

# REVALORIZACIÓN DE COMPUESTOS BIOACTIVOS EMPLEANDO NIOSOMAS COMO TRANSPORTADORES

María Emilia Arriaga, Noelia D. Machado, Raquel V. Vico, Mariana A. Fernández

Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba. Instituto de Investigaciones en Físicoquímica de Córdoba (INFIQC-CONICET-UNC). e-mail: emiliarriaga@mi.unc.edu.ar; nmachado@unc.edu.ar; raquel.vico@unc.edu.ar; mariana.fernandez@unc.edu.ar

## INTRODUCCIÓN

### NANOTECNOLOGÍA

### SISTEMAS VESICULARES

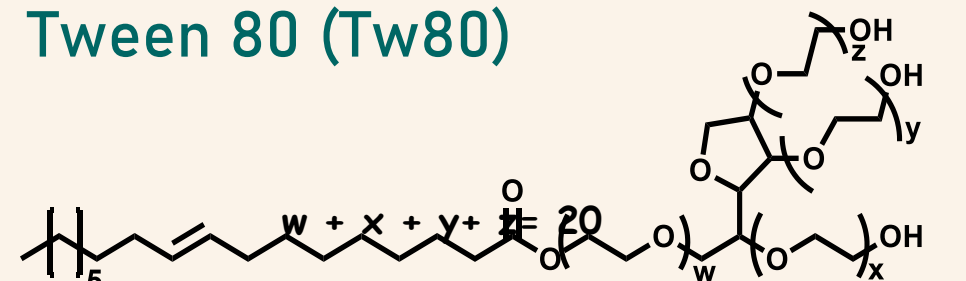
Pueden proveer:

- ✓ PROTECCIÓN
- ✓ ESTABILIDAD
- ✓ BIODISPONIBILIDAD

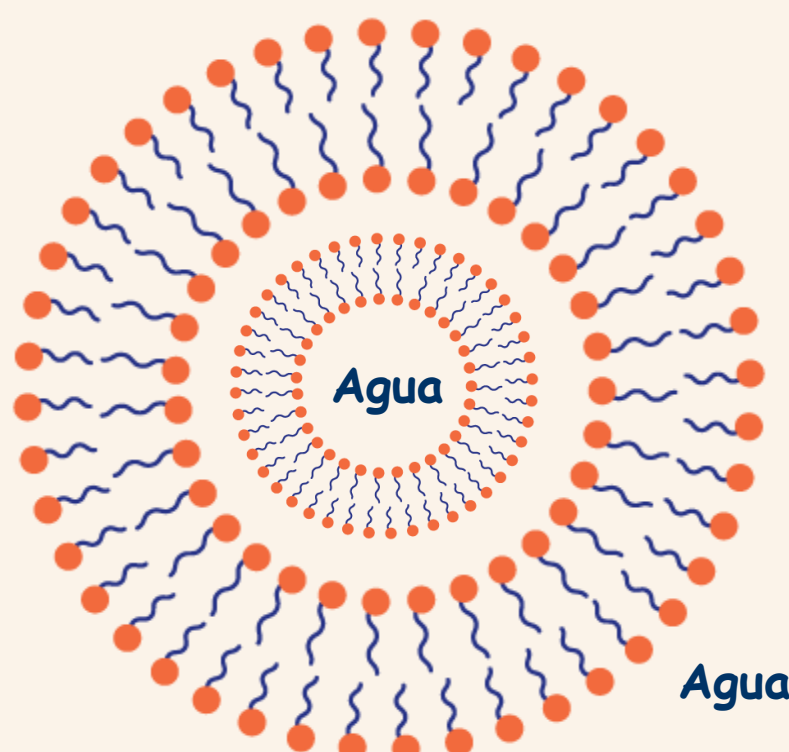
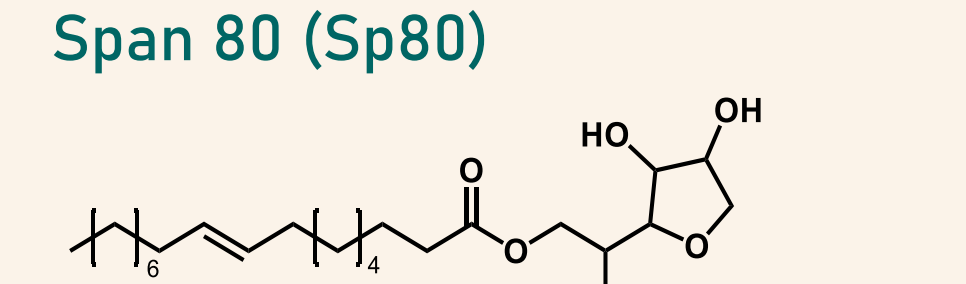
Facilitar el transporte de compuestos bioactivos y su estabilidad en medio acuoso

