

Caracterización de materiales nanoestructurados de Cu-TiO₂ utilizados en biomedicina

González García Samuel¹, Bustos Martínez Jaime Amadeo¹, Hamdan Partida Aída¹
Ortiz Islas Emma Elisa², López Goerne Tessy María^{1,2}

¹Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco, Departamento de Atención a la Salud
Calzada del Hueso 1100, Col. Villa Quietud, Del. Coyoacán. México, D. F. CP 04960.

²Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez".
Av. Insurgentes Sur No. 3877, Col. La Fama, Del. Tlalpan. México, D. F. CP 14269.

samuel2023@hotmail.com

Fecha de aceptación: 10 de Agosto de 2015

Fecha de publicación: 23 de septiembre de 2015

RESUMEN

En los últimos años con la aplicación de la nanotecnología ha habido un rápido desarrollo en la industria y especialmente en medicina, debido a que los nanomateriales con tamaños entre 1 y 100 nm poseen nuevas o distintas propiedades funcionales físicas y químicas. Nanomateriales a base de óxidos metálicos tienen superficies grandes y son porosos, por lo cual en su mayoría sirven como matrices transportadoras de fármacos, complejos y otras moléculas de interés biológico. En este trabajo se utilizaron diferentes precursores de Cobre (Cu) para preparar las nanopartículas, las cuales entraron en la clasificación IV de isotermas de adsorción/desorción en las cuales el tamaño del poro está entre 1 y 20 nm de diámetro.

Palabras clave: Cobre, titania, caracterización.

ABSTRACT

In recent years the application of nanotechnology has been rapid development in the industry and especially in medicine, because nanomaterials with sizes between 1 and 100 nm have new or different functional physical and chemical properties. Nanomaterials based on metal oxides and have large surface areas are porous, whereby mostly serve as drug carrier matrices, complexes and other molecules of biological interest. In this work different precursors copper (Cu) were used to prepare the nanoparticles, which entered the classification IV isotherm adsorption/desorption in which the pore size is between 1 and 20 nm in diameter.

Key words: copper, titania, characterization.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años con la aplicación de la nanotecnología ha habido un rápido desarrollo en la industria y la medicina, debido a que los nanomateriales poseen distintas propiedades funcionales, además que están acondicionados para dirigirse a blancos terapéuticos específicos (Maqsood *et al.*, 2014).

El cáncer constituye más de 100 tipos de enfermedades con diferente epidemiología y factores de riesgo (Stratton *et al.*, 2009). En México en 2013, el cáncer fue la tercera causa de muerte y se estima que cada año se detectan 128,000 casos nuevos (SSA; 2013).

La FDA ha aprobado el uso de diversos medicamentos nanoparticulados para el cáncer entre ellos el Abraxane® (paclitaxel) (Ping y Rusell, 2013), Doxil® (doxorubicin) entre otros, además de estar en etapas clínicas y subclínicas otros principios activos usando la nanotecnología (Engelberth *et al.*, 2014). En México se ha desarrollado una nueva forma de tratar el cáncer usando nanobiocatalizadores Sol-gel (López *et al.*, 2008; López *et al.*, 2010; López *et al.*, 2013) cogelados con diversos complejos metálicos de platino y Cobre al mismo tiempo que la titania.

Estudios reportan que nanopartículas con complejos de diferentes metales, entre ellos el Cobre II (Cu II) son capaces de degradar el DNA afectando las funciones vitales de las células cancerosas (López *et al.*, 2010). Por lo tanto es importante la determinación de sus propiedades fisicoquímicas para poder sugerir mecanismos de interacción y liberación (Jang *et al.*, 2014). En este trabajo se caracterizaron las propiedades físico-químicas de nanopartículas de titania dopadas con varios complejos de Cobre.

METODOLOGÍA

Espectroscopia de UV-Vis de sólidos de Reflectancia difusa

Se hizo una pastilla de cada una de las muestras de nanopartículas y de los precursores de Cobre y titania de aproximadamente 200 mg en una prensa hidráulica Carver® a 4000 psi. Estas pastillas se analizaron en el espectrofotómetro 2008 SA13 (Scinco® Co.LTD), con un barrido de 250 a 800 nm utilizando como blanco el polímero USRS-99-010 (Labsphere®), los datos obtenidos se estudiaron con el software Lab Pro Plus®.

