

# Liberación controlada de moléculas bioactivas a través de estructuras inorgánicas: aplicaciones farmacológicas

## *Controlled release of drugs through hybrid structures: biophysical applications*

Martha Angélica Lemus Solorio<sup>1</sup>, José Luis Rivera Rojas<sup>1</sup>  
y Roberto Guerra González<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Facultad de Ciencias Físico-Matemáticas "Mat. Luis Manuel Rivera Gutiérrez", Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo (UMSNH).

<sup>2</sup> Facultad de Ingeniería Química, UMSNH, Morelia, Mich., México.  
Contacto: roberto.guerra@umich.mx

**Resumen.** En el presente trabajo se pretende dar a conocer de manera sintetizada, los fundamentos del estudio de uno de los temas de tesis desarrollados en el Programa de Maestría en Ciencias en Ingeniería Física de la UMSNH, con el estudio de materiales híbridos, tipo hidrotalcitas sintéticas y su aplicación en la liberación/adsorción de moléculas bioactivas (fármacos).

**Palabras clave:** materiales, moléculas, funcionalización, aplicaciones.

**Abstract.** In the present work we intend to present in a synthesized way, the fundamentals of the study of one of the thesis topics developed in the Master of Science Program in Engineering Physics of the UMSNH, with the study of hybrid materials, synthetic hydroxaltes type and their application in the release/adsorption of bioactive molecules (drugs).

**Keywords:** materials, molecules, functionalization, applications.



Figura 1. Fármacos. Fuente: Bradbury (2013).

## Introducción

Los sistemas de liberación controlada de medicamentos fueron concebidos debido a la necesidad de una terapia local y actualmente van adquiriendo cada vez más importancia debido a las diversas ventajas que presentan. Entre tales ventajas se encuentran las siguientes: Se logra una administración local del fármaco.

La acción del principio activo es más efectiva, ya que a diferencia de la administración por vía oral o por perfusión, los virus u organismos extraños son atacados directamente.

Evita segundas intervenciones

Se logra un mayor control de la enfermedad en cuestión. (Grenier et al, 1994)

Reducción en la dosis y la frecuencia de administración.

Reducción de las fluctuaciones del nivel de fármaco en sangre. (Collet et al, 2002)

Y se preguntarán ¿podemos introducir cualquier material en nuestro cuerpo y esperar que libere fármacos? La respuesta es, no. No funciona de esa

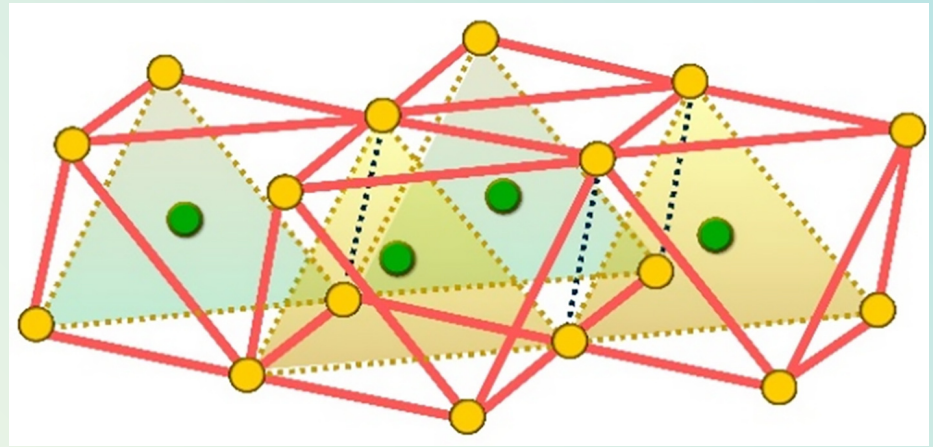


Figura 3. Lamina tipo brucita correspondiente a un HDL. (Elaboración propia)

manera, para ello los materiales deberán ser biocompatibles.

