

# Material híbrido a base de hidróxidos dobles laminares ZnAl con ácido ursodesoxicólico y su evaluación como sistemas de liberación controlada *in vitro*

Llanos Rodríguez Viridiana<sup>1</sup>, Santana Cruz Alejandra<sup>1\*</sup>, Flores Moreno Jorge Luis<sup>1</sup>, Soto Portas María Lídice<sup>1</sup>, Loera Serna Sandra<sup>1</sup>, Martínez Ortiz María de Jesús<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universidad Autónoma Metropolitana, Departamento de Ciencias Básicas. Av. San Pablo No. 180, Azcapotzalco, Ciudad de México. C.P. 02200. México.

<sup>2</sup>ESIQUIE Instituto Politécnico Nacional, Laboratorio de Investigación en Materiales Porosos, Catálisis Ambiental y Química Fina, UPALM, Av. IPN No. 2580, L. Ticomán, Ciudad de México, 07340, México

\*Autor para correspondencia: sca@correo.azc.uam.mx

## Recibido:

29/junio/2018

## Aceptado:

30/septiembre/2018

## Palabras clave:

ZnAl, ácido ursodesoxicólico, liberación.

## Keywords:

ZnAl, ursodeoxycholic acid, release.

## RESUMEN

Existe una variedad de moléculas biológicamente activas que, por su poca solubilidad y biodisponibilidad no logran tener una buena administración, ni liberación, por ello la búsqueda y estudio de distintos métodos para mejorar estas características, atendiendo a dicha problemática se decide el uso de materiales biohíbridos biocompatibles. El presente trabajo se centró en el estudio del ácido ursodesoxicólico para mejorar características como biodisponibilidad y liberación, intercalándolo en hidróxidos dobles laminares. Esto se realizó por efecto memoria. Posteriormente el material híbrido se encapsuló con biopolímero de carboximetilcelulosa y alginato de sodio, tratando de mejorar la protección del material híbrido y su liberación a través de tracto gastrointestinal. La caracterización de estos materiales se llevó a cabo por el método de difracción de rayos X, espectroscopía de infrarrojo por transformada de Fourier, análisis termogravimétrico y microscopía electrónica de barrido. Las pruebas de liberación fueron evaluadas en UV-Vis.

## ABSTRACT

There exists a wide active biological molecule that, by its low solubility and bioavailability, do not have a well administration, neither an adequate release, that is why the research and study of different methods to enhance these characteristics, getting into the problem, it is chosen the usage of biocompatible biohybrid materials. The present work is focused on the study of ursodesoxycholic acid to enhance characteristics as its bioavailability and release, intercalating it in laminar double hydroxides. This was made by exploiting memory effect. Later, the hybrid material was encapsulated with a biopolymer, carboxymethylcellulose or sodium alginate, willing to enhance the protection to the hybrid material, and their release through the gastrointestinal tract. The characterization of these materials was performed through X-Ray Diffraction, Fourier Transform Infrared, Thermogravimetric Analysis and Scanning Electron Microscope. The biohybrid release studies were analyzed through UV-vis.

## Introducción

En la actualidad el estudio de métodos de protección, liberación y absorción de moléculas biológicamente activas (MBA) ha ido en aumento, dado que muchas de éstas, necesitan ser liberadas de manera controlada por su toxicidad, efectos secundarios, para aumentar su durabilidad y estabilidad (Hwang et al., 2001), además, de obtener protección de diversos factores que puedan afectarla o destruirla. Debido a lo anterior se han realizado diversos estudios de matrices inorgánicas que ayuden a preservar y transportar las MBA's, obteniendo así mejores resultados en cuanto a biodisponibilidad, rendimiento.

Los estudios de materiales inorgánicos como los hidróxidos dobles laminares (HDL) han atraído la atención científica, por su amplia aplicación en la industria, debido a sus principales características tienen la posibilidad de controlar y modificar el espacio interlaminares. También son materiales perfectos para actuar como matrices transportadoras y controladoras de liberación de MBA's (Kandare y Hossenlopp, 2005).

Los antiinflamatorios, analgésicos, antipiréticos entre otros fármacos, se han intercalado exitosamente en HDL mejorando su solubilidad, absorción, biodisponibilidad, captación celular (Kaassis et al., 2016) así como su liberación en el sitio deseado (Rives et al., 2013).

Un material híbrido es la combinación de dos compuestos de distinta naturaleza una orgánica como lo puede ser las MBA's y una inorgánica como los HDL.

Los HDLs, también conocidos como compuestos tipo hidrotalcita, son materiales bidimensionales pertenecientes a la familia de las arcillas aniónicas cuya estructura está representada por la fórmula  $[M(II)_{1-x}M(III)_x(OH)_2(A^{n-})_{n/x}] \cdot m H_2O$ . Estos materiales se forman a partir de láminas infinitas de alta simetría compuestas de unidades básicas tipo brucita unidas por sus aristas, donde cationes  $Mg^{2+}$  se encuentran coordinados octaédricamente con seis grupos OH. Las láminas se encuentran apiladas y su interacción es debida a enlaces tipo puente de hidrógeno. Así, como consecuencia de una sustitución isomórfica parcial de los iones divalentes M(II) por iones trivalentes M(III), se genera un exceso de carga positiva a lo largo de las láminas que debe ser compensada por un anión que se aloja en el espacio interlaminares (A) de carga n, pero debido a que no todo el espacio es ocupado por aniones, una fracción es ocupada por moléculas de agua.

Los HDL poseen propiedades únicas; la primera es la capacidad de intercambio iónico que se rige por la

selectividad de aniones interlaminares y la segunda es el efecto memoria.

Esta última consiste en la capacidad de reconstrucción de los HDL después de ser sometidos a tratamiento térmico. El proceso térmico lleva a la obtención de óxidos mixtos  $Mg(Al)O$ , aunque también es posible sintetizarlos y posteriormente reconstruirlos.

Una MBA interesante es el ácido ursodesoxicólico (AUDC), la MBA propuesta es una sustancia natural que se produce fisiológicamente en el hígado. Así mismo, es posible encontrarla comercialmente, siendo usada para disolver cálculos biliares, además, de combatir algunas enfermedades hepato biliares colestásicas, que son enfermedades en el hígado provocadas por la interrupción del flujo biliar.