### SURFACTANTES NO IÓNICOS UTILIZADOS

Tween 80 (Tw80)



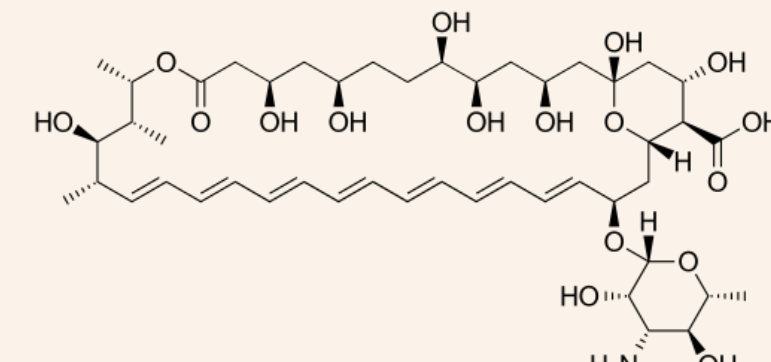
Span 80 (Sp80)



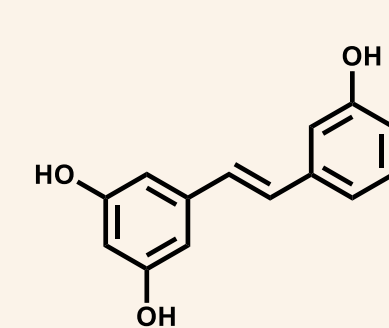
NIOSOMAS Multilamelares (MLV)

### COMPUESTOS BIOACTIVOS EVALUADOS

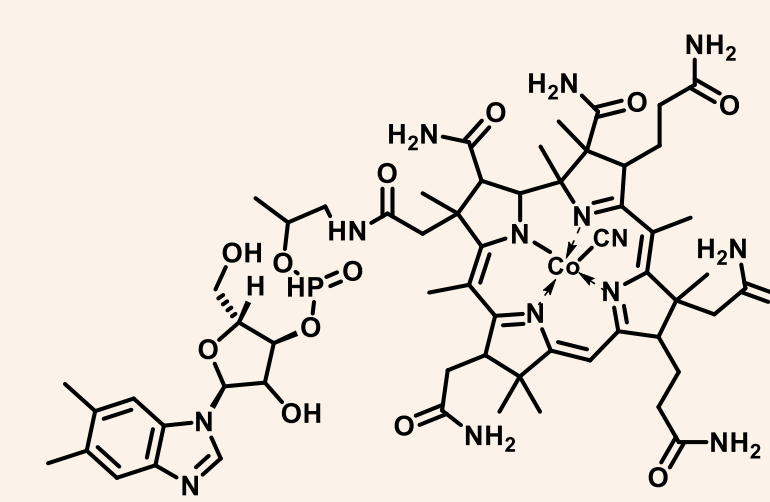
Anfotericina B (AmB)



Resveratrol (RSV)



Vitamina B12 (vitB12)



• Fármaco anfipático con baja solubilidad acuosa.  
• Autoagregación → Las formas agregadas generan toxicidad.

Fármaco efectivo para el tratamiento de Candidiasis y enfermedades desatendidas como las Leishmaniasis.

