



## Original

# Síntesis y caracterización de matrices de sílice porosa por el método sol-gel para soporte de fármacos

Rodolfo González Guerrero, Ma. Araceli Hernández Ramírez, Jesús David Alvarado Ramírez, Patricia González Barranco, Sandra Leticia Gracia Vásquez, Javier E. Morales Valenzuela, Lucía Guadalupe Cantú Cárdenas, Patricia Cristina Esquivel Ferriño\*

1.- Universidad Autónoma de Nuevo León. Ave. Universidad s/n. Cd. Universidad. CP. 66455.San Nicolás de los Garza, NL.

2.- Universidad de Chile, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas. Santos Dumont 964, Independencia, Región Metropolitana, Chile.

### Palabras clave

Pluronic, Bromuro de Cetiltrimetilamonio, mesoporoso, tensoactivos, liberación sostenida

### \*Autor de

#### Correspondencia

patycef@yahoo.com.mx.  
patricia.esquivelfr@uanl.edu.mx

### Resumen

En los últimos años, el estudio de los materiales cerámicos para ser empleados como vehículos de fármacos en las tecnologías de liberación sostenida, se ha incrementado considerablemente. El objetivo de este trabajo fue estudiar el efecto de los tensoactivos bromuro de cetiltrimetilamonio (CTAB) y Pluronic P123 (P123), en las propiedades texturales de la sílice para ser utilizada como soporte para la liberación sostenida de fármacos. Los materiales fueron caracterizados por técnicas de espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier, difracción de rayos X, microscopia electrónica de barrido, fisisorción de nitrógeno y análisis termogravimétrico y térmico diferencial.

Se determinó que el área superficial de la sílice aumenta con el uso de CTAB y P123, logrando incrementos de hasta el doble de los valores presentados por los materiales sintetizados sin tensoactivo, además que los materiales obtenidos con P123 a pH 3 presentaron mayor uniformidad de poro, con tamaño correspondiente al orden mesoporoso. Concluyendo que las condiciones de síntesis, que incluyen el empleo de tensoactivos, modifican las propiedades de la sílice, generando matrices con diferente área superficial y diversos tamaños de partícula y de poro, lo cual les da potencial para incorporar distintos fármacos y liberarlos de forma sostenida.

**Recibido:** 10/06/2019

**Aceptado:** 01/07/2019

---

## Abstract

**Key words:** Pluronic, Cetyltrimethylammonium bromide, mesoporous, surfactants, sustained release.

In recent years, there has been an increase in the study of ceramic materials and their use as vehicles for drugs in sustained drug release technologies. The objective of this work was to study the effect of cetyltrimethylammonium bromide (CTAB) and Pluronic P123 (P123) on the textural properties of silica and their use as a support for the sustained release of drugs. The materials were characterized by infrared spectroscopy with Fourier transform, X-ray diffraction, scanning electron microscopy, nitrogen physisorption, and thermogravimetric and differential thermal analysis.

It was determined that the surface area of the silica increases with the use of CTAB and P123, achieving increases of up to twice the values presented by the materials synthesized without surfactant, in addition that the materials obtained with P123 at pH 3 showed greater uniformity of pore, with size corresponding to the mesoporous order. Concluding that the conditions of synthesis, and the use of surfactants, modify the properties of silica, generating matrices with different surface area and different particle and pore sizes, which gives them the potential to incorporate drugs and release them in a sustained manner.

## Introducción

Las tecnologías de liberación sostenida de medicamentos están creciendo en importancia en la industria farmacéutica moderna, debido a su capacidad de mantener la concentración de los fármacos en los sitios precisos del cuerpo humano dentro del rango óptimo y por debajo del umbral de toxicidad, mejorando así su eficacia terapéutica<sup>1</sup>.

Originalmente los soportes empleados para lograr formas farmacéuticas de liberación sostenida de fármacos fueron desarrollados empleando sistemas poliméricos orgánicos, debido a sus propiedades físicas y estructurales, sin embargo, las investigaciones se han extendido al uso de sistemas basados en materiales inorgánicos, como  $\text{TiO}_2$  y  $\text{SiO}_2$ , especialmente aquellos que tienen un diámetro de poro de orden mesoporoso ( $2 \text{ nm} < \text{diámetro} < 50 \text{ nm}$ ), los cuales pueden atrapar dentro de sus poros fármacos moleculares pequeños y grandes por un proceso de impregnación y liberarlos a través de un mecanismo controlado de difusión<sup>2</sup>.

