

## *Para profundizar*

### **UNA VISIÓN ACTUAL AL MUNDO DE LOS "SURFACTANTES" Y LOS SISTEMAS ORGANIZADOS**

Cristian C. Villa<sup>1</sup>, Fernando Moyano<sup>2</sup>, Juana J. Silber<sup>2</sup>, R. Darío Falcone<sup>2</sup>, N. Mariano Correa<sup>2\*</sup>

*1.Universidad del Quindío, Programa de Química, Carrera 15 Calle 14 Norte, C.P. 630004 Armenia, Colombia.*

*2.Universidad Nacional de Río Cuarto, Departamento de Química, Universidad Nacional de Río Cuarto, Agencia Postal #3. C.P. X5804BYA Río Cuarto, Argentina.*

E-mail: [mcorrea@exa.unrc.edu.ar](mailto:mcorrea@exa.unrc.edu.ar)

**Resumen:** Las micelas inversas son agregados supramoleculares que se forman al disolver moléculas anfifílicas ("surfactantes") en solventes de baja polaridad. En ellos, la parte polar se ubica hacia el interior mientras que las colas hidrocarbonadas se extienden hacia el solvente orgánico no polar. Las vesículas, son otro tipo de agregados supramoleculares que se forman al disolver surfactantes en agua, donde una bicapa encierra un volumen de agua que puede atrapar diferentes solutos solubles en dicho solvente o, solubles en la bicapa no polar. Tanto las micelas inversas como las vesículas conforman lo que se denomina sistemas organizados. Los surfactantes cataniónicos, son la clase de anfifilo que resultan de la mezcla equimolar de algún surfactante aniónico y otro catiónico, donde se han removido completamente los contraiones. En esta divulgación se realizará una crónica de los sistemas organizados y las moléculas que los forman.

**Palabras clave:** Sistemas Organizados, Surfactantes Cataniónicos, Química Sostenible, Micelas Inversas, Vesículas.

#### **A current vision of the surfactant and organized systems world.**

**Abstract.** Reverse micelles are supramolecular assemblies of surfactants formed in nonpolar solvents, in which the polar head groups of the surfactants point inward and the hydrocarbon chains point toward to the nonpolar medium. Vesicles are spherical aggregates formed in water, in which the bilayer surrounds an aqueous void volume that can be "loaded" with a wide variety of water-soluble marker or non-polar molecules. Catanionic surfactants are a class of amphiphile which result from the equimolar mixture of a cationic and an anionic surfactant, where the salt formed by the counterions is removed. In this contribution we will introduce the concepts of different organized media and, the kind of molecules that form this kind of systems.

**Keywords:** Organized System, Catanionic Surfactants, Green Chemistry, Reverse Micelles, Vesicles.

## INTRODUCCIÓN

El siglo XXI sorprende a nuestro planeta en una conflictiva y ardua lucha entre dos tendencias muy marcadas. Por un lado, hay una sociedad de consumo invasivo vinculada a un crecimiento a tasas aceleradas de la población que tiende a destruir y agotar los recursos naturales sobre los cuales se encuentra basada la vida. Por otro, se realizan grandes esfuerzos que tienen como último fin revertir estos comportamientos e introducir gradualmente prácticas sustentables que garanticen el bienestar de futuras generaciones (Rothenberg, 2008).

Las ciencias, y en particular la química, son responsables de gran parte del desarrollo que condujo a incrementar la calidad de vida de los seres humanos. Nuestra vida cotidiana, enmarcada en ámbitos como el hogar, el trabajo y atravesada fuertemente por dimensiones centrales como la salud, está permanentemente utilizando productos provenientes de la industria química. Sin embargo, la problemática central en este desarrollo fue que los químicos, durante mucho tiempo, sólo se preocuparon en sintetizar compuestos y materiales determinados con propósitos específicos sin problematizar, poner en el centro de la discusión y ser conscientes del daño que la producción y aplicación de muchos de estos generaba en el ambiente (Halpern y col., 2008). multiscale spatial model to synthesize 17 global data sets of anthropogenic drivers of ecological change for 20 marine ecosystems. Our analysis indicates that no area is unaffected by human influence and that a large fraction (41%).

Afortunadamente, en los últimos años, la industria química ha intentado introducir gradualmente en el conjunto de sus procesos la filosofía que caracteriza a la Química Sostenible (*Green Chemistry*), entendida como "el diseño, desarrollo e implementación de productos o procesos químicos cuya intención brega por la reducción o eliminación completa del uso y/o generación de sustancias con alto grado de peligrosidad". El desafío contemporáneo de los químicos radica en el desarrollo creativo e innovador de compuestos, sistemas y metodologías orientadas a mejorar la calidad de vida minimizando los efectos adversos para la salud humana y el ambiente (Anastas y Kirchhoff, 2002; Anastas y Warner, 1998).

En este contexto, el interés por utilizar sistemas supramoleculares, en diferentes campos como la industria alimenticia, cosmética y farmacéutica ha crecido enormemente durante el transcurso de las últimas décadas (Chatzidaki y col., 2017) "ISBN": "1520-5827 (Electronic. El término supramolecular, hace referencia a aquellas estructuras que involucran agregados de moléculas y/o iones que se mantienen unidos por interacciones no covalentes, tales como electrostáticas, puentes de hidrógeno (puente de H), fuerzas de dispersión y efectos solvofóbicos (J. -M Lehn, 1990; 2002). as well as catalysis and transport. In combination with polymeric organization, they open ways towards molecular and supramole-

cular devices for information processing and signal generation. The development of such devices requires the design of molecular components performing a given function (e.g., photoactive, electroactive, ionoactive, thermoactive, or chemoactive). Estos sistemas supramoleculares autoensamblados (también conocidos como medios organizados) existe un cierto "orden" en las entidades que los conforman. La existencia de distintos microentornos en estos sistemas, es una de las características principales que permiten que los mismos sean utilizados en diferentes áreas, como por ejemplo en catálisis química, hidrólisis enzimática, electrosíntesis orgánica y en síntesis de nanopartículas, entre otras. Particularmente, la nanomedicina se ha convertido en los últimos años en uno de los campos más promisorios con respecto a las diversas aplicaciones de los sistemas organizados donde, por ejemplo, se estudian y utilizan frecuentemente para el transporte de fármacos (*drug delivery system*) a través del organismo (Gaucher y col., 2010). Asimismo, vale resaltar las características biomiméticas que presentan estos sistemas, dado que pueden conformar "modelos simplificados" que simulan el comportamiento de estructuras altamente complejas como lo son las membranas biológicas (Dutta y col., 2017). "ISSN": "15205207"; "abstract": "Interactions with surfactant molecules can significantly alter the structure of interfacial water. We present a comparative study of water–surfactant interactions using two different spectroscopic approaches: water at planar surfactant monolayers by sum frequency generation (SFG).

