



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

**TRABAJO DE FIN DE GRADO**

MODELADO MOLECULAR APLICADO A  
FÁRMACOS CON VEHÍCULOS DE  
NANOPARTÍCULAS DE SÍLICE  
MESOPOROSA

Autor: Cristina Gil Hernández

Tutor: Antonio Luis Doadrio Villarejo

Convocatoria: julio 2019

## Abstract

Existen diversos problemas hoy en día a la hora de administrar algunos fármacos. En ocasiones el fármaco no se distribuye correctamente en donde necesitamos o se degrada gran cantidad del fármaco antes de que pueda ejercer su acción por lo que se emplean dosis superiores lo que puede dar lugar a efectos tóxicos. Para intentar solventar este tipo de problemas las nanopartículas de sílice mesoporosa se presentan como buenos candidatos como sistemas de liberación de fármacos debido a sus propiedades como son su biocompatibilidad, su estabilidad térmica y su estructura. Estos materiales tienen una estructura porosa en la que se puede albergar el fármaco. El tamaño de los poros y la estructura de su superficie se pueden modificar utilizando diversas estrategias para conseguir sistemas de liberación controlada. Para ello es necesario conocer los diferentes parámetros involucrados en la interacción de la molécula de fármaco con la matriz que determinarán su velocidad de liberación. En este aspecto el uso de modelado molecular para predecir e interpretar estos parámetros puede ser útil, ayudándonos a seleccionar las matrices más convenientes para cada fármaco y a desarrollar estrategias para intervenir en la liberación.

\*\*\*

*There are multiple problems nowadays that affect the administration of some drugs. Sometimes the drug is not distributed correctly in the area where is needed or part of it is metabolized before it can exert its action. In order to solve these problems a higher dose of the drug is administered that can result in toxic effects. Silica mesoporous nanoparticles are great candidates as drug delivery systems due to their properties such as biocompatibility, thermal stability and their mesoporous structure that can harbour the drug. The size of the pores and the surface structure can be modified using different strategies with the goal of obtaining a controlled rate of release. In order to achieve this, it is crucial to understand the parameters that influence the process. Molecular modelling stands as an important tool that can help us understand and predict the parameters of the process, and develop new strategies.*

## TABLA DE CONTENIDOS

1	INTRODUCCIÓN .....	4
2	OBJETIVOS .....	5
3	METODOLOGÍA .....	6
4	SÍNTESIS Y TIPOS .....	6
5	ADSORCIÓN Y LIBERACIÓN DE MOLÉCULAS.....	7
6	ESTRATEGIAS PARA CONTROL DE LA LIBERACIÓN .....	10
6.1	FUNCIONALIZACIÓN .....	10
6.2	SISTEMAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA ESTÍMULO RESPUESTA .....	13
6.3	SISTEMAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA BASADOS EN SEÑALIZACIÓN .....	15
7	MODELADO MOLECULAR .....	15
8	CONCLUSIONES.....	18
9	BIBLIOGRAFÍA .....	19

# 1 INTRODUCCIÓN

Los materiales mesoporosos de sílice fueron descubiertos por la Mobil Oil Corporation en 1992 y desde entonces han recibido una considerable atención debido a propiedades como elevada superficie, volumen elevado de poro y adaptabilidad del diámetro del poro.

La creación de este tipo de materiales surge de la necesidad de encontrar una alternativa a las zeolitas, un tipo de silicato empleado como catalizador en la industria petrolera para la obtención de gasolina o diésel. Las zeolitas tienen un diámetro de poro por debajo de 1nm lo cual limita sus aplicaciones impidiendo la adsorción de moléculas que tengan un tamaño superior.

Los primeros materiales mesoporosos que se crearon fueron la familia llamada M41S. Constituyen un nuevo tipo de materiales sintetizados mediante un proceso sol-gel, a partir de un surfactante con cadenas hidrocarbonadas largas como agente director de estructura y un precursor inorgánico de sílice. El precursor inorgánico se condensa entorno a la estructura formada por el surfactante, que posteriormente se elimina obteniendo un material constituido por un esqueleto formado por una red de tetraedros SiO<sub>4</sub> conectados mediante átomos de oxígeno en los vértices. Tienen un grupo de poros homogéneo, de tamaño comprendido entre 2-50 nm, un volumen de 1 cm<sup>3</sup>/g y una superficie específica entre 500-1000 m<sup>2</sup>/g, lo que le confiere unas características útiles para adsorber moléculas que sean voluminosas sobre su superficie.

Los materiales mesoporosos de sílice tienen una gran variedad de aplicaciones en diversos campos como la catálisis, el medio ambiente, la química analítica, la fotoquímica, la microelectrónica, los sensores y la biomedicina. Dentro de las aplicaciones en biomedicina la liberación de fármacos es en la que nos centramos en este trabajo [1] [2] [3].

Los fármacos se pueden administrar en general por vía oral, tópica, inhalada, rectal o parenteral. En ocasiones los pacientes tienen que tomar elevadas dosis de algunos fármacos para conseguir el efecto terapéutico deseado debido a problemas de especificidad y selectividad y esto puede dar lugar a la aparición de toxicidad. También encontramos situaciones en las que es necesaria una liberación controlada del fármaco durante un periodo de tiempo. Esto lleva a buscar nuevas formas de administración de fármacos mediante las cuales se pueda aumentar la eficacia terapéutica del fármaco y reducir la toxicidad. Las nanopartículas de sílice mesoporosa constituyen una opción prometedora debido a que presentan diversas ventajas que les permiten actuar como matrices para la liberación de fármacos [4] [3]:

- Tienen un elevado tamaño de poro lo que los hace buenos candidatos para la adsorción y liberación de fármacos en los poros.
- Elevada superficie específica que permite almacenar una gran cantidad de carga.
- Su estructura mesoporosa homogénea y la posibilidad de ajustar el tamaño del poro ofrecen un mejor control de la adsorción del fármaco y de su cinética de liberación.

- El tamaño de las nanopartículas se puede controlar y oscila entre 50 y 300 nm
- Son susceptibles de funcionalización. En la superficie de estos materiales encontramos grupos silanol (SiOH) que pueden reaccionar con moléculas orgánicas, lo que nos permite controlar la interacción del material con el fármaco y por tanto modular los procesos de adsorción y liberación.
- Su biocompatibilidad y el hecho de que la sílice no represente una fuente de nutrientes para microorganismos.
- Las evaluaciones in vivo de citotoxicidad, biodegradación, biodistribución y excreción han dado resultados satisfactorios.
- Algunos de ellos han probado ser buenos candidatos como materiales bioactivos en la regeneración ósea.

El uso de las nanopartículas de sílice mesoporosa como matriz para la liberación de fármacos comenzó en 2001 con la publicación del primer artículo que describía el descubrimiento de que el ibuprofeno podía ser absorbido y liberado por MCM-41, un tipo de SMM.

La primera aplicación para la que se emplearon los SMMs fue para incluirlos en implantes. En estos casos la inflamación y las infecciones pueden suponer un problema importante después de una operación para poner un implante, por lo que inicialmente se estudió la incorporación de antibióticos y antiinflamatorios en este sistema para que fuesen liberados *in situ* [1].