---

Las matrices de sílice pueden ser utilizadas para inmovilización, estabilización y encapsulamiento de moléculas biológicas, tales como: enzimas, anticuerpos y microorganismos, así como una gran variedad de fármacos<sup>3</sup>. Estas matrices pueden ser sintetizadas por el método sol-gel, que consiste inicialmente en la preparación de una suspensión coloidal (sol), que posteriormente pasa por el proceso de gelación, en el que se forma una red polimérica dentro de una fase líquida continua (gel). El método sol-gel involucra reacciones químicas de hidrólisis o hidroxilación y condensación de alcóxidos metálicos utilizados como precursores moleculares sintéticos a pH ácido o básico, estas reacciones ocurren en solución a temperatura ambiente<sup>4</sup>.

Con el fin mejorar las propiedades de estos materiales se ha incluido el uso de tensoactivos como plantillas para dirigir la morfología de la matriz. Los tensoactivos son especies químicas que según el carácter del extremo hidrófilo se clasifican en aniónicos, catiónicos, no iónicos y anfóteros<sup>5</sup>. El mecanismo general de un tensoactivo es adsorberse en las interfases de las especies en solución, disminuyendo su tensión superficial; si la naturaleza del tensoactivo permite asociarse y se supera su concentración micelar crítica, las moléculas se autoensamblan en micelas. La formación de micelas favorece el ordenamiento del material mesoporoso durante la síntesis, conduciendo a la formación de materiales mesoestructurados<sup>6</sup>.

El objetivo de esta investigación consistió en sintetizar por la técnica sol-gel materiales mesoestructurados de SiO<sub>2</sub> empleando dos tensoactivos diferentes: Pluronic P123, de naturaleza no iónica y Bromuro de cetiltrimetilamonio, de carácter catiónico y su posterior caracterización.

### **Materiales y Métodos**

Los reactivos utilizados para la investigación fueron tetraetilortosilicato, TEOS (98%, Aldrich ®), alcohol etílico (96.6%, DEQ®), agua nanopura (18.0 MΩ cm<sup>-1</sup>), CTAB (Sigma-Aldrich ®), Pluronic P-123 (Sigma-Aldrich ®).

El análisis termogravimétrico (ATG) y térmico diferencial (ATD) se realizó en el analizador térmico diferencial/termogravimétrico TA Instruments SDT 2960 en un rango de 25-800 °C con atmósfera de aire y una velocidad de calentamiento de 10 °C min<sup>-1</sup>. La medición de la transmitancia en espectrometría infrarroja con transformada de Fourier (FTIR) se llevó a cabo en el equipo Spectrum One Perkin Elmer con un barrido espectral de 4000 a 650 cm<sup>-1</sup>. Los patrones de difracción de rayos X (DRX) de los

---

materiales mesoporosos se realizaron con el difractómetro de Rayos X Siemens D-500. La intensidad de difracción se midió en un intervalo  $2\theta$  de  $5^\circ$  a  $90^\circ$ , con un tamaño de paso de  $0.02^\circ$ . La microscopia electrónica de barrido con detector de energía dispersiva (SEM-EDX) se realizó en el microscopio electrónico de barrido JSM-6701F acoplado a un detector de espectroscopia por dispersión de energía de rayos X (EDS) marca JEOL JED-2300, para ofrecer resultados de la composición elemental de la muestra. La preparación de los materiales para ser analizados por SEM-EDX se realizó con la adherencia de éstos, sobre una cinta de carbón conductora y colocándolos en un porta muestras de acero inoxidable, para después ser recubiertos con oro-paladio, para ello se utilizó una recubridora Denton Vacuum Desk IV. Las isotermas de adsorción y desorción de Nitrógeno se obtuvieron por medio del equipo Quantachrome Autosorb-1 AS-1C2. El área superficial se calculó por el método Brunauer–Emmett–Teller (BET) y el volumen de poro se determinó por el método Barrett, Joyner y Halenda (BJH) a partir de las isotermas de adsorción.

