

Estructura de las Principales Fases Líquido-Cristalinas Liotrópicas

Ricardo C. PASQUALI*, Carlos BREGNI & Rosa SERRAO

*Cátedra de Farmacotecnia I, Departamento de Tecnología Farmacéutica,
Facultad de Farmacia y Bioquímica. UBA, Junín 956, 6° piso (1113) Buenos Aires, Argentina.*

RESUMEN. Los cristales líquidos constituyen un cuarto estado de agregación de la materia que comparten con los líquidos su fluidez y con los sólidos cristalinos el orden de largo alcance. Uno de los dos tipos de cristales líquidos, los llamados liotrópicos, se encuentran en formulaciones farmacéuticas y cosméticas, así como en sistemas biológicos. En este trabajo se presenta una actualización relativa a la estructura de las principales fases liotrópicas que aparecen en sistemas constituidos por sustancias anfífilas y agua.

SUMMARY. "Structure of the Main Liquid Crystalline Lyotropic Phases". Liquid crystals constitute a fourth state of aggregation of the matter that share with the liquids their fluency and with the crystalline solids the order of long range. One of the two types of liquid crystals, the so called lyotropics, are found in cosmetic and pharmaceutical formulations, as well as in biological systems. In this work an updating relating to the structure of the main lyotropic phases that appear in some systems constituted by amphiphiles and water is presented.

INTRODUCCIÓN

A diferencia de los líquidos ordinarios, en los cristales líquidos las moléculas o iones que los forman se disponen de manera relativamente ordenada. Las fases líquido cristalinas se clasifican en dos grandes grupos: termotrópicas y liotrópicas ¹⁻³.

Los cristales líquidos termotrópicos (del griego *thérme*, calor, y *tropé*, cambio) se forman al calentar ciertos sólidos a una temperatura característica para cada sustancia. A otra temperatura, mayor y definida, desaparece el orden a nivel molecular y el sistema presenta las características de un líquido ordinario. Muchas sustancias presentan varias fases termotrópicas.

A esta categoría pertenece el primer cristal líquido identificado como tal por el físico alemán Otto Lehmann, quien observó este estado de la materia en el benzoato de colesterilo calentado entre a 145,5 y 178,5 °C ⁴.

Los cristales líquidos liotrópicos se presentan en un cierto rango de temperatura cuando algu-

nas sustancias se dispersan en un líquido. Para una temperatura fija, este tipo de cristal líquido aparece en un intervalo de concentración. El nombre deriva del latín *lyo*, que significa desleír. Los sistemas liotrópicos más comunes están constituidos por dispersiones de tensoactivos en agua. También pueden formar parte de las fases liotrópicas otras sustancias anfífilas, tales como alcoholes y ácidos grasos, aminas y esteroides, cuyas moléculas se mantienen unidas a las del tensoactivo por fuerzas intermoleculares de van der Waals y uniones puente hidrógeno. Este tipo de fases líquido cristalinas aparece en sistemas biológicos ⁵, en los que las sustancias dispersas son fosfolípidos, colesterol y sales biliares.

El objetivo de este trabajo es presentar una síntesis actualizada sobre la estructura, características e identificación de las principales fases liotrópicas que aparecen en preparados farmacéuticos y cosméticos.

PALABRAS CLAVE: Cristales líquidos, Fases liotrópicas, Sustancias anfífilas, Tensoactivos.

KEY WORDS: Amphiphilics, Liquid crystals, Lyotropic phases, Surfactants.

* Autor a quien dirigir la correspondencia. E-mail: rcpasquali@yahoo.com

CLASIFICACIÓN DE LAS ESTRUCTURAS EN LOS CRISTALES LÍQUIDOS LIOTRÓPICOS

Estructuras con orden de largo alcance

Las fases liotrópicas poseen una estructura altamente ordenada y de largo alcance. Estas estructuras, que poseen reticulados uni, bi y tridimensionales, fueron clasificadas en 1968 de la siguiente manera por Luzzati ⁶: *L* para los reticulados en una dimensión (laminares); *H* para los reticulados hexagonales en dos dimensiones; *P* para los reticulados bidimensionales oblicuos o rectangulares; *T*, *R* y *Q* para los reticulados tridimensionales rectangular, romboédrico y cúbico respectivamente. Más tarde ⁷ se utilizó el símbolo *L* para otros reticulados laminares: cristal laminar en tres dimensiones (L_C) y cristal laminar en dos dimensiones (L_C^{2D}).