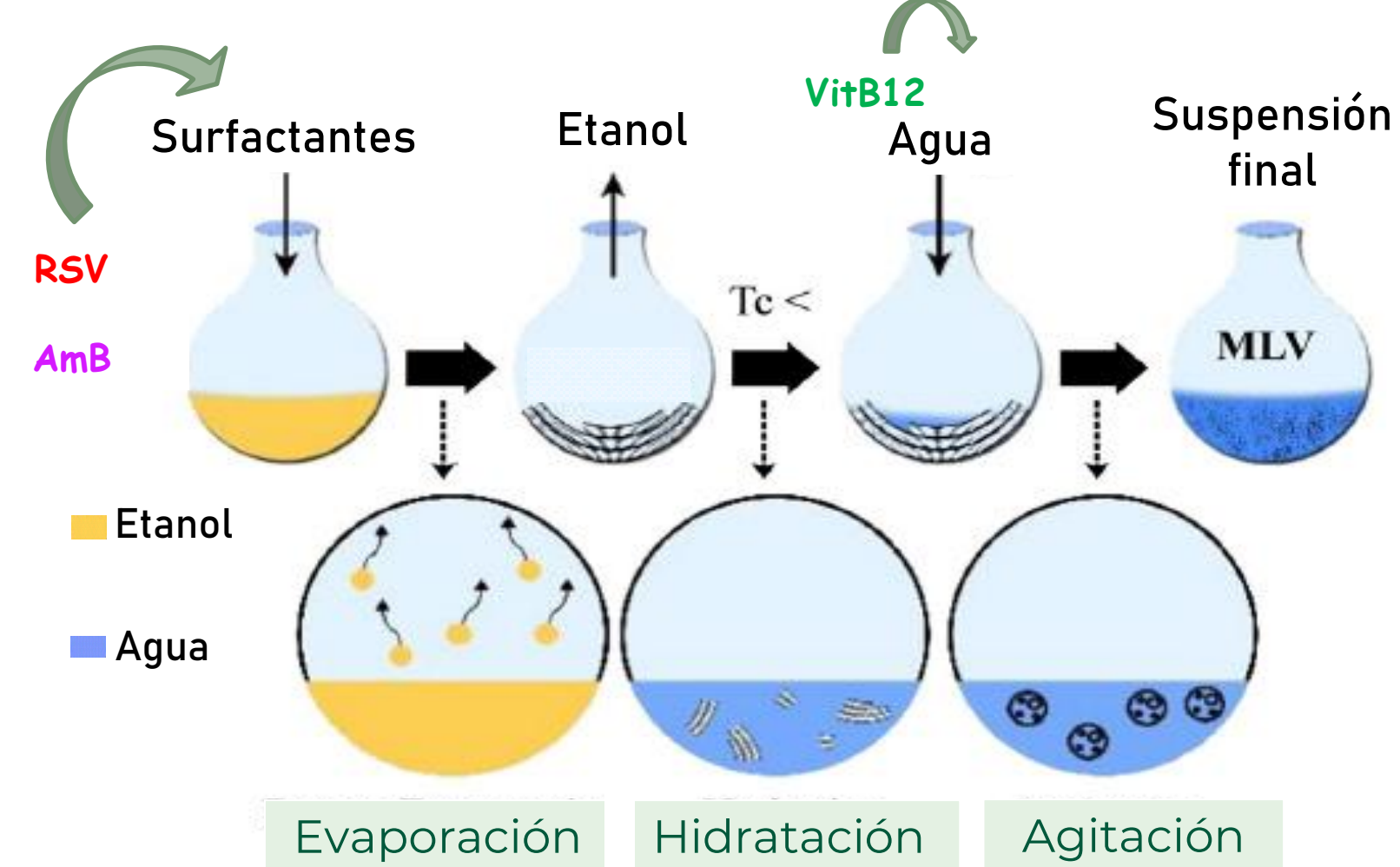
## OBJETIVOS

Evaluar la capacidad de niosomas para transportar AmB y comparar su aptitud frente a otros compuestos con diferente complejidad estructural como Vitamina B12 (VitB12) y el antioxidante Resveratrol (RSV).

