



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

**“Vehiculización de fármacos en nanopartículas
de sílice mesoporosas. Modelado molecular de
Trametinib con NSM”**

Autor: Ylenia Álvarez Blanco

Tutor: Antonio Doadrio Villarejo

Convocatoria: Febrero 2019

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

ÍNDICE

<u>1. Resumen-Abstract</u>	4
<u>2. Introducción y antecedentes</u>	4
<u>2.1 Concepto de docking molecular</u>	5
<u>2.2 Concepto de índice terapéutico</u>	5
<u>2.3 Ventajas SLF y nanopartículas de sílice</u>	6
<u>3. Objetivos</u>	6
<u>4. Metodología</u>	7
<u>5. Resultados y Discusión</u>	7
<u>5.1 Estructura y requisitos de nanopartículas de sílice</u>	7
<u>5.2 Funcionalización de nanopartículas</u>	9
<u>5.3 Liberación estímulo-respuesta</u>	11
<u>5.4 Síntesis de nanopartículas</u>	13
<u>5.5 Cinética de nanopartículas</u>	14
<u>6. Conclusiones</u>	15
<u>6.1 Adherencia al tratamiento</u>	15
<u>6.2 Disminución de efectos secundarios</u>	15
<u>6.3 Ejemplo de modelado molecular con trametinib</u>	16
<u>7. Bibliografía</u>	17

1. Resumen-Abstract

En la presente revisión bibliográfica se estudió un exitoso sistema de liberación de fármacos (SLF), las nanopartículas de sílice mesoporosas (NSMs). Este método, supone un gran avance en terapéutica y diagnosis, además de prometedor para enfermedades críticas como el cáncer. En primer lugar, pues permite que un fármaco sea liberado a tiempo controlado, además de que tome una posición biodirigida en el organismo, funcionalizando las nanopartículas. Además se vieron los factores que podemos utilizar para realizar una apertura de la nanopartícula estímulo-respuesta. En segundo lugar, se vió la posibilidad de realizar diagnosis al mismo tiempo que terapia (teranóstica). Ambas funciones tienen como objetivo aumentar el índice terapéutico y con ello, la posibilidad de éxito terapéutico.

La vehiculización de fármacos puede simularse mediante un modelado molecular computacional, anticipándonos a los costosos tiempo-económicos modelos experimentales. Se hizo el modelado molecular de Trametinib en NSMs.

Palabras clave: nanopartícula, modelado molecular, biodirigido, liberación controlada, funcionalización, estímulo-respuesta, cáncer.

This bibliographic review studies a successful drug delivery system (DDS), mesoporous silica nanoparticles (MSNs). This method, supposed a big advance in therapy and diagnosis. In addition, to promising for diseases such as cancer. First, because allows a controlled drug release in time, additionally, drug takes a targeted position in the organism, with its functionalization. Also, we studied different factors that we can use to perform an opening of the stimulus-response nanoparticle. Second, it was seen the possibility of using diagnosis at the same time that therapy. Both functions aim to increase the therapeutic index, so increase the possibility of increasing therapeutic success. Drug vehicularization can be simulated through a molecular modeling (docking) computational, getting ahead of the expensive time-economical experimental models. Molecular modeling of Trametinib was done in MSN.

Keywords: nanoparticle, docking, targeted, controlled release, functionalization, stimulus-response, cancer.

2. Introducción y antecedentes.

La síntesis de una nanopartícula terapéutica implica diseñar un nanomaterial que sea biocompatible, seguro, capaz de llegar intacto a su destino y que, una vez ejercido su objetivo, pueda eliminarse fácilmente.

Las nanopartículas poseen una gran relación superficie/volumen, por lo que es posible funcionalizarlas y crear un complejo fármaco-nanopartícula que posibilite el diseño de estrategias que den solución a problemas a los que se enfrentan en la actualidad áreas como la farmacología, el diagnóstico clínico o la tecnología farmacéutica. Para obtenerlas, es necesario hacer un estudio sobre las probabilidades que tiene una nanopartícula de alojar al fármaco en su interior (modelado molecular).

