

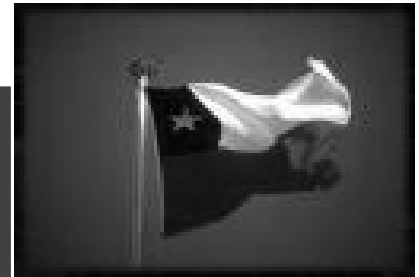
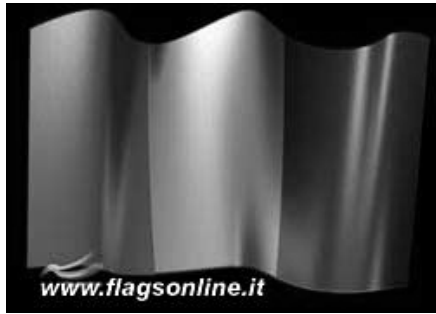
NANOMATERIALES SOL-GEL BIOCOMPATIBLES CON TEJIDO CEREBRAL: LIBERACIÓN CONTROLADA de FÁRMACOS



TESSY LÓPEZ MARÍA GOERNE

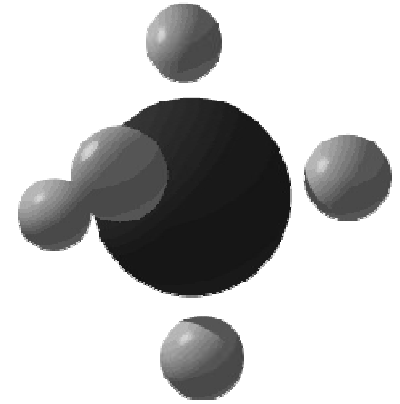
**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
METROPOLITANA-IZTAPALAPA**

**INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y
NEUROCIROGÍA**



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

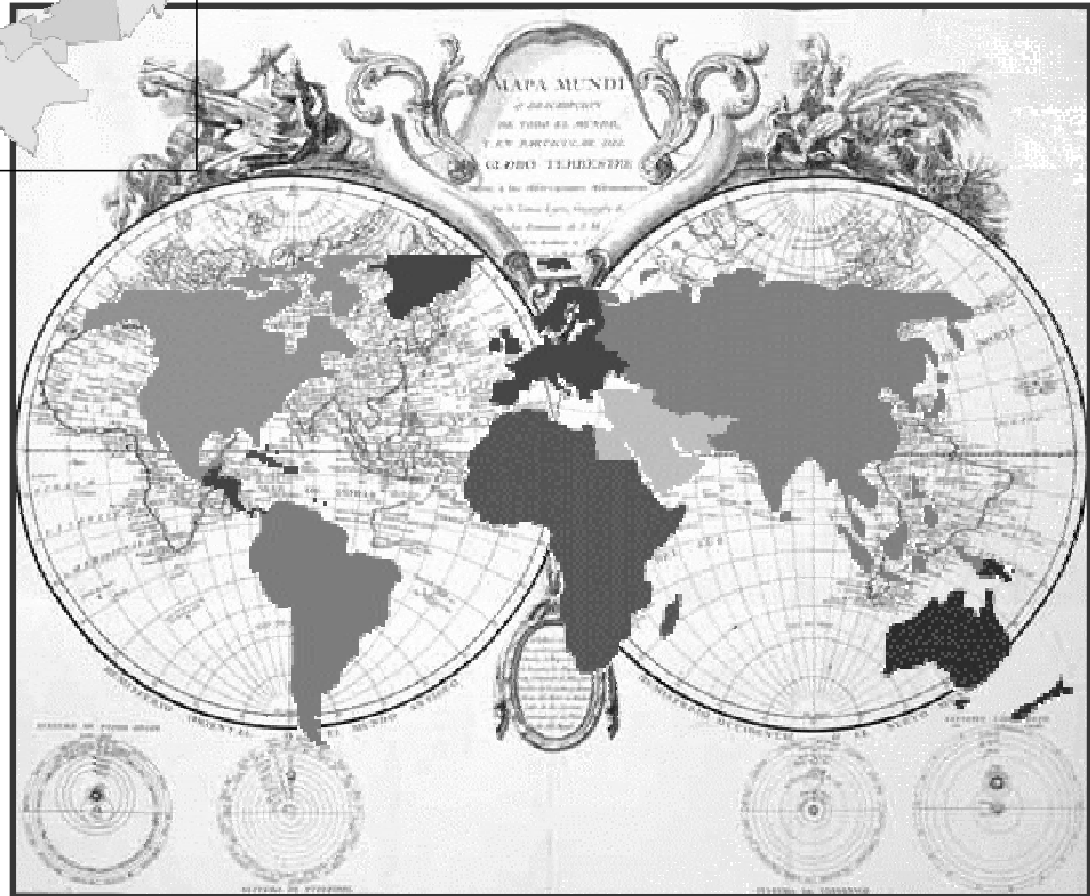


PROYECTO MULTIDICIPLINARIO



1. Nanotecnología
2. Terapia Génica
3. Células Madres
4. Liberación controlada de fármacos

**MODERNIDAD
Y
GLOBALIZACIÓN
del
Siglo XXI**



● ¿Qué es Nano?

● ¿Por qué es tan importante la Nanociencia y la Nanotecnología en el siglo XXI?

● ¿Por qué los países desarrollados han invertido billones de dólares en este campo?

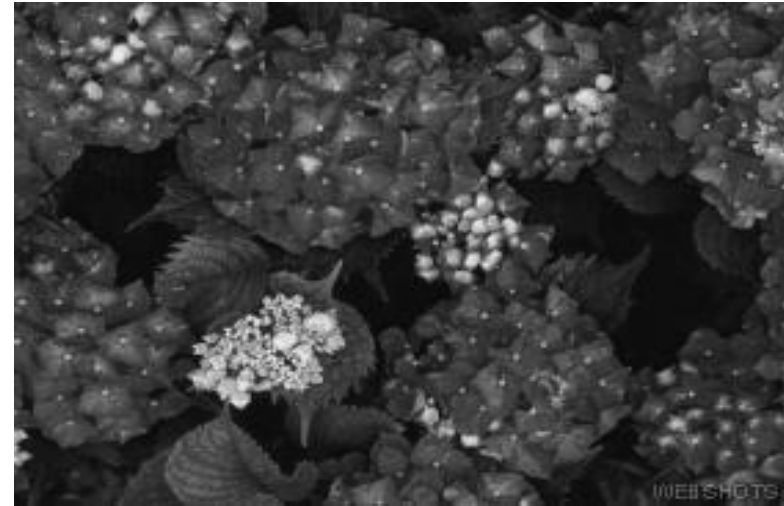
● ¿Por qué en los últimos 3 años hay Más de 5 mil artículos en revistas internacionales de alto impacto sobre estos temas?

● ¿Y México ... nuevamente comprará tecnología o está preparado para empezar a desarrollarla?

Simply es cuestión



metros

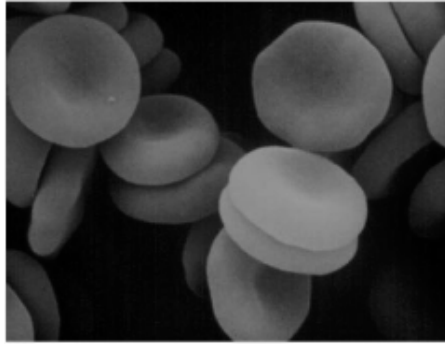


centímetros

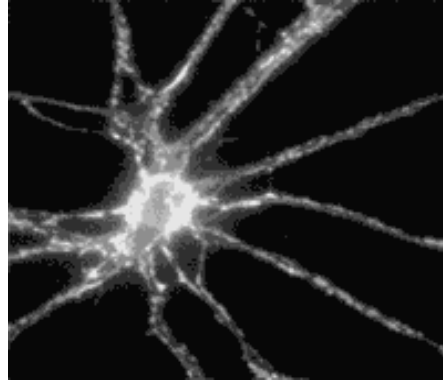
de tamaños...



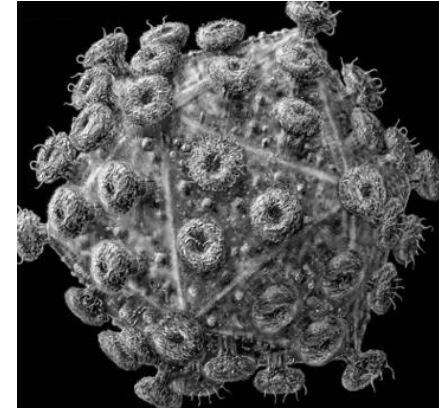
milímetros



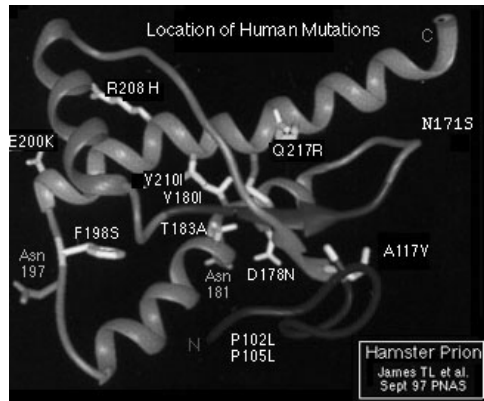
**eritrocitos
micras**



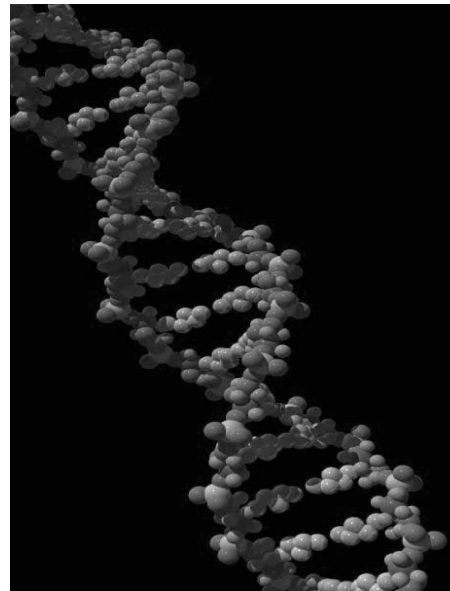
**Neurona unas
cuantas micras**



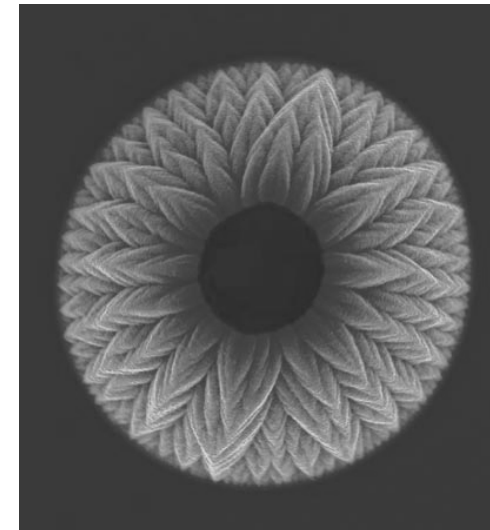
**Virus VIH
100 nm**



**Prion
10 a 20 nm**



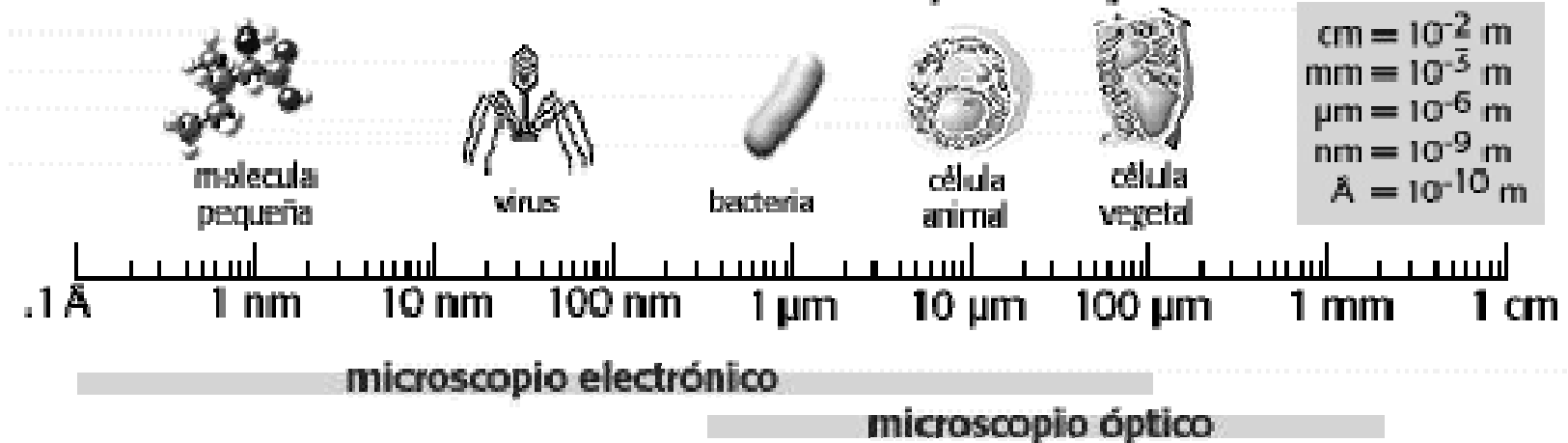
DNA 10 nm



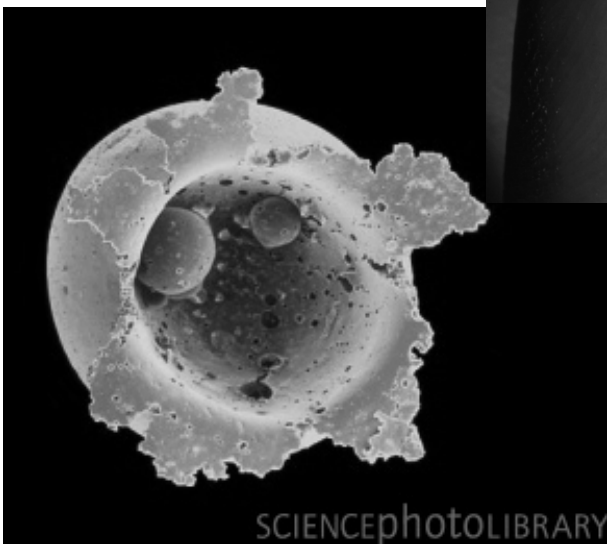
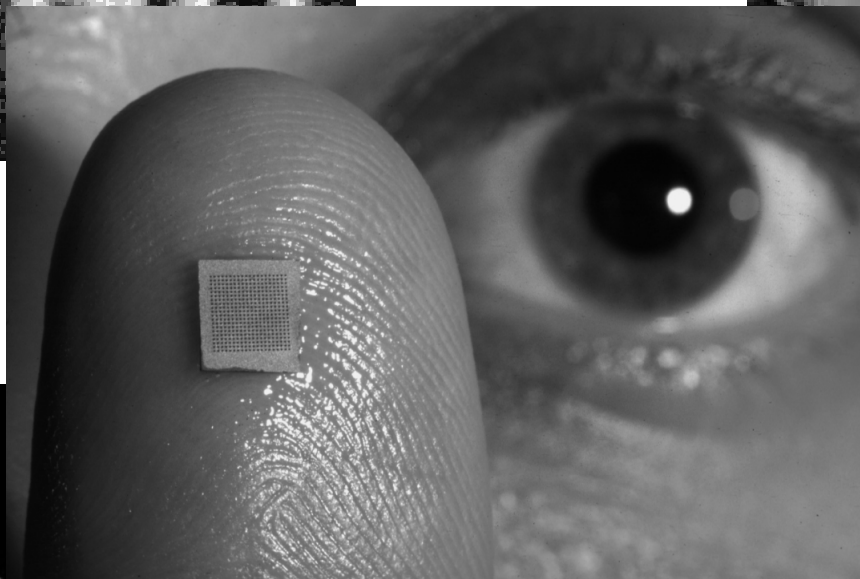
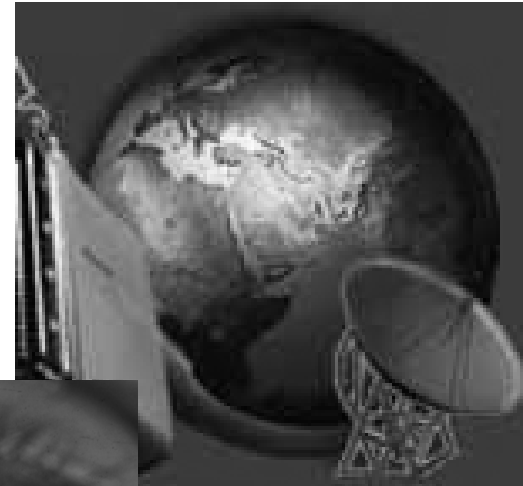
**Nanorepelente de
SiC 1 nm**



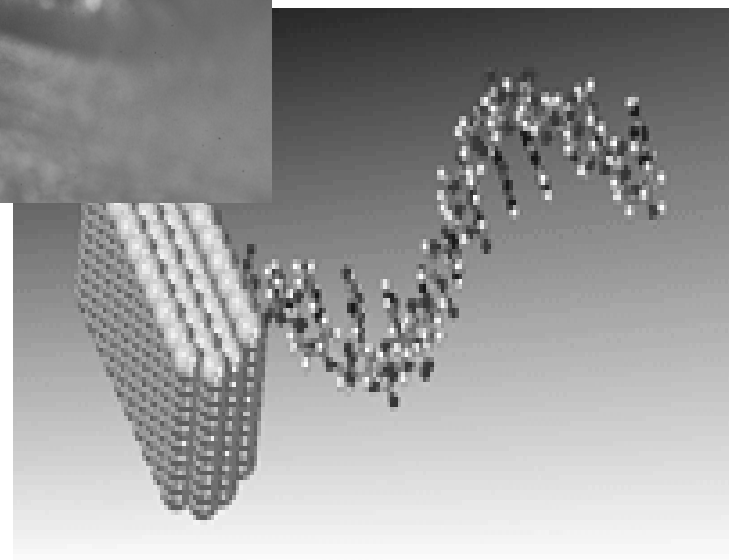
Tamaños relativos de las células y sus componentes



IBM
NANO



SCIENCEPHOTOLIBRARY



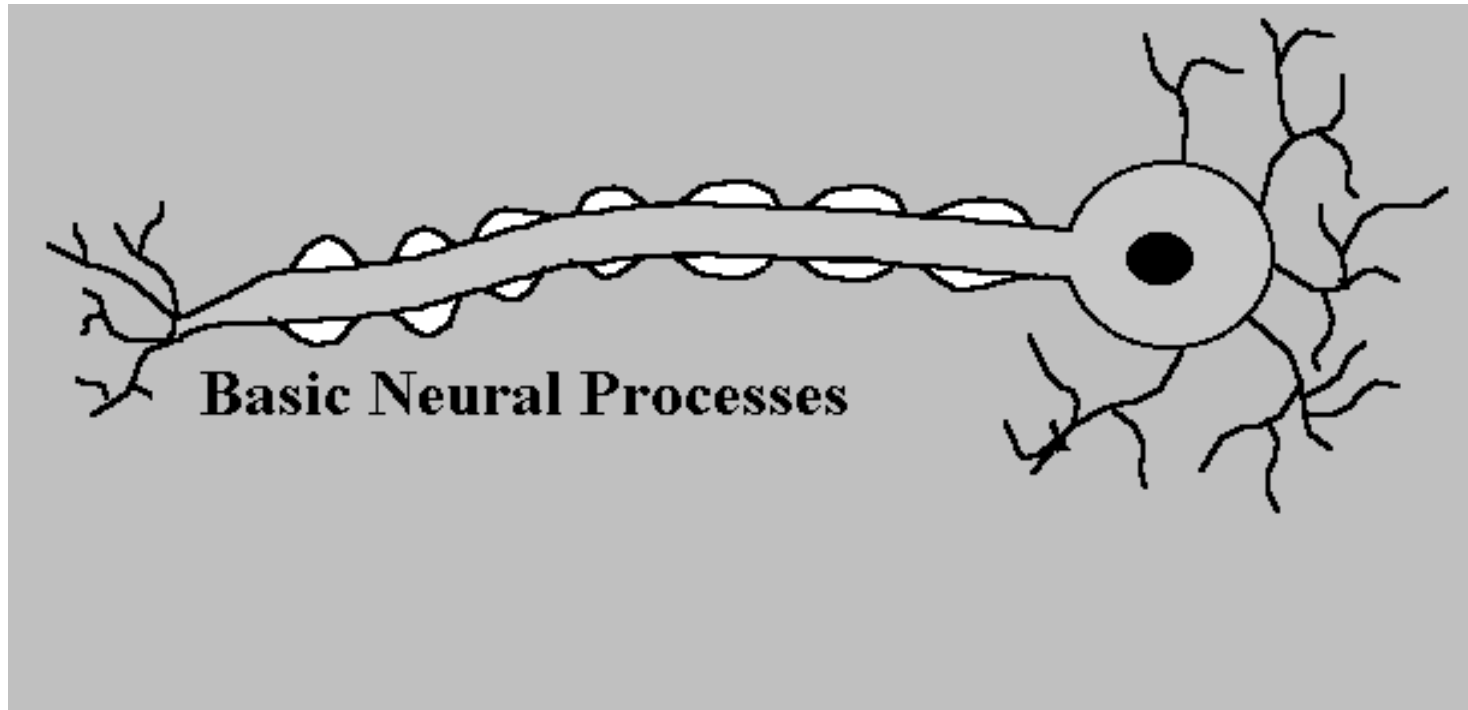
EPIDEMIOLOGY AND
PATHOPHYSIOLOGY

**EPIDEMIOLOGY AND
PATHOPHYSIOLOGY**

Se eligió “Epilepsia” como primer marco de estudio, debido a que es un problema grave de Salud Pública en el mundo

En México existen más de 4 millones de personas con epilepsia y esto afecta a otras tantas que interaccionan a diario con ellas.