Estructuras con orden de corto alcance

Las cadenas hidrocarbonadas pueden adoptar distintas conformaciones, que dependen de la temperatura y del contenido de agua. Las más comunes son las siguientes:

Conformación similar a la de los líquidos (tipo α)

Este tipo de conformación es altamente desordenada, similar a la de los alcanos en estado líquido, pero la orientación promedio es perpendicular a la interfase agua-sustancia anfifílica. La orientación perpendicular a la interfase es más pronunciada a medida que el área por grupo polar decrece ⁶. Esta área toma un valor máximo para agregados esféricos normales ^{8, 9} y mínimo para los agregados esféricos inversos, en los cuales las cadenas hidrocarbonadas están dirigidas hacia el exterior.

La suposición de que se trata de una conformación desordenada se basa en varios argumentos, tales como: a) la observación de una banda difusa para un espaciado de 0,46 nm en los diagramas de difracción de rayos X, que es idéntico al de los alcanos líquidos ^{6,11-13} (Fig. 1). b) Si se tienen en cuenta consideraciones geométricas básicas, en las fases no laminares las cadenas hidrocarbonadas deben tener formas irregulares para llenar uniformemente los volúmenes disponibles ⁶.

Cadenas elongadas con libre rotación (tipos β y β')

En esta conformación, las cadenas hidrocarbonadas, que se encuentran completamente elongadas, se disponen en un retículo bidimensional hexagonal (o casi hexagonal) de 0,48 nm

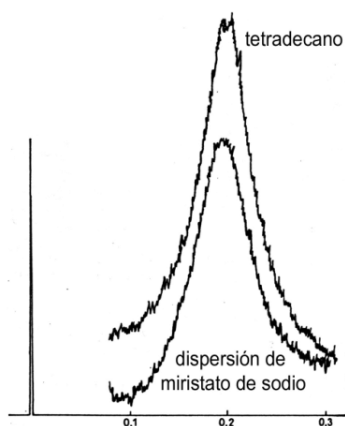


Figura 1. Densitogramas de imágenes de difracción de rayos X de una dispersión de miristato de sodio y de tetradecano, ambos a 100 °C (modificado de la referencia 13).

de lado con un alto grado de desorden rotacional. En algunos casos las cadenas están orientadas en ángulos rectos con respecto a los planos de las láminas (tipo), mientras que en otros están inclinadas (tipo β') ⁶.

Cadenas con un enrollamiento helicoidal (tipo δ)

Las cadenas hidrocarbonadas se encuentran enrolladas, posiblemente formando hélices, las que se disponen en un retículo bidimensional cuadrado de 0,48 nanómetro de lado y presentan un desorden rotacional ⁶.

Conformaciones mixtas (tipos γ y $\alpha\beta$)

En algunas fases, la conformación de la cadena es heterogénea y se observan dominios de diferentes tipos de conformación que involucran a cadenas enteras o parte de una cadena. Esta conformación es muy común en los lípidos con cadenas de diferente composición. La proporción de cadenas en cada una de las conformaciones puede estar fijada por la simetría del retículo (tipo) o variar con la temperatura y la concentración (tipo $\alpha\beta$) ⁶.

TIPOS DE FASES LIOTRÓPICAS

Las fases liotrópicas conocidas, además de las sólidas y geles relacionadas, y la forma en que se simbolizan son las siguientes ⁷:

- * Cristal laminar en tres dimensiones (L_C).
- * Cristal laminar en dos dimensiones (L_C^{2D}).
- * Gel laminar de cadenas hidrocarbonadas ortogonales a las capas (L_β).
- * Gel laminar de cadenas hidrocarbonadas inclinadas ($L_{\beta'}$).
- * Gel entrelazado ($L_{\beta I}$).
- * Gel parcial ($L_{\alpha\beta}$).
- * Fase laminar de acomodamiento cuadrado, con cadenas enrolladas en forma de hélice (L_δ).

- * Fase gel ondulada ($P_{\beta'}$).
- * Bandas con cadenas con un acomodamiento δ (P_{δ}).
- * Fase laminar fluida (L_{α}).
- * Hexagonal (H).
- * Hexagonal compleja (H^c).
- * Rectangular (R).
- * Oblicua (M).
- * Cúbica (Q).
- * Tetragonal (T).
- * Romboédrica (Rh).

A continuación se detallan las principales características de las fases líquido cristalinas liotrópicas y de las fases gel asociadas.