### **¿Qué son los sistemas organizados autoensamblados?**

Los sistemas organizados representan un conjunto de agregados supramoleculares que, aunque difieren entre sí, comparten características concernientes a la orientación, agregación y formación de estructuras. Generalmente estos sistemas se forman por la asociación de moléculas en un medio fluido, que en la mayoría de los casos es agua. También pueden formarse por el agregado de un tercer o cuarto componente, resultando en sistemas binarios, terciarios o cuaternarios, respectivamente. Las soluciones que contienen sistemas organizados, son soluciones "microheterogéneas" ya que, aunque a simple vista presentan una sola fase, a nivel microscópico están formadas por dos o más fases. Asimismo es importante destacar que la mayoría de los sistemas microheterogéneos, son soluciones ópticamente transparentes, isotrópicas y termodinámicamente estables, requerimientos necesarios para el desarrollo de estudios espectroscópicos (Myers, 2006).

### **¿Qué clase de moléculas son capaces de formarlos?**

Los surfactantes, del inglés *surfactant* (*surface active agent*), son moléculas anfifílicas que se identifican por tener dos grupos que difieren marcadamente en la propiedad de solubilizarse en solventes de diferente polaridad. Estas dos partes también reciben comúnmente el nombre de

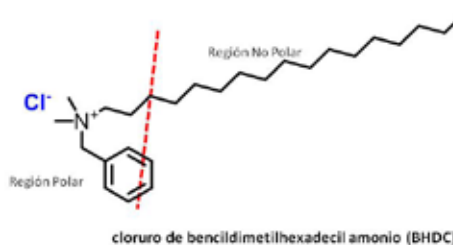
cabeza y cola, para indicar respectivamente la parte polar y no polar de la molécula. Generalmente la parte no polar de los surfactantes está constituida por cadenas hidrocarbonadas lineales o ramificadas usualmente mayores a 8 átomos de carbono, en ocasiones asociadas a anillos aromáticos. La parte polar de la estructura está constituida habitualmente por grupos con carga eléctrica neta, tales como los grupos carboxilato y amonios o en el caso de los surfactantes no iónicos por cadenas de polióxido de etileno, entre otros (Bourrel y Schechter, 1988). Los surfactantes pueden clasificarse según su estructura química en agua y la carga de su cabeza polar en cuatro grupos: surfactantes aniónicos, catiónicos, no iónicos y zwitteriónicos. En la Tabla 1 se muestran algunas de las estructuras más representativas de cada uno de estos grupos de surfactantes (Menger y Keiper, 2000).

**Tabla 1.** Clasificación de surfactantes según la carga de su cabeza polar. (Villa, 2014)

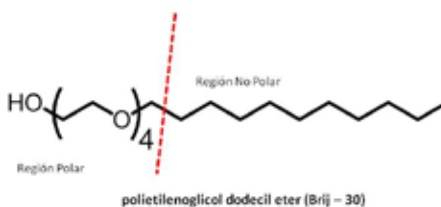
**Surfactante aniónico:** Presentan una carga (-) en su cabeza polar.



**Surfactante catiónico:** Presentan una carga (+) en su cabeza polar.



**Surfactante no iónico:** No presentan una carga neta en su cabeza polar.

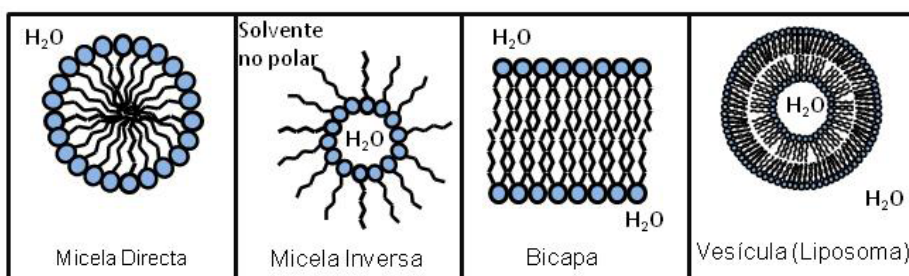


**Surfactante zwitteriónicos:** Presentan cargas (-) y (+) en su cabeza polar.



## ¿Qué tipo de sistemas organizados pueden formar los "surfactantes"?

Los surfactantes se ensamblan espontáneamente en una gran variedad de estructuras: micelas directas, micelas inversas, microemulsiones, liposomas, bicapas, vesículas entre otras. El agregado lipídico que se constituye, su concentración, su forma y su tamaño dependen del solvente, y de la estructura de la molécula anfifílicas. Sus formas de organización son llamadas en conjunto *agentes imitadores de membrana* (Evans y Wennerström, 1994) (Fig. 1).

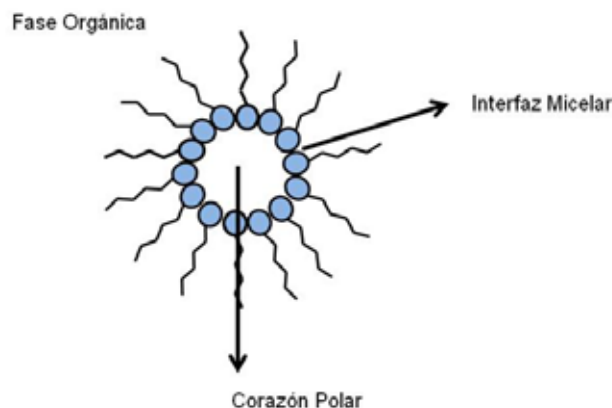


**Figura 1.** Representación esquemática de varios tipos de sistemas organizados (Villa, 2014).

Entre los diferentes sistemas organizados, que son de interés para las aplicaciones mencionadas, están las micelas inversas y las vesículas. A continuación, se describirá brevemente en qué consisten dichos sistemas:

### Micelas Inversas

El proceso de agregación de los surfactantes en solventes no polares es complejo y depende de la naturaleza y concentración del surfactante, de su forma, de la naturaleza del contraión (en el caso de los surfactantes iónicos), de la temperatura, como así también de la naturaleza del solvente orgánico externo. En estos medios, la agregación es consecuencia principalmente de interacciones dipolo-dipolo y de par iónico entre las moléculas anfifílicas. Esto es diferente a lo que ocurre en un solvente polar como el agua en donde las fuerzas predominantes son repulsiones electrostáticas e interacciones hidrofóbicas. En las micelas inversas, el grupo polar se encuentra ubicado hacia el interior mientras que sus cadenas hidrocarbonadas se extienden hacia el exterior, donde se encuentra el solvente orgánico no polar, tal cual lo representa la Figura 2: (Correa y col., 2012)



**Figura 2.** Representación esquemática de una micela inversa (Villa, 2014).

**Corazón Polar:** Es la región formada por el solvente polar encapsulado en el interior de la micela inversa. Por lo general, el solvente encapsulado es agua y el corazón polar es conocido como "laguna" acuosa (*water pool*). En los últimos años se ha avanzado en el estudio de las llamadas micelas inversas no acuosas, en las que el agua es reemplazada por otros solventes polares insolubles en el solvente orgánico externo tales como etilenglicol, formamida, glicerol, propilenglicol, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y diferentes líquidos iónicos hidrofílicos. (Falcone y col., 2009; Correa y col., 2012)