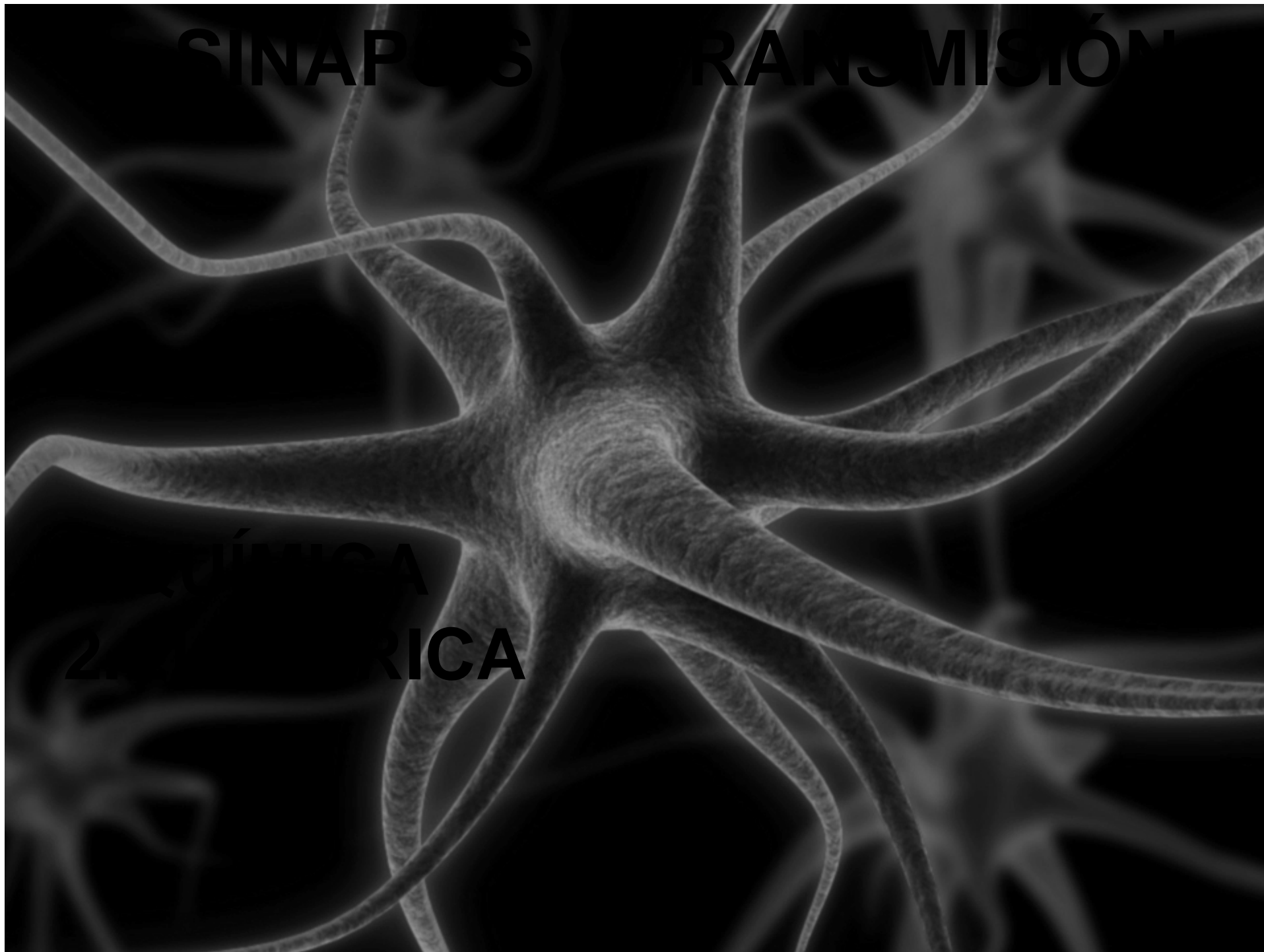
¿Cómo trabajan las neuronas?



NEURONA

SINAPSIS DE TRANSMISIÓN

QUÍMICA
2.ª PARTE
RICA



Transmisión Química

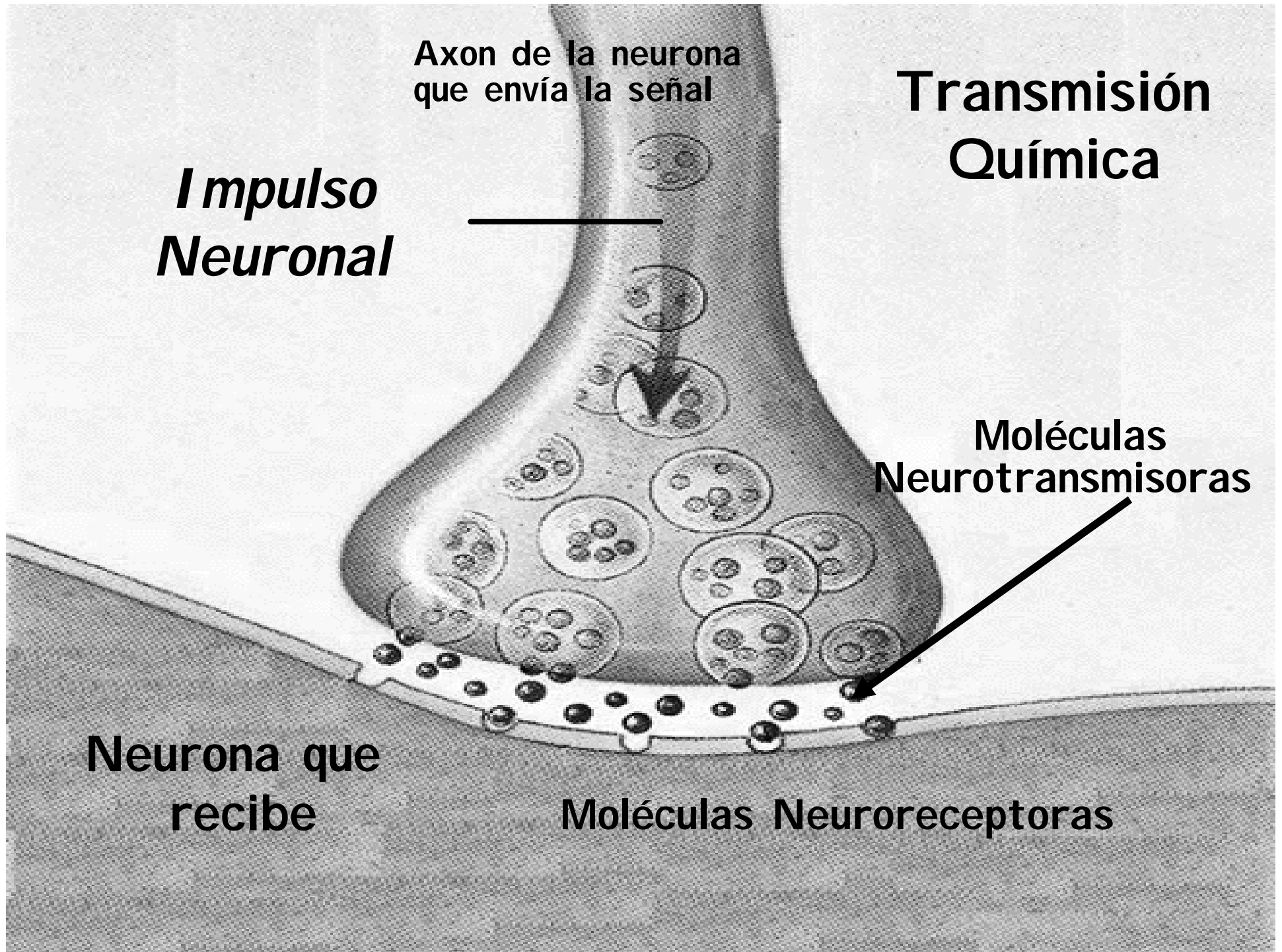
Axon de la neurona que envía la señal

Impulso Neuronal

Moléculas Neurotransmisoras

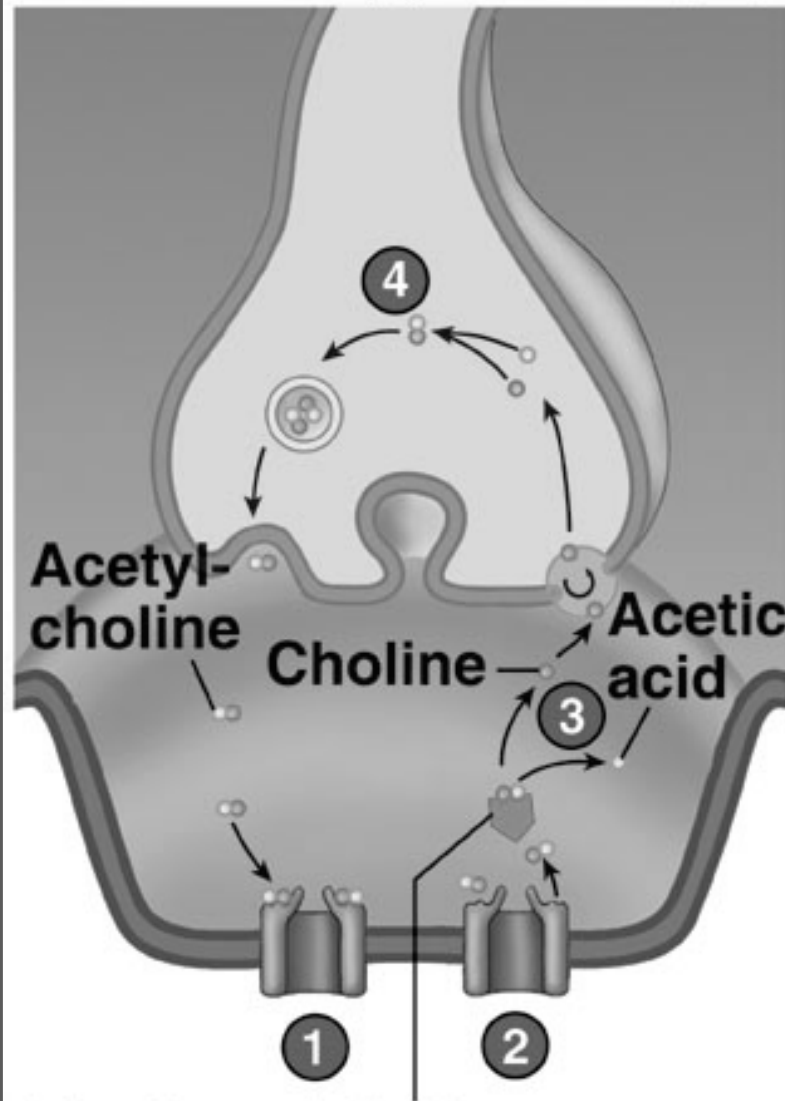
Neurona que recibe

Moléculas Neuroreceptoras

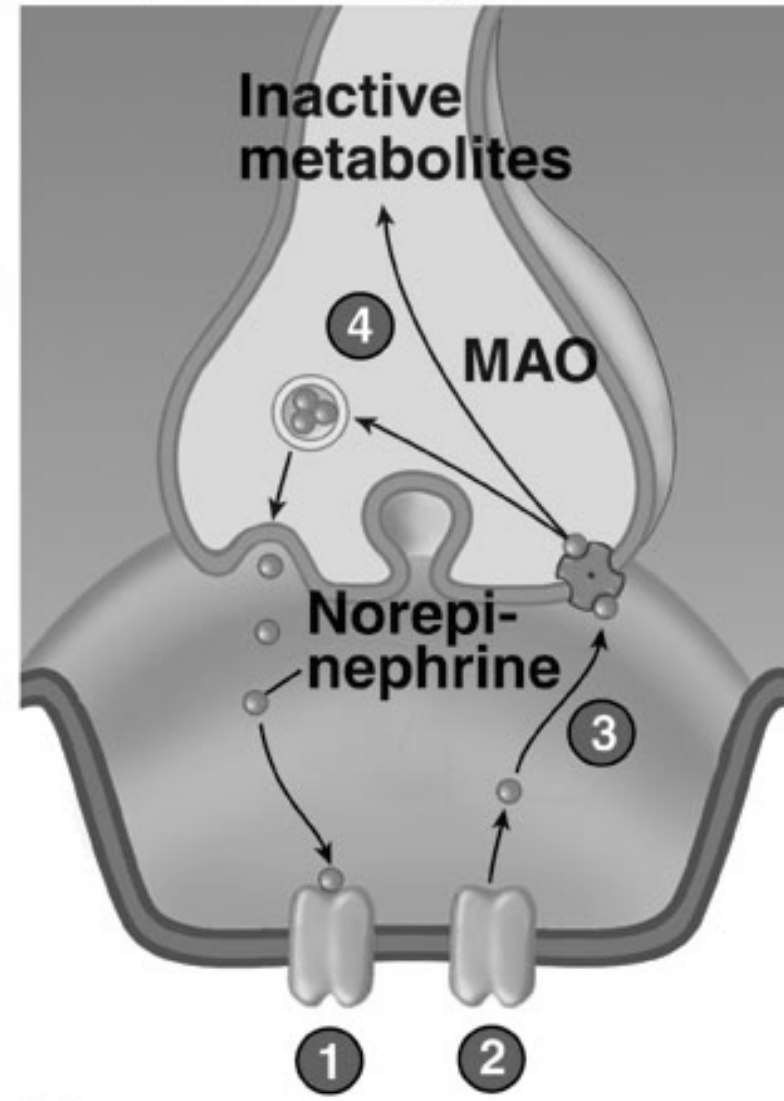


Movimiento de Neurotrasmisores

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.



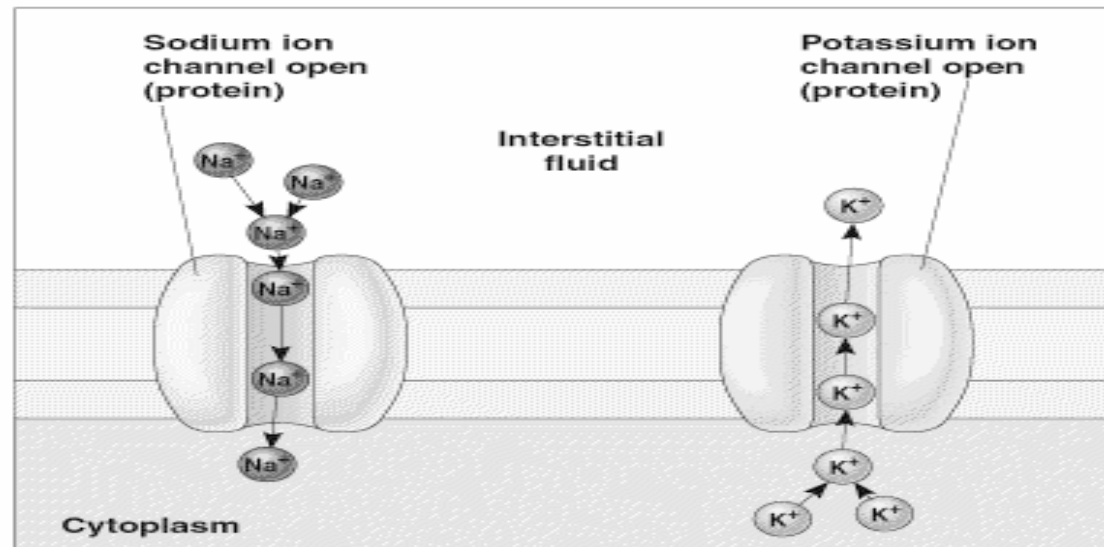
(a) Acetylcholinesterase



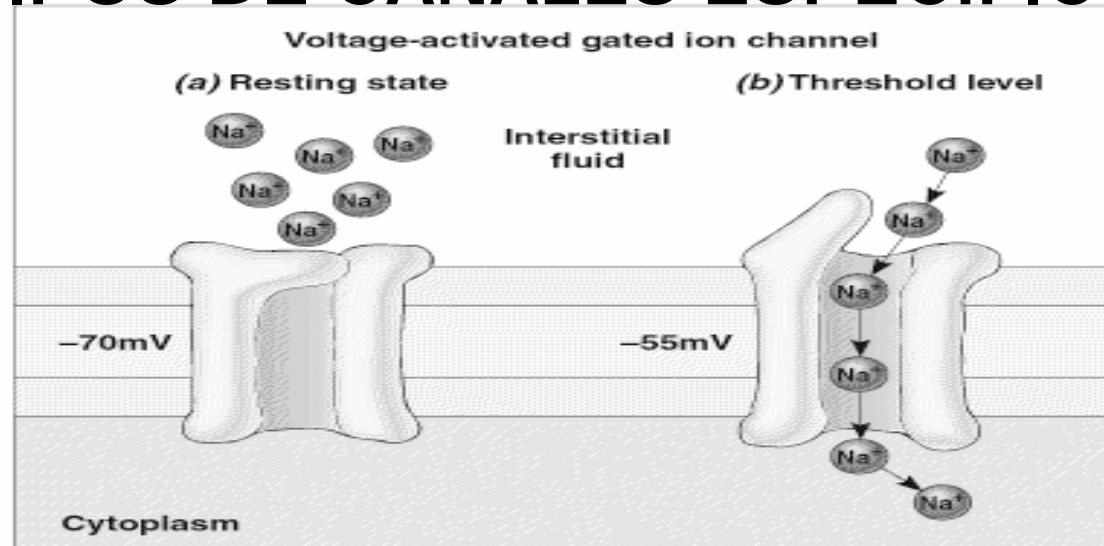
(b)

