



XX CAC 2017

CONGRESO ARGENTINO DE CATÁLISIS

DEL 1 AL 3 DE NOVIEMBRE DE 2017
CORDOBA-ARGENTINA

Estudio de la interacción entre adsorbentes tipo MCM-41 modificados con metales de transición por diferentes métodos y un fármaco modelo seleccionado como adsorbato.

Cuello, Natalia¹, Elías Verónica¹, Mendieta Silvia¹, Longhi Marcela², García Sebastián³, Crivello Mónica¹, Oliva Marcos³, Eimer Griselda¹

¹Centro de Investigación y Tecnología Química (CITeQ) (UTN-CONICET).

Facultad Regional Córdoba. Maestro López y Cruz Roja Argentina, Ciudad Universitaria, 5016, Tel/Fax: +54-0351-4690585. Córdoba, Argentina.

²Unidad de Investigación y Desarrollo en Tecnología Farmacéutica, UNITEFA CONICET-UNC. Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba. Ciudad Universitaria, 5000. Córdoba, Argentina.

³Facultad de Matemática, Astronomía y Física, Universidad Nacional de Córdoba – IFEG, CONICET. Ciudad Universitaria, 5000. Córdoba, Argentina.

*E-mail: geimer@frc.utn.edu.ar; griseimer@yahoo.com.ar

Palabras Claves: Adsorbentes, MCM-41, Silanoles, Hierro

Resumen

Se sintetizaron tamices moleculares del tipo MCM-41 modificados con metales de transición por un método directo y un método post-síntesis. Su estructura altamente ordenada fue verificada por DRX e isotermas de adsorción-desorción de N₂. En tanto, el contenido de metal se obtuvo por ICP. Luego se incorporó una droga modelo, Indomentacina, por impregnación para evaluar la capacidad de adsorción y desorción de los materiales. De este modo, se analizó la relación entre el método de síntesis y las propiedades adsorbentes, resultando que el método de incorporación directa (1 paso) es el más apropiado para este fin. Este hecho, se explica por la mayor presencia de grupos silanoles en la superficie de estos materiales verificada por la intensa banda a 3740 cm⁻¹ observada en los espectros IR-TF.

Abstract

Molecular sieves of MCM-41 type were synthesized and modified with transition metals by direct method (1 step) and post-synthesis method. Their highly ordered structure was verified by XRD and N₂ adsorption-desorption isotherms. Meanwhile, metal content was obtained by ICP. Then, Indomethacin was incorporated by impregnation to evaluate the adsorption and desorption capacity of the materials. In this way, the relationship between the synthesis method and the adsorbent properties was analyzed, resulting that the direct incorporation method is the most appropriate for this purpose. This fact is explained by the higher presence of silanol groups on the surface of these materials verified by the intense band at 3740 cm⁻¹ observed in IR-TF spectra.



XX CAC 2017

CONGRESO ARGENTINO DE CATÁLISIS

DEL 1 AL 3 DE NOVIEMBRE DE 2017
CORDOBA-ARGENTINA

Introducción

Los materiales mesoporosos del tipo MCM-41 son adsorbentes conocidos desde 1992. Múltiples estudios indican que cuando se incorporan metales de transición, los mismos adquieren propiedades específicas que amplían sus potenciales aplicaciones en catálisis heterogénea, remediación ambiental y biomedicina entre otras. Por otro lado, la Indometacina (IN) es un efectivo antiinflamatorio no esteroideo que se vende en capsulas de 25, 50 y 75 mg, sin embargo, aumenta el riesgo de infarto, derrame cerebral y graves efectos secundarios en estomago e intestino. Por tal razón, se destaca la importancia de poder incorporar la droga en un sólido anfitrión para luego ser liberada en la zona del organismo requerida. Si éste sólido además cuenta con propiedades magnéticas, entonces su movilidad puede ser dirigida por un campo magnético externo. Por ello, el objeto de este trabajo es el estudio de materiales mesoporosos, que han sido modificados con metales magnéticos, como posibles soportes de fármacos. Para la preparación de estos materiales existen varios métodos de síntesis llevados a cabo por diversos autores, con el objetivo de introducir iones metálicos MT^{n+} dentro de la red o para cargar sus óxidos (MTOx) sobre la superficie de los mencionados silicatos. Estos son: Incorporación Directa (en un solo paso) [1-5] o Impregnación Húmeda [6-10]. Aquí se presenta un avance sobre la diferente capacidad de adsorción de estos materiales modificados con MT por ambos métodos.

