

Nanosistema de puntos cuánticos/curcumina/magnesio para tratar convulsiones epilépticas

Nanosystem of quantum dots/curcumin/magnesium to treat epileptic seizures

S. Guadarrama-Cruz ^a, M. P. Gutiérrez-Amador ^b, I.C. Romero-Ibarra ^c, A.I. Díaz-Cano ^c, E. Bravo-González ^a,
Y.A. León-Nataret ^{a,*}

^aDepartamento de I+D, Instituto de Nanotecnología Aplicada (INA), 54987, Tultepec, Estado de México, México.

^bEscuela Superior de Apan, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Carretera Apan-Capulalpan km 8. C. P. 43920. Apan, Hidalgo, México.

^cInstituto Politécnico Nacional (SEPI UPIITA), 07340, Gustavo A. Madero, Ciudad de México, México.

Resumen

En la Ciudad de México se desechan grandes cantidades de comida, incluyendo residuos de cebolla, que pueden aprovecharse mejor. A partir de estos residuos se obtuvieron puntos cuánticos de carbono (CQDs). Estos puntos cuánticos tienen variadas aplicaciones debido a su biocompatibilidad, resistencia a su fotodegradación y destacable fluorescencia. Entre otras cosas, los CQDs buscan controlar el flujo iónico entre células al inactivar ciertos canales, lo cual es relevante para tratar enfermedades afectadas por factores genéticos, lesiones estructurales o alteraciones celulares. Mediante síntesis verde asistida por microondas, se sintetizaron CQDs con curcumina y magnesio para desarrollar un nuevo posible tratamiento contra la epilepsia. Se realizó un análisis morfológico y topográfico de las muestras mediante SEM, y se calculó la distribución de tamaño de partícula. Además, a través de FTIR se identificaron los grupos funcionales de las muestras.

Palabras Clave: epilepsia, CQDs, curcumina, magnesio.

Abstract

In Mexico City, large amounts of food waste, including onion residues, can be better utilized. Carbon quantum dots (CQDs) were obtained from these residues. CQDs have several applications due to their biocompatibility, resistance to photodegradation, and notable fluorescence. For instance, CQDs aim to control the ionic flow between cells by inactivating certain channels, which are relevant for treating diseases influenced by genetic factors, structural injuries, or cellular alterations. Using microwave-assisted green synthesis, CQDs with curcumin and magnesium were synthesized to develop a new epilepsy treatment. A morphological and topographical analysis of the samples was performed using SEM, and the particle size distribution was calculated. Additionally, FTIR was used to identify the functional groups present in the samples.

Keywords: epilepsy, CQDs, curcumin, magnesium.

1. Introducción

La epilepsia es una condición neurológica crónica que afecta a millones de personas en todo el mundo. Se caracteriza por la aparición de convulsiones recurrentes y espontáneas debido a la actividad eléctrica anormal en el cerebro. A pesar de los avances en el tratamiento, muchas personas con epilepsia no responden adecuadamente a los medicamentos disponibles, lo que resalta la necesidad urgente de explorar nuevas y más efectivas opciones terapéuticas (Jamolkowski et al., 2024).

En la búsqueda de tratamientos innovadores, la nanotecnología ha emergido como una herramienta prometedora. Una de las aplicaciones más emocionantes de la nanotecnología es el uso de puntos cuánticos (QD's). Los QD's son nanocristales semiconductores de baja energía con un diámetro aproximado de 10 a 50 nm. Uno de los puntos cuánticos más estudiados está constituido por carbono, mejor conocido como puntos cuánticos de carbono (CQD's). Estos puntos cuánticos pueden ser diseñados para interactuar con células específicas del cuerpo y entregar compuestos

*Autor para la correspondencia: ceo@inabenano.net

Correo electrónico: guadarramacruzsalatiel@outlook.com (Salatiel Guadarrama-Cruz), amador@uaeh.edu.mx (María del Pilar Gutiérrez-Amador), iromero@ipn.mx (Issis Claudette Romero-Ibarra), aidi@ipn.mx (Aarón Israel Díaz-Cano), coo@inabenano.net (Edith Bravo-González), ceo@inabenano.net (Yosemik Arjuna León-Nataret)

Historial del manuscrito: recibido el 27/09/2024, última versión-revisada recibida el 01/11/2024, aceptado el 06/11/2024, publicado el 12/12/2024. DOI: <https://doi.org/10.29057/icbi.v12iEspecial5.13840>



terapéuticos de manera precisa y controlada, lo cual es especialmente valioso en el tratamiento de enfermedades complejas neurodegenerativas (Jung et al., 2020).

