

## NANOTUBOS DE CARBÓN DOPADOS CON NITRÓGENO PARA UN TRATAMIENTO ANTI-ATEROESCLERÓTICO

*Carlos Santana<sup>1\*</sup>, Alejandra García<sup>1</sup>, Juan Pérez<sup>2</sup>, Lina Hoyos<sup>3</sup>, John Bustamante<sup>3</sup>, V. Martínez<sup>4,3</sup>*

<sup>1</sup> Centro de Investigación en Materiales Avanzados S.C., Monterrey, México.

<sup>2</sup> Centro de Investigación y Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, Querétaro, México

<sup>3</sup> Grupo de Investigación de Dinámica Cardiovascular, Centro de Bioingeniería, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

<sup>4</sup> Instituto de Energía, Materiales y Medio Ambiente. Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

\*Contacto: carlos.santana@cimav.edu.mx

### RESUMEN

El objetivo principal de esta investigación se basa en estudiar los nanotubos de carbono multipared puros y dopados con nitrógeno (MWCNT por sus siglas en inglés y MWCNT-dopados) crecidos con diferentes catalizadores y su interacción con lipoproteínas, buscando una relación para un tratamiento anti aterosclerótico.

**Palabras clave:** *Lipoproteínas, MWCNT, MWCNT-dopados, Aterosclerosis*

### ABSTRACT

The principal objective in this research is the study MWCNT and Doped MWCNT with nitrogen grown with different catalyst surface interaction between lipoproteins searching for a relation to develop an anti-atherosclerotic therapy.

**Keywords:** *MWCNT, Lipoproteins, Doped-MWCNT, Atherosclerosis*

### 1 INTRODUCCIÓN

El descubrimiento de los nanotubos de carbono (CNT's) ha inspirado a los científicos a considerar el alto potencial en múltiples aplicaciones [1]. El interés excepcional en estos materiales reside en sus posibles aplicaciones tecnológicas y en diversos campos de la ciencia. Se consideran los materiales de más reciente descubrimiento con un alto potencial de aplicación. Su estructura atómica única, relación de longitud y radio, propiedades eléctricas y mecánicas [2], los hace una fibra de refuerzo ideal en nanocompositos, en este sentido se ha reportado que la adición de CNT's en diferentes matrices poliméricas, resulta efectiva para realzar las propiedades del polímero[3] y múltiples usos médicos [5, 6].

La enfermedad aneurismática vascular se caracteriza como una patología que afecta la pared vascular con la formación de una dilatación, en la que median algunas alteraciones del flujo sanguíneo [7]. El abordaje terapéutico de la placa aterosclerótica ha sido visualizado desde

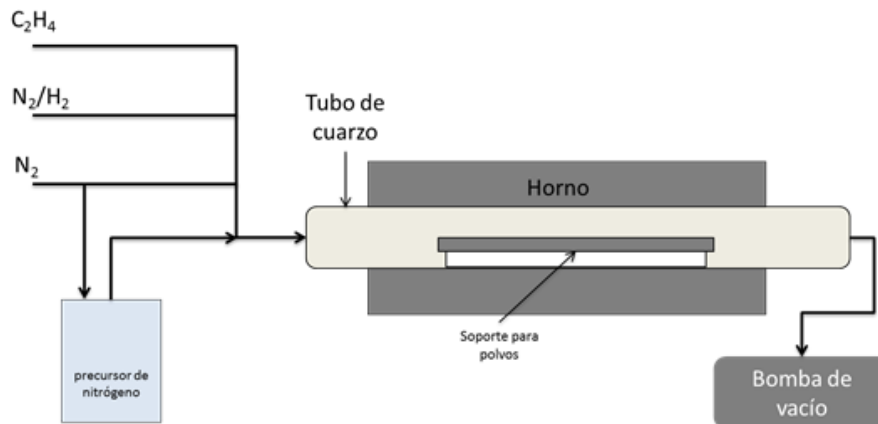
múltiples ángulos, que incluyen desde el control con fármacos hasta la implantación de dispositivos médicos. Éstas técnicas recientemente incorporadas utilizan prótesis o dispositivos endovasculares conocidos como stents, que buscan recuperar las condiciones de flujo [8]. La mayoría de estos dispositivos se encuentran cubiertos con telas de dacrón o con polímeros biodegradables con medicamentos, que en conjunto con el stent reorientan las corrientes de flujo [8, 9]. Pese a los éxitos alcanzados con esta práctica, sus características superficiales contribuyen con el trauma sanguíneo y la formación de eventos hidrodinámicos. Una de las alternativas que surgen es la modificación de dicha superficie mediante materiales nanoestructurados.