Este proyecto tiene como propósito, la síntesis de materiales híbridos usando material inorgánico a base de HDL a base  $ZnAl$  y como parte orgánica el AUDC. A partir de éstos generar materiales biohíbridos a base de alginato de sodio o carboximetilcelulosa, comprobando la liberación de AUDC a través de una simulación *in vitro* de tracto gastrointestinal.

## Metodología

### Síntesis de hidróxidos dobles laminares de $ZnAl-NO_3$

Para esta síntesis, se utilizó un matraz de 3 bocas de 500 mL, en el que se colocaron 0.34 mol de  $Zn(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$  y 0.165 mol de  $Al(NO_3)_3 \cdot 9H_2O$  en 500 mL de agua desionizada y libre de  $CO_2$  a temperatura ambiente. Posteriormente, se agregaron 1.65 moles de urea y 1 mol de  $NH_4NO_3$ , el matraz con la solución resultante se colocó en un equipo con sistema de reflujo. El sistema se mantuvo con argón durante 1 h, en agitación constante y a temperatura de 90 °C con ayuda de un baño de arena, después de dicho tiempo el flujo de argón fue retirado, manteniendo el reflujo, la agitación y la temperatura por 10 h. Transcurrido el tiempo, el precipitado que se obtuvo se centrifugó durante 15 min, a este sólido se le realizaron varios lavados con agua desionizada caliente y libre de  $CO_2$ . Finalmente, el sólido se dejó secar a 120 °C durante 12 h en una estufa (Inayat et al., 2011).

### Síntesis de materiales híbridos con $ZnAl-AUDC$ por efecto memoria

Para esta síntesis se colocaron 0.5 g de HDL ( $ZnAl-NO_3$ ) en tratamiento térmico, con un flujo de aire de 67 mL/min con una rampa de temperatura de 5°/min hasta 500 °C y se mantuvo por 5 h. Posteriormente se retiró y dejó enfriar sin destapar para evitar su rehidratación.

Mientras en un matraz de 3 bocas de 100 mL se colocaron 1.8 g de AUDC con 30 mL de agua desionizada y descarbonatada esta solución se puso en agitación constante, en atmósfera inerte con ayuda de argón y se le agregó poco a poco NaOH 0.1 M (igualmente preparada con agua descarbonatada y desionizada), hasta alcanzar un pH de 9, posteriormente se agregó el HDL tratado térmicamente, la mezcla se dejó con flujo de argón por 30 min, después se selló y se dejó añejar por 7 días a temperatura ambiente con agitación constante.

Transcurridos los 7 días, el precipitado obtenido de centrifugó y lavó en varias ocasiones con agua desionizada y libre de CO<sub>2</sub> para prevenir la intercalación de carbonatos, el sólido obtenido se dejó secar a 50 °C en la estufa (Lima et al., 2013).

### Técnicas de caracterización

La caracterización estructural por difracción de rayos-X (DRX) se llevó a cabo en un difractómetro Philips X'PERT PRO, las muestras se analizaron en forma de polvo en un intervalo de 4 a 80 en 2θ. Los espectros de infrarrojo (FTIR) se obtuvieron en un espectrofotómetro NICOLET MAGNA IR 750. El área superficial se obtuvo por medio de fisiorción de nitrógeno en un equipo BELSTROP-max, (BEL-JAPAN). Para caracterizar la morfología a cada paso, se llevó a cabo el análisis en un microscopio electrónico de barrido (SUPRA 55V (Zeiss)) y en el mismo equipo se realizó espectroscopia de energía dispersiva de rayos-X.

### Simulación *in vitro* del paso por el tracto gastrointestinal

Para realizar el seguimiento en la simulación *in-vitro* de la liberación de MBA en el tracto gastrointestinal se generaron curvas de calibración con el apoyo de un espectrofotómetro UV-Vis marca SHIMADZU modelo PharmaSpec UV-1700 para posteriormente traducir la absorbancia registrada al cambio en la concentración de la MBA y poder comparar las distintas curvas de liberación.

Las perlas del material biohíbrido se mantuvieron por 2 h a un pH de 1.2 (0.1 g NaCl y 0.7 mL de HCl al 37 % de pureza), simulando el fluido gástrico; después por 2 h a un pH de 6.8 (la solución fue preparada mediante la adición de 0.03 g NaOH, 0.40 g NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>•H<sub>2</sub>O y 0.62 g de NaCl a la solución de pH de 1.2), esta segunda simula el fluido intestinal; por último durante 4 h a un pH de 7.4 (se adicionó NaOH 1M a la solución de pH 6.8), asemejando la segunda zona del fluido intestinal (Barkhordari y Yadollahi, 2016).

## Resultados y discusión

Para poder tener una mejor comprensión de los materiales obtenidos, así como el análisis de sus resultados, se empleará la nomenclatura que se muestra en la tabla 1.

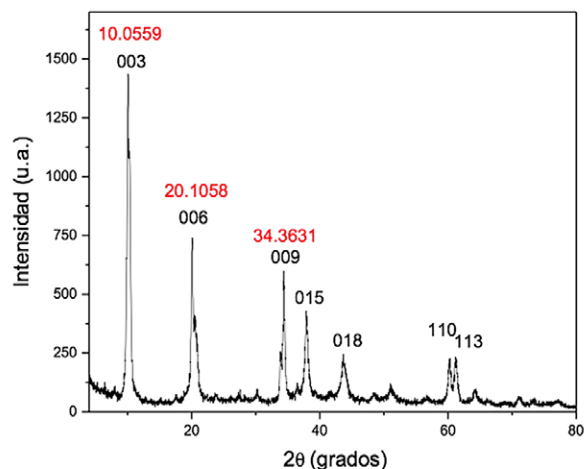
**Tabla 1.** Nomenclatura

Materiales	HDL - hidróxido doble laminar
MBA	AUDC - ácido ursodesoxicólico
Método de obtención	REC - reconstrucción
Biopolímero	CMC - carboximetilcelulosa ALG - alginato de sodio

De esta manera, si se presenta, la siguiente nomenclatura HDL-AUDC-REC-CMC, se sabrá que es un HDL intercalado con AUDC por el método de reconstrucción (efecto memoria), recubierto con carboximetilcelulosa.