Hoy en día sus posibles aplicaciones se han extendido y las investigaciones van dirigidas a buscar estrategias para que la liberación del fármaco se produzca de manera localizada, actuando así únicamente en la zona donde se necesita. También se busca controlar la cinética de liberación con el objetivo de controlar la dosificación, así el fármaco se liberaría durante un periodo de tiempo determinado. La posibilidad de cerrar el poro y abrirlo, cuando es necesario liberar el fármaco, mediante la exposición a estímulos como pH, potencial redox, temperatura o enzimas es otra estrategia que se puede emplear.

En este sentido existen diversos factores que intervienen en el proceso de adsorción y liberación como son el tamaño del poro, la interacción de la pared del poro con la molécula del fármaco, el pH, la temperatura, la funcionalización de la matriz etc. La comprensión y el control de estos parámetros son necesarios para conseguir los objetivos mencionados [3].

Recientemente se han comenzado a aplicar técnicas de modelado molecular a la liberación de fármacos de partículas mesoporosas de sílice. Las técnicas de modelado molecular nos permiten conocer y predecir algunos de los parámetros mencionados constituyéndose como una herramienta muy útil en la investigación en este ámbito.

## 2 OBJETIVOS

- Describir los sistemas de liberación de fármacos basados en nanopartículas de sílice mesoporosa, comprender que elementos influyen en el proceso de liberación y las

estrategias empleadas para controlar el proceso para obtener sistemas de liberación selectivos.

- Conocer el modelado molecular y sus aplicaciones en el ámbito de la liberación de fármacos de nanopartículas de sílice mesoporosa.

### 3 METODOLOGÍA

Para la realización de trabajo se han consultado diversas fuentes de información: artículos publicados en revistas, tesis doctorales, libros, etc.

Se han incluido en las referencias bibliográficas las reseñas de los trabajos que se han considerado más importantes y que se citan en el texto del trabajo. Gran parte de las investigaciones consultadas para este trabajo proceden de las realizadas por el Grupo de Investigación del Departamento de Química Inorgánica y Bioinorgánica de la Universidad Complutense de Madrid, por su relevancia en la materia.

### 4 SÍNTESIS Y TIPOS

El denominado proceso sol-gel bajo el cual se lleva a cabo la síntesis de las mesoestructuras inorgánicas ordenadas, se basa en la hidrólisis y policondensación de precursores de tipo alcóxido metálico; los precursores más ampliamente empleados en el caso de las sílices mesoestructuradas ordenadas son  $\text{Si}(\text{OCH}_3)_4$  (tetrametoxisilano, TMOS) y  $\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_3$  (tetraetoxisilano, TEOS).

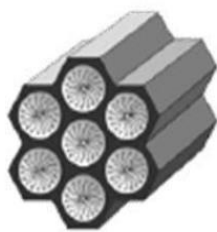
La síntesis de la MCM-41 (Mobil Composition of Matter) descrita por Kresge y col.29 y Beck y col.25 implica el uso de geles de aluminosilicatos en presencia del surfactante cloruro de hexadeciltrimetilamonio ( $\text{C}_{16}\text{H}_{33}(\text{CH}_3)_3\text{N}^+\text{Cl}^-$ )(CTAC).El mecanismo por el cual se forman estas mesoestructuras ordenadas se designa como mecanismo del "liquid-crystal templating" [4] [2].

Los surfactantes o tensioactivos son moléculas anfifílicas, con al menos un grupo polar como cabeza hidrófila y un grupo apolar como cola hidrófoba, ambos bien diferenciados. En medio acuoso, al alcanzarse la concentración micelar crítica (*cmc*), para reducir el contacto entre las cadenas hidrocarbonadas hidrofóbicas del surfactante y el agua, aquéllas se reúnen en el interior formando micelas, mientras que los grupos polares se disponen en la superficie en contacto con el medio acuoso. De esta forma, se alcanza la configuración energética mínima.

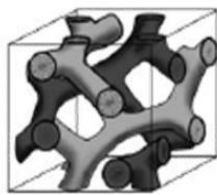
En las condiciones apropiadas, las micelas se empaquetan para formar superestructuras ordenadas que pueden tener una estructura hexagonal (MCM-41), cúbica (MCM-48) o laminar (MCM-50). En la síntesis de SMM, tras la adición del precursor inorgánico, este se condensa alrededor de las micelas que actúan como moldes para la formación de un sólido que contiene el surfactante. Los surfactantes se pueden clasificar según la estructura química del grupo polar en iónicos (catiónicos y aniónicos), no iónicos y neutros. La forma de la micela viene determinada por la forma de la molécula anfifílica que da lugar a ella. En las condiciones apropiadas, las micelas se empaquetan para formar superestructuras ordenadas.

La elección de surfactante es importante pues nos permite controlar el tamaño de poro y obtener sólidos mesoporosos ordenados según distintas estructuras: hexagonal ( $p6m$ ), cúbica ( $la3d$ ,  $Im3m$ ,  $Fm3m$ ) o laminar, entre otras. El tamaño de poro se puede controlar también con la incorporación de aditivos orgánicos y la modificación de las condiciones de síntesis (pH, temperatura, etc.)

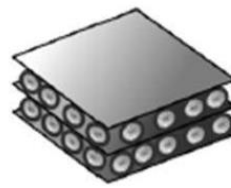
Existen dos familias principalmente de SMM la familia M41S dentro de la cual encontramos nanopartículas con estructura hexagonal (MCM-41), cúbica (MCM-48) o laminar (MCM-50). La otra es la familia de los SBA entre los que destaca SBA-15 que tiene una estructura hexagonal como MCM-41 pero un diámetro de poro más grande [1] [2] [3].