Los materiales fueron sintetizados a dos relaciones precursor/ $H_2O$  (1:6 y 1:8). La solución agua: etanol fue colocada en un matraz a temperatura ambiente con agitación constante y se ajustó el pH a 3 con una solución de HCl 2N. Después de 30 minutos fue agregado lentamente el tetraetilortosilicato, y se mantuvo en agitación por 2h. Las cantidades experimentales en cada caso son expuestas en la Tabla 1. Los materiales se mantuvieron a temperatura ambiente hasta la formación del gel (muestras de estos materiales se llevaron a caracterizar), posteriormente el material se secó a  $70^\circ C$  durante 12 horas para la remoción de los solventes y finalmente se calcinó a  $550^\circ C$  por 6 horas con una rampa de calentamiento de  $10^\circ C/min$ .

Para la síntesis de materiales con tensoactivos se siguió el procedimiento anterior, solo que los tensoactivos se disolvieron en etanol puro y luego fueron añadidos a la mezcla agua-etanol previamente contenida en el matraz. El ajuste de pH a un valor de 9 para los materiales sintetizados con CTAB fue con  $NH_4OH$  2N. Las cantidades empleadas para la síntesis de cada material se muestran en la Tabla 1. Al formarse el gel muestras, de los productos de cada síntesis fue caracterizados y el resto fue secado a  $70^\circ C$  para concluir con una calcinación a  $550^\circ C$  por 6 horas con una rampa de calentamiento de  $10^\circ C/min$ .

**Tabla 1.** Cantidades empleadas para la síntesis de los materiales cerámicos con y sin tensoactivo

Material	Agua-Etanol mL	Etanol mL	TEOS mL		
M 1:6 ST	18: 25	25	37		
M 1:8 ST	24: 25	25	37		

Material	Agua-Etanol mL	Etanol mL	TEOS mL	P123 g	CTAB g
P1231:6	18: 25	25	37	17.4	
P1231:8	24: 25	25	37	17.4	
CTAB1:6	18: 25	25	37		7.6
CTAB1:8	24: 25	25	37		7.6

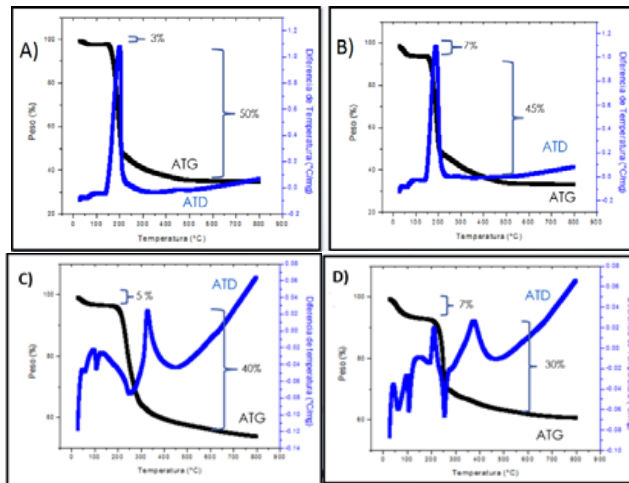
TEOS (tetraetilortosilicato); Pluronic(P123); Cetiltrimetilamonio (CTAB)

### Resultados y discusión

En la curva ATG para los materiales sintetizados con P123, se visualiza un pico endotérmico aproximadamente a los 90°C (Figura 1. A y B), la cual corresponde a una pérdida del 3 y 7% para la proporción 1:6 y 1:8 respectivamente, lo cual se debe a la eliminación del agua fisisorbida y solventes residuales, siendo mayor para la relación 1:8, que contiene más proporción de agua, coincidiendo con lo reportado por Zhao y cols<sup>7</sup> quienes encontraron que estos termogramas son típicos de los sistemas mesoporosos de sílice en los cuales la primera pérdida de peso corresponde a la evaporación del agua y gases físicamente adsorbidos. Los termogramas muestran una segunda pérdida, de 50 y 45% para las relaciones respectivas, la cual es debida a la descomposición de especies orgánicas remanentes (tensoactivo) y a la eliminación de agua proveniente de la condensación de grupos silanol para formar enlaces de siloxano<sup>7</sup>. Posteriormente, se observa un pico exotérmico a 200 °C en la curva ATD, el cual evidencia cambios de energía debido a la combustión de especies orgánicas, en este caso el tensoactivo utilizado.