En la búsqueda de innovar el tratamiento de la epilepsia han recurrido a plantas medicinales y algunas otras alternativas naturales, alguna de estas alternativas es la curcumina. La curcumina ($C_{21}H_{20}O_6$), un compuesto natural derivado de la cúrcuma ha mostrado propiedades neuroprotectoras y antiinflamatorias que podrían ser beneficiosas en el manejo de la epilepsia. Sin embargo, uno de los principales desafíos en su uso médico es su baja solubilidad y biodisponibilidad en el cuerpo humano, lo que limita su eficacia. Aquí es donde los puntos cuánticos de carbono pueden jugar un papel crucial, actuando como vehículos para mejorar la entrega y la efectividad de la curcumina en el cerebro (Azam et al., 2021).

El magnesio, por otro lado, es un mineral esencial conocido por su capacidad para regular la actividad neuronal y reducir la excitabilidad del cerebro. Las deficiencias de magnesio han sido asociadas con un mayor riesgo de convulsiones, lo que sugiere que su suplementación podría tener un efecto beneficioso en pacientes con epilepsia. La combinación de magnesio con curcumina, entregada a través de puntos cuánticos de carbono, podría ofrecer un enfoque sinérgico y novedoso para controlar la actividad epiléptica.

La idea de utilizar puntos cuánticos de carbono como transportadores de curcumina y magnesio representa un enfoque multidisciplinario para el tratamiento de la epilepsia. Este método no solo busca atacar la enfermedad invadiendo todo el sistema neuronal, sino busca entrar al área sináptica y controlar el flujo excesivo de iones con las propiedades de neuromodulación de la curcumina y el magnesio. Por medio de las propiedades quelantes de la curcumina se puede unir con el magnesio y así funcionalizar estos materiales. Con esto, posiblemente se pueda mejorar la estabilidad, solubilidad y la dirección específica hacia las células objetivo, lo que podría resultar en una mayor eficiencia terapéutica y menos efectos secundarios.

Además, la biocompatibilidad y la baja toxicidad de los puntos cuánticos de carbono los hacen candidatos ideales para aplicaciones médicas. A diferencia de otros tipos de nanopartículas, los puntos cuánticos de carbono son menos propensos a causar respuestas adversas en el cuerpo, lo que los convierte en una opción más segura para el desarrollo de nuevos tratamientos. Su capacidad para cruzar la barrera hematoencefálica (Seven et al., 2021) y liberar compuestos directamente en el cerebro es otra ventaja significativa en el contexto de la epilepsia.

En investigaciones anteriores se ha experimentado en las aplicaciones terapéuticas de los puntos cuánticos y la curcumina, esto de manera individual en animales (Mehla et al., 2010). Estos estudios sugieren que esta combinación no solo reduce la frecuencia y la severidad de las convulsiones, sino que también puede proteger las neuronas del daño inducido por la actividad epiléptica. Estos hallazgos abren la puerta a futuros ensayos clínicos en humanos y ofrecen esperanza a los pacientes que luchan por encontrar un control adecuado de su condición.

A medida que la investigación avanza, es crucial comprender cómo interactúan estos componentes a nivel molecular y cómo pueden ser optimizados para maximizar su efecto terapéutico. Los estudios continuos sobre la dosificación, la formulación y la entrega de estos compuestos serán esenciales para llevar esta prometedora terapia del laboratorio a la práctica clínica. Además, es fundamental garantizar que este enfoque no solo sea eficaz, sino también accesible y asequible para aquellos que más lo necesitan.