### Análisis estructural ZnAl

La síntesis ZnAl-NO<sub>3</sub> fue realizada por el método de urea, partiendo de Zn(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y Al(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, con iones NO<sub>3</sub><sup>-</sup> intercalados en la región interlamina. En la figura 1, se muestra el difractograma de rayos-X obtenido, en el cual se pueden observar los planos en color negro y sus valores en la posición 2θ en color rojo respectivamente.



**Figura 1.** Difractograma Síntesis ZnAl-NO<sub>3</sub>. Analizado, por comparación con el patrón de difracción típico de la HDL, se pueden ver los picos característicos de estos materiales, lo cual nos permite afirmar que se trata de un HDL-ZnAl-NO<sub>3</sub>, así como corroborar su alta cristalinidad.

Identificadas las reflexiones características se usó la información obtenida para poder determinar el tamaño de partícula aplicando la ecuación de Scherrer (Ecuación 1).

$$D = \frac{K\lambda}{\beta \cos\theta} \quad \text{Ecuación 1}$$

Donde:

$K$  = factor de forma geométrica que para estos materiales el valor es 0.9

$\lambda$  = longitud de onda del haz que incide sobre la muestra, el cual tiene un valor de 1.5405 Å

$\beta$  = ancho total a la mitad de la intensidad máxima en radianes

$\theta$  = ángulo de Bragg en grados

\* En los valores de  $\lambda$  y  $\beta$  se mantendrán constantes para el análisis de todos los difractogramas a analizar.

Aplicando los valores obtenidos de  $\beta = 0.598$  y del plano (003) obtenemos un tamaño de partícula de 13.32 nm, el tamaño obtenido nos indica que se obtuvo un material de tamaño nanométrico o dicho de otro modo un nanomaterial.

Con los mismos datos que nos arroja el difractograma es posible aplicar la Ley de Bragg (Ecuación 2).

$$n\lambda = 2d \sin\theta \quad \text{Ecuación 2}$$

Donde:

$n$  = un número entero

$\lambda$  = es la longitud de onda del cátodo usado

$\theta$  = el ángulo de difracción

Se conocen todos los datos y con ello podemos conocer el parámetro  $d = 8.78$  Å que es la distancia interplanar, así como, también calcular los parámetros de red  $a$  y  $c$ , lo cuales son calculados con las reflexiones (110) y (003) corresponden a la distancia entre cationes y la distancia interlaminar respectivamente donde  $a = 2d_{110}$  y  $c = 3d_{003}$ .

En este caso en los valores de los parámetros  $a$  y  $c$  son 3.06 Å y 26.36 Å respectivamente.

Para conocer la altura de la galería es necesario restar el tamaño de una lámina tipo brucita con valor de 4.8 Å (Martínez y Carbajal, 2012), al valor del plano basal ( $d_{003}$ )

obtenido en nuestro material con valor en este caso de 8.78 Å, obteniendo así una altura de galería de 3.98 Å. Esquematizada para un mejor entendimiento en figura 2.

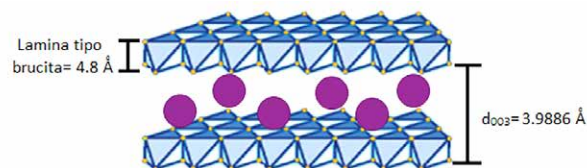


Figura 2. Dimensiones HDL ZnAl-NO<sub>3</sub>

El espectro infrarrojo obtenido para la síntesis ZnAl-NO<sub>3</sub> (Figura 3), presenta una banda ancha e intensa alrededor de 3400-3500 cm<sup>-1</sup> se atribuye a las vibraciones de estiramiento y tensión de los grupos O-H existentes en la capa y la que se encuentra en la intercapa, la banda de 1638 cm<sup>-1</sup> se atribuye a la vibración de los grupos hidroxilo, la banda que aparece en 1351 cm<sup>-1</sup> corresponde a las vibraciones asimétricas por elongación de los iones NO<sub>3</sub>, para concluir las bandas que se encuentra de 500 cm<sup>-1</sup> a menores valores se atribuyen a los enlaces metal oxígeno (M-O y O-M-O).

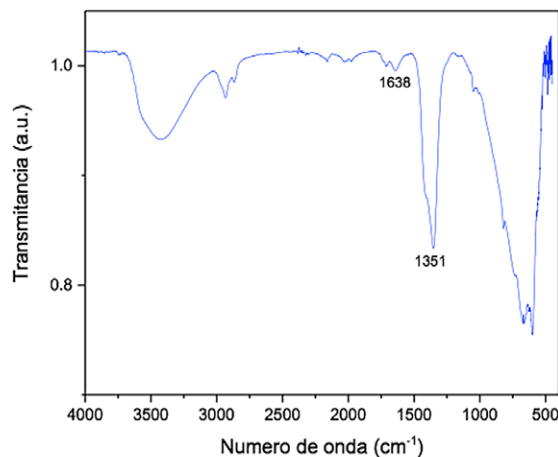


Figura 3. FTIR de HDL ZnAl-NO<sub>3</sub>

El sólido también fue sometido a pruebas de fisisorción de N<sub>2</sub>, dando un gráfico (Figura 4), donde se nota una isoterma de tipo II según la clasificación de la IUPAC, la cual representa una adsorción en monocapa y multicapa sin restricción, del mismo modo permite decir que es un material mesoporoso.

Con esta misma técnica se logró saber que el material sintetizado cuenta con un área superficial baja, de 23.34 m<sup>2</sup> g<sup>-1</sup>, con un tamaño de poro promedio de 25.55 nm.