El presente proyecto de investigación busca apoyar el tratamiento de la placa aterosclerótica, utilizando MWCNT normales y dopados con nitrógeno, crecidos con diferentes catalizadores obteniendo morfologías particulares y promoviendo la biocompatibilidad, o en dado caso, el transporte de un agente terapéutico que evite la trombogenicidad u oclusión del vaso, inhibiendo así, el crecimiento de la placa aterosclerótica (reestenosis) y la cementación del endotelio vascular. El desempeño del recubrimiento se evaluó mediante el estudio de la interacción superficial entre los nanotubos de carbono dopados y plasma porcino, que simuló las lipoproteínas de baja densidad. Se encontraron diferencias en la interacción con el plasma antes y después del dopaje de los nanotubos, siendo estos resultados un aliento para la aplicación propuesta.

## 2 METODOLOGÍA

### 2.1 Crecimiento de CNT

Los MWCNT fueron crecidos por deposición química de vapores (CVD por sus siglas en inglés) usando 3 catalizadores diferentes (NiO,  $\text{Co}_3\text{O}_4$  y una combinación de  $\text{Co}_3\text{O}_4 + \text{Fe}_2\text{O}_3$  (40%-10%)) soportados sobre el  $\text{SiO}_2$ . El precursor de carbono fue Acetileno, mostrando buena producción y alta pureza respecto a otros precursores de carbono como el metano. En la Figura 1 se muestra un esquema del CVD usado para crecer los nanotubos. Se utilizó Melamina como precursor de nitrógeno, el cual fue introducido al reactor utilizando un gas de arrastre, posteriormente fueron purificados mediante tratamientos con ácido fluorhídrico y ácido clorhídrico.



**Figura 1.** Representación del sistema de dopaje

## 2.2 Medición de ángulos de contacto

Mediante esta técnica es posible conocer la interacción que se lleva a cabo entre un material sólido y uno líquido, para este caso nanotubos de carbono multipared ordinarios y dopados en interacción con el plasma.

Para la medición de ángulo de contacto, se tomó el material obtenido de la purificación y se compactó usando una prensa con una presión no mayor a 100kg, como líquido de prueba se utilizó glicerina para simular la densidad del plasma. Las mediciones se realizaron a temperatura ambiente (25°C) y se mostraron los resultados después de un segundo (24 cuadros). Una vez perfeccionada la técnica se realizaron las pruebas con el plasma.

## 3 RESULTADOS

### 3.1 Nanotubos de carbono

Después del crecimiento los nanotubos fueron purificados mediante lavados con ácido Fluorhídrico al 2% y con Ácido Clorhídrico 2M; dichas muestras fueron observadas mediante Microscopia electrónica de Barrido, las micrografías obtenidas son resumidas en la Figura 2.

