

NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS DE ÓXIDO DE HIERRO COMO MATRICES DE LIBERACIÓN CONTROLADA

Magnetic Nanoparticles of Iron Oxide as Matrices from Controlled Release

Bladimir VEGA; Margarita del ARCO; Cristina MARTÍN

Dpto. de Química Inorgánica, Facultad de Farmacia, Universidad de Salamanca.
Campus de M. de Unamuno s/n. Teléf.: 923 294524
Correo-e: cris@usal.es

Marcelino ZAZO; Víctor RAPOSO

Dpto. de Física Aplicada, Facultad de Ciencias, Universidad de Salamanca

RESUMEN: En este trabajo se ha llevado a cabo la preparación de magnetitas por distintos métodos, coprecipitación y solvotermal, y su posterior recubrimiento con sílice mesoporosa. Asimismo, se han caracterizado utilizando diferentes técnicas: DRX, FT-IR, Adsorción-desorción de N_2 a $-196\text{ }^\circ\text{C}$, curvas de magnetización y SEM. Los resultados obtenidos indican que es el método solvotermal el que permite obtener nanopartículas homogéneas, de pequeño tamaño, con morfología esférica y mayor magnetismo, propiedades que las hace idóneas para ser utilizadas como matrices de liberación controlada.

Palabras clave: Magnéticas; nanopartículas; sílice mesoporosa.

ABSTRACT: In this paper is carried out preparation of magnetites by different methods, co-precipitation and solvothermal, and its subsequent coating with mesoporous silica. Also, have been characterized using various characterization techniques: XRD, FT-IR, adsorption-desorption of N_2 at $-196\text{ }^\circ\text{C}$, SEM and magnetization curves. The results obtained indicate

that the best method is the solvothermal since it allows to obtain uniform nanoparticles, small size with spherical morphology and more magnetism, which makes them suitable to be used as matrices of controlled release.

Key words: Magnetic; Nanoparticles; Mesoporous silica.

1. INTRODUCCIÓN

La nanotecnología es un área interdisciplinar entre la biología, la química y la física que está teniendo un emergente crecimiento desde los años 90. Se basa en el diseño de materiales de tamaño nanométrico (clusters, nanopartículas, nanovarillas, nanocables, nanotubos y películas delgadas) que presentan propiedades físicas y químicas muy distintas a las del sólido de tamaño macroscópico (De y col., 2007; Sun y col., 2008). Las nanopartículas se definen como partículas que tienen al menos una de las dimensiones en el rango comprendido entre 1 y 100 nm (Deepak y col., 2007), poseen un tamaño comprendido entre los organismos micrométricos (pequeñas proteínas y los virus) y las moléculas. Esto les permite interactuar a niveles celulares, a subcelulares e incluso moleculares, de ahí sus aplicaciones potenciales en biomedicina.

Dentro del término nanopartículas, NP's, se engloban diversas familias de nanobjetos: dendrimeros, liposomas, quantum dots, nanotubos de carbono, nanopartículas de sílice, nanopartículas magnéticas y todo tipo de nanopartículas de metales de transición (Mai y Meng, 2013; Zhang y col., 2008).

En el caso de las nanopartículas magnéticas de óxido de hierro, que son las elegidas para este trabajo, la reducción de volumen produce un cambio de comportamiento magnético del material que pasa de ser ferro o ferrimagnético a superparamagnético donde, por efecto de la energía térmica, el momento magnético de cada partícula fluctúa de dirección siendo el momento magnético neto igual a cero (Leslie-Pelecky and Riecke 1996; Goya y col., 2008; Batlle y Labarta, 2002). Este superparamagnetismo aumenta el número de aplicaciones de estos materiales en medicina, ya que pueden ser transportados mediante un campo magnético exterior a la diana deseada (Tartaj y col., 2006).

Las nanopartículas de óxido de hierro están formadas por un núcleo de óxido de hierro, principalmente de Magnetita (Fe_3O_4) o Maghemita ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$). La Maghemita contiene únicamente iones Fe^{3+} , la mitad de ellos coordinados tetraédricamente y la otra mitad octaédricamente. Por el contrario, en el caso de la magnetita están presentes iones Fe^{2+} y Fe^{3+} en relación molar de $\frac{1}{2}$, los iones Fe^{2+} están todos coordinados octaédricamente y los iones Fe^{3+} la mitad están en huecos tetraédricos y la otra mitad en huecos octaédricos. Ambos materiales presentan una estructura cristalina tipo espinela inversa.