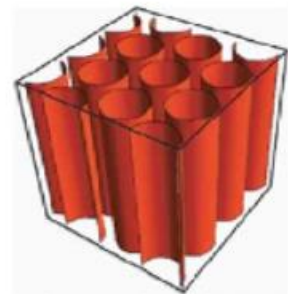
**MCM-41**



**MCM-48**



**MCM-50**

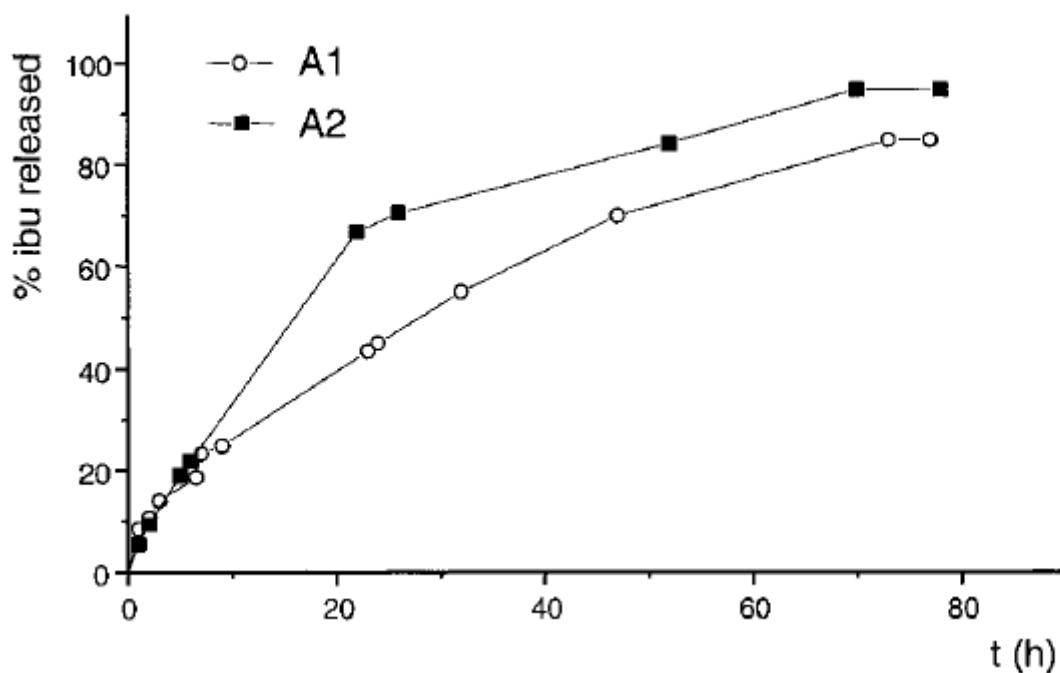


**SBA-15**

## 5 ADSORCIÓN Y LIBERACIÓN DE MOLÉCULAS

El proceso de adsorción se realiza impregnando el material mesoporoso en una disolución del fármaco. El SMM se puede añadir a la disolución como polvo o comprimido en discos. Posteriormente se mantiene esta disolución durante distintos tiempos y con una temperatura constante hasta alcanzar el límite máximo de adsorción.

En un estudio realizado sobre la incorporación de ibuprofeno en MCM-41 se observó que la liberación posterior al sumergir las muestras obtenidas en un fluido biológico simulado era ligeramente diferente en función del método de adsorción del ibuprofeno empleado. Cuando se incorporó el MCM-41 como polvo a la disolución se observó una liberación inicial muy rápida que fue descendiendo hasta el tercer día alcanzándose una liberación del 80%. En el caso en el que el MCM-41 se añade comprimido en disco la liberación fue más rápida y se liberó el 100% del ibuprofeno adsorbido [5].



En otro caso se estudió la adsorción de gentamicina por SBA-15 se observó que el pH de la solución afectaba significativamente a la adsorción de gentamicina en los poros [6].

Otros factores que influyen en este proceso son el diámetro de poro y el tamaño de la molécula que deben de ser compatibles. También las cargas electrostáticas pues debemos asegurarnos de que no existe una repulsión electrostática entre la superficie de las SMM y la molécula que se va a adsorber.

Inicialmente para determinar si la molécula realmente se había cargado en el material mesoporoso se empleaban métodos directos como por ejemplo la determinación de la reducción de la superficie del material o del volumen del poro con respecto a la matriz sin el fármaco. En 2010 Vallet-Regí usó la técnica de STEM (scanning transmission electron microscopy) que es capaz de determinar la distribución de silicio, oxígeno, nitrógeno y carbono a través de los poros.

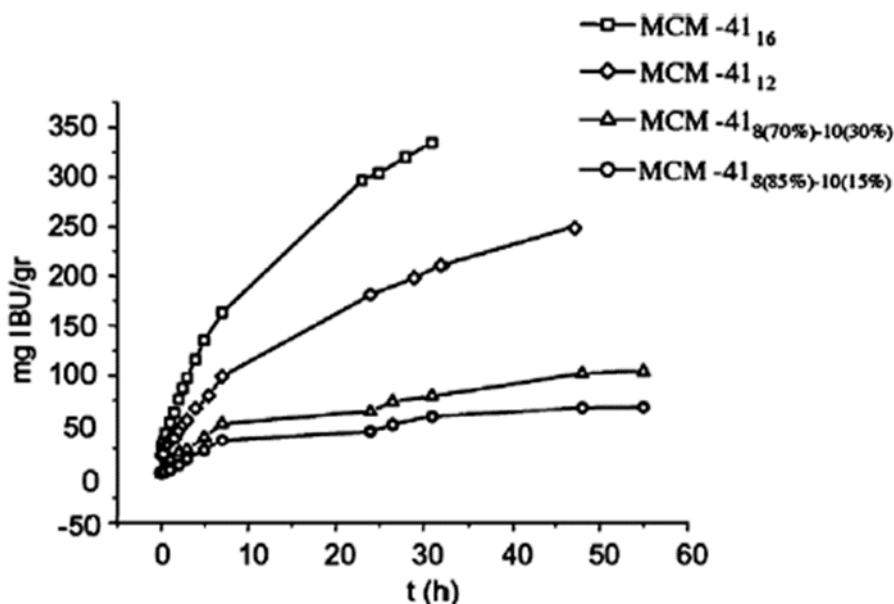
Para conocer la cantidad total de droga que ha sido adsorbida por el material se necesitan métodos indirectos como termogravimetría, porosimetría y otros métodos de análisis químico [1].

Para medir la liberación de fármaco se introduce la muestra en una solución que simula los fluidos biológicos, compatible con el pH biológico y se mantiene en agitación a 37 grados. La concentración del fármaco en esta solución se mide posteriormente mediante HPLC.

Hay muchos factores relacionados con la liberación de los fármacos de las nanopartículas de sílice mesoporosa. El tamaño del poro juega un papel importante en la velocidad de liberación del fármaco pues la liberación esta principalmente controlada por la difusión. En un experimento se prepararon nanopartículas de sílice mesoporosa con distintos tamaños de poro de entre 3 a 10 nm y se cargaron con paclitaxel. El test de liberación in vitro mostró que la velocidad de liberación disminuyó cuando se pasó de un tamaño de poro de 10nm a uno de 3nm. Esto se podría deber a que el paclitaxel en la estructura con poros más pequeños



tiene una menor oportunidad de escapar de los poros y difundir hacia el medio de liberación. La influencia del tamaño de poro en la velocidad de liberación del fármaco fue comprobada mediante el sistema de sílice mesoporosa cargada con celecoxib. En este caso de nuevo la velocidad de liberación del celecoxib de los poros incrementó a medida que incrementaba el tamaño del poro de 3,7 a 16 nanómetros [7]. La siguiente grafica extraída de [8] muestra la liberación de ibuprofeno de MCM-41 con diferentes tamaños de poro:



Es importante conocer el perfil de liberación del fármaco en el diseño de sistemas de liberación y el tipo de cinética que va a gobernar el proceso. En general se considera que el proceso de liberación de un fármaco se puede dividir en cuatro pasos consecutivos: La imbibición del medio en el sistema derivado de la subida de la presión osmótica por los gradientes de concentración, la disolución del fármaco, la difusión del fármaco a través de la matriz por el gradiente de concentración y el transporte convectivo en el medio de liberación. Uno o varios de estos pasos pueden controlar el proceso de liberación del fármaco [8].

