

Geometría de Micelas y otros Agregados de Sustancias Anfifílicas

Ricardo C. PASQUALI ^{1,2*}, Carlos BREGNI ¹ & Rosa SERRAO ¹

¹ Cátedra de Farmacotecnia I, Departamento de Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA, Junín 956, 6° piso (1113) Buenos Aires, Argentina.

² Departamento de Ciencias Biológicas, Universidad CAECE, Tte. Gral. Juan Domingo Perón 2933, (1198) Buenos Aires, Argentina.

RESUMEN. Las sustancias anfifílicas, cuando están disueltas y cuando se cumplen ciertas condiciones, pueden agruparse espontáneamente para formar micelas y otros tipos de agregados, tales como vesículas. Las micelas con formas más comunes, esférica y elipsoidales, constituyen un grupo en el cual tanto el número de agregación como el área disponible para los grupos polares son variables. En las bicapas y en las vesículas con más de 10.000 cadenas hidrocarbonadas, el área disponible para los grupos polares es prácticamente independiente del número de átomos de carbono de la cadena lipofílica, mientras que en las micelas cilíndricas varía en menor proporción que el número de agregación.

SUMMARY. "Geometry of Micelles and other Amphiphilic Assemblies". Amphiphilic substances, when they are dissolved and when certain conditions are fulfilled, can be grouped spontaneously to form micelles and other types of aggregates, such as vesicles. Micelles with more common, spherical and ellipsoidal forms, constitutes a group in which as much the number of aggregation as the area available for the polar groups is variable. In the bilayers and vesicles with more than 10,000 hydrocarbon chains, the area available for the polar groups is practically independent of the number of carbon atoms of the lipophilic chain, whereas in cylindrical micelles, the area available for the polar groups varies in smaller proportion than the number of aggregation.

INTRODUCCIÓN

Las dispersiones acuosas de las sustancias anfifílicas poseen ciertas particularidades que las distinguen de las soluciones de otros tipos de sustancias. Así, por ejemplo, al determinarse las temperaturas de ebullición de dispersiones de jabones potásicos en agua se obtienen valores inferiores a los esperados para un soluto formado por iones no asociados entre sí. Estos valores se encuentran más cerca de los que corresponderían a un no electrolito que a los esperados en un electrolito: una dispersión acuosa 0,5 molar de estearato de potasio hierve, a la presión atmosférica estándar, a 100,17 °C, es decir, más cercano al punto de ebullición de una solución de un no electrolito en esa concentración (100,24 °C), que de un electrolito tal como el acetato de potasio 0,5 molar (100,46 °C) ¹.

Para explicar éstos y otros resultados, McBain

desarrolló, a partir de 1913, la idea de que, en soluciones acuosas muy diluidas, los jabones se comportan como las sales ordinarias y están ionizados en el catión del metal alcalino y el anión del ácido graso. A concentraciones más elevadas, en cambio, se supone que los aniones se agregan entre sí para formar micelas iónicas en las cuales la parte hidrocarbonada de cada anión se encuentra en el interior y la parte polar hacia afuera. Además, los valores relativamente elevados de las viscosidades de estas dispersiones sugieren que la superficie de las micelas está hidratada. Como las micelas iónicas poseen masas moleculares relativas elevadas, su contribución a las propiedades coligativas, tal como la elevación del punto de ebullición, será despreciable y los efectos observados se deberán casi totalmente al catión metálico ¹.

PALABRAS CLAVE: Cristales líquidos, Micelas, Sustancias anfifílicas, Tensoactivos.

KEY WORDS: Amphiphilic, Liquid crystals, Micelles, Surfactants.

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

Zonas lipofílica e hidrofílica de la molécula de una sustancia anfifílica

En los textos elementales de Química Orgánica y de Bioquímica se suele tomar como límite entre las partes hidrofílica y lipofílica al primer átomo de carbono de la cadena hidrocarbonada (Figura 1).



Figura 1. Límite entre las zonas polar y no polar de un jabón de acuerdo con la mayor parte de los libros de texto de Química Orgánica y de Bioquímica.

En un trabajo pionero, Luzzati *et al.*² consideraron que la superficie de separación de las zonas ocupadas, respectivamente, por la cadena hidrocarbonada y por el agua y la parte polar de las moléculas de un jabón, se encuentra a mitad de camino entre el átomo de carbono y los átomos de oxígeno del grupo carboxilato (Fig. 2).



Figura 2. Límite entre las zonas polar y no polar de un jabón de acuerdo con Luzzati *et al.*².

Por su parte Tanford realizó estudios sobre la forma y tamaño de las micelas y, también, sobre aspectos termodinámicos de su formación. Además, desarrolló el concepto de efecto hidrofóbico. Para este investigador^{3,4}, las intensas fuerzas entre la parte polar de la molécula de la sustancia anfifílica y las moléculas de agua que la rodean neutralizan el grupo metileno adyacente al grupo polar. Por esta razón, Tanford suponía que este grupo metileno, y posiblemente algunos más, no formaba parte del núcleo hidrocarbonado de las micelas sino de la parte polar (Fig. 3).

La suposición de Tanford estaba apoyada por las investigaciones experimentales de Clifford & Pethica⁵. Mediante estudios de resonancia magnética nuclear, estos investigadores midieron el desplazamiento químico de los protones del agua en dispersiones de distintas concentraciones de alquilsulfatos de sodio con una cantidad de átomos de carbono comprendida entre 2 y 12. Observaron que, para el octilsulfa-

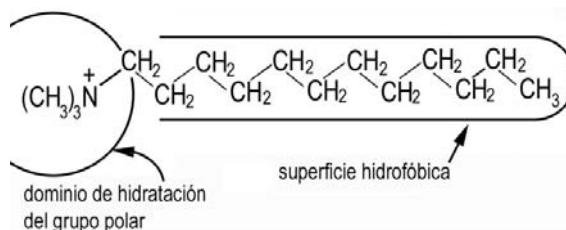


Figura 3. Diagrama esquemático de un anfífilo en agua, de acuerdo con la suposición de Tanford⁴.

to de sodio, el desplazamiento químico de los protones del agua es de 0,20 ppm por mol de alquilsulfato y por 1.000 g de agua para las moléculas libres, mientras que para las que se encuentran en forma de micelas es de sólo 0,09 ppm por mol de alquilsulfato y por 1.000 g de agua. Para las moléculas libres de esta sustancia anfifílica, el desplazamiento químico de los protones del agua por grupo metileno es igual a $0,20 / 7 = 0,029$ ppm por mol de CH_2 y por 1.000 g de agua. Como el desplazamiento químico de los protones del agua debido al octilsulfato de sodio en forma de micelas es igual a 0,09 ppm por mol de alquilsulfato y por 1.000 g de agua, se deduce que los tres grupos metileno más cercanos al anión sulfato se encuentran en contacto con el agua y los restantes pertenecen al núcleo hidrocarbonado (el valor de 0,09 ppm por mol de octilsulfato de sodio en forma de micelas y por 1.000 g de agua es prácticamente igual al triple de 0,029 ppm por mol de CH_2 y por 1.000 g de agua). A la misma conclusión se llega analizando los resultados de Clifford & Pethica para el laurilsulfato de sodio.

