



# XX CAC 2017

## CONGRESO ARGENTINO DE CATÁLISIS

DEL 1 AL 3 DE NOVIEMBRE DE 2017  
CORDOBA-ARGENTINA

### Diseño de nanoarcillas magnéticas para ser utilizados como sistemas de liberación modificada.

Mendieta, Silvia N.<sup>1,\*</sup>, Cuello Natalia I.<sup>1</sup>, Gerbaldo Ma. Verónica<sup>1</sup>, Marchetti, Sergio G.<sup>2</sup>, Oliva, Marcos I.<sup>3</sup>, Pérez, Celso F.<sup>1</sup>, Crivello, Mónica E.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro de Investigación y Tecnología Química. CITEQ-CONICET-UTN. Universidad Tecnológica Nacional. Regional Córdoba. Ciudad Universitaria, Córdoba, Argentina, X5000HU.

<sup>2</sup>Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata. Centro de Investigación y Desarrollo en Ciencias Aplicadas, CINDECA-CONICET-UNLP, CICPBA, 47 No 257, 1900 La Plata, Argentina.

<sup>3</sup>Instituto de Física Enrique Gaviola. IFEG-CONICET-FAMAF. Facultad de Matemática, Astronomía y Física. Universidad Nacional de Córdoba, Ciudad Universitaria. Córdoba, Argentina, X5000HUA.

\* [smendieta@frc.utn.edu.ar](mailto:smendieta@frc.utn.edu.ar), [snmendieta@gmail.com](mailto:snmendieta@gmail.com)

**Palabras Claves:** Nanoarcillas, Nanopartículas de  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, Naproxeno, Superparamagnetismo.

#### Resumen

Las nanoarcillas de Mg-Al son compuestos laminares biocompatibles que tienen la propiedad de alojar fármacos en la zona interlamellar. El Naproxeno es un antiinflamatorio, el cual ha sido incorporado por el método directo en dichas nanoarcillas. A pH 9 se obtuvo la mayor incorporación del fármaco, el cual fue impregnado con nanopartículas magnéticas de  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Dicho sistema presentó comportamiento super paramagnético a temperatura ambiente, propiedad deseada para ser utilizada en biomedicina. Las nanoarcillas modificadas obtenidas se presentan como potenciales sistemas de liberación controlada y dirigida de Naproxeno, mediante campos magnéticos.

#### Abstract

Mg-Al nanoclays are biocompatibility laminar compounds and drugs can be inserted as guests into the interlamellar zone. The anti-inflammatory drug Naproxen has been incorporated by the direct method into nanoclays. At pH 9 the highest incorporation was obtained, and them was impregnated with magnetic nanoparticles of  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. This system presented super paramagnetic behavior at room temperature, a property desired for use in biomedicine. The modified nanoparticles obtained suggest that these materials have potential applications as controlled release systems of Naproxen by magnetic fields use.



# XX CAC 2017

## CONGRESO ARGENTINO DE CATÁLISIS

DEL 1 AL 3 DE NOVIEMBRE DE 2017  
CORDOBA-ARGENTINA

### Introducción

Los compuestos tipo hidrotalcitas (HT) o hidróxidos dobles laminares (HDL) son sólidos laminares pertenecientes al grupo de las arcillas aniónicas, ya que tienen la posibilidad de intercalar entre sus capas diferentes aniones. Las mismas pueden ser fácilmente sintetizadas y tienen como fórmula general  $[M^{II}_{(1-x)} M^{III}_x (OH)_2]^{x+} [(A^{p-})_{x/n}]^{x-}$  y  $H_2O$  donde  $M^{II}$  es un catión metálico, generalmente Mg;  $M^{III}$  es un catión tri metálico, normalmente Al; los mismos se encuentran octaédricamente coordinados, formando estructuras tipo brucita. Mientras que  $A^{p-}$ , es un anión orgánico o inorgánico, intercambiable que compensa la carga positiva generada por los diferentes cationes. La inserción de aniones o compuestos aniónicos entre las láminas inorgánicas se puede lograr mediante dos rutas: una directa, en la que el anión se inserta por auto ensamblaje o coprecipitación y la indirecta en la que se prepara, en primer lugar, el sólido laminar anfitrión (HDL) y a continuación, se introduce el compuesto a intercalar. Esta segunda forma, a su vez, se puede realizar de dos maneras diferentes: utilizando el efecto memoria que presentan estos materiales (forma indirecta) o por intercambio directo del anión. La distancia interlaminar junto con una lámina tipo brucita presentan distancias nanométricas, incluso cuando se incorporan con moléculas orgánicas más grandes; por esta razón se las denomina nanoarcillas [1].