En el caso de las nanopartículas de sílice mesoporosa durante el proceso de adsorción del fármaco, las moléculas pueden ser adsorbidas en la parte externa o interna de los canales por ello observamos dos fases en la liberación: las moléculas adsorbidas en la parte más externa se liberan de forma más rápida mientras que las adsorbidas en las partes más internas presentan una cinética más lenta ya que la difusión de las moléculas en la parte externa es más rápida.

En el caso de una matriz en la que la liberación está gobernada por el proceso de difusión del fármaco a través de la matriz, la cinética de liberación sigue la relación de Higuchi. Esta establece una ecuación que nos permite calcular una constante de la reacción de liberación dependiendo de la raíz cuadrada del tiempo y la concentración del fármaco. La ecuación de Higuchi está basada en la difusión de Fick [1]:

$$Q_t = [2DS_e(A - 0.5S_e)]^{0.5} \cdot t^{0.5} = k_H\sqrt{t} \quad (1)$$

donde  $Q_t$  es la cantidad de fármaco liberado en un tiempo  $t$ ,  $D$  es el coeficiente de difusión,  $S$  representa la solubilidad del fármaco en el medio de disolución,  $e$  es la porosidad,  $A$  es el contenido de fármaco por centímetro cúbico de matriz y  $k_H$  es la constante de velocidad de liberación para el modelo de Higuchi.

Así la liberación del fármaco puede ser evaluada experimentalmente calculando la constante observada para la liberación desde una matriz a partir de las concentraciones o porcentajes de liberación del fármaco determinado usando técnicas analíticas como espectrometría UV o HPLC.

Una forma más detallada de describir la cinética de la liberación de un fármaco de una matriz es generalmente explicada utilizando el modelo de Korsmeyer-Peppas:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = kt^n \quad (2)$$

donde  $M_t$  y  $M_\infty$  constituyen la cantidad de fármaco liberada a tiempo  $t$  y a tiempo infinito,  $k$  es la constante de proporcionalidad y  $n$  es el índice de liberación indicativo del mecanismo de liberación del fármaco. Para  $n > 0,5$  se observa una difusión que no se ajusta a la ley de Fick, mientras que para  $n = 0,5$  la difusión sí sigue la ley de Fick [8] [1].

Como hemos descrito, la liberación de un fármaco desde una matriz mesoporosa tiene lugar en dos pasos. El primero constituye una desorción rápida cuando el material se está llenando de fluido que lleva a una liberación incontrolada del fármaco. El segundo paso tiene lugar cuando los poros están ya llenos, da lugar a una liberación controlada del fármaco. La primera fase depende principalmente de la solubilidad del fármaco en el medio. La segunda es más compleja e involucra varios factores: interacciones electrostáticas, enlaces de hidrógeno, porcentaje de ionización (pKa-pH), lipofilia (logP), solubilidad del fármaco, superficie de la matriz. En este último caso por ejemplo una elevada superficie del material se ha demostrado que da lugar a una mayor retención molecular y, como resultado, obtenemos una liberación del fármaco más lenta que en el caso de materiales con una menor superficie. Esto se debe a que la existencia de un mayor número de interacciones entre el fármaco y una mayor superficie disponible disminuyen la cinética de liberación del fármaco [1] [9].

## 6 ESTRATEGIAS PARA CONTROL DE LA LIBERACIÓN

### 6.1 FUNCIONALIZACIÓN

Uno de los principales retos en el diseño de sistemas de liberación de fármacos basados en nanopartículas de sílice mesoporosa es el control de la liberación, para así conseguir un efecto selectivo en el cuerpo. El objetivo es que las nanopartículas transporten el fármaco hasta el sitio donde es necesaria su acción y entonces se produzca la liberación.

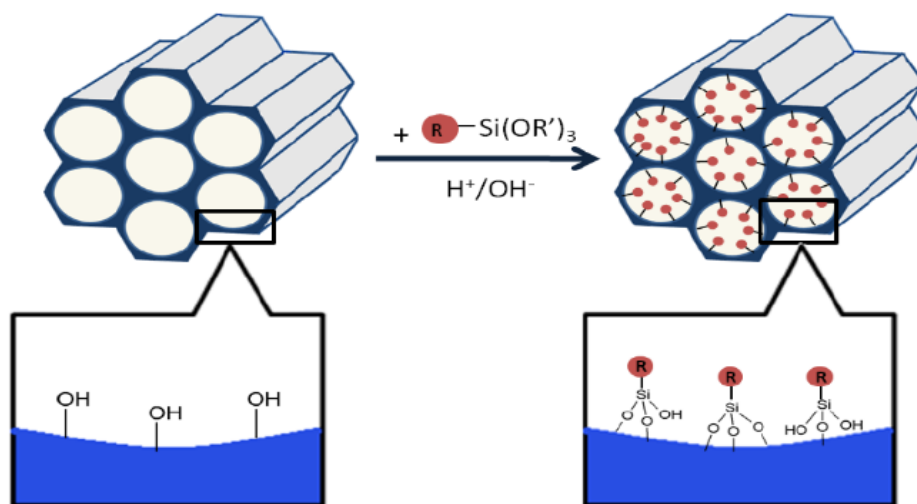
Como hemos descrito previamente existen varios factores que influyen en la cinética de liberación del fármaco. Las fuerzas electrostáticas que gobiernan la interacción entre la matriz y el fármaco son un elemento importante que puede ser modificado mediante el proceso de funcionalización. Las nanopartículas de sílice mesoporosa tienen en condiciones normales una carga electrostática negativa pues tienen grupos silanol libres, sin embargo, el fármaco suele presentar áreas de carga positiva y negativa en diferentes zonas de la molécula. Las interacciones electrostáticas que se generan afectarán a la velocidad de liberación, si son más fuertes la velocidad será más lenta.

Los grupos silanol hacen a la matriz hidrofílica y podemos encontrarnos con fármaco que sean principalmente lipofílicos. Esta característica también puede ser controlada mediante la funcionalización.

La funcionalización consiste en la incorporación de grupos funcionales en la estructura de las nanopartículas para modificar algunas de sus propiedades y conseguir una liberación controlada. Mediante este proceso podemos modificar las fuerzas electrostáticas, la hidrofilia, como ya hemos mencionado, o el tamaño del poro. Para ello existen distintos métodos:

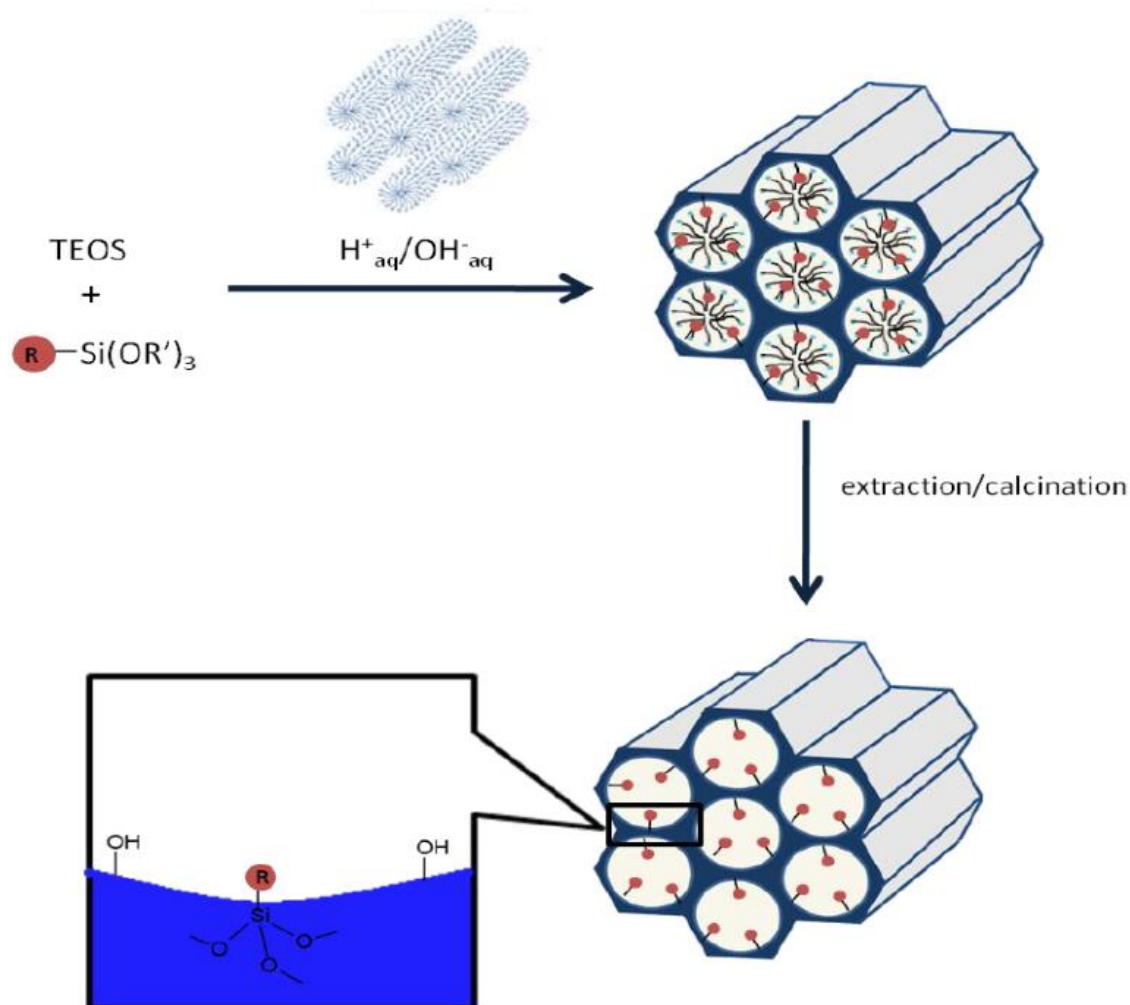
### 1. Injerto o grafting

Este método consiste en la modificación post-síntesis de la superficie interna de la mesoestructura de sílice con grupos orgánicos por silanización. En este procedimiento los grupos silanol superficiales (Si-OH), que pueden estar presentes en elevada concentración, actúan como puntos de anclaje por tratamiento con un siloxano funcionalizado con el grupo deseado. La silanización transcurre ya sea a través de grupos libres de (= Si-OH) o de grupos silanol geminales (=Si(OH)<sub>2</sub>) [10] [2].



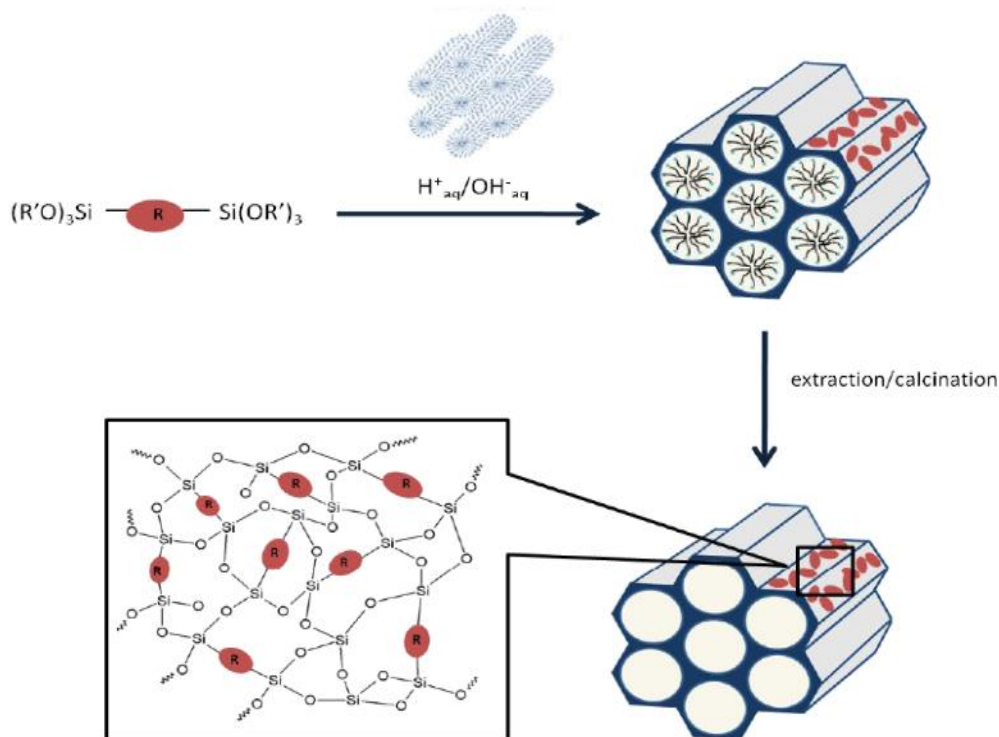
### 2. Co-condensación

El método de co-condensación es un procedimiento de síntesis directa. Durante el proceso de síntesis del material se añade un siloxano funcionalizado junto con el precursor de sílice (TEOS). Al quedar los grupos funcionales orgánicos incorporados en la estructura durante la formación del correspondiente material mesoporoso, determina que estén, por lo general, más homogéneamente distribuidos que los incorporados por el método de grafting [10] [2].



### 3. Preparación de organosílices mesoporosas ordenadas

El método de "grafting" proporciona mesoestructuras funcionalizadas sin pérdida del ordenamiento mesoestructural, mientras por otro lado va acompañado de una baja densidad y uniformidad de los grupos orgánicos. En lo que respecta al método de co-condensación, aunque éste puede conducir a una distribución más homogénea de los grupos orgánicos en la mesoestructura de sílice de los materiales híbridos, una elevada concentración de organosilano puede inducir a la pérdida del ordenamiento estructural. Con el fin de solventar dichos problemas y poder obtener un material híbrido orgánico-inorgánico mesoporoso ordenado que presente un alto contenido orgánico y en el que las unidades orgánicas e inorgánicas queden homogéneamente distribuidos a lo largo de la estructura, se ha desarrollado una tercera ruta alternativa, consistente en la preparación de materiales periódicos mesoporosos organosilícicos, denominados "PMOs". Estos materiales se sintetizan mediante una reacción de condensación de precursores organosilícicos puente del tipo  $(\text{R}'\text{O})_3\text{Si-RSi(OR')}$  [2].