Y podemos interpretar la biocompatibilidad de un material como la aceptabilidad biológica del material por el organismo. Cuando un biomaterial es biocompatible entonces lo llamamos biomaterial (Piña, 2010)

Un ejemplo de materiales que dependiendo sus componentes de síntesis tienden a ser biocompatibles son los Hidróxidos dobles laminares (estructuras sintéticas formadas por láminas de hidróxidos metálicos cargadas positivamente que son estabilizadas con aniones interlaminares [Martínez et al, 2012]). En los últimos años ha incrementado el

estudio de los HDL como materiales funcionales en una basta cantidad de aplicaciones en que van desde la agricultura, la industria (catálisis, adsorción, farmacéutica y primeros), la medicina y otras más. Cabe destacar que las estructuras tipo hidrotalcita son poco comunes en la naturaleza, mientras que a nivel laboratorio e industrial su síntesis es relativamente sencilla y de bajo costo (Martínez et al, 2012)

Estos materiales, llamados también tipo Hidrotalcitas sintéticas, siendo analizados desde la perspectiva de la química de materiales, cuentan con una estructura que se describe a partir de la estructura del hidróxido de magnesio,  $Mg(OH)_2$ , comúnmente llamado brucita. En la brucita las unidades básicas son láminas con cationes  $Mg^{2+}$  localizados en el centro y coordinados octaédricamente por seis grupos  $OH^-$  (Martínez et al, 2012).

En relación a los aniones interlaminares, usualmente se tiene el contra-anión que proviene de la sal utilizada para la síntesis del HDL. Sin embargo, es posible modificar la composición de esta región intercalando otro tipo de iones o moléculas para estructurar un HDL con nuevas o mejores propiedades. (Martínez et al, 2012)

Para definir el panorama de estudio y el tipo de materiales utilizados, recordemos que, según la IUPAC, un material híbrido es un material compuesto por una mezcla íntima de componentes inorgánicos, componentes orgánicos o ambos, los cuales generalmente, se interpenetran en escalas menores a  $1 \mu m$  (IUPAC, 2014). Se definen también como la asociación de una matriz nanoestructurada orgánica-inorgánica, incluidas las matrices

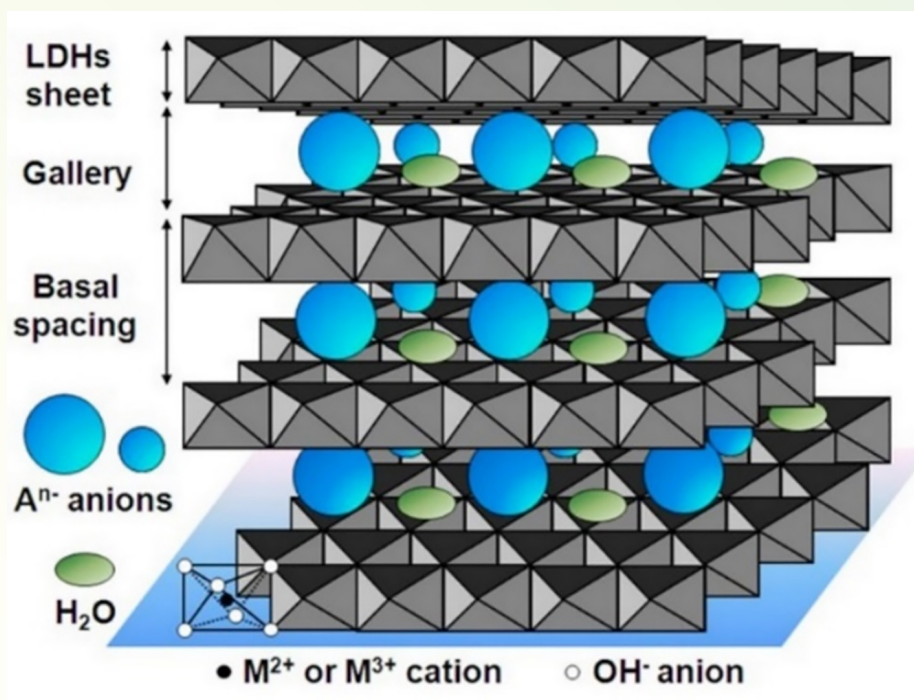


Figura 2. Composición de los HDL. Fuente: (Bi et al, 2014).



metal-orgánicas (Di Nunzio et al; 2014), que involucran una contraparte orgánica de origen biológico (Alcántara et al; 2010). La finalidad de sintetizarlos surge de la necesidad de encontrar diferentes opciones de protección, almacenamiento o liberación para los aniones encapsulados, particularmente para moléculas con actividad biológica que requieren mantenerse en determinadas condiciones ambientales que minimicen su degradación química causada por factores externos o por degradación enzimática.