Las nanoarcillas han sido ampliamente utilizados como catalizadores, precursores catalíticos, aniones de absorción, intercambiadores de aniones, adsorbentes y aditivos [2-8]. Por otra parte, alguno de estos compuestos (HDL de Mg-Al) son biocompatibles y tienen aplicaciones dentro del campo farmacéutico como antiácidos. En el área de la medicina se han intercalado compuestos tales como: ácido fólico [9,10], antihipertensivos [11], antiinflamatorios [12,13].

Las ventajas que aporta la inserción de fármacos entre las capas de los HDL, se pueden mencionar:

- Mayor estabilidad en presencia de luz o alta temperatura. La inserción dentro de estos compuestos facilita su aplicación y evita su temprana degradación.
- La liberación de la sustancia encapsulada puede realizarse de manera controlada, dependiendo de las condiciones del medio y del grado de interacción con el soporte.

Además, el uso de nanopartículas magnéticas en biomedicina, muestra un especial interés debido a sus propiedades físicas la cual permite interaccionar a niveles celulares. Dicha habilidad de las nanopartículas hace que tengan potenciales aplicaciones como agentes de contraste, diagnóstico y como sistemas de liberación de fármacos. La posibilidad de utilizar atracción magnética externa hacia una zona de interés, propone un nuevo mecanismo para la administración de fármacos, con el beneficio de la disminución de efectos secundarios además de la reducción de dosis en el organismo [14-16].

En este trabajo se presenta la incorporación por coprecipitación directa de Naproxeno entre las láminas de las nanoarcillas HDL de Al-Mg. Con el fin de lograr la mayor capacidad de incorporación del fármaco intercalado, se estudiaron diferentes pH de síntesis. Se impregnó el sólido con mayor fármaco incorporado con nanopartículas de  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ , para impartirle respuesta magnética. Las caracterizaciones de las muestras sintetizadas se realizaron por medio de difracción de rayos X, espectroscopia UV-visible con y sin reflectancia difusa, calorimetría diferencial de barrido y magnetometría de muestra vibrante.

### Experimental

#### *Síntesis de materiales*

Las nanoarcillas utilizadas como soporte del fármaco naproxeno (Nap), se sintetizaron por el método de coprecipitación a pH 9 y  $10 \pm 0,2$  [17]. Tres soluciones se coprecipitaron a una velocidad constante a  $35^\circ\text{C}$  y en atmósfera inerte de  $N_2$ , sobre una suspensión conteniendo una cantidad de Nap conocida. Dos soluciones contienen los metales de Mg y Al y una tercera con NaOH, todas preparadas



# XX CAC 2017

## CONGRESO ARGENTINO DE CATÁLISIS

DEL 1 AL 3 DE NOVIEMBRE DE 2017  
CORDOBA-ARGENTINA

con agua milliQ. Luego de la coprecipitación se dejó en agitación durante 20 hs a 65°C. El sólido obtenido se lavó y filtró para luego secarlo a temperatura ambiente. La relación molar utilizada Nap/Al fue de 1,5. El sólido obtenido a pH 9, se impregnó con nanopartículas de  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, (NFe), recubiertas de ácido cítrico en medio acuoso de tamaño aproximado 15 nm. La impregnación de las NFe se llevó a cabo en agitación, a 60°C, en corriente de N<sub>2</sub>, durante 24 horas. El sólido obtenido se separó mediante filtración en vacío y se secó a temperatura ambiente.

### Caracterización de materiales

Los materiales se caracterizaron mediante difracción de rayos-X (DRX), en un equipo X'Pert Pro-PANalytical, con irradiación CuK $\alpha$ = 1,54; de 2° a 80° en 2 $\theta$ .

El análisis de tamaño de partículas las NFe  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, se realizó mediante dispersión de rayos X (SAXS) en un equipo XENOCS, Xeuss 1.0.

Mediante Uv-visible por reflectancia difusa (UV-vis-RD) en un equipo Jasco V-650, en el rango de 200 a 900 nm, se analizó la presencia de Nap y NFe de  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>.

El análisis térmico diferencial se realizó en un equipo TA Instrument SDT Q600, con 0,1 gramo de muestra en atmósfera de aire. Desde temperatura ambiente hasta los 700°C con una rampa de 10°C/min.