Geles laminares

En la fase gel L_{β} , las cadenas hidrocarbonadas se disponen perpendicularmente a las capas, con un área disponible para los grupos polares cercano a $0,2 \text{ nm}^2$ por cadena. La fase $L_{\beta'}$ es la versión inclinada de la L_{β} (Fig. 2).

La inclinación de las cadenas hidrocarbonadas surge del acomodamiento de las moléculas que poseen grupos polares con áreas transversales elevadas.

En la fase gel ondulada ($P_{\beta'}$), las láminas se deforman con una modulación periódica.

En las fosfatidilcolinas anhidras se observa una inusual fase, L_{δ} , en la cual las cadenas están enroscadas en hélices y dispuestas en un retículo bidimensional cuadrado. Los grupos polares también están dispuestos en un retículo bidimensional cuadrado y, además, están orientados perpendicularmente a las capas, entrelazados con aquellos de la bicapa vecina yuxtapuesta. En las fosfatidilcolinas anhidras también se encuentra una fase estrechamente relacionada con la anterior, la P_{δ} , en la cual las cadenas hidrocarbonadas tienen una conformación δ y las bicapas se presentan en bandas dispuestas en un retículo bidimensional rectangular.

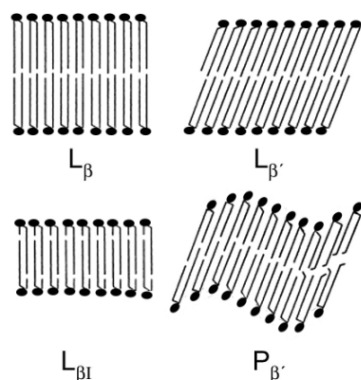


Figura 2. Fases gel (modificado de la referencia 7).

Fase laminar fluida

Al calentar la fase gel por encima de una cierta temperatura generalmente se convierte en la fase laminar fluida (L_{α}) (Fig. 3). En esta transformación, las cadenas hidrocarbonadas experimentan un proceso semejante al de una fusión y adquieren una conformación similar a la de los hidrocarburos líquidos (Fig. 4). En algunos lípidos, la fase gel pasa por calentamiento a una fase no laminar, como la hexagonal inversa (H_{II})¹⁴ o una de las cúbicas⁷.

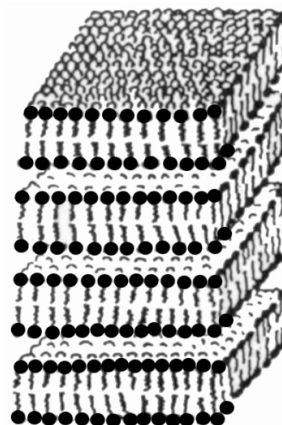


Figura 3. Estructura de la fase laminar.

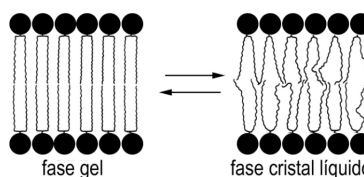


Figura 4. Transición gel-cristal líquido.

La estructura en capas de la fase laminar se puede observar con microscopio electrónico preparando la muestra por la técnica de criofractura¹⁵. El espesor de las bicapas es cercano a la longitud máxima de las cadenas hidrocarbonadas. Por agregado de agua, la fase laminar se dilata⁷.

En la fase laminar, el área disponible para los grupos polares es prácticamente independiente de la naturaleza de la sustancia anfifílica e igual a $0,21 \text{ nm}^2$ por cada cadena hidrocarbonada^{8,9}.

Esta fase líquida cristalina se caracteriza por su relativa fluidez, a pesar de poseer una elevada proporción de tensoactivo, lo que permite su bombeo en instalaciones industriales¹⁰.

La fase laminar es birrefringente y su único eje óptico (dirección a la cual no presenta birrefringencia) es perpendicular a las capas^{2,16,17}.

Esta fase liotrópica aparece en la interfase de las emulsiones^{18,19,20}. Cuanto mayores son las

características líquido cristalinas de una emulsión, mayor es su estabilidad, ya que de esta forma se mantienen separados entre sí a los glóbulos que constituyen la fase dispersa.

Fases fluidas bidimensionales

Las fases fluidas bidimensionales se forman a partir de agregados de sustancias anfífilas con forma de cilindros de largo indefinido, aunque no siempre es necesario que la sección transversal sea circular. Las más simples y mejor conocidas de estas fases son la hexagonal normal (H_I) y la hexagonal inversa (H_{II}).

