

Jornada

Tèxtils per a la Medicina i la Salut



Alliberament de principis actius a la pell humana mitjançant l'aplicació de teixits biofuncionals.

Meritxell Martí

Institut de Química Avançada de Catalunya. Barcelona. CSIC

Manel Lis

Institut d'Investigació Tèxtil i Cooperació Industrial de Terrassa. UPC

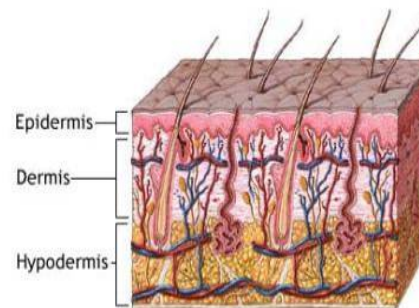


UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE CATALUNYA
BARCELONATECH

Institut d'Investigació Tèxtil
i Cooperació Industrial de Terrassa



CSIC
CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS



Substrat Tèxtil

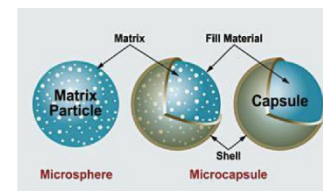
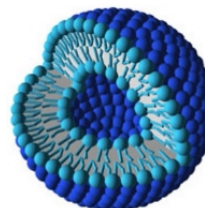
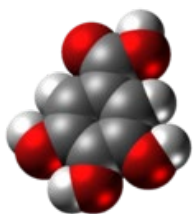
Pell

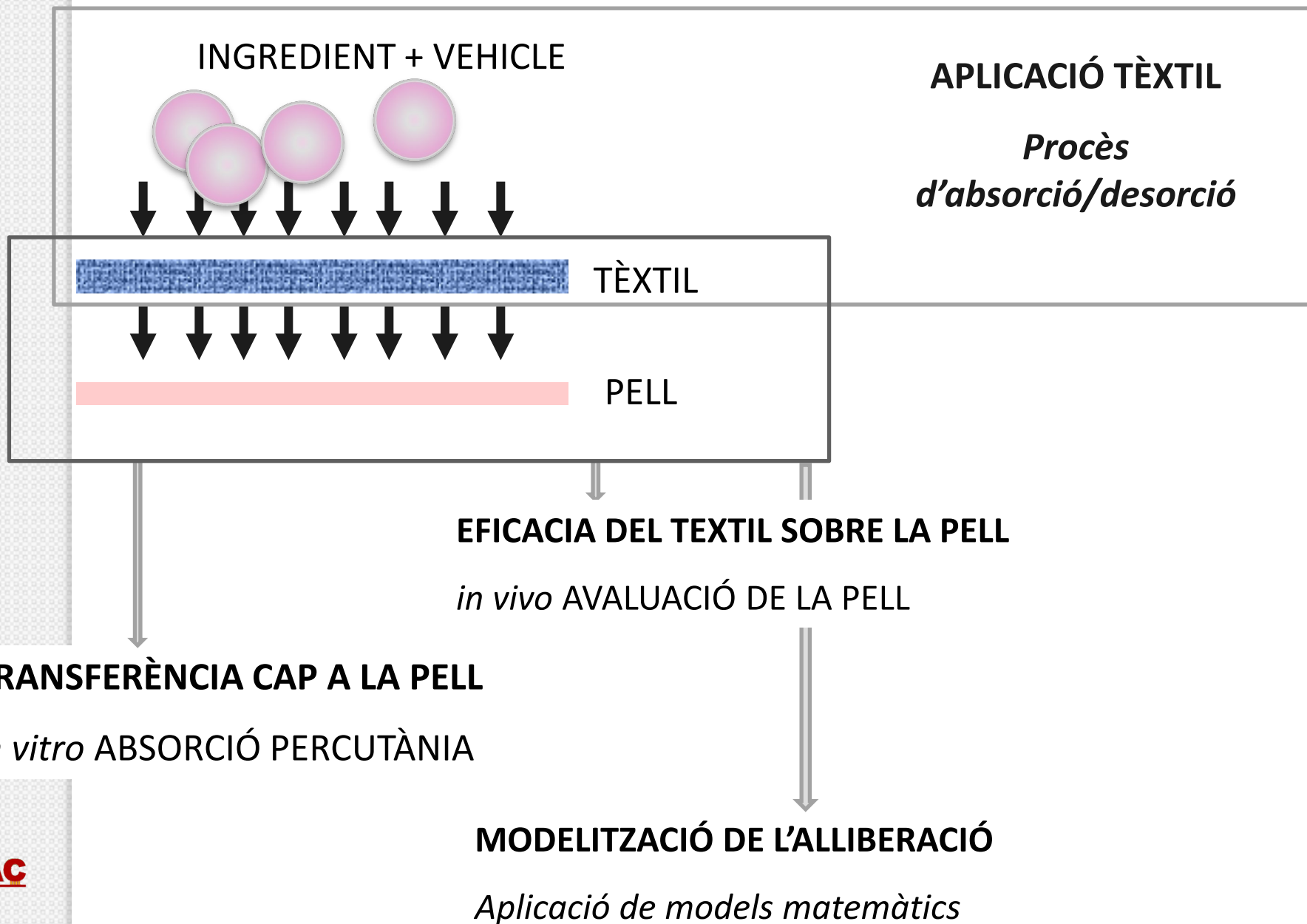
**TEXTILS
BIOFUNCIONALS**

Principi Actiu

Vehicle

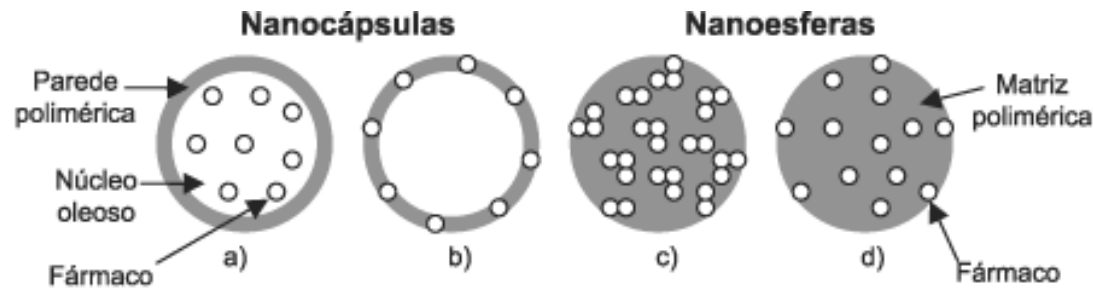
Liposomes /
Nanocàpsules/Microesferes etc...