El porcentaje del fármaco incorporado en las nanoarcillas se determinó mediante espectrofotometría UV-visible en espectrofotómetro Jasco V-650, a la longitud de onda  $\lambda$ =330 nm. Dicho porcentaje se obtuvo tomando una masa conocida del HDL-incorporado, al cual se le agregaron 10 mL de HCl 1M para disolver la estructura laminar. Se dejó en agitación durante 2 horas. Luego se lo llevó a 500 mL con solución reguladora de fosfato de pH 7,4  $\pm$  0,5 [17].

Las propiedades magnéticas se evaluaron en un magnetómetro de muestra vibrante (VSM), LakeShore 7300, a temperatura ambiente, el cual aplica un campo magnético máximo de 1,4 T.

### Resultados y discusión

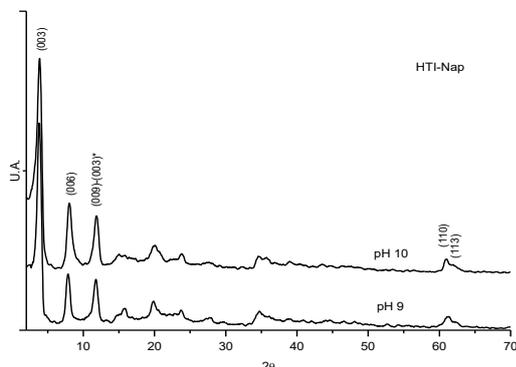
Mediante DRX, se puede observar a bajos valores de en 2 $\theta$  (003\*), el pico relacionado a la incorporación de fármaco Nap entre las láminas. Debido a que dicha incorporación no es total, aproximadamente a los 11° en 2 $\theta$ , se observa el solapamiento de ambos espacios basales correspondiente a la fase laminar con el anión Cl<sup>-</sup> en la zona interlaminar y el plano (009) perteneciente al Nap incorporado. En la tabla 1 se muestran los tamaños de interlámina obtenidos a cada pH de síntesis. La distancia interlaminar a bajos valores se encuentra de aproximadamente 2 nm, el cual corresponde a mono capas de moléculas de Nap levemente inclinadas [18].

A 60° en 2 $\theta$ , se encuentra el pico perteneciente al plano (110), característico de la fase brucita, el cual indica la distancia entre los cationes. Además, se observa que el pico perteneciente al plano (113) se encuentra poco definido, lo cual revela la existencia de una estructura poco cristalina en la formación laminar.

Mediante UV-visible se obtuvo los contenidos de Nap incorporado en la nanoarcilla. En tabla 1 se informan dichos valores. Se puede observar que a pH 9 se obtiene mayor incorporación de 64%, debido que a pH 10 se favorece la formación laminar, traduciéndose en una menor incorporación, comportamiento que se encontrado con otros antiinflamatorios estudiados anteriormente.

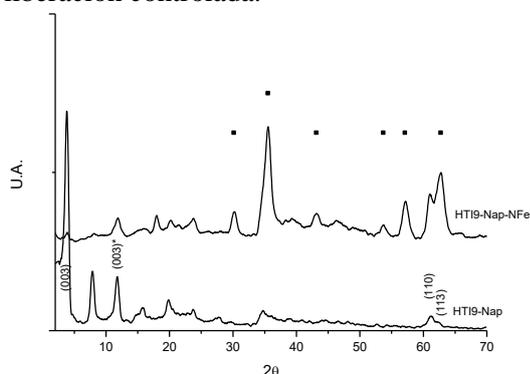
**Tabla 1:** Parámetro interlaminar y Contenido de muestras.

HTI-Nap	d <sub>(003)</sub> [nm]	Contenido Uv-visible Nap [%]
pH 9	2,15	64
pH 10	2,10	49
pH 9-NFe	2,15	49



**Figura 1.** DRX a diferentes pH.

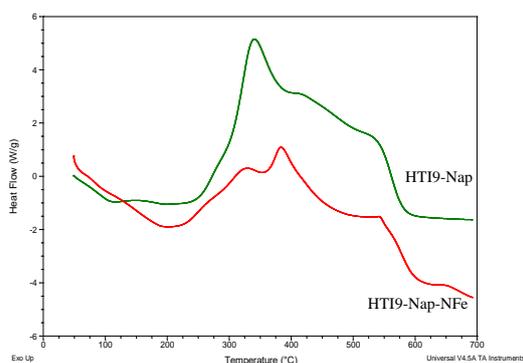
Al sólido obtenido a pH 9, se lo impregnó con nanopartículas de  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ , con el fin de impartirles capacidad magnética. El sólido obtenido se analizó por DRX, observándose la presencia de la NFe de hierro, lo que indica que las mismas se adsorbieron en la superficie del sólido, en la figura 2 se indican con el símbolo (■) [19]. Además, se observa una disminución del primer pico correspondiente a la incorporación del Nap, por lo que se realizó el contenido por UV-visible el cual demostró una disminución en el contenido de Nap. Dicha disminución se podría adjudicar al tratamiento realizado durante la impregnación, es sólido impregnado presentó un 49% de Nap incorporado (Tabla 1). El porcentaje obtenido aún se encuentra dentro de buenos parámetros para ser utilizado como sistema de liberación controlada.



