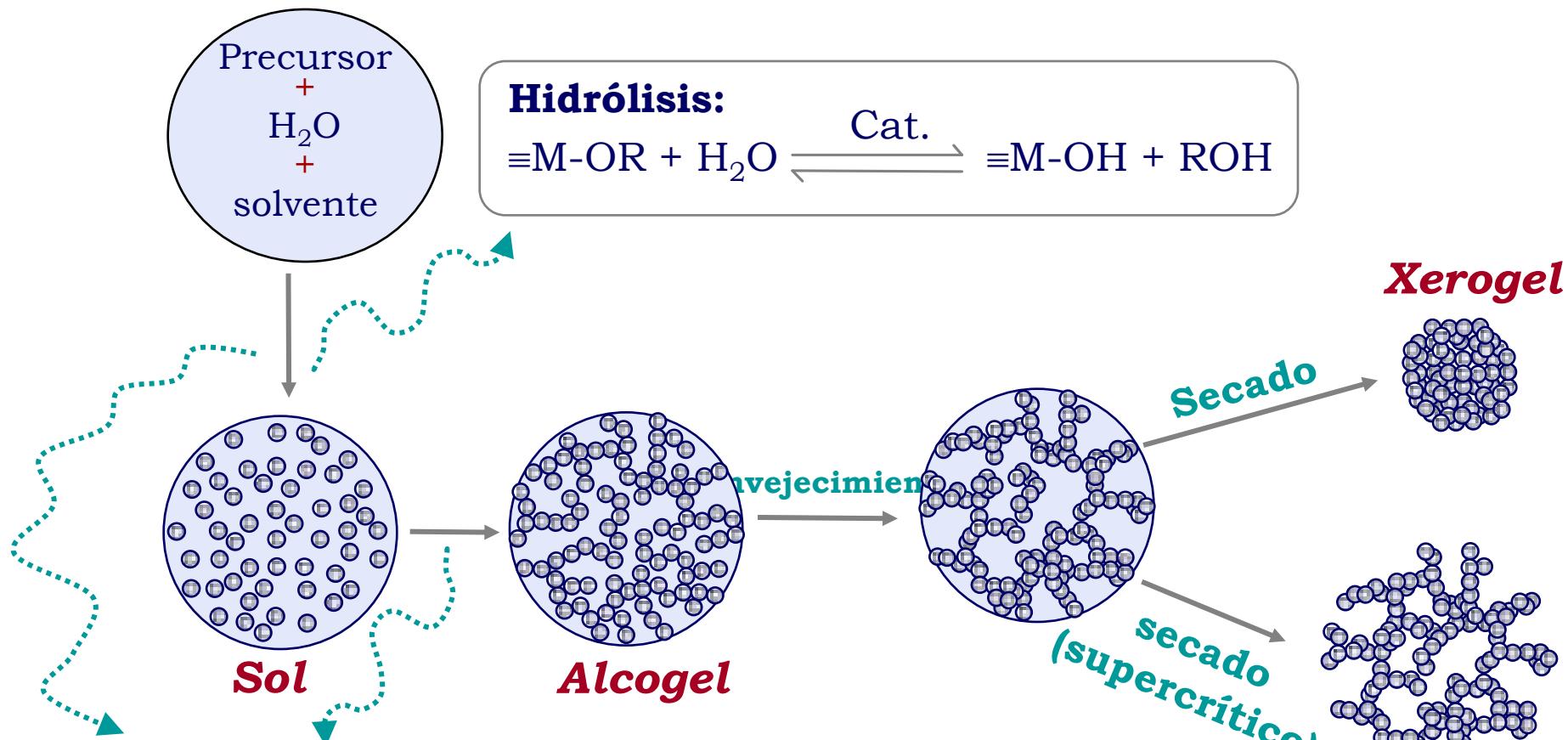
# Materiales Nanoestructurados. Matriz Inorgánica. Sol-Gel