Espectroscopia de FTIR

Se realizaron pastillas con 125 mg de KBr y 5 mg de muestra por cada nanopartícula y precursores de Cobre y titania, colocándolo en el espectrofotómetro FTIR IR Affinity 1 (Shimadzu®), programado a 50 escaneos y los datos obtenidos se analizaron con el software IR-Solution®.

Análisis térmico diferencial (DTA)/ termogravimétrico(TGA)

Se colocaron de 5 a 10 mg de nanopartículas y precursores de Cobre y titania en una celda de Pt, y una celda vacía se usó como referencia. Se hizo un barrido de temperatura de 25 a 800 °C a una velocidad de 10 °C por 10 minutos en el equipo SAT i1000® (SAT®). Se utilizó flujo de nitrógeno a una presión de entre 10 y 15 mmHg. Los datos de DTA y TGA se analizaron con el software Infinity Pro Software®.

Análisis de fisisorción de nitrógeno (BET)

Se pesaron entre 200 y 400 mg de solamente las nanopartículas y TiO₂ en celdas del equipo de desgasificación con filtro para realizar el pretratamiento de la muestra con las siguientes condiciones: 50 °C a alto vacío por 48 horas. Se colocó N₂ líquido en la base del equipo y las celdas en los puertos del dispositivo BET PREP II®Vac y BEL SORP II mini® (BEL Japan®.inc) de fisisorción de nitrógeno. Se colocaron los parámetros en el software BelSorp Mini® de las siguientes condiciones de corrida

temperatura de 77 K con presión relativa de 0.01-0.99 P/P_o. Los datos se tratan con el software BEL MASTER®.

Microscopía electrónica de barrido (SEM)

Para conocer el tamaño de los aglomerados de nanopartículas y la forma cristalina de los precursores de Cobre y titania se colocó una pequeña muestra de cada nanoestructura y precursor en la platina de la cámara del Microscopio Electrónico de Barrido JEOL-JEM-2100F (Tokio, Japan®). Posteriormente la muestra se sometió a alto vacío en la cámara del microscopio a un rayo de aceleración de electrones de 5 kV sin pretratamiento de recubrimiento de oro, a una distancia de trabajo de 5 a 6 nm.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Espectroscopia de Reflectancia Difusa

Se encontró el pico característico del TiO₂ en 380 nm al igual que la transición común del átomo de Cobre entre 280 y 290 nm para cada nanopartícula, además que se conservan los picos de absorción de los precursores en todas las concentraciones de las nanoestructuras (Figura 1).

Espectroscopia de FTIR

Se observaron las bandas características del TiO₂ en 1632 y 1527 cm⁻¹, al dopar a la titania en cada porcentaje del precursor de Cobre aparecían las bandas correspondientes a cada materia prima, de igual manera, al ir aumentando la concentración del complejo, estas bandas se intensifican en el espectro (Figura 2).

Análisis térmico diferencial (DTA)/ termogravimétrico (TGA)

Se encontró que los termogramas de las materias primas tenían un comportamiento endotérmico en las temperaturas respectivas a sus puntos de fusión, además de diversos reordenamientos cristalinos a mayores temperaturas. También se observó que al ir disminuyendo la concentración del complejo de Cu en las nanopartículas, los termogramas se asemejaban al de la titania. Las materias primas con compuestos carbonados, presentan una disminución importante de peso a los 300 °C, en el caso de las sales de Cu esta se presentaba a temperaturas entre 500 y 600 °C, todos los precursores perdieron más del 80% de su peso al llegar a 800 °C. Al dopar la titania, la pérdida de peso total se reduce al 40% del inicial, comportándose similarmente a la titania, teniendo pérdidas de peso a los 100 °C que corresponden a la evaporación del agua contenida en las nanoestructuras por el proceso sol-gel (Figura 3).