TRANSMISIÓN ELÉCTRICA

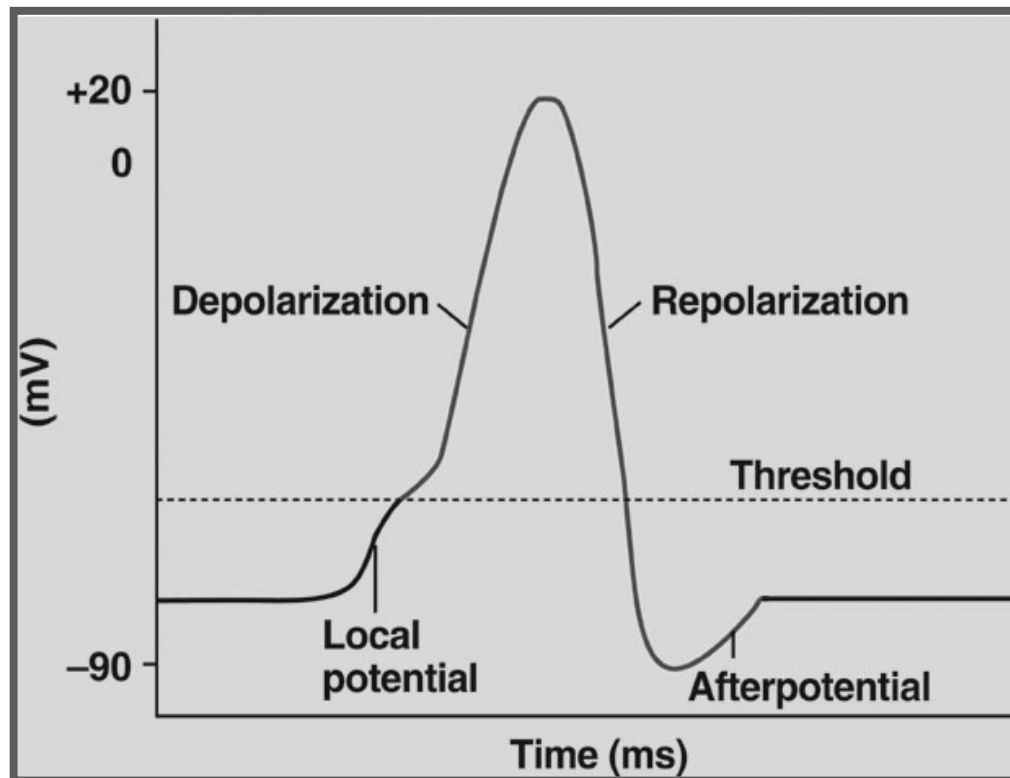
Solomon: Biology, 5/e
Figure 39.5 and 39.6



2 TIPOS DE CANALES ESPECÍFICOS

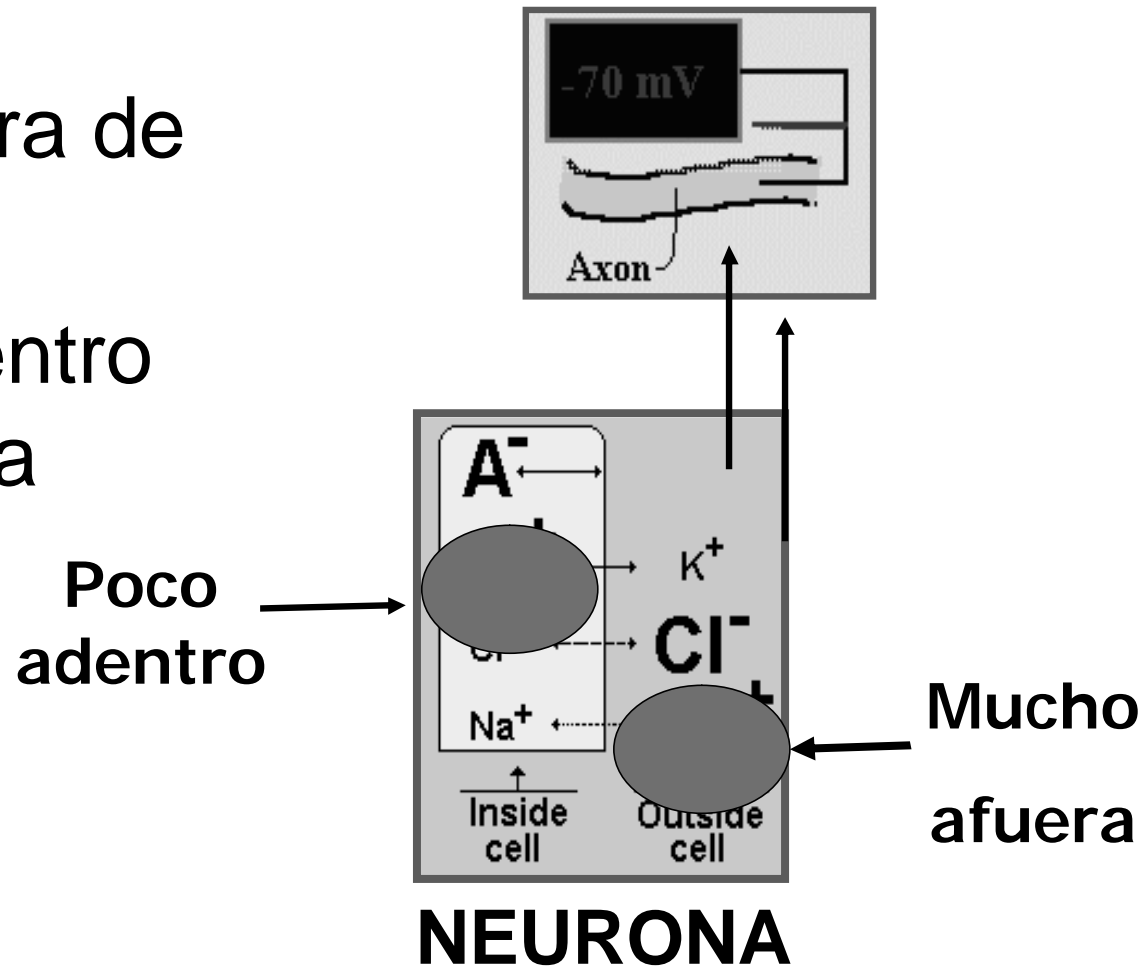


POTENCIALES DE ACCIÓN



POLARIZACIÓN DE LA NEURONA EN REPOSO

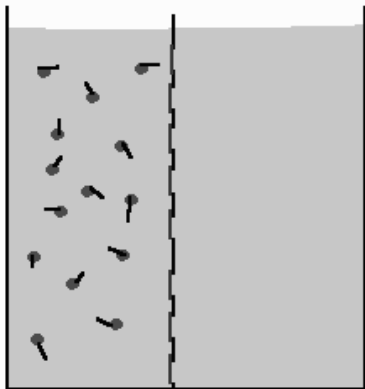
- Positivo afuera de la neurona
- Negativo adentro de la Neurona



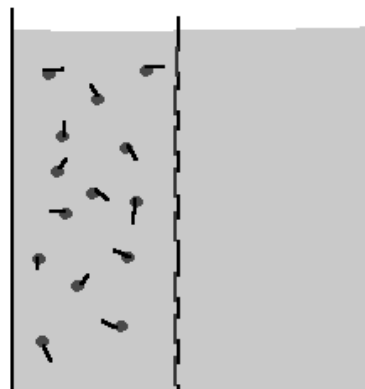
Cuando se simula una despolarización después viene una polarización.

- Difusión de los iones

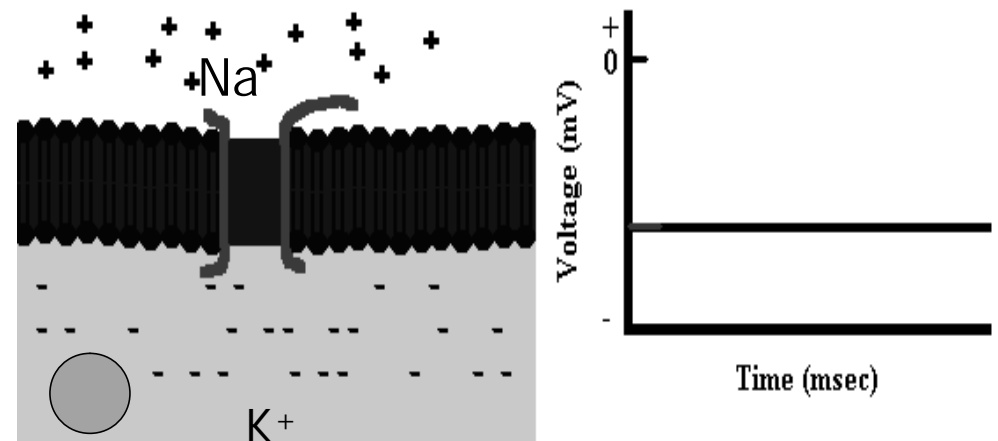
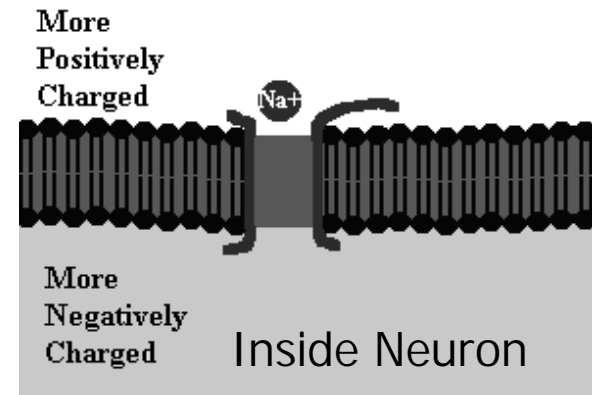
Antes de la Simulación



Después de la simulación

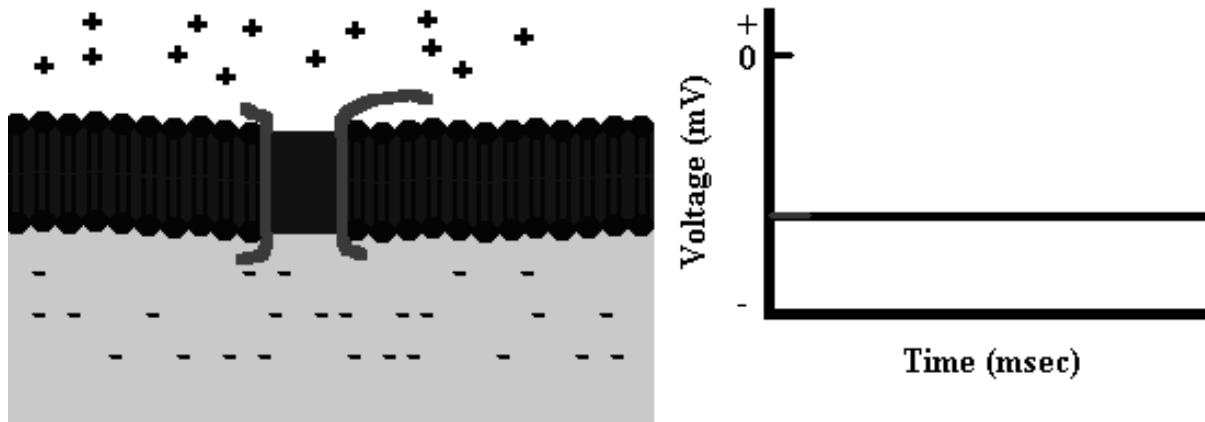


- Y iones de Na^+ ...



Repolarización

- Dentro de la neurona tendremos un potencial positivo (+30mV)
- Los canales de Na^+ se cierran
- Los Canales de K^+ se abren
- Y nuevamente dentro de la neurona tenemos un potencial negativo.



Despolarización + Repolarización = *impulse propagation*

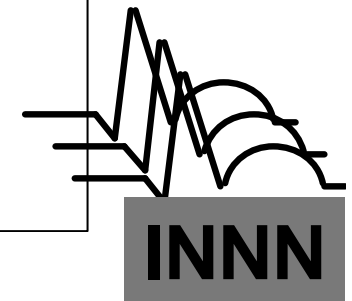
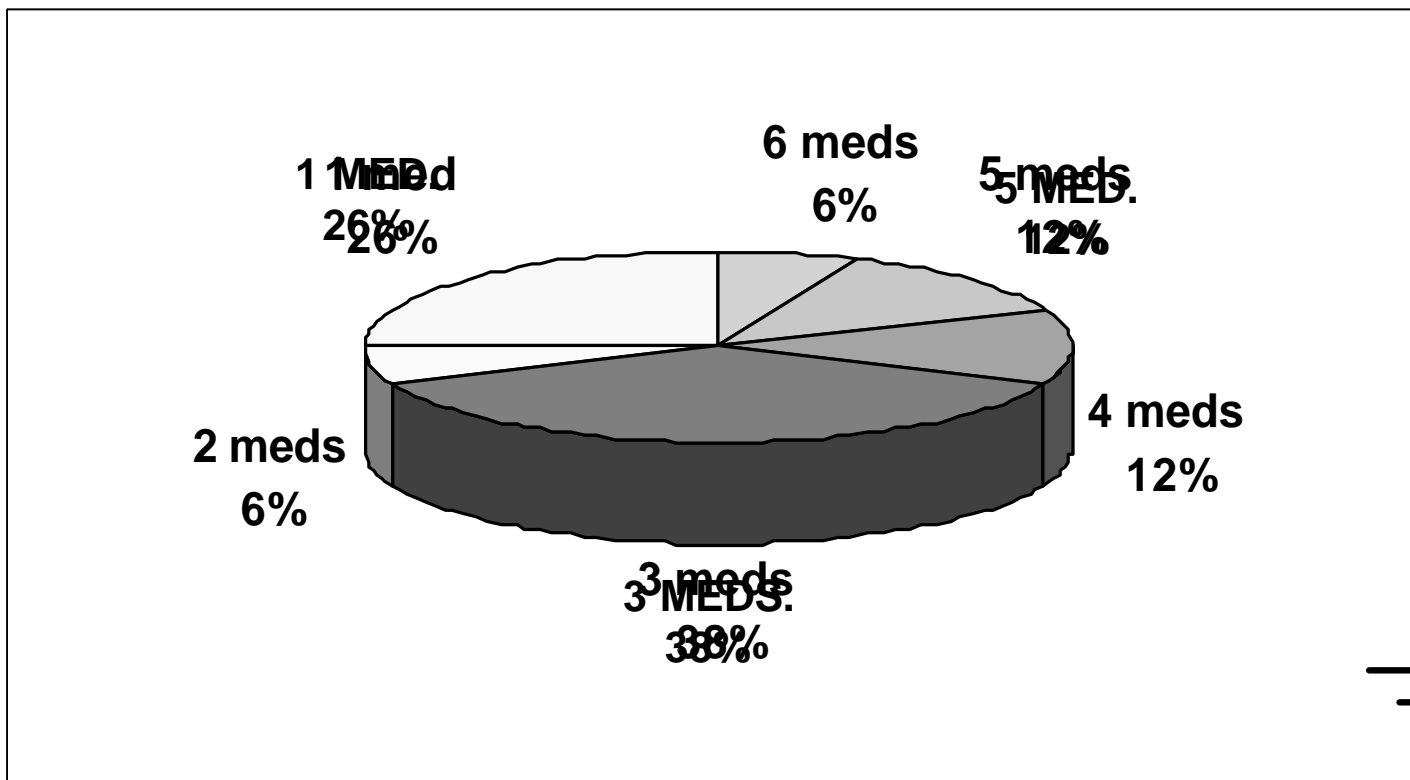
- **POTENCIAL DE ACCIÓN:**

Es el generado por el flujo de los iones a través de los canales (o bombas) iónicas en la membrana neuronal.

ESTE FLUJO SE DA HACIA EL AXÓN.




Hasta el 35% de las personas con epilepsia, son refractarias al tratamiento farmacológico. Es decir necesitan tomar dos o más fármacos y muchos de ellos, requieren de cirugía.



- ✍ Los nuevos antiepilépticos son muy costosos
- ✍ Hay una absorción no controlada
- ✍ Se unen a proteínas en el torrente sanguíneo y no se conoce la concentración activa.
- ✍ Efectos secundarios sistémicos en ocasiones graves:

1. Trastornos hepáticos
 2. Alteraciones hematológicas
 3. Sueño,
 4. Falta de coordinación
 5. Náusea, mareo,
 6. Parkinson medicamentoso.
- Entre otros....

 **Difusión o transporte activo a través de la barrera hematoencefálica y dispersión en todo el cerebro.**

 **Problemas por olvido en la toma de los medicamentos.**

 **Interacciones farmacológicas con otros medicamentos.**

ES UNA NECESIDAD HACER LLEGAR EL FÁRMACO DIRECTAMENTE A LA ZONA DAÑADA PARA ELLO:

- ✍ DISEÑAR MATERIALES NANOESTRUCTURADOS CON UN ESPACIO VACÍO MAYOR A 70%***
- ✍ BIOCOMPATIBLES CON EL TEJIDO CEREBRAL***
 - ✍ CON DIFERENTES ESTRUCTURAS***
 - ✍ POROSIDAD Y TAMAÑO VARIABLE***
- ✍ ADECUADOS PARA INTRODUCIR CUALQUIER FÁRMACO Y LIBERARLO EN EL TIEMPO DESEADO***
- ✍ EL FÁRMACO DE ESTA MANERA, ESTARÁ EN CONTACTO DIRECTAMENTE CON LA ZONA DAÑADA***

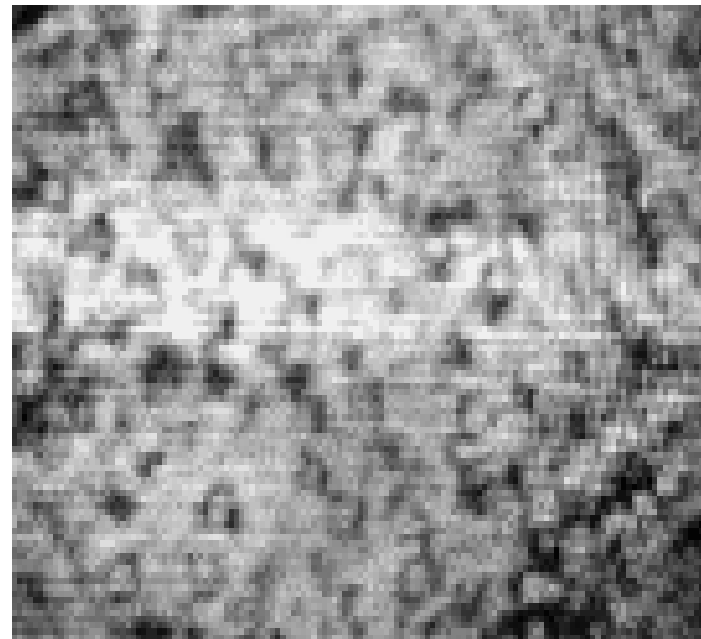
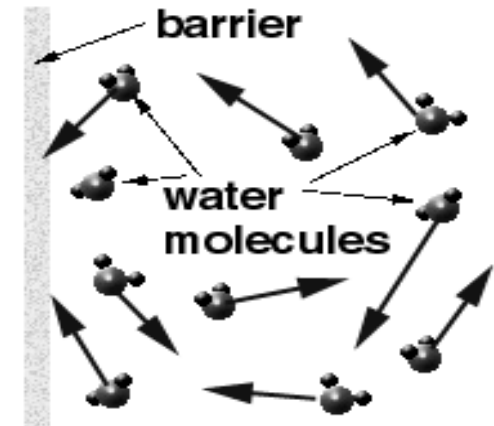
**ES POSIBLE OBTENER
MATERIALES A LA MEDIDA**