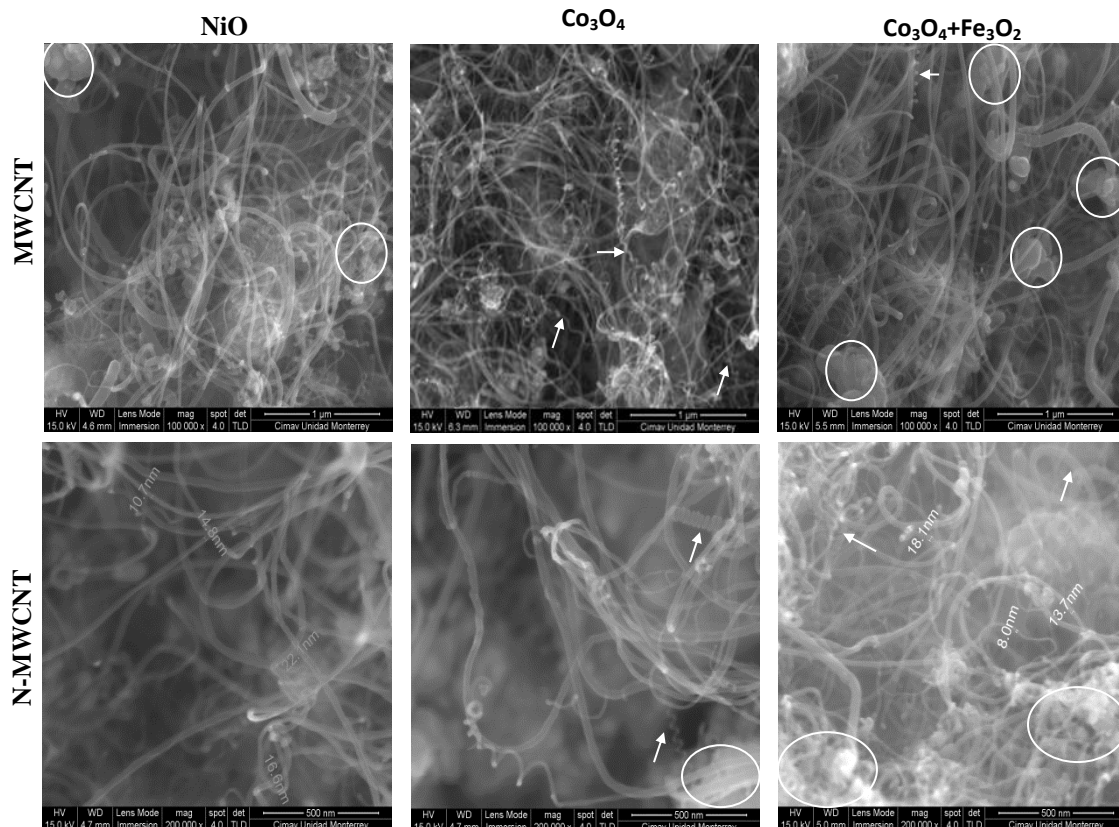


Figura 2. Micrografías de los nanotubos de carbono.

De las micrograffías se puede observar que los nanotubos sin dopaje contienen más material amorfo que los dopados (indicados por círculos). La combinación hierro cobalto mostro mayor cantidad de este contaminante en comparación con el resto de los catalizadores. Los diámetros de los nanotubos crecidos con níquel, para ambos casos muestran estructuras uniformes, con diámetros muy similares (10-22nm); el material crecido con cobalto muestra diámetros menores (6-16nm) (no se muestran) y también se observan nanotubos helicoidales (señalados con flechas), que autores reportan como una estructura típica del catalizador utilizado [10]. El material obtenido con el catalizador que contiene una combinación de cobalto y hierro (40-10%) mostro mayor cantidad de material, pero también mayor cantidad de material amorfo no deseado, este comportamiento es atribuido a la baja temperatura de Hierro para crecer nanotubos [11], también poseen una mayor variedad de tamaños, desde 8nm de diámetro hasta cerca de los 50nm.

Se evaluó la pureza después de la purificación mediante la relación de las bandas D y G de los espectros Raman obtenidos para cada muestra. La relación de bandas está representada por el grado de defectos sobre la grafitización de la pared exterior del nanotubo (los espectros no son mostrados en el artículo), siendo esta relación inversamente proporcional a la pureza del material. La pureza relativa se calculó utilizando una metodología propuesta por DiLeo y col. en 2007 [12], estas coinciden con las imágenes de Microscopia electrónica, níquel tiene mayor pureza, seguido por cobalto y finalmente la combinación cobalto-hierro, las muestras dopadas exhiben mayor número de impurezas que los demás, lo cual es de esperarse, debido a los defectos creados en el nanotubo por la inserción del nitrógeno a la red cristalina [13].