La combinación de puntos cuánticos de carbono con curcumina y magnesio representa una nueva frontera en el tratamiento de la epilepsia. Este enfoque innovador no solo tiene el potencial de mejorar la calidad de vida de los pacientes, sino también, de cambiar la manera en que se abordan las enfermedades neurológicas complejas. A través de la colaboración interdisciplinaria y la investigación continua, este tratamiento podría convertirse en una realidad en el futuro cercano, ofreciendo una alternativa valiosa a las opciones terapéuticas existentes.

En este trabajo se presenta la síntesis de un nanosistema a base de QODs funcionalizado con curcumina y magnesio, y como agente acoplante la trietanolamina, con variaciones de pH para valorar la formación del nanosistema, con el fin de obtener un sistema de control de cargas en los canales iónicos de la sinapsis neuronal, así tener una alternativa de tratamiento específico para las personas que padecen de epilepsia.

2. Metodología

2.1 Materiales

- Sal de cebolla
- NaOH
- Trietanolamina
- Curcumina en polvo
- Etanol
- Citrato de magnesio grado alimenticio.
- Agua desionizada

Para la elaboración de este nanosistema se requirió de diversas soluciones.

- a) Obtención del extracto:
 - Solución 1. Fue una disolución de NaOH a 2M en 100 ml de agua.
 - Solución 2. Se pesaron 2 g de sal de cebolla para posteriormente disolverlo en 20 ml de etanol.
 - Solución 3. Por medio de extracción Soxhlet se le añadió un cartucho de 4 gramos con cúrcuma en 200 ml de etanol. Se dejó reposar por un tiempo de 2 horas y 26 minutos (Figura 1).
- b) Preparación de disoluciones para la síntesis:
 - Solución 4. Se diluyeron 0.2 mL de trietanolamina den 20 mL de agua.
 - Solución 5. Se hizo una disolución de citrato de magnesio de grado alimenticio usando las indicaciones que venían en el paquete, esta fue una 1 cda. de magnesio en un vaso de agua (240 mL).

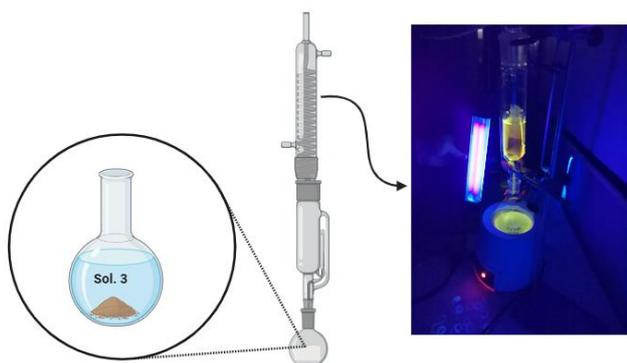


Figura 1: Extracto de curcumina por medio de extracción Soxhlet

Se mezclaron 10 mL de la solución 1 y la solución 2 en agitación por 5 minutos. Posteriormente se añadieron 5 mL de agua y se agitó la mezcla hasta su completa homogeneidad. Al finalizar, se vertió en un reactor de teflón para calentar en un horno de microondas, en 4 sesiones de 15 segundos y un descanso de 30 segundos (para evitar el sobrecalentamiento). Se utilizó una potencia de 600 Watts. Al término de las sesiones se pasó a un baño con hielo para después realizar un filtrado con un matraz Kitasato y una bomba de vacío para separar los CQDs (figura2). En un vaso precipitados se mezclaron los CQDs con la solución 4, en una relación 1:2 de CQDs y solución, respectivamente, en constante agitación. Se midió el pH, cuyo valor fue de 10.

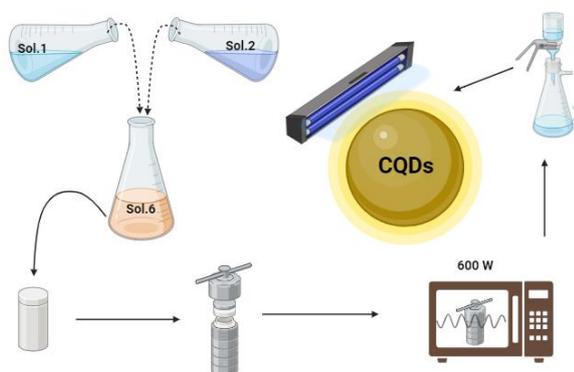


Figura 2: Síntesis verde de CQDs por método hidrotérmal asistido por microondas.

