



SBA-15 COMO SOPORTE EN LA INMOVILIZACIÓN DE IBUPROFENO

Gabriela Porras Quevedo¹, Antonio Campero², Irinea Yañez-Sánchez¹, Celso Velásquez¹ y María Luisa Ojeda¹

¹Centro de Investigación en Nanociencia y Nanotecnología Universidad de Guadalajara,

²Departamento de Química, Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa. gporrasq@gmail.com

Resumen

En este trabajo se logró la inmovilización de ibuprofeno en una estructura de sílice mesoporosa de tipo SBA-15, encapsulado utilizando dos métodos diferentes, el primero a través de la adsorción física de ibuprofeno dentro de los poros de SBA-15. El segundo método consiste en la formación de un enlace covalente, haciendo reaccionar los grupos silanol de la superficie interna de la red del sólido mesoporoso SBA-15, con los grupos etoxi de la organosílice 3-aminopropiltriethoxisilano (APTES), cuyo grupo amino reacciona posteriormente a través de una reacción de condensación con el grupo carboxilo del ibuprofeno. La caracterización de los materiales se realizó por diferentes técnicas DRX, TEM, adsorción de nitrógeno, FTIR y Uv-vis. Los resultados muestran que se mantiene la estructura de los materiales después de encapsular el ibuprofeno y se observa que la presencia del grupo amino mejora notablemente la capacidad de adsorción del medicamento.

1. INTRODUCCIÓN

En la actualidad se han evaluado novedosos sistemas para probar el suministro de medicamentos hidrofóbicos; un sistema ideal sería aquel que no tenga efectos sobre la actividad del medicamento, que sea capaz de suministrar dosis terapéuticas adecuadas, y que permita la adsorción y liberación homogénea de medicamento. Los materiales mesoporosos son buenos candidatos para ser utilizados como plataforma en la inmovilización, estabilización y encapsulamiento de moléculas como ibuprofeno y otros fármacos debido a sus propiedades, como: estructura mesoporosa regular estable, alta área superficial, estrecha distribución de tamaño de poros, tamaño de poro controlable, naturaleza no tóxica, biocompatibilidad, buena resistencia mecánica y estabilidad térmica⁽¹⁾. Además, la química de la superficie de los materiales mesoporosos se puede modificar mediante la adición de grupos funcionales, como complejos de aminas, que los haga más efectivos según la molécula que se quiera encapsular. Los primeros reportes de los materiales mesoporosos como sistemas de suministro de medicamentos surgen en 2001, en donde se utiliza MCM-41 con ibuprofeno⁽²⁾. El grado de adsorción depende de muchos factores entre ellos, el tamaño del poro, el procedimiento de carga y el solvente utilizado⁽³⁻⁵⁾. El estudio de la carga y liberación de medicamentos dentro y fuera de los materiales mesoporosos tiene una alta demanda de usos como la regeneración de tejidos, la terapia transdérmica y la regulación celular. Además la vida media de estos medicamentos en condiciones fisiológicas se puede prolongar encapsulándolos en una red de sílice inerte. En este trabajo se muestra la metodología para encapsular el ibuprofeno utilizando como soporte el material mesoporoso SBA-15.

2. PARTE EXPERIMENTAL

El ibuprofeno se encapsuló dentro de los poros del SBA15 por medio de dos métodos diferentes, para el método químico se funcionalizó la matriz de sílice con 3-aminopropiltriethoxisilano (APTES). **Método 1. Método físico:** 0.1g del SBA-15 se ponen en remojo con 3ml solución de ibuprofeno en hexano al 3.3% y se deja en agitación por 3 días a 35°C, pasado el tiempo se evaporó el hexano a



temperatura ambiente y se repite el proceso otras dos veces. El sólido resultante se lava con 5ml de ETOH y se deja secar a condiciones ambientales; a este producto se le denominó IbSB15.