Análisis de fisisorción de nitrógeno (BET)

El tamaño de poro de las nanopartículas dopadas aumenta solo en la nanopartícula de CuCl₂ al 10%, en las demás disminuye a un tamaño entre 2.4 y 5.4 nm, además los isotermas de absorción muestran que los nanocompuestos entran en la clasificación IV asociada a materiales mesoporosos (Figura 4).

Microscopía electrónica de barrido (SEM)

Se encontró que el TiO₂ presenta un tamaño de partícula entre 200 y 300 nm, por otro lado las materias primas de Cu presentan un gran tamaño en el orden de micrometros. Por su parte, en las nanopartículas dopadas con Cu, el tamaño de partícula disminuye a aproximadamente 500 nm (Figura 5).

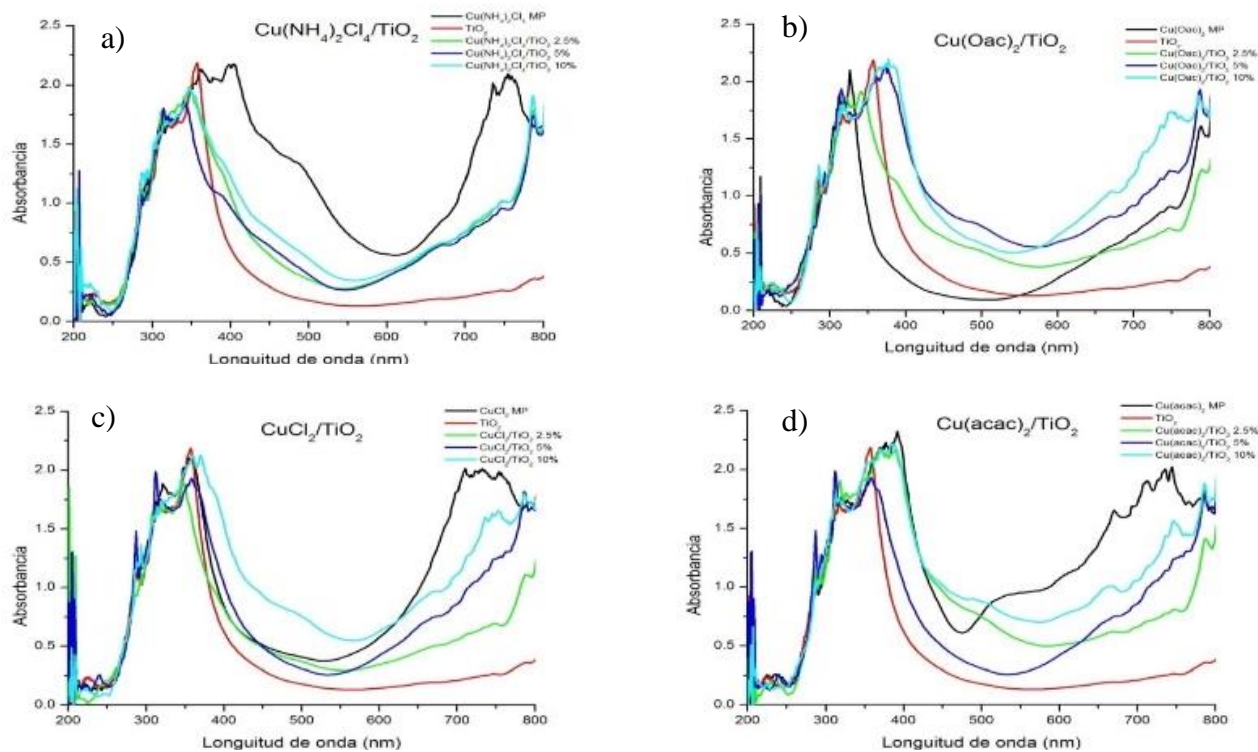


Figura 1. Espectros de UV-Vis de sólidos de las nanopartículas dopadas con complejos de Cobre. a) $\text{Cu}(\text{NH}_4)_2\text{Cl}_4/\text{TiO}_2$, b) $\text{CuCl}_2/\text{TiO}_2$, c) $\text{Cu}(\text{Oac})_2/\text{TiO}_2$ y d) $\text{Cu}(\text{acac})_2/\text{TiO}_2$ al 2.5, 5 y 10 % comparadas con TiO_2 MP y materia prima de cada compuesto de Cobre