Fluoxetina  
Acido Valproico  
Fenitoína  
Ibuprofeno  
Temozolamida



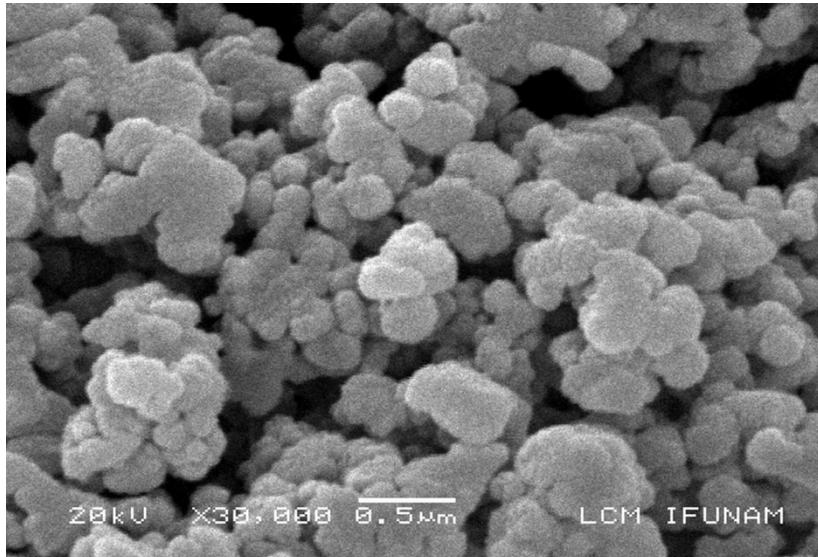
# EL PROCESO SOL-GEL



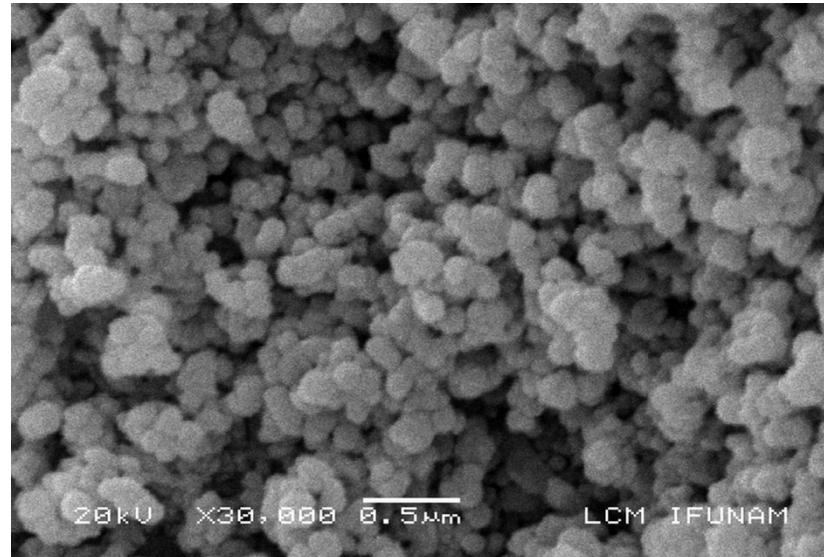
## Condensación:



# Caracterizaciones. Fluoxetina

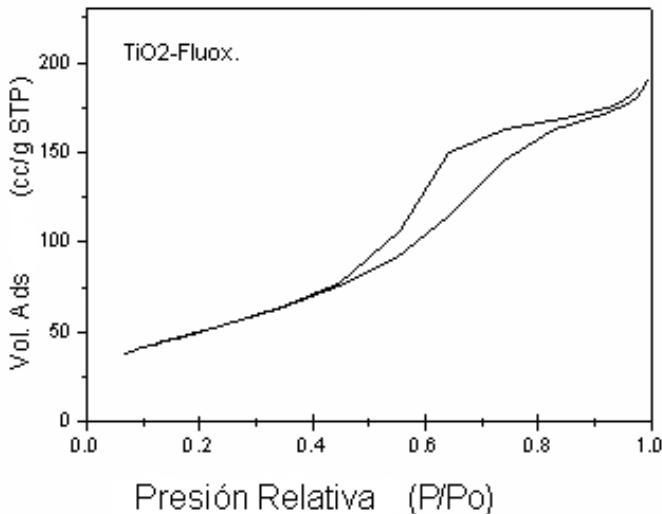


Microfotografía de SEM Exp.1



Microfotografía de SEM Exp.2

## Isoterma adsorción



## Análisis de BET

Exp.	Área Superficial (m <sup>2</sup> /g)	Volumen Total Poros (cc/g)	Volumen Microporos (cm <sup>3</sup> /g)	Diámetro Poros (nm)
Exp.1	<b>188</b>	0,274	0,013	<b>4,5</b>

