



**FACULTAD DE FARMACIA**  
**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**TRABAJO DE FIN DE GRADO**

**APLICACIONES DE MATERIALES**  
**MESOPOROSOS ORDENADOS DE SÍLICE EN EL**  
**ÁREA DE LA SALUD**

Autor: Alison Cruz Madrid

Tutor: Juan Carlos Doadrio Villarejo

Convocatoria: Junio 2018

## ÍNDICE

1. RESUMEN / ABSTRACT	3
2. ANTECEDENTES E INTRODUCCION	3
3. OBJETIVOS	8
4. METODOLOGÍA	8
5. SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE LOS MATERIALES MESOPOROSOS ORDENADOS DE SÍLICE	9
6. FUNCIONALIZACIÓN, ADSORCIÓN Y LIBERACIÓN DE MOLÉCULAS	12
7. APLICACIONES	16
8. CONCLUSIONES	17
9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	19

## 1. RESUMEN / ABSTRACT

Los biomateriales son materiales implantables intracorporalmente, pueden ser provisionales o definitivos, pero en cualquier caso deben llevar a cabo una función adecuada, y no ocasionar ningún daño al organismo. <sup>[1]</sup>

Los biomateriales se clasifican en microporosos (< 2 nm), mesoporosos (2 - 50 nm) y macroporosos (> 50 nm), según el tamaño del poro.

En concreto, los biomateriales mesoporosos de sílice se investigan desde los años setenta. Hoy en día, se siguen desarrollando los mismos, sobre todo en aplicaciones de absorción y liberación fármacos en este tipo de biomaterial, para su aplicación en el tratamiento de enfermedades específicas.

Su utilidad residía en la reparación ósea de ciertos traumatismos y liberación de fármacos en partes concretas del organismo.

Ahora se abren nuevas líneas de investigación en los campos de la nanomedicina con estos materiales mesoporosos de sílice como una nueva metodología de transporte en la liberación controlada de los componentes activos siendo estas nanopartículas de sílice mesoporosas un gran recurso para la medicina.

Entre sus características principales se encuentra su elevada superficie específica, su buena biocompatibilidad, su fácil obtención en múltiples tamaños y formas, así como su fácil funcionalización. <sup>[2]</sup>

## 2. ANTECEDENTES E INTRODUCCIÓN

En 1992 tuvo lugar un gran avance en la preparación de estos materiales porosos por la Mobil Research and Development Corporation. Ellos describieron la síntesis de los considerados primeros materiales mesoporosos ordenados, los denominados como M41S.

La síntesis de la MCM-41 (Mobil Composition of Matter) descrita por Kresge y col. y Beck y col. implica el uso de geles de aluminosilicatos en presencia del surfactante cloruro de hexadeciltrimetilamonio (CTAC).

El mecanismo por el cual se forman estas mesoestructuras ordenadas se designa como mecanismo del “liquid-crystal templating”. Aquí, el ion de amonio cuaternario, el cual actúa como agente director de la estructura, forma micelas que se agregan en un cristal líquido. El término “template” se asocia con el cristal líquido porque éste determina la mesoestructura del material sólido.

Dependiendo de las condiciones de síntesis, tales como temperatura de síntesis y relación molar de surfactante/aluminosilicato, la fase cristal líquido puede tener una estructura hexagonal (MCM-41), cúbica (MCM-48) o laminar (MCM-50), como se representa en la Figura 1.



Figura 1. Estructuras mesoporosas de la familia de materiales M41S: MCM-41 (2D hexagonal,  $p6mm$ ), MCM-48 (cúbica,  $la3d$ ) y MCM-50 (laminar,  $p2$ ).

Todas las estructuras pertenecen a la familia de materiales M14S y tienen en común el tensioactivo utilizado – el hexadeciltrimetilamonio CTA - .

En el caso de MCM-41 (usado como catalizador de gasolinas), el “template” (cristal líquido) consiste en una formación hexagonal de micelas cilíndricas en las cuales las cadenas hidrocarbonadas hidrofóbicas se reúnen en el centro formando el corazón de la micela, mientras que los grupos polares se orientan hacia la superficie, en contacto con el medio acuoso.