La intercalación y funcionalización de HDLs son términos que con frecuencia se utilizan para hacer referencia a la introducción (principalmente) de especies orgánicas entre las láminas. (Martínez et al, 2012). Un proceso de intercalación consiste en la introducción de iones (Khan et al, 2002) o moléculas sin carga (Carlino, 1997) entre las láminas de un HDL.

Los HDL presentan interés en diversas áreas de aplicación, incluyendo su empleo como carga de polímeros, como sustrato para cromatografía, como antiácido, como soporte o agente para la liberación controlada de fármacos y pesticidas, como sustrato para inmovilización de enzimas, como precursores de materiales magnéticos o de catalizadores, como adsorbentes de colorantes, captadores de especies contaminantes, fluoruros, ácidos y gases como el dióxido de carbono y óxidos de azufre y de nitrógenos, así como en la protección contra la corrosión (Gu, et al., 2015).

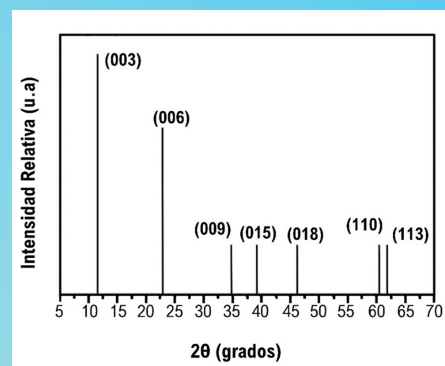
Los materiales LDH se pueden intercalar con aniones orgánicos o

inorgánicos para neutralizar la carga de la capa.

Cabe destacar que el área médica y biológica han sido el enfoque de intensas investigaciones en años recientes. En un principio, los HDL encontraron aplicaciones un tanto sencillas como medicamentos antiácidos. Sin embargo, al aumentar la compresión de su estructura y propiedades tuvieron aplicaciones más sofisticadas, utilizándose mayormente como matrices hospederas de moléculas con actividad biológica (Martínez et al, 2012)

En el área farmacéutica, los HDL mejoran los procesos de disolución de fármacos hidrofóbicos (Perioli et al, 2011), participan en procesos de liberación controlada (Ribeiro, 2009). Gracias a que la liberación de moléculas dentro de los HDL es potencialmente controlable, estos materiales se han convertido en matrices prometedoras en el campo farmacéutico, además de retener biomoléculas, fármacos en el espacio interlaminar, es posible introducir material genético (Xu et al, 2006). Para las aplicaciones biológicas, los cationes se seleccionan para evitar la toxicidad en sistemas vivos, siendo común utilizar  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Al^{3+}$  para formar las láminas, que han resultado en HDL con buena biocompatibilidad, baja toxicidad y capacidad de protección completa para el fármaco (Choi, 2008).

Hace algunas décadas (Choy et al, 2000) abordaron en su investigación la eficiencia en la captación celular de moléculas células u órganos de mamíferos es mejorada con sistemas



híbridos. La neutralización de cargas facilita la penetración intracelular por endocitosis al reducir las interacciones repulsivas de carácter electrostático entre las membranas celulares cargadas negativamente y biomoléculas aniónicas. Una vez dentro de las células, las láminas se desintegran de forma gradual en el lisosoma. Al mismo tiempo, las moléculas interlaminares se reemplazan por otros electrolitos intracelulares, promoviendo con esto la liberación del anión en el interior de la célula (Martínez et al, 2012).