La mezcla se dividió en 2 muestras diferentes modificando el valor del PH hasta 7 y 4 (como se muestra en la figura 3a), con HCl concentrado, con el propósito de variar el mecanismo de funcionalización: M1: Nanosistema (NS) pH 7 y M2: Nanosistema pH 4. A cada muestra se le añadió la solución 3, en una relación de 1:1 con la trietanolamina y se agitó. Por último, se añadió la solución 5 en relación 1:2 con la curcumina.

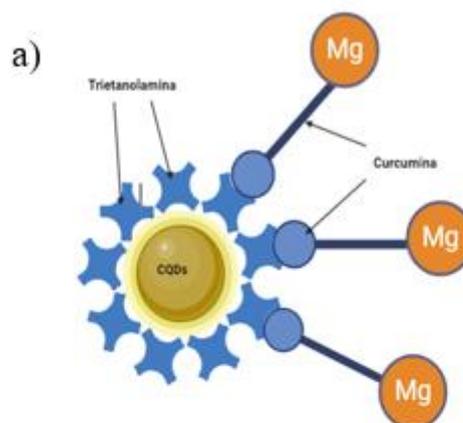


Figura 3: a) Modelo del hipotético del nanosistema. b) resultado final de la síntesis del nanosistema.

Los precursores y las muestras fueron analizadas con las técnicas de Microscopía electrónica de barrido (SEM) en un equipo Joel IT-300, Análisis químico por Dispersión de Energías (EDS) Oxford y Espectroscopía de Infrarrojos con transformada de Fourier (FTIR) por ATR en el modelo Bruker Alpha y se contabilizaron las partículas y su tamaño con el software imageJ.

3. Resultados

3.1 SEM y EDS

Citrato de magnesio. El análisis de este reactivo tuvo como finalidad proporcionar una referencia clara sobre su composición y estructura. Esto permitió una comprensión más profunda de cómo se vincula con el nanosistema en estudio. En la figura 4, es importante destacar la variabilidad de partícula del precursor, al haber partículas pequeñas estas permiten a aumentar la solubilidad del citrato en el medio, por lo que al quedar libre el magnesio es más fácil el acoplamiento de este compuesto al sistema.

Esto puede resultar en una mayor estabilidad y eficiencia en las aplicaciones para las que se diseñó el sistema, favoreciendo su comportamiento tanto en términos de funcionalidad como de rendimiento.

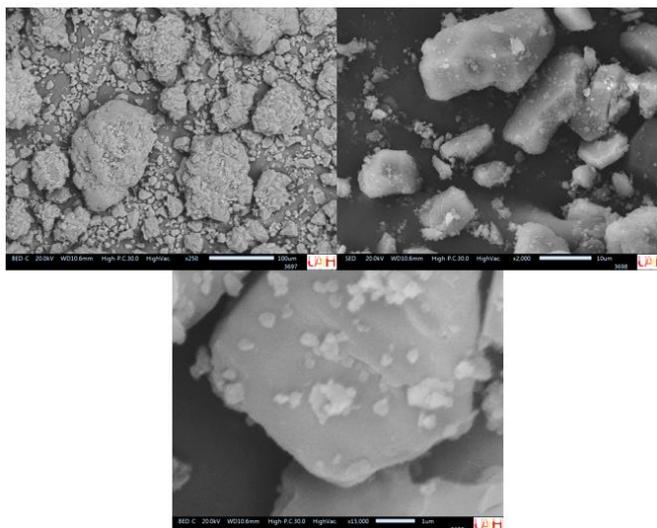
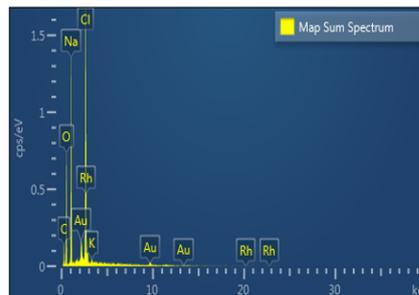


Figura 4: Micrografía obtenida en el SEM (señal de electrones retrodispersos) donde a) x250 b) x2000, c) x1500.