Experimental

Síntesis de la matriz de sílice

El tamiz molecular mesoporoso del tipo MCM-41 fue sintetizado según lo reportado por nuestro equipo anteriormente [11-13], luego estos fueron modificados por dos métodos diferentes.

Método de impregnación húmeda (IH)

El material del tipo MCM-41, previamente calcinado por 5 h a 500 °C, fue modificado con una carga teórica correspondiente a 1% p/p de Fe y 2,5% p/p de Co, obteniéndose las muestras Fe/IH(0,93) y Co/IH(2,20) respectivamente. El procedimiento fue detallado en reportes previos [11-13].

Método de incorporación directa (ID)

Los materiales mesoporosos del tipo Fe-MCM-41 se prepararon por síntesis directa utilizando el procedimiento reportado en [14]. En esta ocasión el gel de síntesis se dividió en dos alícuotas; la primera se filtró, lavó y secó a 60 °C por 12 h y se procedió a la evacuación del plantilla. La segunda se mantuvo a 100 °C durante 1 día, bajo presión autógena en un reactor de acero inoxidable revestido de teflón (autoclave). Luego el agente plantilla fue evacuado. Las muestras se denominaron: Fe-ID(6,27) que corresponde a la muestra sin tratamiento hidrotérmico y Fe-ID(6,27)TH con tratamiento hidrotérmico de 1 día.

Caracterización fisicoquímica

Los sólidos se caracterizaron por DRX a bajo ángulo (1,5-7°) y alto ángulo (20-80°). La superficie específica, la distribución de tamaño de poro, y el volumen total de poro se determinaron a partir de isotermas de adsorción-desorción de N_2 . Las curvas de distribución de tamaño de poro se determinaron por el método NLDFT [15]. El contenido de metal se determinó por ICP. Además, los materiales se caracterizaron por IR-TF, registrando los espectros en la región de vibraciones del OH.

Evaluación de la capacidad de adsorción

La capacidad de adsorción pudo ser verificada mediante la incorporación de Indometacina (IN) que se llevó a cabo por el método de impregnación. Una cantidad de sólido anfitrión (0,150 g) fue adicionada a una disolución de IN en etanol (0,450 g/mL), la cual se mezcló bajo agitación durante 24 h en un baño a 68 °C. Luego, la suspensión se filtró y los sólidos fueron secados en estufa a 36 °C. Las



XX CAC 2017

CONGRESO ARGENTINO DE CATÁLISIS

DEL 1 AL 3 DE NOVIEMBRE DE 2017
CORDOBA-ARGENTINA

muestras se renombraron como: Fe/IH(0,93)/IN, Co/IH(2,20)/IN, Fe-ID(6,27)/IN, Fe-ID(6,27)TH/IN y MCM-41/IN. Finalmente, la concentración de IN incorporado al soporte se determinó disolviendo las muestras en etanol caliente (36 °C) bajo agitación durante 3 h y posteriormente mediante espectroscopia UV-Vis RD aplicando la curva de calibración correspondiente obtenida a $\lambda = 320$ nm (longitud de onda a la cual la IN presenta su máxima absorción). Además se realizaron estudios de liberación de IN en una disolución tampón de pH 7,4 a 37°C en un equipo Disolutor Hanson Research. La toma de muestra se realizaron cada 15 minutos la primer hora y luego cada 30 minutos, hasta completar las 8 horas de ensayo. Cada muestra se filtró con un microfiltro Biopore de 0,45 μm y se analizó el contenido de IN por medio de la técnica UV-Vis RD.