## MÉTODOLÓGIA

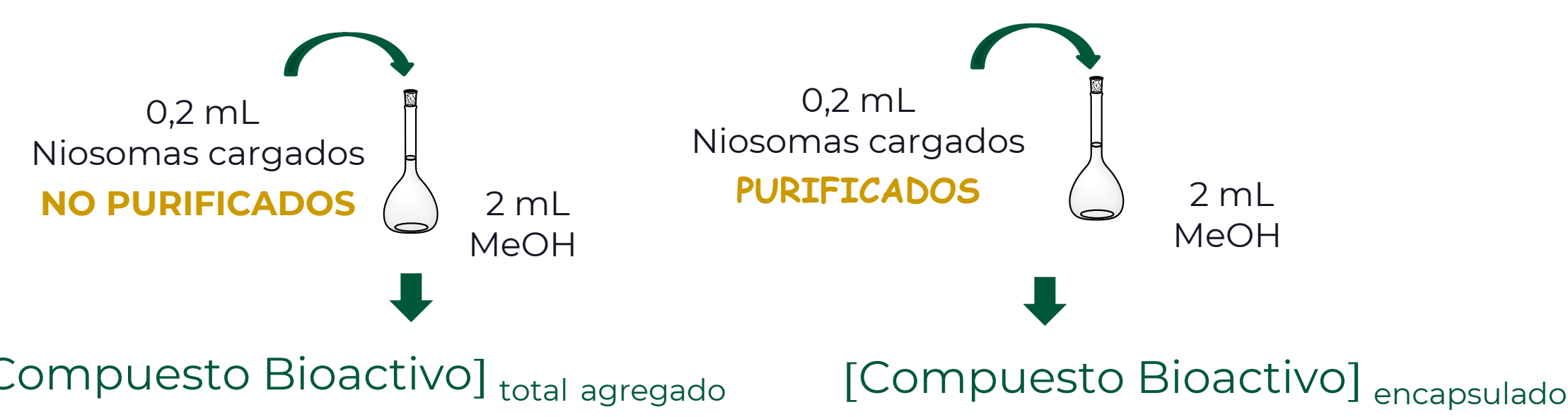
### PREPARACIÓN DE NIOSOMAS 1

→ Hidratación de película delgada



### EFICIENCIA DE ENCAPSULAMIENTO VitC, VitB12 y RSV 2

→ HPLC (Cromatografía líquida de alta resolución)



### CUANTIFICACIÓN POR HPLC

### EFICIENCIA DE ENCAPSULAMIENTO AmB

→ Espectroscopia de Absorción (405 nm)



[AmB] total agregada

[AmB] encapsulada

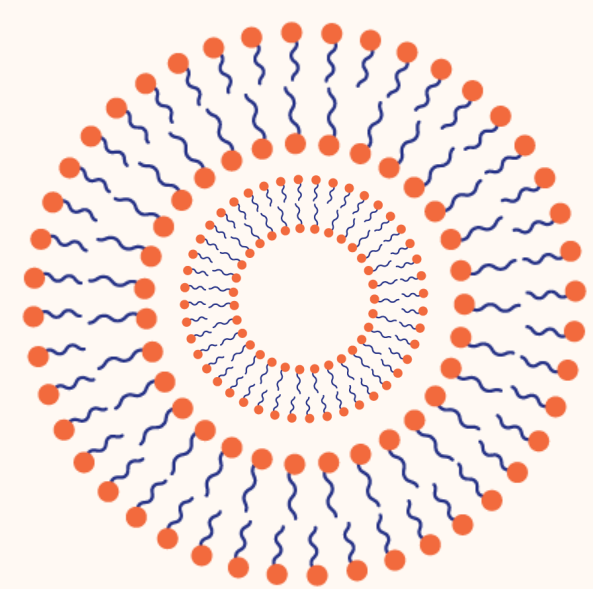
### DIÁMETRO PROMEDIO

→ DLS (Dispersión dinámica de luz)