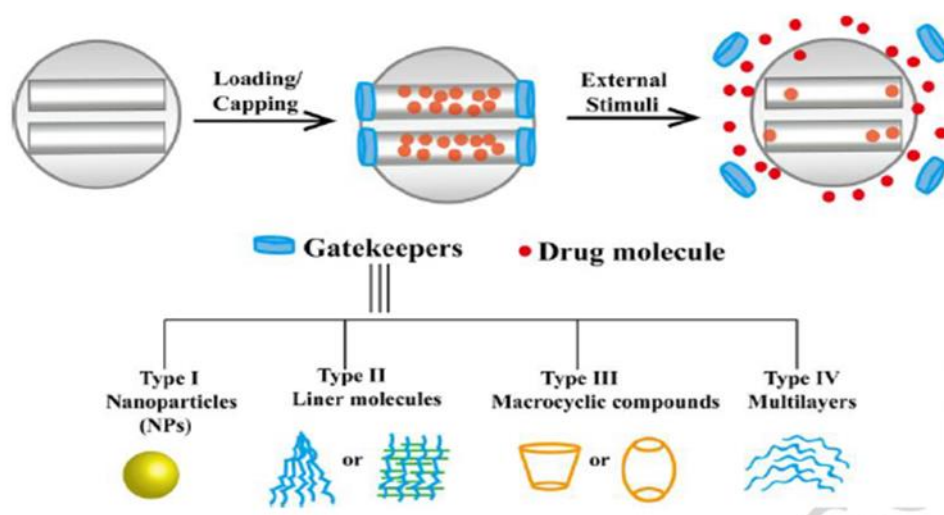


El grado de funcionalización obtenido dependerá del volumen de la molécula empleada para la funcionalización pudiéndose crear impedimentos estéricos. En algunos casos la funcionalización puede dar lugar a la obstrucción de los poros impidiendo el acceso del fármaco al interior del poro.

Se ha observado que la cinética de liberación es en general más lenta desde una matriz funcionalizada con respecto a una no funcionalizada [1].

## 6.2 SISTEMAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA ESTÍMULO RESPUESTA

Con el desarrollo de este tipo de sistemas se busca la liberación selectiva en un sitio determinado, para así incrementar la eficacia terapéutica. Para conseguir este resultado se incorporan “guardianes” en la entrada de los poros, de tal forma que el fármaco no puede salir de la matriz hasta que el sistema sea expuesto a un estímulo externo como pueden ser: pH, potencial redox, temperatura, fotoirradiación, campos magnéticos o enzimas. Estos estímulos desencadenan la eliminación del impedimento para la liberación [11].



Como se observa en la Figura existen distintos tipos de bloqueadores del poro. Tenemos por un lado las nanopartículas (CdS, ZnO, and Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> Nps) ancladas a la apertura del poro mediante enlaces covalentes. El forro molecular o la multicapa se basan en enlaces covalentes o adsorción a la superficie de la nanopartícula. Los compuestos macrocíclicos (ciclodextrinas, eteres...) se unen a la salida de los poros a través de interacciones covalentes y no covalentes. Los tipos de nanopuertas que se pueden emplear quedan recogidos en la siguiente tabla:

Nanopuertas sensibles a:	Mediante:
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 aptámetros

Los sistemas en los que el estímulo es el pH pueden ser útiles ya que existen gradientes de pH en el cuerpo, por ejemplo, los tejidos tumorales son más ácidos que el resto de los tejidos. Así se produciría la liberación específicamente en la zona del tumor donde se encuentra el estímulo que libera la entrada de los poros.

En el caso del potencial redox el mecanismo se basa en la diferencia en la concentración de gutation entre el medio extracelular y el intracelular, donde está mucho más concentrado. De nuevo observamos que esta concentración es todavía mayor en el interior de las células tumorales [10] [11].

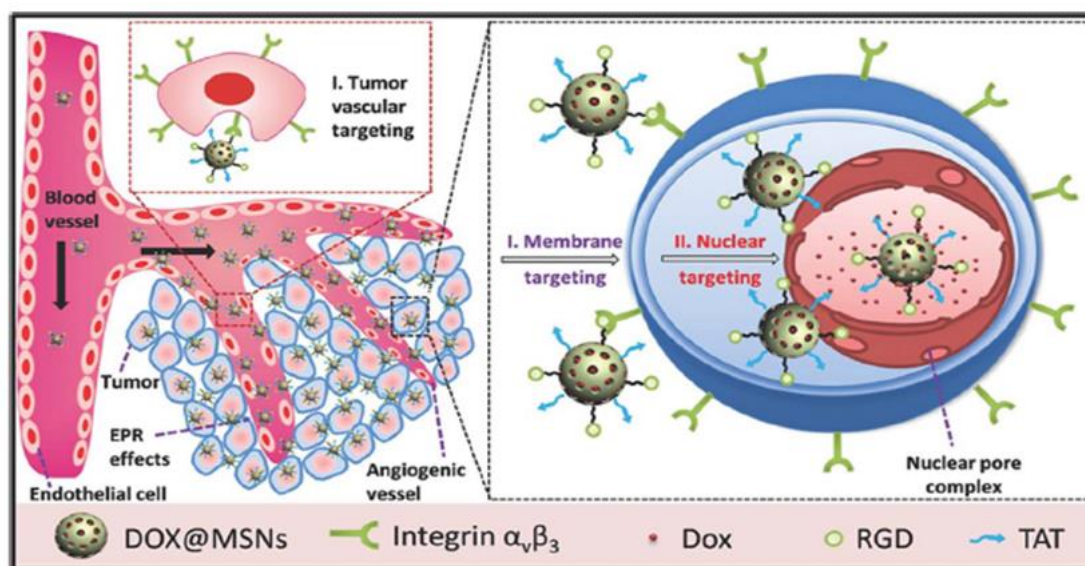
Estas estrategias pueden aparecer combinadas tal y como muestran [12] quienes desarrollan un sistema de liberación con SMM para doxorubicina modulado por potencial redox y enzimáticamente. Los experimentos in vitro demostraron que la liberación de doxorubicina

era dependiente de glutatión y hialuronidasa. Además, se observó que el efecto anticancerígeno de la doxorubicina se veía incrementado en células HCT-116 en comparación con la doxorubicina libre [7].

### 6.3 SISTEMAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA BASADOS EN SEÑALIZACIÓN

La arquitectura vascular defectuosa y el drenaje linfático reducido de los tumores permiten a las nanopartículas de sílice atravesar la barrera endotelial y acumularse en los tejidos tumorales. Es lo que se denomina el efecto de permeabilidad y retención incrementado (EPR). Además, el tamaño de estas es modulable para favorecer su internalización celular.