2.1 Concepto y origen de docking molecular

Gracias a las teorías de Fischer y Koshland¹, sabemos que cualquier interacción fármaco-ligando, necesita de un acoplamiento molecular. Ha sido toda una revolución la introducción de programas informáticos a este campo, la rama de química computacional, ya que obtenemos una simulación informática del acoplamiento molecular (tamaño y cargas), abaratando en costes y tiempo.

El docking molecular tiene como objetivo predecir la unión de una molécula con otra. Lo consigue gracias a la química cuántica, estudiando la geometría y las interacciones bioquímicas. La energía libre de Gibbs predice la fuerza de unión intramolecular, siendo magnitudes inversamente proporcionales entre ellas, es decir, la conformación más estable que adoptará la unión es la que tiene la energía libre de Gibbs más baja. La mecánica cuántica habla de probabilidades, hacemos el estudio de la probabilidad (o no), de la conformación más estable para un acoplamiento molecular. De este modo, vemos si es factible su unión o no.

En cualquier caso, el docking molecular extrae resultados meramente teóricos y que facilitan mucho el trabajo a los investigadores. Pero no sustituye a los métodos experimentales, pues a veces los resultados son contradictorios.²

Recopilando datos históricos, vemos que la química computacional aclara sus datos gracias a dos teorías: 1) la mecánica molecular, sin tener en cuenta explícitamente a los electrones. 2) la mecánica cuántica, basada en la ecuación de Schrödinger, y teniendo en cuenta de manera directa la estructura electrónica.³

La teoría cuántica se inicia con el modelo atómico de Niels Bohr (descubrimiento del espín). Posteriormente aparece la mecánica cuántica con Heisenberg y Schrödinger. Por último, metodología en cálculo, formulado por Hartree, Fock entre otros. A partir de este momento, se aplica a la química la mecánica cuántica, con teorías como la de unión-valencia (Pauling), la teoría de orbitales moleculares TOM (por Hund y Mulliken), y otras, como la Teoría del campo Ligante. Por último, en el año 2013, Karplus, Levitt y Warshel recibieron el Premio Nobel de Química, por el “desarrollo de modelos multi escalas para los sistemas químicos complejos” (Comité Nobel).⁴

2.2 Concepto de índice terapéutico.

Se entiende como índice terapéutico, a la relación entre la dosis de fármaco que produce efecto tóxico y la que produce efecto terapéutico.⁵ Un valor elevado, proporciona una mayor seguridad y eficacia del fármaco. Queremos bajar la toxicidad de la intervención médica y aumentar la eficacia terapéutica, a la vez. La quimioterapia no puede administrarse en individuos cuyo índice terapéutico tiene valor menor de la unidad (efectos adversos colosales). Queremos idear un método para subir la tolerancia. El objetivo es aumentar el valor de este índice mediante una estrategia de vehiculización del fármaco en nanopartículas biodirigidas y que ejerzan el menor efecto tóxico posible.⁶ Por ello, el objetivo final es aumentar este valor.

2.3 Ventajas de SLF y nanopartículas de sílice.

Un principio activo eficaz no siempre es indicador de éxito terapéutico por carecer de selectividad. El empleo de fármacos en el organismo aporta ciertas desventajas que, en importantes ocasiones, provoca un riesgo tras su administración. Este riesgo puede llegar a superar su beneficio terapéutico y en consecuencia, la interrupción del tratamiento.