PARA CUALQUIER APLICACIÓN

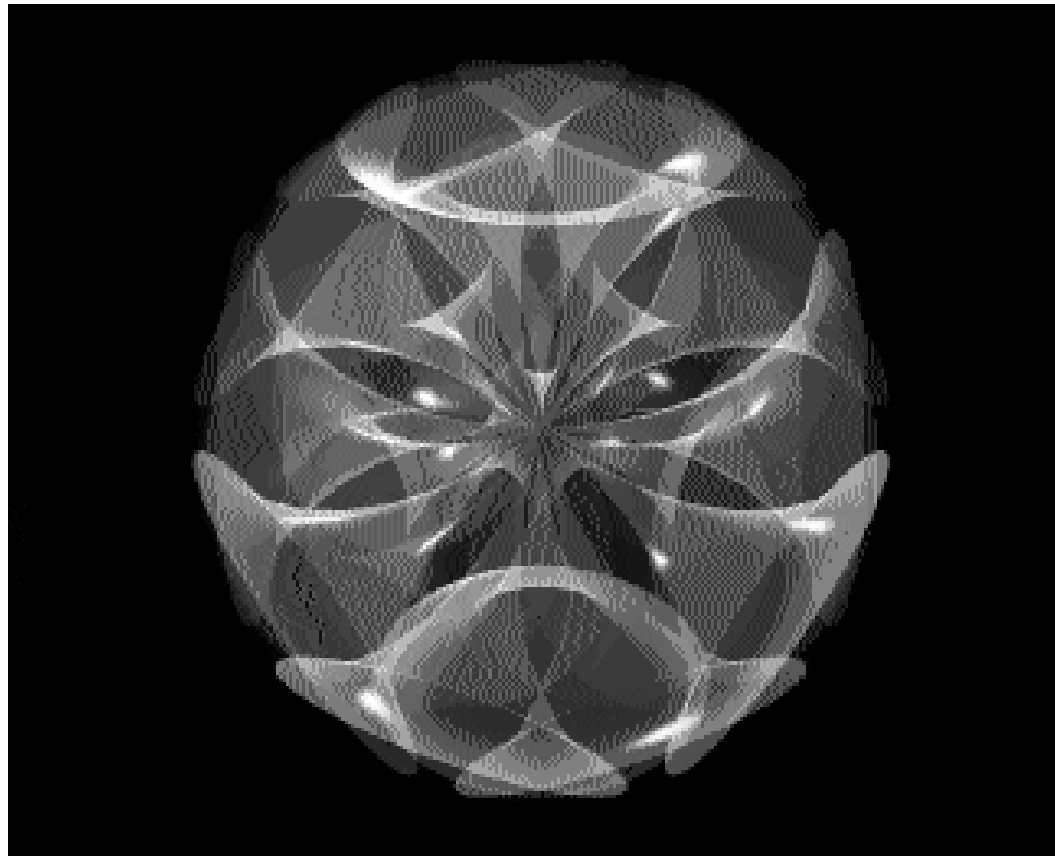
Que es el Proceso SOL-GEL

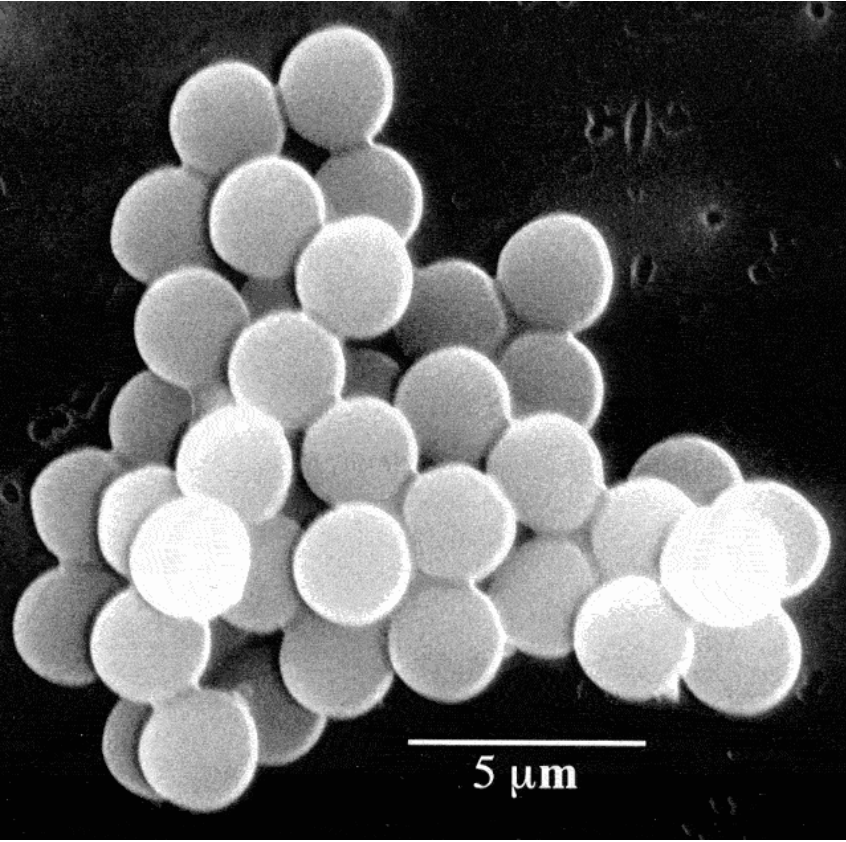
- Es el simple paso de “SOL a GEL”.

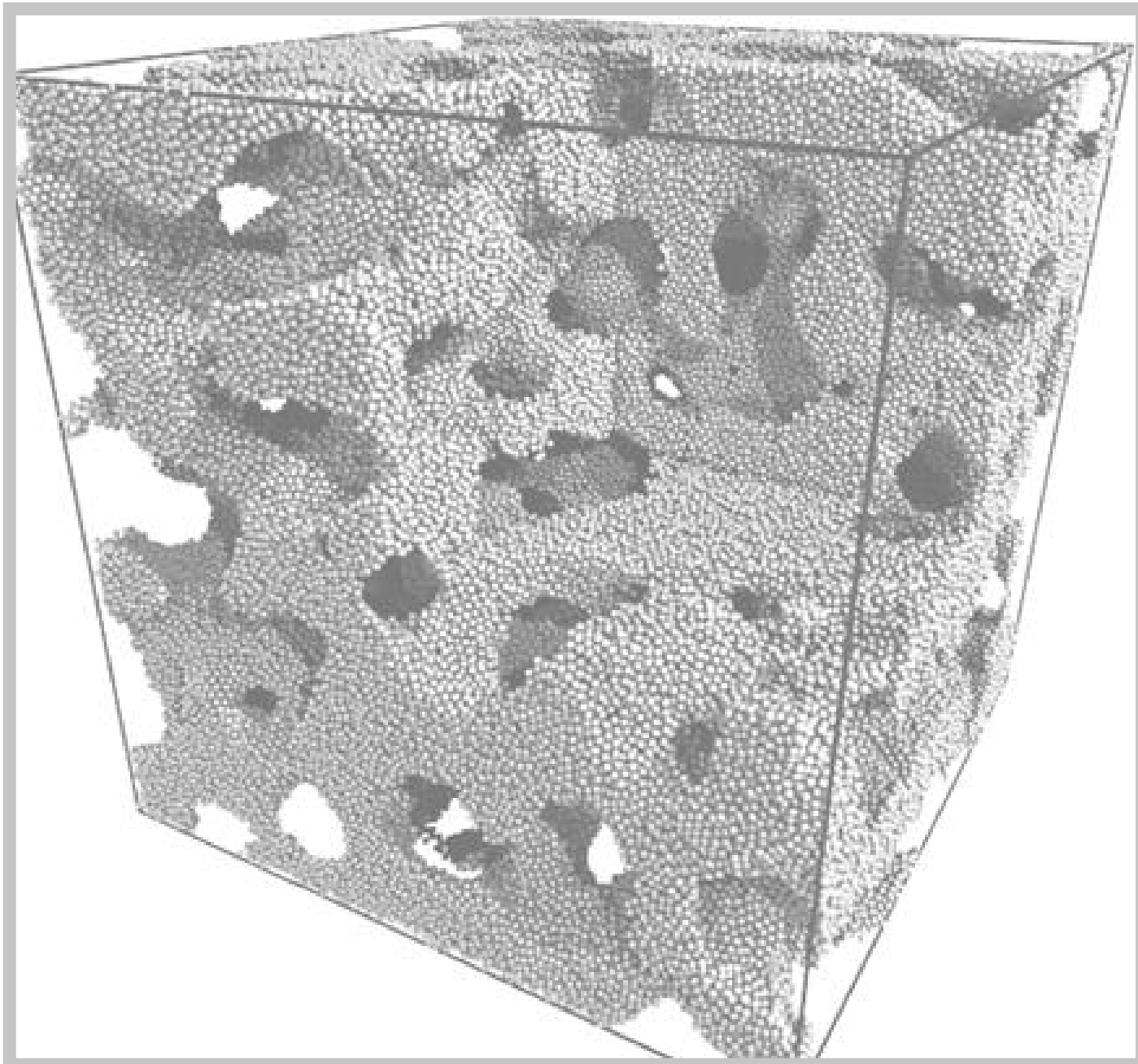
- Un SOL es una dispersión de partículas coloidales “muy pequeñas” < 1 nm.
- Estas partículas sólidas están suspendidas en una fase líquida en constante movimiento Browniano.



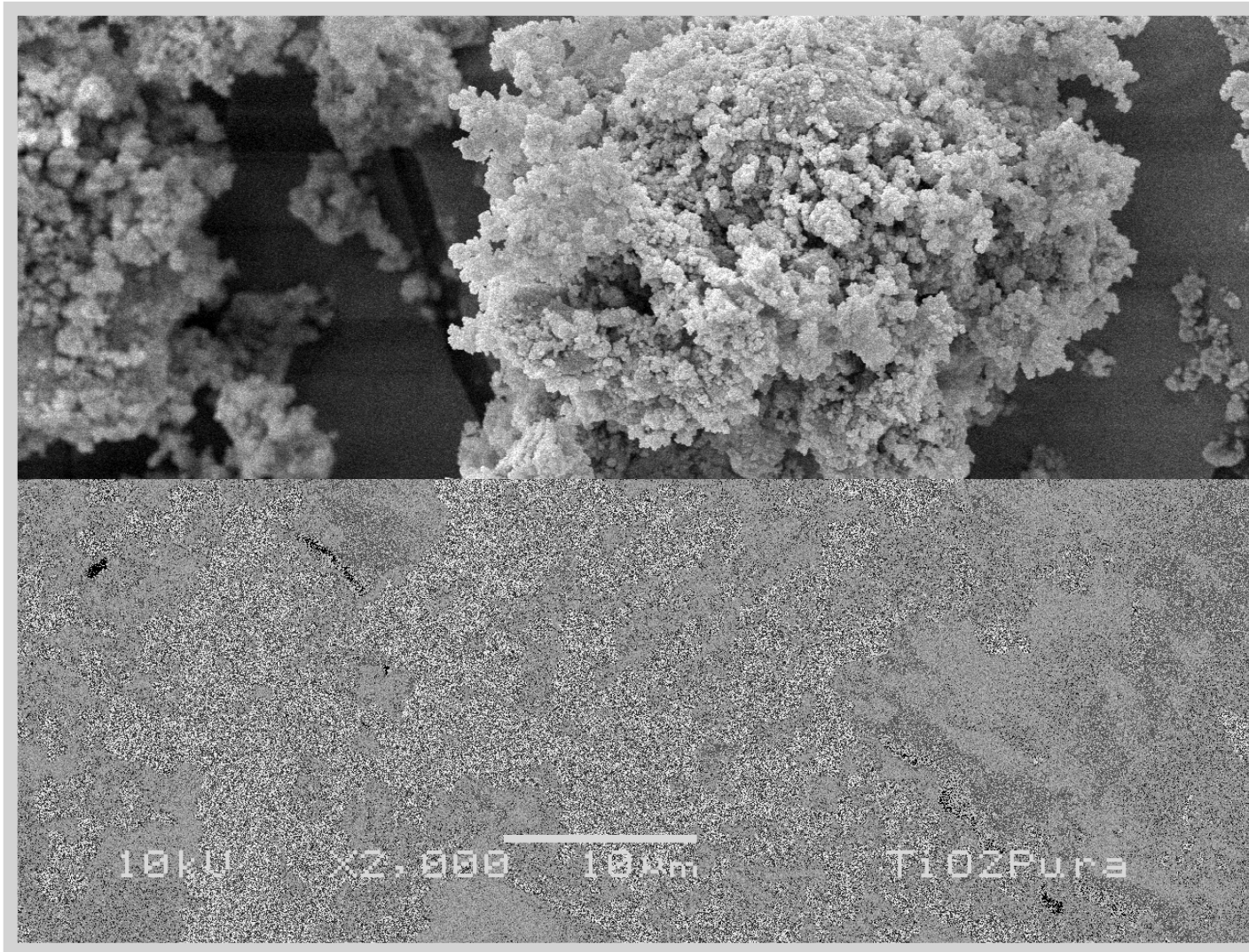
Postgelacion

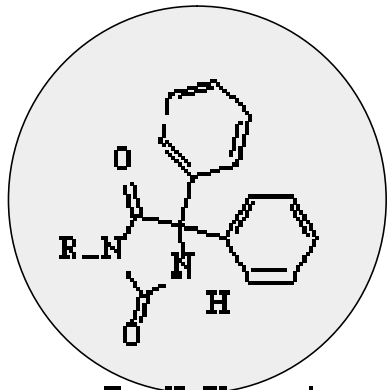




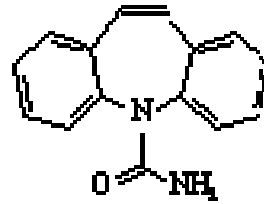


TITANIA IZTAPALAPA NANOESTRUCTURADA

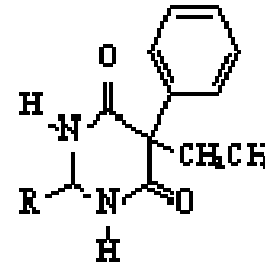




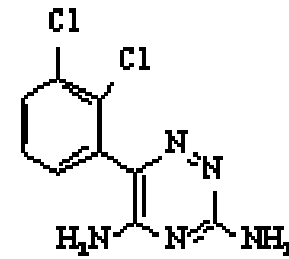
R = H, Phenytoin
R = $\text{CH}_2\text{OPO}_3^{2-}$, Fosphenytoin



Carbamazepine



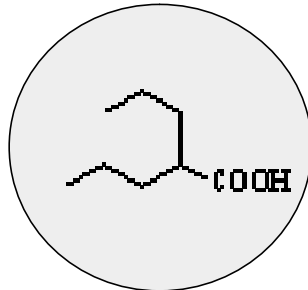
R = H, Primidone
R = O, Phenobarbital



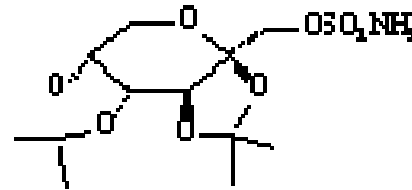
Lamotrigine



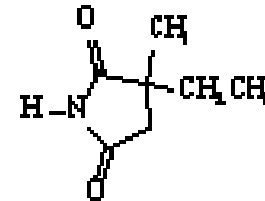
Gabapentin



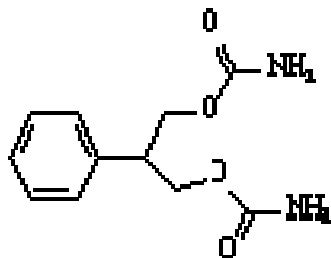
Valproic Acid



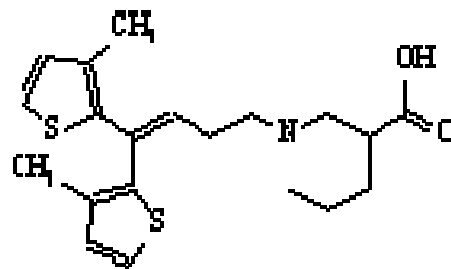
Topiramate



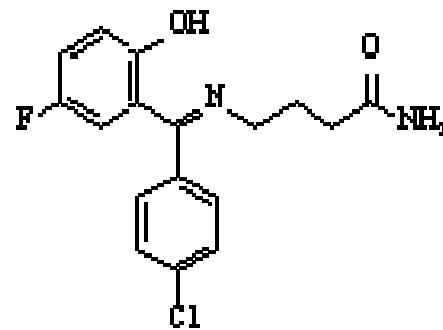
Etosuximide



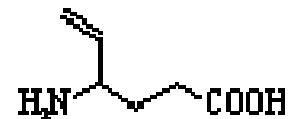
Felbamate



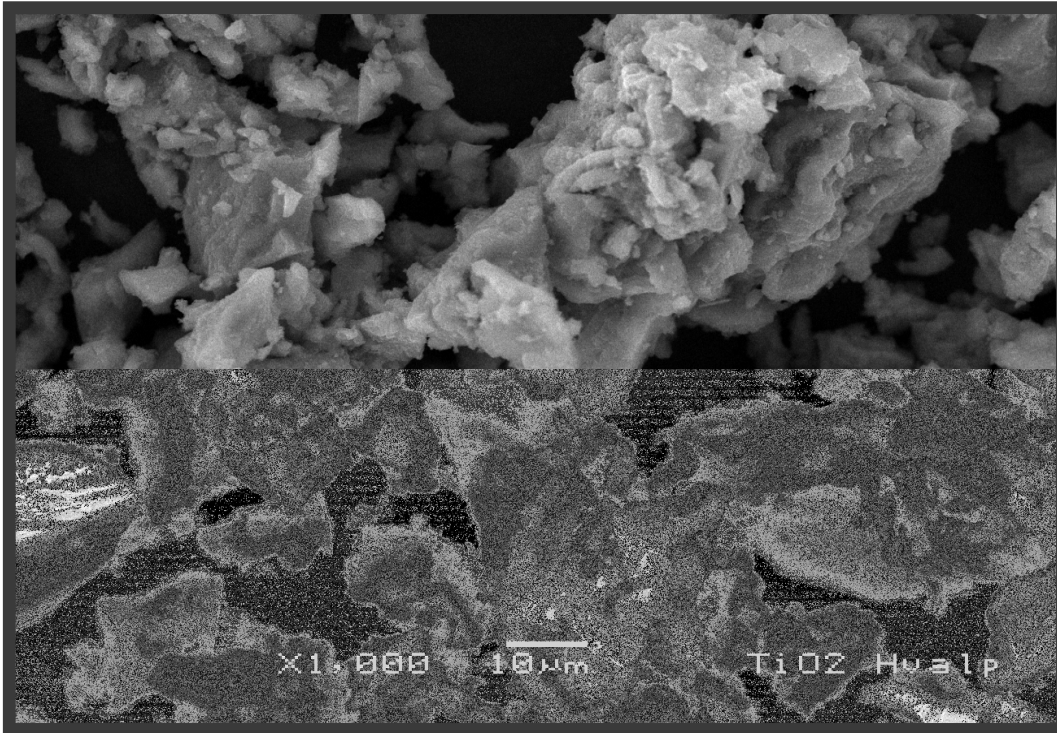
Tiagabine



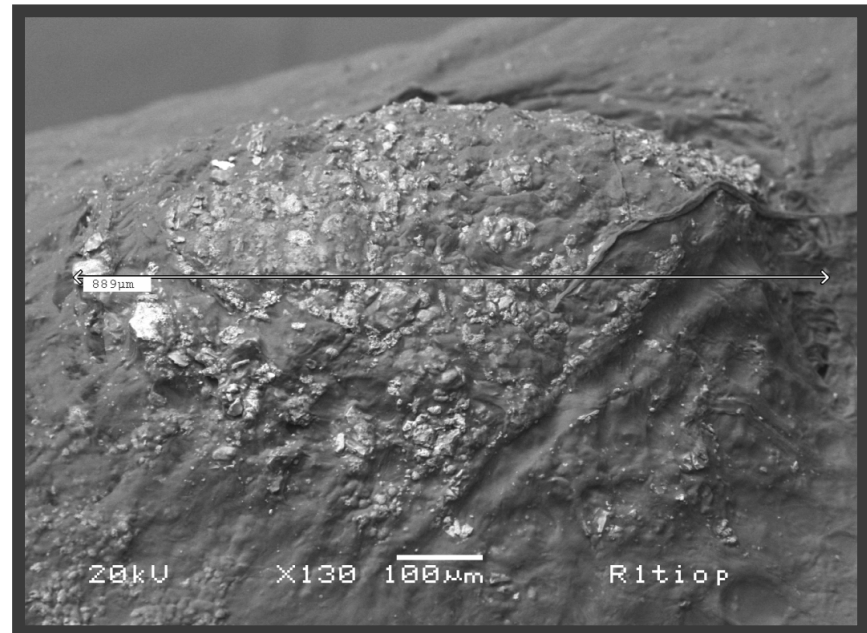
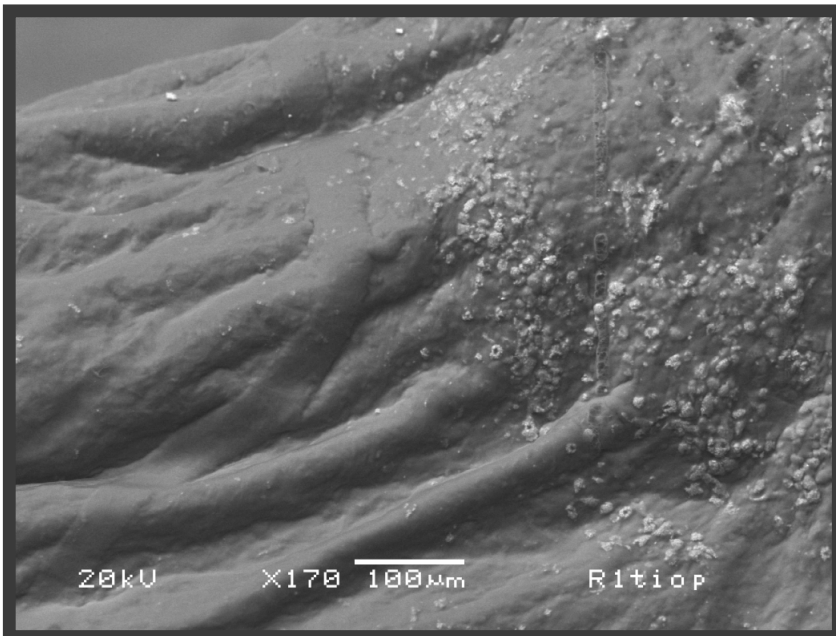
Progabice