**Interfaz Micelar:** Es la región del agregado que separa el corazón polar de la fase orgánica. En esta región se encuentran las moléculas de surfactante y algunas moléculas de agua o solvente polar, las cuales en la interfaz tienen propiedades que están condicionadas por la presencia del surfactante. De este modo, las propiedades de la interfaz varían según las condiciones del medio y, es la zona más interesante en la aplicación de las micelas inversas. Por este motivo es que resultan de vital importancia, las investigaciones tendientes a dilucidar las propiedades tan interesantes que presenta esta zona de las micelas inversas. (Silber, Biasutti, Abuin, y Lissi, 1999), (Correa et al., 2012)

**Fase Orgánica:** Por lo general, la fase orgánica externa está compuesta por un solvente que presenta en su estructura una extensa cadena hidrocarbonada como n-hexano, n-heptano, octano, iso-octano, etc. También es posible utilizar solventes aromáticos, como benceno, clorobenceno, tolueno y mezclas de solventes. En los últimos años también se ha avanzado en el uso de solventes biocompatibles como laurato de metilo y miristato de isopropilo, entre otros. (Silber y col., 1999; Agazzi y col., Falcone y col., 2011; for the first time, the effect of the composition of the nonpolar organic media on the benzyl-n-hexadecyl-dimethylammonium chloride (BHDCV. R. Girardi et al y col., 2014; 4-bis-2-ethylhexylsulfosuccinate (AOT) Girardi y col., 2018; Weinheim. In the present

work we show how two biocompatible solvents, methyl laurate (MLEn un principio, se creía que esta fase no tenía ningún tipo de implicancia en las características de los sistemas organizados. Sin embargo, estudios recientes, han mostrado que esta fase tiene un rol fundamental en las interacciones entre las micelas, y así, en sus características. (Agazzi y col, 2011; for the first time, the effect of the composition of the nonpolar organic media on the benzyl-n-hexadecyl-dimethylammonium chloride (BHDC Florez Tabares y col., 2015).

Como ya se ha mencionado, las micelas inversas pueden solubilizar cantidades sustanciales de agua, y otros solventes polares, en diferentes solventes orgánicos, tales como hidrocarburos y solventes aromáticos. (Silber y col., 1999; Correa y col., 2012). El contenido acuoso puede variar experimentalmente en la micela inversa al cambiar la relación molar entre el agua encapsulada y el surfactante. Esta relación puede definirse como  $W_0$ , tal como se muestra en la Ecuación 1: (Silber y col., 1999).

$$W_0 = \frac{[\text{agua}]}{[\text{surfactante}]}$$

*Ecuación 1*

El parámetro  $W_0$  relaciona la cantidad de moléculas de agua incorporadas en el corazón de las micelas con la cantidad de moléculas de surfactante presentes en la misma. Sin duda el agua solubilizada en el corazón acuoso exhibe propiedades fisicoquímicas que difieren de aquellas que se presentan en agua pura (neta), que incluye la micropolaridad, la constante dieléctrica, el punto de congelación, la eficiencia de la transferencia del protón, y las interacciones puente de hidrógeno, entre otras. Estas propiedades, dependen, entre otras cosas, del valor de  $W_0$ , el solvente orgánico externo, la temperatura y, el tipo de surfactante (Blach y col., 2011; Correa y col., 1995; Moyano y col., 2010).

Es importante destacar que las micelas inversas son capaces de solubilizar moléculas biológicas hidrofílicas, como por ejemplo enzimas en solventes orgánicos donde no serían solubles sin la presencia del surfactante (De y Maitra, 1995; Biasutti y col., 2008).

Uno de los surfactantes más utilizado para la preparación de micelas inversas es el bis-(2-etil-hexil) sulfosuccinato de sodio, NaAOT (Tabla 1). A continuación, se describen brevemente las características principales que hacen únicas a estas micelas.

### **Micelas Inversas de NaAOT**

En la Tabla 1 se muestra la estructura del surfactante aniónico NaAOT, el cual posee dos cadenas de hidrocarburo ramificadas. Esta característica permite que NaAOT presente una alta relación entre el volumen de la

región hidrofóbica y el área superficial de cabeza polar, llevando a que este surfactante tenga una geometría ideal para la formación de este tipo de micelas. El NaAOT es atractivo como surfactante modelo porque no requiere de co-surfactantes para formar micelas inversas, además de ser no tóxico (Correa y col., 2012; De y Maitra, 1995).

El gran interés en este surfactante reside en la habilidad de formar micelas inversas capaz de solubilizar cantidades relativamente grandes de agua y otros solventes orgánicos polares. La cantidad máxima de agua que puede ser encapsulada en estas micelas depende, en principio de la temperatura y de la naturaleza química del solvente orgánico externo. Por ejemplo, en un solvente aromático como el benceno se puede alcanzar un  $W_0$  máximo = 12, mientras tanto en un solvente alifático como el n-heptano el  $W_0$  al que se puede llegar es cercano a 50 (Correa y col., 2012).

Diversos estudios han demostrado que las micelas inversas de NaAOT, son relativamente monodispersas y esféricas a bajas concentraciones de surfactante, en la mayoría de los solventes orgánicos evaluados. De igual manera, se ha encontrado que en sistemas como el formado por iso-octano/NaAOT/H<sub>2</sub>O existe una relación lineal entre el radio del corazón polar ( $R_w$ ) y el  $W_0$ . Dicha relación puede expresarse con la Ecuación 2: (Agazzi y col., 2011; Correa y col., 2012; El Seoud y col., 2001; Novaki y col., 2000)

$$R_w \text{ (nm)} = 0,15 W_0 \quad \text{Ecuación 2}$$

Si además se incluye en la ecuación anterior la longitud de las cabezas polares del surfactante, se obtiene el llamado radio hidrodinámico ( $R_h$ ) de las micelas inversas de NaAOT. (Ecuación 3).

$$R_w \text{ (nm)} = 1,17 + 0,15 W_0 \quad \text{Ecuación 3}$$

Con respecto a las propiedades del agua encapsulada en el corazón polar de las micelas inversas, se ha establecido que son diferentes a las del agua neta, y dependen considerablemente del  $W_0$ . En el caso de  $W_0 < 10$  se puede hablar de un agua fuertemente estructurada por puente de H con la interfaz, mientras que a  $W_0 > 10$ , la proporción de moléculas de agua que están interactuando con otras moléculas de agua aumenta con respecto a aquellas que lo hacen con la interfaz micelar. Esto denota que esos valores de  $W_0$ , el agua encapsulada presenta características más similares a las del solvente neto (Baruah y col., 2006; Correa y col., 2012; Silber y col., 1999)

Por otro lado, mediante la inclusión de distintas sondas moleculares se ha podido establecer que la micropolaridad de la interfaz micelar incrementa con el aumento del contenido acuoso, hasta  $W_0 \approx 10$ . A partir de dicho  $W_0$ , la micropolaridad de la interfaz se estabiliza, llegando a ser similar a la de un solvente polar como el glicerol (Correa y col., 1995). De igual manera, también se ha podido establecer que debido al tipo de



interacción entre el agua y la interfaz micelar, la micropolaridad y capacidad donora de electrones del agua encapsulada es superior a la del solvente neto (Quintana y col., 2009; Moyano y col., 2009).