En un estudio sobre la termodinámica de la formación de micelas de fosfolípidos, Heerklotz & Epand⁶ cuantificaron las entalpías y entropías de las interacciones debidas al área de las cadenas hidrocarbonadas aparentemente expuestas al agua, al ordenamiento de las cadenas y a los grupos polares. Analizando los cambios de las capacidades caloríficas molares a presión constante, estos investigadores llegaron a la conclusión que en las lisofosfatidicolinas (con cadenas hidrocarbonadas de 10, 12, 14 y 16 átomos de carbono), se encuentran expuestos al agua, con una superficie de casi 1 nm^2 , alrededor de tres grupos metileno, mientras que para las diacilfosfatidicolinas (con cadenas hidrocarbonadas de 5, 6 y 7 átomos de carbono) se hallan expuestos dos grupos metileno, a los que les corresponden un área de $0,7 \text{ nm}^2$. Para medir esas capacidades caloríficas, Heerklotz & Epand emplearon una técnica conocida como calorimetría por titulación isotérmica.

El núcleo hidrocarbonado de las micelas

Las investigaciones realizadas por Luzzati *et al.* ^{2,7,8} confirman que, dentro del núcleo de la micela, las cadenas hidrocarbonadas poseen una movilidad similar a las de las moléculas de los hidrocarburos líquidos y llenan completamente el núcleo hidrocarbonado. Por esta razón, se dice que las cadenas hidrocarbonadas se encuentran, dentro del núcleo de las micelas, en el estado líquido. La prueba más concluyente se obtuvo por difracción de rayos X de dispersiones acuosas de jabones: para un espaciado de 0,45 nm aparece una banda difusa similar a la que se observa con los alcanos lineales en estado líquido, tales como el tetradecano y el hexadecano (Fig. 4).

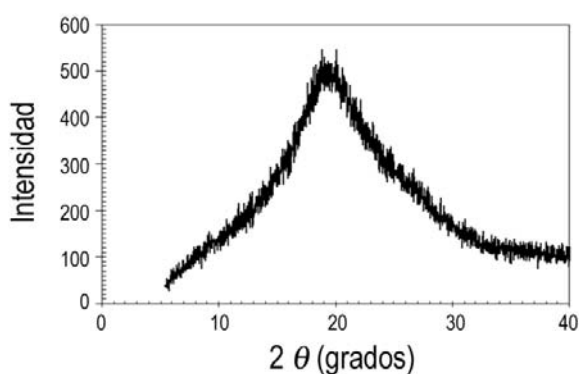


Figura 4. Diagrama de difracción de rayos X de una dispersión de un tensoactivo en agua. El amplio ancho de la base del pico indica que las cadenas hidrocarbonadas se encuentran desordenadas como en los alcanos en el estado líquido (diagrama obtenido a partir de una dispersión acuosa de polietilenglicol 400 con características líquido cristalinas).

Empleando 2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxil como marcador en estudios de resonancia paramagnética electrónica, Hubbel & McConnell ⁹ demostraron que ciertos sistemas de membranas biológicas excitables, tales como el nervio vago del conejo, el nervio motor de la pierna de la langosta marina americana (*Homarus americanus*) y la membrana excitable de los músculos, contienen regiones hidrofóbicas, similares a líquidos de baja viscosidad, que forman parte de los componentes lípidos de las membranas.

Shinitzky, al realizar mediciones del grado de despolarización de un hidrocarburo fluorescente, el 2-metilantraceno, demostraron que el interior de las micelas poseen una naturaleza similar a la de los hidrocarburos alifáticos. Empleando estos ensayos de fluorescencia en micelas de bromuros de dodeciltrimetilamonio, tetradeciltrimetilamonio, hexadeciltrimetilamonio y oc-

tadeciltrimetilamonio, los investigadores lograron medir las viscosidades de las cadenas hidrocarbonadas (a las que se denominan microviscosidades) a 27 °C, y obtuvieron valores comprendidos entre 17 y 50 mPa.s. Estos coeficientes de viscosidad son superiores a los de los alcanos con igual cantidad de átomos de carbono en sus moléculas que las cadenas hidrocarbonadas, pero igualmente corresponden a líquidos con viscosidades relativamente bajas. Así, por ejemplo, el coeficiente de viscosidad a 25 °C del dodecano es 1,35 mPa.s, del tetradecano a 20 °C es 2,18 mPa.s, del hexadecano a 20 °C es 3,34 mPa.s y la del octadecano a 40 °C es 2,86 mPa.s ¹¹. Shinitzky *et al.* ¹⁰ también demostraron que esas microviscosidades decrecen exponencialmente con la temperatura absoluta de acuerdo con la ecuación de Andrade ¹², a las que les corresponde energías de activación comprendidas entre 26.000 y 40.000 J/mol.

Las evidencias experimentales sugieren que el núcleo de las micelas está formado exclusivamente por las cadenas hidrocarbonadas de la sustancia anfílica y que, por lo tanto, no contiene agua en su interior. El único dato en contra de esta suposición se basa en las investigaciones de la estructura de micelas realizadas por Muller & Birkhahan ¹³ por resonancia magnética nuclear de flúor. Estos investigadores usaron en sus experiencias micelas formadas por dispersión de las sales sódicas de los ácidos 10,10,10-trifluordecanoico, 12,12,12-trifluordodecanoico y 13,13,13-trifluortridecanoico. Los resultados que obtuvieron Muller y Birkhahan indican un desplazamiento químico para el flúor de 2,66 ppm en las micelas, valor intermedio a los que corresponde a las moléculas libres disueltas en agua (1,38 ppm) y a los grupos trifluormetilo en un ambiente exento de agua (3,8 ppm). Estos valores indicarían una importante penetración de agua en el interior de las micelas. Se podría justificar este resultado suponiendo que se forman enlaces puente hidrógeno entre las moléculas de agua y los átomos de flúor debido a la elevada electronegatividad de este elemento, lo que permitiría que cierta cantidad de moléculas de agua pasen a formar parte del núcleo hidrocarbonado de las micelas.

El objetivo de este trabajo es realizar un aporte al conocimiento de la geometría de las micelas y otros tipos de agregados de sustancias anfílicas, principalmente en lo relativo a la cantidad de cadenas hidrocarbonadas y al área disponible por cadena para la ubicación de los grupos polares. El conocimiento de estos pará-

metros facilita la selección de sustancias anfífilas para la obtención de distintos tipos de dispersiones, según sean sus aplicaciones.