Los **sistemas de liberación de fármacos (SLF)** implican una mejora de acción de los mismos, su selectividad, minimizando los efectos secundarios, mejorando la adherencia al tratamiento, y en última instancia, asegurando el éxito del tratamiento. Las estrategias utilizadas para su mejora son dos: 1) Liberación controlada, asegura una concentración terapéutica del fármaco estable en el organismo, incluso con posible control de tiempos. 2) Liberación dirigida hacia lugares específicos asegurando que el fármaco se libera en el lugar requerido.⁷

A partir del año 2001 se comienza a investigar la posibilidad de introducir fármacos (huésped), en un Material de Sílice Mesoporoso, MSM (hospedador). Se consigue por primera vez con la molécula de ibuprofeno, y a partir de este momento aparece un crecimiento exponencial en el interés de esta estrategia farmacológica. Su objetivo es controlar la liberación y transportar nuestra molécula a su lugar de acción deseado.⁸

Esta estrategia resulta especialmente útil cuando hablamos de patologías que requieren tratamientos muy abrasivos y específicos, como es el caso de los quimioterápicos. Los antibióticos y citostáticos tienen grandes reacciones adversas y sería muy conveniente reducirlas, ya que en algunos casos no existen más opciones terapéuticas. Por ello, estudiamos más adelante la introducción de Trametinib en MSM.

Las **ventajas que aporta el MSMs** son: 1) gran superficie de área y volumen de poro, confiriendo a la nanopartícula la capacidad de adsorber en su superficie un fármaco; 2) Estructura mesoporosa con tamaño de poro ajustable, capacitando un mejor control en la liberación y en su cinética; 3) superficie modificable para controlar la liberación en un sitio dirigido, lo cual reduce la toxicidad; 4) resultados satisfactorios en cuanto a citotoxicidad, biodegradación, biodistribución y excreción; 5) posibilidad de estudio por bioimagen simultáneo, en combinación con compuestos magnéticos o luminiscentes.⁹

Las nanopartículas de sílice presentan unas cavidades mesoporosas que permiten alojar y proteger las moléculas insertadas en su interior; una funcionalización en su superficie externa que permite una mayor biodistribución; así como modificaciones en solubilidad, selectividad y especificidad. Por último, podemos crear una liberación específica mediada por estímulo. Como resultado final, se obtiene una nanopartícula que puede desempeñar una doble función: diagnóstico y terapia (teranóstica).¹⁰

3. Objetivos

El objetivo es demostrar mediante una revisión bibliográfica, que las nanopartículas son una alternativa segura y eficaz a la hora de abordar una terapéutica en enfermedades críticas como el cáncer. Queremos demostrar que es una opción más ventajosa que las formas de administración tradicionales en este tipo de patologías.

4. Metodología.

El método con el que se ha elaborado el presente trabajo, es la búsqueda de bibliografía relevante en el tema.

Por otro lado, recurrimos a la química computacional para elaborar la simulación del modelado molecular de trametinib, introducido en una nanopartícula de sílice mesoporosa como su vehículo. El modelado se realiza con el programa *Spartan Student*.

5. Resultados y Discusión.

5.1. Estructura y requisitos de nanopartículas de sílice.

Las nanopartículas se definen como partículas con dimensiones comprendidas entre 1 y 100nm (rango comprendido entre proteínas y virus). Se clasifican atendiendo a su naturaleza orgánica o inorgánica. En el último grupo se encuentran las nanopartículas de sílice.

Gracias a las ventajas que hemos comentado en el punto 2.3, las nanopartículas de sílice son el material perfecto para vehicular en el organismo moléculas biológicas. La elevada carga superficial y el gran volumen de poro, permiten una gran carga de componentes, encapsulando al fármaco con una elevada carga útil dentro de sus poros. Además la encapsulación protege al fármaco del exterior, como la acidez estomacal; y permiten una fácil disolución.

Su estructura posee dos dominios diferenciados: una superficie externa y una interna, además de la existencia de unos poros comprendidos entre un rango de tamaño de 2 y 50nm. Estas propiedades otorgan a las MSM la capacidad de ser candidato a aplicaciones biomédicas y liberación de fármacos.¹⁰

La **estructura de la nanopartícula** va a variar, respecto a la cinética de liberación que queramos que tenga. Puede clasificarse como MCM de liberación inmediata, MCM de liberación prolongada simple, y MCM de liberación prolongada funcionalizada.