UIQPA

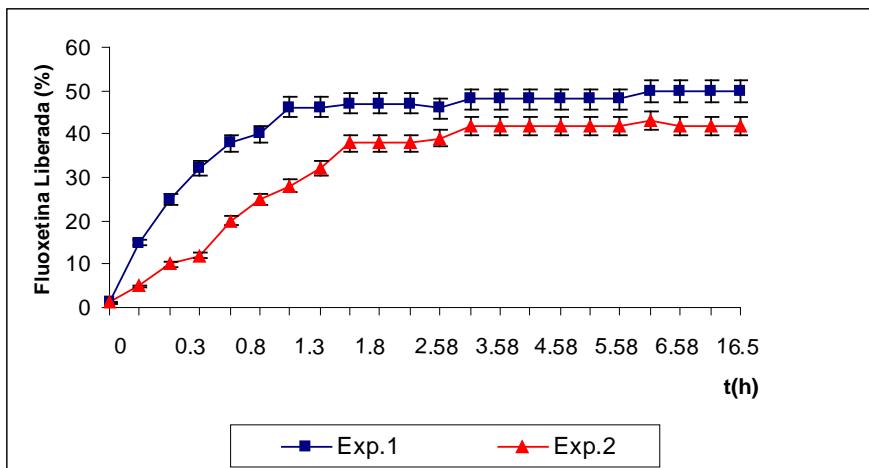
Microporos < 2 nm

Mesoporos 2 a 50 nm

Macroporos > 50 nm

# Perfiles de liberación para el sistema Flux-TiO<sub>2</sub>(OH)

## Estudio Cinético.



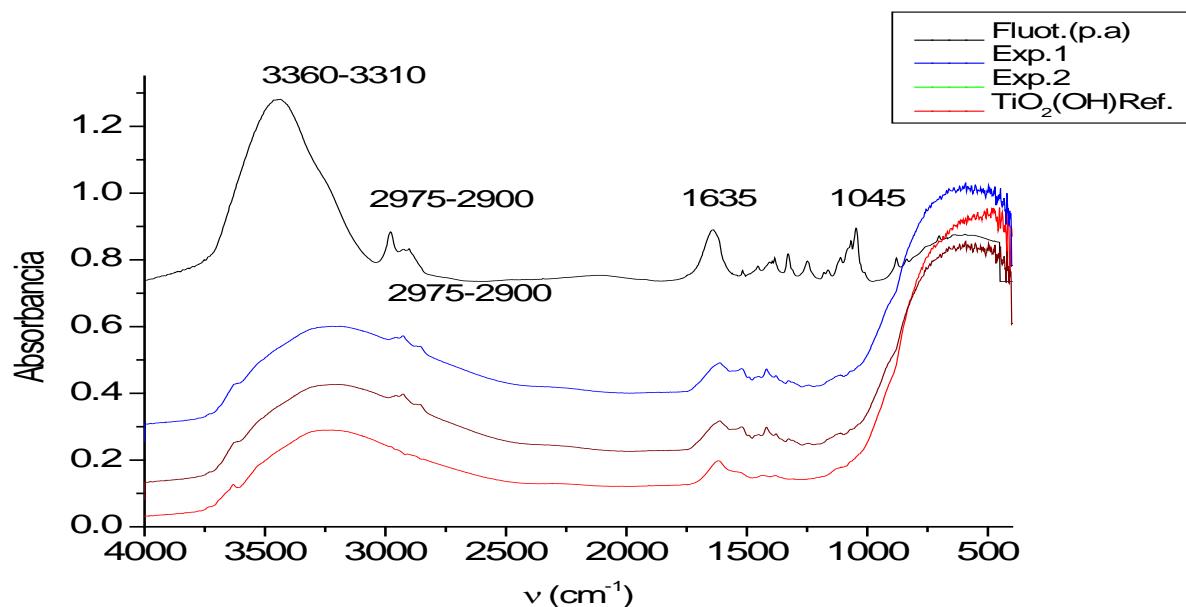
	Orde Cero	Primer Orden	Higuchi	Peppas
	$r^2$	$r^2$	$r^2$	
Exp. 1	0,9333	0,8049	0,9333	n=0,2393
Exp. 2	0,9872	0,8936	0,9872	n=0,3718

