



Nanoarcillas magnéticas como potenciales sistemas de liberación dirigida de fármacos.

Silvia Mendieta ^{a,*}, Natalia Cuello ^a, Marco Laurenti ^b, Enrique López Gabarcos ^b, Celso Pérez ^a,
Mónica Crivello ^a.

^a Centro de Investigación y Tecnología Química. CONICET-UTN. Universidad Tecnológica Nacional. Regional Córdoba. Ciudad Universitaria, 5016. Córdoba, Argentina.

^b Departamento de Química Física II. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid, Madrid 28040, España.

*E-mail: smendieta@frc.utn.edu.ar, smendieta@gmail.com

RESUMEN

En este trabajo se presentan los resultados obtenidos en la síntesis de nanoarcillas de Al-Mg impregnadas con óxidos de hierro. Los mismos presentan interesantes aplicaciones en el campo farmacéutico como sistemas de liberación dirigida de fármacos mediante el uso de campos magnéticos. Estos materiales fueron sintetizados por el método impregnación-coprecipitación. Por difracción de rayos X (DRX) se observó que todos los materiales presentaban estructura tipo hidróxido de doble capa y algunos de ellos el hierro se encontró como óxidos sobre la nanoarcilla. Se estudió la respuesta magnética de los mismos, observándose que el sólido impregnado con nanopartículas de hierro presentó mayor comportamiento súper paramagnético a temperatura ambiente. Dicho comportamiento es el deseado para ser usados en sistemas de liberación de fármacos con aplicación de campos magnéticos, debido a que los materiales no quedan magnetizados dentro del organismo.

Palabras clave: nanoarcillas, óxidos de hierro, propiedades magnéticas.

ABSTRACT

Al-Mg nanoclays impregnated with iron oxides were prepared for targeted drug delivery. They have interesting applications in the pharmaceutical field using magnetic fields. These materials were synthesized by the coprecipitation-impregnation method. By X-ray diffraction (XRD) showed that, the materials had hydrotalcite type structure and iron oxides. Magnetic measurements reveal that the nanoclays with oxides iron nanoparticles possess the higher super paramagnetic behavior at room temperature. These properties are desired for use in drug delivery systems with application of magnetic fields, because the materials are not magnetized in the body.

Keywords: nanoclays, iron oxides, magnetic properties.

1. Introducción

Los hidróxidos de doble capa (HDC) son sólidos que pertenecen a la familia de las arcillas aniónicas. Dichas arcillas poseen características nanométricas. La estructura de los HDC está conformada por láminas positivas de hidróxidos de diferentes metales, preferentemente con carga +2 y +3, conteniendo una zona interlaminar en la cuales se pueden alojar o encapsular numerosos aniones, con diversos tamaños [1]. De esta manera es posible funcionalizarlos buscando nuevas aplicaciones, entre las que se pueden mencionar adsorción de contaminantes, incorporación de biomoléculas, etc. [2-4]. Los HDC calcinados hasta 450 °C, cuando son puestos en contacto en un ambiente húmedo tienen la capacidad de recuperar su estructura laminar, lo que se denomina efecto memoria.

Una de las ventajas que existe al alojar fármacos dentro de los HDC se puede mencionar la mayor estabilidad, por ejemplo, las vitaminas A, C y E son inestables en presencia de luz, oxígeno o alta temperatura, limitando su utilización. La inserción de las mismas dentro de los HDC puede facilitar su aplicación y evitar su temprana degradación. Por otra parte, la liberación de la sustancia encapsulada es factible realizarla de manera controlada, dependiendo de las condiciones del medio y del grado de interacción con el soporte o por disolución intencionada en medio ácido de las láminas, lo que permite recuperar las biomoléculas.

La utilización de HDC con fármacos incorporados, que a su vez tengan propiedades magnéticas provee en el área de la medicina una nueva ventana posible de ser estudiada. Ya que se pueden emplear dichas propiedades para dirigir el HDC con el fármaco, hacia la zona deseada y de esta manera asegurarse la liberación del mismo en el lugar indicado.