Algunos estudios farmacológicos in vitro muestran que la intercalación en HDLs de la Indometacina, fármaco utilizado como antiinflamatorio, pero con importantes efectos secundarios gastrointestinales reduce el daño ulcerativo del fármaco. (Del Arco et. al, 2003). Por su parte tenemos las aportaciones sobre las ventajas potenciales sobre la quimioterapia, del uso de estos materiales como nanopartículas recubiertas de polímero encapsuladas con metotrexato para el tratamiento del osteosarcoma, que es un tipo de cáncer que comienza en las células que forman los huesos (Sayantan et. al 2016)

Los estudios sobre los efectos antiinflamatorios de las moléculas también se han centrado en especies bioactivas de origen vegetal considerando sus reconocidos efectos beneficiosos para la salud. (Rahman, 2022). Entre las categorías de fitoquímicos, los ácidos fenólicos como los ácidos hidroxicinámicos y sus derivados se han destacado por sus importantes propiedades biológicas (Contardi et. al, 2021)

Otro de los estudios, mencionan la encapsulación de fitoquímicos fenólicos y su posible efecto antiinflamatorio debido a su baja tasa de absorción, baja

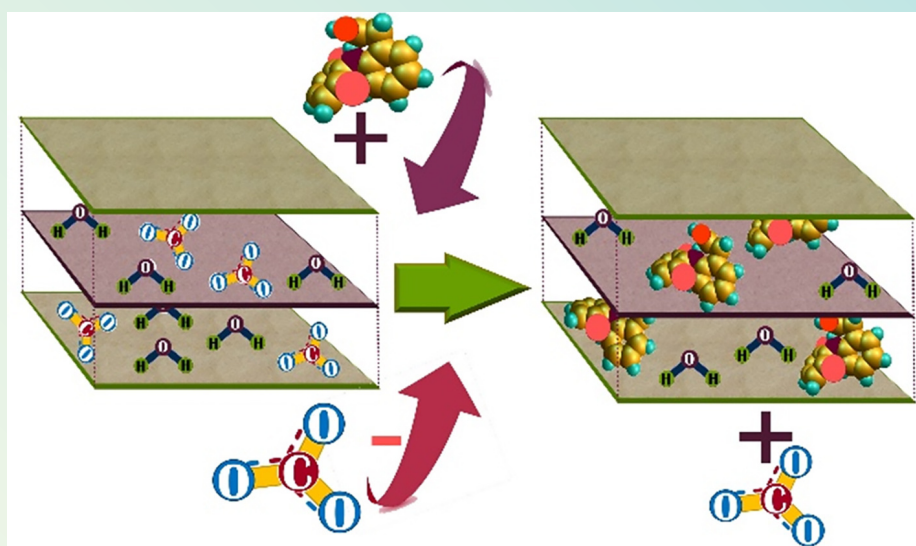


Figura 4. Representación gráfica de la intercalación de molécula de fármaco en HDL. (Elaboración propia)

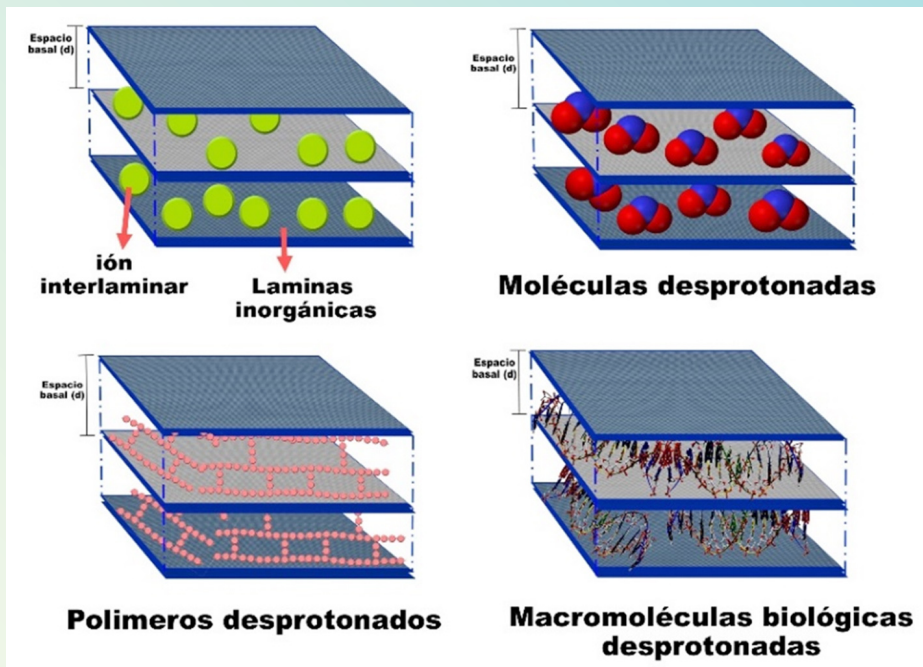


Figura 5. Patrón de Difracción de Rayos X de un HDL (JCPDS). Fuente: (Scheckel et. al., 2000)

biodisponibilidad y estabilidad reducida en el organismo. La evaluación farmacológica del mecanismo por el cual el Cumarato ejerce actividades antiinflamatorias y analgésicas en intercalación de hidrotalcitas sintéticas. (Guihlherme et. al, 2022)