Element	Wt%
C	26.80
O	39.13
Na	18.01
Cl	12.62
K	0.23
Rh	3.20
Total:	100.00

Tabla 1. Porcentaje de elementos de los CQD's obtenida por EDS

Muestra 1. En la figura 6a) es posible observar una serie de cristales fragmentados y amorfos que incorporan al material, además de identificar una serie de estrías con longitudes que van desde 8 hasta 20 μm . A mayores magnificaciones como en la figura 6b) se observa una serie de cuarteaduras y estrías sobre la superficie que constituye el material, así también una zona bastante fragmentada con partículas de menores dimensiones. Esto también es un indicio de una menor homogeneidad en el nanosistema por lo que habría una posibilidad que este factor afecte en la muestra *in vivo*.

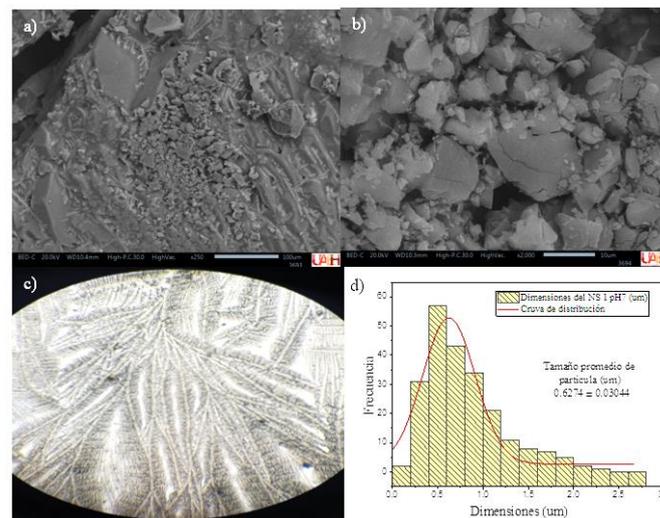
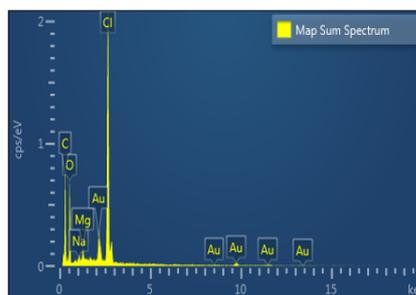


Figura 6: Micrografía obtenida en el SEM (señal de electrones retrodispersos) donde a) x250 b) x2000, c) x1500 y d) Tamaño de partícula de la M1 a pH7.



Element	Wt%
C	57.66
O	28.32
Na	0.36
Mg	0.53
Cl	13.13
Total:	100.00

Tabla 2. Porcentaje de elementos de la Muestra 1 obtenida por EDS

En esta muestra se obtuvieron una diversidad de tamaños de partícula gracias a la falta de una mejor adherencia entre partículas y el estriado formado en su superficie. El tamaño de partícula de este nanosistema es de $627.4 \text{ nm} \pm 30.4 \text{ nm}$ (figura 6d) que se conforma por los compuestos deseados (CQDs, trietanolamina, curcumina y magnesio), esto se corrobora con

CQDs. En la Figura 5a) se presenta una muestra granulada con estructura irregular y pequeños fragmentos con apariencia de cristales incrustadas en la superficie. En el 5b) se observa de mejor manera la aglomeración y la incrustación interna y superficial de pequeños cristales en las partículas más grandes. En acercamiento en la Figura 5c) permite observar pequeñas láminas con partículas; por lo tanto, la formación de las nanopartículas se fue plegando en estas laminas hasta formar estructuras de mayor tamaño. Estas estructuras en forma de cristal son de tamaño de $1.75783 \pm 0.37796 \mu\text{m}$ como se presenta en el 5d) por medio de la curva de distribución, a pesar de que en distintas literaturas se menciona el tamaño nanométrico, es necesario resaltar que la síntesis hidrotermal asistida por microondas se aglomera los clusters obtenidos al calentar rápidamente y a su alta presión en el sistema (Dua et al., 2023). Estas estructuras con apariencia de cristales se pretenden que proviene del precursor de sal de cebolla, relacionando la alta concentración de NaCl presente en la estructura y que se observa en el EDS.