En aplicaciones médicas con nanopartículas magnéticas (<100 nm) se emplean con frecuencia los minerales magnetita y maghemita, o sus análogos sintéticos, debido a su inherente tamaño ultrafino, biocompatibilidad y propiedades súper paramagnéticas. Estos óxidos pueden ser utilizados tanto in vivo como in vitro, destacando las aplicaciones terapéuticas, diagnóstico de contraste y liberación controlada y dirigida de fármacos [5-6]. Las propiedades súper paramagnéticas en el área de la medicina, son deseadas ya que al eliminar el campo magnético, el material pierde su respuesta magnética.

Es este trabajo se presenta el estudio realizado a nanoarcillas de Al-Mg con óxidos de hierro, sintetizados por los métodos de impregnación-coprecipitación. Se analizó la estructura obtenida mediante difracción de rayos X y TEM. Se estudió la respuesta magnética, con el propósito de obtener materiales súper paramagnéticos.

2. Experimental

2.1. Síntesis de materiales

Los materiales estudiados se obtuvieron por diferentes métodos de síntesis de coprecipitación o impregnación sobre un soporte. *Síntesis del Soporte:* el HDC de Al-Mg se obtuvo por coprecipitación de las sales de Al y Mg, manteniendo el pH controlado en $10 \pm 0,2$, con una solución de NaOH 1M. Luego de la coprecipitación se dejó agitando durante 4 horas, seguidamente se lavó y filtró hasta pH 7 en centrífuga. El sólido se secó a 90 °C y se calcinó a 450 °C durante 9 horas.

Síntesis de Nanopartículas de Fe_3O_4 : se sintetizaron por coprecipitación de las sales de cloruros de Fe^{2+} y Fe^{3+} , en pH básico a 65 °C. Las nanopartículas obtenidas se separaron magnéticamente y se lavaron con agua desionizada tres veces, se las denominaron NP₁. *Impregnación de las NP₁ en el soporte Al-Mg calcinado:* la impregnación se realizó utilizando una relación del 15% en peso de las NP₁, respecto al soporte. La impregnación se llevó a cabo a 60 °C, en atmósfera de N₂; durante 24 horas de agitación. Luego se filtró y se secó. La muestra obtenida se la denominó MTH-2.

Impregnación mediante coprecipitación de sales de hierro sobre el soporte calcinado: Las sales de cloruro de Fe^{2+} y Fe^{3+} , con una relación $Fe^{3+}/Fe^{2+}=2$, se coprecipitaron sobre una suspensión que contiene el soporte (HDC de Mg-Al calcinado). La misma se llevó a cabo a 60 °C, en atmósfera de N₂, a pH 10 controlado con NaOH; se dejó en agitación durante 24 horas. Luego se filtró y se secó en estufa a 90 °C. La muestra se denominó MHT-3.

Coprecipitación con una solución de NaOH 2M, sobre la solución de las sales de hierro: se sintetizaron en diferentes porcentajes molares de metales, manteniendo la relación $M^{2+}/M^{3+}=2$. La coprecipitación se llevó a cabo con agitación a 60 °C, manteniendo el pH en $10 \pm 0,2$ y en atmósfera de N₂. Se dejó en agitación durante 2 horas, luego

se filtró y se secó en estufa. Se sintetizaron 2 relaciones:

MHT-6= 50% Mg²⁺+50% Fe²⁺/40% Al³⁺+60% Fe³⁺;

MHT-7= 70% Mg²⁺+30% Fe²⁺/40% Al³⁺+60% Fe³⁺.

2.2. Caracterización de materiales

Los materiales se caracterizaron mediante difracción de rayos X (DRX), en un equipo X'pert PANalytical, con irradiación CuK α = 1,54, 2 θ entre 5 y 80°. Las propiedades magnéticas se evaluaron en un magnetómetro de muestra vibrante (VSM), LakeShore 7300, a temperatura ambiente, que aplica un campo magnético máximo de 1,4 T. Las micrografías se obtuvieron en microscopio de transmisión electrónica JEOL JEM 1010.

3. Resultados y discusión

En la figura 1 se muestran los difractogramas pertenecientes a las muestras impregnadas sobre el soporte HDC de Al-Mg calcinado, empleando los dos métodos descritos. Se observa que en ambas muestras se recupera la estructura laminar. Al analizar la intensidad del pico en el plano (003) que indica la formación de la interlámina y los planos de reflexión (110) y (113) correspondientes a la estructura tipo brucita se puede afirmar que la muestra sintetizada por coprecipitaron de los metales (MHT-3) recupera de manera más eficiente la estructura laminar.