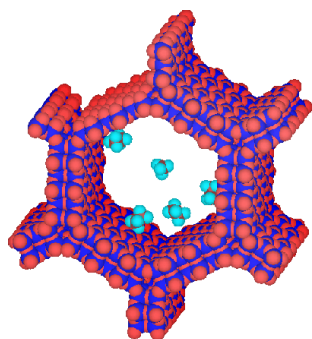


Figura 1: representación esquemática de MCM-41. Estructura bidimensional.



Figura 2: representación esquemática de MCM-48. Estructura tridimensional.

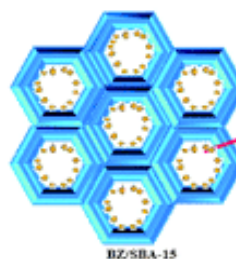


Figura 3: representación esquemática de SBA-15. Estructura hexagonal plana.

Una **liberación inmediata** por una nanopartícula de sílice mesoporosa, sólo tiene en cuenta los métodos de carga del fármaco (adsorción y evaporación del solvente), morfología de poro: MCM (Mobil Composition of Matter) o SBA (Santa Barbara Amorphus), y el tamaño de poro (directamente proporcional con la disolución).⁹

Sería necesario una administración de dosis frecuente.

Una **liberación sostenida** por una nanopartícula de sílice mesoporosa, tiene como ventaja un mantenimiento de la concentración continua a lo largo del tiempo en sangre. Dentro de este tipo de cinética, existen dos subrupos a calificar:

- Material de sílica sin modificar: regula la actividad con la estructura del poro, diámetro, y tamaño de partícula del transportador.
- Material de sílica modificado: conjugación con organosilanos. El fármaco interacciona con grupos funcionales para retrasar su disolución y crear una respuesta de liberación sostenida. A este proceso se llama “funcionalización de nanopartículas”, el cual veremos en un punto aparte.⁹

Respecto a las nanopartículas de liberación sostenida sin funcionalizar (MCM y SBA), pueden ser utilizadas con esta cinética controlando sus propiedades físicas.⁸

1. Diámetro de poro

El tamaño de poro determina si el fármaco va a entrar por el canal o no. Por ello, escogeremos una estructura MCM-41, MCM-48 o SBA-15 para fármacos pequeños. Pero para fármacos grandes sólo es posible usar SBA-15, para asegurar su inclusión, ya que su diámetro es más grande.

2. Área superficial

Sólo las moléculas de fármaco que interaccionan directamente con la superficie del poro, son adsorbidas por el mismo. Una mayor superficie de área supone una mayor adsorción de fármaco. Pero del mismo modo, un mayor número de interacciones suponen una liberación más lenta del fármaco.

3. Volumen de poro

El volumen de poro determina el espacio permitido para alojar las moléculas. Por ello, es importante en los fármacos de elevado tamaño.

4. Fuerzas electrostáticas

La carga electrostática de la sílica presente en las nanopartículas es negativa, en condiciones normales (gran densidad electrónica). Para que se establezca interacción, según la ley de Coulomb¹¹, el fármaco tiene que tener carga de signo contrario para conseguir una interacción.

5. Tortuosidad

La tortuosidad es una propiedad que se refiere a la cantidad de curvas y recodos en distintos sentidos que existen en la matriz. Se han hecho estudios, que explican la irrelevancia de esta propiedad en las nanopartículas, pues el camino que sigan, no influye en la cinética de liberación de las mismas por difusión, según la 1ª ley de Fick.

6. Cantidad de fármaco [11]

Si hay mucha cantidad de fármaco en el solvente, existe una dificultad en la penetración hacia el poro.

7. Otros factores

·pH, temperatura y presión: no influyen en la cinética de liberación, pues se mantienen constantes en los estudios. El SBA-15 es una excepción, pues es pH-dependiente. Su liberación se modifica con los grupos silano que contiene, según se ha demostrado. La nomenclatura a seguir es la siguiente. Una letra Q precedida de un número, indicativo de tantos números silano como contenga: Q2 [Si(OH)2(OSi)], Q3 [Si(OH)(OSi)3], Q4 [Si(OSi)4]. Otra particularidad de esta matriz, es que contienen microporos conectando los mesoporos.