Se ha encontrado que la composición del solvente orgánico externo es sumamente importante en el rol de las interacciones micela-micela, lo cual afecta la fluidez de la interfaz y, su tamaño. Por ejemplo, se ha estudiado el efecto del solvente externo sobre la interacción entre las micelas de NaAOT para el sistema n-heptano:benceno/NaAOT/H<sub>2</sub>O. Para dicho sistema, se ha demostrado que aumentar la proporción de benceno "rigidiza" la interfaz micelar, disminuyendo de esta manera la interacción entre ellas y, su tamaño (Gutierrez y col., 2014; Hollamby y col., 2008; Salabat y col., 2008).

### **Micelas Inversas de BHDC**

Otro surfactante utilizado en la formación de micelas inversas es el surfactante catiónico, cloruro de bencil-hexadecil-dimetilamonio, (BHDC, Tabla 1). Este surfactante presenta un rango de solubilidades más limitado que el mencionado anteriormente para NaAOT, ya que sólo se solubiliza en solventes aromáticos tales como benceno, clorobenceno y tolueno. En dichos solventes, las micelas inversas de BHDC puede llegar a encapsular agua hasta un  $W_0 \approx 25$ , sin la necesidad de adicionar un cosurfactante (Agazzi, Correa, y Rodriguez, 2014) at two different water/BHDC ratios ( $W_0 = 5$  and  $W_0 = 10$ ).

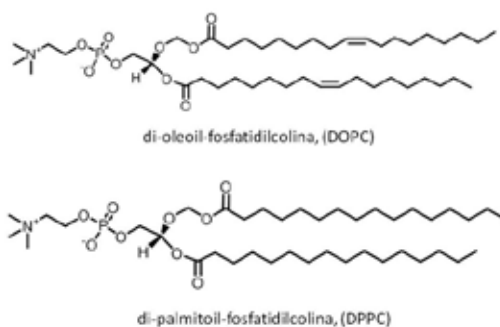
Aunque existen menos estudios realizados en este tipo de micelas inversas catiónicas, se ha demostrado que, al igual que en las micelas inversas de NaAOT, en los sistemas formados por BHDC, el agua encapsulada solo muestra características a las del agua neta a valores de  $W_0$  relativamente altos ( $W_0 > 10$ ). Asimismo, debido a la interacción ión-dipolo con la interfaz cargada positivamente de la micela, los electrones del agua no se encuentran tan disponibles, haciendo que el agua interfacial sea menos donora de electrones y más susceptible de formar puente de H, en comparación con el agua interfacial de las micelas inversas de NaAOT (Agazzi y col., 2011; Mcneil y Thomas, 1981; Novaira y col., 2007; Novaira y col., 2008) for the first time, the effect of the composition of the nonpolar organic media on the benzyl-n-hexadecyl-dimethylammonium chloride (BHDC).

Recientemente, se ha demostrado que, BHDC es capaz de formar micelas inversas en diferentes mezclas de solventes: alifáticos y aromáticos, lo cual es promisorio para la química sostenible. En el sistema n-heptano:benceno/BHDC/H<sub>2</sub>O se observó que a un  $W_0$  fijo se puede aumentar el tamaño de las micelas inversas, aumentando la proporción de n-heptano. De igual manera se observó que la micropolaridad de la interfaz cambia drásticamente con el aumento de la proporción de n-heptano. Estos resultados fueron atribuidos a que n-heptano desplaza las moléculas de benceno cercanas a

la cabeza polar del surfactante. Esto favorece la interacción agua-interfaz y permite un aumento en la micropolaridad y la interacción entre las micelas inversas. (Agazzi y col., 2014; 2011)for the first time, the effect of the composition of the nonpolar organic media on the benzyl-n-hexadecyl-dimethylammonium chloride (BHDC. Estos estudios permitieron modificar propiedades del agua encapsulada solo variando la composición externa del sistema micelar.

## Vesículas

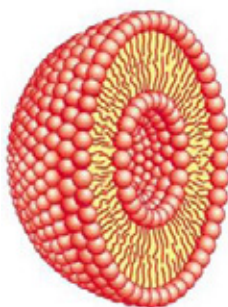
En los sistemas biológicos, las vesículas son pequeñas burbujas que se forman en el interior de la célula, por lo que pueden ser consideradas organelas. Estas vesículas están formadas por una bicapa lipídica que se puede formar naturalmente durante varios procesos, como por ejemplo el de la endocitosis celular. En 1961, A.D. Bangham reportó el descubrimiento de sistemas artificiales muy similares a las vesículas celulares. Bangham descubrió que los fosfolípidos pueden formar esferas en soluciones acuosas diluidas (Bangham y Horne, 1964)Academic Press Inc. (London. Desde entonces, estos sistemas que han pasado a ser conocidos como vesículas o liposomas, han sido el objeto varios estudios sistemáticos que han permitido entender su composición y comportamiento, además de permitir su aplicación en varias ramas de la química, biología y medicina (Šegota y Težak, 2006). Es necesario aclarar que en lo que se refiere a estos sistemas organizados, suele utilizarse el término liposoma para los sistemas formados por moléculas anfifílicas de origen natural, mientras que el término vesícula se aplica a los sistemas formados por anfifílos de origen artificial; los surfactantes más utilizados en la preparación de vesículas son los fosfolípidos. En la Figura 3 se muestra la estructura de algunos de los fosfolípidos más utilizados en la formación de vesículas (Lasic, 1995; New, 1997).



**Figura 3.** Estructura de algunos de los fosfolípidos más utilizados en la formación de vesículas (Villa, 2014).

Cuando las moléculas de fosfolípidos son disueltas en agua, forman espontáneamente una bicapa lipídica, la cual queda completamente ce-

rrada al suministrar energía al sistema. De esta manera, se obtiene un sistema esférico y cerrado constituido por una bicapa lipídica que atrapa parte del agua en la que se encuentran dispersas. En la Figura 4 se muestra la representación esquemática de una vesícula (Lasic, 1995; New, 1997).



**Figura 4.** Representación esquemática del corte de vesícula donde se aprecia la bicapa (Villa, 2014).

Las vesículas se pueden clasificar por su carga superficial, forma y tamaño. La primera clasificación incluye vesículas catiónicas, aniónicas y no iónicas; esta últimas son conocidas como niosomas (Dou y col., 2013; Uchegbu y Vyas, 1998).

En cuanto a su estructura y tamaño, las vesículas pueden clasificarse en varios grupos. Una primera clasificación tiene que ver con el número de bicapas que conforma la vesícula. Las llamadas vesículas unilaminares están conformadas por una única bicapa, mientras que las vesículas multilaminares están conformadas por múltiples bicapas. (Menger y col., 1996; Šegota y Težak, 2006).