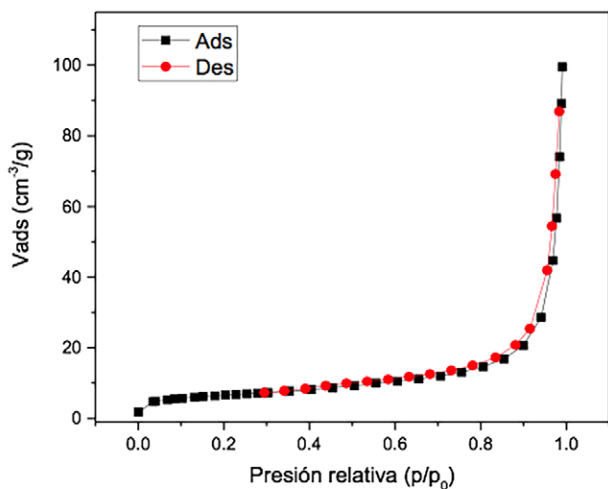


Figura 4. Gráfica fisisorción de N<sub>2</sub> para ZnAl-NO<sub>3</sub>.

La morfología superficial de la síntesis ZnAl-NO<sub>3</sub> (Figura 5), fue observada en un microscopio electrónico de barrido. Estas micrografías están tomadas a 20 y 50 KX respectivamente, con forma hexagonal lo que permite decir que tienen una cristalinidad alta. Reafirmando la obtención de un material tipo HDL.

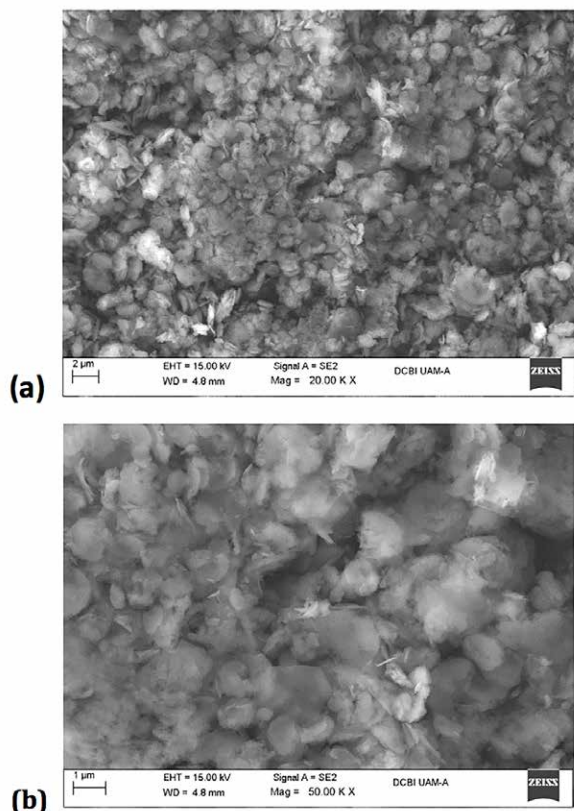


Figura 5. MEB ZnAl-NO<sub>3</sub>. (a) 20 KX y (b) 50 KX respectivamente

### Material híbrido HDL-AUDC

La intercalación de MBA (AUDC), en la lámina de ZnAl-NO<sub>3</sub>, se llevó a cabo aprovechando la propiedad de los HDL de efecto memoria; se calcinó y rehidrató el sólido ZnAl-NO<sub>3</sub>, se confirma la intercalación del AUDC ya que los picos originales del sólido se desplazaron a ángulos más bajos ( $2\theta$ ) comprobado en el difractograma

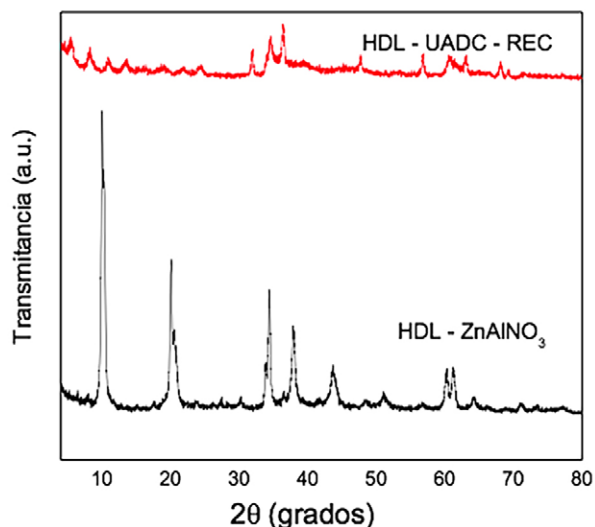


Figura 6. Comparación DRX ZnAlNO<sub>3</sub> y HDL - AUDC - REC

Para hacer el análisis estructural de la síntesis se tomará solo el difractograma de la síntesis HDL-AUDC-REC (Figura 7). En el cual podemos observar los picos característicos de un material HDL, así como su desplazamiento a ángulos ( $2\theta$ ), más bajos que corresponde al plano basal (003), como de igual manera se pueden ver sus armónicos (006) y (009) con valores de 5.55 Å, 10.97 Å y 16.36 Å respectivamente.

Ocupando la ecuación 1 se obtiene un tamaño de partícula de 9.44 nm, el material al igual que su precursor es un nanomaterial. Usando la ecuación 2, se obtienen los valores de los parámetros  $c = 47.69$  Å y  $a = 3.04$  Å, el valor de  $d_{003} = 15.89$  Å, así como el valor de la altura de la galería 11.09 Å.

En el difractograma se pueden observar 3 picos alargados entre los valores de 30° y 40° de  $2\theta$ , los cuales pueden ser asignados a los tres picos característicos del ZnO.

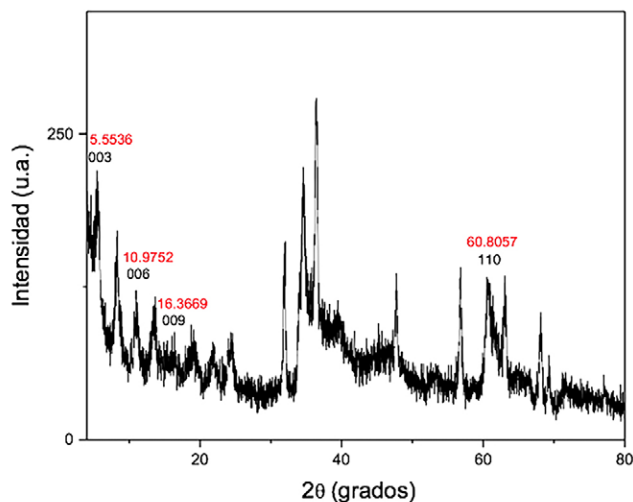


Figura 7. DRX HDL – AUDC – REC

Para poder analizar el arreglo y orientación del AUDC sódico en el interior de la lámina, se realizó una reproducción de la molécula del AUDC sódico en el programa de Chem3D (Figura 8). La molécula modelada muestra las siguientes dimensiones: altura de 6.02 Å y ancho de 7.01 Å. Se tomó como base 12.49 Å, debido a que se encuentra en paralelo del ión carboxilo, el cual servirá como unión con las láminas, dado que al ionizarse y desprotonar al sodio se forma un ión carbonilo, como éste tiene carga negativa se verá atraído a la carga positiva de la lámina.