Fase hexagonal normal

La fase hexagonal normal (Fig. 5) está constituida por micelas cilíndricas dispuestas en un retículo bidimensional hexagonal y el agua forma una fase continua que llena el espacio entre los cilindros ^{11,12}.

Los cristales líquidos pertenecientes a esta categoría se caracterizan por no fluir bajo la acción de la gravedad, pero si se los somete a un esfuerzo de corte suficientemente grande, lo hacen plásticamente ¹⁰. A pesar de su alta viscosidad, contienen una proporción de tensoactivo menor que la fase laminar.

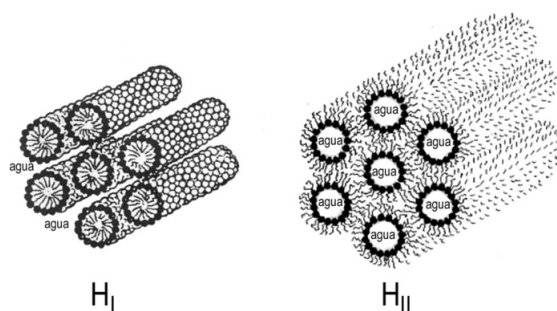


Figura 5. Estructuras de las fases hexagonal (H_I) y hexagonal inversa (H_{II}).

Fase hexagonal inversa

La fase hexagonal inversa (Fig. 5) contiene núcleos de agua rodeados por los grupos polares de las moléculas o iones de las sustancias anfífilas, con el volumen restante ocupado completamente por las cadenas hidrocarbonadas que presentan una conformación similar a la de los alcanos líquidos. Esta fase es muy común en fosfolípidos tales como fosfatidiletanolaminas que tienen grupos polares pequeños, poco hidratados y que poseen interacciones de atracción entre sí. También se observó en sistemas formados por fosfolípidos hidratados y otras sustancias anfífilas, tales como mezclas de fosfatidilcolina y ácidos grasos ¹⁴.

Fases fluidas tridimensionales

La mayor parte de las fases fluidas tridimensionales conocidas poseen una simetría cúbica, aunque en algunos sistemas formados por lípidos poco hidratados se detectaron fases inversas de simetrías romboédrica, tetragonal y ortorrómbica ⁷.

Fases cúbicas

Las fases cúbicas poseen una viscosidad muy elevada y no presentan birrefringencia.

Existen dos familias de fases cúbicas: bicontinuas y micelares ²¹. Las fases bicontinuas están basadas en superficies mínimas periódicas, mientras que las micelares en acomodamientos complejos o agregados micelares discretos. Las superficies mínimas son aquellas en las cuales la curvatura media (ver más adelante) es igual a cero ²². Ambos tipos de fases cúbicas pueden ser normales o inversas.

En los diagramas de fase, las fases bicontinuas se encuentran entre las zonas correspondientes a las fases laminar y hexagonal ²³. Se clasifican en tipo I y tipo II. Las fases bicontinuas tipo I consisten de una bicapa inversa en cuyo interior se encuentra el agua, mientras que las del tipo II poseen una bicapa normal cuyo espesor es aproximadamente el doble de la longitud de la cadena hidrocarbonada extendida, que separa a los dominios polares ¹⁵. Desde el punto de vista matemático, las fases cúbicas bicontinuas derivan de ciertas superficies mínimas, a las que se designan como G, D y P. La fase cúbica bicontinua más estable es la denominada Ia3d o Q^{230} , en la cual la superficie mínima es la del tipo G (giroide) ²². Las otras fases bicontinuas son Im3m (Q^{229}) y Pn3m (Q^{224}) (Fig. 6), que derivan, respectivamente, de las superficies mínimas de los tipos P y D ²³.

La zona en la que se observan las fases cúbicas micelares en los diagramas de fase está comprendida entre las de las fases micelares y hexagonal ²³. La primera fase cúbica reconocida como formada por micelas inversas es la Fd3m (Q^{227}). Esta fase se identificó en mezclas hidratadas de lípidos, tales como en las de monooleato

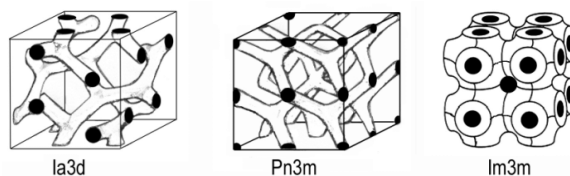


Figura 6. Estructura de las fases cúbicas bicontinuas inversas (modificado de la referencia 7).