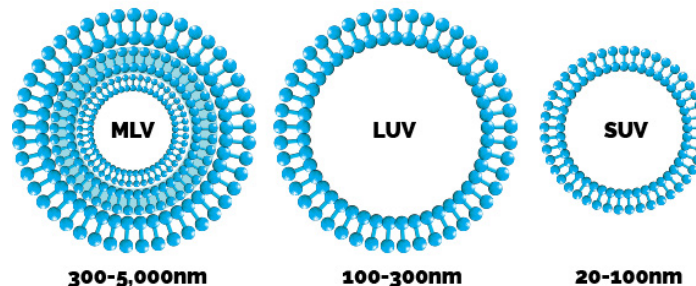


ENCAPSULACIÓ DELS PRINCIPIS ACTIUS

- **Microcàpsules / Microesferes** són partícules de 1 a 1000 nm de grandària, formades per polímer en forma esfèrica que recobreix un principi actiu que es troba en el seu interior (core).
- **Nanocàpsules / Nanoesferes** són partícules de 1 a 100 nm de grandària.



- **Liposomes** són partícules de diferent grandària, formades per lípids en forma esfèrica que recobreix un principi actiu que es troba en el seu interior.



APLICACIÓ: Incorporació dels vehicles al substrat tèxtil

Esgotament:

Sistema controlat per difusió, actua com un procés d'absorció habitual, però depenent del potencial zeta

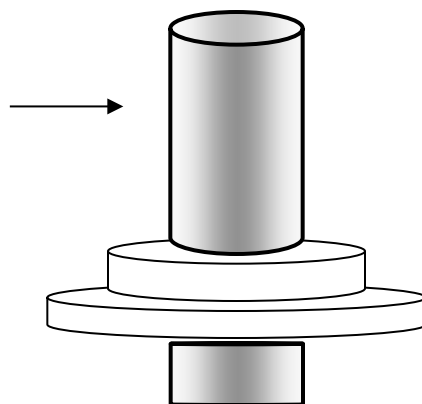
Impregnació utilitzant foulard:

Més fàcil de controlar. Depèn de la capacitat d'absorció de bany de cada substrat tèxtil

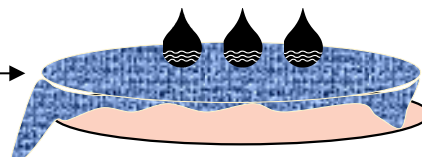


ABSORPCIÓ PERCUTÀNIA «in vitro»

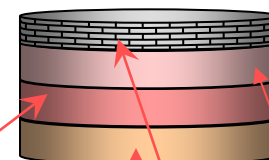
*Aplicació d'un cilindre
per simular les
condicions reals d'un
"corsé" en contacte
amb el cos*



Teixit tractat



PELL

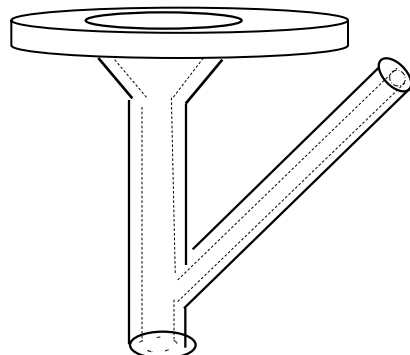


Dermis

Epidermis

Fluid Receptor

Estrat Corni (SC)



Cel.lula de difussió de Franz

ABSORPCIÓ PERCUTÀNIA «in vivo»

Aclimatització dels voluntaris 15min,
 $24 \pm 2^{\circ}\text{C}$, $45 \pm 5\%$ HR

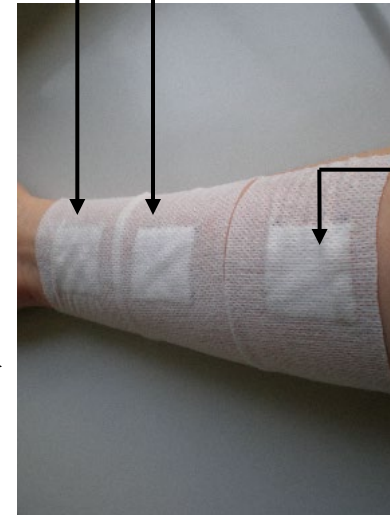
Zona d'aplicació: braç, part interna

Aplicació del teixit
24 h / 96 h

Placebo

Teixit tractat 1

Teixit tractat 2



Stripping del SC

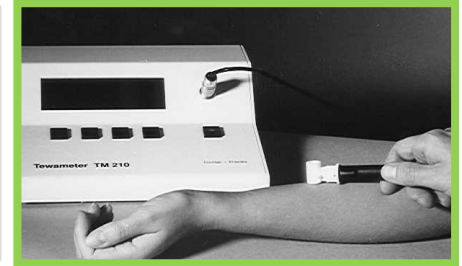


EFICÀCIA: Tècniques Biofísiques No Invasives

TEWAMETER (TEWL)

Avaluació de la FUNCIO BARRERA de la pell

Mesura la pèrdua trasepidèrmica d'aigua



El TEWL es pot mesurar directament amb la sonda tewameter® que s'aplica a la pell. Consta de dos parells de sensors per mesurar els gradients de temperatura i humitat en dos espais diferents. Basant-se en els gradients de temperatura i temperatura resultants, el TEWL es calcula automàticament i es mostra.