Para los materiales sintetizados con CTAB (Figura 1. C y D), se presentó una pérdida de peso del 5 y 7% respectivamente para las proporciones 1:6 y 1:8 en la curva del ATG aproximadamente a los 100 °C, y en la curva de ATD, a ese rango de temperatura, se generaron una serie de picos endo y exotérmicos, lo que indica la pérdida de agua y residuos de solventes. La siguiente pérdida de peso, de aproximadamente el 40% (ATG), ocurre a partir de los

300 °C, donde se observa un pico endotérmico seguido de uno exotérmico, correspondiente a la combustión del tensoactivo y a la eliminación de agua proveniente de la reacción de condensación de los grupos silanol. Zhao y cols. reportaron que estos termogramas son característicos de los sistemas mesoporosos de sílice, siendo la primera pérdida de peso la correspondiente a la evaporación del agua y gases físicamente adsorbidos y la segunda debida a la descomposición de residuos de tensoactivo y a la eliminación de agua generada durante la formación de los enlaces de siloxano<sup>7</sup>.

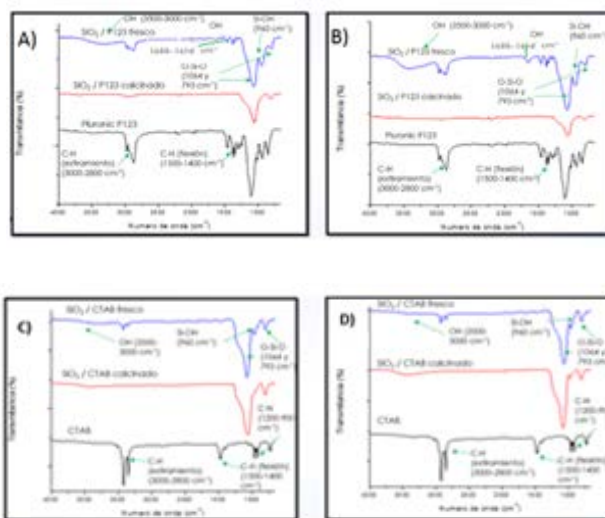


**Figura 1.** Termogramas de los materiales sintetizados: A) P1231:6 B) P1231:8 C) CTAB1:6 D) CTAB1:8

Los espectros FTIR registrados para los materiales sintetizados con P123 y CTAB se muestran en la Figura 2. Para el caso de los espectros A y B, se observan las bandas características de los enlaces del SiO<sub>2</sub>: O-Si-O (1064 y 793 cm<sup>-1</sup>) correspondientes a estiramientos y flexiones del enlace silicio-oxígeno y la banda de 939 cm<sup>-1</sup> que se atribuye a vibraciones simétricas del Si-O-H. En esta figura se presenta el espectro del material antes de secar, referido como fresco, en el que se observa una banda ancha a 3500-3000 cm<sup>-1</sup> y otra a 1650cm<sup>-1</sup>, las cuales están relacionadas con los grupos O-H del agua adsorbida y al grupo silanol, además de la señal a 960 cm<sup>-1</sup> que es atribuida a la vibración del enlace del grupo Si-OH; Rahman y cols. publicaron resultados similares, atribuyendo las bandas alrededor de 3400 cm<sup>-1</sup>y 1630 cm<sup>-1</sup>a los grupos silanol y al agua adsorbida<sup>8</sup>. En la figura 2. (A y B) también se presentan los espectros correspondientes a los materiales calcinados y al P123, observando que, en el espectro de la sílice calcinada, las bandas características del tensoactivo desaparecen, las cuales corresponden a las vibraciones de los enlaces C-H de