Tras la adición del precursor inorgánico que interacciona con la micela, se crean paredes inorgánicas entre el ordenamiento hexagonal de las micelas cilíndricamente agregadas.

Tras la calcinación, el tensioactivo se elimina fuera de los poros, dejando un material mesoporoso formado por cilindros huecos en un ordenamiento hexagonal. [3]

Por tanto, en general se pueden distinguir tres tipos de estructuras mesoporosas.

En primer lugar, las estructuras que contienen poros unidireccionales, como MCM-41 o SBA-15 (Figura 2). Ambas poseen un empaquetamiento hexagonal de poros longitudinales, cuya sección transversal se asemeja más a un hexágono que a un círculo. Sin embargo, difieren en que SBA-15 puede contener además un sistema secundario de microporos (poros cuyo diámetro es menor que 2 nm) que conectan entre sí los canales grandes, y cuya presencia depende en gran medida de la temperatura de síntesis del material. Y además, el diámetro de poro de SBA-15 es mayor que el de MCM-41.



Figura 2. Esquema ilustrativo del sistema poroso en SBA-15.

En segundo lugar, destacan las estructuras que poseen sistema de poros tridireccionales, formados por la intersección de poros longitudinales a lo largo de las tres direcciones del espacio. La estructura MCM-48 de la familia M41S pertenece a esta tipología (figura 1).

Finalmente, destacan aquellas estructuras cuyo sistema poroso está constituido esencialmente por cavidades pseudoesféricas conectadas entre sí por distintas configuraciones de poros, pero que se pueden describir esencialmente como canales cortos o incluso «ventanas» cuyo diámetro está comprendido dentro del rango de los microporoso (figura 3). [4]

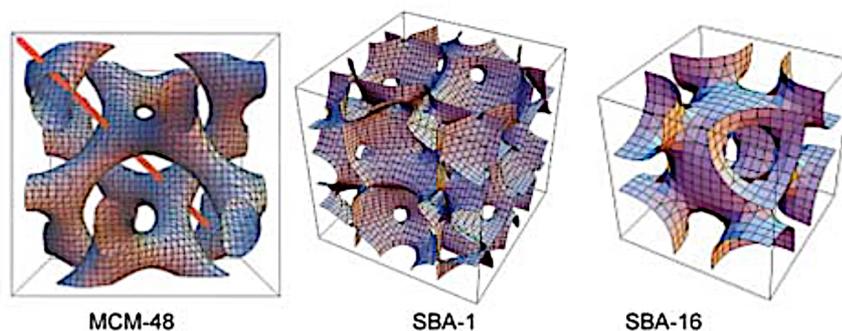


Figura 3. Topología del sistema de poros en diferentes estructuras mesoporosas.

Hoy en día se usan estos materiales mesoporosos ordenados de sílice en el área de la salud que es en lo que se basa este trabajo.

En general, los materiales mesoporosos son biomateriales que se pueden implantar en un organismo vivo y se utilizan para reemplazar, reparar o regenerar un tejido óseo natural dañado.

Entre sus características es imprescindible que sean biocompatibles, esto es, biológicamente aceptables, que no se produzcan reacciones no deseadas en la interfaz tejido-material, y que mantengan sus prestaciones durante el tiempo que tengan que estar en servicio.

Estos biomateriales se empiezan a desarrollar como alternativa a los ya existentes – el acero, las aleaciones de cobalto y el polietilmetacrilato – debido al fracaso de estos últimos. En ocasiones, estos materiales presentan el inconveniente de la heterogeneidad de las muestras, dada la falta de homogeneidad en la distribución a nivel molecular de los fármacos encapsulados. Los materiales mesoporosos con estructuras de poros perfectamente regulares son, por tanto, una importante contribución en este campo.