De acuerdo a su tamaño las vesículas pueden clasificarse de la siguiente manera:

**Vesículas Multilaminares Grandes (M.L.V):** Usualmente consisten en una población de vesículas en un amplio rango de tamaños (100-1000 nm), generalmente formadas por cinco o más bicapas concéntricas.

**Vesículas Unilaminares Pequeñas (S.U.V):** Éstas se encuentran en el límite de menor tamaño posible. Este límite varía con la fuerza iónica del medio y con la composición del lípido. La distribución de los fosfolípidos en estos sistemas organizados es de 1/3 en la parte interna y 2/3 en la monocapa externa por razones geométricas. El tamaño de estas vesículas es menor a 100 nm.

**Vesículas Unilaminares Grandes (L.U.V):** El diámetro de éstas está comprendido entre 100 y 500 nm. La distribución de los fosfolípidos es equitativa, así que la mitad de las moléculas se distribuyen en cada monocapa.

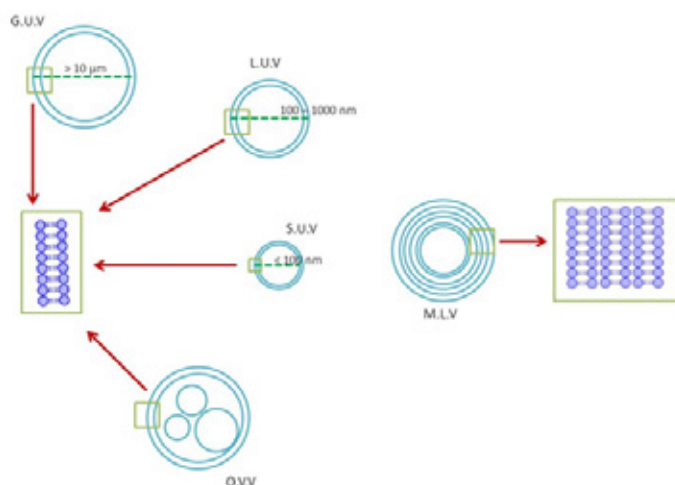
**Vesículas Unilaminares Gigantes (G.U.V):** El diámetro de éstas está comprendido entre 10 y 500  $\mu\text{m}$ .

**Vesículas Oligovesiculares (O.V.V):** Son estructuras en las que un grupo de vesículas pequeñas están incorporadas en una vesícula más grande.

En la Figura 5 se muestra la diferente clasificación de las vesículas, de acuerdo a su tamaño. El tamaño, la polidispersidad, el potencial de superficie, el grado de ionización, la permeabilidad, la estabilidad y otras propiedades de las vesículas, dependen considerablemente del método de formación. Es importante destacar que, la mayoría de las aplicaciones en las que se usan las vesículas requieren un intervalo de distribución de tamaños pequeño y estabilidad física por largos periodos de tiempo. Esto se logra mayoritariamente, formando L.U.V. De ahí que este tipo de vesículas sea una de las más estudiadas (Šegota y Težak, 2006).

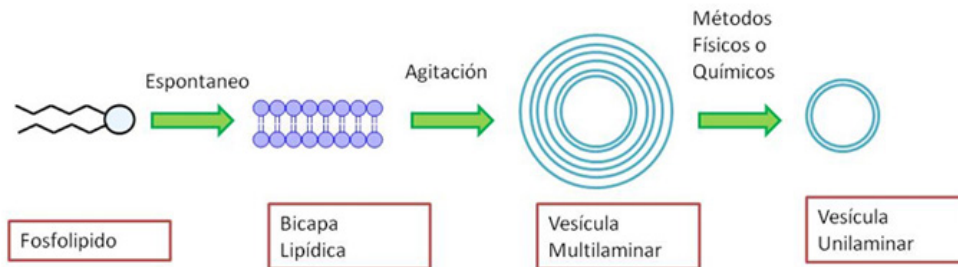
La mayoría de los fosfolípidos, naturales o sintéticos, forman una bicapa de manera espontánea a ser disueltos en agua y esta bicapa se cierra formando sistemas multilaminares grandes. Se han desarrollado varios métodos para transformar vesículas multilaminares en unilaminares; la mayoría de estos métodos requieren de equipamientos especiales y son difíciles de llevar a escalas más grandes que el laboratorio. Los métodos utilizados para la formación de vesículas unilaminares incluyen:

- Sonicación.
- Evaporación reversa desde un solvente orgánico.
- Diálisis.
- Métodos de filtración a altas presiones.



**Figura 5.** Clasificación de las vesículas según su estructura y tamaño (Villa, 2014).

El proceso de formación de vesículas unilaminares puede resumirse de acuerdo con el esquema mostrado en la Figura 6.



**Figura 6.** Proceso de formación de vesículas unilaminares (Villa, 2014).

Aún con la "dificultad" que puede llegar a tener sus métodos de formación, las vesículas han sido ampliamente utilizadas en diferentes ramas de la ciencia. Debido a su similitud con los sistemas biológicos, las vesículas han sido ampliamente utilizadas como agentes imitadores de membrana (Šegota y Težak, 2006). Lo atractivo de estos sistemas es que presentan la capacidad de encapsular tanto sustancias hidrofílicas en el corazón acuoso interno, como sustancias lipofílicas en la bicapa (Moyano y col., 2006; 2008; 2010 y 2013) 2-di-oleoyl-sn-glycero-3-phosphatidylcholine (DOPC). Además de esto, la bicapa de estas vesículas puede ser modificada fácilmente para hacerlas más estables ante las condiciones corporales. También es posible añadir modificaciones que permitan una interacción más fácil con la membrana celular. Esta característica las ha convertido en uno de los agentes más estudiados en el campo de la nanomedicina (Kraft y col., 2014). Sin embargo, todavía hay aspectos en los que las vesículas formadas por fosfolípidos no han podido ser aplicadas. Debido a que los fosfolípidos se metabolizan fácilmente en el organismo, hasta el momento se ha avanzado poco en el uso de vesículas como transportadores de medicamentos por vía oral (Kraft y col., 2014). Para mejorar esta situación se ha hecho necesario utilizar recubrimientos poliméricos que den más estabilidad a las vesículas frente a las condiciones del sistema digestivo, pero, la dificultad de estas modificaciones ha llevado a la búsqueda de nuevos surfactantes capaces de formar vesículas que no sean metabolizadas por los organismos vivos (Plapied y col., 2011).