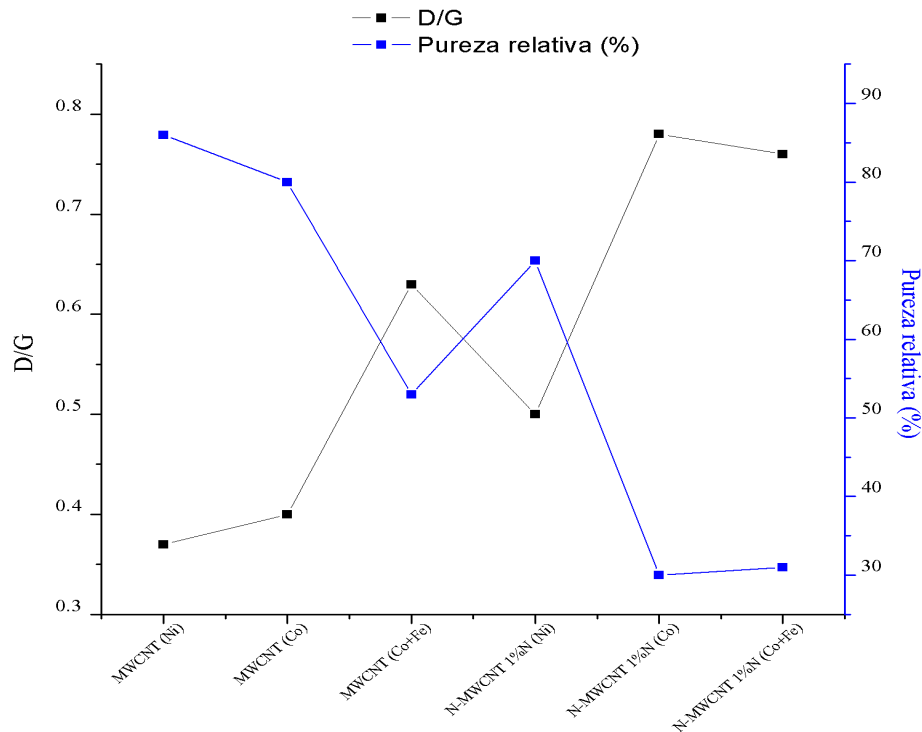
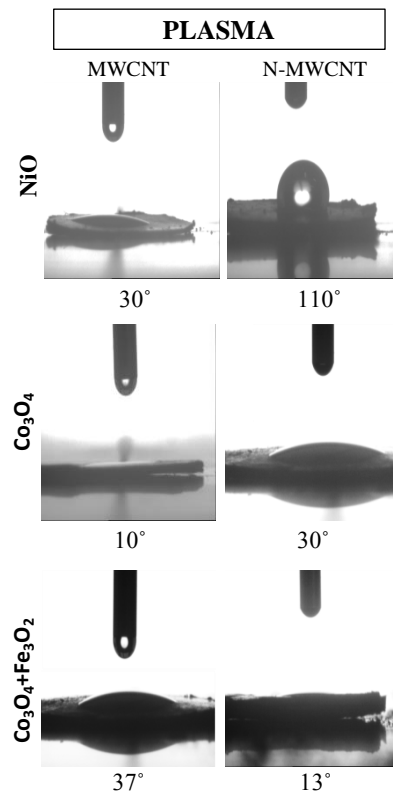


Figura 3. Graficas de nanotubos de carbono después de la purificación.

### 3.2 Ángulo de contacto

La interacción del plasma con los nanotubos fue la esperada, los nanotubos de carbono multipared ordinarios son conocidos por ser *hidrofóbicos*, el mismo caso para el material crecido con los 3 catalizadores, en cambio el comportamiento observado con los N-MWCNT crecidos con NiO fue lo que se buscaba, una repulsión, la modificación por el dopaje cambio el comportamiento superficial de los nanotubos, convirtiéndolos en hidrofílicos [14], esto se ve reflejado en el ángulo de mojabilidad siendo de 30 antes del dopaje y de 110 después del mismo, por lo cual, existe una repulsión al contacto con partículas grasas que son el principal componente de las lipoproteínas. El resto de los catalizadores ( $\text{Co}_3\text{O}_4$  y  $\text{Co}_3\text{O}_4+\text{Fe}_3\text{O}_2$ ) presentaron baja repulsión al tener como resultado ángulos de 30 y 13 grados respectivamente. El comportamiento deseado se encontró solo en las muestras crecidas con NiO, atribuyendo también dicho resultado a la pureza que presentó el material respecto al resto de los catalizadores incluso con el dopante.