MATERIALES Y MÉTODOS

El método utilizado en este trabajo es el deductivo. Para el cálculo del volumen de las cadenas hidrocarbonadas se utilizaron los resultados de difracción de rayos X obtenidos por Reiss-Husson & Luzzati ¹⁴ y los valores de las densidades de los alcanos no ramificados obtenidos de la bibliografía ¹⁵.

Los cálculos realizados fueron los siguientes:

1. Modificación de la fórmula que obtuvo Tanford ³ para el cálculo del volumen de las cadenas hidrocarbonadas.

2. Deducción de una ecuación para el cálculo del volumen de las cadenas hidrocarbonadas a partir de la densidad de los alcanos.

3. Deducción de las ecuaciones que permiten calcular la cantidad de cadenas hidrocarbonadas por micela y al área disponible, por cadena hidrocarbonada, para la ubicación de los grupos polares en distintos tipos de agregados de sustancias anfífilas. De los resultados que presentó Tanford ³ en forma de una tabla y un gráfico, se desprende que realizó estas deducciones en las micelas esféricas, elipsoidales, cilíndricas, bicapas y vesículas, pero no las publicó en su trabajo.

4. Deducción de las ecuaciones que permiten realizar los cálculos del ítem anterior en micelas vermiformes.

RESULTADOS

Volumen de la cadena lipofílica dentro del núcleo hidrocarbonado

Reiss-Husson & Luzzati ¹⁴ publicaron los volúmenes específicos parciales correspondientes a los grupos metilo y metileno contenidos en las cadenas hidrocarbonadas. De los resultados obtenidos por estos autores se desprende que los volúmenes parciales de ambos grupos varían linealmente con la temperatura. Las ecuaciones de regresión lineal y sus respectivos coeficientes de correlación de Pearson, r , que se obtienen son:

Grupo metilo: $v_{CH_3} = 1,2044 \times 10^{-4} t + 0,05118$
($r = 0,99959$)

Grupo metileno: $v_{CH_2} = 1,8347 \times 10^{-5} t + 0,02652$
($r = 0,99076$)

En ambas ecuaciones, los volúmenes parciales absolutos están expresados en nanómetros cúbicos y la temperatura en grados Celsius.

Si la temperatura es igual a 25 °C, el volumen parcial de cada grupo metilo es 0,0542 nm³, mientras que el de cada grupo metileno es igual a 0,0270 nm³. A 20 °C, los respectivos valores son 0,0536 nm³ y 0,0269 nm³.

Si n_C es la cantidad de átomos de carbono de la cadena hidrocarbonada, el volumen v , a 25 °C, de esa cadena dentro del núcleo hidrocarbonado de la micela será igual al volumen de $n_C - 1$ grupos metileno más el de un grupo metilo:

$$v = 0,0542 + 0,0270 (n_C - 1)$$

$$v = 0,0272 + 0,0270 \cdot n_C$$

La fórmula que obtuvo Tanford ³, para temperaturas cercanas a la ambiente, es muy parecida a la anterior, obtenida por los autores de este trabajo:

$$v \text{ (según Tanford)} = 0,0274 + 0,0269 \cdot n_C$$

Una relación similar se obtiene a partir de los valores publicados de las densidades de los hidrocarburos líquidos (Tabla 1). Así, por ejemplo, a partir de las densidades a 20 °C de los alcanos líquidos no ramificados, comprendidos entre el pentano y el pentadecano, obtenidas de la bibliografía ¹⁵, se demuestra que el volumen por molécula es igual a:

$$v_{alcano} = 0,05587 + 0,02684 \cdot n_C$$

La ecuación anterior se obtuvo mediante una regresión lineal, a la cual le corresponde un coeficiente de correlación igual a 0,99998. En esa fórmula, 0,02684 es el volumen, en nanómetros cúbicos, de cada grupo metileno a 20 °C, mientras que 0,05585 representa el volumen extra debido a la presencia de los dos grupos metilo en los extremos (0,027925 nm³ por cada grupo metilo) a esa temperatura. Por lo tanto, el volumen calculado de cada grupo metilo a 20 °C es igual a $0,02684 \text{ nm}^3 + 0,027925 \text{ nm}^3 = 0,05476 \text{ nm}^3$. Estos valores, obtenidos de las densidades de los alcanos, son similares a los obtenidos a partir de los resultados de Reiss-Husson & Luzzati ¹⁴.

Largo máximo de las cadenas dentro del núcleo hidrocarbonado

Tanford ³ supone que, debido a que dentro de las micelas no hay huecos, una o más dimensiones siempre son limitadas por la extensión máxima de la cadena hidrocarbonada. Esta distancia se obtiene a partir de los 0,253 nanómetros, que corresponde a la que existe entre átomos alternados de la cadena completamente

Átomos de carbono en la molécula de alcano, n_C	Masa molar (g/mol)	Densidad del alcano a 20 °C (g/cm ³)	Volumen molar (cm ³ /mol)	Volumen ocupado por una molécula de alcano, v (nm ³)
5	72,15	0,6262	115,2	0,1913
6	86,18	0,6603	130,5	0,2167
7	100,21	0,6838	146,6	0,2434
8	114,23	0,7025	162,6	0,2700
9	128,26	0,7162	179,1	0,2974
10	142,29	0,7300	194,9	0,3237
11	156,32	0,7401	211,2	0,3507
12	170,34	0,7487	227,5	0,3778
13	184,37	0,7564	243,7	0,4048
14	198,40	0,7628	260,1	0,4319
15	212,42	0,7685	276,4	0,4590

Tabla 1. Volúmenes ocupados por molécula en los alcanos no ramificados comprendidos entre el pentano y el pentadecano (cálculos de los autores).

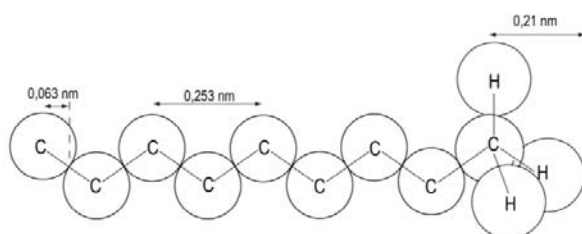


Figura 5. Dimensiones que se tienen en cuenta en el cálculo de la longitud de la cadena lipofílica dentro del núcleo hidrocarbonado de una micela.

extendida, más la adición del radio de van der Waals del grupo metilo terminal, que es igual a 0,21 nanómetro, y menos la mitad de la longitud de enlace para el primer átomo de carbono, que no está contenido dentro del núcleo hidrocarbonado (aproximadamente 0,06 nm, Fig. 5). Por lo tanto, la longitud máxima $l_{\text{máx}}$ para una cadena con n_C átomos de carbono, en nanómetros, es igual a:

$$l_{\text{máx}} = 0,1265 \cdot n_C + 0,21 - 0,06$$

$$l_{\text{máx}} = 0,15 + 0,1265 \cdot n_C$$

Si se supone que el primer grupo metileno forma parte del núcleo hidrocarbonado de la micela, la longitud máxima de la cadena hidrocarbonada, en nanómetros, sería igual a $0,1265 \cdot n_C + 0,21$.