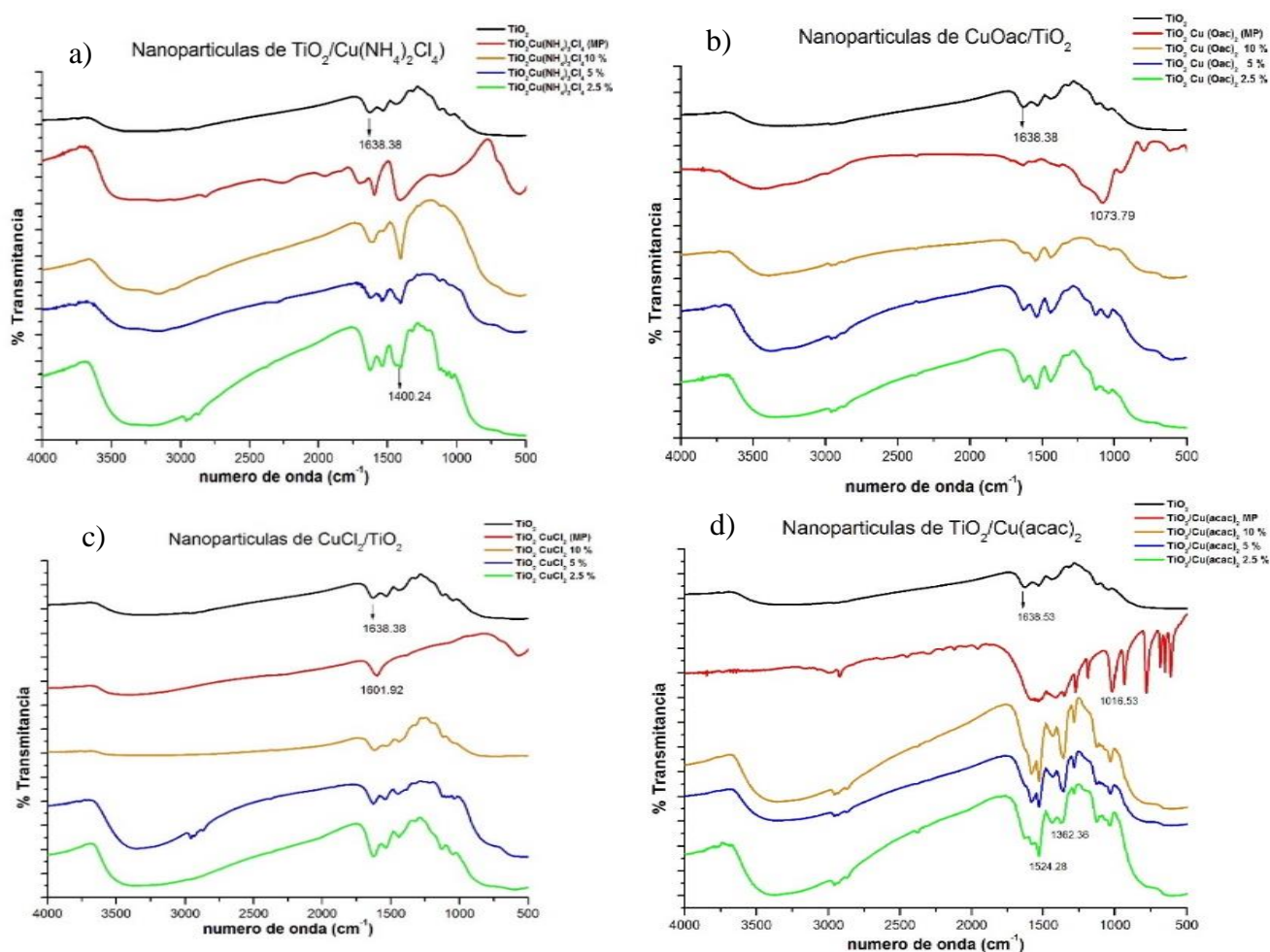


Figura 2. Espectros de IR/ATR de las nanopartículas con complejos de Cobre. a) $\text{Cu}(\text{NH}_4)_2\text{Cl}_4/\text{TiO}_2$, b) $\text{CuCl}_2/\text{TiO}_2$ c) $\text{Cu}(\text{Oac})_2/\text{TiO}_2$ y d) $\text{Cu}(\text{acac})_2/\text{TiO}_2$ al 2.5, 5 y 10 % comparadas con TiO_2 MP y materia prima de cada compuesto de Cobre