Método 2. Método químico: 0.25g de SBA-15 se desgasifica al vacío y 250°C por 4h; una vez que el material se ha enfriado a temperatura ambiente se agregan 15 ml de tolueno anhidro y 1.5 ml de APTES; se deja en agitación a reflujo por 24h bajo atmósfera de N₂. Se deja enfriar a temperatura ambiente, se filtra y se lava con EtOH; a este material se le denominó ApSB15. Posteriormente 0.1g de este material se ponen en remojo en una solución de ibuprofeno en hexano al 3.3% y se deja en agitación por 3 días a 35°C. Pasado el tiempo se deja evaporar el hexano a sequedad a temperatura ambiente, este último proceso se repite otras dos veces. Finalmente el sólido se lava con 5ml de ETOH y se deja secar; a este producto se le llamó IbApSB15.

Los materiales obtenidos se caracterizaron por DRX, TEM, FTIR y Uv-Vis y adsorción de nitrógeno. Los resultados mostraron que el método 2 es más eficiente en inmovilización de ibuprofeno.

3. RESULTADOS

3.1 Difracción de rayos X (DRX)

Los patrones de DRX, fueron obtenidos en un equipo Siemens D-5000 utilizando radiación Cu K α , con incrementos de 0.02° y con una medida de frecuencia de 2.4s⁻¹, en el intervalo 2 θ entre 0.5° y 5°. En la [Figura 1](#) se presentan los difractogramas de los materiales obtenidos antes y después de encapsular el ibuprofeno dentro de los poros de la matriz del SBA-15. Los patrones de DRX son característicos de materiales mesoporosos ordenados y podrían asociarse a un ordenamiento hexagonal de mesoporos característico del SBA-15. Para todos los materiales se pueden identificar el pico de primer orden que corresponden al plano de difracción (100). Para el SBA-15 sin funcionalizar se puede ver el plano (200). La intensidad del pico d₁₀₀ para los materiales con ibuprofeno disminuye un poco debido probablemente a que hay alguna distorsión del arreglo hexagonal de los poros de SiO₂ cuando las moléculas de ibuprofeno se introducen dentro de los poros, sin embargo la estructura mesoporosa se conserva.

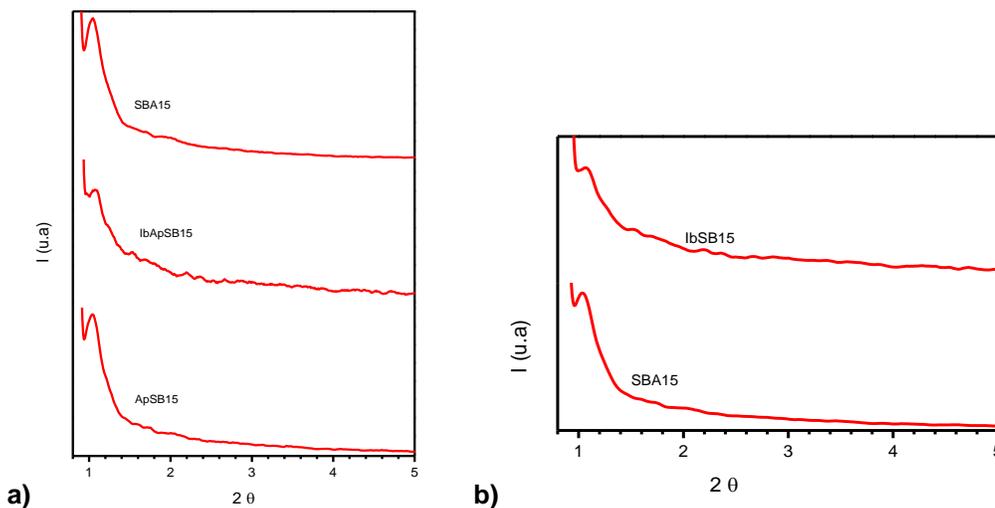


Figura 1. Patrones de DRX para los productos obtenidos por a) método químico y b) método físico



3.2 Adsorción de nitrógeno

En la [Figura 2](#) se presentan las isotermas de adsorción y desorción de los materiales obtenidos por el método 2, las isotermas de los materiales utilizando el método 1 son semejantes (no presentadas aquí). Para ambos casos se obtienen isotermas tipo IV de acuerdo con la clasificación de la IUPAC y lo cual es característico de materiales mesoporosos tipo SBA-15; además, se puede observar un evidente ciclo de histéresis tipo H1. La condensación capilar se realiza a presión relativa entre 0.45 a 0.7.