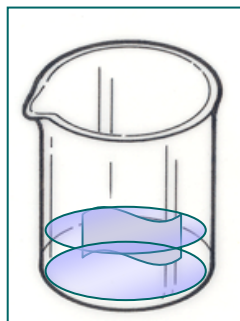
CORNEOMETER

Avaluació de la HIDRATACIÓ de la pell

Mesura la capacítancia del medi dielèctric (pell).

L'anàlisi de la capacitat de retenció de la humitat de la pell és fàcil de realitzar, en funció de la constant dielèctrica de l'aigua i es mesura en les capes superficials de l'estrat corni.

DRUG DELIVERY (alliberament del fàrmac)



Bany semi-infinit:

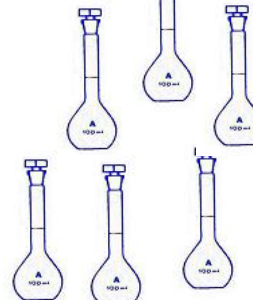
4 g teixit tractat

400 ml serum fisiològic

37°C



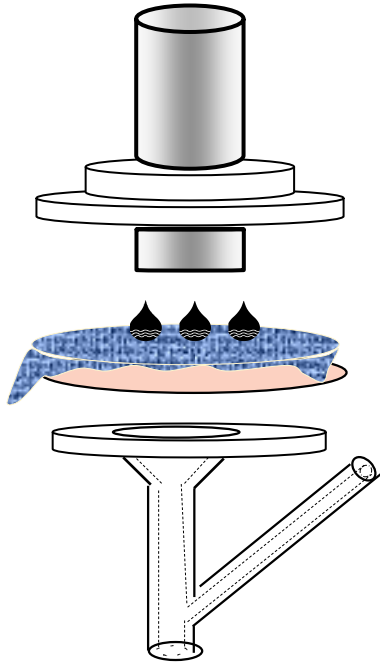
3 dies=56 hores



PA quantificació per HPLC/UV

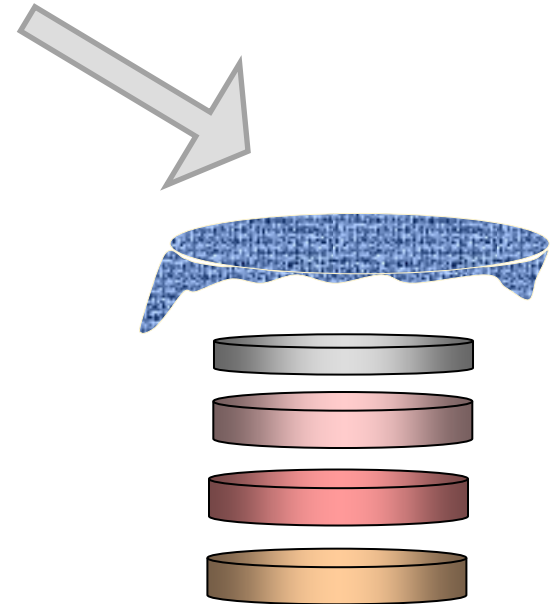


DRUG DELIVERY (alliberament del fàrmac)



Cinètica Absorció Percutània:

0h
3h
6h
24h
37h



DRUG DELIVERY (modelització matemàtica)

Les dades obtingudes de l'anàlisi del *drug delivery* s'adapten a diferents equacions cinètiques per esbrinar el mecanisme d'alliberament de fàrmacs des dels vehicles.

-La «Llei de poder» s'aplica per determinar el mecanisme de alliberament de fàrmacs (n): $\log M_t/M_\infty$ versus $\log t \rightarrow$ el valor **n** es determina a partir de la pendent de la recta obtinguda, es una mesura del **mecanisme d'alliberament primari**

$$\frac{M_t}{M_\infty} = K \cdot t^n$$

M_t , M_∞ quantitat de fàrmac alliberat al temps t i a temps infinit
 k constant de la cinètica

n	Drug Delivery Systems
$n \leq 0.5$	Fickian Diffusion Mechanism
$0.5 < n < 1$	Anomalous Diffusion
$n \geq 1$	Non-Fickian Diffusion Mechanism (zero-order model)

DRUG DELIVERY (modelització matemàtica)

-El coeficient del **transport de massa**, s'obté mitjançant l'equació de Higuchi:
plot M_t/M_∞ versus $\sqrt{t}$, $K_H \rightarrow K_H$ s'obté del pendent de la línia obtinguda.

-La difusió aparent, D , es calcula utilitzant l'aproximació de la segona llei de Fick.

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 4 \sqrt{\frac{D \cdot t}{\pi \cdot \delta^2}} = K_H \sqrt{t}$$

M_t , M_∞ quantitat de fàrmac alliberat a temps t i temps infinit

D difusió del fàrmac en el sistema textil

δ , gruix del sistema: teixit tractat

K_H Higuchi constant $\rightarrow K_H$ actua com a coeficient del transport de massa

Exemples

ESTUDIS REALITZATS

ÀCID GÀLIC EN MICROSESFERES DE PCL (poly-ε-caprolactona)

- Preparació microesferes
- Aplicació de microesferes sobre coto i poliamida
- TRANSFERÈNCIA CAP A LA PELL: ABSORCIÓ PERCUTÀNIA *in vitro*
- MODELITZACIÓ DE L'ALLIBERACIÓ: DRUG DELIVERY:
 - mecanisme d'alliberament
 - transport de massa

IBUPROFÉ EN MICROSFERES DE PCL

- Modelització de la transferència cap a la pell *in vitro*

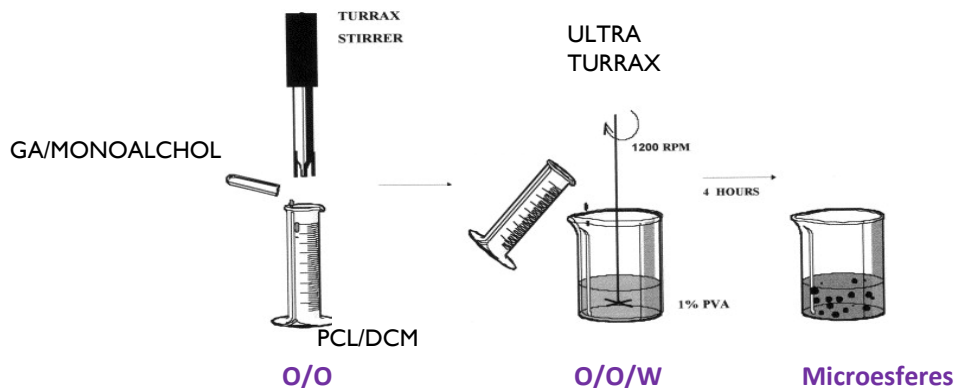
FILTRE SOLAR EN LIPOSOMES DE IVL (lípid interns de la llana)