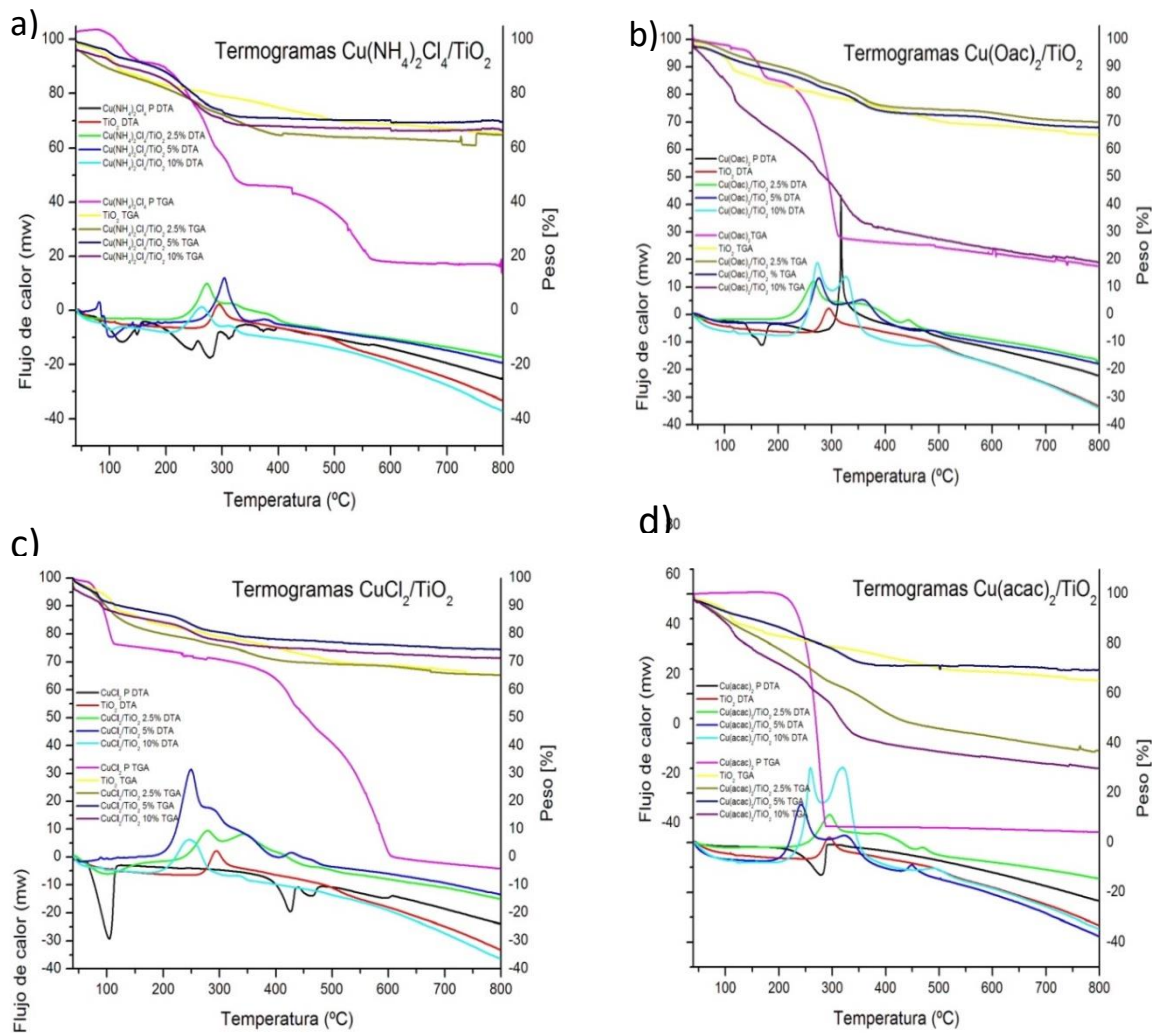


Figura 3. Termogramas de las nanopartículas con complejos de Cobre a) $\text{Cu}(\text{NH}_4)_2\text{Cl}_4/\text{TiO}_2$, b) $\text{CuCl}_2/\text{TiO}_2$ c) $\text{Cu}(\text{Oac})_2/\text{TiO}_2$ d) $\text{Cu}(\text{acac})_2/\text{TiO}_2$ al 2.5, 5 y 10 % comparadas con TiO_2 MP y precursor de cada compuesto de Cobre