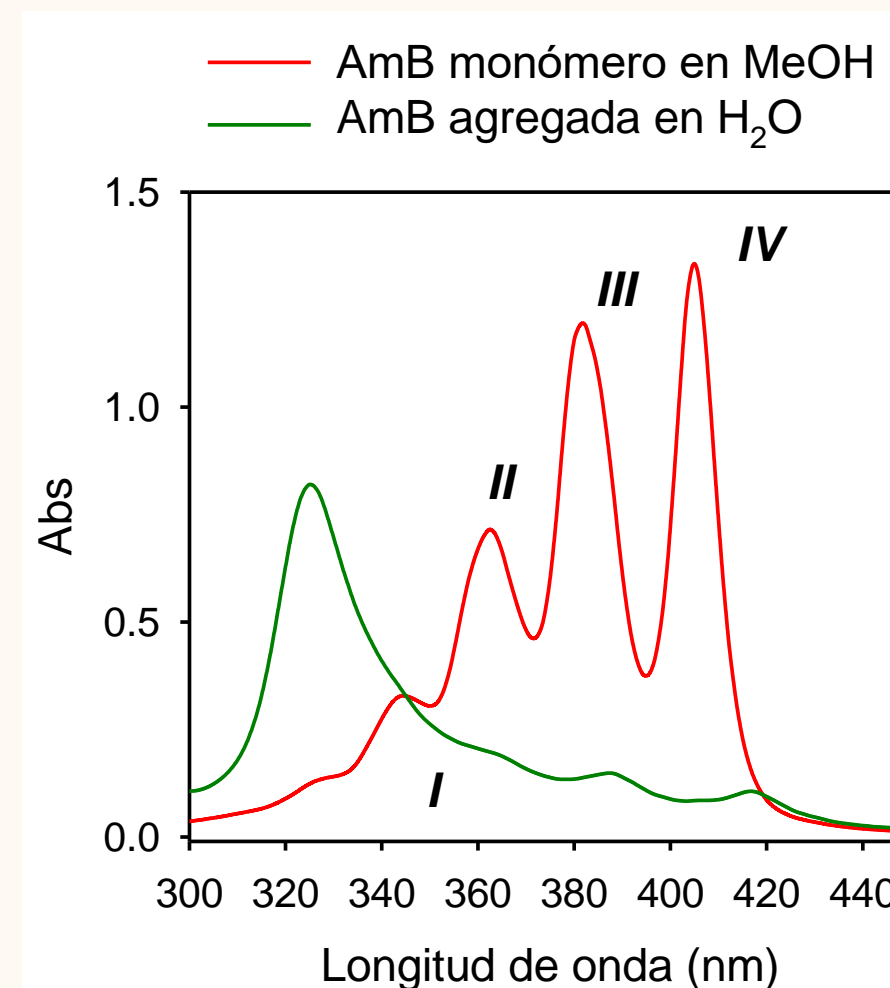
### NIOSOMAS (MLV) y COMPUESTOS BIOACTIVOS ESTUDIADOS

Tw80:Sp80 (1:1)

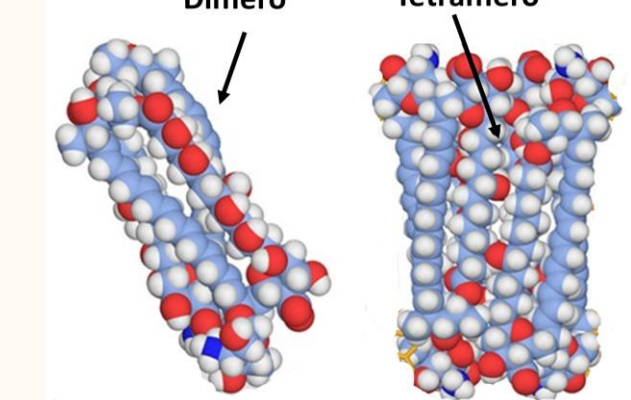


- VitB12: Compuesto hidrofílico de alto peso molecular
- RSV: Compuesto hidrofóbico de bajo peso molecular
- AmB: Compuesto hidrofóbico de alto peso molecular