Área por cadena hidrocarbonada

Para obtener las expresiones que permiten calcular el número máximo de cadenas hidrocarbonadas por micela u otro tipo de agregado (N) se igualaron las fórmulas que permiten cal-

cular el volumen del núcleo hidrocarbonado para distintos tipos de formas (tales como esférica, elipsoidal y cilíndrica) con las del volumen de N cadenas hidrocarbonadas.

El cálculo siguiente corresponde al del área S disponible para los grupos polares de todas las moléculas presentes en el agregado que, dividida por la cantidad de cadenas hidrocarbonadas, permite obtener el área disponible para los grupos polares por cadena hidrocarbonada (S/N). Para las sustancias anfífilas con una cadena hidrocarbonada simple, el área por cadena hidrocarbonada es equivalente al área por molécula (S/m), una magnitud que permite medir el área disponible para los grupos polares de las moléculas de las sustancias anfífilas. Debido a que parte de la cadena lipofílica está fuera del núcleo hidrocarbonado, el grupo polar de la sustancia anfífilica se encontrará a una cierta distancia d de la parte exterior de ese núcleo y a una distancia r del centro de la micela esférica, que es igual al radio r_0 del núcleo hidrocarbonado adicionado de la distancia d .

$$r = r_0 + d$$

Tanford ³ tomó como valor típico de la distancia d a 0,2 nm.

Micelas esféricas

Tanford ³ denomina micelas globulares a las esféricas y elipsoidales. El radio r_0 del núcleo hidrocarbonado de una micela esférica (Figura 6) no puede exceder $l_{\text{máx}}$ y el número máximo de cadenas hidrocarbonadas por micela N está determinado por la cantidad de átomos de carbono.

$$\frac{4}{3}\pi \cdot r_0^3 = N \cdot v$$

Teniendo en cuenta las ecuaciones que permiten calcular el volumen y la longitud máxima de la cadena hidrocarbonada, se llega a:

$$\frac{4}{3}\pi \cdot (0,15 + 0,1265 \cdot n_c)^3 = N \cdot (0,0272 + 0,0270 \cdot n_c)$$

$$N = \frac{4\pi \cdot (0,15 + 0,1265 \cdot n_c)^3}{3 \cdot (0,0272 + 0,0270 \cdot n_c)}$$

$$N = \frac{(0,15 + 0,1265 \cdot n_c)^3}{0,00641 + 0,00636 \cdot n_c}$$

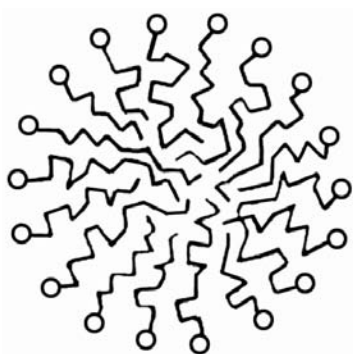


Figura 6.
Micela esférica.

Área por cadena hidrocarbonada en las micelas esféricas

La superficie de la micela a una distancia d de la parte exterior del núcleo hidrocarbonado es:

$$S = 4\pi r^2 = 4\pi(r_0 + d)^2$$

O bien:

$$S = 4\pi(l_{\text{máx}} + d)^2 = 4\pi(0,15 + 0,1265 \cdot n_c + d)^2$$

El área por cadena hidrocarbonada se obtiene dividiendo el valor obtenido de S por la cantidad de cadenas lipofílicas por micela.

Micelas elipsoidales

Las micelas elipsoidales pueden tomar dos formas: elipsoide oblato y elipsoide prolato.

El elipsoide oblato (Fig. 7) es el cuerpo que se obtiene haciendo rotar una elipse alrededor de su eje menor. El nombre de este elipsoide deriva del latín *oblātus*, que es el participio de *offēro*, que significa poner delante, entre otros significados.

El elipsoide prolato (Fig. 8) se forma al rotar una elipse alrededor de su eje mayor. El nombre deriva del latín *prōlātus*, que significa agrandar o ensanchar.

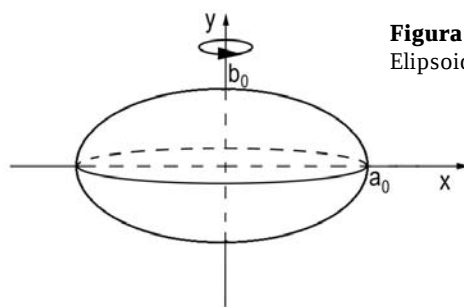


Figura 7.
Elipsoide oblato.

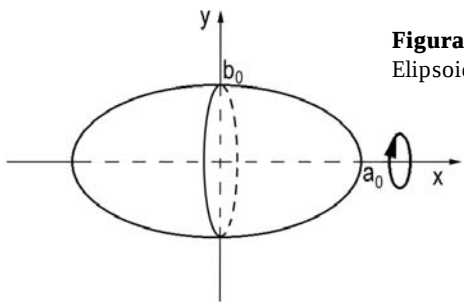


Figura 8.
Elipsoide prolato.

Para incorporar en una micela una gran cantidad de cadenas hidrocarbonadas se requiere una distorsión de su forma. La posibilidad más simple se da con una forma de un elipsoide de revolución: el semieje menor b_0 no debe exceder la longitud $l_{\text{máx}}$ de la cadena lipofílica extendida contenida en el núcleo hidrocarbonado, pero el semieje mayor a_0 no tiene limitaciones.

La formación de un elipsoide ($b_0 = l_{\text{máx}}$) a partir de una esfera ($r_0 = l_{\text{máx}}$) está acompañada de un incremento del área total (S), pero este incremento es menor que el del volumen.