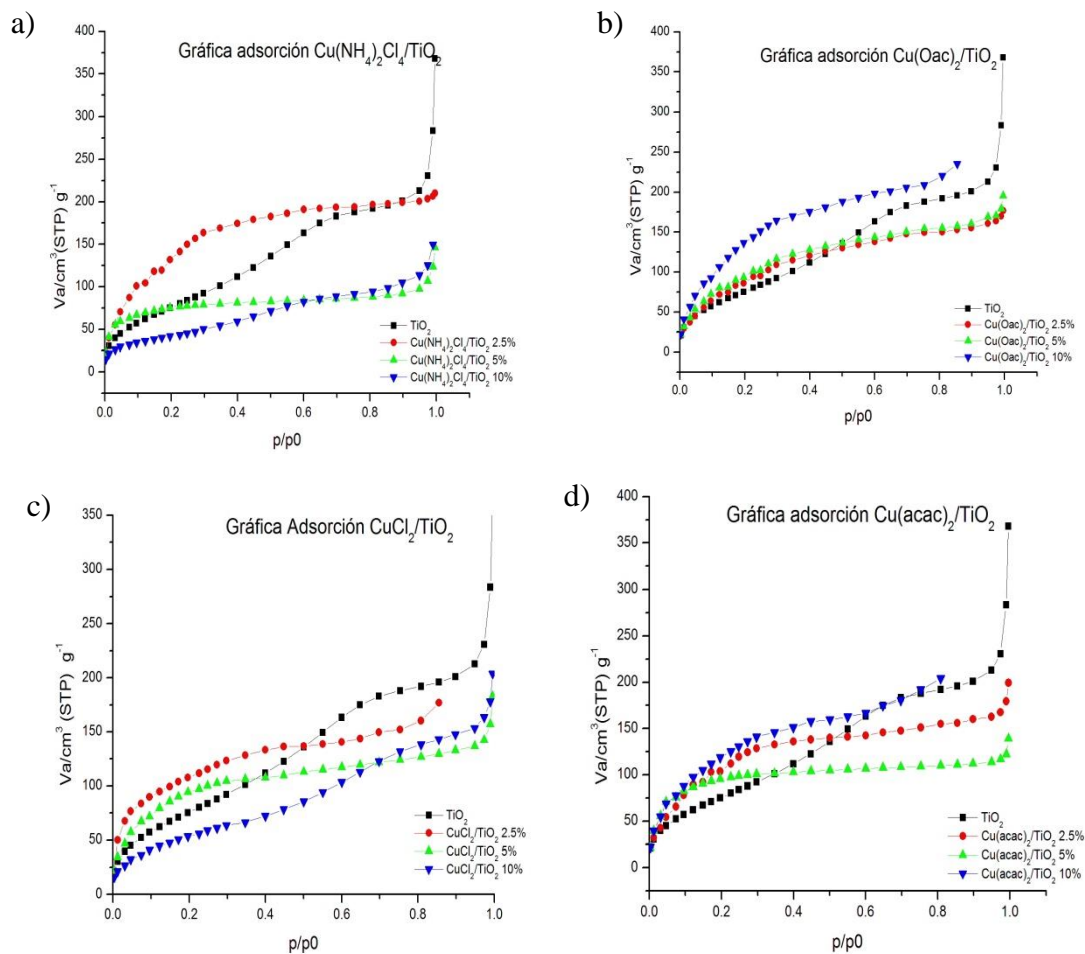


Figura 4. Isotermas de Adsorción/ desorción de las nanopartículas con complejos de Cobre. a) $\text{Cu}(\text{NH}_4)_2\text{Cl}_4/\text{TiO}_2$, b) $\text{CuCl}_2/\text{TiO}_2$, c) $\text{Cu}(\text{Oac})_2/\text{TiO}_2$ y d) $\text{Cu}(\text{acac})_2/\text{TiO}_2$ al 2.5, 5 y 10 % comparadas con TiO_2 MP