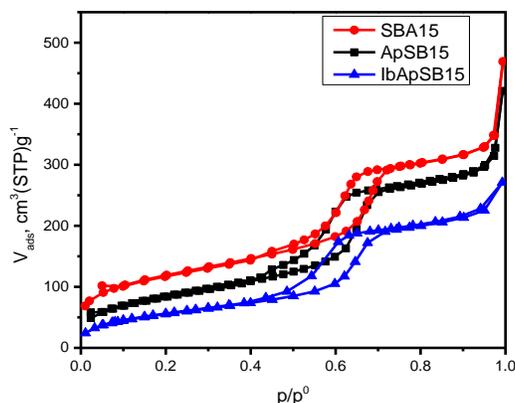


Figura 2. Isotermas de adsorción-desorción de N₂ para el SBA-15, funcionalizado con APTES y con APTES e Ibuprofeno

Los materiales funcionalizados con APTES e ibuprofeno se tienen isotermas similares a las de SBA-15 puro, sin embargo la cantidad de N₂ adsorbida disminuye de acuerdo a la secuencia SBA-15 > ApSB15 > IbApSB15. Esto indica la presencia de moléculas del APTES y del Ibuprofeno dentro de los poros cilíndricos del material mesoporoso de SiO₂.

En la siguiente tabla se muestran los valores obtenidos tanto del área específica BET como del diámetro de poro del sistema.

	SBA15	ApSB15	IbApSB15
ÁREA (m ² /g)	408.7	303.3	206
DIÁMETRO(nm)	6.83	5.06	3.04

Esta disminución en el área sugiere que las moléculas de ibuprofeno están empaquetadas dentro de los canales cilíndricos y ocupando parte del espacio disponible en los mesoporos.

En el caso de la fisisorción del ibuprofeno en el SBA-15 (método 1), los resultados de área específica BET y del diámetro de poro del sistema, se muestran en la tabla siguiente, mostrando el mismo comportamiento de disminución de área y diámetro de poro que en el método químico:

	SBA15	IbSB15
ÁREA (m ² /g)	408.7	266.6
DIÁMETRO(nm)	6.83	4.55

3.3 Microscopia Electrónica de Transmisión (TEM)

Las imágenes de microscopia electrónica de transmisión para los materiales SBA15 e IbuApSB15 se muestran en la [Figura 3](#), estas imágenes se tomaron en un microscopio de 100 eV. Las



micrografías describen en gran detalle la presencia de poros cilíndricos y se puede distinguir entre la boca de los poros y la pared del tubo. Se confirma con esto que los materiales obtenidos tienen una estructura hexagonal en dos dimensiones 6nm , con ello se confirma que la estructura de los mesoporos no se altera con la inmovilización del ibuprofeno, ya sea por el método químico o físico.