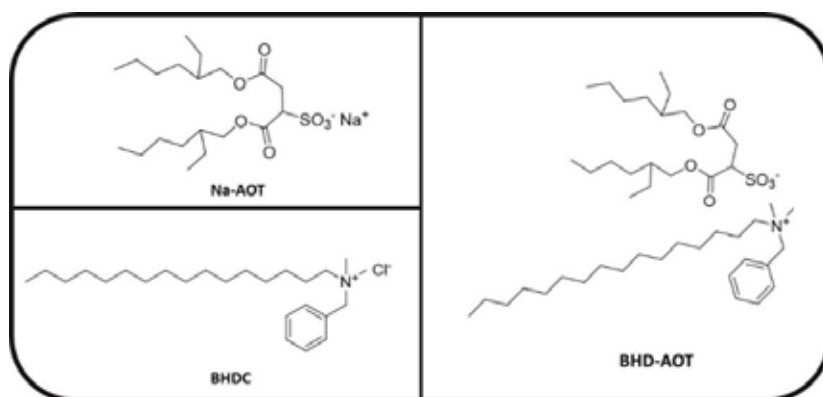
En vista de todo esto, desde hace algunos años se ha puesto énfasis en la síntesis de nuevos surfactantes. Hoy en día la ciencia de los surfactantes es una de las disciplinas más importantes que está en continuo desarrollo, diseñando nuevas moléculas para propósitos específicos y nuevas aplicaciones tales como síntesis de nanopartículas, y una amplia variedad de productos amigables con el ambiente (Nave y col. 2002). Precisamente dentro de este grupo de nuevos tipos de surfactantes,

entran los llamados surfactantes cataniónicos, un tipo de moléculas anfífilas que han sido poco estudiadas y que presentan una serie de propiedades muy interesantes para futuras aplicaciones.

### Surfactantes Cataniónicos

Los llamados surfactantes cataniónicos son mezclas de un surfactante aniónico y un surfactante catiónico (Villa y col., 2012, 2018; Villa y col., Correa, Silber, Moyano, y Falcone, 2015). En general este tipo de surfactantes puede clasificarse en dos categorías: la primera es el de las *mezclas cataniónicas*, en donde la mezcla de los surfactantes catiónicos y aniónicos mantiene la presencia de la sal inorgánica formada por sus contraiones originales. La segunda categoría es la de los "verdaderos" *surfactantes cataniónicos*, en donde se han mezclado el surfactante aniónico y catiónico y se ha eliminado la sal proveniente de los contraiones originales. Se puede decir que los surfactantes cataniónicos son sales complejas del tipo  $C_m+C_n^-$ , que resultan de la mezcla equimolar de un surfactante catiónico ( $C_m+X^-$ ) y un surfactante aniónico ( $C_n-Y^+$ ). Se diferencian de las mezclas cataniónicas en que la sal inorgánica ( $X-Y^+$ ) ha sido eliminada; los surfactantes cataniónicos también son conocidos como mezclas cataniónicas "libres de sal" (*salt free*) (Silva y col. 2011; Villa y col., 2017) the absorption and emission behavior of the cationic hemicyanine trans-4-[4(dimethylamino.

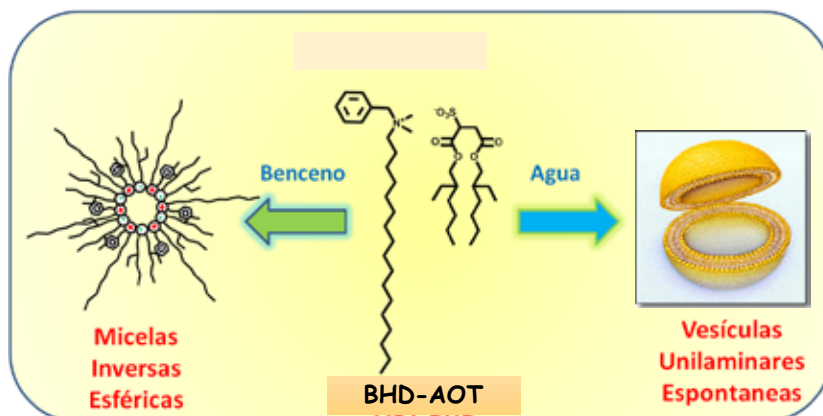
Uno de estos surfactantes cataniónicos, que ha demostrado tener características únicas, es el formado por la mezcla equimolar de los surfactantes NaAOT y BHDC, al cual llamaremos BHD-AOT, tal cual lo muestra la Figura 7.



**Figura 7.** Estructura del surfactante cataniónico BHD-AOT y de sus precursores (Villa y col., 2018).

Lo interesante del BHD-AOT es que puede formar micelas inversas o, vesículas, dependiendo del solvente donde se lo disuelva. Si éste es de baja polaridad, como puede ser el benceno, forma micelas inversas y, si es agua, forma vesículas (Figura 8). Más aún, se ha demostrado que, las vesículas que se forman espontáneamente son grandes y unilamina-

res, lo cual ofrece una gran ventaja frente a los fosfolípidos, utilizados de manera tradicional. (Stagnoli y col., 2017; Villa y col., 2012; 2014).



**Figura 8.** Diferentes sistemas organizados que puede formar el surfactante BHD-AOT

### Perspectivas

En este artículo se ha pretendido introducir al lector al mundo de los surfactantes y los sistemas organizados que pueden formar, dependiendo del solvente que se utilice. En este sentido, se ha discutido acerca de las características y propiedades de las micelas inversas y las vesículas. Ambos sistemas organizados presentan un abanico casi infinito de aplicaciones, en diferentes ramas de la tecnología, como ser: la industria de los cosméticos, las pinturas, la alimenticia, la farmacéutica, entre otras. Más recientemente, se los ha empezado a utilizar en nanomedicina, sobre todo como posibles agentes transportadores de sustancias con actividad biológica, a organismos vivos. El surfactante catiónico BHD-AOT, además de ser biocompatible y formar vesículas unilaminares en agua de manera espontánea, es resistente al pH estomacal. Esto hace que dichas vesículas sean excelentes candidatas para utilizarlas como posible medio de transporte para la hormona insulina, utilizando una terapia oral. Como es sabido, actualmente los pacientes diabéticos insulino-dependientes deben administrarse la insulina a través de inyecciones subcutáneas, ya que la misma pierde su actividad biológica en soluciones ácidas, como las condiciones del estómago. Por ello, sería muy útil el uso de las vesículas catiónicas de BHD-AOT que contengan dosis de insulina, como una terapia oral alternativa. Dicha posibilidad está siendo investigada en este momento en nuestros laboratorios, con resultados altamente prometedores.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Agazzi, F. M., Correa, N. M., y Rodriguez, J. (2014). Molecular dynamics simulation of water/BHDC Cationic Reverse Micelles. Structural Characterization, Dynamical Properties, and Influence of Solvent on Intermicellar Interactions. *Langmuir*, 30(32), 9643–9653.
- Agazzi, F. M., Falcone, R. D., Silber, J. J., y Correa, N. M. (2011). Solvent blends can control cationic reversed micellar interdroplet interactions. the effect of n- heptane: Benzene mixture on BHDC reversed micellar interfacial properties: Droplet sizes and micropolarity. *Journal of Physical Chemistry B*, 115(42), 12076–12084.
- Anastas, P. T., y Kirchoff, M. M. (2002). Origins, current status, and future challenges of green chemistry. *Accounts of Chemical Research*, 35(9), 686–694.
- Anastas, P. T., y Warner, J. C. (1998). *Green chemistry : theory and practice*. Oxford: Oxford University Press.
- Bangham, A. D., y Horne, R. W. (1964). Negative staining of phospholipids and their structural modification by surface-active agents as observed in the electron microscope. *Journal of Molecular Biology*, 8, 660–668.
- Baruah, B., Roden, J. M. J. M., Sedgwick, M., Correa, N. M. M., Crans, D. C. D. C., y Levinger, N. E. N. E. (2006). When Is Water Not Water? Exploring Water Confined in Large Reverse Micelles Using a Highly Charged Inorganic Molecular Probe. *Journal of the American Chemical Society*, 128(13), 18–25.
- Biasutti, M. A., Abuin, E. B., Silber, J. J., Correa, N. M., y Lissi, E. A. (2008). Kinetics of reactions catalyzed by enzymes in solutions of surfactants. *Advances in Colloid and Interface Science*, 136(1–2), 1–24.
- Blach, D., Correa, N. M., Silber, J. J., y Falcone, R. D. (2011). Interfacial water with special electron donor properties: Effect of water-surfactant interaction in confined reversed micellar environments and its influence on the coordination chemistry of a copper complex. *Journal of Colloid and Interface Science*, 355(1), 124–130.
- Bourrel, M., y Schechter, R. S. (1988). *Microemulsions and related systems. Formulation, solvency and physical properties.*, *Surfactant Sci. Ser.* (vol 30). New York: Marcel Dekker.
- Chatzidaki, M. D., Papavasileiou, K. D., Papadopoulos, M. G., y Xenakis, A. (2017). Reverse Micelles As Antioxidant Carriers: An Experimental and Molecular Dynamics Study. *Langmuir*, 33(20), 5077–5085.