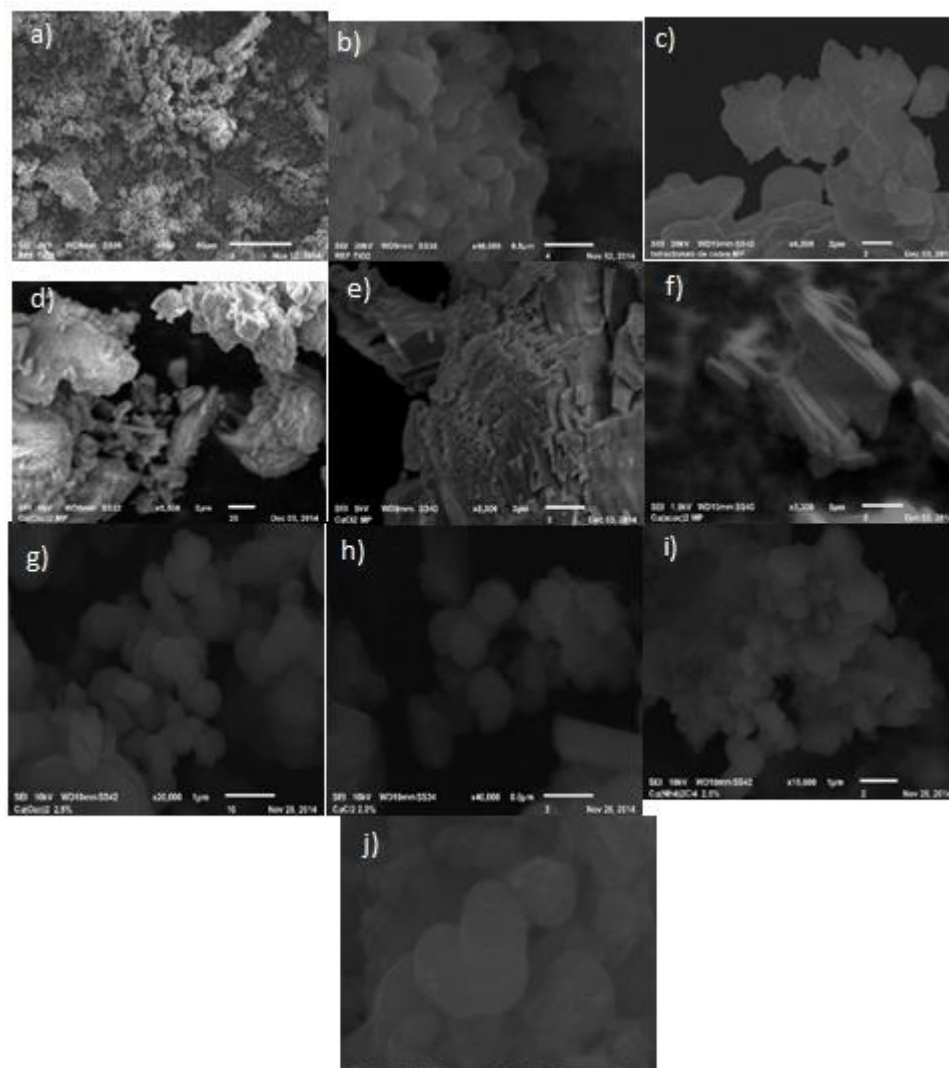


Figura 5. Micrografías de TiO_2 MP a) 500x y b) 40000x y c) $\text{Cu}(\text{NH}_4)_2\text{Cl}_4$ MP a 5000x, d) $\text{Cu}(\text{Oac})_2$ a 5500x, e) CuCl_2 MP a 8000x f) $\text{Cu}(\text{acac})_2$ MP a 3300x. Además de las nanopartículas de TiO_2 con complejos de Cobre en una concentración de 2.5 % en g) $\text{Cu}(\text{NH}_4)_2\text{Cl}_4/\text{TiO}_2$ a 15000x, h) $\text{Cu}(\text{Oac})_2/\text{TiO}_2$ a 45000x, i) $\text{CuCl}_2/\text{TiO}_2$ a 20000x y j) $\text{Cu}(\text{acac})_2/\text{TiO}_2$ a 40000x