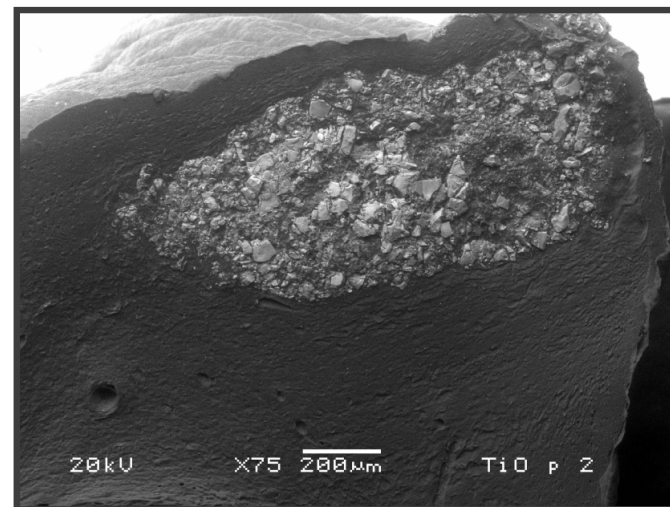
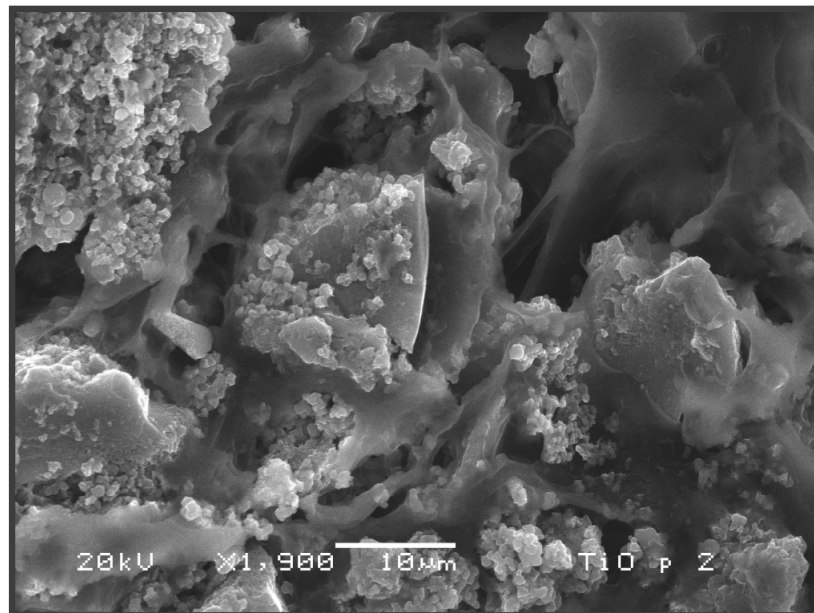
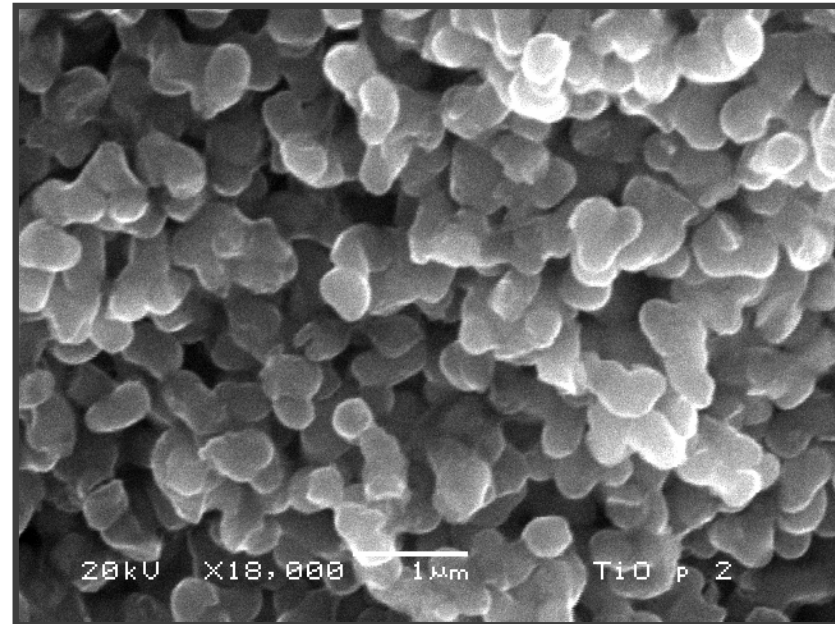
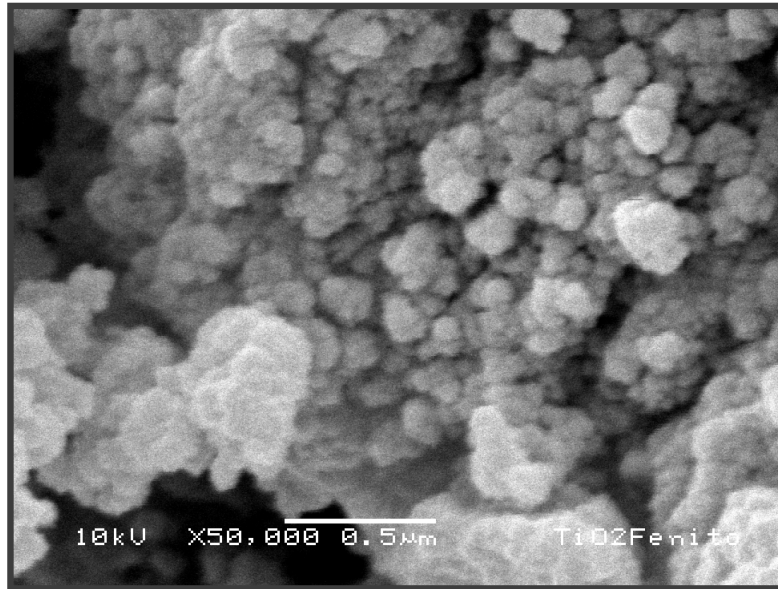
Vigabatrin



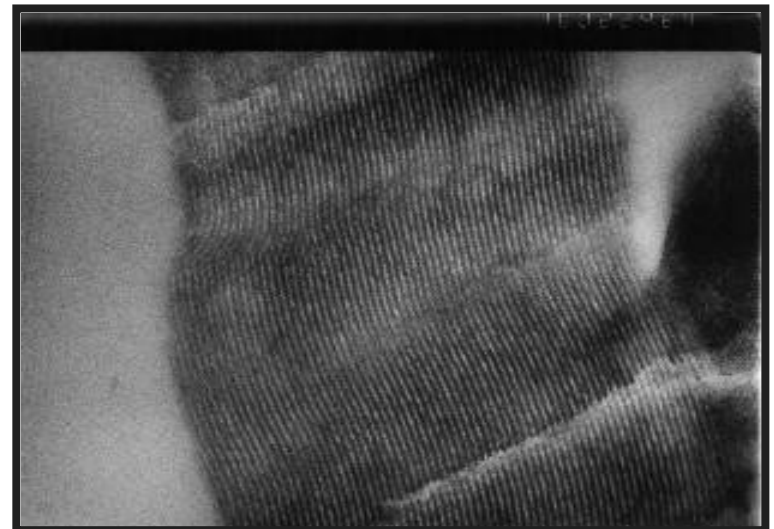
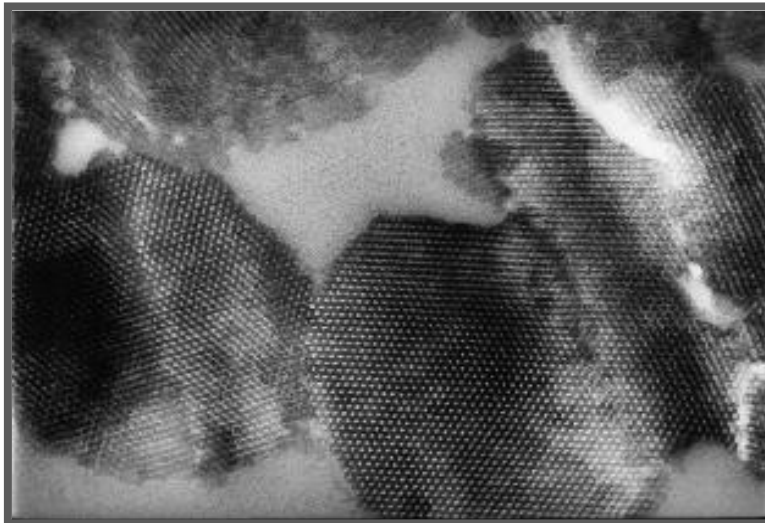
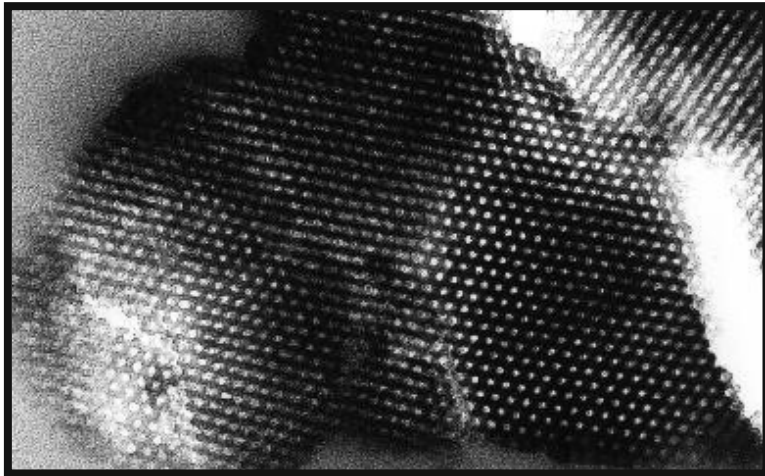
TITANIA SOL-GEL NANOESTRUCTURADA (ACIDO VALPROICO)



TITANIA CON FENITOINA SÓDICA



**NANORESERVORIOS Mesoporosos
de Sílice (ARGENTINA)
Área de contacto= 950 m²/g**



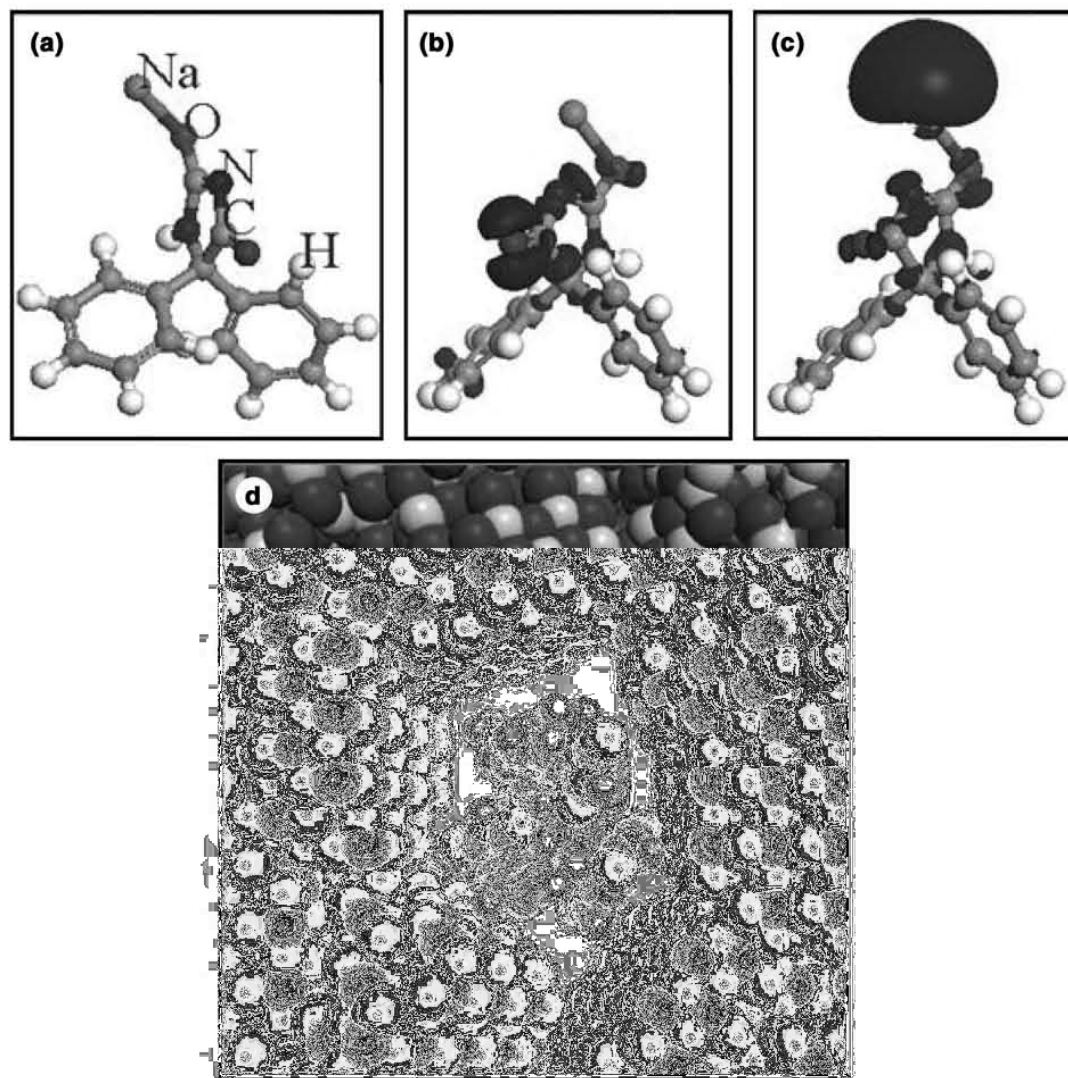
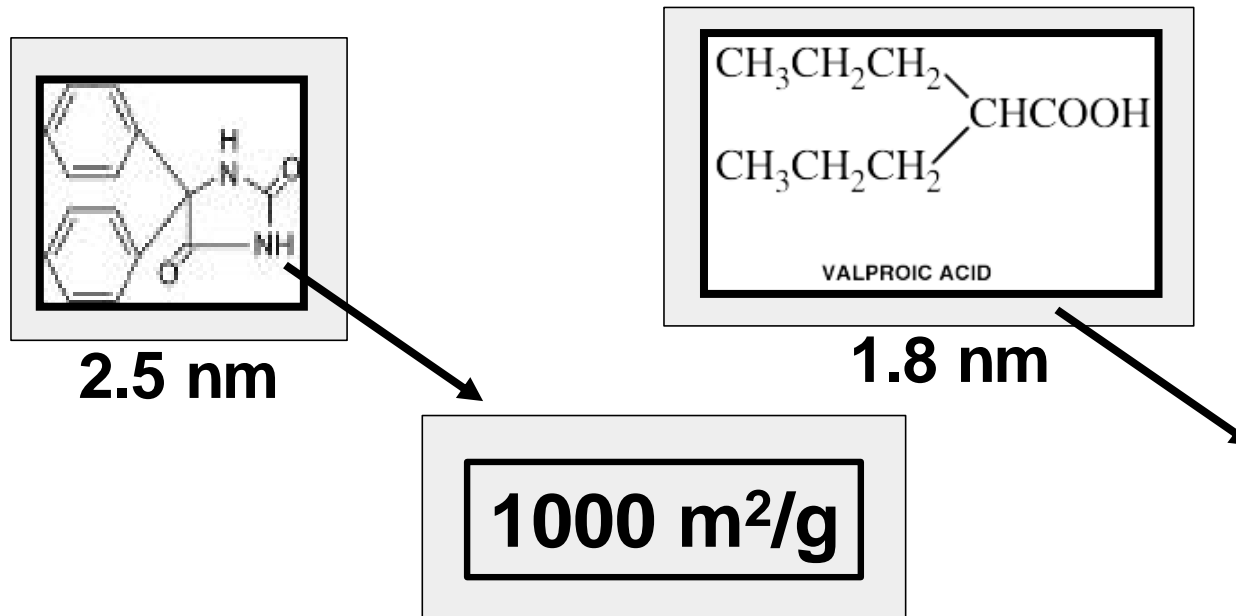


Fig. 5. Theoretical analysis of (a) the lowest energy configuration model of sodic phenytoin, with its corresponding (b) electrophilic and (c) nucleophilic distribution fields. And (d)'s scheme about the formation of tubular shapes based on a missile-like behavior of the drug between SiO₂-aggregated nanoparticles.

**SI EXTENDEMOS UN GRAMO DE NANO-MATERIAL
PODEMOS TENER ALREDEDOR DE UN Kilómetro DE
ESPACIO PARA COLOCAR LAS MOLÉCULAS DE
FÁRMACO.**



EXÁMEN BACTERIOLÓGICO Y MICOLÓGICO

● Tioglicolato

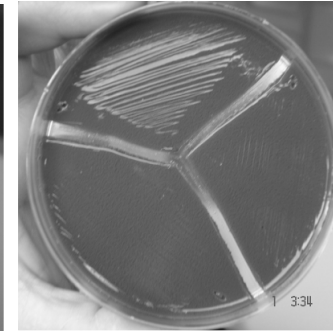
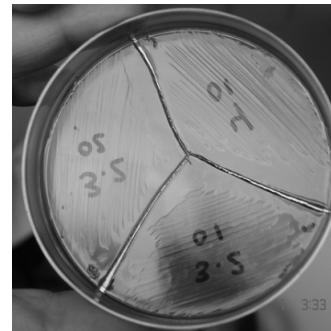
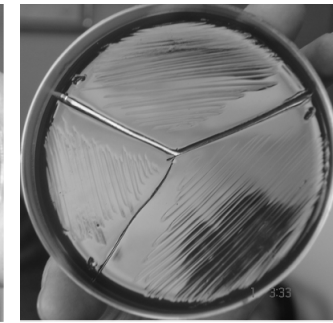
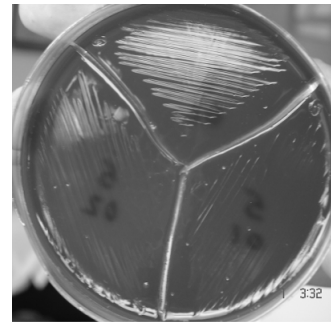
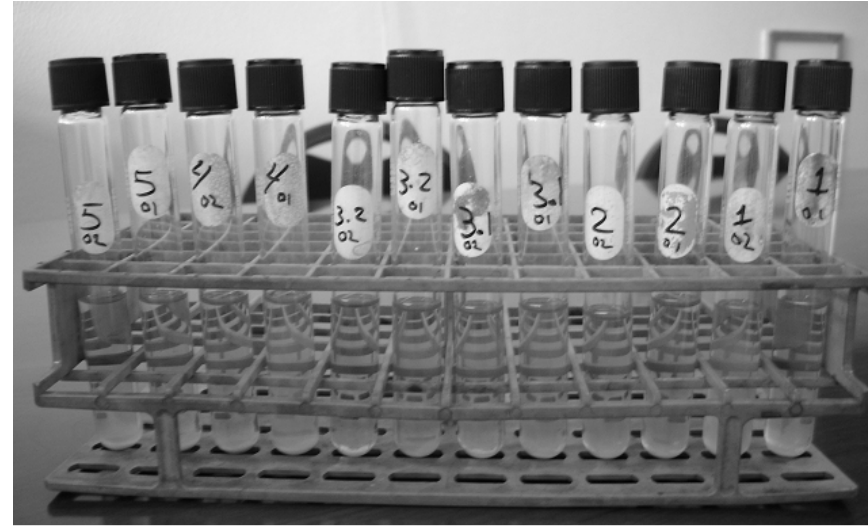
● Agar Sabouraud

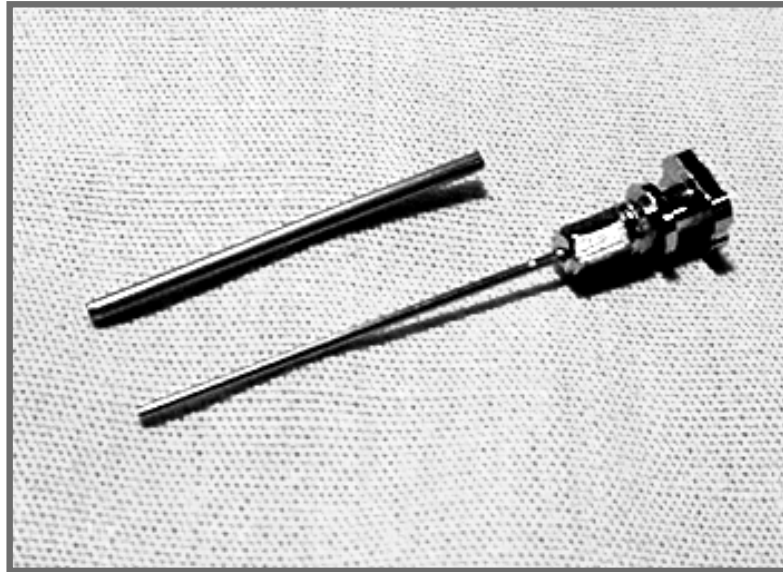
● Medio Lowenstein-Jensen

● Agar Macconkey

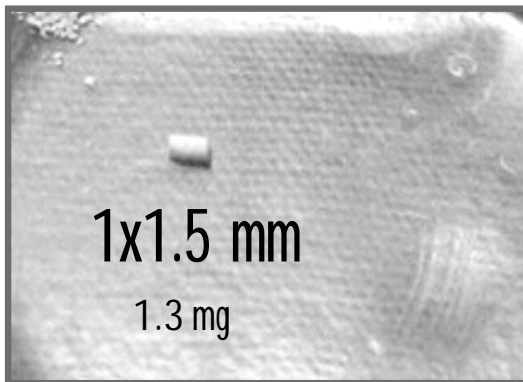
● Agar G. C.