- Correa, N. M., Biasutti, M. A., y Silber, J. J. (1995). Micropolarity of reverse micelles of aerosol-OT in n-Hexane. *Journal of Colloid And Interface Science*, 172(1), 71–76.
- Correa, N. M., Silber, J. J., Riter, R. E., y Levinger, N. E. (2012). Nonaqueous polar solvents in reverse micelle systems. *Chemical Reviews*, 112(8), 4569–4602.
- De, T. K., y Maitra, A. (1995). Solution behaviour of Aerosol OT in non-polar solvents. *Advances in Colloid and Interface Science*, 59(C), 95–193.
- Dou, Y., Long, P., Dong, S., y Hao, J. (2013). Spontaneous transformation of lamellar structures from simple to more complex states. *Langmuir*, 29(42), 12901–12908.
- Dutta, C., Svirida, A., Mammetkuliyeu, M., Rukhadze, M., y Benderskii, A. V. (2017). Insight into Water Structure at the Surfactant Surfaces and in Microemulsion Confinement. *Journal of Physical Chemistry B*, 121(31), 7447–7454.
- El Seoud, O. A., Correa, N. M., y Novaki, L. P. (2001). Solubilization of pure and aqueous 1,2,3-propanetriol by reverse aggregates of aerosol-OT in isooctane probed by FTIR and  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy. *Langmuir*, 17(6), 1847–1852.
- Evans, D. F., y Wennerström, H. (Eds.). (1994). *The Colloidal Domain Where Physics, Chemistry, Biology, and Technology Meet* (1st ed.). New York: VCH.
- Falcone, R. D., Correa, N. M., y Silber, J. J. (2009). On the Formation of New Reverse Micelles : A Comparative Study of Benzene / Surfactants / Ionic Liquids Systems Using UV - Visible Absorption Spectroscopy and Dynamic Light Scattering. *Langmuir*, 25(37), 10426–10429.
- Florez Tabares, J. S., Correa, N. M., Silber, J. J., Sereno, L. E., y Molina, P. G. (2015). Droplet–droplet interactions investigated using a combination of electrochemical and dynamic light scattering techniques. The case of water/BHDC/benzene:n-heptane system. *Soft Matter*, 11(15), 2952–2962.
- Gaucher, G., Satturwar, P., Jones, M. C., Furtos, A., y Leroux, J. C. (2010). Polymeric micelles for oral drug delivery. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 76(2), 147–158.
- Girardi, V. R., Silber, J. J., Falcone, R. D., y Correa, N. M. (2018). Micropolarity and Hydrogen-Bond Donor Ability of Environmentally Friendly Anionic Reverse Micelles Explored by UV/Vis Absorption of a Molecular Probe and FTIR Spectroscopy. *ChemPhysChem*, 1–8.

- Girardi, V. R., Silber, J. J., Correa, N. M., Falcone, R. D. (2014). The use of two non-toxic lipophilic oils to generate environmentally friendly anionic reverse micelles without cosurfactant. Comparison with the behavior found for traditional organic non-polar solvents. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 457(1), 354–362.
- Gutierrez, J. A., Falcone, R. D., Lopez-Quintela, M. A., Buceta, D., Silber, J. J., y Correa, N. M. (2014). On the investigation of the droplet-droplet interactions of sodium 1,4-bis(2-ethylhexyl) sulfosuccinate reverse micelles upon changing the external solvent composition and their impact on gold nanoparticle synthesis. *European Journal of Inorganic Chemistry*, (12), 2095-2102.
- Halpern, B. S., Walbridge, S., Selkoe, K. A., Kappel, C. V., Micheli, F., D'Agrosa, C., ... Watson, R. (2008). A global map of human impact on marine ecosystems. *Science*, 319(5865), 948–952.
- Hollamby, M. J., Tabor, R., Mutch, K. J., Trickett, K., Eastoe, J., Heenan, R. K., y Grillo, I. (2008). Effect of solvent quality on aggregate structures of common surfactants. *Langmuir*, 24(21), 12235–12240.
- Kraft, J. C., Freeling, J. P., Wang, Z., y Ho, R. J. Y. (2014). Emerging research and clinical development trends of liposome and lipid nanoparticle drug delivery systems. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 103(1), 29–52.
- Lasic, D. D. (1995). *Liposomes: from physics to applications*. Amsterdam: Elsevier Science B.V.
- Lehn, J. -M. (1990). Perspectives in Supramolecular Chemistry—From Molecular Recognition towards Molecular Information Processing and Self-Organization. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 29(11), 1304–1319.
- Lehn, J. M. (2002). Toward self-organization and complex matter. *Science*, (295), 2400-2403.
- Mcneil, R., y Thomas, J. K. (1981). Benzylhexadecyldimethylammonium chloride in microemulsions and micelles. *Journal of Colloid And Interface Science*, 83(1), 57–65.
- Menger, F., Lee, S., y Keiper, J. (1996). Differentiating unilamellar, multilamellar, and oligovesicular vesicles using a fluorescent dye. *Langmuir*, 12(1), 4479–4480.
- Menger, F. M., y Keiper, J. S. (2000). Gemini surfactants. *Angewandte Chemie - International Edition*, 39(11), 1906–1920. h