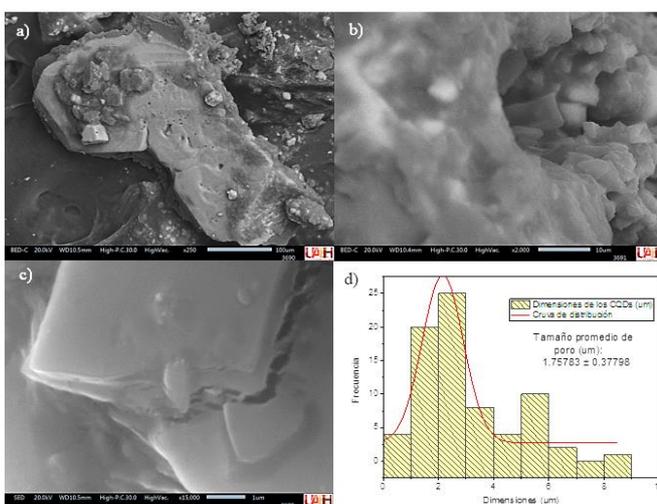


Figura 5: Micrografía obtenida en el SEM (señal de electrones retrodispersos) donde a) x250 b) x2000, c) x1500 y d) tamaño de partícula de los CQDs

el análisis de la tabla 2 de EDS que se le realizó, por lo que no hubo interferencias con otros elementos.

Muestra 2. En la figura 7 se observa que el nanosistema mantiene todos sus componentes de una manera homogénea. A diferencia de la M1, esta no está particulada ni con fisuras en las estructuras. Al ver detalladamente la superficie, se observa que es uniforme con ciertas estrías y algunas pocas partículas sobresalientes, esta compactación de los componentes impuestos nos da referencia de que en un medio ácido se mantiene una adhesión adecuada de cada uno de los compuestos usados para generar el sistema. Con esa compactación se cree que los nanosistemas se adhirieron unos con otros y que entre partículas se unieron mutuamente aglomerándose en una sola partícula. En el inciso b) que tiene un aumento de $\times 2,000$, donde se obtuvieron algunos poros del tamaño de 673.92 ± 0011.74 nm dispersos en toda la superficie (inciso c).

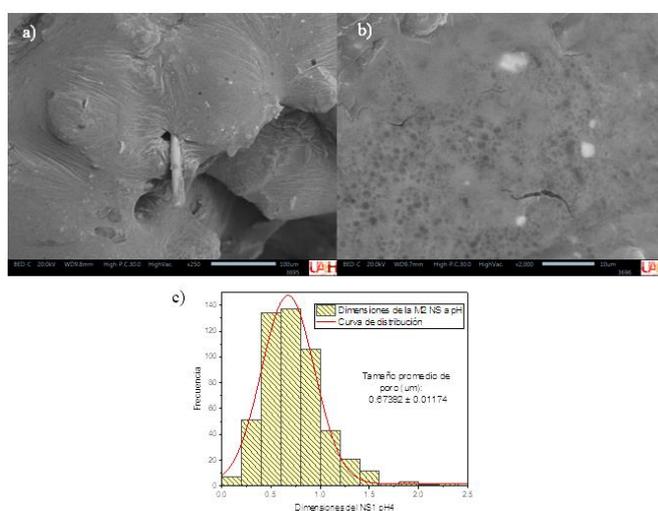


Figura 7: Micrografía obtenida en el SEM (señal de electrones retrodispersos) donde a) $\times 200$ b) $\times 2000$, c) $\times 1500$ y d) tamaño de partícula de la M2 a pH4.

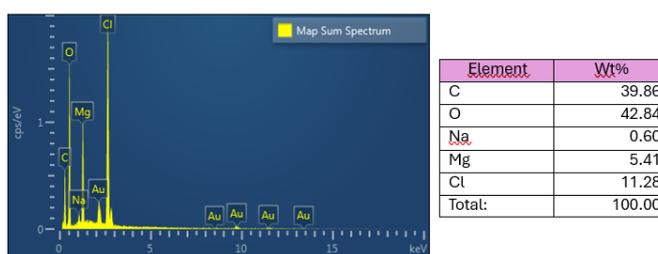


Tabla 3. Porcentaje de elementos de la Muestra 2 obtenida por EDS.