$n=0,5$  difusion Fick

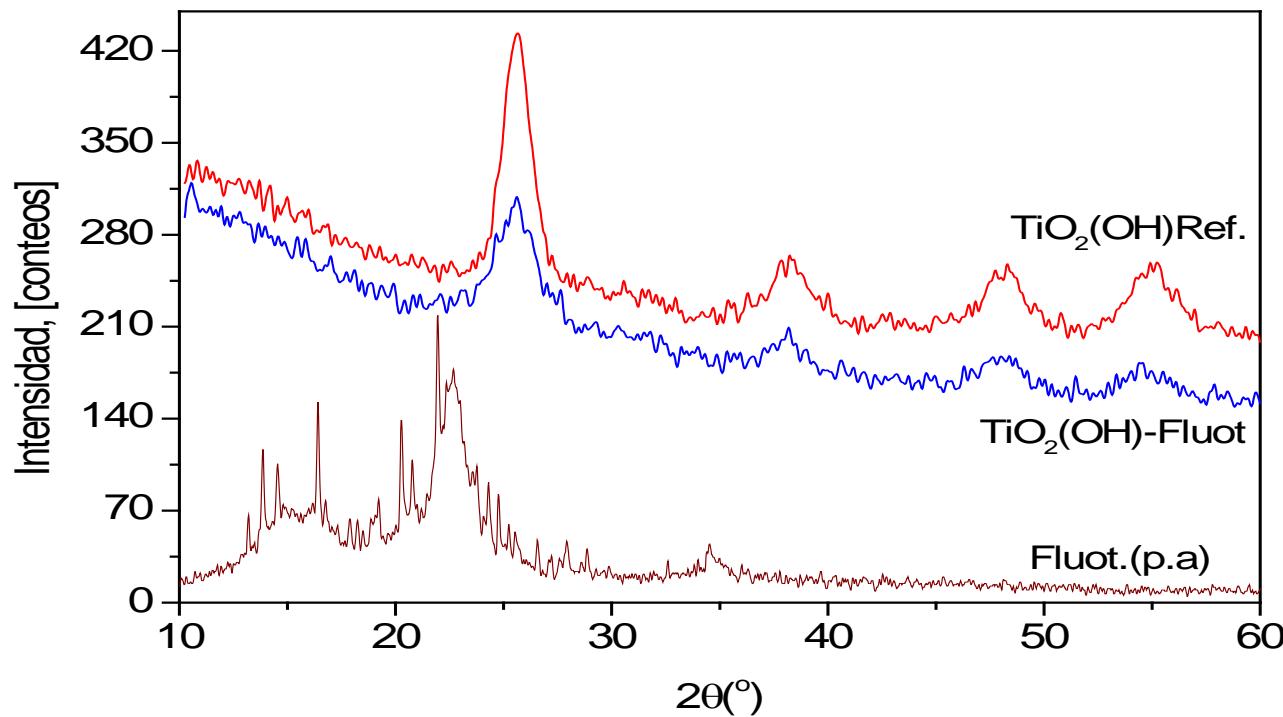
$0,5 < n < 1$  No Fick

$n=1$  Transporter Caso II

## Espectros FT-IR de los diferentes Exp. 1, 2, Fluoxetina 4000-500 cm-1.



Difractograma de Difracción de Rayos X, a)  $\text{TiO}_2(\text{OH})$  b)  $\text{TiO}_2(\text{OH})$ -Fluoxetina.

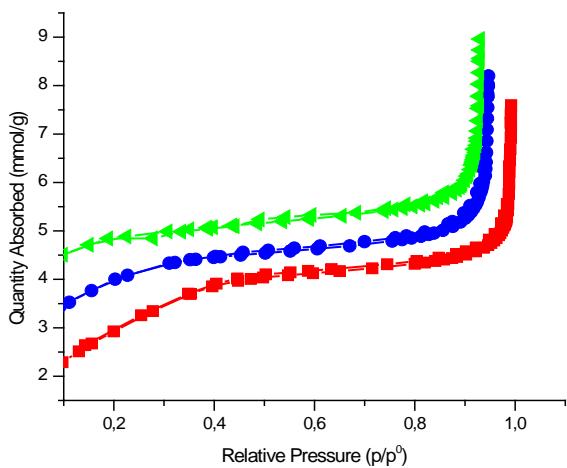


- Se obtuvieron, materiales nanoestruturados de liberación controlada, con la modificación propuesta a la técnica de Sol-Gel, para este fármaco.
- Es un material idóneo para implantes por su alta porosidad y biocompatibilidad con el organismo.

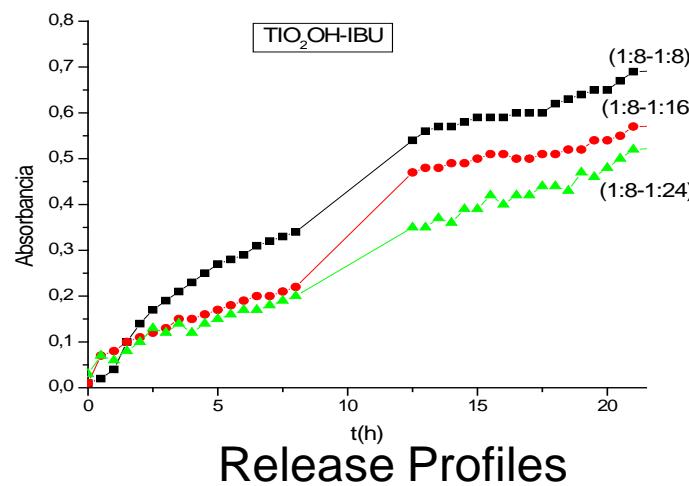
# Caracterizacion con IBUPROFENO ( $\text{TiO}_2\text{OH} + \text{IBU}$ )

**Table** Gelling time for the sol-gel process and BET data of  $\text{TiO}_2\text{OH-Ref}$  and  $\text{TiO}_2\text{OH-IBU}$  with different water ratio

Samples	Gelling Time (h)	$S_{\text{BET}} (\text{m}^2\text{g}^{-1})$	$d_p (\text{\AA})$
$\text{TiO}_2\text{OH-Ref}$ (1:8:8)	48	590.62	23.52
$\text{TiO}_2\text{OH-Ref}$ (1:16:8)	28	338.72	26.61
$\text{TiO}_2\text{OH-Ref}$ (1:24:8)	24	277.71	41.52
$\text{TiO}_2\text{OH-IBU}$ (1:8:8)	60	375.30	22.70
$\text{TiO}_2\text{OH-IBU}$ (1:16:8)	35	269.27	25.26
$\text{TiO}_2\text{OH-IBU}$ (1:24:8)	30	276.03	26.24



**Fig.** Adsorption-desorption isotherms of nitrogen of  $\text{TiO}_2\text{OH-IBU}$  with different water ratio, a) 1:8:8 b) 1:16:8 c) 1:24:8



# Caracterizacion con IBUPROFENO (TEOS + IBU+Mag)

Table : Magnetic properties of the magnetic silica and magnetite.