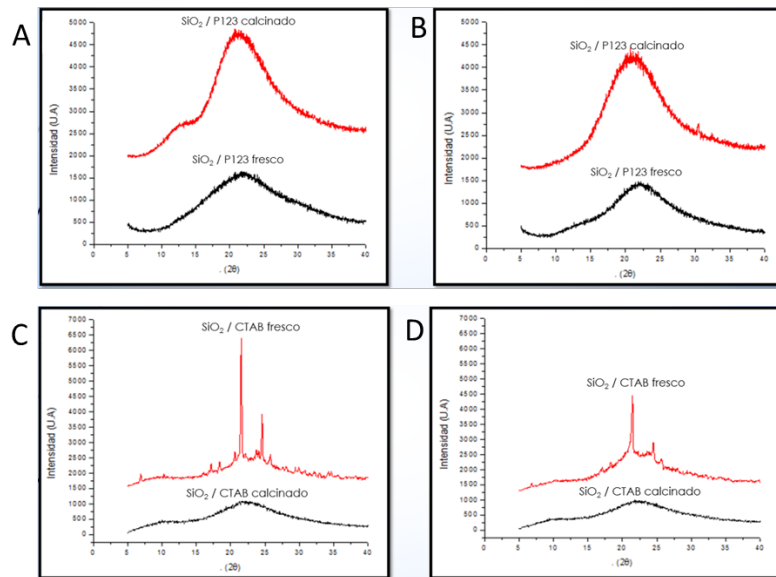
estiramiento ( $2900-2800\text{ cm}^{-1}$ ) y C-H de flexión ( $1400-1500\text{ cm}^{-1}$ ), comprobando así la remoción del P123 por el tratamiento térmico. Los espectros FTIR del tensoactivo puro y de los materiales sintetizados con CTAB (Figura 2. C y D), empleando las dos relaciones de precursor/agua, muestran las bandas características de los enlaces del  $\text{SiO}_2$  previamente descritas y las correspondientes a la porción hidrocarbonada del CTAB, a valores de  $3000-2800\text{ cm}^{-1}$  del C-H de estiramiento y C-H de flexión a  $1500-1400\text{ cm}^{-1}$ , además de la vibración del enlace C-N ( $1200-900\text{ cm}^{-1}$ ) correspondiente al grupo alquil amonio del tensoactivo catiónico<sup>9</sup>. En la comparación de los espectros del material calcinado y el del CTAB puro, se confirma que la calcinación a  $550^\circ\text{C}$  fue efectiva para la eliminación del tensoactivo.



**Figura 2.** Espectros de FTIR de los materiales sintetizados: A) P1231:6 B) P1231:8 C) CTAB1:6 D) CTAB1:8

Los patrones de difracción de rayos X para los materiales sintetizados con P123 (Figura 3. A y B), muestran la reflexión más intensa en el ángulo  $2\theta$  de  $23^\circ$ , que corresponde a la sílice amorfa, lo cual coincide con lo reportado por Jia, P. y cols.<sup>10</sup> quienes refieren este patrón a una sustancia amorfa, ya que no se observa ningún pico de difracción, solo una amplia banda centrada en  $23^\circ$ . Comparando los difractogramas obtenidos en las diferentes condiciones, se observa que el pico de difracción del material sin calcinar es menos intenso que el calcinado, lo que es interpretado como un mayor ordenamiento de los canales porosos durante la formación de los grupos siloxano, que se favorece a la temperatura de calcinación. Para el caso de los materiales sintetizados con CTAB (Figura 3.C y D), los patrones de difracción de rayos X muestran diferencias entre el material calcinado en comparación

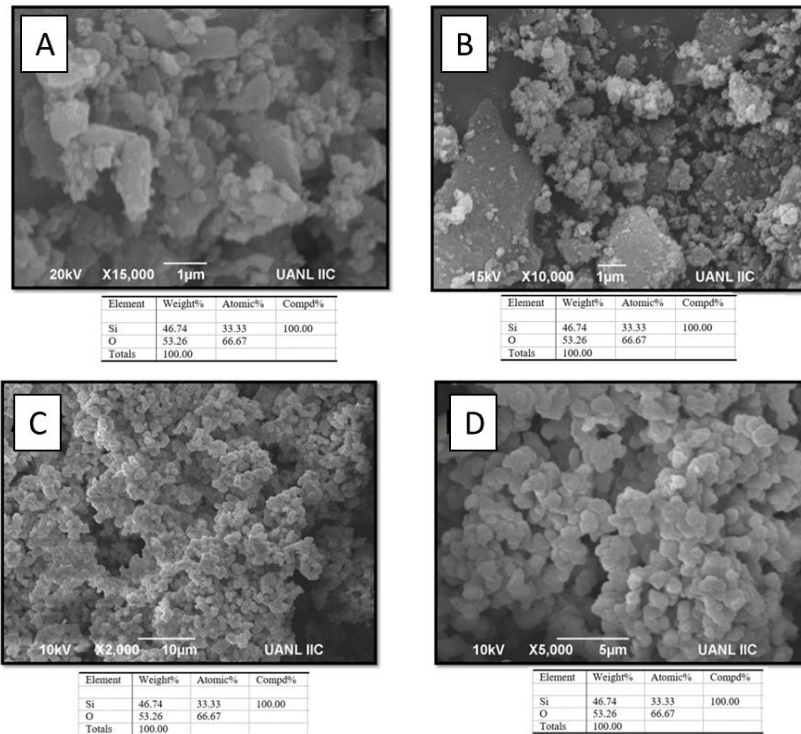
con el fresco, ya que en este último se observan las reflexiones características del CTAB, principalmente a  $17^\circ$ ,  $22^\circ$  y  $25^\circ$  del ángulo  $2\theta$ , reportadas por Ding y cols.<sup>11</sup>. En ambos difractogramas se visualizan los picos característicos de la sílice amorfa a los  $23^\circ$  del ángulo  $2\theta$ , la ausencia de cristalinidad en el material es demostrada de acuerdo a lo reportado en la carta cristalográfica 00-029-0085<sup>10</sup>, debido a que no se observa ningún pico de difracción, solo una amplia banda centrada en 24 grados, así mismo, mediante EDX fue posible elucidar la ausencia de picos que indiquen la presencia de impurezas (residuos de los precursores), lo cual indica que mediante la calcinación se eliminaron los residuos de los precursores y el tensoactivo empleado en la síntesis<sup>12</sup>.