3.2 FTIR

Se determinaron los grupos funcionales mediante esta técnica como se muestra en la figura 8. Se tienen algunas bandas características que coinciden con diversos compuestos utilizados. Una banda que va de los 3339 a los 3374 cm^{-1} determina los enlaces C-H, O-H y N-H como lo indica Nandiyanto et al., 2019. Se encontraron picos máximos de una vibración de estiramiento O-H, característicos de los CQDs, la trietanolamina y la curcumina. En el pico 2976 cm^{-1} corresponde con la presencia de los CQDs y el enlace C-H de estiramiento de la curcumina. La trietanolamina y el citrato de

magnesio se encuentran en el intervalo de enlace de estiramiento alquenilo C=O en la frecuencia 1638 cm^{-1} , a pesar de estar desplazado el pico del citrato en 1587 cm^{-1} , Nandiyanto et al., 2019 nos confirma que se trata del mismo grupo funcional ya que el rango va de la banda de los 2000 y 1500 cm^{-1} representante de los dobles enlaces.

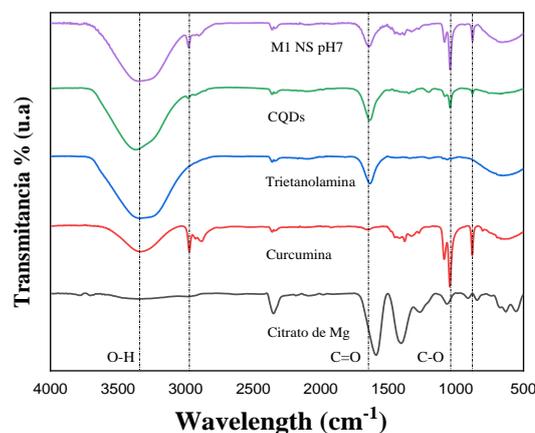


Figura 8: Espectros FTIR de la M1, de los CQDs, la trietanolamina, la curcumina y el citrato de magnesio.

4. Conclusiones

- Se obtuvieron puntos cuánticos de carbono a partir de sal de cebolla comercial que permiten garantizar la biocompatibilidad del nanosistema desarrollado gracias a su estabilidad estructural y la facilidad de lograr modificar la superficie por medio de grupos hidroxilo, carboxilo y amino.
- El mecanismo de funcionalización propuesto a partir de la variación de pH de los precursores químicos (CQDs, trietanolamina, curcumina, citrato de magnesio) hasta su límite de estabilidad (constante de protonación) permitió generar un acoplamiento entre los grupos funcionales como se observó en los resultados de FTIR, de manera efectiva. La diferencia en el pH cambio en la homogenización de la muestra ya que en la M2 fue una muestra lisa y en la M1 una muestra particulada, por lo que medir el tamaño de partícula no fue posible en la M2 sino tamaño de poro.
- La morfología y distribución de tamaño de las partículas, observados mediante SEM revela un proceso de aglutinamiento, lo cual se está considerando mejorar para que la ingesta del nanosistema logre una mayor absorción en el paciente. Estas pruebas se realizarán en modelos *in vivo* a futuro, mejorando las dimensiones.
- Es necesario realizar caracterizaciones adicionales a las muestras con el fin de obtener una comprensión más profunda de sus propiedades intrínsecas y sus comportamientos bajo diversas condiciones experimentales. Esto permitirá identificar cómo factores específicos pueden influir en su rendimiento y estabilidad, optimizando su diseño para aplicaciones potenciales y garantizando un desempeño eficiente y seguro en su entorno.

5. Agradecimientos

Con todo el cariño agradezco el apoyo y la enseñanza que me brinda el Instituto de Nanotecnología Aplicada para llevar a cabo este proyecto de investigación. Así mismo el apoyo de mi familia y mi novia que me dan el espacio y los recursos para poder lograr cada día mis sueños.