Sample	$M_s$ (emu/g)	$H_c$ (Oe)	$\Phi$
$Fe_3O_4$	57.2	3	***
1:8:8- $Fe_3O_4$	4.9	50	0.09
1:16:8- $Fe_3O_4$	5.8	4	0.10
1:24:8- $Fe_3O_4$	4.8	30	0.08

Table. Zeta Potential

Samples	Zeta Potential
TEOS/Mag/IBU (1:8-1:8)	-48,8
TEOS/Mag/IBU (1:16-1:8)	-42,3
TEOS/Mag/IBU (1:24-1:8)	-33,6



Table. Size distribution by volume

Samples	Size (nm)
TEOS Mag 1 8 1 8 IBU	754,9
TEOS Mag 1 16 1 8 IBU	246,6
TEOS Mag 1 24 1 8 IBU	369,8

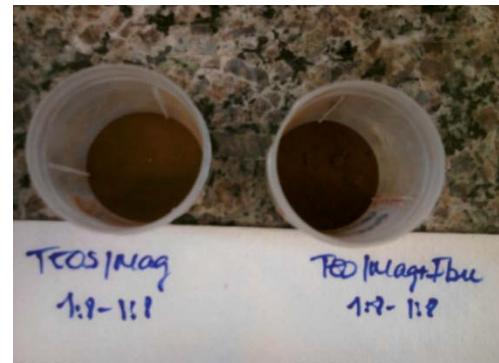


Figure : XRD patterns of pure silica, 1:16:8-  $SiO_2OH$ , 1:16:8  $Fe_3O_4$ -  $SiO_2OH$  drug, 1:16:8  $Fe_3O_4$ -  $SiO_2OH$  and  $Fe_3O_4$  pure magnetite

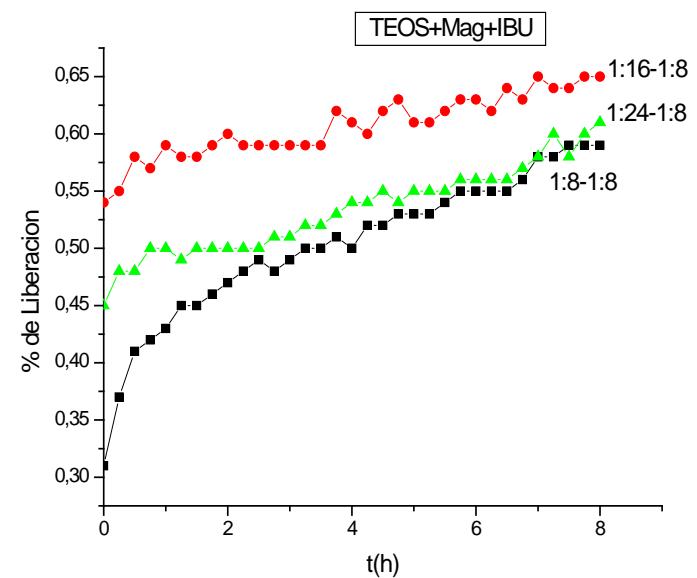
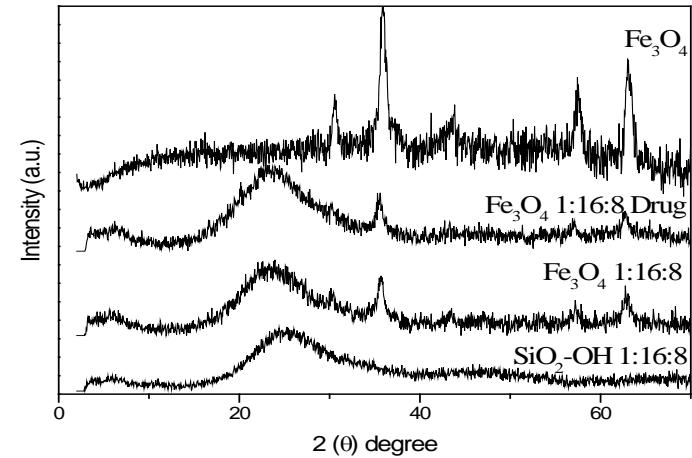
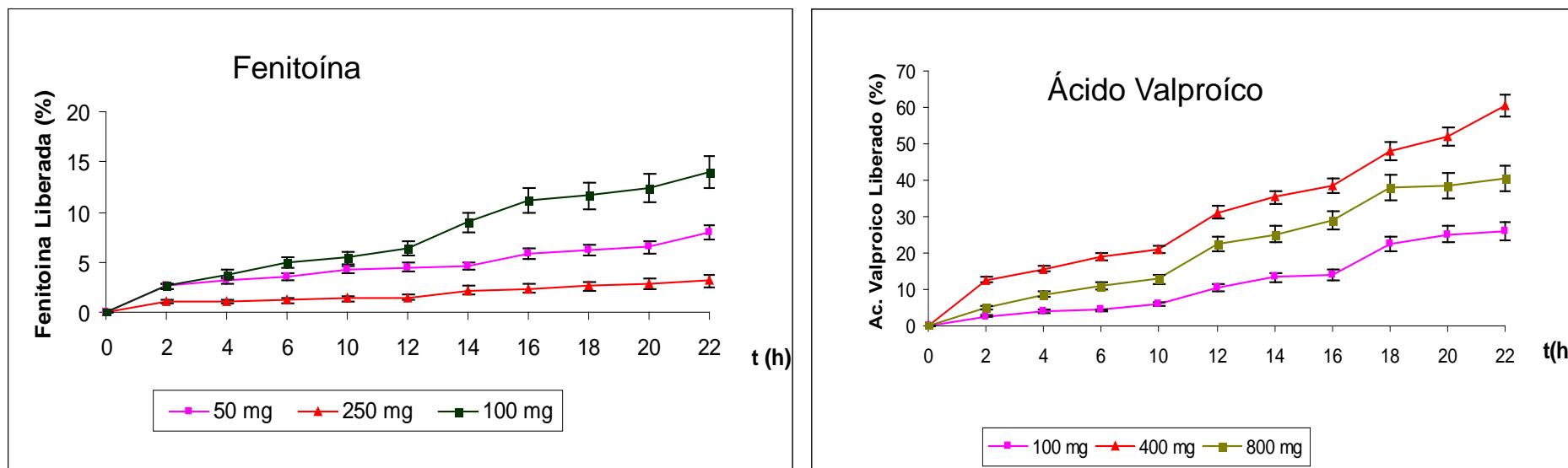