Área y volumen de los elipsoides de revolución

El volumen de un elipsoide prolato de semiejes a y b se obtiene mediante la fórmula que permite calcular el volumen de los sólidos de revolución alrededor del eje x :

$$V = \pi \int_{x_1}^{x_2} (f(x))^2 dx$$

Si se tiene en cuenta que la ecuación de una elipse de semiejes a y b es la siguiente:

$$\frac{x^2}{a^2} + \frac{y^2}{b^2} = 1$$

resulta que $f(x)$ y $f(x)^2$ son iguales a:

$$f(x) = y = \frac{b}{a} \sqrt{a^2 - x^2}$$

$$f(x)^2 = y^2 = \frac{b^2}{a^2} (a^2 - x^2)$$

Por lo tanto, el volumen del elipsoide prolato es:

$$V = 2\pi \frac{b^2}{a^2} \int_0^a (a^2 - x^2) dx$$

$$V = \frac{4}{3} \pi a b^2 \quad (\text{elipsoide prolato})$$

Un razonamiento similar para el elipsoide oblato conduce a que su volumen es:

$$V = \frac{4}{3} \pi a^2 b \quad (\text{elipsoide oblato})$$

En cuanto a las áreas, los valores son ¹⁶:

Elipsoide prolato

$$S = 2\pi b^2 + \frac{2\pi ab}{\varepsilon} \arcsin \varepsilon$$

Elipsoide oblato

$$S = 2\pi a^2 + \pi \frac{b^2}{\varepsilon} \ln \frac{1+\varepsilon}{1-\varepsilon}$$

En las ecuaciones anteriores, ε es la excentricidad de la elipse que genera los elipsoides.

$$\varepsilon = \frac{\sqrt{a^2 - b^2}}{a}$$

A veces es conveniente expresar la excentricidad en función del cociente a/b :

$$\varepsilon = \frac{\sqrt{\frac{a^2}{b^2} - 1}}{\frac{a}{b}}$$

Número de agregación de micelas con forma de elipsoide prolato

La cantidad de cadenas lipofílicas N en el núcleo hidrocarbonado de una micela con forma de un elipsoide prolato, que en las sustancias anfífilas con una cadena simple coincide con el número de agregación m , se calcula en forma similar que para las micelas esféricas:

$$V = \frac{4}{3} \pi a_0 b_0^2 = N \cdot v$$

En la ecuación anterior, b_0 , el semieje menor del núcleo hidrocarbonado no debe exceder la longitud $l_{\text{máx}}$ de la cadena lipofílica extendida dentro del núcleo hidrocarbonado. Como se vio anteriormente, el volumen v depende de la cantidad de átomos de carbono de la cadena.

$$\frac{4}{3} \pi a_0 b_0^2 = N \cdot (0,0272 + 0,0270 \cdot n_c)$$

$$N = \frac{\frac{4}{3} \pi a_0 b_0^2}{0,0272 + 0,0270 \cdot n_c}$$

Pero

$$b_0 = l_{\text{máx}} = 0,15 + 0,1265 \cdot n_c$$

Reemplazando

$$N = \frac{\frac{4}{3} \pi a_0 (0,15 + 0,1265 \cdot n_c)^2}{0,0272 + 0,0270 \cdot n_c}$$

$$N = \frac{a_0 (0,15 + 0,1265 \cdot n_c)^2}{0,00649 + 0,00645 \cdot n_c}$$

Número de agregación de micelas con forma de elipsoide oblato

Procediendo en forma similar al caso de las micelas con forma de elipsoide prolato, se llega a que la cantidad de cadenas lipofílicas en las micelas con forma de elipsoides oblato está dada por la siguiente ecuación:

$$N = \frac{a_0^2 (0,15 + 0,1265 \cdot n_c)}{0,00649 + 0,00645 \cdot n_c}$$

Área por cadena hidrocarbonada de micelas elipsoidales

Como se mencionó al calcular el área por cadena hidrocarbonada en las micelas esféricas, debido a que los grupos polares se extienden más allá de la superficie del núcleo hidrofóbico, interesa conocer el área por cadena hidrocarbonada S/m a cierta distancia d fuera de la superficie del núcleo hidrocarbonado, por ejemplo en la superficie de una esfera de radio $r = r_0 + d$ o de un elipsoide definido por los semiejes $a = a_0 + d$, y $b = b_0 + d$.

Micelas cilíndricas

En las micelas cilíndricas (Fig. 9), las moléculas de la sustancia anfífilica se disponen con la parte polar hacia afuera, en la superficie de un cilindro, y la no polar dirigida hacia el interior del mismo. El diámetro de cada cilindro es igual al doble del largo máximo de la molécula, mientras que el largo es indefinido.

Un aumento de la concentración de la sustancia anfífilica conduce a la fase líquido cristalina hexagonal (Fig. 10), en la cual los cilindros

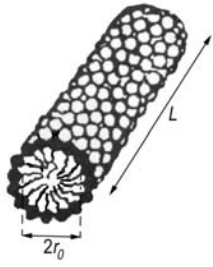


Figura 9.
Corte transversal
de una micela
cilíndrica.



Figura 10.
Corte transversal
de la fase
líquido cristalina
hexagonal.

se disponen paralelos entre sí formando un empaquetamiento hexagonal. La prueba definitiva de la geometría de este empaquetamiento fue obtenida por McBain & Marsden mediante difracción de rayos x de dispersiones de ácido dodecilsulfónico ¹⁷.

Área por cadena hidrocarbonada en micelas cilíndricas

Para calcular el área de las micelas cilíndricas de largo L y radio $r = r_0 + d$ se pueden despreciar los valores que corresponden a los extremos y tener en cuenta solamente a la superficie lateral S a una distancia d del núcleo hidrocarbonado.

$$S = 2\pi r L = 2\pi(r_0 + d) \cdot L = 2\pi(0,15 + 0,1265 \cdot n_C + d) \cdot L$$

El volumen V_0 del núcleo hidrocarbonado de cada una de estas micelas es igual al número de cadenas lipofílicas N multiplicado por el volumen v de cada cadena.

$$V_0 = \pi r_0^2 L = Nv = N(0,0272 + 0,0270 \cdot n_C)$$

Despejando, y teniendo en cuenta que $r_0 = l_{máx} = 0,15 + 0,1265 \cdot n_C$, se obtiene la cantidad de cadenas lipofílicas por micela cilíndrica es:

$$N = \frac{\pi r_0^2 L}{0,0272 + 0,0270 \cdot n_C} = \frac{\pi (0,15 + 0,1265 \cdot n_C)^2 L}{0,0272 + 0,0270 \cdot n_C}$$

Por lo tanto, el área a una distancia d del exterior del núcleo hidrocarbonado por cadena lipofílica se obtiene dividiendo a las expresiones

deducidas para el área S y para la cantidad N de cadenas hidrocarbonadas por micela. Esta área es independiente de la longitud de la micela cilíndrica y depende únicamente de la distancia d y de la cantidad n_C de átomos de carbono en la cadena lipofílica de la sustancia anfifílica.

Micelas vermiformes

Ciertas sustancias anfifílicas forman micelas similares a las cilíndricas, pero onduladas, con forma de gusano, y se las conoce con el nombre de vermiformes (en inglés "worm-like micelles"). Así, por ejemplo, las moléculas de α -hexadecil- ω -hidroxihexa(oxietileno) se agrupan en micelas vermiformes en presencia de en agua con pequeñas cantidades de dodecilsulfonato de sodio ¹⁸. Las micelas vermiformes suelen ser largas y flexibles, con longitudes que llegan al micrometro (Fig. 11). Estas micelas se enredan entre sí, lo que imparte a la dispersión características viscoelásticas ¹⁹. La sección transversal puede ser circular o elíptica ²⁰.