Además del gran número de aplicaciones de estas nanopartículas en la industria, en la década de los 90 se plantea su aplicación en el campo de la biomedicina, comprobándose su eficacia en la diagnosis (resonancia magnética de imagen, RMI) y en aplicaciones terapéuticas (hipertermia, liberación controlada de fármacos). Esto, unido a que el hierro es fácilmente metabolizado dentro del cuerpo humano, hace que estas partículas posean un futuro prometedor.

Para poder aplicar las nanopartículas de óxido de hierro en el cuerpo humano estas deben formar una dispersión coloidal estable en condiciones fisiológicas, es decir, en agua a pH 7 y a la concentración salina requerida. Las principales limitaciones que tiene la aplicación de estas nanopartículas de óxido de hierro dentro del cuerpo humano son: (1) debido a que la superficie de estos óxidos es hidrófoba y de gran tamaño presentan una gran facilidad a oxidarse y a formar agregados, lo que puede ocasionar la obstrucción de pequeños capilares (Corot y col., 2006) y (2) su tiempo de vida media en sangre es bajo, debería ser el mayor posible para poder llegar y actuar en la parte del cuerpo deseada. Al inyectar las nanopartículas en el torrente sanguíneo son reconocidas como un patógeno y las proteínas del plasma se unen a su superficie en un proceso llamado opsonización (Jun y col., 2008). Una vez opsonizadas las partículas son fagocitadas por los macrófagos del hígado (las células de Kupfer) en mayor medida y por los macrófagos del bazo, siendo estos los responsables de su posterior eliminación del cuerpo humano. El tiempo de vida media en sangre de las nanopartículas depende de su tamaño (Corot y co., 2006; Laurent y col., 2008). Se puede prolongar su residencia en sangre disminuyendo el tamaño de las partículas, aunque desafortunadamente va en detrimento de las propiedades magnéticas del material (Batlle y Labarta, 2008; Laurent y col., 2008).

Muchos de los inconvenientes se solventan recubriendo las nanopartículas con un material biocompatible. Existen multitud de métodos para estabilizar las nanopartículas de magnetita en agua. Estos métodos se pueden clasificar en función de la naturaleza del recubrimiento, inorgánica (sílice, carbono, alúmina) u orgánica (polímeros, liposomas, etc.). Es muy importante el método de preparación de las nanopartículas, ya que determina sus propiedades físico químicas como forma, tamaño, superficie específica, porosidad, grado de cristalinidad, propiedades magnéticas, etc. (Tartaj y col., 2003; Massart 1981).

La sílice mesoporosa ordenada parece ser un material muy apropiado para el recubrimiento de la magnetita. Su síntesis se basa en la condensación de precursores de sílice (silicato sódico, tetraetilortosilicato o silicato de tetrametilamonio) en presencia de surfactantes catiónicos en condiciones básicas. Se combina así el proceso de sol-gel, una técnica muy utilizada para preparar vidrios inorgánicos, con surfactantes catiónicos que permiten la obtención de estructuras ordenadas y monodispersas mediante la formación típica de micelas, que actúan a modo de

molde o plantilla y dan origen a la formación de poros (Arrueba y col., 2006). El objetivo de este trabajo ha sido la preparación, por distintos métodos, de unas muestras de magnetita y su posterior recubrimiento con sílice mesoporosa. La síntesis de magnetita recubierta con estructuras mesoporosas parece tener mucho interés debido a que la presencia de mesoporos favorece, además de la estabilización en fluidos biológicos, la incorporación de mayor cantidad de fármaco o enzimas en la misma, pudiéndose así utilizar como matriz de liberación controlada de fármacos.

2. MATERIALES Y MÉTODOS

Todos los reactivos utilizados han sido suministrados por PANREAC o FLUKA.