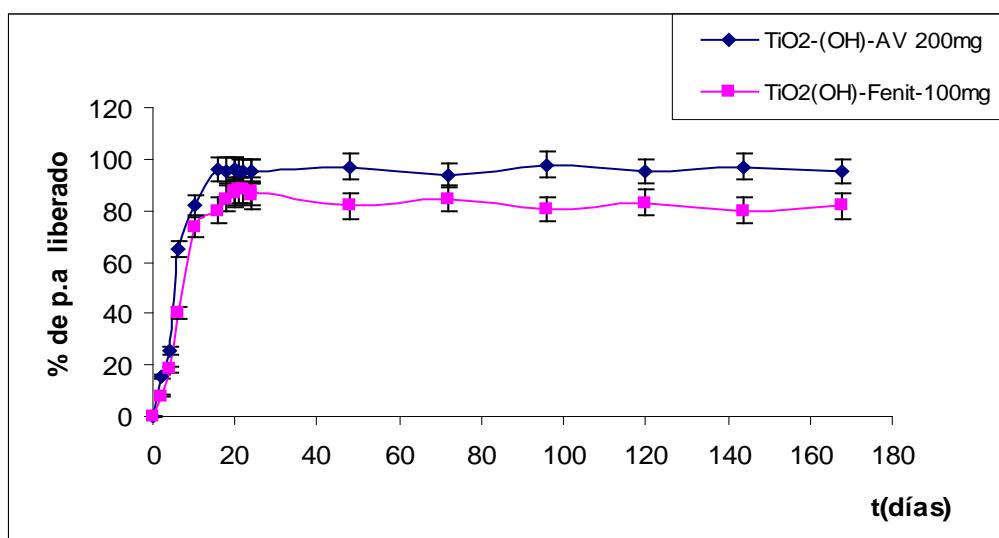
Fig. Perfiles preliminares de Liberacion