En la muestra MHT-2 impregnada con las NP₁, se observan los picos pertenecientes al Fe₃O₄ (■) y Fe₂O₃ (○). En cambio en la muestra MHT-3, solo se obtuvo la estructura laminar, lo que indica que en el primer caso el hierro se encuentra sobre el soporte, mientras que en el segundo caso se incorporó en la estructura laminar del HDC.

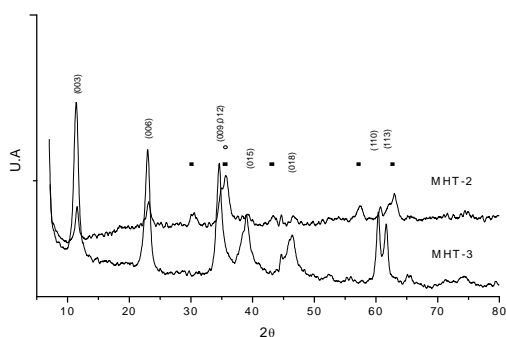


Figura 1. DRX de los HDC impregnados, Fe₃O₄ (■) y Fe₂O₃ (○).

En la figura 2, se muestran los difractogramas correspondientes a las muestras sintetizadas por la precipitación de NaOH sobre las sales de metales. En ambos casos se observa la formación de estructura laminar conjuntamente con los óxidos de hierro Fe₃O₄ (■) y Fe₂O₃ (○); detectándose en la muestra MHT-7 una mejora en la estructura laminar, que puede ser atribuida al aumento del contenido de Mg.

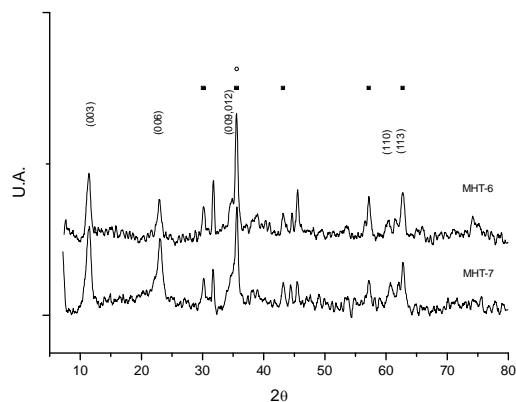


Figura 2. DRX de los HDC precipitados con NaOH, Fe₃O₄ (■) y Fe₂O₃ (○).

En la figura 3 y 4 se muestran las curvas de magnetización a temperatura ambiente, para los materiales sintetizados. El sólido MHT-3, no presentó respuesta magnética; lo cual concuerda con lo observado por DRX. En dicho material no se detectó la formación de óxidos de hierro, encontrándose este metal incorporado dentro de la estructura de HDC, por lo cual el material es diamagnético. En cambio, el resto de las muestras presentaron el comportamiento súper paramagnético deseado, para ser usados en sistemas de liberación de fármacos con aplicación de campos magnéticos. La mayor magnetización se observó en el sólido impregnado con las nanopartículas de Fe₃O₄ (MHT-2), siendo de 23 emu/g. Sin embargo, las muestras sintetizadas por la coprecipitación con NaOH (MHT-6 y MHT-7) presentaron menor magnetización, entre 1 y 2 emu/g. Dicho comportamiento puede ser atribuido a que parte del hierro se incorporó en la estructura laminar, disminuyendo de esta manera, la cantidad de óxidos magnéticos formado sobre el soporte [7].

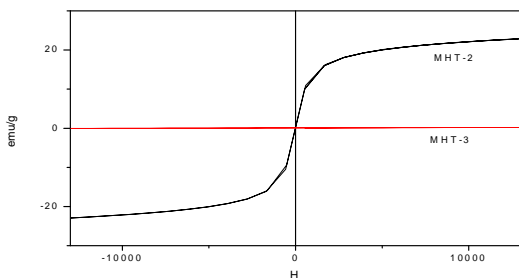


Figura 3. Magnetismo de los HDC impregnados.

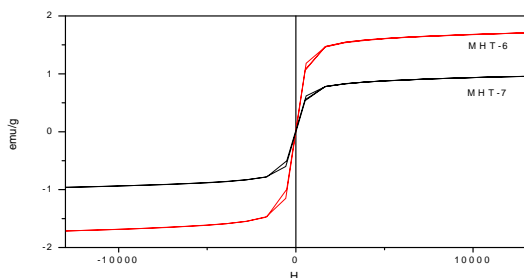


Figura 4. Magnetismo de los HDC coprecipitados.