**Figura 3.** Patrón DRX para los materiales sintetizados: A) P1231:6, B) P1231:8, C) CTAB1:6, D) CTAB1:8.

Las micrografías SEM permitieron determinar que los materiales sintetizados empleando el surfactante catiónico CTAB, presentan dominios esféricos más predominantes en comparación con los sintetizados a partir de P123 (Figura 4). Las micrografías de los materiales sintetizados con CTAB muestran un rango en el tamaño de partícula de 460 a 840 nm para la relación 1:6, mientras que las obtenidas a relación 1:8 presentaron un rango de 640 a 920 nm. Estos resultados referentes a la forma y tamaño son equiparables al estudio de Vázquez y cols., que obtuvieron tamaño de partícula con este tensoactivo en el rango de 600 y 800 nm, con una morfología esférica<sup>13</sup>.





**Figura 4.** Micrografías y resultado de EDX de materiales sintetizados: A) P1231:6, B) P1231:8, C)CTAB1:6, D) CTAB1:8.

Las micrografías para los materiales sintetizados usando P123, revelaron tamaños de partícula en un rango de 240 a 480 nm para la relación precursor/H<sub>2</sub>O 1:6, y de 130 a 197 nm para la relación 1:8.

Estos resultados indican que el uso de P123 favorece la formación de materiales más homogéneos con menores tamaños de partícula en comparación con el efecto presentando por el CTAB; para ambos tensoactivos la mayor uniformidad de tamaño de partícula se obtuvo en los materiales sintetizados a la relación molar 1:8.

Los parámetros texturales: área superficial, volumen de poro y diámetro promedio de poro, se presentan en la Tabla 2, el P123 aporta mayor área superficial, mientras que el CTAB proporciona mayor volumen y diámetro promedio de poro. Lo anterior se asocia, además del uso de tensoactivo, al pH de la síntesis, coincidiendo con lo reportado por Faustova y cols., quienes publicaron que a pH ácido, al cual fue realizada la síntesis con

P123, se forman polímeros de SiO<sub>2</sub> lineales con una alta área superficial y tamaños de poro pequeños, mientras que a pH básico, correspondiente a la síntesis con CTAB, la tasa de la reacción de policondensación puede exceder a las reacciones de hidrólisis, dando lugar a materiales con baja área superficial<sup>14</sup>. Adicionalmente, Doadrio y cols., obtuvieron volúmenes de poro cercanos a 1 cm g<sup>-1</sup> para materiales sintetizados con P123, los cuales coinciden con los resultados obtenidos para estos materiales<sup>15</sup>.

**Tabla 2.** Características texturales obtenidas a partir de las isotermas de adsorción- desorción de los materiales

Tensoactivo	Material	Área Superficial	Volumen total de poro	Diámetro promedio de poro
P123	P1231:6	631.02	0.78	4.97
	P1231:8	478.03	0.91	7.62
CTAB	CTAB1:6	193.77	1.00	20.02
	CTAB1:8	425.19	2.14	20.661
Sin tensoactivo pH=3	M 1:6 ST	239.49	0.001	1.03
	M 1:8 ST	120.288	0.008	1.20
Sin tensoactivo pH=9	M 1:6 ST	171.699	1.18	11.15
	M 1:8 ST	218.835	1.20	10.83

Unidades. Área Superficial  $S_{Bet}$ , m<sup>2</sup> g<sup>-1</sup>; Volumen total de poro  $V_p$ , cm<sup>3</sup>g<sup>-1</sup>; Diámetro promedio de poro  $d_p$ nm.