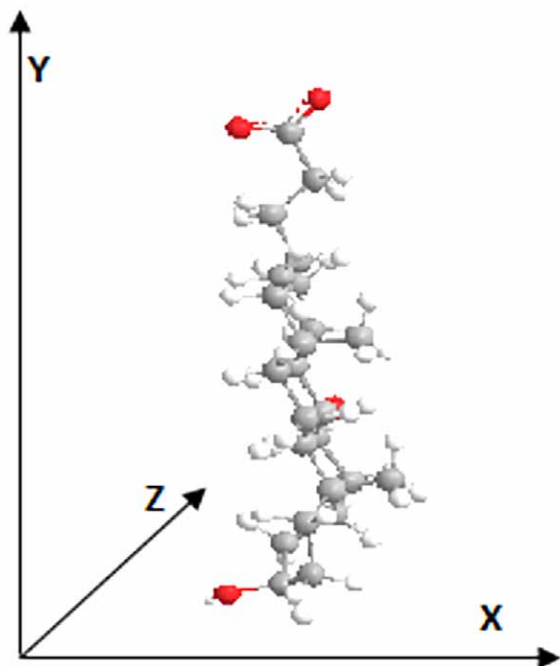


Figura 8. Modelo tridimensional de AUDC sódico

Con los valores de la altura de la galería y la altura de la molécula de AUDC sódico se determina el ángulo de inclinación de la molécula. El siguiente esquema lo explica con más detalle (Figura 9).

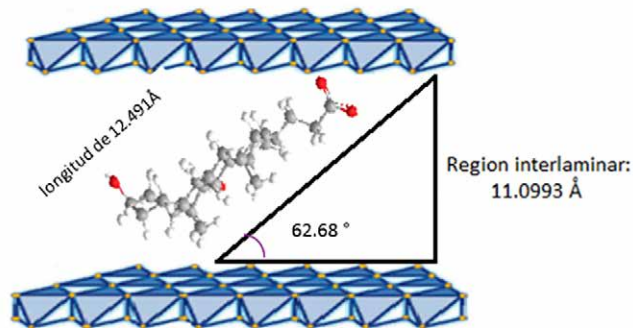


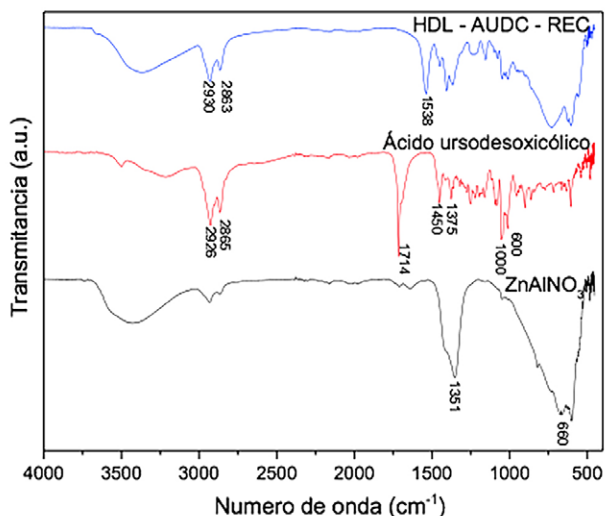
Figura 9. Acomodo de AUDC sódico en HDL-AUDC-REC

Para poder entender mejor el análisis de FTIR de la síntesis HDL-AUDC-REC se hizo comparando el IR del material precursor, del AUDC y de la síntesis (Figura 10).

Los 3 materiales presentan una banda ancha alrededor de los valores de 3400-3500  $\text{cm}^{-1}$  los cuales se atribuyen a las vibraciones de estiramiento y tensión de los grupos O-H existentes en la capa y la que se encuentra en la intercapa en el caso de los materiales HDL, en el caso del AUDC se atribuye a los O-H existentes en su estructura, los valores de 2926-2865  $\text{cm}^{-1}$  de las bandas que aparecen en el AUDC y en el material híbrido son atribuidas a los  $\text{CH}_3$  de la estructura del AUDC, también presentes en el material híbrido, en el AUDC se observa una banda en el valor de 1715  $\text{cm}^{-1}$  atribuida a los grupos C=O pertenecientes a su estructura los cuales no aparecen en ninguno de los materiales tipo HDL.

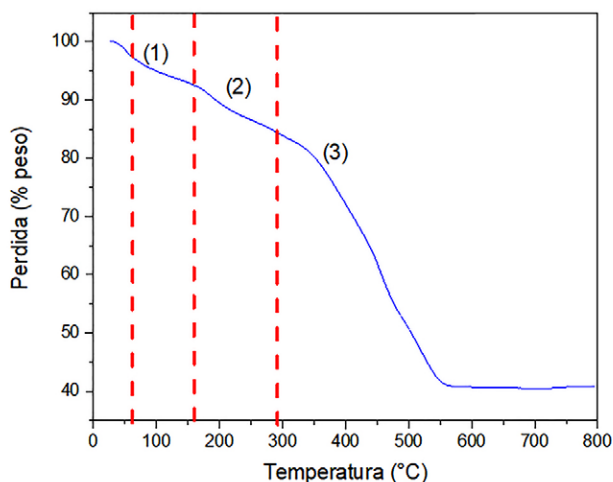
En el espectro del HDL  $\text{ZnAlNO}_3$  existe una banda con el valor de 1351  $\text{cm}^{-1}$  la cual se atribuye a los  $\text{NO}_3$  que el HDL guarda en su espacio interlamina los cuales en el material híbrido HDL-AUDC-REC ya no es visible con lo que se puede confirmar el alojamiento de otro huésped en su espacio interlamina.