En la figura 5 se muestran las micrografías TEM de las muestras a) NP₁, b) MHT-2 y c) MHT-7. Las nanopartículas NP₁ obtenidas presentaron un tamaño medio de 50 nm aproximadamente. Dichas nanopartículas se impregnaron obteniéndose la muestra MHT-2 (Fig. 5-b), en la cual se observó la formación de láminas de un tamaño medio de 100 nm, en las que se encuentran las partículas de Fe₃O₄ dispersas en estructura laminar [8], coincidiendo con detectado por DRX.

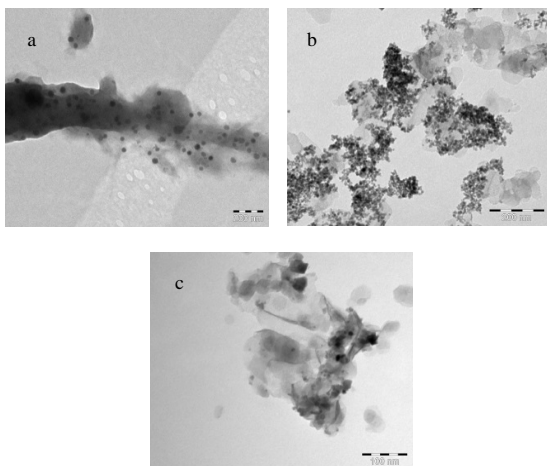


Figura 5. TEM: a) NP₁, b) MHT-2, c) MHT-7.

En la figura 5-c, se muestra las imágenes del sólido MHT-7, en la misma se observa la estructura laminar perteneciente a los HDC, con los óxidos dispersos formando clusters. Dichos óxidos se encuentran en menor proporción que en la MHT-2, lo que explicaría la caída de la

magnetización de 23 emu/g a valores próximos a 2 emu/g. Por otro lado los tamaños observados para los tres métodos de síntesis son similares y se encuentran dentro del rango deseado para ser empleados en el área de la medicina.

4. Conclusiones

Mediante los métodos de impregnación-coprecipitación se obtuvieron nanoarcillas aniónicas de Al-Mg, con hierro incorporado en la estructura del HDC o como óxido.

Por difracción de rayos X y TEM se corroboró la estructura laminar en todas las muestras estudiadas. El hierro se incorporó dentro de la estructura laminar en la MHT-3, mientras que en el resto de los sólidos sintetizados se encontró, fundamentalmente, como óxidos sobre las nanoarcillas. Dichas muestras poseen un comportamiento súper paramagnético, respuesta deseada para ser utilizados como sistemas de liberación dirigida de fármacos, mediante la aplicación de un campo magnético.

5. Agradecimientos

Los autores agradecen al Proyecto del Programa de Internacionalización de la Educación Superior y Cooperación Internacional - Secretaría de Políticas Universitarias, por la Beca de Movilidad Docente a Madrid bajo el cual se realizó el trabajo presentado.

6. Referencias

1. F. Cavani, F. Trifiró, A. Vaccari. *Catal. Today* 11 (1991) 173-301.
2. Y. Li, B. Gao, T. Wu, W. Chen, X. Li, Biao Wang. *Colloids Surf. A* 325 (2008) 38-43.
3. M. Berber, K. Minagawa, M. Katoh, T. Mori, M. Tanaka. *Eur. J. Pharm. Sci.* 35 (2008) 354-360.
4. X. Bi, H. Zhang, L. Dou. *Pharmaceutics* 6 (2014) 298-332.
5. H.E. Schaefer. *Nanoscience: the science of the small in physics, engineering, chemistry, biology and medicine*. Springer, Germany, 2010.
6. M. Ramos, C. Castillo. *Ide@s CONCYTEG.* 6 (72) (2011) 629-646.
7. J. Wang, Q. Liu, G. Zhang, Z. Li, P. Yang, X. Jing, M. Zhang, T. Liu, Z. Jiang. *Solid State Sci.* 11 (2009) 1597-1601.
8. H.S.Panda, D. Bahadur. *Mater. Res. Bull.* 47 (2012) 571-579.