**Figura 2.** DRX HTI a pH 9 con y sin NFe.

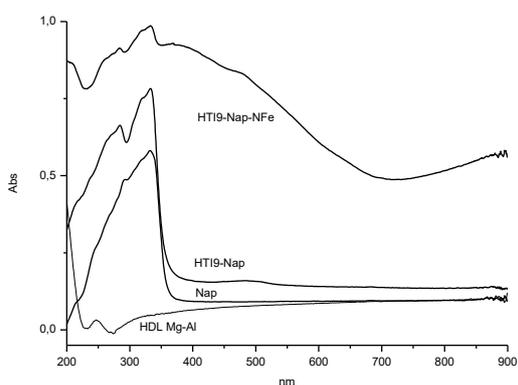
Mediante DSC, se estudió la estabilidad del fármaco incorporado en el HDL. El Nap puro presenta un pico endotérmico a los  $155^\circ\text{C}$ , correspondiente al punto de fusión del mismo [20]. En la figura 3 se muestran las curvas de DSC obtenidas para el HDL incorporado a pH 9 y el sólido impregnado con las NFe. En la curva perteneciente al sistema HTI9-Nap, se observa desde temperatura ambiente hasta los  $150^\circ\text{C}$  aproximadamente, una primera etapa correspondiente a la pérdida de agua adsorbida en la superficie. Luego se encuentra una segunda etapa correspondiente a la deshidroxilación de la estructura laminar de Mg-Al y la subsecuente descomposición y combustión del Nap [18]. En esta última etapa además se encuentra la formación de los óxidos metálicos. Debido a que la descomposición del Nap ocurre por encima de los  $300^\circ\text{C}$ , se observa que la estructura HDL confiere estabilización térmica al fármaco incorporado. En la muestra HTI9-Nap-NFe, se observa un comportamiento similar hasta los  $100^\circ\text{C}$ . Luego se encuentra un pico endotérmico aproximadamente a  $200^\circ\text{C}$ , el cual se puede atribuir al ácido cítrico que recubre a las nanopartículas, NFe, el cual se

encuentra interaccionando con las láminas positivas de la estructura HDL, lo que hace que su temperatura de descomposición sea mayor a la esperada de 157°C [21]. Por encima de los 250°C, se asocia la deshidroxilación de la estructura laminar y descomposición del Nap; comportamiento similar a la muestra que no posee las NFe. El pico aproximado a los 400°C, no encontrado en la muestra sin NFe, se puede asignar a la descomposición del orgánico no presente en la muestra anterior.



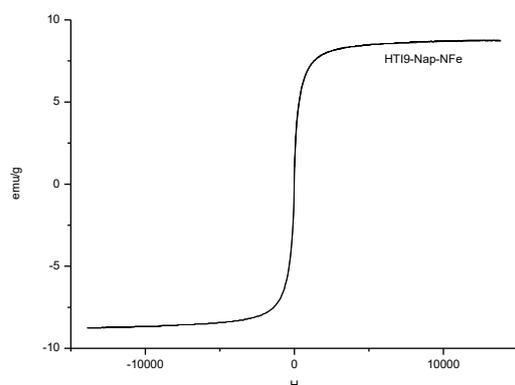
**Figura 3.** DSC HTI a pH 9 con y sin NFe.

En la figura 4, se muestran los espectros obtenidos mediante espectroscopía UV-vis-RD de las muestras sólidas. Se puede observar que el soporte HDL Mg-Al no presenta gran absorción, encontrándose un pequeño hombro a 250 nm. El Nap puro tiene el pico máximo de absorción a 330 nm. La muestra incorporada a pH 9 con y sin NFe presenta ambos máximos de absorción lo que indica interacción entre el soporte y el fármaco. Además, el sólido que contiene las NFe impregnadas superficialmente, muestran absorciones entre 350 y 600 nm pertenecientes al  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Esta última indica la presencia de fármaco luego del proceso de impregnación de las nanopartículas.