Los materiales mesoporosos ordenados basados en sílice se obtienen mediante un proceso sol-gel <sup>[5]</sup> con surfactantes o polímeros que actúan como agentes directores de estructura durante la síntesis.

Como resultado se obtienen materiales biocompatibles, bioactivos, no tóxicos.

Presentan porosidad ordenada - la importancia radica en que se pueden repetir ensayos de liberación y absorción - , homogeneidad (variando entre 2-50 nm el diámetro del mesoporo), excelentes propiedades texturales y la posibilidad de funcionalizar su superficie con diversos grupos orgánicos y su interior, en el poro. Este último proceso se puede llevar a cabo tanto por medio de técnicas in situ (durante la síntesis) como ex situ (estrategias post síntesis). [4]

Estas características les convierten en buenos candidatos para su aplicación en la liberación controlada de fármacos, regeneración de tejido óseo, transfección génica, marcadores celulares o la inmovilización de enzimas o proteínas. [5]

Para la adsorción y posterior liberación del fármaco no sólo es importante diseñar la porosidad de la matriz sino que hay que calcular la relación entre el tamaño del poro de la matriz y el tamaño de la molécula del fármaco a utilizar, así como la solubilidad y la interacción de la pared del poro con la molécula del fármaco. Esto último es esencial para ajustar los valores de liberación del fármaco a una cinética adecuada a la aplicación para la que está señalizada. [4]

Estas nanopartículas de sílice mesoporosa (MNP's) tienen excepcionales propiedades físico-químicas como son su resistencia mecánica, estabilidad química, biocompatibilidad y versatilidad sintética. [6,7]

Están constituidas por una matriz de sílice y se caracterizan por la presencia de poros de un diámetro comprendido entre los 2 y 50 nm.

Todos los mesoporosos ordenados de sílice, presentan dos dominios diferenciados: una superficie externa y otra interior en los poros.

En el caso concreto de las NP's de sílice mesoporosa las características principales son:[2]

- Elevada área superficial ( $>1000 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ ) que permite almacenar una gran cantidad de carga (35%).
- Elevado volumen de poro ( $>1 \text{ cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$ ), gran porosidad y elevado orden del poro.
- Tamaño de poro modificable con una estrecha distribución (2-10 nm).
- Buena estabilidad química y térmica.

- No tóxicas y biocompatibles con el organismo humano.
- Dos superficies funcionalizables (interna y externa)
- Fácilmente modificables morfológicamente (control en tamaño, poro y forma).
- Fácilmente sintetizables
- Mesoestructura estable.

### 3. OBJETIVOS

El principal objetivo de este Trabajo de Fin de Grado es comprender los materiales mesoporosos ordenados de sílice siendo sus principales aplicaciones:

1. Sustitución del tejido o reparación ósea
2. Liberación de fármacos
3. Implantación en procesos cancerosos que permite una mayor selectividad de la acción del fármaco en el tejido afectado, aumentando la eficacia terapéutica y disminuyendo la toxicidad.

Por tanto, dichos materiales mesoporosos ordenados de sílice se conciben como nanoplataformas que son capaces de llevar a cabo una doble función, de diagnóstico y terapia al mismo tiempo, lo que se conoce como ‘teranóstica’ derivados de terapia y diagnóstico. [2]

### 4. METODOLOGÍA

Se trata de un trabajo de investigación para el cual se han usado como fuentes de información bibliográficas tesis doctorales, libros publicados, artículos de revistas científicas, etc.

Se incluyen dentro del apartado de referencias bibliográficas las reseñas de donde procede la información consultada.

Cabe destacar que en este Trabajo de Fin de Grado la mayoría de la información obtenida se ha recabado de artículos del grupo GIBI (Grupo de investigación de materiales biointeligentes del departamento de químicas de ciencia farmacéuticas de UCM).

## 5. SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE LOS MATERIALES MESOPOROSOS ORDENADOS DE SÍLICE

Su síntesis consiste en la condensación de los precursores de sílice (silicato sódico, tetraetilortosilicato TEOS o silicato de tetrametilamonio) en presencia de tensioactivos catiónicos (el más utilizado es el bromuro de cetiltrimetilamonio CTAB) en medio básico (pH = 11) a una temperatura comprendida entre 30 y 60 °C.