Las bandas con valores de 1450 y 1375  $\text{cm}^{-1}$  presentes en el AUDC son atribuidas a la flexión de los grupos  $-\text{CH}_3$  de su estructura, los cuales también se ven presentes en el material híbrido, las bandas de valores de 1000 a 600  $\text{cm}^{-1}$  presentes en el AUDC pertenecen a los grupos C-H fuera del plano, por último, las bandas de 660  $\text{cm}^{-1}$  a menores valores presentes en los materiales HDL pertenecen a los enlaces metal oxígeno (M-O y O-M-O).



**Figura 10.** Comparación de FTIR de  $ZnAl-NO_3$ , AUDC y HDL-AUDC-REC

El material híbrido también fue sometido a prueba de TGA (Figura 11), donde el material sufre 3 eventos importantes debido a pérdidas significativas de masa. El primer evento se da antes de los 200 °C en dos etapas: en aproximadamente 60 °C y 180 °C respectivamente, las cuales son atribuidas a las moléculas de agua absorbidas y las que se encuentran en la región interlamilar del material híbrido. El segundo evento ocurre en aproximadamente a 290 °C donde comienza la descomposición de aniones, como el AUDC. Finalmente, de 350 °C a 550 °C la deshidroxilación de las láminas formando óxidos mixtos, el cual representa un 40 % de masa.

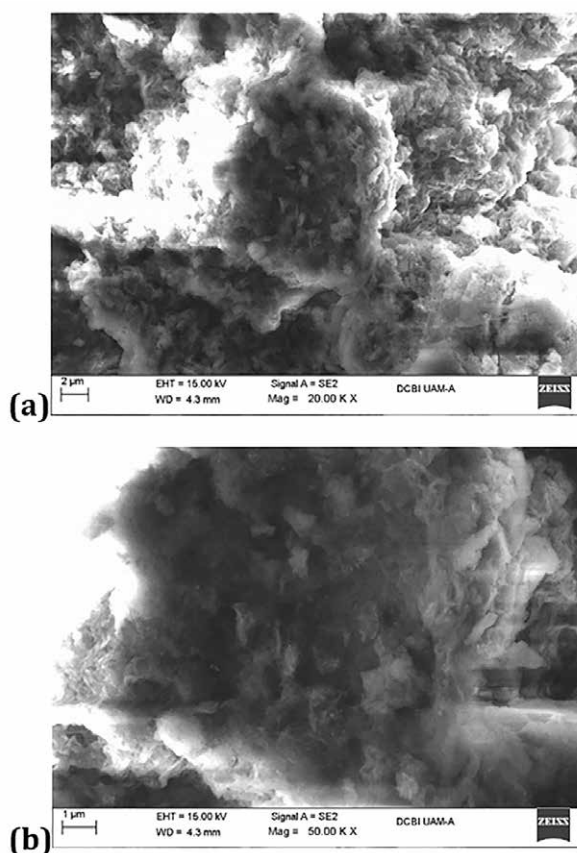


**Figura 11.** TGA de HDL-AUDC-REC

Para poder obtener la morfología del material híbrido HDL-AUDC-REC, se analizó en el microscopio electrónico

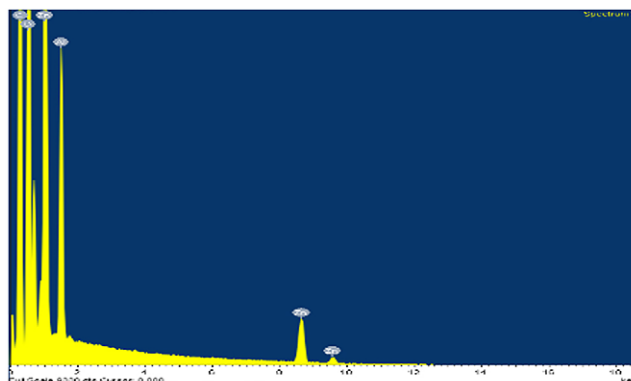
de barrido (Figura 12), se realizaron a 20 KX y 50 KX respectivamente. En las micrografías se puede observar más porosidad y menos cristalinidad que en el HDL precursor de esta síntesis. Aunque la muestra es poco

homogénea aún es posible ver partículas hexagonales apoyando con esto la obtención de un material HDL.



**Figura 12.** Micrografía HDL-AUD-REC (a) 20 KX, (b) 50KX.

También fue posible realizar el estudio EDS del sólido (Figura 13), obteniendo la siguiente composición de la síntesis HDL-AUDC-REC (Tabla 2).



**Figura 13.** EDS HDL-AUDC-CAL

Con la composición obtenida se puede confirmar la intercalación de la molécula de AUDC, dado que la cantidad de C aumenta por los grupos carboxilo que contiene la MBA en su interior. De igual forma se observa cómo no existe material de contaminación en la síntesis.

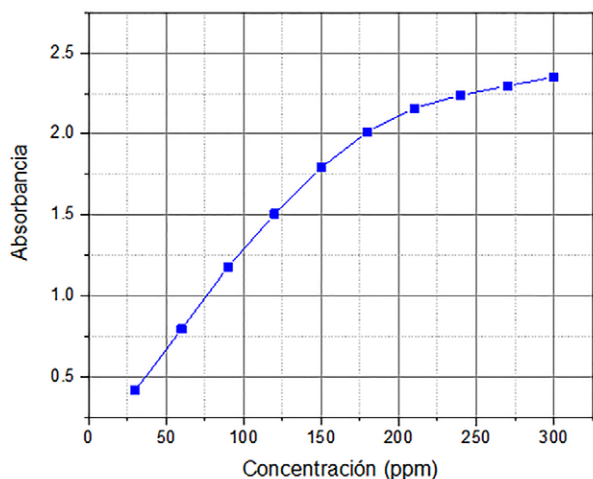
**Tabla 2.** Composición HDL-AUDC-REC

Elemento	% Peso
C	46.06
O	32.56
Al	3.27
Zn	18.11

**Evaluación In-Vitro**

La evaluación *in vitro* se llevó a cabo con el híbrido obtenido, así como el AUDC puro encapsulados en alginato y en CMC respectivamente, haciendo las comparaciones pertinentes entre ellos.