- Preparació liposomes
- Aplicació de liposomes sobre coto i poliamida
- Eficàcia cutània dels teixits biofuncionals *in vivo*
- Transferència cap a la pell *in vivo*

Exemple ÀCID GÀLIC EN MICROSESFERES DE PCL (poly- ϵ -caprolactona)

PREPARACIÓ DE MICROSFERES

Mètode: evaporació de solvent amb doble emulsió (Poly- ϵ -caprolactona (PCL))

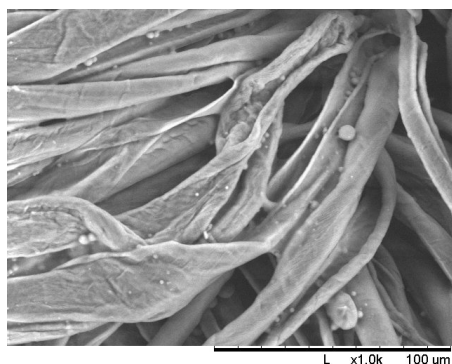


Caracterització: Tamany, potencial zeta i eficiència d'encapsulació (%EE).

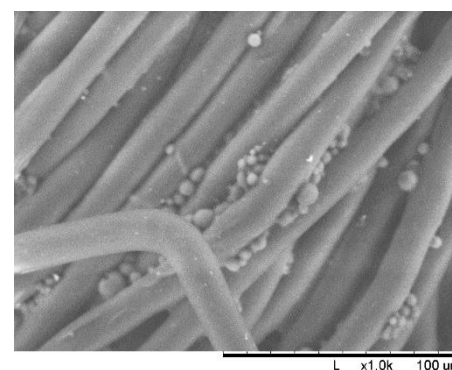
	Tamany (Diametre, nm)	Index Polidispersitat	%EE
PCL-Microsferes	1740	0.836	53.5

APLICACIÓ SOBRE TEIXITS

Textile fabric/Microspheres applied	% pick-up	% o.w.f. Dry product applied	mg GA (on 4 g fabric x weight difference)
CO / PCL-Microspheres	99.2	4.17	41,5
PA / PCL-Microspheres	92.8	8.26	82,2



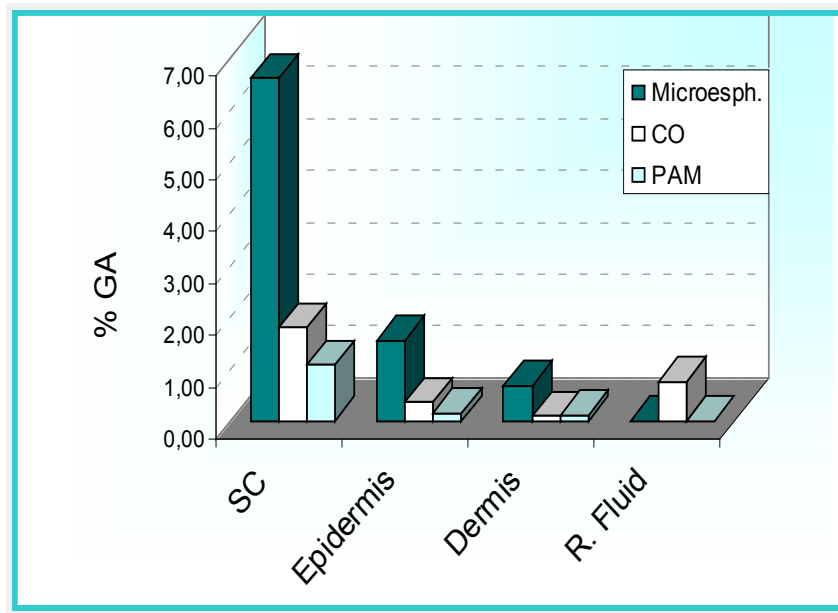
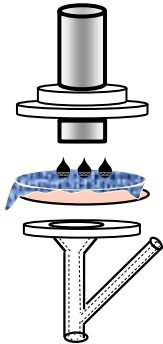
CO / PCL-Microspheres



PA / PCL-Microspheres

Més quantitat de PCL-Microsferes sobre PA → PCL-Microspheres tenen diferent afinitat pels teixits