Se combina el proceso de sol-gel (una técnica muy utilizada para preparar vidrios inorgánicos) con surfactantes o tensioactivos catiónicos.

Se producen dos reacciones: hidrólisis y condensación.

En la primera etapa del proceso se produce la hidrólisis del alcóxido. Se obtiene una suspensión coloidal que contiene partículas de tamaño inferior a 100 nm a la vez que se forman grupos silanol (Si-OH) y se libera el alcohol correspondiente. [9]

A continuación, los grupos silanol polimerizan por condensación, formando estructuras tridimensionales unidas por enlaces siloxano (Si-O-Si) con eliminación de agua y alcohol concomitante. En esta segunda etapa de condensación se forma un gel, más o menos compacto y denso. [10, 11]

Se obtienen estructuras ordenadas y monodispersas mediante la formación de micelas de este tensioactivo, que actuarán a modo de molde o plantilla y darán origen a la formación de poros. [10, 11]

Estas micelas se forman cuando se alcanza la concentración micelar crítica.

El tensioactivo catiónico atrae las cargas negativas de las especies de sílice, estas se sitúan alrededor de las micelas, así se recubre de sílice el material, formando una estructura de sílice tubular.

La nanopartícula va aumentando de tamaño hasta que la carga neta negativa, que introducen las especies de sílice, es tan elevada que ésta deja de crecer.

Se obtienen oligómeros de sílice en cuyo interior se encuentra el tensioactivo. Esta etapa se considera como mesofase (Figura 4).



Figura 4. Mecanismo de síntesis.

Cabe destacar que el tamaño, la forma y la regularidad de las nanopartículas dependen de diversas variables como son la temperatura, la velocidad de adición, la agitación y la cantidad de catalizador utilizado respecto a la de TEOS. De todos estos factores, el que más afecta al tamaño de la MNP es la proporción de base respecto a la cantidad de TEOS, seguido de la temperatura.

La formación de las MNP's puede seguirse visualmente ya que al crecer estas, al polimerizarse, aumenta la turbidez.

Alternativamente, también puede seguirse la evolución de las NP's a través de la dispersión que sufre un haz de luz al atravesar la disolución coloidal (efecto Tyndall)

Finalmente, y como resultado del proceso de ensamblaje de las especies de silicato en disolución y las micelas, se obtiene un producto sólido que contiene una elevada cantidad de tensoactivo ocluido en su interior. Se debe eliminar el tensioactivo del interior de los poros.

Para ello se pueden usar disolventes o por calcinación en aire a temperatura elevada.

Lo que se consigue es la rotura de la interacción electrostática que existe entre los grupos de la cabeza del tensioactivo catiónico y los silicatos aniónicos, facilitando la eliminación del tensioactivo en los mesoporos y la formación final de las mesoporosas (Figura 5).

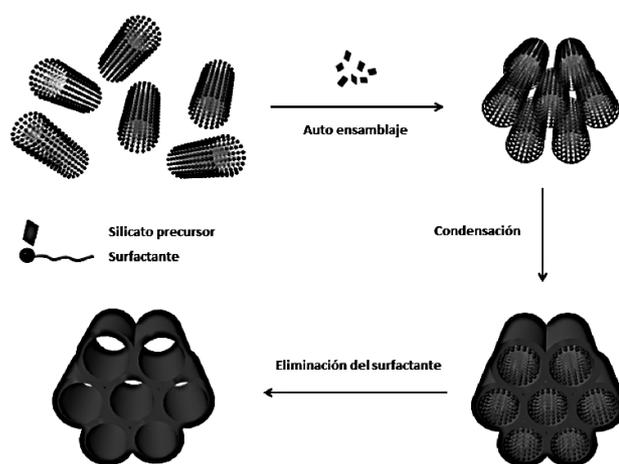


Figura 5. Fases para la preparación de MNP's.