→ Espectros UV-visible de AmB en distintos estados de agregación

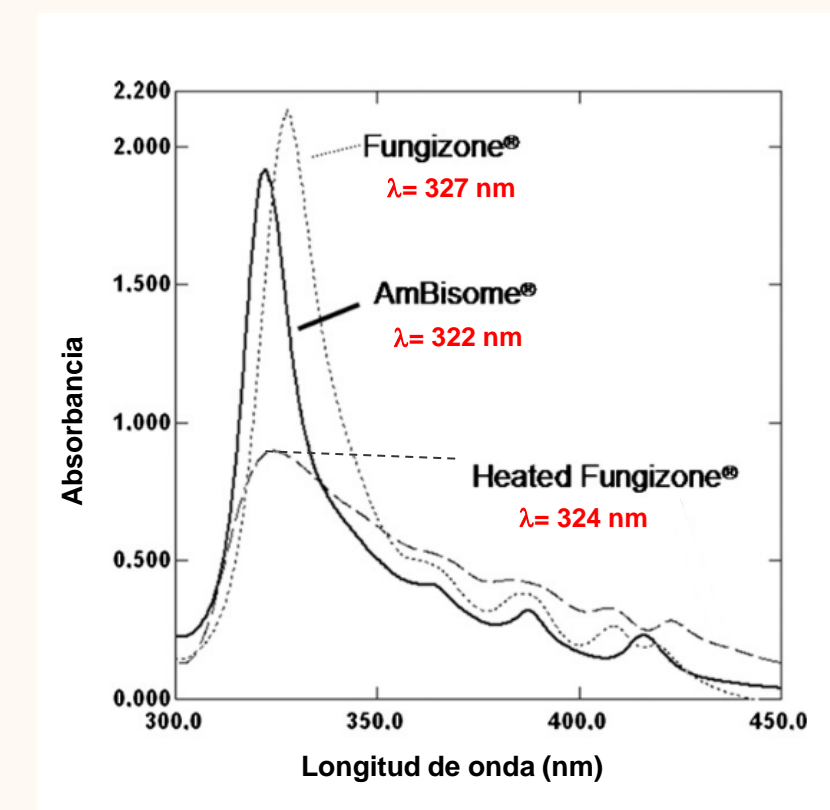


Diferentes formas agregadas de AmB



Relación  $\frac{\text{Banda I}}{\text{Banda IV}}$  → PREVALENCIA FORMA MONOMÉRICA