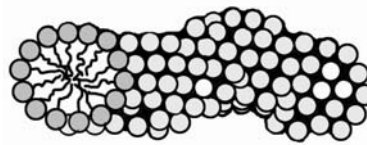


Figura 11.
Corte transversal
de una micela
vermiforme.

Área por cadena hidrocarbonada en micelas vermiformes de sección elíptica

Como se procedió para las micelas cilíndricas, para calcular el área de una micela vermiforme de sección elíptica se pueden despreciar los valores que corresponden a los extremos y tener en cuenta solamente a la superficie lateral S a una distancia d del núcleo hidrocarbonado. Como el perímetro de una elipse ¹⁶ es aproximadamente igual a

$$2\pi \sqrt{\frac{a^2 + b^2}{2}}$$

donde a y b son, respectivamente, los semiejes mayor y menor de la elipse y L la longitud de la micela extendida, el área lateral de la micela será:

$$S = 2\pi \sqrt{\frac{a^2 + b^2}{2}} \cdot L$$

Donde

$$a = a_0 + d$$

$$b = b_0 + d$$

En las igualdades anteriores, a_0 y b_0 son, respectivamente, los semiejes mayor y menor de la elipse correspondiente a la sección transversal del núcleo hidrocarbonado.

El volumen V_0 del núcleo hidrocarbonado de cada una de estas micelas es igual al número de cadenas lipofílicas N multiplicado por el volumen v de cada cadena.

$$V_0 = Nv = N(0,0272 + 0,0270 \cdot n_C)$$

Pero, el volumen del núcleo hidrocarbonado también es igual al producto entre su sección transversal ($S_0 = \pi a_0 b_0 =$) y su longitud (L). Si se tiene en cuenta que el semieje menor, b_0 , es igual al largo de la cadena lipofílica extendida dentro del núcleo hidrocarbonado, $l_{m\acute{a}x}$, resulta que:

$$\begin{aligned} V_0 &= \pi a_0 b_0 L = \pi a_0 l_{m\acute{a}x} \cdot L = \\ &= \pi a_0 (0,15 + 0,1265 \cdot n_C) \cdot L = \\ &= N (0,0272 + 0,0270 \cdot n_C) \end{aligned}$$

Por lo tanto:

$$N = \frac{\pi a_0 (0,15 + 0,1265 \cdot n_C) \cdot L}{0,0272 + 0,0270 \cdot n_C}$$

El área a una distancia d del exterior del núcleo hidrocarbonado por cadena lipofílica es igual al cociente de las expresiones deducidas para la cantidad de cadenas lipofílicas por micela, N , y el área lateral, S .

Esta área es independiente de la longitud de la micela vermiforme y depende de la distancia d , de la cantidad n_C de átomos de carbono en la cadena lipofílica de la sustancia anfifílica y de la relación a_0/b_0 entre los semiejes del núcleo hidrocarbonado.

Bicapas

Este tipo de agrupación de moléculas anfifílicas, denominada laminar, fue descrito inicialmente por McBain en 1923¹⁷, razón por la cual se la conocía como micela laminar de McBain. Consiste de una doble capa de moléculas de una sustancia anfifílica con las parte lipofílica dirigida hacia el interior y la parte polar hacia fuera de la lámina (Fig. 12). El espesor de estas láminas es el doble del largo máximo de la molécula de la sustancia anfifílica.

Entre 1937 y 1942 varios investigadores¹⁷ descubrieron, empleando la técnica de difracción por rayos X, que las denominadas micelas laminares podían agruparse en un ordenamiento

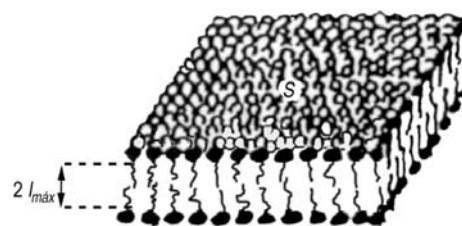


Figura 12 . Bicapa.

consistente en una repetición de bicapas separadas por capas de igual espesor de agua. Este tipo de estructuras ordenadas, a las que se denominaba micelas de Hess, constituye la fase líquido cristalina laminar, a la que también se la llamaba fase nítida^{2,7}.

Ciertas sustancias anfifílicas cuyas moléculas poseen dos grupos polares unidos por una cadena, a los que se conoce como tensoactivos "bola"²¹, forman membranas constituidas por una sola capa de moléculas, cuya estructura es similar a la de una bicapa²².

El volumen V de una bicapa, cuya área es S y que contiene N cadenas hidrocarbonadas en cada capa, de un volumen individual v , es:

$$V = 2l_{m\acute{a}x} S = 2Nv$$

Por lo tanto, el área por cadena hidrocarbonada se puede calcular de la siguiente manera:

$$\frac{S}{N} = \frac{v}{l_{m\acute{a}x}} = \frac{0,0272 + 0,0270 \cdot n_C}{0,15 + 0,1265 \cdot n_C}$$

En las bicapas, el área por cadena hidrocarbonada es prácticamente independiente de la cantidad de átomos de carbono que contiene la cadena hidrocarbonada. Para la mayor parte de los tensoactivos, esa área es igual a 0,21 nm².

Vesículas

Las vesículas son estructuras esféricas que contienen bicapas de sustancias anfifílicas y un núcleo acuoso. De acuerdo a la cantidad de bicapas que contienen, las vesículas se clasifican en unilaminares y multilaminares. Las vesículas constituidas por fosfolípidos se denominan liposomas^{23, 24}.