Se deja en el interior de la matriz sílicea un conjunto de cavidades con la morfología de las micelas incorporadas en el material durante la síntesis. Las dimensiones y la topología o arquitectura de esas cavidades vacías y la naturaleza química de la superficie del esqueleto inorgánico que las delimita, van a determinar posteriormente las propiedades fisicoquímicas del material. [4] Se trata de una fase importante puesto que va a condicionar la porosidad y la superficie.

Para aplicaciones biomédicas, las MNP's deben presentar un tamaño uniforme que esté comprendido, idealmente, entre 50-100 nm ya que por debajo de este rango las nanopartículas resultan ser algo citotóxicas y difíciles de obtener, mientras que por encima se trata de nanopartículas demasiado grandes que o bien no podrían ser inyectadas o serían fácilmente eliminadas del organismo. [2]

La caracterización de MNP's conlleva evaluar también el tamaño de la nanopartícula, de los poros y de su morfología en general.

Los métodos mas utilizados para su caracterización son: dispersión de luz dinámica (DLS), isothermas de adsorción y desorción de Nitrógeno (BET, BJH), difracción de rayos X de bajo ángulo (XRD) y microscopía electrónica de transmisión (TEM).

Las técnicas del DLS y de TEM permiten determinar el tamaño global de las nanopartículas, mientras que las técnicas de BET, BJH y de XRD se utilizan para caracterizar los poros. [2]

En líneas generales, primero se usan los rayos X para caracterizar el material, se estudia mediante este método la estructura interna mesoporosa de las MNP's, lo que permite verificar la integridad de la estructura después de realizar manipulaciones químicas sobre ellas que pueden erosionar su estructura. Además, se realiza el análisis elemental con el que se determina la concentración de carbono, hidrógeno y nitrógeno. En teoría, no debe detectar ninguno de dichos elementos químicos, sólo debe haber sílice. Ciertamente es que puede detectar un poco de hidrógeno.

Después, se lleva a cabo una cromatografía líquida de alta eficacia o HPLC para ver la liberación, para ver si ha salido o no el fármaco.

En cuanto al tamaño del poro, se observa antes y después de integrar el fármaco. Esto es así para ver si es correcto el tamaño del poro, asegurar que se trata, en efecto, de un mesoporo (antes de introducir el fármaco deseado); y después, del HPLC, tras que ya se haya liberado el fármaco, para observar alguna posible desfiguración del material.

## 6. FUNCIONALIZACIÓN, ADSORCIÓN Y LIBERACIÓN DE MOLÉCULAS

La funcionalización de los materiales mesoporosos ordenados de sílice se realiza con el objetivo de controlar las propiedades y el tamaño del poro, además la finalidad también es proteger a los materiales mesoporosos de las hidrólisis, controlar la velocidad de adsorción y liberación de aquel fármaco que se requiera.

Este proceso se consigue modificando las propiedades químicas y físicas de las sílices.

Se puede funcionalizar las MNP's en tres zonas: la superficie de la NP, la parte interna de los mesoporos y la matriz de sílice de la NP. Este proceso se lleva a cabo mediante oclusión, injerto o co-condensación. [2]

Mediante la oclusión de un agente en el interior de la matriz de la NP, se permite su protección contra los factores externos y así, minimizando su degradación. [2] (Figura 6).

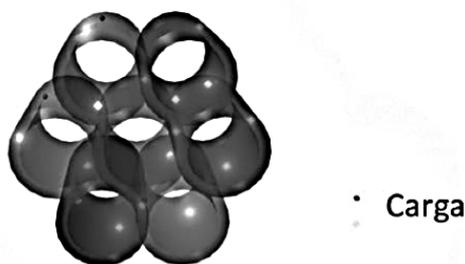


Figura 6. Anclaje en la matriz de la nanopartícula.

El método del injerto permite modificar la superficie de la NP e incorporar grupos funcionales por silanización. Los grupos silanol superficiales actúan como puntos de anclaje.