Referencias

- Angulo-Cornejo, J., & Delgado-Villanueva, J. (2023). Preparation and Characterization of Curcumin Complexes with Zinc(II), Nickel(II), Magnesium(II), Copper(II) and their Evaluation Against Gram-positive and Gram-negative Bacteria. *Revista Politécnica*, 51(2), 63–72. <https://doi.org/10.33333/tp.vol51n2.06>
- Architha, N., Ragupathi, M., Shobana, C., Selvakumar, T., Kumar, P., Lee, Y. S., & Kalai Selvan, R. (2021). Microwave-assisted green synthesis of fluorescent carbon quantum dots from Mexican Mint extract for Fe³⁺ detection and bio-imaging applications. *Environmental Research*, 199. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.111263>
- Azam, N., Najabat Ali, M., & Javaid Khan, T. (2021). Carbon Quantum Dots for Biomedical Applications: Review and Analysis. En *Frontiers in Materials* (Vol. 8). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fmats.2021.700403>
- Dua, S., Kumar, P., Pani, B., Kaur, A., Khanna, M., & Bhatt, G. (2023). Stability of carbon quantum dots: a critical review. En *RSC Advances* (Vol. 13, Número 20, pp. 13845–13861). Royal Society of Chemistry. <https://doi.org/10.1039/d2ra07180k>
- Jamiolkowski, R. M., Nguyen, Q. A., Farrell, J. S., McGinn, R. J., Hartmann, D. A., Nirschl, J. J., Sanchez, M. I., Buch, V. P., & Soltesz, I. (2024). The fasciola cinereum of the hippocampal tail as an interventional target in epilepsy. *Nature Medicine*, 30(5), 1292–1299. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-02924-9>
- Jeong, G., Lee, J. M., Lee, J. ah, Praneerad, J., Choi, C. A., Supchocksoonthorn, P., Roy, A. K., Chae, W. S., Paoprasert, P., Yeo, M. K., Murali, G., Park, S. Y., Lee, D. K., & In, I. (2021). Microwave-assisted synthesis of multifunctional fluorescent carbon quantum dots from A4/B2 polyamidation monomer sets. *Applied Surface Science*, 542. <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2020.148471>
- Jung, L., Narayan, P., Sreenivasan, S. T., & Narayan, M. (2020). Untangling the potential of carbon quantum dots in neurodegenerative disease. *Processes*, 8(5). <https://doi.org/10.3390/PR8050599>
- Mehla, J., Reeta, K. H., Gupta, P., & Gupta, Y. K. (2010). Protective effect of curcumin against seizures and cognitive impairment in a pentylenetetrazole-kindled epileptic rat model. *Life Sciences*, 87(19–22), 596–603. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2010.09.006>
- Nandiyanto, A. B. D., Oktiani, R., & Ragadhita, R. (2019). How to read and interpret ftr spectroscopy of organic material. *Indonesian Journal of Science and Technology*, 4(1), 97–118. <https://doi.org/10.17509/ijost.v4i1.15806>
- Prado-Gonjal, J., Morán, E., & Morán Prado-Gonjal, E. J. (2011). Síntesis asistida por microondas de sólidos inorgánicos Investigación Química Introducción (Vol. 107, Número 2). www.rseq.org
- Seven, E. S., Seven, Y. B., Zhou, Y., Poudel-Sharma, S., Diaz-Rucco, J. J., Kirbas Cilingir, E., Mitchell, G. S., Van Dyken, J. D., & Leblanc, R. M. (2021). Crossing the blood–brain barrier with carbon dots: uptake mechanism and in vivo cargo delivery . *Nanoscale Advances*, 3(13), 3942–3953. <https://doi.org/10.1039/d1na00145k>
- Yalshetti, S., Thokchom, B., Bhavi, S. M., Singh, S. R., Patil, S. R., Harini, B. P., Sillanpää, M., Manjunatha, J. G., Srinath, B. S., & Yarajarla, R. B. (2024). Microwave-assisted synthesis, characterization and in vitro biomedical applications of Hibiscus rosa-sinensis Linn.-mediated carbon quantum dots. *Scientific Reports*, 14(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-024-60726>