Para cuantificar las propiedades fisicoquímicas y texturales de los HDL se utilizan técnicas de caracterización tradicionales como la Difracción de Rayos X (DRX) y otras más como lo son el análisis elemental, análisis térmico diferencial (ATD), análisis termogravimétrico (ATG), calorimetría de escaneo diferencial (CED), resonancia magnética nuclear (RMN) y paramagnética electrónica (RPE), las microscopías electrónicas de barrido (MEB), de transmisión (MTE) y las espectroscopías UV-vis, Infrarrojo con transformadas de Fourier (IR-TF) y Raman.

La selección de las técnicas de caracterización a llevar a cabo dependerá de la información que se desee obtener o de las propiedades que se necesiten para una determinada aplicación. A continuación, podemos observar el patrón de Difracción por rayos X del JCPDS (Joint Committee on Powder Diffraction Standards): 22-0700 correspondiente a un HDL, de donde es posible obtener información acerca de las propiedades físicas como los ejes cristalográficos y por ende el espacio

interlaminar en donde se depositan los aniones o moléculas. (Scheckel et. al, 2000).

### Conclusiones

Los HDL son materiales de obtención sencilla y económica que pueden ser una opción como soporte para múltiples objetivos, en las áreas de biofísica y farmacología existen retos acordes a la actualidad, que exigen innovar en la tarea de investigación de materiales con aplicaciones en la salud humana. Las estructuras de los HDL como portadores de fármacos, proteínas, y con modificaciones nanotecnológicas o de

encapsulación con biopolímeros han demostrado notables resultados en su aplicación con fines de ampliar el estudio de dichos materiales.

### Bibliografía

Alcántara A.C.S., Aranda P., Darder M., Ruiz-Hitzky E., (2010). Bionanocomposites based on alginate-zein/layered double hydroxide materials as drug delivery systems, *J. Mater. Chem.* 20 9495–9504.

Bi, X.; Zhang, H.; Dou, L. (2014). Layered Double Hydroxide-Based Nanocarriers for Drug Delivery. *Pharmaceutics*, 6, 298-332. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24940733/>

Bradbury P., Getty Images. en Girdwain J. (2013). Sus medicamentos pueden tener efectos secundarios beneficiosos. AARP. <https://www.aarp.org/espanol/salud/farmacos-y-suplementos/info-06-2013/beneficios-medicamento-efectos-secundarios-positivos.html>

Carlino S.; (1997). The intercalation of carboxylic acids into layered double hydroxides: A critical evaluation and review of different methods. *Solid State Ionics*, 98, 73-84.

Choi S., Oh J., Choy J.; (2008). Human-related application and nanotoxicology of inorganic particles: Complementary aspects. *J. Mater. Chem.*, 18, 615-620.

Choy J., Kwak S., Jeong Y., Park J.; (2000). Inorganic layered double hydroxide as nonviral vectors. *Angew Chem. Int. Ed.*, 39, 4042-4045.

Collett, J., Moreton, C. Modified-release peroral dosage forms. En: *Pharmaceutics, the science of dosage form design*. Aulton, M.E. Ed.; Churchill Livingstone Elsevier Science Limited. España. 2002; Pág. 290-305.

Contardi, M.; Lenzuni, M.; Fiorentini, F.; Suma, M.; Bertorelli, R.; Suarato, G.; Athanassiou, A. Formulaciones de ácidos hidroxycinámicos y derivados para daños y trastornos de la piel: una revisión. *Productos farmacéuticos 2021*, 13, 999.

Del arco M., Cebadera E., Gutiérrez S., Martín C., Montero M.J., Rives V., Rocha J., Sevilla M.A.