Es el método más adecuado cuando se quiere una funcionalización directa de la superficie en un solo paso de síntesis.

El método de co-condensación se basa en el proceso de sol-gel con la diferencia en que ahora se añade un siloxano funcionalizado junto con el precursor de sílice TEOS. Este método es capaz de distribuir homogéneamente los grupos orgánicos en la superficie interna de los poros, al contrario que el método del injerto con el que se consigue una distribución heterogénea, y además se puede controlar más fácilmente la morfología de las MNP's.

Es el mejor método cuando se desea obtener una superficie homogénea e uniforme (Figura 7).

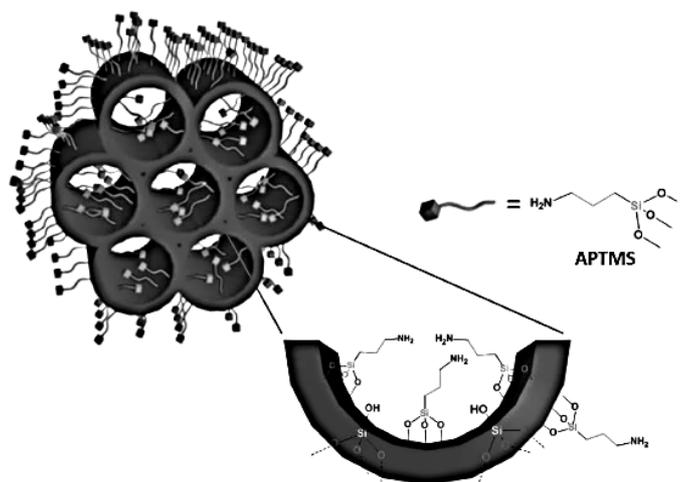


Figura 7. Co-condensación de una MNP con aminopropiltrimetilsiloxano (APTMS).

Como resultado se obtienen componentes orgánicos e inorgánicos. Los primeros proporcionan el esqueleto y en algunos casos grupos catalíticamente activos; los inorgánicos conceden la estabilidad mecánica, térmica o estructural.

Una vez funcionalizada la NP, se pretende que ésta libere el fármaco. Para esto, deben presentar una eficiente habilidad de transportar la carga a la región adecuada y liberarla sostenidamente.

Resultan ser una mejor alternativa a los vehículos habituales (como liposomas y polímeros biodegradables) ya que es posible incorporar elevadas cantidades de carga en sus mesoporos y después, bloquear reversiblemente su salida, permitiendo un transporte selectivo y una liberación eficaz (Figura 8).

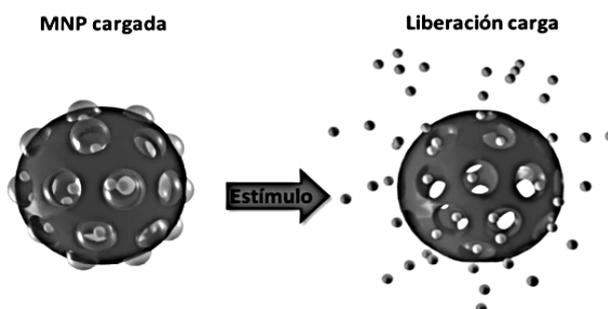


Figura 8. Liberación de carga controlada.

Para ello, se diseñan nanopuertas inteligentes que se abren ante la percepción de un estímulo. Dicho estímulo puede ser interno o externo. Los estímulos internos pueden ser cambios de pH, medios reductores y actividad enzimática que depende de la homeostasis de la célula; en cambio estímulos externos se pueden aplicar cuando se desee, estos son: la luz, los ultrasonidos o los campos magnéticos. Estos últimos presentan la ventaja que pueden controlarse en tiempo y localización. (Tabla 1).

Tabla 1. Tipo de nanopuertas que se pueden utilizar.