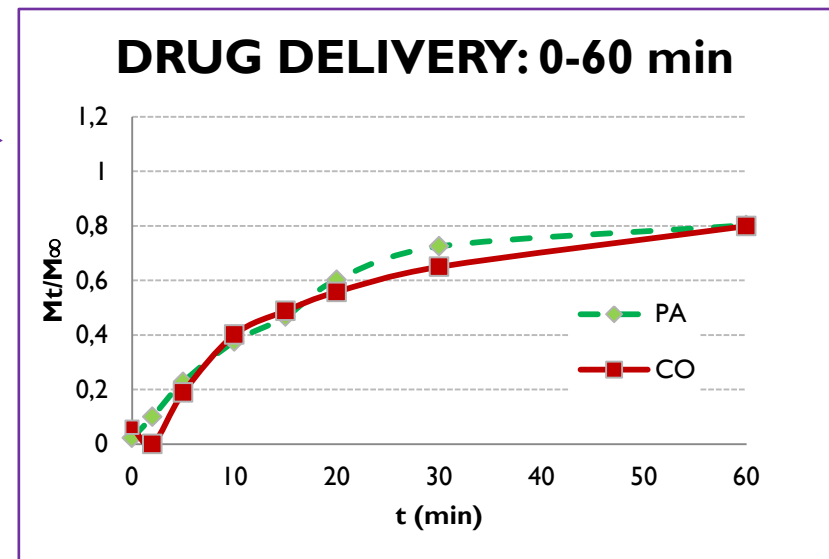
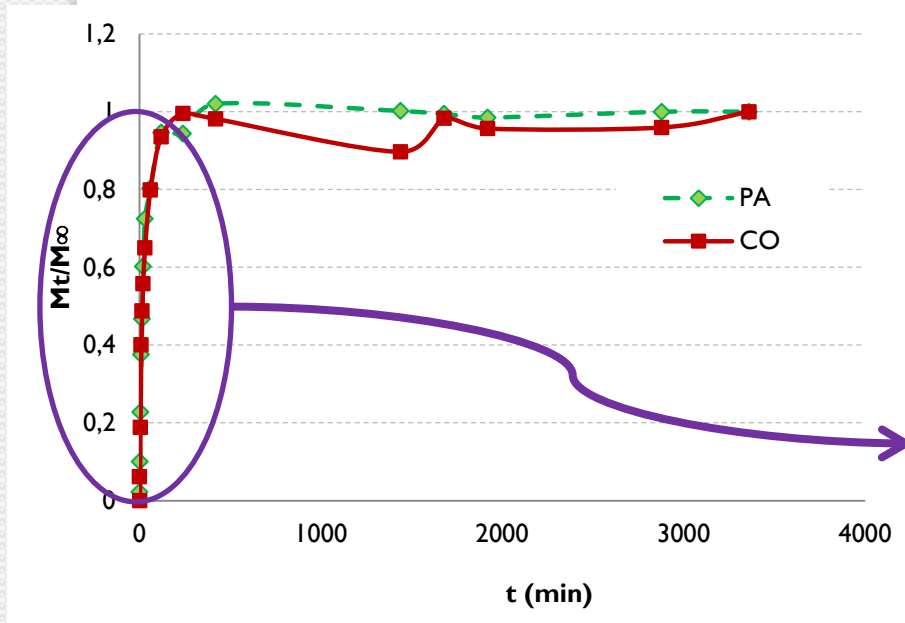
TRANSFERÈNCIA CAP A LA PELL: ABSORCIÓ PERCUTÀNIA *in vitro*



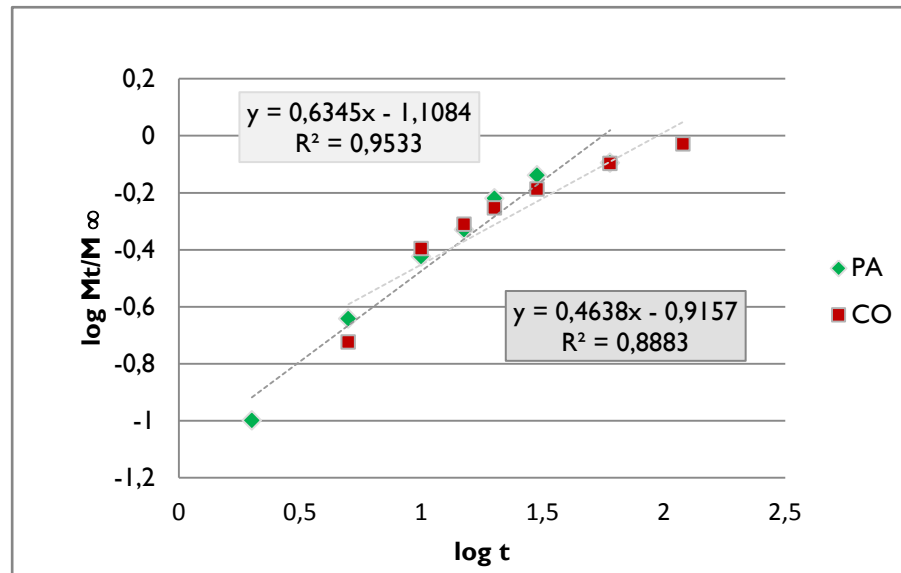
- Penetració de la formulació directe (microesferes d'AG) ↑
- Teixits biofuncionals (amb microesferes d'AG) ⇒ **EFFECTE RESERVORI**
- En totes les mostres trobem de 5 a 10 vegades més AG en les capes superficials (SC) que en l'epidermis i dermis.
- Només el teixit de CO afavoreix que l'AG arribi a les capes més profundes de la pell i al líquid receptor ⇒ a causa de l'elevada hidrofilitat de la fibra natural i la seva baixa afinitat amb l'AG en comparació amb la fibra de PA.

MODELITZACIÓ DE L'ALLIBERACIÓ: DRUG DELIVERY

Cinètica d'alliberament del GA aplicat sobre texits de cotó i poliamida en un bany de serum fisiològic a 37^aC durant 56 hores.



MECANISME D'ALLIBERAMENT



$$\frac{M_t}{M_\infty} = K \cdot t^n$$

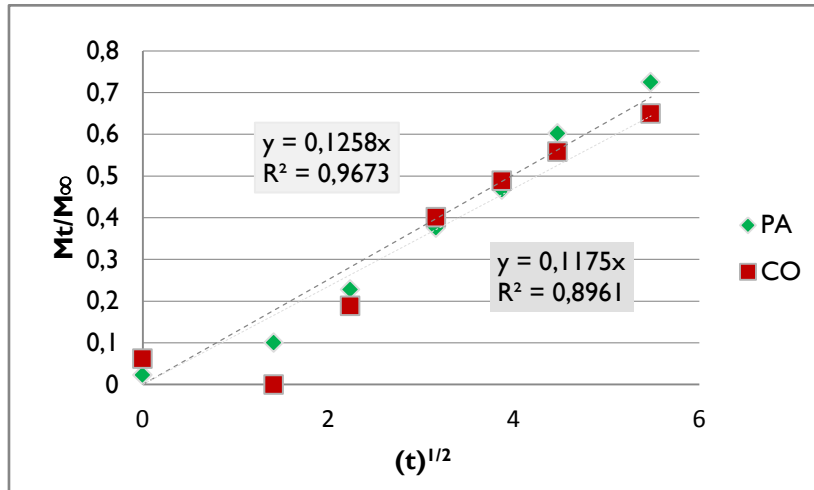
	n	Drug delivery system
CO	0.5	Fickian diffusion
PA	0.6	Anomalous diffusion