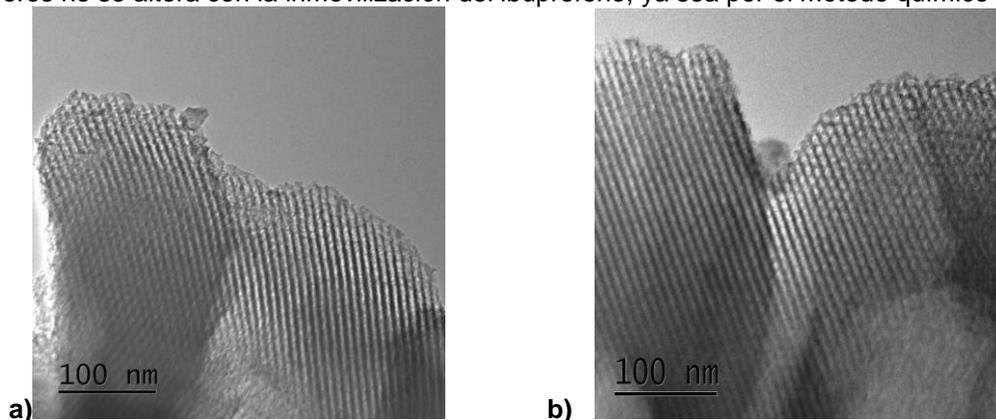


Figura 3. TEM para a) SBA15 y b) IbApSB15

3.4 Espectroscopia uv-vis

En la **Figura 4** se pueden observar los espectros correspondientes al sistema mesoporoso SBA-15 con el ibuprofeno tanto fisisorbido en los poros como anclado químicamente en ellos. Para eliminar el ibuprofeno depositado en la superficie ambos materiales se lavaron con EtOH.

En ambos espectros se pueden observar claramente los picos que corresponden al ibuprofeno, en 224.5; 264 y 272 nm, cuando está fisisorbido en los poros y ligeramente recorridos en 224.4; 264.6 y 272.4 nm cuando se encuentra unido químicamente a los grupos silanol del SBA-15. Esto nos confirma la presencia del medicamento en la superficie mesoporosa, ya que de acuerdo con la literatura los picos representativos del ibuprofeno en la espectroscopia uv-vis se encuentran en 220; 264 y 272nm⁽⁶⁾.

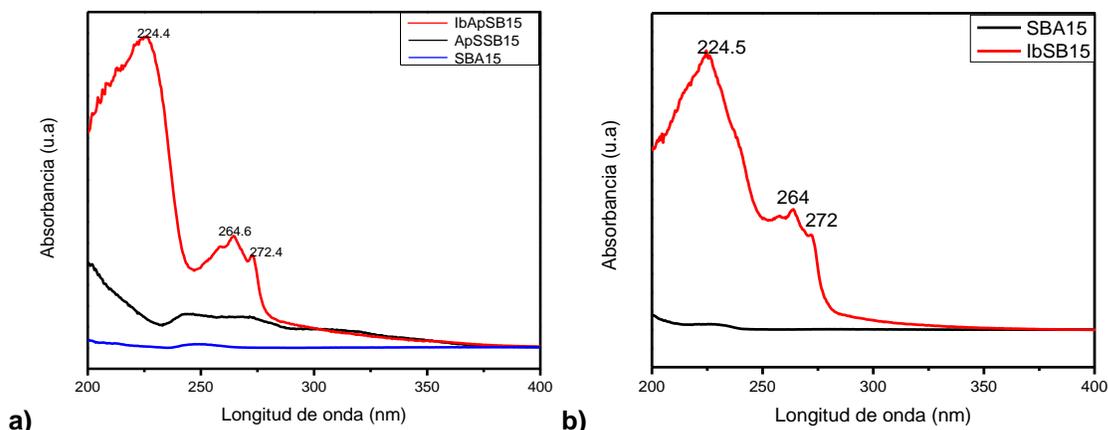


Figura 4. a) Espectro de uv-vis de SBA-15 con ibuprofeno funcionalizado químicamente b) Espectro de uv-vis de SBA-15 con ibuprofeno fisisorbido

3.5 Espectroscopia FTIR

En la **Figura 5** se pueden observar los espectros correspondientes a la caracterización por FTIR, en el espectro obtenido para SBA-15 se observa una banda estrecha a 3745 cm^{-1} y una banda ancha



alrededor de 3440 cm^{-1} . La banda a 3745 cm^{-1} es típica de vibraciones de alargamiento del enlace O-H de los grupos silanol (Si-OH) mientras que la segunda es debida a moléculas de agua, que están ocluidas en el sólido. Esta banda estrecha desaparece para todos los casos en donde el grupo silanol se enlaza ya sea de forma covalente o por puentes de hidrógeno con el ibuprofeno o el APTES respectivamente.