<b>Nanopuertas sensibles a:</b>	<b>Mediante</b>
pH	Enlaces lábiles (hidracinas, ésteres, tioles)
Temperatura	Polímeros termosensibles
Reacciones redox	Puentes disulfuro
Luz	Isómeros <i>cis-trans</i>
Campos magnéticos	Aplicación de un campo magnético sobre nanopartículas metálicas
Enzimas	Glucosa, enlace biotina-avidina, enlace glicosídico, interacción con aptámeros

Se podrá conseguir la liberación selectiva del fármaco alojado en su interior, únicamente cuando se aplique el estímulo en cuestión, consiguiendo material inteligente con liberación prematura escasa o nula.<sup>[8]</sup>

Se deduce que las nanopartículas son un gran avance para la biomedicina aunque a parte de sus ventajas, se debe tener en cuenta ciertos factores importantes que pueden provocar que sean tóxicas para los seres humanos.

Entre otros factores, se encuentran las interacciones que sufren las NP's en el organismo. Estas interacciones son muy complejas lo que dificulta la optimización y evaluación de las NP's una vez listas para ser usadas en aplicaciones clínicas.

Siempre se debe estudiar las nanopartículas ya funcionalizadas puesto que según los sustituyentes y los agentes activos anclados a las nanopartículas, pueden resultar nocivas o no.

Además se debe tener en cuenta la tendencia de las NP's a formar agregados. Característica importante ya que si ocurre en el torrente sanguíneo puede obstruir capilares y provocar una embolia. En general, en el hígado y en el bazo es donde se suelen acumular las MNP's.

Las nanopartículas de sílice se excretan principalmente por el riñón en forma de ácido orto silícico, aunque se han observado intactas en la orina (dicho proceso no es conocido).

Es muy importante controlar el tamaño y la superficie de las MNP's

Si se administran por vía intravenosa, el tiempo de circulación en sangre y su distribución depende principalmente del diámetro efectivo y de sus propiedades de superficie.

Se conoce que nanopartículas grandes de diámetro superior a 100 nm o agregadas son adsorbidas de forma rápida por el sistema retículo endotelial (RES). Ocurre lo mismo si se presenta una adsorción de proteínas no específicas en la superficie externa de las nanopartículas que provoca un aumento del diámetro efectivo. [2]

## 7. APLICACIONES

Las nanopartículas tienen doble vertiente, la dirigida a introducir fármacos en biomateriales cuya aplicación es reconstruir o regenerar tejidos vivos, y la orientada al sistema mas tradicional de introducirlos para su utilización vía oral.

Los materiales mesoporosos de sílice presentan grandes ventajas frente a los convencionales.

En el caso que se quiera reconstruir un tejido vivo, se pueden introducir antibióticos, antiinflamatorios, anticancerígenos...

Si por otra parte lo que se pretende es administrarlos por vía oral, destaca su capacidad de controlar la velocidad y el lugar de liberación. Dentro de este uso, destacan los denominados polypill.

Un polypill es una medicación que contiene varios principios activos en una sola forma farmacéutica. Normalmente, se usan para tratar ataques cardiacos o hipertensión.

Como por ejemplo, un polypill que contiene la combinación de hidroclorotiazida, amlodipino, losartán y simvastatina 12.5/2.5/25/40 . Se debe tener en cuenta que cada principio activo tiene diferentes características físicas y químicas y por tanto, diferente cinética de liberación.

Este tipo de fármacos supone una ventaja frente al resto puesto que la mayoría de tratamientos para la hipertensión requieren tomar varios medicamentos al día, se mejora así la adherencia al tratamiento; y por otro lado, una liberación prolongada en el tiempo de los principios activos evita una rápida o muy lenta disminución de la presión sanguínea.