PA i CO tenen un mecanisme d'alliberament de AG diferent:

CO: Difusió Fickiana

PA: Difusió anòmala

TRANSPORT DE MASSA



$$\frac{M_t}{M_\infty} = 4 \sqrt{\frac{D \cdot t}{\pi \cdot \delta^2}} = K_H \sqrt{t}$$

	K_H	D/δ^2 (min ⁻¹)	δ (thickness) (mm)	Diffusion coefficient (mm ² /min)
CO	0,117	0.0702	0.267	0,005
PA	0,125	0.0806	0.383	0.012

PA i CO tenen una constant de Higuchi similar → no hi ha diferències en termes de transport de massa

$D_{PA} > D_{CO}$ → Afinitat química PCL-PA → AG difusió més ràpida
 → CO no interaccions → AG difusió regular i més lenta

Exemples

ESTUDIS REALITZATS

ÀCID GÀLIC EN MICROSESFERES DE PCL (poly-ε-caprolactona)

- Preparació microesferes
- Aplicació de microesferes sobre coto i poliamida
- TRANSFERÈNCIA CAP A LA PELL: ABSORCIÓ PERCUTÀNIA *in vitro*
- MODELITZACIÓ DE L'ALLIBERACIÓ: DRUG DELIVERY:
 - mecanisme d'alliberament
 - transport de massa

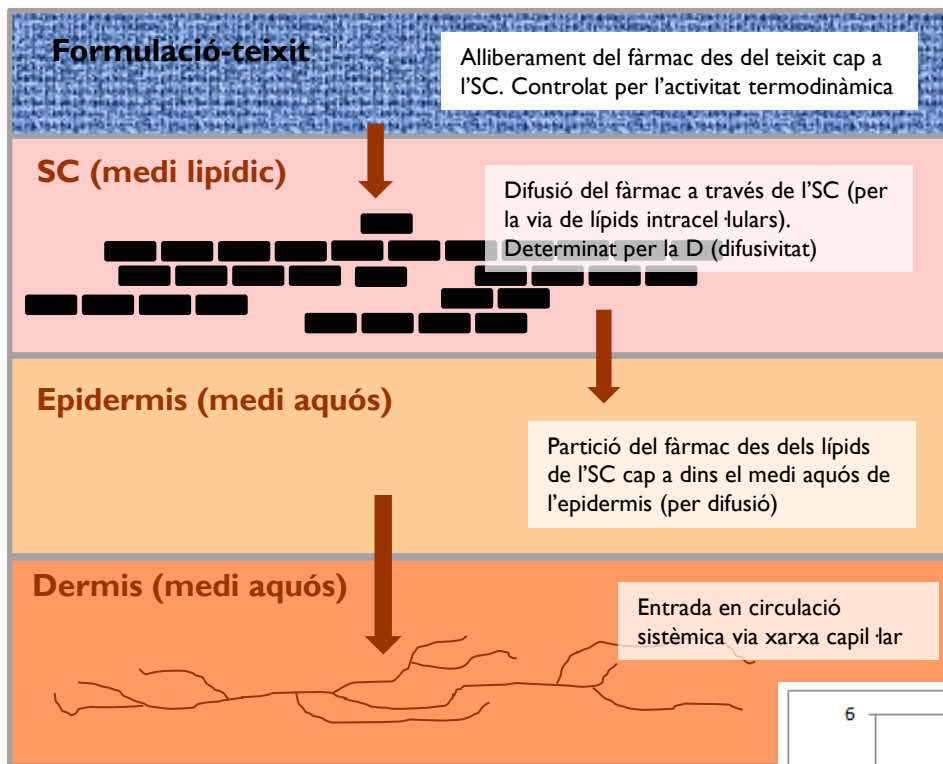
IBUPROFÉ EN MICROSFERES DE PCL

- Modelització de la transferència cap a la pell *in vitro*

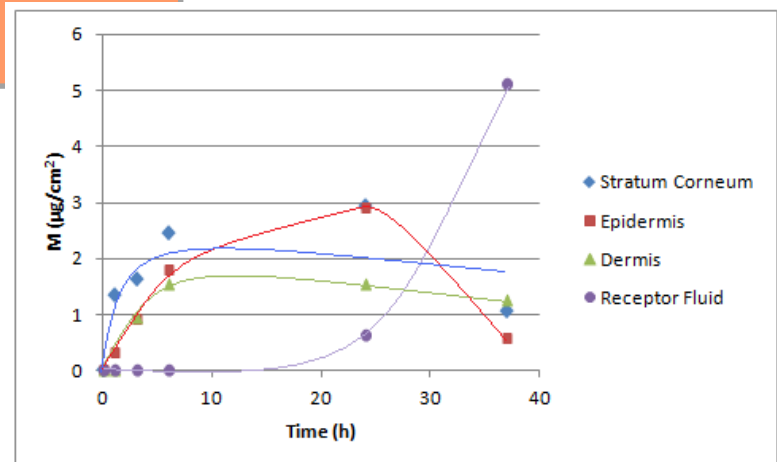
FILTRE SOLAR EN LIPOSOMES DE IVL (lípid interns de la llana)

- Preparació liposomes
- Aplicació de liposomes sobre coto i poliamida
- Eficàcia cutània dels teixits biofuncionals *in vivo*
- Transferència cap a la pell *in vivo*

Transport cap a les capes internes de la pell

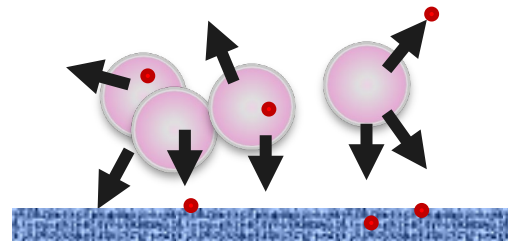


Kalia YN, Guy RH. Modeling transdermal drug release. Adv Drug Deliv. Rev, 2001;48:159-72.