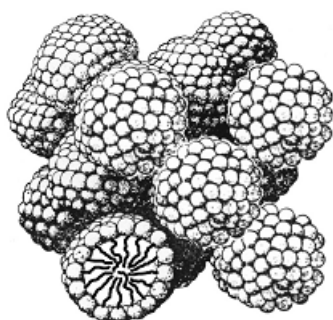


Figura 7. Estructura de una fase cúbica micelar normal con una simetría cúbica centrada en las caras. La micela de la parte inferior izquierda está vista en corte (modificado de referencia 10).

de glicerilo con ácido oleico ⁷. La celda unitaria posee dos tipos de agregados de micelas inversas casi esféricas de distinto tamaño: 8 grandes y 16 pequeñas. La formación de este tipo de estructura requiere la presencia de, por lo menos, dos componentes anfifílicos, uno de los cuales es poco hidrofílico, como, por ejemplo, un ácido graso. Este componente se encontraría ubicado en la micela inversa más pequeña. Otras fases cúbicas micelares son la $P4_332$ (Q^{212}), que posee quiralidad ⁷; $Fm3m$ (Q^{212}), cuya estructura es centrada en las caras, y $Pm3n$ (Q^{223}).

Algunos autores ^{2, 15} utilizan los símbolos I_1 e I_2 para las fases cúbicas micelares normales e inversas, respectivamente, y $V1$ y $V2$ para las bicontinuas normales e inversas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brown, G.H. & W.G. Shaw (1957) *Chem. Rev.* **57**: 1049-156.
2. Burducea, G. (2004) *Romanian Rep. Phys.* **56**: 66-86.
3. Pasquali, R. (1999) *Educación en Ciencias* **3**: 55-64.
4. Lehmann, O. (1889) *Z. Phys. Chem.* **4**: 462-72.
5. Fontell, K. (1978) *Prog. Chem. Fats other Lipids* **16**: 145-62.
6. Luzzati, V. & A. Tardieu (1974) *Ann. Rev. Phys. Chem.* **25**: 79-94.
7. Seddon, J. M. & R. H. Templer (1995) "Polymorphism of Lipid-Water Systems", en "Handbook of Biological Physics" (R. Lipowsky & E. Sackmann, eds.). Volumen 1, Elsevier Science B. V., 98-160.
8. Pasquali, R. C., C. Bregni & R. Serrao (2005) *Acta Farm. Bonaerense* (en prensa). COMPLETAREMOS
9. Tanford, C. (1972) *J. Phys. Chem.* **76**: 3020-4.
10. Rosevear, F. B. (1968) *J. Soc. Cosmet. Chem.* **19**: 581-94.
11. Luzzati, V., H. Mustacchi & A. Skoulios (1957) *Nature* **180**: 600-1.
12. Luzzati, V., H. Mustacchi & A. Skoulios (1958) *Discuss. Faraday Soc.* **25**: 43-50.
13. Luzzati, V., H. Mustacchi, A. Skoulios & F. Husson (1960) *Acta Crystallogr.* **13**: 660-7.
14. Marsh, D. & J.M. Seddon, (1982) *Biochim. Biophys. Acta* **690**: 117-23.
15. Hyde, S. T. (2001) "Identification of lyotropic liquid crystalline mesophases", en "Handbook of Applied Surface and Colloid Chemistry" (K. Holmberg, editor) John Wiley & Sons, Ltd., 299-332.
16. Rosevear, F.B. (1954) *J. Am. Oil Chem. Soc.* **31**: 628-39.
17. Winsor, P.A. (1968) *Chem. Rev.* **68** (1): 1-40.
18. Friberg, S. (1971) *J. Colloid Interf. Sci.* **37**: 291-5.
19. Klein, K. (2002) *Cosmet. Toiletries* **117** (5): 30-4.
20. Eccleston, G.M. (1990) *J. Soc. Cosmet. Chem.* **41**: 1-22.
21. Luzzati, V. (1997) *Curr. Opin. Struc. Biol.* **7**: 661-8.
22. Schwarz U. S. & G. Gompper (1999) *Phys. Rev. E* **59**: 5528-41.
23. Hyde, S.T. (1996) *Curr. Opin. Solid St. M.* **1**: 653-62.