Las técnicas utilizadas para la caracterización de las muestras han sido: DRX, FT-IR, SEM, Adsorción-desorción de N_2 a $-196\text{ }^\circ\text{C}$ y Magnetización.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1. Preparación de las muestras

Las nanopartículas de Fe_3O_4 fueron preparadas utilizando dos métodos diferentes:

3.1.1. Método solvotermal

En 50 mL de etilenglicol se disolvieron: 0.54 g $FeCl_3$ anhidro, 0.2 g de surfactante CTAB (bromuro de cetil-trimetilamonio) y 2.5 g de acetato sódico. La mezcla se sometió a agitación durante 30 minutos y se colocó en una bomba de digestión durante 24 horas a $180\text{ }^\circ\text{C}$. El sólido obtenido se lavó varias veces con una mezcla de etanol y agua y se secó en desecador. El sólido así obtenido se denominó Fe_3O_4 -Sol.

3.1.2. Método de coprecipitación

Sobre una disolución básica a $pH=13$, obtenida al disolver 3.2 g de NaOH en 100 mL de agua, se añadió lentamente, en atmósfera de nitrógeno, una disolución formada por 0.01 moles de $Fe(SO_4) \cdot 7H_2O$ y 0.02 moles de $Fe(NO_3)_3 \cdot 9H_2O$ disueltos en 100 mL de agua. Una vez finalizada la adición, la mezcla se mantuvo en agitación 30 minutos en atmósfera de nitrógeno y 3 horas más al aire. Finalizado

este tiempo, se dejó 12 horas en reposo, se lavó con agua desionizada y se secó en desecador. El sólido así obtenido se denominó $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-Cop}$.

La preparación de nanopartículas de Fe_3O_4 recubiertas con SiO_2 se llevo a cabo de la siguiente manera: 0.1 g $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-Sol}$ o $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-Cop}$ fueron dispersados en un aparato de ultrasonido (10 minutos) en 100 mL de agua desionizada. A esta dispersión se añadieron 3 ml de NH_3 y el surfactante CTAB, la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Pasado este tiempo, se añadieron 2 mL de TEOS lentamente continuando con la agitación durante 8 horas. El producto obtenido fue lavado con etanol y agua desionizada, secado en estufa a 100 °C durante 4 horas y posteriormente calcinado a 500 °C durante 4 horas. Los sólidos obtenidos se denominaron $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2\text{-Sol}$ y $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2\text{-Cop}$.

3.2. Caracterización de las muestras

En la figura 1 se incluye los difractogramas de rayos X de las muestras de magnetita sin recubrimiento y con recubrimiento de sílice.

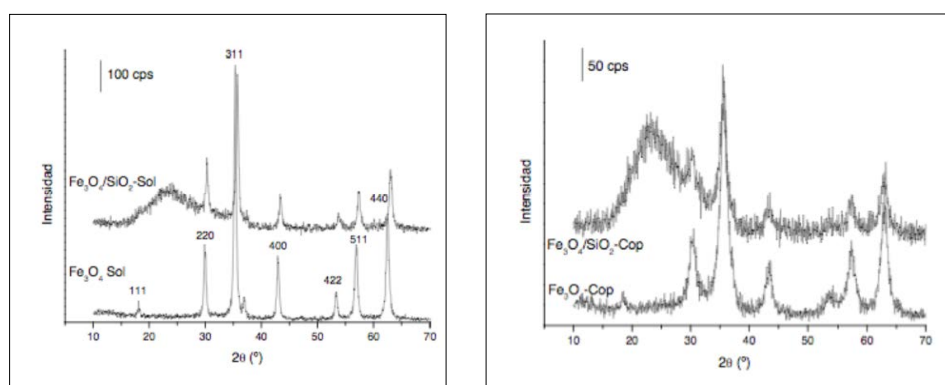


FIGURA 1. Difractogramas de RX de las muestras preparadas.

Como se puede observar, por los dos métodos de preparación utilizados se obtiene la fase magnetita, con máximos debidos a la difracción de los planos indicados en la figura 1, que coinciden con los asignados para este compuesto en la ficha JCPDS 19-629 para magnetita. Cabe destacar que esta fase es más cristalina cuando se utiliza el método solvotermal y que, tras el recubrimiento con sílice, se siguen observando los máximos más intensos de la magnetita. En estos casos también se registra un pico ancho característico de la sílice mesoporosa. En la figura 2 se incluyen las curvas de magnetización a temperatura ambiente de la magnetita

preparada por los dos métodos y recubierta con sílice mesoporosa. Como se puede observar todas las muestras presentan un comportamiento superparamagnético, la mayor magnetización a saturación la presenta la muestra Fe_3O_4 -Sol (84 emu/g) y prácticamente la mitad de ese valor la magnetita preparada por coprecipitación. El recubrimiento con sílice produce un descenso brusco de M_s , especialmente en la muestra $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ -Cop que resulta prácticamente igual a cero, por lo que será difícil su utilización en biomedicina.