Esta comparación fue posible gracias a una curva de calibración en donde se controlaron las partes por millón (ppm), del AUDC (Figura 14), teniendo una concentración de 30 a 300 ppm. Con la ayuda de esta curva es posible encontrar la concentración de AUDC en los distintos tiempos en que se tomaron las muestras.



**Figura 14.** Curva de calibración de AUDC de 30-300 ppm

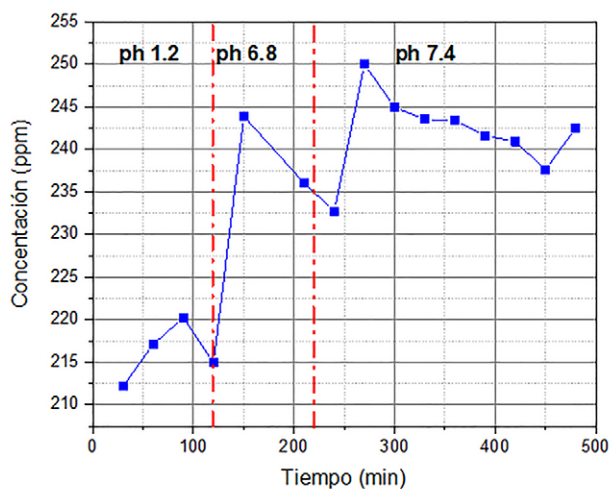
Con una ecuación de recta:  $y = 0.0072x + 0.4926$

Se llevó a cabo la prueba de liberación encapsulando AUDC puro en el alginato de sodio y CMC para hacer una comparación con la liberación del material biohíbrido

obtenido, esto con la intención de tener una mejor comparación de las mejoras que el material le pueda aportar al AUDC.

**ALG-AUDC**

Se encapsuló AUDC puro en alginato de sodio el cual se sometió a la prueba de liberación con duración de 8 h y con los diferentes pH simulando el tracto gastrointestinal, obteniendo la gráfica siguiente (Figura 15). En ella es posible observar que en pH de 1.2 (el cual es ácido), tiene una liberación que va de 212 a 220 ppm para después disminuir, en pH de 6.8 se libera un máximo de 243 ppm teniendo después una caída, para finalmente en las últimas 4 horas, en pH de 7.4 alcanzar la mayor liberación con 250 ppm de AUDC. Aunque en el último punto de la liberación aún fue posible ver un aumento, éste ya no es muy grande por lo que se puede decir que el AUDC fue liberado casi en su totalidad.



**Figura 15.** Liberación de ALG-AUDC concentración vs tiempo

**CMC-AUDC**

El AUDC también fue encapsulado en el biopolímero de CMC, el cual se sometió a la prueba de liberación con duración de 8 h y con los diferentes pH simulando el tracto gastrointestinal, obteniendo la siguiente gráfica (Figura 16), en ella se observan los datos de concentración vs tiempo, los datos del pH 1.2 correspondientes a las dos primeras horas no se reportaron, ya que no se observó una tendencia de liberación de AUDC.

En las 2 h siguientes de la prueba los valores de absorbancia ya son más consistentes reportando una liberación de 242 ppm a los 150 min del experimento teniendo una caída drástica, después en el pH de 7.4 se



observa un aumento de concentración paulatina para alcanzar un máximo de AUCD liberado a los 420 min de 245 ppm. Los datos son poco precisos por las alteraciones tenidas al principio de la prueba.

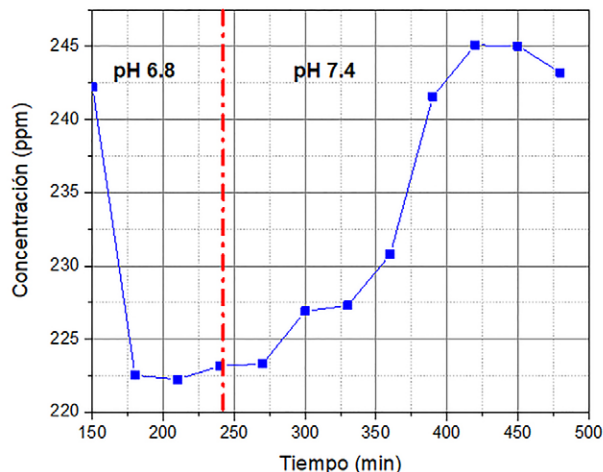


Figura 16. Liberación CMC-AUCD, concentración vs tiempo

### Materiales Biohíbridos

Los materiales biohíbridos obtenidos fueron sometidos a la prueba de liberación *in vitro* para probarlos como sistemas de liberación controlada del AUCD. A continuación, se analizará cada una de las gráficas de concentración vs tiempo obtenida de cada biohíbrido.

#### Biohíbridos HDL-AUCD-REC-ALG

El material híbrido obtenido por el método de efecto memoria, fue encapsulado en alginato de sodio con la finalidad de crear un material biohíbrido y someterlo a evaluación como sistema de liberación controlada en una simulación del tracto gastrointestinal *in vitro*.

El comportamiento de liberación del material biohíbrido se muestran en la figura 17, en el cual se puede observar que en las primeras 2 h correspondientes a un pH de 1.2, se tiene una liberación de AUCD baja que alcanza un máximo de 208 ppm a los 120 min, posteriormente en las siguientes 2 h correspondientes a un pH de 6.8 se ve una liberación de MBA en aumento paulatino que va desde 225 a 240 ppm, para finalmente en las últimas 8 h correspondientes al pH de 7.4 alcanzar su punto máximo de liberación del AUCD de 250 ppm para posteriormente bajar y mantenerse casi constante, lo que hace suponer que se ha liberado el AUCD por completo a partir de los 450 min.