En este ejemplo en concreto, gracias a que se libera gradualmente el amlodipino, el losartán y la simvastatina se evita un descenso brusco de la tensión y sus posibles efectos adversos. Sin embargo, el hecho de que el diurético hidroclorotiazida se libere de forma inmediata permitiría tratar hipertensiones graves. Además, se concluye que el transportador MSN-41 aumenta la estabilidad de los cuatro principios activos y de hecho, el amlodipino y la hidroclorotiazida son aun mas estables porque se establece un enlace entre ambas moléculas por fuerzas electrostáticas. [12]

## 8. CONCLUSIONES

El objetivo fundamental de este trabajo es entender los materiales mesoporosos ordenados de sílice y su aplicación en el área de la salud. Al principio se ha estudiado la síntesis de estos materiales cuya formación da lugar a diversas estructuras porosas inorgánicas, la familia de materiales M41S.

Se puede afirmar que las MNP's que se obtienen presentan cavidades mesoporosas que se aprovechan para alojar y proteger los fármacos que se quieran administrar, mientras que en su superficie externa se funcionalizan con agentes que mejoren su biodistribución, solubilidad, selectividad y especificidad. Estos agentes pueden ser adsorbidos o covalentemente enlazados en la superficie externa o en las paredes interiores de los mesoporos. [2]

Dicha funcionalización permite cambiar los tiempos y la liberación del fármaco.

Por otro lado, se han constatado las características que presentan los materiales mesoporosos y cómo se lleva a cabo el estudio de las mismas. Las técnicas de

caracterización como la dispersión de luz dinámica (DLS), isothermas de adsorción y desorción de Nitrógeno (BET, BJH), difracción de rayos X de ángulo pequeño (XRD) y microscopía electrónica de transmisión (TEM) permiten determinar cuál de los materiales se adecúa mejor al objetivo farmacéutico perseguido.

Por último, se han estudiado las posibles aplicaciones de dichos materiales, pudiendo asegurar que son buenos biomateriales para implantar y liberar fármacos, así como para restaurar tejidos.

Estos biomateriales presentan ventajas frente a otros sistemas de liberación puesto que se usan directamente en el foco del problema y por tanto, se necesita menos dosis farmacológica, se evitan los efectos secundarios indeseables y se incrementa así la efectividad del tratamiento. No obstante, todavía hay variables que deben ser estudiadas como su estabilidad y biocompatibilidad.

## 9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Munuera L. , Vallet-Regí, M. (2000): Biomateriales, aquí y ahora
- [2] Maria C. Llinàs, David Sánchez-García. Silica nanoparticles: preparation and applications in biomedicine. 5 de diciembre de 2013.
- [3] Esquivel Merino, M. (2011): Síntesis, caracterización y aplicaciones de materiales periódicos mesoporosos organosilícicos. Facultad de Ciencias. Universidad de Córdoba.
- [4] Doadrio Villarejo Antonio Luis, Vallet Regí M. (2006): Liberación de fármacos en matrices biocerámicas: avances y perspectivas.
- [5] Nieto Peña, A. (2011): Aplicaciones biomédicas de materiales mesoporosos de sílice y carbón (Tesis Doctoral). Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid
- [6] Mamaeva, V., Sahlgren, C., Linden, M.: Adv. Drug Deliv. Rev., 65, 689-702, (2013).
- [7] Slowing, I. I., Vivero-Escoto, J. L., Trewyn, B. G., Lin, V. S. -Y.: J. Mater. Chem., 20, 7924-7937 (2010).
- [8] Vallet-Regí, M. (2013): Biomateriales, CSIC, Madrid
- [9] Tewodros, A.; Tao, Z.: Chem. Res. Toxicol., 25, 2265–2284 (2012).
- [10]. Ramírez Palma, M. T., Huirache Acuña, R., Espino- sa Acosta, G., Hernández Padrón, G.: Ciencia Ergo Sum, 17, 183-188 (2010).
- [11]. Zanella, R.: Mundo. Nano, 5, 69-81 (2012).

- [12] Antonio L. Doadrio, José M. Sánchez-Montero, Juan C. Doadrio, Antonio J. Salinas, María Vallet-Regí. Mesoporous silica nanoparticles as a new carrier methodology in the controlled release of the active components in a polypill. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 15 January 2017, Volumen 97: 1-8.