Para favorecer este proceso es posible incorporar elementos de señalización en la superficie de las SMM que tengan una especial afinidad hacia receptores sobre expresados en la superficie de las células cancerígenas como por ejemplo ácido fólico, anticuerpos monoclonales, manosa, derivados de galactosa, péptidos, ácido lactobiónico etc. [7] [11]



## 7 MODELADO MOLECULAR

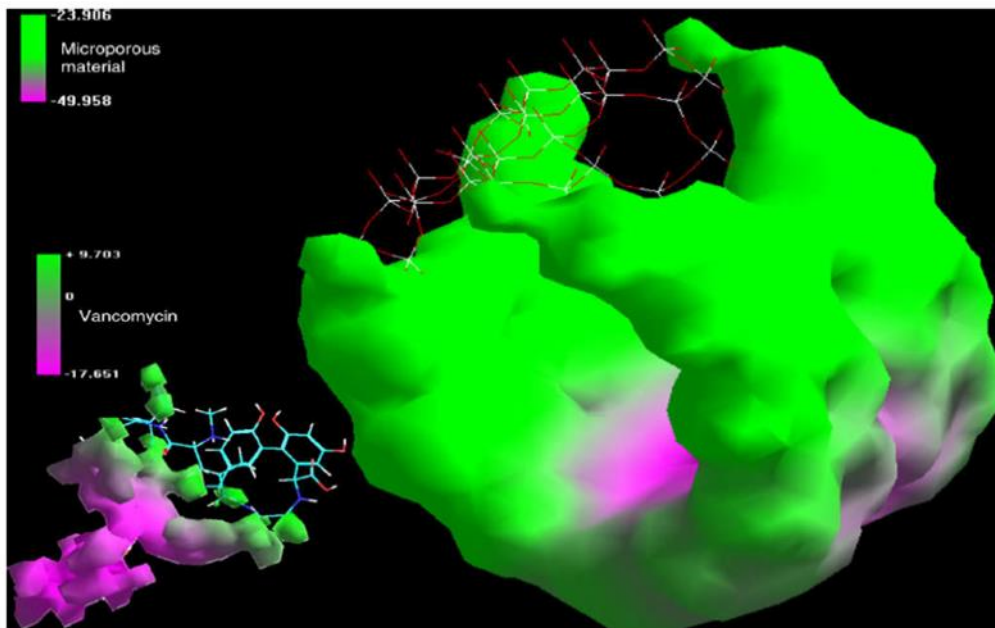
Como hemos descrito existen varios parámetros que influyen en la liberación del fármaco de las SMM. Para conseguir controlar el proceso de liberación necesitamos comprender adecuadamente cuales son estos parámetros. En este contexto se hace relevante el uso del modelado molecular como herramienta para predecir las interacciones que suceden entre la matriz y el fármaco.

El rápido incremento del poder de procesamiento de los ordenadores en las últimas décadas ha facilitado la aparición de experimentación por simulación computacional o "in silico". Con esta herramienta muchas investigaciones pueden llevarse a cabo a través de simulaciones empleando modelos que reflejan fielmente la realidad.

El modelado molecular es uno de los campos en la ciencia que más rápido crece. Puede ir desde construir y visualizar moléculas hasta realizar cálculos complejos en sistemas

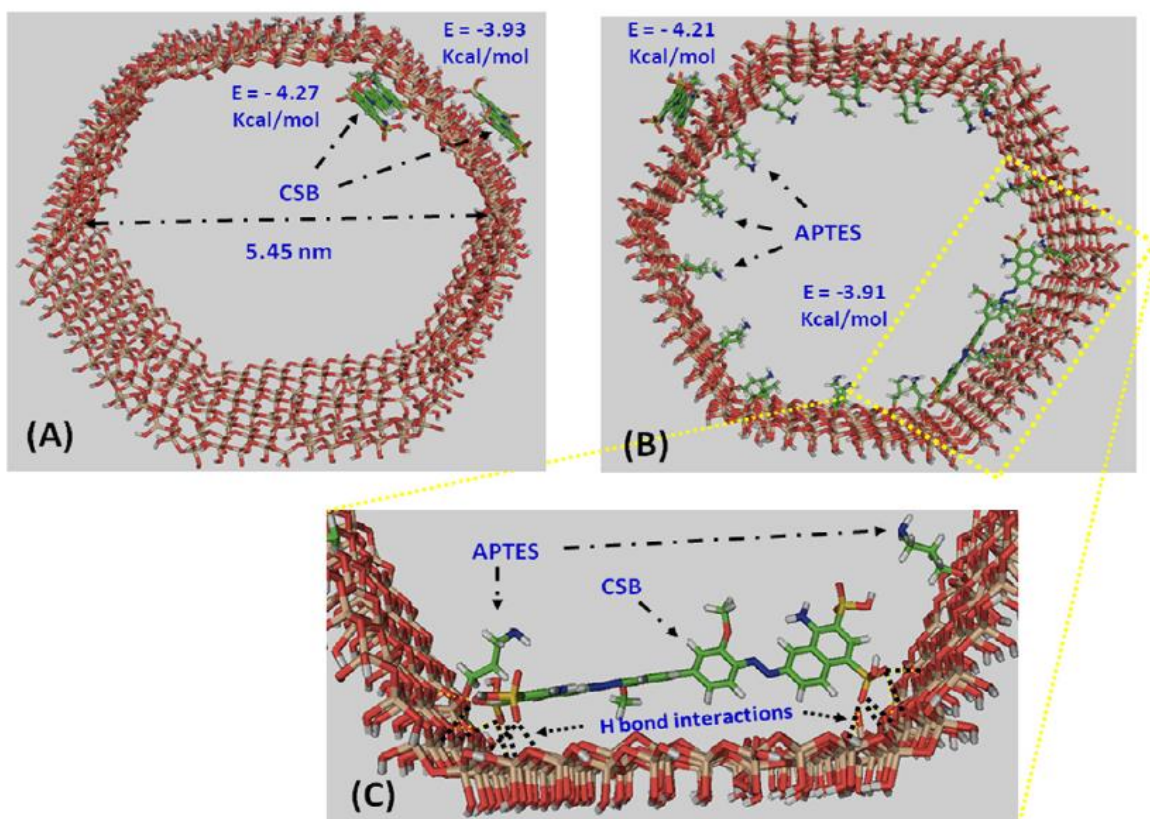
moleculares. Es una herramienta que además permite un importante ahorro económico y de tiempo para llevar a cabo la investigación [13].

La aplicación de estas técnicas a los materiales mesoporosos de sílice nos permite construir una representación de la estructura del material en 3D. A partir de ahí se puede obtener la configuración energética mínima, el mapa de potencial electrostático, que nos permite predecir que grupos funcionales del fármaco interactúan con la matriz, o a través de técnicas de acoplamiento molecular o docking predecir la conformación preferida de una molécula, al estar unida a otra, con el fin de formar un complejo estable [1]. En la siguiente imagen observamos un mapa de potencial electrostático de vancomicina y una parte del modelo del material mesoporoso [14].



En la siguiente imagen observamos un ejemplo de modelo molecular de SBA-15 sin funcionalizar y funcionalizado con APTES y las interacciones que se producen con el fármaco [15].