La banda a 1631 cm^{-1} es debida a la vibración de flexión del enlace OH, esta banda disminuye al funcionalizar con APTES e ibuprofeno indicándonos que hay una interacción con estos compuestos. Las bandas a 1082 y 804 cm^{-1} se deben a vibraciones simétricas y antisimétricas de los enlaces Si-OH. Finalmente, las bandas observadas a 560 y 451 cm^{-1} son asignadas a la vibración de flexión del enlace O-Si-O.

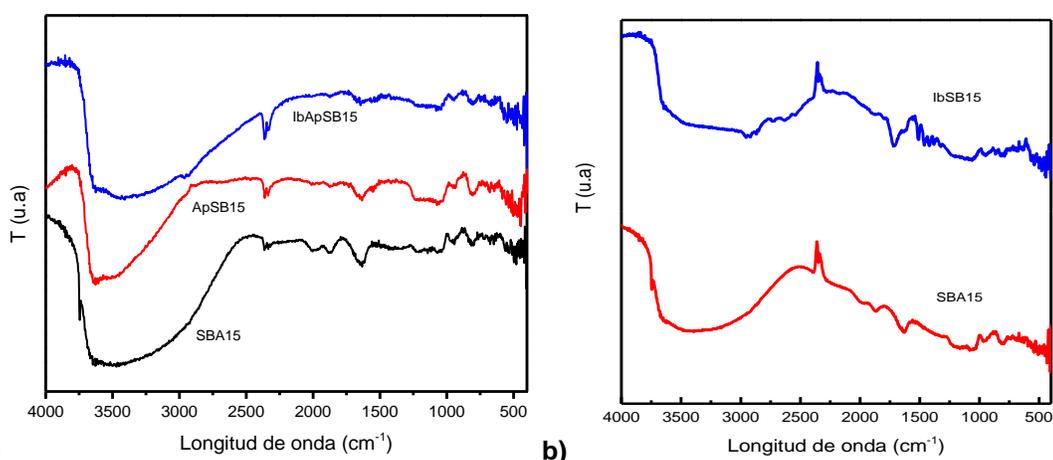


Figura 5. a) Espectro de FTIR de SBA-15 con ibuprofeno funcionalizado b) Espectro de FTIR de SBA-15 con ibuprofeno fisisorbido

4. CONCLUSIONES

Se logró la inmovilización del ibuprofeno en la matriz mesoporosa SBA-15 tanto química como físicamente, lo cual se comprobó a través de diferentes técnicas de caracterización los resultados mostraron que el método químico es más eficiente para encapsular el ibuprofeno comparada con el método físico. Se comprobó también que la estructura hexagonal de los mesoporos no se rompe con la inmovilización del fármaco

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Kwon, S.; Singh, P.; Perez, R.; Neel, E.; Kim, H.; Chrzanowski, W. *J. Tissue Eng.* **4** (2013) 1-18
- [2] M. Vallet-Regí, A. Rùmila, R.P. del Real, J. Pérez-Pariente, *Chem. Mater.* **13** (2001) 308– 311.
- [3] Y. Lang, D.P. Finn, A. Pandit, P.J. Walsh, *J. Mater Sci: Mater Med.* **23** (2012) 73-80.
- [4] N.H.N. Kamarudin, et al, *J. of Colloid and Interface Science.* **421** (2014) 6-13.
- [5] B. Zijun. T. Jing, H. Jun. L. Jinxia, X. Shouhong, L. Honglai, *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects.* **436** (2013) 1021-1026.
- [6] H.R. Buser, T. Poiger, M.P. Muller. *Environ. Sci. Technol.* **33**, (1999), 2529.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos el apoyo de la red “Diseño Nanoscópico y Textural de Materiales Avanzados” y a P. Castillo del Laboratorio Central de Microscopía Electrónica de la UAM-I por las imágenes de microscopía.