Figura 6. Representación de efecto de los fármacos en bacterias. Fuente: Ordoñez (2023)



(2004); Mg,Al Layered Double Hydroxides with Intercalated Indomethacin: Synthesis, Characterization, and Pharmacological Study. JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, VOL. 93, NO. 6, JUNE 2004. Inc. and the American Pharmacists Association.

Di Nunzio M.R., Agostoni V., Cohen B., Gref R., Douhal A., A (2014). Strategy to load a hydrophilic anticancer drug in porous metal organic framework nanoparticles: Efficient encapsulation, matrix stabilization, and photodelivery, Ship in a bottle|| J. Med. Chem. 57 411–420.

Grenier L., González R.; (1994). Sistemas biomaterial-droga para la liberación controlada de antibióticos. Biomédica; 14:30-38 <https://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/download/2083/2117/>

Gu, Z., Atherton, J. & Xu, Z., (2015). Hierarchical layered double hydroxide nanocomposites: structure, synthesis and applications. Chemical Communications, Volume 51, pp. 3024-3036.

Guilherme, V.A.; Cunha, V.R.R.; de Paula, E.; de Araujo, D.R.; Constantino, V.R.L. (2022). Anti-Inflammatory and Analgesic Evaluation of a Phytochemical Intercalated into Layered Double Hydroxide. Pharmaceutics 2022, 14, 934. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14050934> .

Iupac, IUPAC Gold Book - hybrid material, (2014).

Khan A, O'Hare D. (2002). Intercalation chemistry of layered double hydroxides: recent developments and applications. J. Mat. Chem., 12, 3191-3198.

Martínez D. R. , Carbajal G. G.; (2012). Hidróxidos dobles laminares: arcillas sintéticas con aplicaciones en nanotecnología, Avances en Química, 7(1), 87- 99. <https://biblat.unam.mx/hevila/Avancesenquimica/2012/vol7/no1/9.pdf>

Ordoñez R., (2023). Se buscan antibióticos contra la amenaza de la resistencia bacteriana. EL INDEPENDIENTE febrero 2023. <https://www.elindependiente.com/vida-sana/salud/2023/02/06/se-buscan-antibioticos-contra-la-amenaza-de-la-resistencia-bacteriana/>

Perioli L., Ambrogio V., Di Nauta L., Nocchetti M., Rossi C.; (2011). Effects of hydrotalcite-like nanostructured compounds onbiopharmaceutical properties and release of BCS class IIdrugs: The case of flurbiprofen. Appl. Clay Sci., 51, 407-413.

Piña Barba M.C.; (2010). “Los biomateriales y sus aplicaciones”. Revista casa del tiempo UAM, numero 28, 55-58 pp. [https://www.uam.mx/difusion/casadeltiempo/28\\_iv\\_feb\\_2010/casa\\_del\\_tiempo\\_eIV\\_num28\\_55\\_58.pdf](https://www.uam.mx/difusion/casadeltiempo/28_iv_feb_2010/casa_del_tiempo_eIV_num28_55_58.pdf)

Rahman, M.; Rahman, S.; Islam, R.; Rahman, F.; Mithi, FM; Alqahtani, T.; Almiklafi, MA; Alghamdi, SQ; Alruwaili, AS; Hossain, S.; et al. Papel de los compuestos fenólicos en las enfermedades humanas: conocimientos actuales y perspectivas futuras. Moléculas 2022, 27, 233.

Ribeiro C., Arizaga G., Wypych F., Sierakowski M.; (2009). Nanocomposites coated with xyloglucan for drug delivery: Invitro studies. Int. J. Pharmaceutics, 367, 204–210.

Sayantana R., Suman S., Biswanath S. & Jui C. (2017); In vivo pharmacological evaluation and efficacy study of methotrexate-encapsulated polymer-coated layered double hydroxide nanoparticles for possible application in the treatment of osteosarcoma. Drug Deliv. and Transl. Res. DOI 10.1007/s13346-016-0351-6

Scheckel K.G., Scheinost A.C., Ford R.G., Sparks D., Geochim. (2000). Cosmochim. Acta, 64, 16, 2727.

Xu Z., Lu G.; (2006). Layered double hydroxide nanomaterials as potential cellular drug delivery agents. Pure Appl. Chem., 78, 1771-1779.