Resultados y discusión

Los resultados de la caracterización fisicoquímica para las muestras modificadas por IH se encuentran en [11-13] y para las modificadas por ID en, [14]. En todos los casos los sólidos presentaron las características estructurales típicas de los tamices moleculares del tipo MCM-41. Los datos se presentan en la Tabla 1 a modo de resumen.

Tabla 1: Propiedades estructurales y composición química de las muestras sintetizadas.

	Area ^a [m ² /g]	a_0 [nm]	Dp ^b [nm]	Ep ^c [nm]	V _{PT} [cm ³ g ⁻¹]	Contenido de Metal ^d [% p/p]
MCM-41	996	4,21	3,5	0,71	0,70	-
Fe/IH(0,93)	996	4,22	3,5	0,72	0,72	0,93
Co/IH(2,20)	862	4,25	3,5	0,75	0,62	2,20
Fe-ID(6,27)	732	4,01	3,5	0,51	0,65	6,27
Fe-ID(6,27)TH	765	4,21	3,7	0,51	0,68	6,27

^a Determinado por BET. ^b Diámetro de poro determinado por el método NLDFT. ^c $Ep = a_0 - Dp$

^d Determinado por ICP.

A continuación se presentan el porcentaje de adsorción de IN, los porcentajes de liberación máxima en 8 h y luego de 15 minutos de disolución, de todos los materiales mesoporosos sintetizados (Tabla 2):

Tabla 2: Porcentaje de adsorción de IN, porcentaje de liberación máxima y luego de 15 minutos

	Adsorción de IN [%]	Máx. Liberado [%]	Liberación en 15 min. [%]
MCM-41	76,5	62,0857	12,8573
Fe-ID(6,27)/IN	74,56	74,9640	15,4871
Fe-ID(6,27)TH/IN	78,69	65,3079	13,7426
Fe/IH(0,93)/IN	57,42	82,3789	34,2099
Co/IH(2,20) /IN	64,81	73,0791	32,4662

Puede observarse que todas las formulaciones compuestas por los materiales modificados poseen una velocidad de liberación de fármaco más rápida que la formulación sintetizada con la matriz pura. Esto podría explicarse por la presencia de nanopartículas y/o clusters de óxidos presentes en el interior

de los mesoporos que estaría condicionando la profundidad de penetración del fármaco dentro de los canales y por ello su liberación es más rápida debido a que las moléculas del fármaco se encuentran en una zona más cercana a la superficie externa.

Por su parte, las muestras modificadas con hierro por el método directo (Fe-ID(6,27) y Fe-ID(20)TH) tienen una capacidad de adsorción similar a la MCM-41; ellas incorporan mayor contenido de IN que las muestras impregnadas, pero su liberación es más lenta probablemente debido a la mayor presencia o disponibilidad de grupos silanoles.

Se sabe que los grupos silanoles en las superficies de sílice pueden interactuar con los grupos carboxilo y carbonilo de benzoilo de IN (Figura 1). El número de grupos silanoles/nm², en la superficie de la sílice varía entre diferentes materiales [16,17]. Por lo tanto para analizar la disponibilidad de grupos silanoles en los distintos soportes se compararon los espectro IR-TF luego de la desorción a 400 °C en la región de vibraciones del OH de todos los soportes antes de la adsorción del fármaco (Figura 2). Es conocido que una banda a 3740 cm⁻¹ indica la presencia de los grupos silanoles de la estructura. Es notorio que esta banda es muy intensa para la matriz pura y las muestras modificadas con hierro por incorporación directa, mientras que se ve disminuida para la muestra modificada con cobalto (2,02 %p/p) por impregnación húmeda y casi desaparece en la matriz impregnada con hierro (0,93 %p/p). Es probable que en estos últimos materiales se produzca el bloqueo de los grupos silanoles por la mayor presencia de nanopartículas y/o clusters en la superficie así como por la presencia de metal vinculado al oxígeno de las paredes. Así, en estos materiales mesoporosos modificados post-síntesis por el método de impregnación húmeda la difusión tipo Fick es predominante debido a que la simple difusión de las moléculas de fármaco a través de los poros es el paso limitante. Esto concuerda con el hecho que las muestras MCM-41-IN, Fe-M(20)0d-IN, Fe-M(20)1d-IN, poseen la menor velocidad de liberación del fármaco por su mayor interacción del adsorbato con los grupos OH disponibles en su superficie.