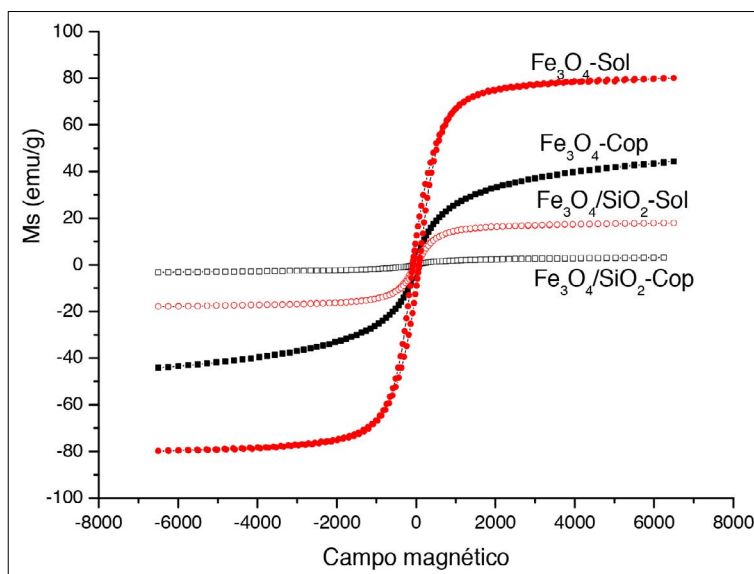


FIGURA 2. Curvas de magnetización para magnetita sola y recubierta.

En los espectros FT-IR de la magnetita, sola y recubierta de sílice, preparadas por los dos métodos antes indicados se observa la banda característica de la magnetita a 584 cm^{-1} , debida a la vibración de tensión Fe-O para esta especie. Tras recubrirla con sílice se registran las bandas características de la sílice mesoporosa a 1160 - 1080 , 960 , 806 y 460 cm^{-1} correspondientes a las vibraciones de tensión Si-O-Si y Si-O de la sílice mesoporosa. Las bandas a 3436 y 1636 cm^{-1} se deben a las vibraciones de tensión y deformación de las moléculas de agua y grupos OH, respectivamente.

Las isothermas de adsorción-desorción de N_2 a -196 °C de las muestras recubiertas con sílice, $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ -Sol y $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ -Cop, por su forma, se pueden asignar a isothermas de tipo IV de la clasificación de la IUPAC, características de materiales mesoporosos. A partir de los valores del volumen de la rama de desorción de las

isotermas se puede calcular con el método BJH el diámetro y el volumen de poro, valores que se incluyen en la Tabla 1 junto con la superficie específica.

TABLA 1. Valores de superficie específica, diámetro de poro y volumen de poro de las muestras.

MUESTRA	SUPERFICIE ESPECIFICA (m ² /g)	DIÁMETRO DE PORO (nm)	VOLUMEN DE PORO (cm ³ /g)
Fe ₃ O ₄ -Cop	156.5	--	--
Fe ₃ O ₄ -Sol	23.93	--	--
Fe ₃ O ₄ /SiO ₂ -Sol	687	2.3	0.68
Fe ₃ O ₄ /SiO ₂ -Cop	667	2.3, 3.4	0.58

Las curvas de distribución de tamaño de poro presentan para las dos muestras un pico estrecho con un máximo a 2.3 nm; además, en el caso de la muestra Fe₃O₄/SiO₂-Sol hay una pequeña contribución por poros de 3.4 nm.

En las micrografías SEM de las nanopartículas magnéticas con y sin recubrimiento de sílice se puede ver que la magnetita, preparada por el método solvotermal, presenta nanopartículas con una morfología esférica bastante uniforme, entre 150-200 nm. El recubrimiento con sílice no modifica la morfología, observándose partículas esféricas con estructura core-shell con núcleos de magnetita (200-250 nm). Sin embargo, cuando la magnetita se obtiene por coprecipitación se observan partículas más grandes y poco homogéneas; tras recubrirlas con SiO₂ los núcleos de magnetita se encuentran dispersos en la sílice con un recubrimiento no uniforme.