**Figura 4.** UV-vis-RD de muestras sintetizadas.

A la muestra HTI9-Nap-NFe se realizó el estudio de magnetismo, con el fin de determinar si el sistema obtenido presenta dicha propiedad. Se obtuvo la curva de magnetización a temperatura ambiente, la cual se muestra en la figura 5. Dicha muestra presenta propiedad super paramagnética, el cual es el comportamiento deseado para un sistema de liberación modificada y dirigida por medio de campos magnéticos; ya que al quitar el campo magnético utilizado las partículas deben permanecer desmagnetizadas.



**Figura 5.** VSM HTI a pH 9 con NFe.

## Conclusiones

Las nanoarcillas de Mg-Al han sido exitosamente incorporadas con el fármaco Naproxeno e impregnadas con nanopartículas de  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ . El porcentaje de incorporación obtenido propone al sistema sólido obtenido como potenciales sistemas de liberación controlada y dirigida mediante campos magnéticos. Además, la nanoarcillas proveen al fármaco incorporado estabilidad térmica, propiedad que previene su degradación.

## Referencias

- [1] H.-W. Olf, L.O. Torres-Dorante, R. Eckelt, H. Kosslick; *Appl. Clay Sci.* 43 (2009) 459–464.
- [2] M.Crivello, C.Pérez, S.Mendieta, S.Casuscelli, G.Eimer, V.Elías, E.Herrero; *Catal. Tod.* 787 (2008) 133.
- [3] V. Diez, C. Apesteguía, J. Di Cosimo; *J. Catal.* 215 (2003) 220.
- [4] L. Lv, P. Sun, Z. Gu, H. Du, X. Pong, X. Tao, R. Xu, L. Xu ; *J. Hazardous Mat.* 161 (2009) 1444.
- [5] S. Kannan, A. Dubey, H. Knozinger; *J. Catal.* 231 (2005) 381.
- [6] J. Das, B. Sairam Potra, N. Baliarsingh, K. Parida; *J. Colloid and Int. Sci.* 316 (2007) 216.
- [7] S. Murcia-Mascarós, R. Navarro, L. Gómez-Sainero, V. Costantino, M. Nocchetti, J. Garcia Fierro; *J. Catal.* 198 (2001) 338.
- [8] V. Rives, O. Prieto, A. Dubey, S. Kannan; *J. Catal.* 220 (2003) 161.
- [9] L. Qin, S. Wang, R. Zhang, R. Zhu, X. Sun, S. Yao; *J. Physics and Chem Solids* 69 (2008) 2779.
- [10] J. Choy, J. Jung, J. Oh, M Park, J. Jeong, Y. Kang, O. Han; *Biomaterials* 25 (2004) 3059.
- [11] S. Xia, Z. Ni, Q. Xu, B. Hu, J. Hu; *J. Solid State Chem.* 181 (2008) 2610.
- [12] M. Arco, S. Gutierrez, C. Martín, V. Rives, J. Rocha; *J. Solid State Chem.* 177 (2004) 3954.
- [13] V. Ambrogio, G. Fardella, G. Grandolini, L. Perioli, M. Tiralti; *AAPS Pharm Sci Tech* 3 (2002).
- [14] J. Liu, Y. Huang, A. Kumar, A. Tan, S. Jin a, A. Mozhi, X-J. Liang; *Biotechnol. Adv.* 32 (2014) 693–710.
- [15] A. Gupta, M. Gupta; *Biomaterials* 26 (2005) 3995–4021.
- [16] O. Veiseh, J. W. Gunn, M. Zhang; *Adv. Drug Delivery Rev.* 62 (2010) 284–304.
- [17] S. Mendieta, M. Oliva, C. Pérez, P. Reyes Nuñez, M. Longhi, G. Granero; M. Crivello; *World J. Pharm. Sci.* 4(3) (2016) 276-288.
- [18] M. Wei, S. Shi, J. Wang, Y. Li, X. Duan; *J. Solid State Chem.* 177 (2004) 2534–2541.
- [19] J. Vidal-Vidal, J. Rivas, M.A. López-Quintela; *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects* 288 (2006) 44–51.
- [20] M. Berbera, K. Minagawa, M. Katoha, T. Mori, M. Tanaka; *Eur. J. Pharm. Sci.* 35 (2008) 354–360.
- [21] H.D. Durst, G.W. Gokel. *Química orgánica experimental* Ed. Reverté, España (2007).