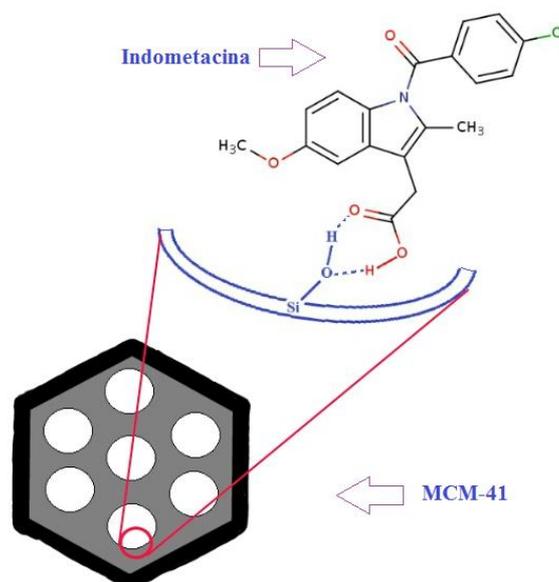


Figura 1: Interacción entre el grupo silanol y la Indometacina

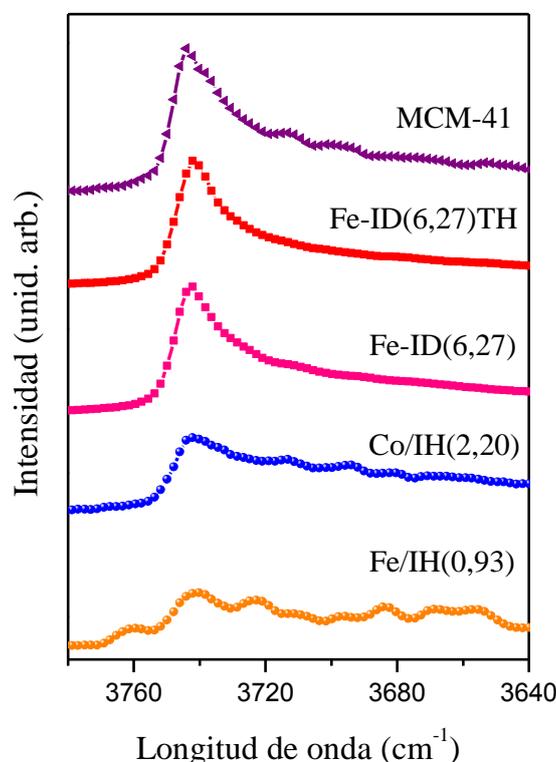


Figura 2: Espectros IR-TF luego de la desorción a 400 °C para todas las muestras antes de la incorporación de fármaco.

Conclusiones

Se logró incorporar Indometacina en todos los materiales anfitriones seleccionados, se evaluaron sus capacidades de adsorción y sus propiedades de liberación. Todas las formulaciones mostraron velocidades de liberación superiores a la de la matriz pura, debido a la presencia de nanopartículas y nanoclusters de óxidos presentes en el interior de los poros. Además se observó que los materiales modificados post-síntesis disminuyeron su capacidad de adsorción y aumentaron su velocidad de liberación debido a una menor disponibilidad de grupos silanoles que interactúan con las moléculas del fármaco. Este hecho conduce a que el mecanismo de difusión predominante para estas muestras sea la difusión del tipo Fick. Por otro lado, los soportes modificados por el método de incorporación directa poseen (como se corroboró por espectroscopia IR) una mayor disponibilidad de los grupos silanoles que pueden formar enlaces puente hidrógeno con los grupos carboxilo y carbonilo de la Indometacina. Esto explicaría su mayor capacidad de adsorción del fármaco y su mayor lentitud para la liberación del mismo.