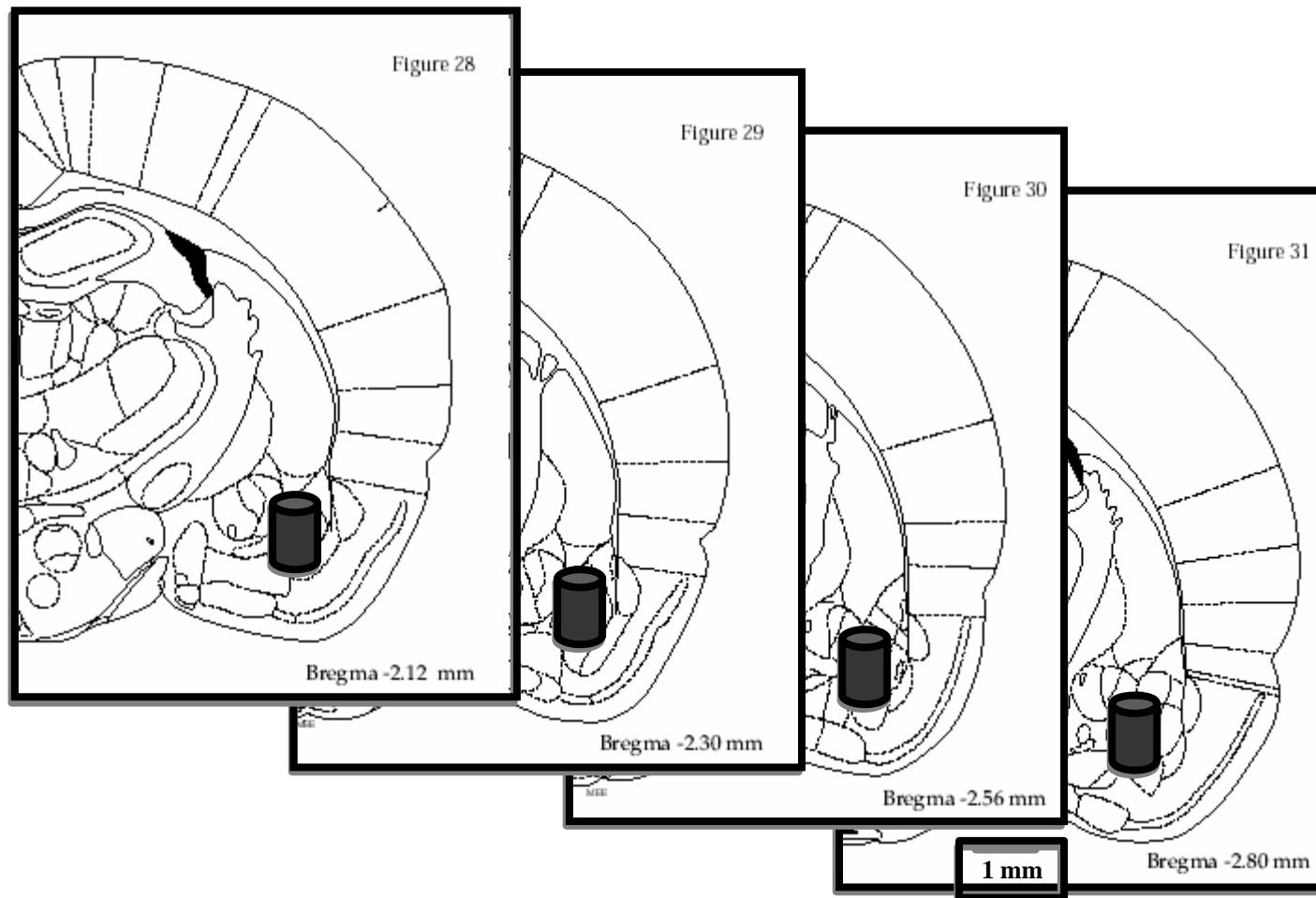
● Agar Gelosa de Carnero



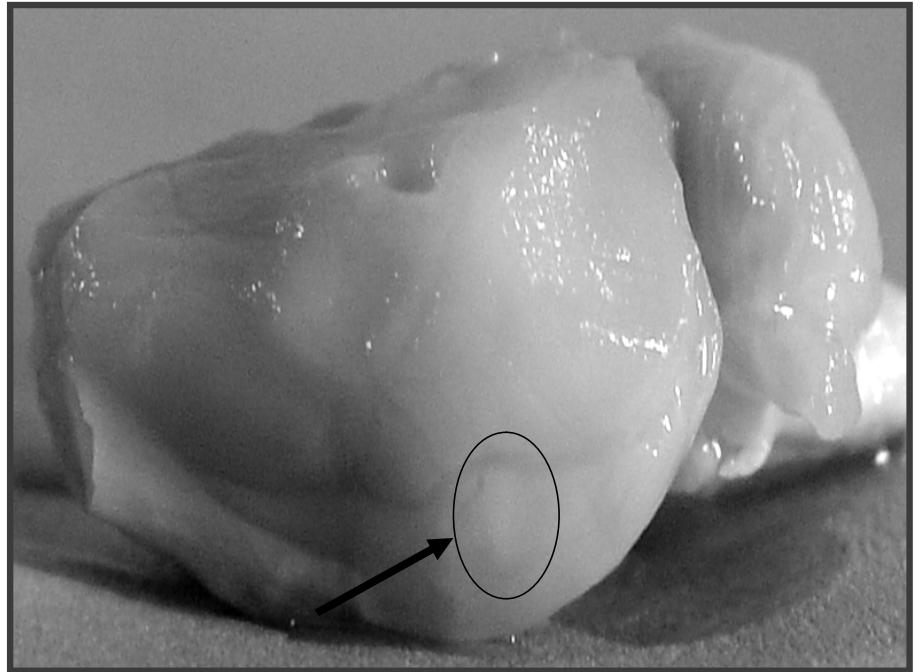
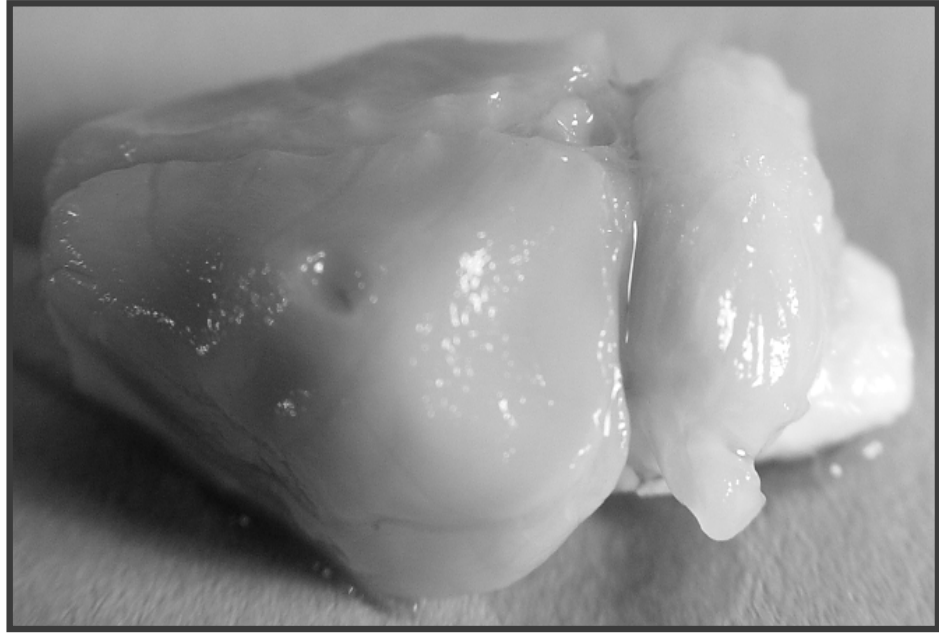


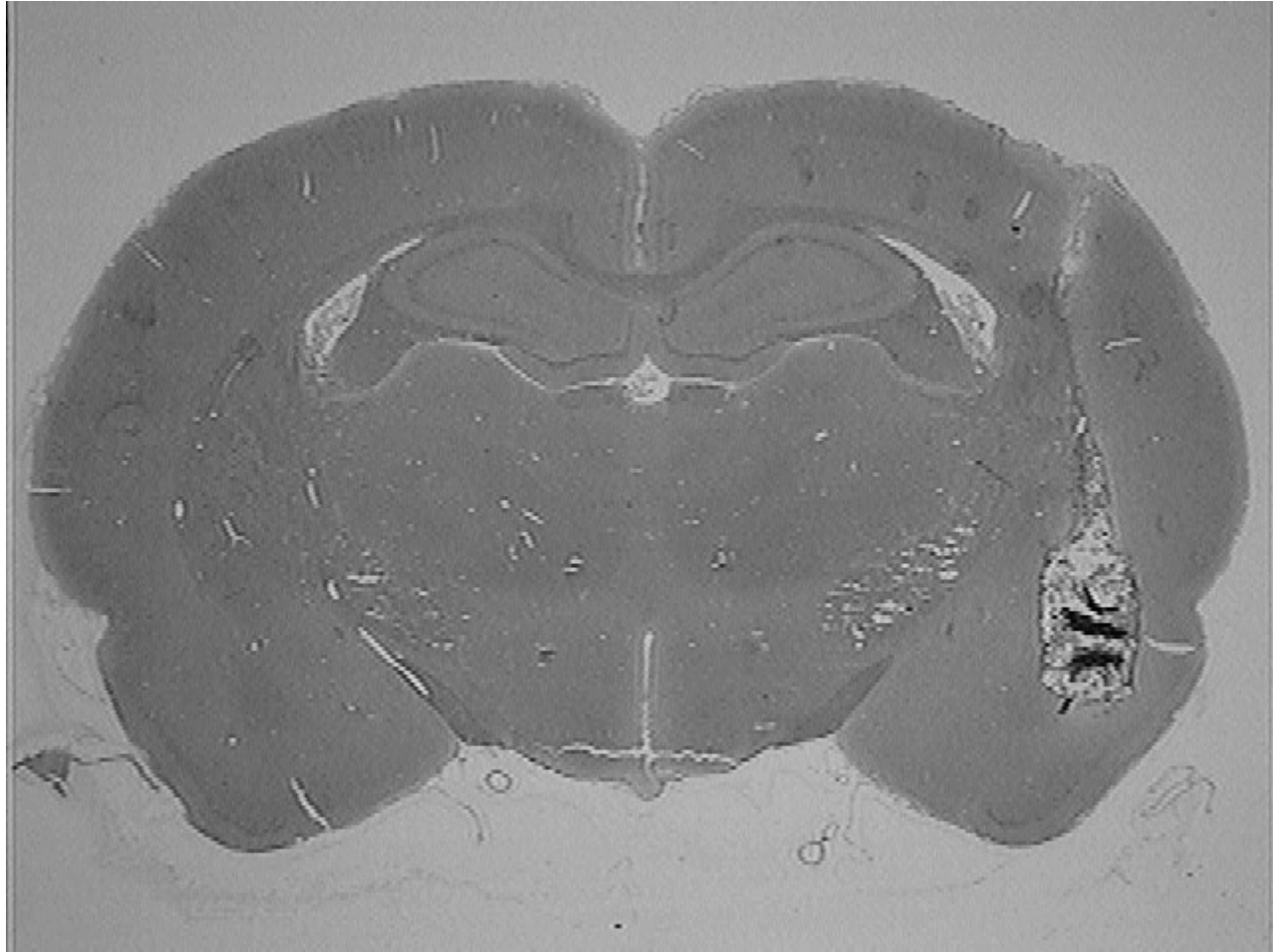
Cirugía Estereotáctica en Ratas



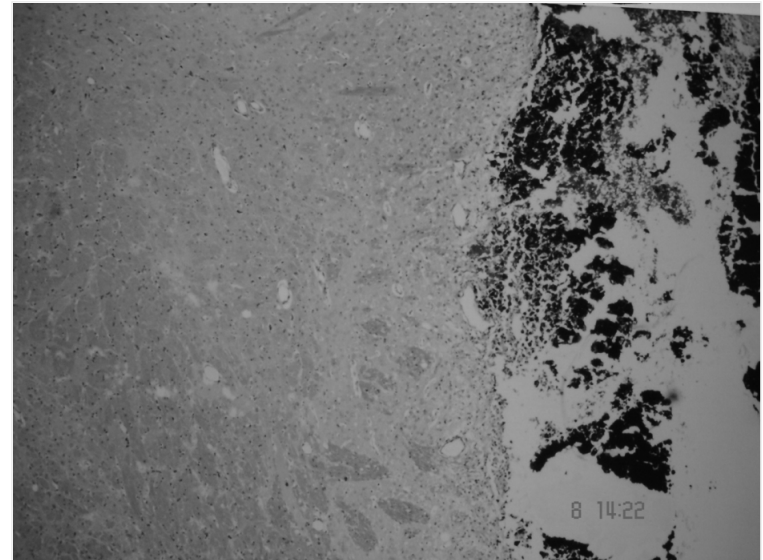
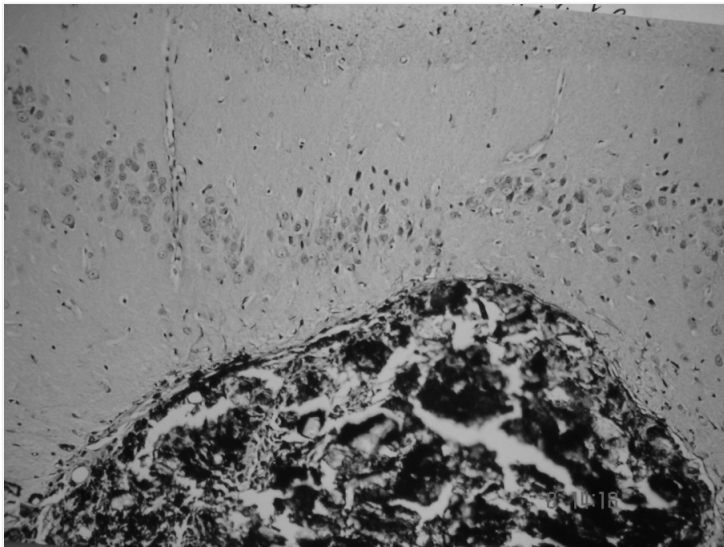
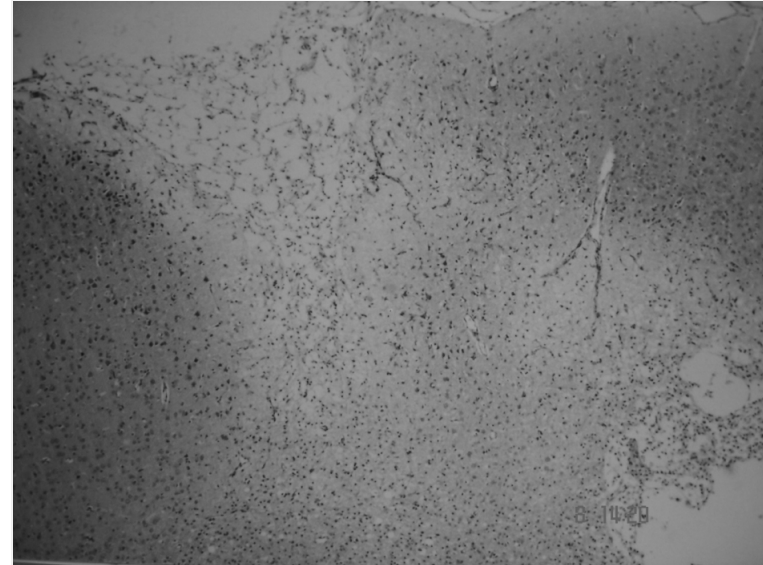
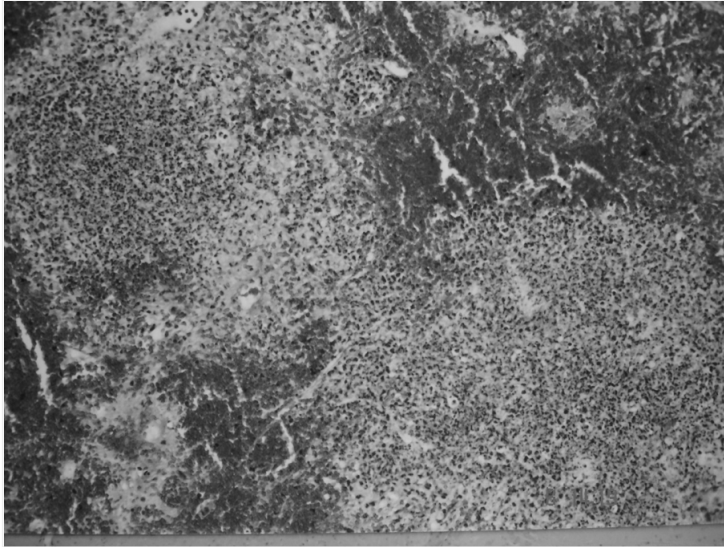


Sitios de aplicación de la TiO₂-VAP en la amígdala basolateral (ABL). Se implantó un cilindro de aproximadamente 1 mm de diámetro X 1.5 mm de altura).