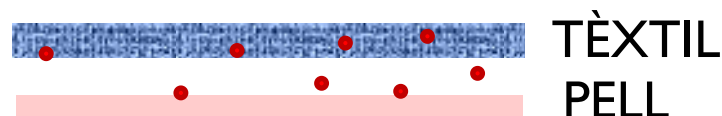
Alliberament del principi actiu des dels vehicles (microcàpsules, nanocapsules...)

- Microesferes en el teixit $\Rightarrow$ lliurament controlat per difusió (assumpció de geometria esfèrica) al teixit. Depèn de R , D i la concentració a l'interior.
- El principi actiu es difon des del vehicle a l'interior del teixit i es manté sobre ell depenent de l'afinitat química del teixit i la molècula que es difongui.
- A continuació, s'estableix un nou gradient de concentració entre el teixit i el mitjà. Efecte *reservori* (*dipòsit*).



Transport cap a la superfície de la pell

- Si el gradient superficial és prou elevat, hi haurà transport a la superfície de la pell (potencial zeta).
- En general, s'ha creat un nou gradient de concentració a la superfície de la pell que actuarà com a motor de transport.



Transport cap a l'interior de les diferents capes de la pell

- Cada capa de pell té diferents característiques químiques (lipídica, polar, etc).
- Segons les propietats fisico-químiques de la molècula activa, hi haurà un tipus mecanisme de transport governat per difusió i cada capa tindrà una concentració diferent.



Exemples

ESTUDIS REALITZATS

ÀCID GÀLIC EN MICROSESFERES DE PCL (poly- ϵ -caprolactona)

- Preparació microesferes
- Aplicació de microesferes sobre coto i poliamida
- TRANSFERÈNCIA CAP A LA PELL: ABSORCIÓ PERCUTÀNIA *in vitro*
- MODELITZACIÓ DE L'ALLIBERACIÓ: DRUG DELIVERY:
 - mecanisme d'alliberament
 - transport de massa

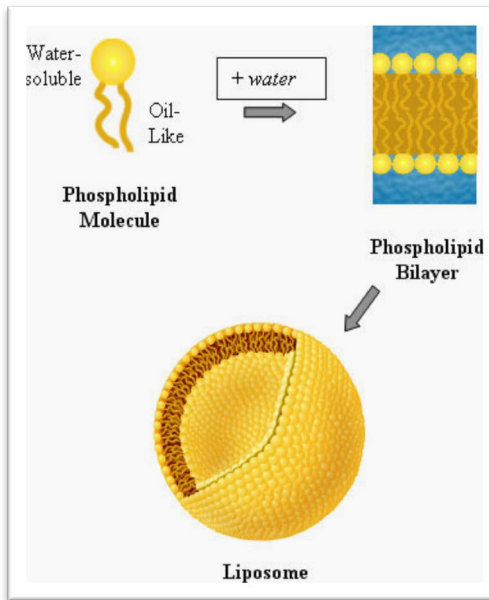
IBUPROFÉ EN MICROSFERES DE PCL

- Modelització de la transferència cap a la pell *in vitro*

FILTRE SOLAR EN LIPOSOMES DE IWL i PC

- Preparació liposomes
- Aplicació de liposomes sobre coto i poliamida
- Eficàcia cutània dels teixits biofuncionals *in vivo*
- Transferència cap a la pell *in vivo*

Exemple FILTRE SOLAR EN LIPOSOMES DE IWL i PC



Liposomes → són vesícules microscòpiques formades per un cor aquós rodejat d'una o més bicapes fosfolipídiques.

Liposomes → s'utilitzen com:

- model de membrana de bicapes
- dirigir diferents substàncies a cèl·lules o òrgans
- com auxiliars en tintura de llana

A. IWL Liposomes with EHMC

B. PC Liposomes with EHMC

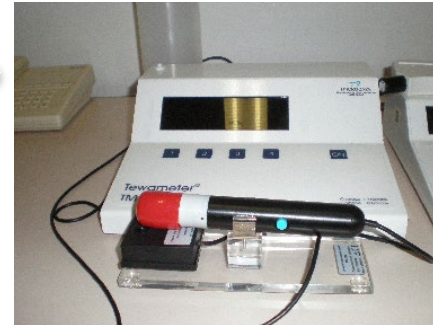
Exemple FILTRE SOLAR EN LIPOSOMES DE IWL i PC

Voluntaris $\Rightarrow$ Aclimatització 15min,
 $24 \pm 2^{\circ}\text{C}$, $45 \pm 5\%\text{HR}$