Algunos ejemplos prácticos del uso de modelado molecular aplicado a la liberación de fármacos de nanopartículas de sílice mesoporesa se describen a continuación:

Con el objetivo de explicar la cinética de liberación de la vancomicina de SBA-15 se construyó un modelo. Se había observado que la cinética de liberación desde SBA-15 funcionalizado con C8 es mucho más lenta en comparación con el no funcionalizado. Al obtener los mapas de potencial electrostático se observa que la molécula de vancomicina tiene esencialmente cargas negativas con la excepción de una cabeza cargada positivamente mientras que SBA-15 tiene cargas negativas. Cuando se realiza el docking molecular se puede observar que las moléculas de vancomicina no se localizan en el interior de los poros excepto la cabeza cargada positivamente. El modelado molecular sugiere que la vancomicina tiene una interacción débil con la matriz por lo que su liberación es rápida y que el proceso de liberación depende principalmente de estas interacciones. Sin embargo, cuando se funcionaliza SBA-15 con cadenas alquílicas C8 disminuye la carga negativa de la matriz alterando las interacciones electrostáticas entre vancomicina y la matriz. Todos estos datos nos permiten explicar por qué la velocidad de liberación es diferente en ambos casos [14].

En otra investigación se construyó un modelo para explicar las diferencias en la cinética de liberación de CBS desde SBA-15 sin funcionalizar y funcionalizado con APTES. En este caso el modelo demostró que el factor determinante en la alteración de la cinética no eran las interacciones electrostáticas sino por la disminución del tamaño de poro que se produce con la funcionalización [15].

En el estudio de liberación de los componentes de una polypill (administración conjunta de amlodipino, simvastatina, hidroclorotiazida y losartán) se observa una rápida liberación de la hidroclorotiazida y posteriormente una liberación más controlada del resto de componentes. Mediante los estudios de modelado molecular y docking se observó que existen interacciones entre los cuatro fármacos que influyen en el proceso de liberación [16].

## 8 CONCLUSIONES

Las nanopartículas de sílice mesoporosa constituyen una herramienta prometedora en el desarrollo de sistemas de liberación de fármacos. Al ser un material poroso los fármacos se pueden alojar en estos poros para posteriormente ser liberados. Una de las ventajas del uso de nanopartículas de sílice mesoporosa frente a otros sistemas de liberación de fármacos es que gracias a sus propiedades como adaptabilidad del tamaño del poro o capacidad de funcionalización podemos desarrollar diferentes estrategias para controlar la velocidad y el lugar de liberación del fármaco. Esta característica los convierte en herramientas relevantes por ejemplo en los tratamientos anticancerígenos donde los fármacos empleados pueden ser tóxicos y se busca poder llevar el fármaco hasta el lugar de acción en el tumor y que se produzca la liberación en la célula cancerígena.

Para conseguir estos resultados es necesario conocer con precisión los factores que determinan la liberación de la molécula de la matriz como por ejemplo las interacciones electrostáticas y así poder modificarlos. Con este objetivo se introducen técnicas de modelado molecular al estudio de la liberación de fármacos de este tipo de materiales que nos permiten predecir las interacciones electrostáticas que se producirán, el tamaño del poro del que disponemos etc.

Las investigaciones con estas herramientas en el ámbito de la liberación controlada del fármaco deben continuar para poder obtener sistemas eficaces que cumplan las características descritas puedan ser empleadas en aplicaciones clínicas.

## 9 BIBLIOGRAFÍA

- [1] A. L. Doadrio, J. Salinas, M. J. Sánchez-Montero and M. Vallet-Regí, "Drug release from ordered mesoporous silicas," *Current pharmaceutical design*, vol. 21, no. 42, pp. 6213-6819, 2015.
- [2] D. Esquivel, "Síntesis, caracterización y aplicaciones de materiales periódicos mesoporosos organosilícicos," 2011.
- [3] Bharti, Charu, Nagaich, Upendra, Pal and Ashok , "Mesoporous silica nanoparticles in target drug delivery system: A review," *International journal of pharmaceutical investigation*, vol. 5, no. 3, p. 124, 2015.
- [4] A. N. Peña and M. Vallet-Regí, "Aplicaciones biomédicas de materiales mesoporosos de sílice y de carbón," 2010.
- [5] M. Vallet-Regi, A. Ramila, R. P. Del Real and J. Pérez-Pariente, "A new property of MCM-41: drug delivery system," *Chemistry of Materials*, vol. 13, no. 2, pp. 308-311, 2001.
- [6] A. L. Doadrio, E. M. Sousa, J. C. Doadrio, J. Pérez-Pariente, I. Izquierdo-Barba and M. Vallet-Regí, "Mesoporous SBA-15 HPLC evaluation for controlled gentamicin drug delivery," *Journal of Controlled Release*, vol. 97, no. 1, pp. 125-132, 2004.
- [7] Zhou, Yixian , Quan, Guilan , Wu, Qiaoli , Zhang, Xiaoxu , Niu, Boyi , Wu, Biyuan , Huang, Ying , Pan, Xin , Wu and Chuanbin, "Mesoporous silica nanoparticles for drug and gene delivery," *Acta pharmaceutica sinica B*, vol. 8, no. 2, pp. 165-177, 2018.
- [8] S. Wang, "Ordered mesoporous materials for drug delivery," *Microporous and mesoporous materials*, vol. 117, no. 1-2, pp. 1-9, 2009.
- [9] A. L. Doadrio, M. J. Sánchez-Montero, J. C. Doadrio, J. A. Salinas and M. 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*, vol. 97, pp. 1-8, 2017.
- [10] M. C. Llinàs and D. Sánchez-García, "Nanopartículas de sílice: preparación y aplicaciones en biomedicina," *Afinidad*, vol. 71, no. 565, 2014.
- [11] Wang, Ying , Zhao, Qinfu, Han, Ning , Bai, Ling , Li, Jia , Liu, Jia , Che, Erxi , Hu, Liang , Zhang, Qiang , Jiang and Tongying , "Mesoporous silica nanoparticles in drug delivery and biomedical applications," *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, vol. 11, no. 2, pp. 313-327, 2015.
- [12] Zhao, Qinfu , Liu, Jia , Zhu, Wenquan , Sun, Changshan , Di, Donghua , Zhang, Ying , Wang, Pu , Wang, Zhanyou , Wang and Siling, "Dual-stimuli responsive hyaluronic acid-conjugated mesoporous silica for targeted delivery to CD44-overexpressing cancer cells," *Acta biomaterialia*, vol. 23, pp. 147-156, 2015.

- [13] B. P. Barik, "In silico molecular modeling and drug designing," *Research Journal of Science Engineering and Technology*, vol. 7, no. 3, 2017.
- [14] A. L. Doadrio, J. C. Doadrio, M. J. Sánchez-Montero, A. J. Salinas and M. Vallet-Regí, "A rational explanation of the vancomycin release from SBA-15 and its derivative by molecular modelling," *Microporous and Mesoporous Materials*, vol. 132, no. 3, pp. 559-566, 2010.
- [15] A. L. Doadrio, J. C. Doadrio, J. M. Sánchez-Montero, A. J. Salinas and M. Vallet-Regí, "A molecular model to explain the controlled release from SBA-15 functionalized with APTES," *Microporous and Mesoporous Materials*, vol. 195, pp. 43-49, 2014.
- [16] A. L. Doadrio, J. M. Sánchez-Montero, J. C. Doadrio, A. J. Salinas and M. 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*, vol. 97, pp. 1-8, 2017.