4. CONCLUSIONES

Se han preparado dos magnetitas por dos métodos diferentes, coprecipitación y solvotermal que, a su vez, se han recubierto con SiO₂ para estabilizarlas. La caracterización indica que solamente la magnetita preparada por el método solvotermal podría ser utilizada como matriz de liberación controlada de fármacos, presenta una magnetización a saturación alta, alta superficie, partículas esféricas e inferiores a 200 nm y una mesoporosidad adecuada.

5. BIBLIOGRAFÍA

- ARRUEBO, M., GALAN, M., NAVASCUES, N., TELLEZ, C., MARQUINA, C., IBARRA, M. R. *et al.*: Development of magnetic nanostructured silica-based materials as potential vectors for drugs-delivery applications. *Chem. Mater.* 2006; 18:1911-1919.
- BATLLE, X. y LABARTA, A.: Finite-size effects in fine particles: Magnetic and transport properties. *J. of Phys. D: Appl. Phys.* 2002; 35:15-16.
- COROT, C., ROBERT, P., IDÉE, J. M. y PORT, M.: Recent advances in iron oxide nanocrystal technology for medical imaging. *Adv. Drug Deliver. Rev.* 2006; 58:1471-1504.
- DE, M., ARVIZO, R. R., VERMA, A. y ROTELLO, V. M.: Tailoring nanoparticles for the recognition of biomacromolecule surfaces. *Chem. Anal.* 2007; 172:91-117.
- DEEPAK, T., YASHWANT, P. y MICHEL, D.: Nanoparticulate Drug-Delivery Systems: An Overview. *Drugs and the Pharmac. Sci.* 2007; 166:1-32.
- GOYA, G. F., GRAZÚ, V. y IBARRA, M. R.: Magnetic nanoparticles for cancer therapy. *Curr. Nanosci.* 2008; 4:1-16.
- JUN, Y. W., SEO, J. W. y CHEON, J.: Nanoscaling laws of magnetic nanoparticles and their applicabilities in biomedical sciences. *Accounts Chem. Res.* 2008; 41:179-189.
- LAURENT, S., FORGE, D., PORT, M., ROCH, A., ROBIC, C., VANDER ELST, L. *et al.*: Magnetic Iron Oxide Nanoparticles: Synthesis, Stabilization, Vectorization, Physicochemical Characterizations, and Biological Applications. *Chem. Rev.* 2008; 108:2064-2110.
- LESLIE-PELECKY, D. L. y RIEKE, R. D.: Magnetic properties of nanostructured materials. *Chem. Mater.* 1996; 8:1770-1783.
- MAI, W. X. y MENG, H.: Mesoporous silica nanoparticles: A multifunctional nano therapeutic system. *Integ. Biol-UK.* 2013; 5:19-28.
- MASSART, R.: Preparation of aqueous magnetic liquids in alkaline and acidic media. *IEEE Transactions on Magnetics.* 1981; 17:1247-1248.
- SUN, C., LEE, S. H. J. y ZHANG, M.: Magnetic nanoparticles in MR imaging and drug delivery. *Adv. Drug Deliver. Rev.* 2008; 60:1252-1265.
- TARTAJ, P., MORALES, M. P., VEINTEMILLAS-VERDAGUER, S., GONZÁLEZ-CARREÑO, T. y SERNA, C. J.: The preparation of magnetic nanoparticles for applications in biomedicine. *J. Phys. D: Appl. Phys.* 2003; 36:182-197.
- TARTAJ, P., MORALES, M. P., VEINTEMILLAS-VERDAGUER, S., GONZÁLEZ-CARREÑO, T. y SERNA, C. J.: Synthesis, properties and biomedical applications of magnetic nanoparticles. *Handbook of Magnetic Materials.* 2006; 16:403-482.
- ZHANG, L., GU, F. X., CHAN, J. M., WANG, A. Z., LANGER, R. S. y FAROKHZAD, O. C.: Nanoparticles in Medicine: Therapeutic Applications and Developments. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2008; 83:761-769.