Zona d'aplicació: avantbraç



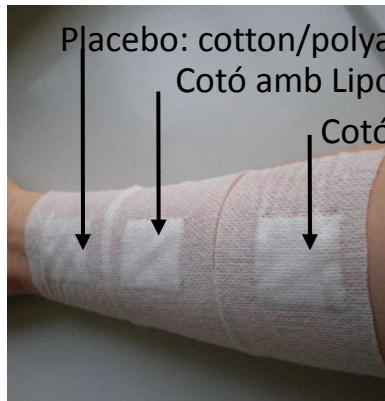
Eficàcia cutània



$\uparrow$ TEWL

$\downarrow$ Funció barrera

Teixit



Placebo: cotton/polyamide without treatment

Cotó amb Liposomes PC

Cotó amb Liposomes IWL

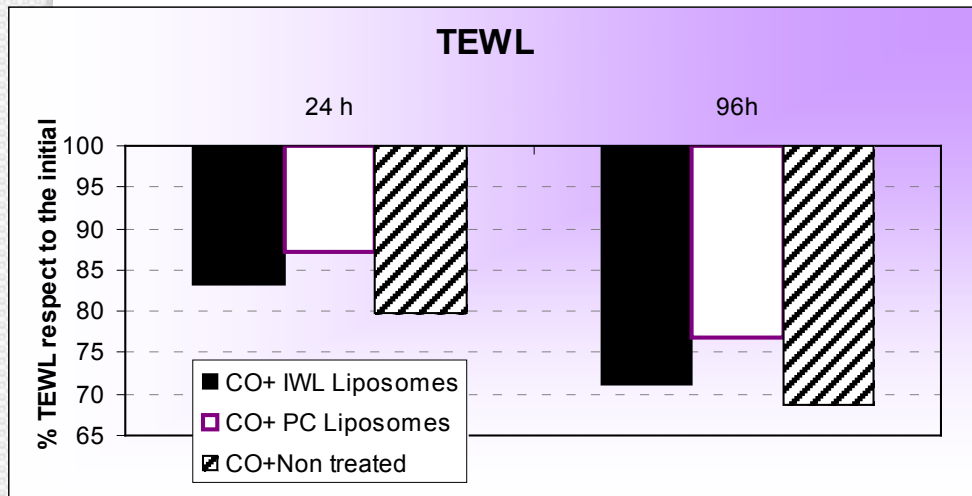
24 i 96 hores



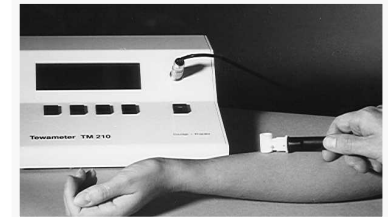
$\uparrow$ Corneometer

$\uparrow$ Hidratació

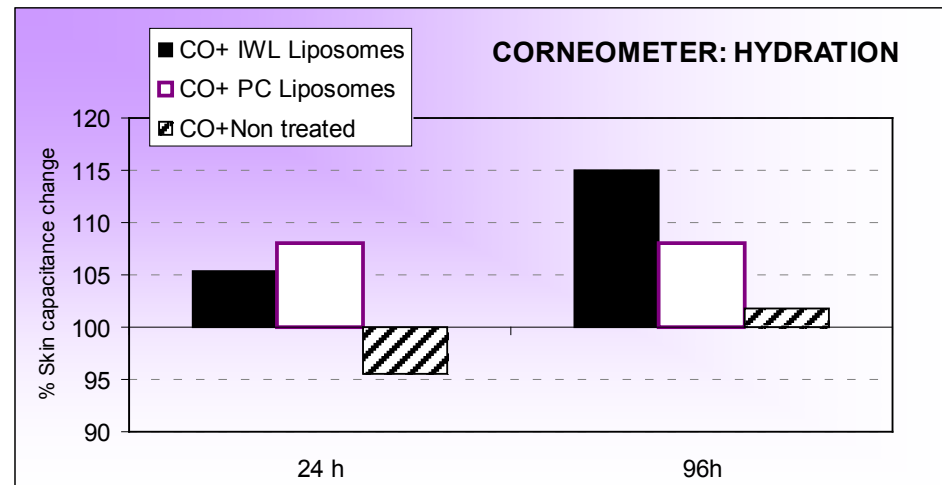
Exemple FILTRE SOLAR EN LIPOSOMES DE IWL i PC



TEWL varia menys respecte al de la pell en el cas dels liposomes PC

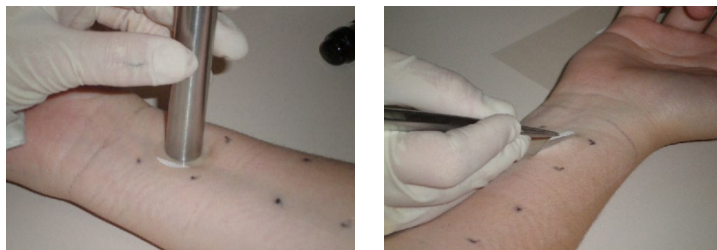


Hidratació de la pell, els liposomes IWL són més favorables que els liposomes de PC



Exemple FILTRE SOLAR EN LIPOSOMES DE IWL i PC

Stripping del SC:



Anàlisi del filtre solar (EHMC) dels strips (SC) mitjançant HPLC

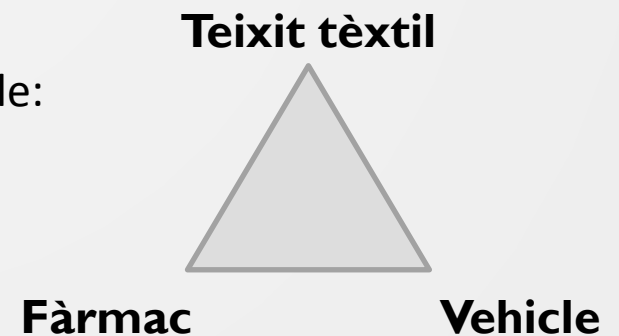
		Liposomes IWL	Liposomes PC
24h	Cotó	49.21	66.98
	SC	0.00	0.21
96h	Cotó	51.02	60.98
	SC	0.00	0.1

El mètode d'stripping permet demostrar que els liposomes PC afavoreixen la penetració del filtre solar respecte als IWL.

Els tèxits biofuncionals actuen com a **reserva (dipòsit)** → capaços d'entregar progressivament l'EHMC a les capes més externes de la pell (SC) i fins i tot a les capes internes, depenent del vehicle utilitzat.

Conclusions

- Hem vist que és possible quantificar el fàrmac aplicat amb o sense tèxtil en les diferents capes de la pell: SC, epidermis i dermis, utilitzant la tècnica **d'absorció percutània *in vitro***.
- Mitjançant la tècnica de ***stripping*** és possible detectar si els ingredients actius han penetrat en les capes més superficials des del tèxtil biofuncional.
- A través de **tècniques biofísiques no invasives** es pot avaluar l'efecte del teixit biofuncional a la pell en les diverses propietats d'aquesta.
- L'estudi de l'alliberament del fàrmac des del teixit biofuncional permet **modelitzar el procés**, ja sigui en medi aquós en condicions semi-infinites o en pell.
- SEMPRES depèn de les interaccions del triangle:



GRÀCIES PER LA SEVA ATENCIÓ

Lluisa Coderch
Cristina Alonso
Clara Barba
Isabel Yuste

Núria Carrera
Vanessa Martínez
Remedios Prieto
Aida Duran