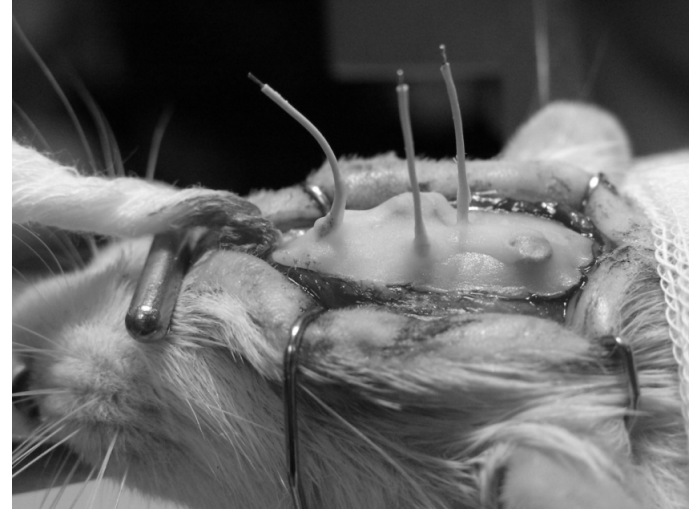


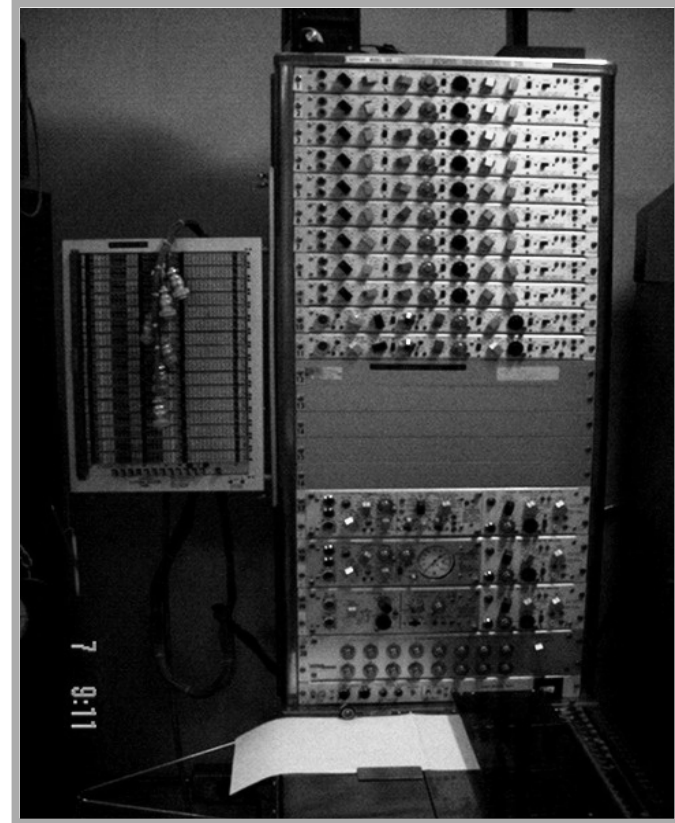
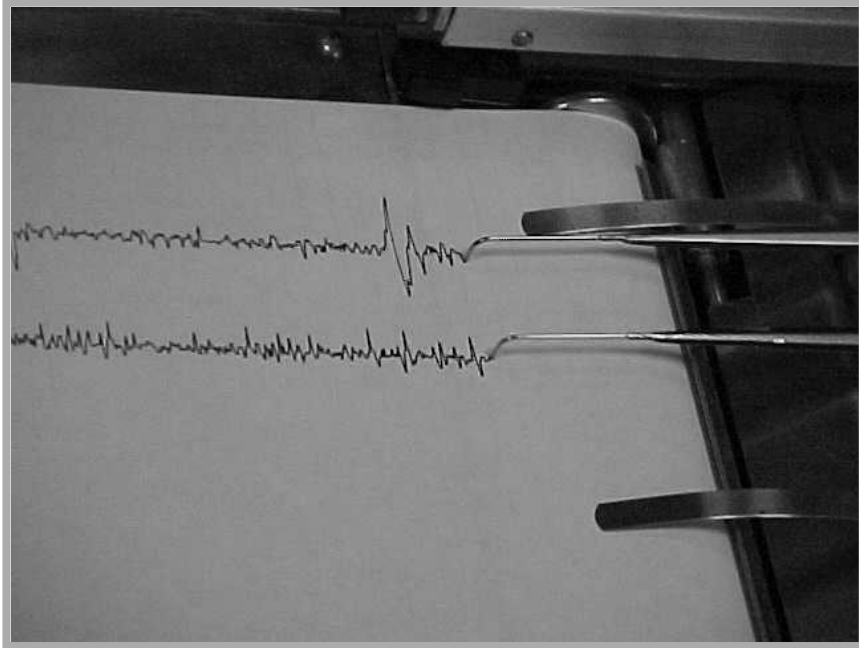


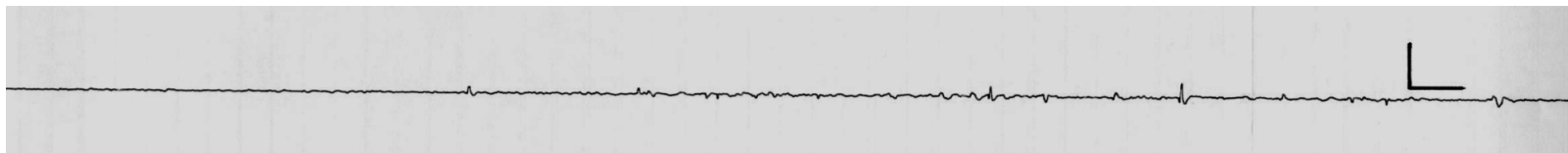
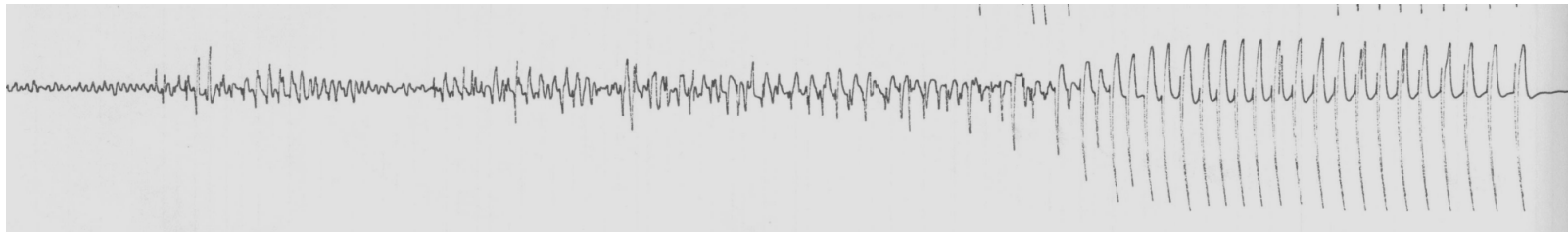
Pruebas Histopatológicas



Método de Kindling







Calibración: 1 seg., 0.5 mV

**Registro electrografico de una
rata kindleada con TiO₂ sola**

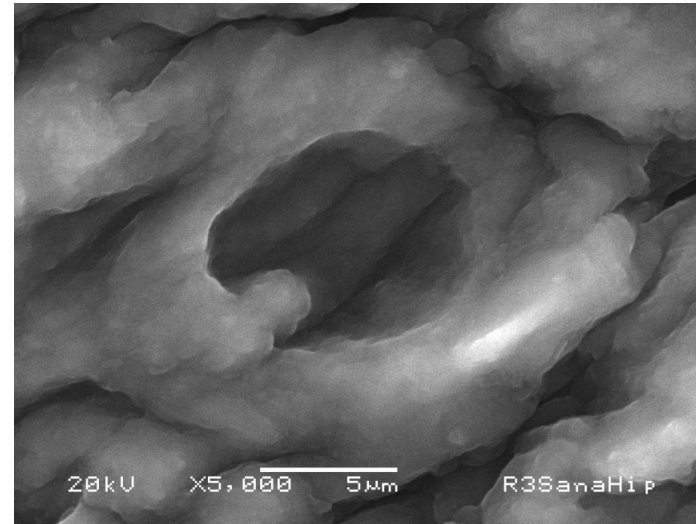
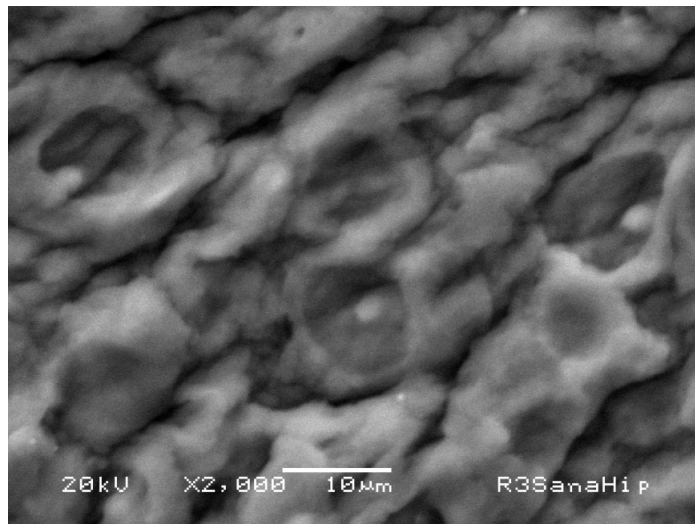
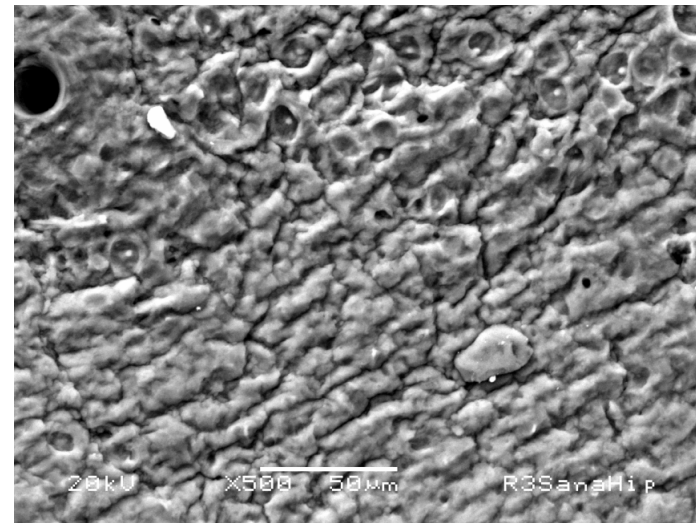
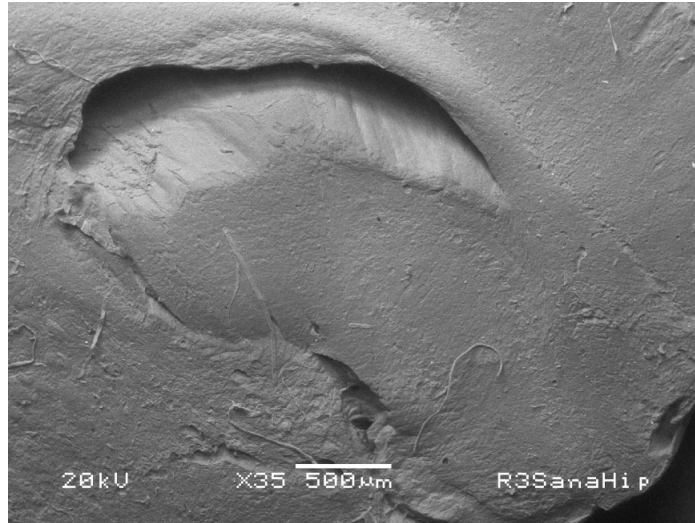
Registro electrográfico de una rata kindleada con TiO₂-VAP en la ABL.

CONTROL

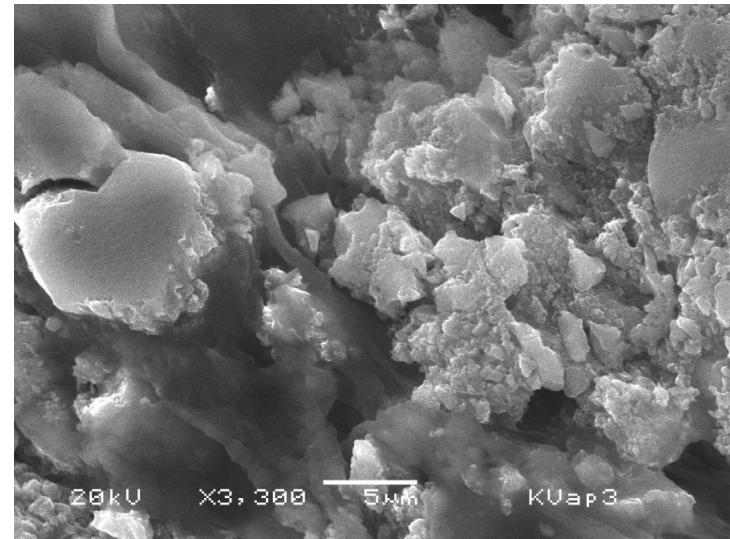
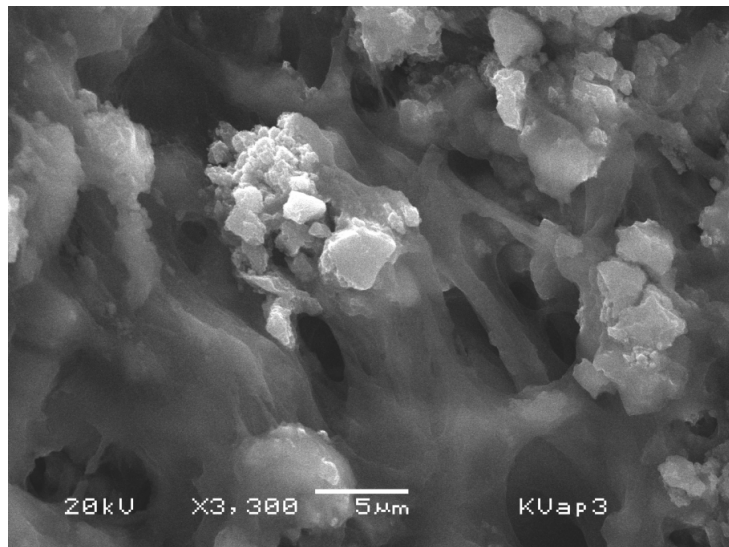
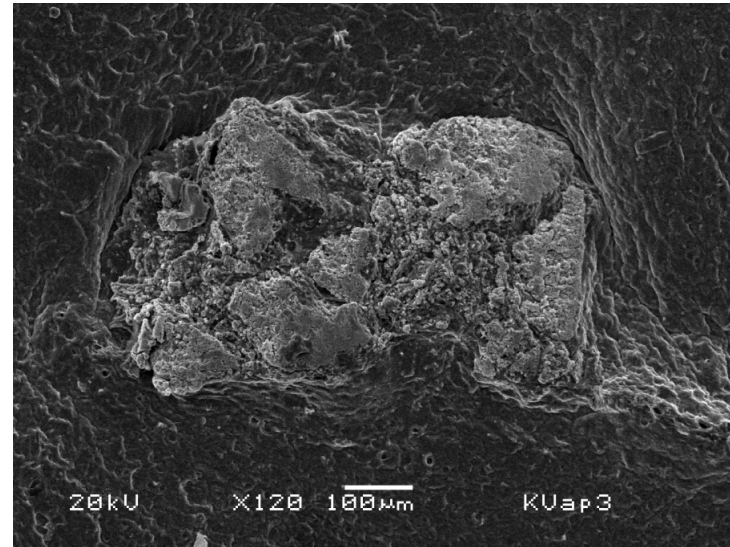
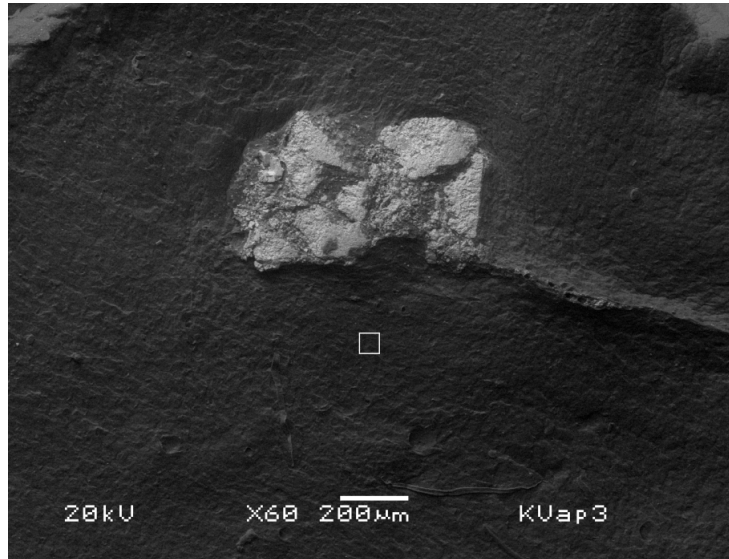


Tiempo
"x"

Cerebro de Rata sana sin Reservorio

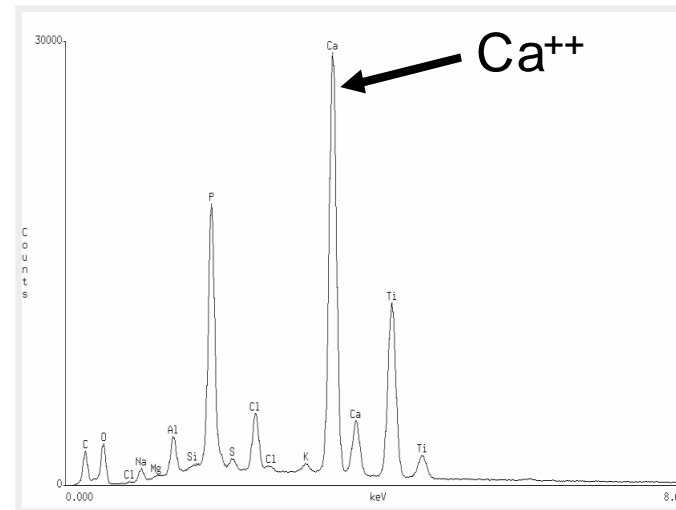
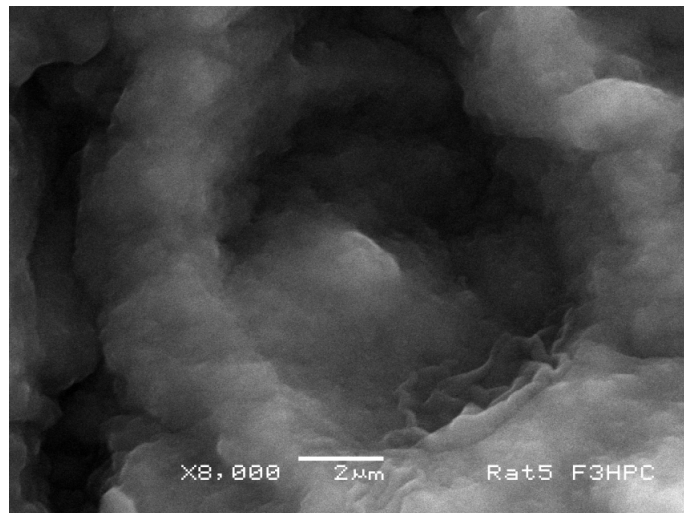
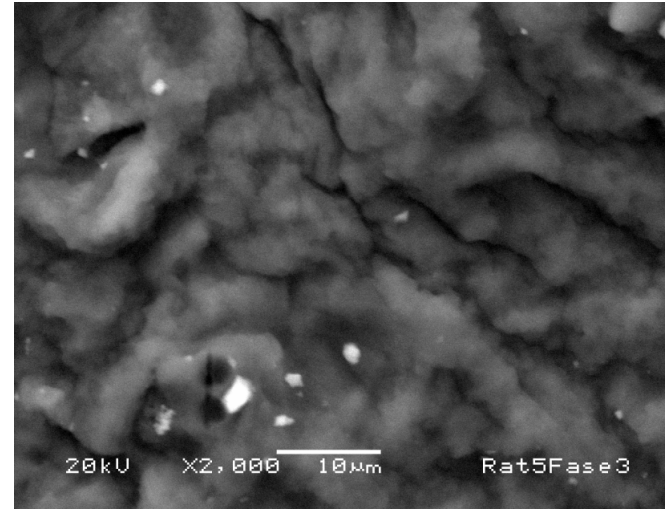
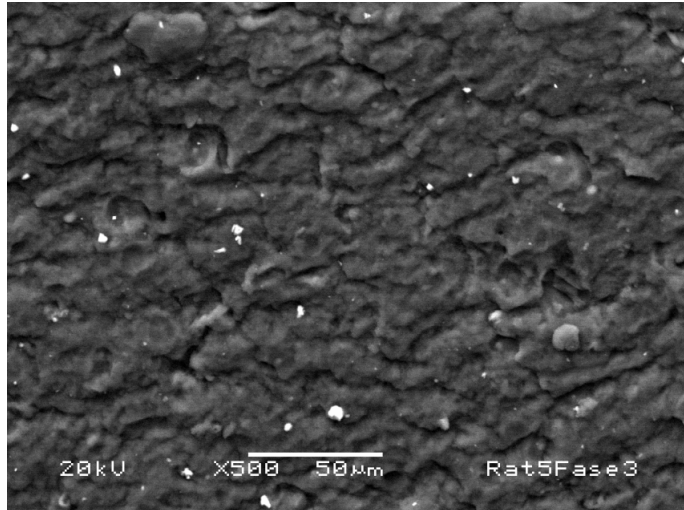