Agradecimientos

Se agradece a CONICET y UTN-FRC por su apoyo financiero.



XX CAC 2017

CONGRESO ARGENTINO DE CATÁLISIS

DEL 1 AL 3 DE NOVIEMBRE DE 2017
CORDOBA-ARGENTINA

Referencias

- [1] A. Vinu, D. Sawant, K. Ariga, K. Hossain, S. Halligudi, M. Hartmann, M. Nomura, *Chem. Mater.* 17 (2005) 5339-5345.
- [2] G. Li, X.S. Zhao, *Ind. Eng. Chem. Res.* 45 (2006) 3569-3573.
- [3] A. Vinu, P. Srinivasu, M. Miyahara, K. Ariga, *J. Phys. Chem. B* 110 (2006) 801-806.
- [4] Y. Yue, A. Gedeon, J. Bonardet, N. Melosh, J. D'Espinose, J. Fraissard, *Chem. Commun.* 19 (1999) 1967-1968.
- [5] Y. Li, W. Zhang, L. Zhang, Q. Yang, Z. Wei, Z. Feng, C. Li, *J. Phys. Chem. B* 108 (2004) 9739-9744.
- [6] Y. Liu, Y. Cao, N. Yi, W. Feng, W. Dai, S. Yan, H. He, K. Fan, *J. Catal.* 224 (2004) 417-428.
- [7] C. Hess, J. Hoefelmeyer, T. Tilley, *J. Phys. Chem. B* 108 (2004) 9703-9709.
- [8] Y. Sun, S. Walspurger, J. Tessonnier, B. Louis, J. Sommer, *Appl. Catal. A* 300 (2006) 1-7.
- [9] Y. Segura, P. Cool, P. Van Der Voort, F. Mees, V. Meynen, E.F. Vansant, *J. Phys. Chem. B* 108 (2004) 3794-3800.
- [10] Y. Segura, L. Chmielarz, P. Kustrowski, P. Cool, R. Dziembaj, E.F. Vansant, *Appl. Catal. B* 61 (2005) 69-78.
- [11] N. Cuello, V. Elías, C. Rodriguez Torres, M. Crivello, M. Oliva, G. Eimer; *Microp. and Mesop. Materials* 203 (2015) 106-115).
- [12] N. Cuello, V. Elías, E. Winkler, G. Pozo-López, M. Oliva, G. Eimer; *J. Mag. Mag. Mat.* 407(2016)299-307
- [13] N. Cuello, V. Elías, M. Crivello, M. Oliva, G. Eimer, *J. of Solid State Chemistry* 205 (2013) 91-96
- [14] N. I. Cuello, V. R. Elías, M. E. Crivello, M. I. Oliva, G. A. Eimer em *anales del 25° Congreso Iberoamericano de Catalisis*. Montevideo, Uruguay (2016).
- [15] J. Villarroel Rocha, D. Barrera, K. Sapag, *Topics in Catalysis* 54 (2011) 121-134
- [16] M. Manzano, V. Aina, C.O. Arean, F. Balas, V. Cauda, M. Colilla, M.R. Delgado, M. Vallet-Regí. *Chemical Engineering Journal* 137 (2008) 30-37
- [17] Linnell, Heikkila, Santos, Sistonen, Hellsten, Laaksonen, Peltonen, Kumar, Murzin, Louhi-Kultanen, Salonen, Hirvonen, Lehto *International Journal of Pharmaceutics*, 416 (2011) 242-251