→ AmB en diferentes formulaciones comerciales 4

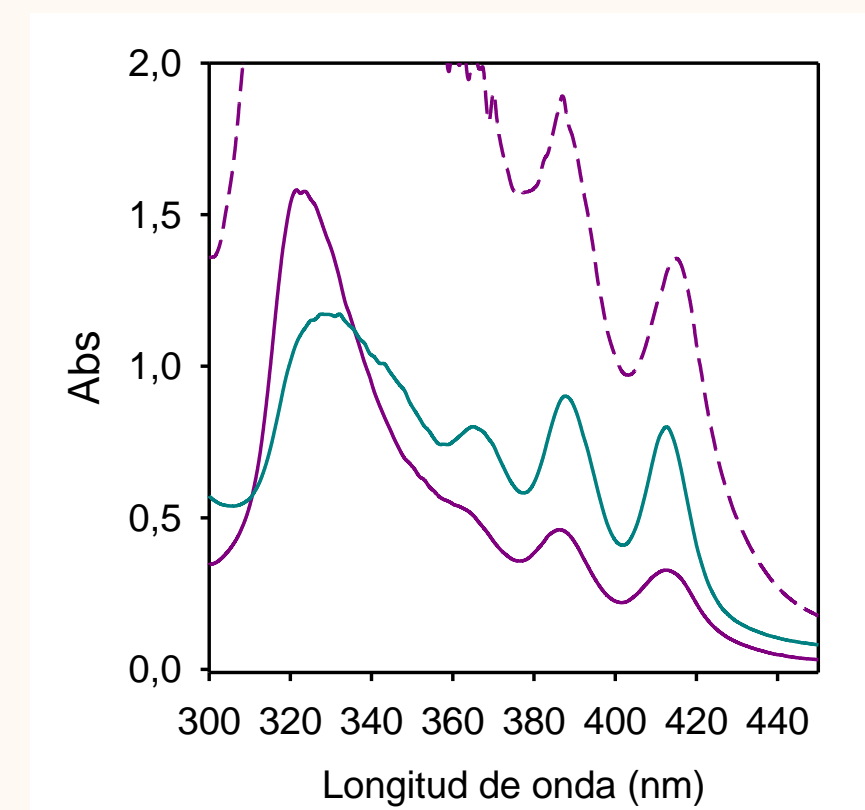


Fungizone®: micelas con deoxicolato de sodio  
AmBisome®: liposomas

→ AmB en niosomas multilamelares en diferente concentración.

Efecto de la dilución del fármaco

	λ (nm)	Abs	I/IV
Niosomas 0,03 mg/mL AmB (dil 1/4 de 0,12 mg/mL)	I: 321	1,582	4,83
	IV: 412	0,327	
Niosomas 0,02 mg/mL AmB	I: 327	1,172	1,50
	IV: 412	0,780	
AmB en MeOH	I: 344	0,329	0,25
	IV: 405	1,333	



--- Niosomas con 0,12 mg/mL AmB  
— Dilución 1/4 de niosomas con 0,12 mg/mL de AmB  
... Niosomas con 0,02 mg/mL de AmB

## RESULTADOS

### DIÁMETRO PROMEDIO (nm)

Tipo de vesículas	Tw80:Sp80 (1:1)
Vacías	267 ± 10
RSV-niosomas	230 ± 4
VitB12-niosomas	373 ± 8
AmB-niosomas	ND

± SD por triplicado

### EFICIENCIA DE ENCAPSULAMIENTO (% EE)

Tipo de vesículas	Tw80:Sp80 (1:1)
RSV-niosomas	47 ± 4
VitB12-niosomas	11 ± 2
AmB-niosomas	70 ± 10

% EE se define como:

$$\%EE = \frac{[\text{Compuesto Bioactivo}]_{\text{encapsulado}} \times 100}{[\text{Compuesto Bioactivo}]_{\text{total agregado}}}$$

## CONCLUSIONES

Todos los compuestos bioactivos evaluados fueron incorporados en los niosomas con diferente % EE. Las diferencias se puede relacionar con la estructura del compuesto encapsulado y con las interacciones más favorecidas (hidrofílicas/ hidrofóbicas) de los compuestos con los surfactantes o con el medio acuoso.

AmB, un fármaco anfipático e insoluble en agua, demostró ser eficientemente incorporado y mantenido en los niosomas por un período de tiempo de al menos 3 meses.

Variando la cantidad inicial de AmB añadida a los niosomas es posible regular la proporción de la forma monomérica o de la forma agregada de AmB, lo cual condiciona la toxicidad del fármaco. Se propone que la forma monomérica es menos tóxica que la forma agregada.<sup>3</sup>

La incorporación a los niosomas de AmB en baja concentración permite una mayor prevalencia de la forma monomérica tal como se desprende del análisis de la relación de bandas I/IV.

La dilución de los Niosomas-AmB no conduce a cambios en el estado de agregación del fármaco ni a la pérdida del mismo desde los niosomas al medio externo.

La solubilidad de AmB en los niosomas es similar a la que se obtiene en las formulaciones liposomales.

Los sistemas vesiculares propuestos presentan características satisfactorias para su empleo tanto en la producción de alimentos enriquecidos con compuestos antioxidantes y vitaminas hidrosolubles, como para el transporte de fármacos hidrofóbicos de gran relevancia farmacéutica.

## AGRADECIMIENTOS

BECAS OBTENIDAS:



FINANCIACIÓN:



## BIBLIOGRAFÍA

- Machado, N. et al. *RSC Adv.*, **2018**, 8, 29909.
- Machado, N. et al. *Coll. Surf. B: Biointerfaces*, **2020**, 186, 110711.
- Nocelli, N. et al. *Heliyon*, **2021**, 7, article N° E06056.
- Espada, R. et al. *Int. J. Pharm.* **2008**, 361, 64-69.