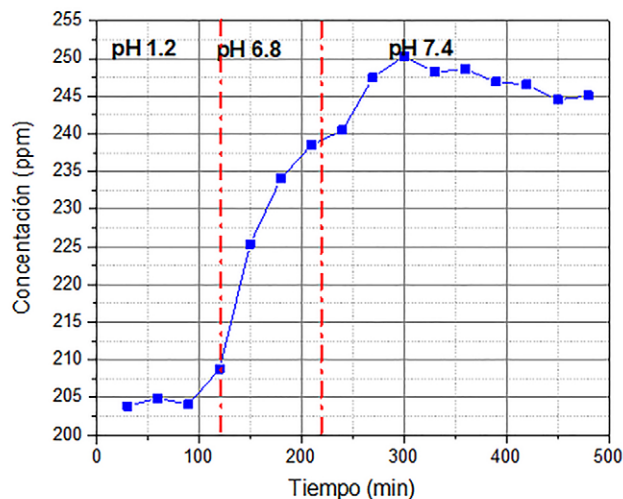


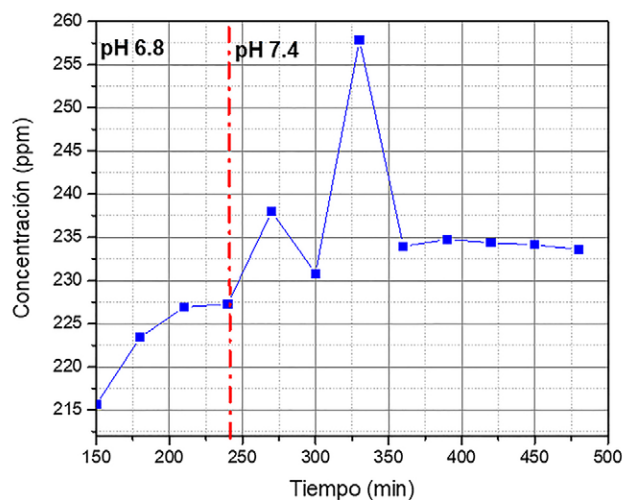
Figura 17. Liberación HDL-AUCD-REC-ALG concentración Vs tiempo.

#### Biohíbridos HDL-AUCD-REC-CMC

En este apartado se analizarán los resultados de los biohíbridos recubiertos con CMC. En comparación del alginato las mediciones obtenidas se analizarán a partir de los 150 min que corresponden al pH de 6.8 ya que los datos del pH de 1.2 no tiene una tendencia de liberación y los datos de absorbancia son muy alterados.

El material híbrido obtenido por el método de efecto memoria, fue encapsulado en CMC con la finalidad de crear un material biohíbrido y someterlo a evaluación como sistema de liberación controlada en una simulación del tracto gastrointestinal *in vitro*.

En la gráfica realizada con los datos obtenidos (Figura 18), se observa una liberación paulatina y en aumento en la región correspondiente al pH de 6.8, de 150 min a 240 min que va de 215 a 227 ppm, posteriormente en las últimas 8 h donde el pH es de 7.4 se observa una liberación máxima de 257 ppm a los 330 min, la cual después disminuye drásticamente y se mantiene constante, información que podemos traducir a una liberación de AUCD total a partir de los 420 min.



**Figura 18.** Liberación HDL-AUDC-REC-CMC concentración Vs tiempo.

## Conclusiones

Se logró la síntesis de  $ZnAl-NO_3$ , corroborando su análisis estructural por diferentes técnicas, así como la obtención de un material nanométrico.

Se lograron obtener materiales híbridos a base de HDL por el método de efecto memoria con AUDC obteniendo un tamaño de partícula de 9.44 nm.

Se lograron hacer biohíbridos a base de HDL-AUDC con alginato de sodio y CMC.

En cuanto a la evaluación *in vitro* de los biohíbridos recubiertos con alginato de sodio, se obtuvo una liberación de 245 ppm en 450 min, mientras que en CMC tan solo en 420 min hay una liberación de 235 ppm, quitando algunos puntos fuera del orden, es posible observar que hay una mejor tendencia en CMC.

Por consiguiente, se tiene una mejora en los materiales biohíbridos recubiertos tanto con alginato como con CMC ya que se alcanzó una liberación mayor, así como total del AUDC, lo que no ocurre con el biopolímero que contiene solo al AUDC, tanto en alginato como en CMC, de hecho, es posible observar un descontrol y una rápida liberación de la MBA.

## Referencias

Barkhordari S., Yadollahi M. (2016). Carboxymethyl cellulose capsulated layered double hydroxides-drug nanohybrids for Cephalexin oral delivery. *Applied Clay Science*, 121–122, pp: 77–85.

Hwang, S., Han Y., Choy J. (2001). Intercalation of Functional Organic Molecules with Pharmaceutical , Cosmeceutical and Nutraceutical Functions into Layered Double Hydroxides and Zinc Basic Salts. *Bull. Korean Chem. Soc.*, 22: 1019–1022.

Inayat, A., Klumpp M., Schwieger W. (2011). The urea method for the direct synthesis of ZnAl layered double hydroxides with nitrate as the interlayer anion. *Applied Clay Science.*, 51: 452–459.

Kaassis, A. Y. A., Xu Si-Min, Guan S. (2016). Hydroxy double salts loaded with bioactive ions: Synthesis, intercalation mechanisms, and functional performance. *Journal of Solid State Chemistry.*, 238: 129–138.

Kandare E., Hossenlopp J. M. (2005). Hydroxy double salt anion exchange kinetics: Effects of precursor structure and anion size. *Journal of Physical Chemistry B.*, 109: 8469–8475.

Lima E., Flores J., Santana A., Leyva-Gómez G., Kröttschet E. (2013). Controlled release of ferulic acid from a hybrid hydrotalcite and its application as an antioxidant for human fibroblasts. *Microporous and Mesoporous Materials.*, 181: 1–7.

Martínez D. Carbajal G. (2012). Hidróxidos dobles laminares: Arcillas sintéticas con aplicaciones en nanotecnología. *Avances en Química.*, 7: 87–99.

Rives V., Del Arco M., Martín C. (2013). Layered double hydroxides as drug carriers and for controlled release of non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs): A review. *Journal of Controlled Release.*, 169: 28–39.