CONCLUSIONES

Las interacciones entre el TiO_2 y los complejos de Cobre se ven claramente con los espectros de UV-Vis e IR ya que en todas las concentraciones las bandas características de los complejos de Cobre se ven disminuidos por el alto porcentaje de TiO_2 , corroborándose en los termogramas de DTA donde desaparecen los puntos de fusión de las materias primas, asemejándose más al comportamiento de la matriz de TiO_2 . Esto se confirma con la microscopia electrónica de barrido, en donde se observa que las materias primas en general son amorfas y grandes y que después de la síntesis de las nanopartículas por el método de Sol-gel, estas se hacen de menor tamaño.

Las nanopartículas analizadas entran en la clasificación IV de isotermas de adsorción/desorción en las cuales el tamaño del poro está entre 1 y 20 nm de diámetro.

REFERENCIAS

- Engelberth S., Hempel N y Bergkvist M. (2014). Development of Nanoscale Approaches for Ovarian Cancer Therapeutics and Diagnostics. *Critical Reviews in Oncogenesis*. 19 (3-4): 281-315.
- Jang J., Orbán M., Wang S y Huh do S. (2014). Adsorption-desorption oscillations of nanoparticles on a honeycomb-patterned pH-responsive hydrogel Surface in a closed reaction system. *PhysChem*. 14, 16(46):25296-305.
- Lakshmi Praba J., Arunachalam S., Riyasdeen A., Dhivya R, Vignesh S., Akbarsha y James R. (2013). DNA/RNA binding and anticancer/antimicrobial activities of polymer-copper(II) complexes. *Spectrochim Acta a Mol Biomol*. 15; 109:23-31.
- López T., Recillas S., Guevara P., Sotelo J., Alvarez M y Odriozola J A. (2008). Pt/TiO₂ brain biocompatible nanoparticles: GBM treatment using the C6 model in Wistar rats. *Acta Biomater*. (4): 2037-2044.
- López, T., Figueras F., Manjarrez J., Bustos J., Álvarez M., Silvestre-Albero J. y Martínez, E. (2010). Catalytic nanomedicine: a new field in antitumor treatment using supported platinum nanoparticles. In vitro DNA degradation and in vivo tests with C6 animal model on Wistar rats. *Europ J of Med Chem*, 45(5), 1982-1990.
- López T. (2013). Nanomedicina catalítica: ciencia y cáncer. Arkhé Ediciones. México D. F. pp. 99-200.
- López T., Ortiz-Islas E., Guevara P y Gómez E. (2013). Catalytic nanomedicine technology: copper complexes loaded on titania nanomaterials as cytotoxic agents of cancer cell. *Int J Nanomed*. (8): 581-592.
- Maqsood A., Quaiser S., Maqsood A., Nida N., Javed A., Rizwan W., Shams T., Hisham A, Javed M., Abdulaziz A., Miller RP., Tadagavadi RK., Ramesh G y Reeves WB. (2010). Mechanism of cisplatin nephrotoxicity. *Toxins*. 2(11): 2490-4518.
- Ping M y Russell J. (2013). Paclitaxel Nano-Delivery Systems: a Comprehensive Review. *J Nanomed Nanotechnol*. 4(2): 1000164.
- Secretaría de Salud, Subsecretaría de prevención y promoción de la salud, (2013). Los cinco tipos de cáncer que más afectan a los mexicanos. www.spps.salud.gob.mx/noticias/1495-5-tipos/cancer/mas/afectan/mexicanos.html. Revisado el 02-12-14 a las 16:15.
- Stratton M R., Campbell PJ y Futreal A. (2009) .The cancer genome. *Nature*; 458: 719-724.