Cerebro de rata sana con Reservorio

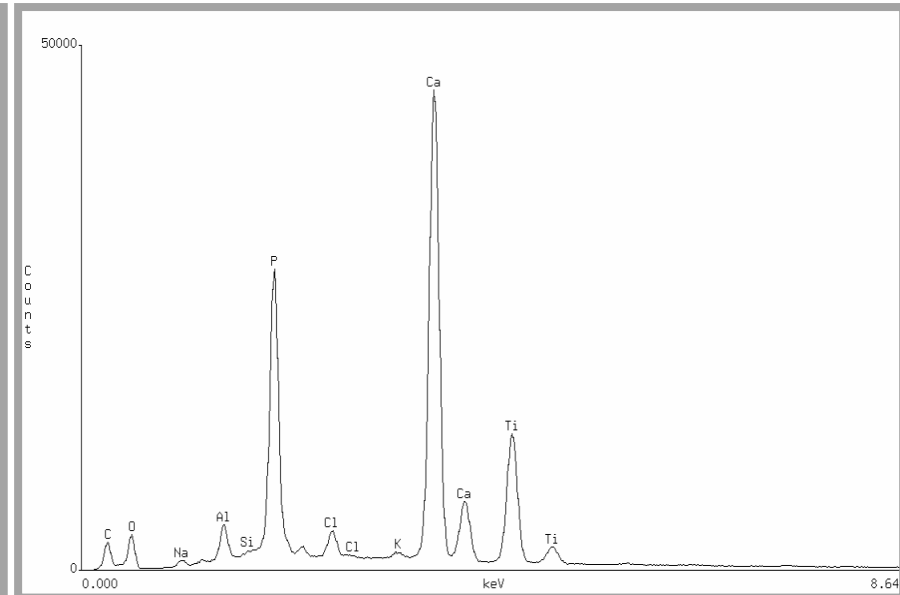
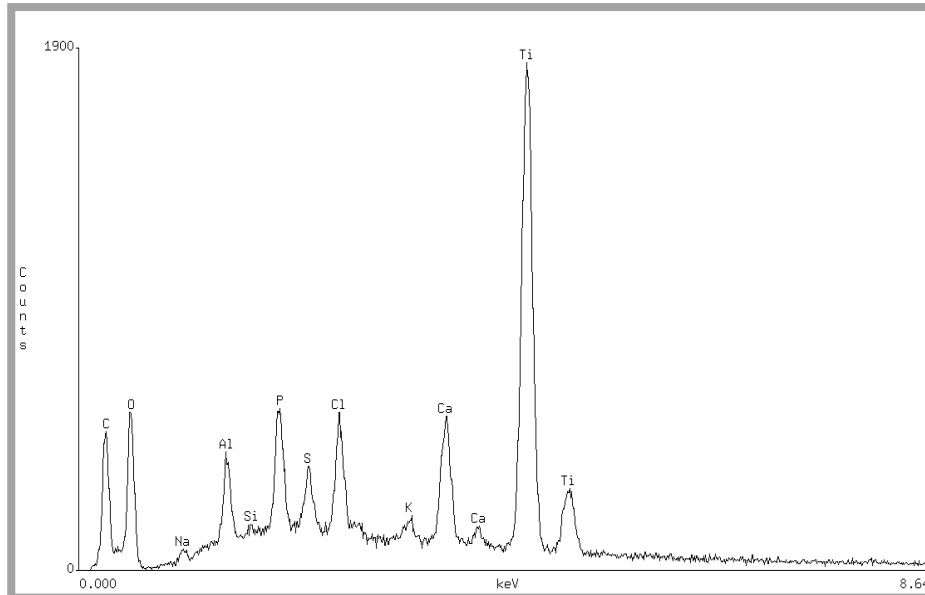
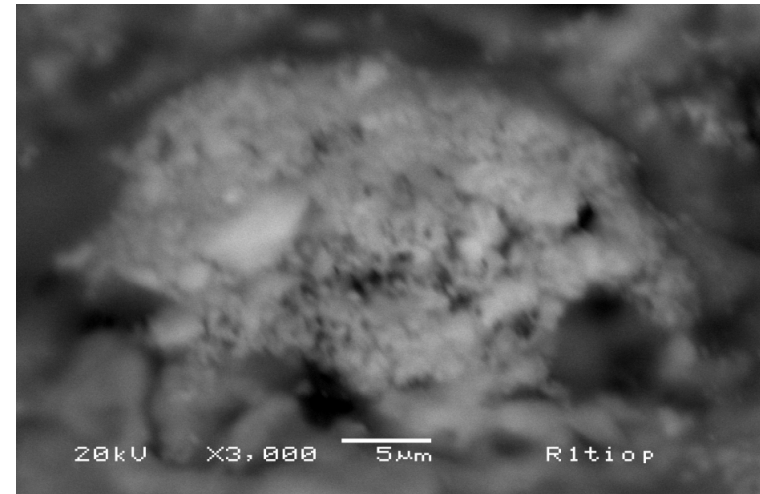
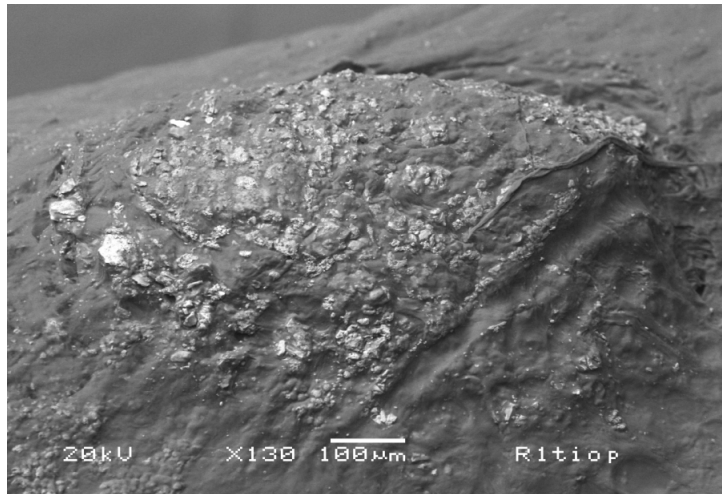


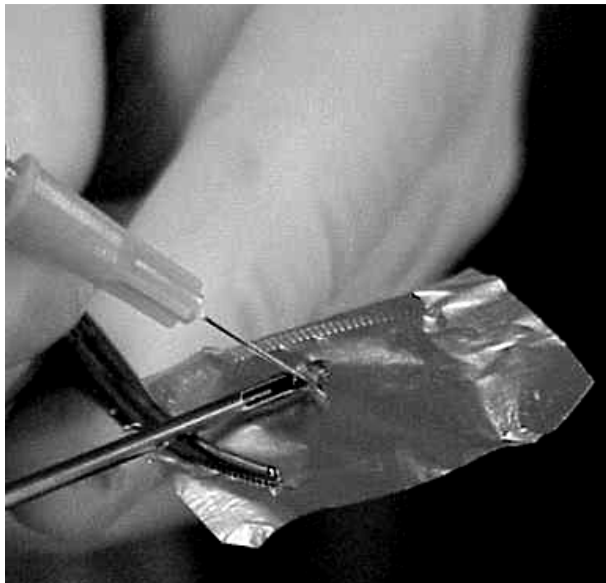
Rata con Epilepsia. Método de Kindling Químico

Cerebro de rata con Epilepsia (kindling) sin reservorio



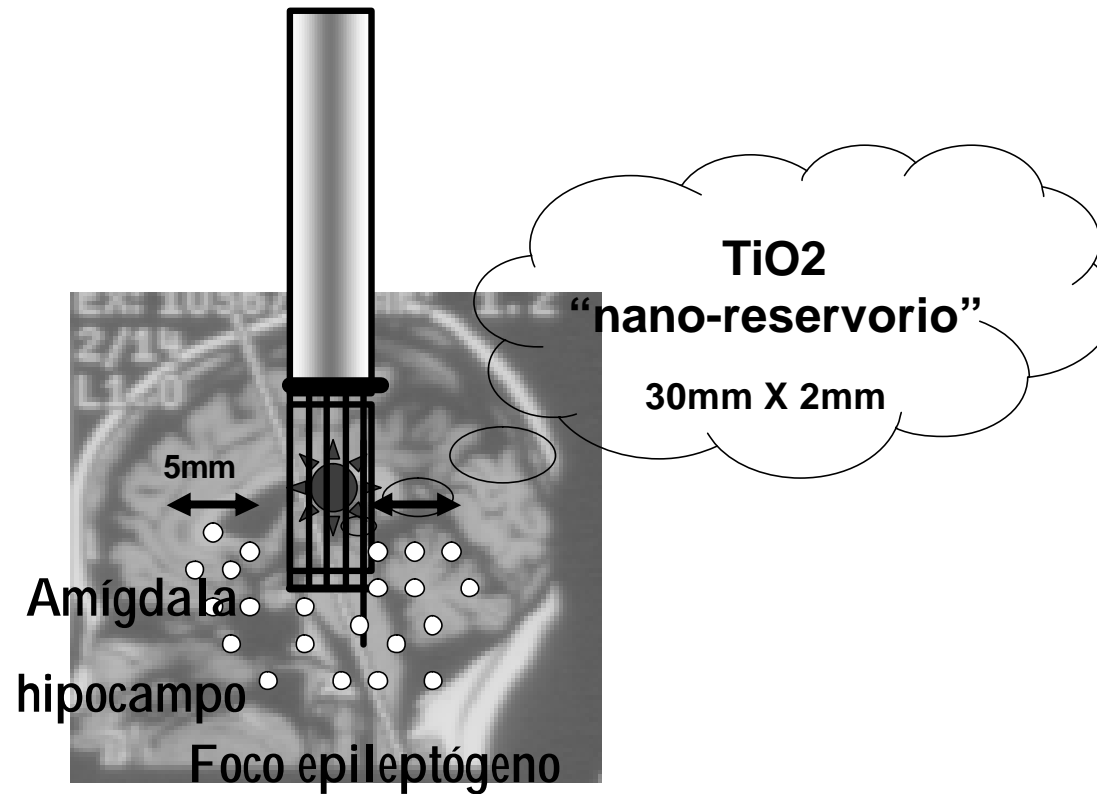
CEREBRO DE RATA CON RESERVORIO DE TITANIA + ÁCIDO VALPROICO t= 8 meses; n= 10



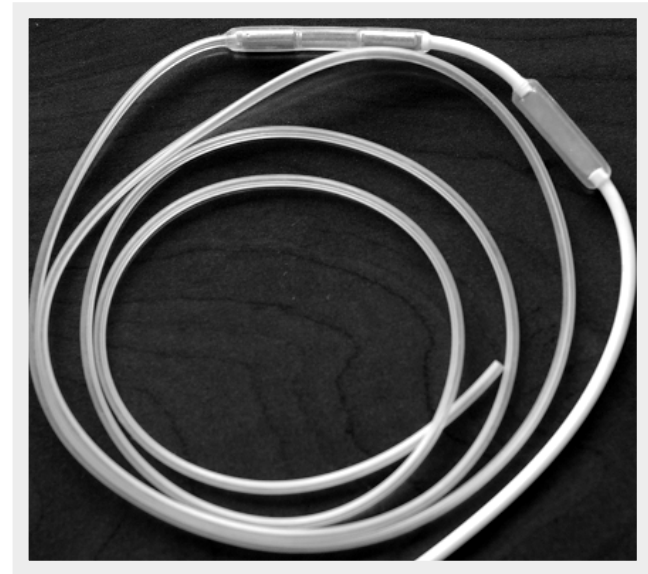
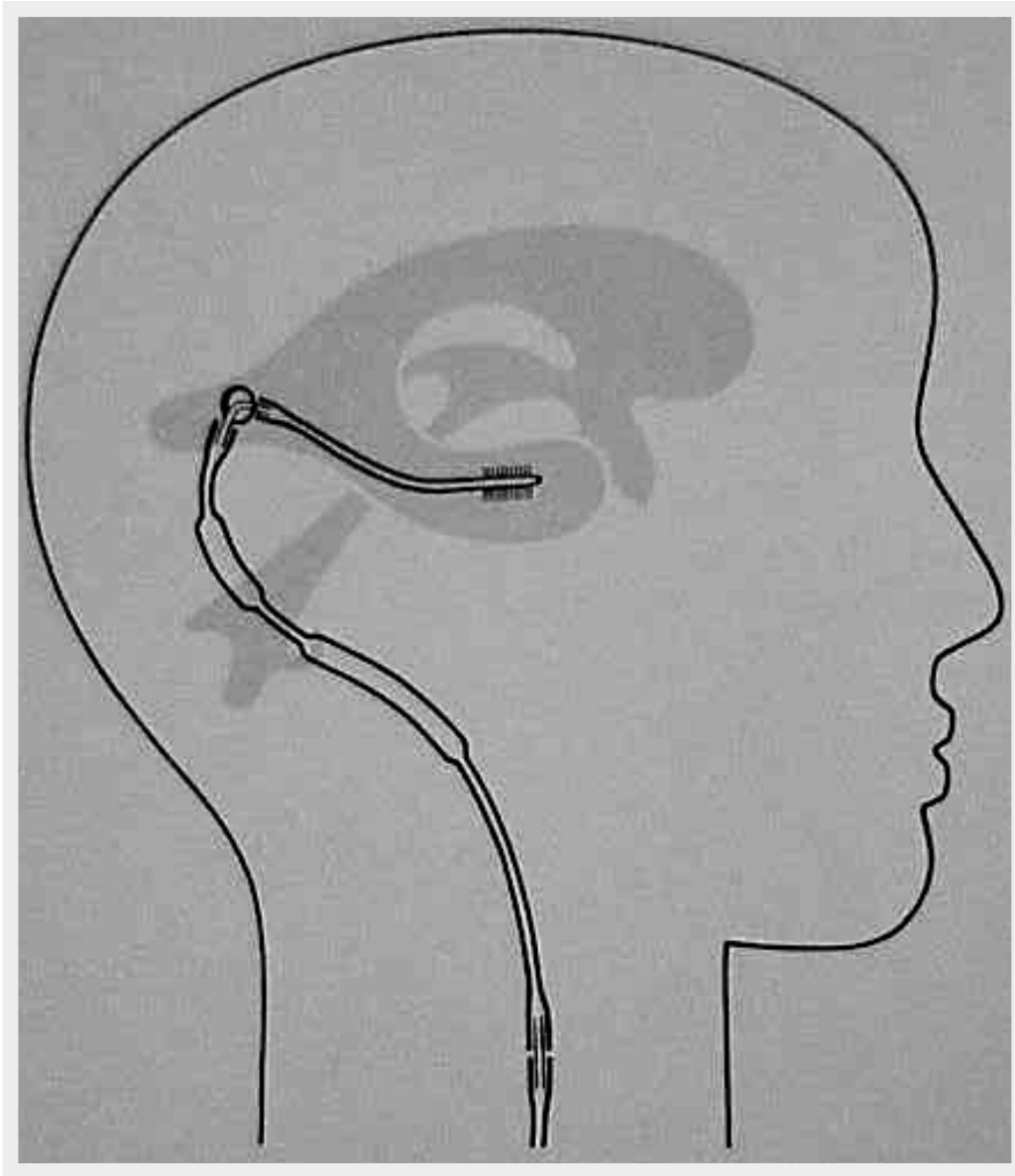


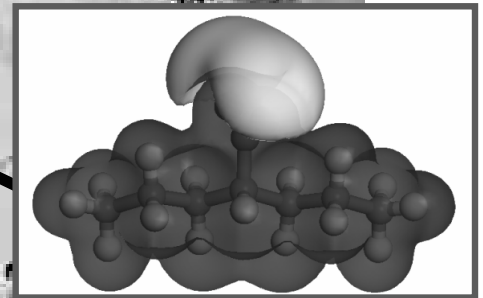
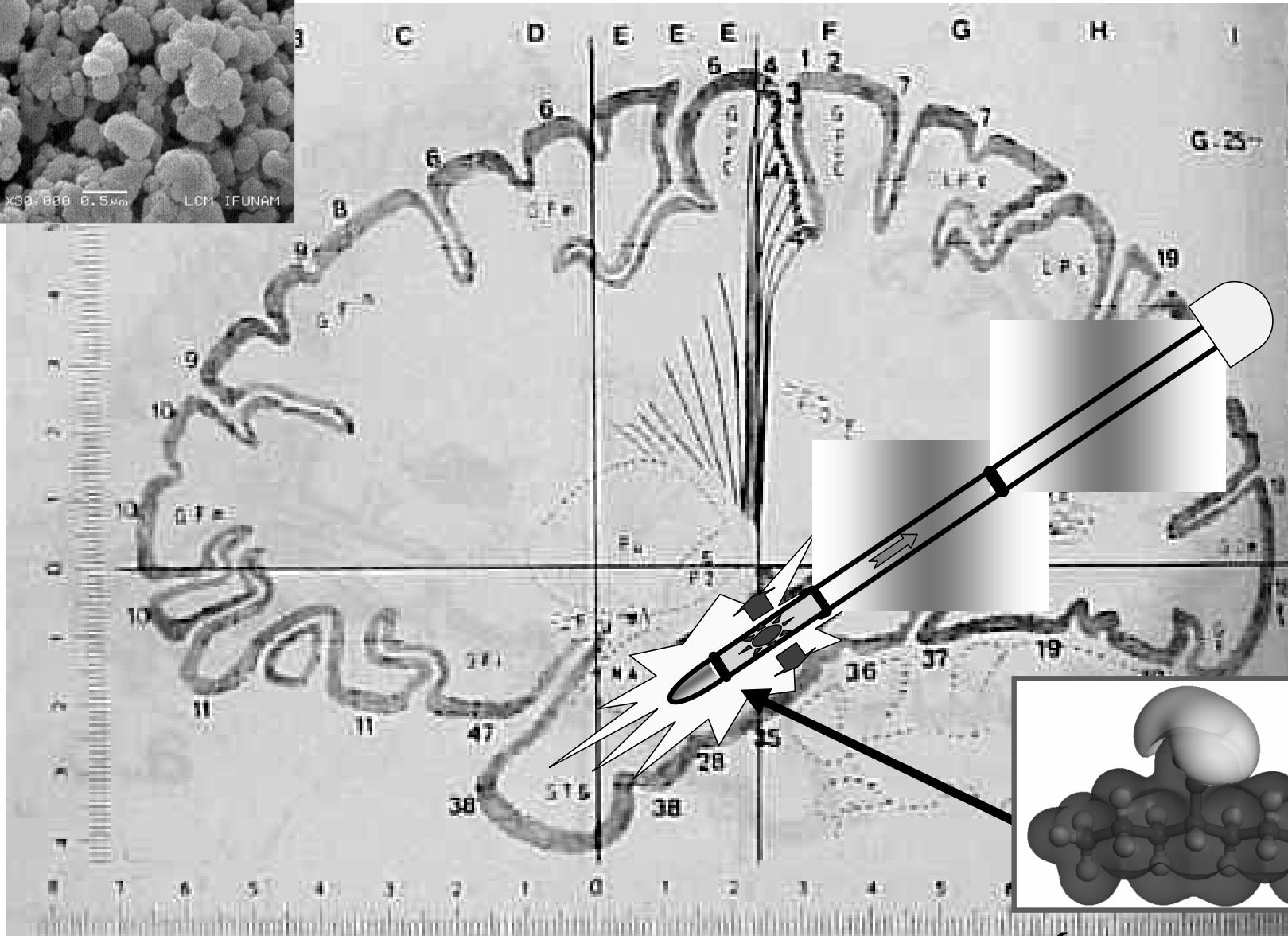
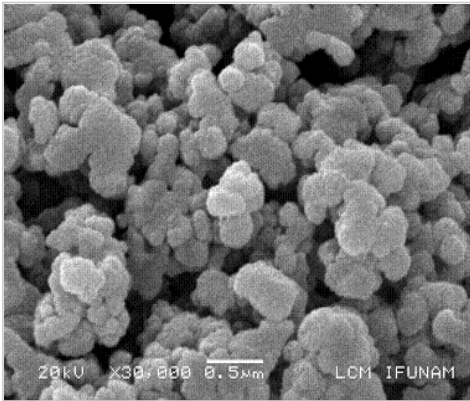
CIRUGÍA ESTEREOTÁCTICA

Propuesta inicial del Implante estereotáctico



**MANGUERA
SILICÓN USADA
PARA
HIDROCEFÁLEA**





Ácido valproico

Gracias