- Moyano, F., Biasutti, M. A., Silber, J. J., y Correa, N. M. (2006). New insights on the behavior of PRODAN in homogeneous media and in large unilamellar vesicles. *Journal of Physical Chemistry B*, 110(24), 11838–11846.
- Moyano, F., Falcone, R. F., Mejuto, J. C., Silber, J. J., y Correa, N. M. (2010). Cationic reverse micelles create water with super hydrogen-bond-donor capacity for enzymatic catalysis: Hydrolysis of 2-naphthyl acetate by ??-Chymotrypsin. *Chemistry - A European Journal*, 16(29), 8887–8893.
- Moyano, F., Molina, P. G., Silber, J. J., Sereno, L., y Correa, N. M. (2010). An Alternative Approach to Quantify Partition Processes in Confined Environments: The Electrochemical Behavior of PRODAN in Unilamellar Vesicles. *ChemPhysChem*, 11(1), 236–244.
- Moyano, F., Quintana, S. S., Falcone, R. D. D., Silber, J. J., Correa, N. M., Moyano, F., Correa, N. M. (2009). Characterization of multifunctional reverse micelles' interfaces using hemicyanines as molecular probes. i. effect of the hemicyanines' structure. *Journal of Physical Chemistry B*, 113(13), 4284–4292.
- Moyano, F., Setien, E., Silber, J. J., y Correa, N. M. (2013). Enzymatic hydrolysis of N-benzoyl- L -tyrosine p -nitroanilide by chymotrypsin in DMSO-water/AOT/ n-heptane reverse micelles. A unique interfacial effect on the enzymatic activity. *Langmuir*, 29(26), 8245–8254.
- Moyano, F., Silber, J. J., y Correa, N. M. (2008). On the investigation of the bilayer functionalities of 1,2-di-oleoyl-sn-glycero-3-phosphatidylcholine (DOPC) large unilamellar vesicles using cationic hemicyanines as optical probes: A wavelength-selective fluorescence approach. *Journal of Colloid and Interface Science*, 317(1), 332–345.
- Myers, D. (2006). *Surfactant science and technology* (3rd ed.). New Jersey: Jhon Wiley and Sons Inc.
- Nave, S., Eastoe, J., Heenan, R. K., Steytler, D., y Grillo, I. (2002). What is so special about aerosol-OT? Part III - Glutaconate versus sulfosuccinate headgroups and oil-water interfacial tensions. *Langmuir*, 18(5), 1505–1510.
- New, R. R. C. (Ed.). (1997). *Liposomes. A practical approach*. New York: Oxford University Press inc.
- Novaira, M., Biasutti, M. A., Silber, J. J., y Correa, N. M. (2007). New Insights on the Photophysical Behavior of PRODAN in Anionic and Cationic Reverse Micelles : From Which State or States Does It Emit ? *Journal of Physical Chemistry B*, 111(4), 748–759.

- Novaira, M., Moyano, F., Biasutti, M. A., Silber, J. J., y Correa, N. M. (2008). An example of how to use AOT reverse micelle interfaces to control a photoinduced intramolecular charge-transfer process. *Langmuir*, 24(9), 4637–4646.
- Novaki, L. P., Correa, N. M., Silber, J. J., Seoud, O. A. El, y El Seoud, O. A. (2000). FTIR and <sup>1</sup>H NMR Studies of the Solubilization of Pure and Aqueous 1, 2-Ethanediol in the Reverse Aggregates of Aerosol-OT. *Langmuir*, 16(c), 5573–5578.
- Odella, E., Falcone, R. D., Ceolín, M., Silber, J. J., y Correa, N. M. (2018). Structural Characterization of Biocompatible Reverse Micelles Using Small-Angle X-ray Scattering, <sup>31</sup>P Nuclear Magnetic Resonance, and Fluorescence Spectroscopy. *The Journal of Physical Chemistry B*, 122, 4366–4375.
- Plapied, L., Duhem, N., des Rieux, A., y Pr at, V. (2011). Fate of polymeric nanocarriers for oral drug delivery. *Current Opinion in Colloid and Interface Science*, 16(3), 228–237.
- Quintana, S. S., Moyano, F., Falcone, R. D., Silber, J. J., y Correa, N. M. (2009). Characterization of multifunctional reverse micelles' interfaces using hemicyanines as molecular probes. II: Effect of the surfactant. *Journal of Physical Chemistry B*, 113(19), 6718–6724.
- Rothenberg, G. (2008). *Catalysis : concepts and green applications*. Weinheim, Germany. Wiley-VCH.
- Salabat, A., Eastoe, J., Mutch, K. J., y Tabor, R. F. (2008). Tuning aggregation of microemulsion droplets and silica nanoparticles using solvent mixtures. *Journal of Colloid and Interface Science*, 318(2), 244–251.
- Šegota, S., y Težak, D. (2006). Spontaneous formation of vesicles. *Advances in Colloid and Interface Science*, 121, 51–75.
- Silber, J., Biasutti, A., Abuin, E., y Lissi, E. (1999). Interactions of small molecules with reverse micelles. *Advances in Colloid and Interface Science*, 82, 189–252.
- Silva, B. F. B., Marques, E. F., y Olsson, U. (2011). Aqueous phase behavior of salt-free catanionic surfactants: the influence of solubility mismatch on spontaneous curvature and balance of forces. *Soft Matter*, 7(1), 225–236.
- Stagnoli, S., Luna, M. A., Villa, C. C., Alustiza, F., Niebylski, A., Moyano, F., Correa, N. M., Falcone, R. D. (2017). Unique catanionic vesicles as a potential "Nano-Taxi" for drug delivery systems. In vitro and in vivo biocompatibility evaluation. *RSC Advances*, 7(9), 5372–5380.

- Uchegbu, I. F., y Vyas, S. P. (1998). Non-ionic surfactant based vesicles (niosomes) in drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 172(1-2), 33-70.
- Villa, C. C. (2014). *Tesis Doctoral en Ciencias Químicas: En la Búsqueda de Sistemas Organizados Inteligentes para ser Utilizados como "Nanoreactores."* Argentina: Universidad Nacional de Rio Cuarto.
- Villa, C. C., Correa, N. M., Silber, J. J., Moyano, F., y Falcone, R. D. (2015). Singularities in the physicochemical properties of spontaneous AOT-BHD unilamellar vesicles in comparison with DOPC vesicles. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 17(26), 17112-17121.
- Villa, C. C., Moyano, F., Ceolin, M., Silber, J. J., Falcone, R. D., y Correa, N. M. (2012). A unique ionic liquid with amphiphilic properties that can form reverse micelles and spontaneous unilamellar vesicles. *Chemistry - A European Journal*, 18(49), 15598-15601.
- Villa, C. C., Silber, J. J., Correa, N. M., y Falcone, R. D. (2014). Effect of the Cationic Surfactant Moiety on the Structure of Water Entrapped in Two Catanionic Reverse Micelles Created from Ionic Liquid-Like Surfactants. *ChemPhysChem*, 15(14), 3097-3109.
- Villa, C. C., Silber, J. J., Falcone, R. D., y Correa, N. M. (2017). Subtleties of catanionic surfactant reverse micelle assemblies revealed by a fluorescent molecular probe. *Methods and Applications in Fluorescence*, 5(4), 44001.
- Villa, C. C., Solis, A. K. C., Stagnoli, S., Luna, M. A., Moyano, F., Molina, P. G., Silber, J. J., Falcone, R. D., Correa, N. M. (2018). *Anales de la Asociación Química Argentina*, 105(2), 179-209.