De acuerdo con los resultados obtenidos se puede inferir que el material P 123, al ser más homogéneo y presentar una gran área superficial sería la mejor opción para la incorporación de fármacos en comparación con los materiales sintetizados sin una plantilla a base de un tensoactivo y se espera que al realizar el perfil de liberación con algún fármaco modelo, se presentará una liberación sostenida y se ajuste la cinética de liberación con un modelo cinético.

### Conclusiones

Se demostró que el uso de los tensoactivos, bromuro de cetiltrimetilamonio y Pluronic P-123 en la síntesis de los materiales afecta directamente sus propiedades texturales, encontrando que el valor de área superficial de los materiales sintetizados con P123 y CTAB fue de hasta el doble en comparación con los materiales

---

que fueron sintetizados sin tensoactivo y que los materiales sintetizados con Pluronic P-123 a pH 3 presentaron mayor uniformidad de poro, con tamaño correspondiente al orden mesoporoso. La diversidad de propiedades texturales obtenidas por el método sol-gel en diferentes condiciones de síntesis, además de su biocompatibilidad y biodegradabilidad ofrecen a la sílice potencial para ser empleada como soporte para la incorporación de fármacos con distintos tamaños, geometrías y grupos funcionales, permitiendo así su liberación de forma sostenida en condiciones fisiológicas<sup>16, 17,18</sup>.

### **Agradecimientos**

Agradecimiento a la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de Nuevo León por su apoyo en la realización de la síntesis de los materiales.

Agradecimiento a la Facultad de Ingeniería Civil de la Universidad Autónoma de Nuevo León por su apoyo en la caracterización de los materiales sintetizados.

Agradecimiento a CONACYT, apoyo. No. 585264

### **Conflicto de Intereses:**

Los autores declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses en el presente trabajo.

### **Referencias**

1. Cussa J., Juárez JM., Costa MBG.; Anunziata OA. *J Mater SciMater Med.* 2017,28, 113.
2. Wang S. *Micropormesopor materials.* 2009,117, 1-9.
3. Basante-Romo MJ., Benavides-Guerrero JA., Camargo-Amado RJ. *Inf. tecnol.* 2016,27, 153-162.
4. Suárez LMC., Galindo HM. *Ing. e Investigación.* 2001,48. 57-63.
5. Rosen, M. J.;Kunjappu, J. T. *Surfactants and interfacial phenomena*,4th ed.; John Wiley & Sons Ltd., New York, 2012; pp150-225.

- 
6. Gonçalves M. *Molecules*. 2018,23, 2021.
  7. Zhao D., Feng J., Huo Q., *et al.* *Science*. 1998, 279, 548-552.
  8. Rahman N., Rasid H., Hassan H., Jalil M. *MJAS*. 2016, 20,539–545.
  - 9.-Viana RB., Da Silva AB., Pimentel AS. *Advances in physical chemistry*. 2012,2012,1-14.
  10. Jia PY., Liu XM. Yu M., *et al.* *Chem. Phys. Lett.* 2006,424, 358-363.
  11. Ding SJ. Nan F., Liu XL., *et al.* *Scientific reports*.2017,7, 43282.
  12. Espinoza SC. Síntesis de nanopartículas de SiO<sub>2</sub> como potenciales vehículos para administración de fármacos. Tesis de Maestría, Instituto Potosino de Investigación Científica y Tecnológica, A.C., San Luis Potosí, México, noviembre de 2015.
  13. Vazquez NI., Gonzalez Z., Ferrari B., Castro Y. *Boletín de la Sociedad Española de Cerámica y Vidrio*. 2017, 56, 139-145.
  14. Faustova ZV., Slizhov YG. *Inorg. Mater.* 2017,53, 287-291.
  15. Doadrio AL., Sousa EMB., Doadrio JC., *et al.* *J. Control. Release*. 2004,97, 125-132.
  16. He Q., Shi J. *J. Mater. Chem.*2011,21, 5845-5855.
  17. Vallet-Regí M., Colilla M., Izquierdo-Barba I., Manzano M. *Molecules*.2018,23, 47.
  18. Andersson J., Rosenholm J., Linden M. Mesoporous Silica: An Alternative Diffusion Controlled Drug Delivery System in *Topics in Multifunctional Biomaterials and Devices*. 2008, pp 1-19.