**Figura 4.** Ángulos de contacto de los MWCNT y MWCNT-dopados, interaccionando con el plasma

## 4 CONCLUSIONES

Los nanotubos de carbono fueron crecidos exitosamente utilizando diferentes catalizadores indicando los CNT crecidos por NiO presentan la mayor pureza respecto al  $\text{Co}_3\text{O}_4$  y  $\text{Co}_3\text{O}_4+\text{Fe}_3\text{O}_2$ . Mediante SEM se observó que los crecidos con cobalto presentan menor diámetro y los crecidos con la combinación Cobalto-Hierro tienen mayor cantidad de material amorfo y

MWCNT. De las mediciones de ángulo de contacto se observó que la pureza del nanotubo es muy importante, las muestras crecidas con NiO mostraban que la mayor pureza ocasionaba una repulsión importante del material, lo cual indica que un tratamiento en el área afectada podría evitar el acumulamiento de lipoproteínas y crecimiento de la lesión aterosclerótica.

## **5 AGRADECIMIENTOS**

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) en México por el apoyo para esta investigación y por la beca otorgada , CIMAV monterrey, COLCIENCIAS, UPB en Medellín y a CINVESTAV Querétaro por permitirme participar en el proyecto, y en especial a mis asesores y compañeros por su valioso apoyo.

## **6 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Collins, P.G., et al., Nanotube Nanodevice. *Science*, 1997. 278(5335): p. 100-102.
2. Demczyk, B.G., et al., "Direct mechanical measurement of the tensile strength and elastic modulus of multiwalled carbon nanotubes". *Materials Science and Engineering: A*, 2002. 334(1-2): p. 173-178.
3. Marshall, M.W., S. Popa-Nita, and J.G. Shapter, "Measurement of functionalised carbon nanotube carboxylic acid groups using a simple chemical process". *Carbon*, 2006. 44(7): p. 1137-1141.
4. MP Biomedicals Phosphorylcholine Ch 5.00 Gm 10264405. Available from: <http://www.labplanet.com/mp-biomedicals-phosphorylcholine-ch-5-00-gm-10264405.html>.
5. Lin, Y., et al., "Advances toward bioapplications of carbon nanotubes". *Journal of Materials Chemistry*, 2004. 14(4): p. 527-541.
6. Zhu, L., et al., "Poly(2-(methacryloyloxy) ethyl phosphorylcholine)-functionalized multi-walled carbon nanotubes: Preparation, characterization, solubility, and effects on blood coagulation". *Journal of Applied Polymer Science*, 2009. 113(1): p. 351-357.
7. Martínez Hernández, H., Los aneurismas de la aorta torácica y su enfoque terapéutico. *Archivos de cardiología de México*, 2006. 76: p. 124-133.
8. Vaquero, C., *Procedimientos Endovasculares*, ed. Guidant. Vol. 1. 2006, Vayadolid.
9. Kutryk, M., John, Bradley; Cottone, Robert, John, Jr. y Rowland, Stephen, Maxwell, *Recubrimiento que mejora la adherencia de células endoteliales.*, I. Orbus medical technologies, Editor 2001: Estados unidos.
10. Piedigrosso, P., et al., "Production of differently shaped multi-wall carbon nanotubes using various cobalt supported catalysts". *Physical Chemistry Chemical Physics*, 2000. 2(1): p. 163-170.

11. Lehman, J.H., et al., "Evaluating the characteristics of multiwall carbon nanotubes". Carbon, 2011. 49(8): p. 2581-2602.
12. DiLeo, R.A., B.J. Landi, and R.P. Raffaele, "Purity assessment of multiwalled carbon nanotubes by Raman spectroscopy". Journal of applied physics, 2007. 101(6): p. 064307-5.
13. Choi, H.C., et al., "Experimental and theoretical studies on the structure of N-doped carbon nanotubes: Possibility of intercalated molecular N<sub>2</sub>". Applied Physics Letters, 2004. 85(23): p. 5742-5744.
14. Burch, H.J., Bioapplications of Nitrogen-doped Carbon Nanotubes, in Bionanotechnology IRC, Department of Physics University of Oxford 2006, University of Oxford. p. 148.