Vesículas unilaminares

Si r es el radio de la vesícula, r_a es el radio del núcleo acuoso, N la cantidad de cadenas hidrocarbonadas en la bicapa y v el volumen de cada cadena en el núcleo hidrocarbonado de la bicapa, el volumen V del núcleo hidrocarbonado de la bicapa es igual al volumen de la vesícula menos el del núcleo acuoso (Fig. 13):

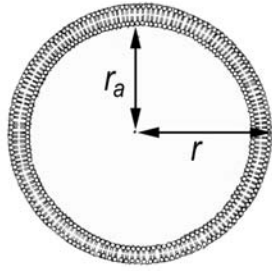


Figura 13.
Vesícula unilaminar.

$$V = \frac{4}{3}\pi(r^3 - r_a^3)$$

Donde

$$l_{\text{máx}} = 0,15 + 0,1265 \cdot n_C$$

Reemplazando:

$$V = \frac{4}{3}\pi[r^3 - (r - 2l_{\text{máx}})^3]$$

$$V = \frac{4}{3}\pi(3l_{\text{máx}}^2 r^2 - 3l_{\text{máx}}^2 r + 8l_{\text{máx}}^3)$$

Donde

$$l_{\text{máx}} = 0,15 + 0,1265 \cdot n_C$$

Si v es el volumen ocupado por una cadena lipofílica en el núcleo hidrocarbonado, la cantidad de cadenas lipofílicas contenidas en una vesícula unilaminar de radio r es:

$$N = \frac{V}{v} = \frac{\frac{4}{3}\pi(3l_{\text{máx}}^2 r^2 - 3l_{\text{máx}}^2 r + 8l_{\text{máx}}^3)}{0,0272 + 0,0270 \cdot n_C}$$

Las áreas S_i a una distancia d de la superficie del núcleo hidrocarbonado orientado hacia el interior de la vesícula, y S_e , a una distancia d de la superficie del núcleo hidrocarbonado orientado hacia el exterior de la vesícula, son:

$$S_i = 4\pi(r_a - d)^2$$

$$S_e = 4\pi(r + d)^2$$

La suma de estas dos áreas da el área S disponible en la vesícula, a la distancia d de las superficies que delimitan el núcleo hidrocarbonado, para los grupos polares.

$$S = 4\pi[(r_a - d)^2 + (r + d)^2]$$

El cociente, para cada radio de la vesícula o del núcleo acuoso, entre S y N permite obtener el área disponible para los grupos polares por cada cadena hidrocarbonada. Cuando el radio de la vesícula es considerablemente mayor que el espesor del núcleo hidrocarbonado, esa área tiende a $0,21 \text{ nm}^2$ por cadena lipofílica para gran parte de los tensoactivos usados comúnmente (Fig. 14).

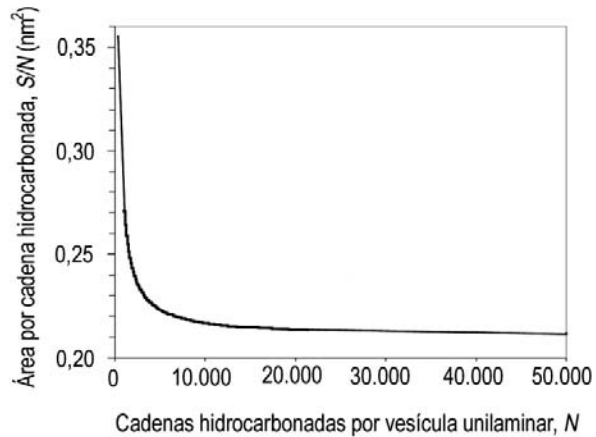


Figura 14. Área por cadena hidrocarbonada en vesículas unilaminares, a $0,2 \text{ nm}$ del núcleo hidrocarbonado, en función de la cantidad de cadenas hidrocarbonadas para tensoactivos cuyas cadenas hidrocarbonadas contienen doce átomos de carbono.

Micelas tubulares

En los estudios de difracción de rayos x de dispersiones de jabones de sodio y potasio derivados de los ácidos mirístico, palmítico y esteárico, Luzzati *et al.* ² identificaron una fase líquida cristalina a la que denominaron fase "H" o hexagonal compleja. Esta fase se presenta en un pequeño rango de concentración entre las fases laminar y hexagonal. El modelo que propusieron para esta fase consiste en bicapas arrolladas en cilindros, que a su vez forman un empaquetamiento hexagonal, en las que el agua ocupa el interior y el exterior de las bicapas (Fig. 15).

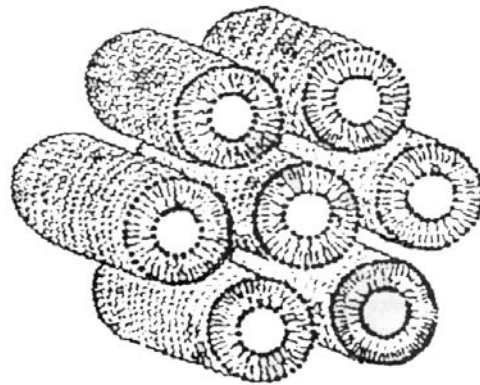


Figura 15. Modelo propuesto por Luzzati *et al.* ² para la fase hexagonal compleja.

En dispersiones diluidas, ciertos tensoactivos "bola" de amonio cuaternario forman estructuras tubulares ²² similares al modelo propuesto por Luzzati *et al.* ² para la fase hexagonal compleja, pero en lugar de bicapas arrolladas en cilindros se forman monocapas.

En estos tipos de estructuras, los cálculos de la cantidad de cadenas hidrocarbonadas por micela y del área disponible por cadena hidrocarbonada son similares a los de las micelas cilíndricas.

DISCUSIÓN

Las micelas esféricas son las que poseen una mayor área disponible por cadena hidrocarbonada. Esto significa que se pueden formar este tipo de micelas con sustancias anfifílicas que poseen una zona polar arealmente extensa. Esta área disminuye al aumentar la cantidad de átomos de carbono de la cadena hidrocarbonada de la sustancia anfifílica. Para una cadena de doce átomos de carbono, el área por cadena hidrocarbonada es igual a $0,790 \text{ nm}^2$ a una distancia de $0,2 \text{ nm}$ del núcleo hidrocarbonado.

En las micelas elipsoidales, la cantidad de cadenas hidrocarbonadas por micela aumenta a medida que la relación entre el semieje mayor y el menor se incrementa, mientras que el área por cadena hidrocarbonada disminuye. En estas micelas, los valores del área por cadena hidrocarbonada disminuyen al aumentar la cantidad de cadenas lipofílicas que forman sus núcleos hidrocarbonados. Para sustancias anfifílicas con doce átomos de carbono en su cadena hidrocarbonada, la ecuación obtenida por cuadrados mínimos para la relación entre esas dos magnitudes es la siguiente:

$$\frac{S}{N} = 2,9585 \cdot N^{-3302}$$

Esta ecuación, que fue obtenida para valores de N de hasta 221, posee un coeficiente de correlación r igual a $0,99368$ (Fig. 16).

En las micelas cilíndricas, S/N es prácticamente independiente de la cantidad de átomos de carbono de las cadenas lipofílicas y considerablemente menor que en las micelas esféricas. Para sustancias anfifílicas con doce átomos de carbono en sus cadenas hidrocarbonadas, el área por cadena hidrocarbonada es de $0,470 \text{ nm}^2$ a una distancia de $0,2 \text{ nm}$ del núcleo hidrocarbonado. Pero el menor valor de S/N se presenta en las micelas laminares y en las vesículas unilaminares no muy pequeñas, para las cuales toma el valor $0,211$ a una distancia de $0,2 \text{ nm}$ del núcleo hidrocarbonado y con sustancias anfifílicas con cadenas de doce átomos de carbono.