# Materiales Nanoestructurados Fenit Y Acid. Valp. Matriz Inorgánica de TiO<sub>2</sub>

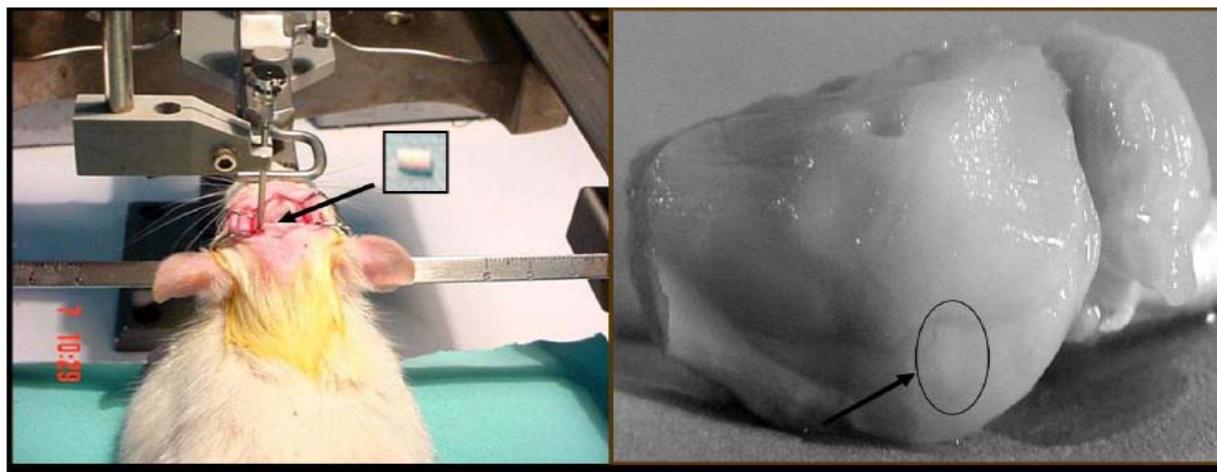
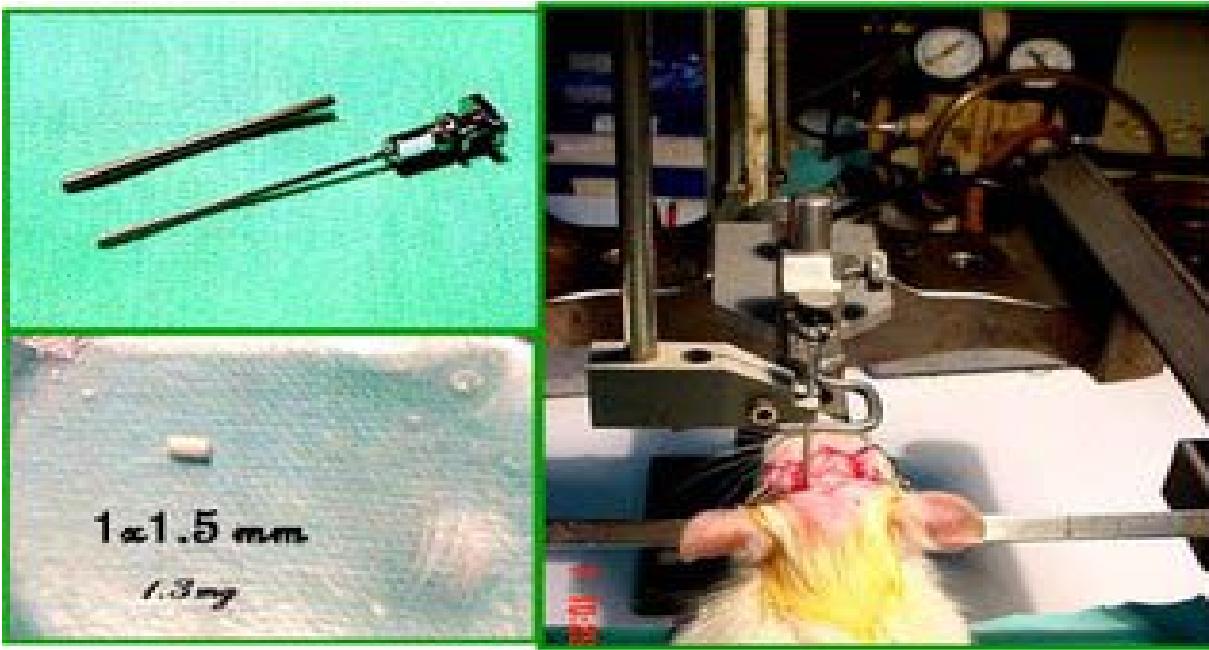
## Perfiles de liberación



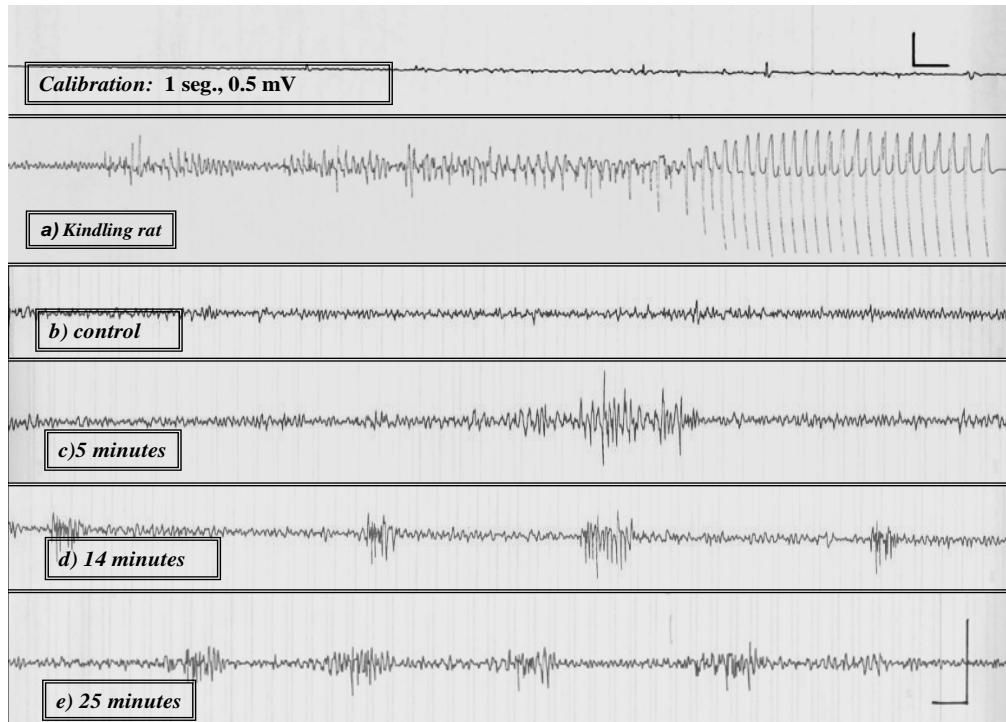
## Perfiles de liberación hasta 6 meses



# ESTUDIO IN VIVO IMPLANTE DEL MATERIALES NANOESTRUCTURADOS

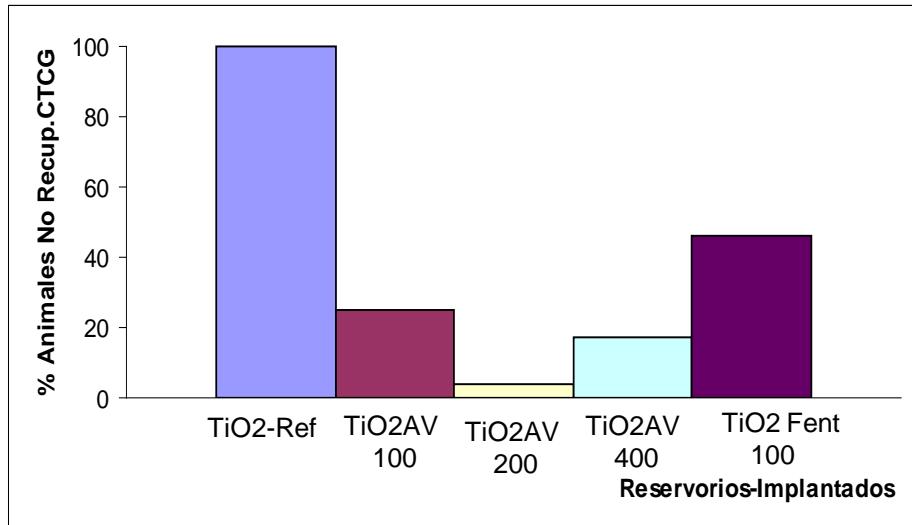


## Estudio de EEG. Evaluación del nanoreservorio.

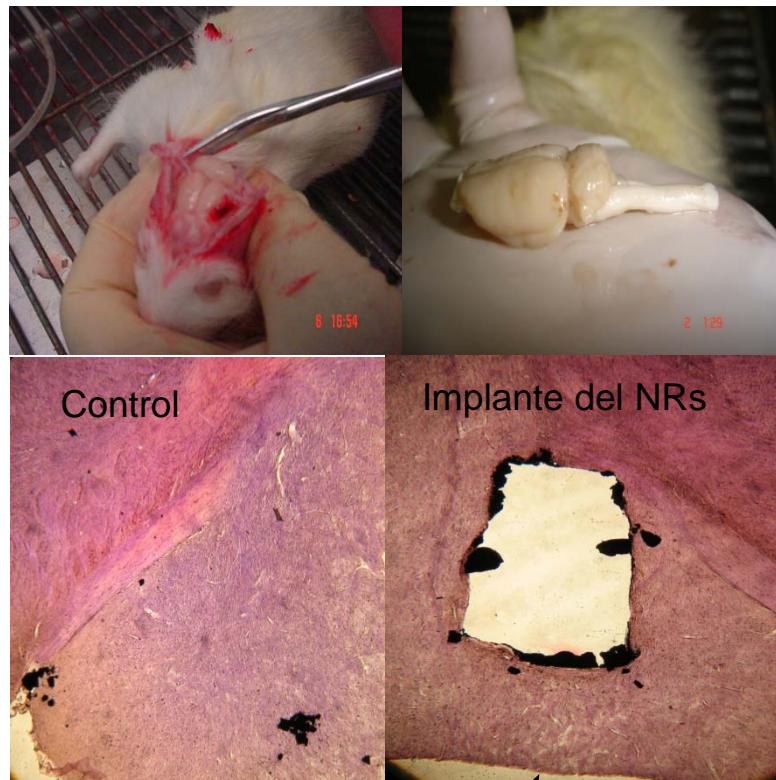


## Efecto de la liberación de las drogas a partir de los reservorio nanoestructurados implantados .

\*CTCG (Crisis-Tónico-Clónico-Generalizado)



## Estudios Histológicos



T. López, R. Alexander, P. Castillo, **M. González** y otros, Kinetic study of controlled release of VPA and DPH antiepileptic drugs using biocompatible, nanostructured sol-gel TiO<sub>2</sub>. **Journal materials science**. Published online 2009.

## Conclusiones

- 1.- Las matrices entéricas estudiadas (Eudragit L-100 y Eudragit L-30 D-55), así como las matrices de liberación controlada (Eudragit RL-PO) y TiO<sub>2</sub>(OH) permitieron obtener materiales nanoestructurados.
- 2- Con la modificación de los métodos químico-físicos de doble emulsión y el método Sol-Gel se logró obtener, materiales nanoestructurados cargados con diferentes fármacos.
- 3- Las interacciones matriz-fármaco son más evidentes con la matriz entérica, en comparación con las de liberación controlada, tanto por estudios teóricos como experimentales.
- 4- Los estudios “*in vitro*” de los perfiles de liberación entéricos y controlados mostraron un alto potencial de aplicabilidad terapéutica.
- 5- En el estudio “*in vivo*” los materiales nanoestructurados (cargada con los antiepilepticos) implantados en ratas, respondieron satisfactoriamente frente a la epilepsia inducida, mostrando biocompatibilidad del reservorio y ninguna afectación del implante a las células neuronales.

Muito  
Obrigada