El área disponible para los grupos polares por cadena hidrocarbonada, para un cierto agre-

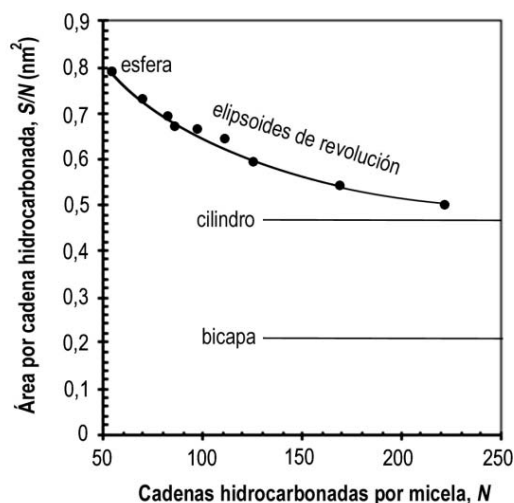


Figura 16. Área por cadena lipofílica en distintos tipos de micelas formadas por una sustancia anfifílica con cadenas de doce átomos de carbono, para una distancia al núcleo hidrocarbonado de $0,2 \text{ nm}$.

gado de una sustancia anfifílica, impone restricciones a la forma y tamaño de sus moléculas. En 1976, Israelachvili *et al.*²⁵ definieron lo que denominaron condición crítica para la formación de micelas, a la que más tarde se llamó parámetro de acomodamiento crítico (en inglés, *critical packing parameter*). Este parámetro fue definido de la siguiente manera:

$$\text{parámetro de acomodamiento crítico} = \frac{v}{a_0 l_c}$$

En esta ecuación, v es el volumen ocupado en la micela por la parte lipofílica, l_c es su largo cuando están totalmente extendidas ($l_{\text{máx}}$) y a_0 es el área óptima disponible para la zona polar por molécula de sustancia anfifílica. Este área, que da la menor entalpía libre por molécula, no es solamente el área disponible para el grupo polar de la molécula de la sustancia anfifílica sino también para su dominio de hidratación. Su valor depende tanto de las características geométricas de la molécula como de la temperatura, de la concentración de la sustancia anfifílica y de la fuerza iónica del medio.

Partiendo de las fórmulas que permiten calcular los volúmenes del cono, el cilindro y de un prisma de base rectangular, Israelachvili, *et al.*²⁵ demostraron que el parámetro de acomodamiento crítico para la formación de micelas esféricas toma el valor $1/3$, para micelas cilíndricas vale $1/2$ y para bicapas planas es igual a 1 . Las formas de las moléculas, incluidos los dominios de hidratación, son, respectivamente, aproximadamente cónicas (con la parte polar en la

base), cónicas truncadas (con la parte polar en la base mayor) y cilíndricas. Cuando el parámetro de acomodamiento crítico es mayor que 1, se forma la fase líquido cristalina hexagonal invertida, en la cual la forma de las moléculas es cónica truncada, pero con la parte polar en la base menor.

Los distintos tipos de agregados otorgan a sus dispersiones ciertas características reológicas

o de transporte de principios activos que pueden ser de utilidad en las formulaciones farmacéuticas y cosméticas. El conocimiento de la geometría de esos agregados, principalmente el área disponible para los grupos polares por cadena hidrocarbonada, sirve como criterio a tener en cuenta en la selección de las sustancias anfifílicas adecuadas para lograrlos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Glasstone, S. (1979) *"Tratado de Química Física"*. Aguilar, 7ª ed. Madrid, págs. 1140-3.
2. Luzzati, V., H. Mustacchi & A. Skoulios (1958) *Discuss. Faraday Soc.* **25**: 43-50.
3. Tanford, C. (1972) *J. Phys. Chem.* **76**: 3020-4.
4. Tanford, C. (1978) *Science* **200**: 1012-8.
5. Clifford, J. & B.A. Pethica (1964) *T. Faraday Soc.* **60**: 1483-90.
6. Heerklotz, H. & R. Epand (2001) *Biophys. J.* **80**: 271-9.
7. Luzzati, V., H. Mustacchi & A. Skoulios (1957) *Nature* **180**: 600-1.
8. Luzzati, V., H. Mustacchi, A. Skoulios & F. Husson (1960) *Acta Crystallogr.* **13**: 660-7.
9. Hubbel, W. L. & H.M. McConnell (1968) *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **61**: 12-6.
10. Shinitzky, M., A.C. Dianoux, C. Gitler & G. Weber (1971) *Biochemistry* **10** (11): 2106-13.
11. Weast, R.C. (ed.) (1979) *"CRC Handbook of Chemistry and Physics"*. CRC Press, 60th edition, Boca Raton, Fda., págs. F-52-7.
12. Andrade, E. N. da C. (1954) *Endeavour* (en español) **13**: 117-27.
13. Muller, N. & R.H. Birkhahn (1967) *J. Phys. Chem.* **71**: 957-62.
14. Reiss-Husson, F. & V. Luzzati (1964) *J. Phys. Chem.* **68**: 3504-11.
15. Weast, R.C. (ed.) (1979) *"CRC Handbook of Chemistry and Physics"*. CRC Press, 60th edition, Boca Raton, Fda., págs. C-81-548.
16. Hodgman, C.D.(ed.) (1954) *"Handbook of Chemistry and Physics"*. Chemical Rubber Publishing Co, 36th edition, Ohio, págs. 312-8.
17. McBain, J.W. & O.A. Hoffman (1949) *J. Phys. Colloid Chem.* **53**: 39-55.
18. Sommer, C. (2001) *"Structure and dynamics of charged worm-like micelles"*. PhD Thesis, Institute of Polymers, ETH Zurich and Physics Department, University of Fribourg, Switzerland, págs. 8-11.
19. Raghavan, S.R., G. Fritz & E.W. Kaler (2002) *Langmuir* **18**: 3797-803.
20. Arleth, L. (2003) *Langmuir* **19**: 4096-104.
21. Yan, Y., J. Huang, Z. Li, J. Ma, H. Fu & J. Ye (2003) *J. Phys. Chem. B* **107**: 1479-82.
22. Okahata, Y. & T. Kunitake (1979) *J. Amer. Chem. Soc.* **101**: 5231-4.
23. Ostro, M. J. (1987) *Investigación y Ciencia* **126**: 74-83.
24. Florence, A.T. & D. Attwood (1998) *"Physicochemical Principles of Pharmacy"*. Macmillan Press Ltd, third edition, cap. 6, Great Britain, págs. 237-8.
25. Israelachvili, J.N., D.J. Mithchell & B.W. Ninham (1976) *T. Faraday Soc.* **72**: 1525-68.