·Naturaleza hidrofílica/hidrofóbica: La matriz mesoporosa tiene naturaleza hidrofílica sin modificaciones. Esto puede cambiar con la funcionalización de la misma. Es un parámetro influyente en la adsorción y liberación del fármaco.

En conclusión, la elección de la matriz se hará en seguimiento individualizado para cada fármaco, estudiando las propiedades físico-químicas tanto del hospedador como del huésped.

Un estudio relevante en cuanto a las modificaciones de la matriz es el de Chen et al¹². En él se estudia la liberación de un fármaco en diferentes situaciones. Una nanopartícula con doble capa y tamaños de poro entre 2,4nm y 3,8nm. La capacidad de adsorción en los poros es mayor cuando la matriz tiene doble capa y no una, y además su liberación posterior es más lenta. Se concluye que una mayor distancia de difusión, y el tamaño de poro más pequeño, hacen que la liberación sea más lenta.

5.2 Funcionalización de nanopartículas

La funcionalización de las partículas es el proceso mediante el cual modificamos una nanopartícula en su superficie, la “decoramos”, con el objetivo de llevar a cabo una liberación sostenida del fármaco, además de biodirigida.

La funcionalización permite aumentar la estabilidad coloidal, aumentar la resistencia a la difusión (liberación más lenta), y el anclaje en funciones específicas del organismo gracias a la presencia de grupos funcionales deseados (biodirigido).¹³

Se consigue aprovechando la situación de los grupos silano Si-OH en la superficie, condensando compuestos orgánicos alcoxisililados.

Es importante destacar que este decorado no altera la mesoestructura ni la morfología de las nanopartículas, pero sí provoca el cambio en las propiedades físicas de la misma⁸:

- El tamaño y volumen del poro disminuyen, así como aumenta la tortuosidad. Esto sucede por la interacción de los nuevos grupos en la matriz.
- El carácter hidrofílico de la matriz puede verse modificado, convirtiéndose en lipofílico introduciendo cadenas de hidrocarburo.
- Las nuevas interacciones electroestáticas que se establecen con los nuevos grupos funcionales, aumenta o disminuye la nube electrónica de la matriz.
- Se modifica la polaridad de la nanopartícula introduciendo grupos apolares (C8, C18); o polares (-NH₂, -SH, -COOH...). Estos nuevos grupos van a cambiar los puentes de hidrógeno establecidos.

El grupo de C8 se introduce con octildimetilclorosilano, y el grupo C18 con octadecildimetilclorosilano. Ambas aumentarán el carácter lipofílico del MSM. Una cadena hidrofóbica -CH₂- más larga, supone una ralentización de la liberación.

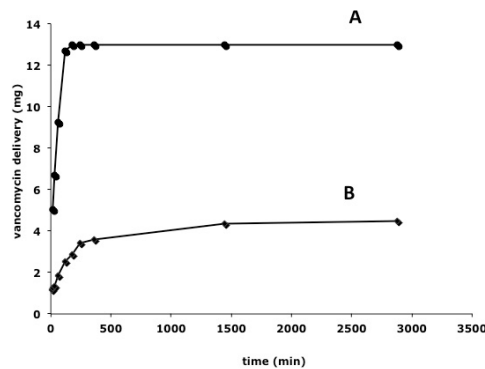


Figura 4: Comparación de un perfil de liberación de vancomicina en matriz A) SBA-15 y B) SBA-15-C8.

Se han hecho estudios que demuestran que el porcentaje de grupos silanos funcionalizados tiene que ser crítico. Puesto que si añadimos un grupo muy voluminoso y numeroso, esta funcionalización será inefectiva debido al efecto estérico creado en la superficie, y una consecuente oclusión de los poros.

Existen fundamentalmente dos métodos para funcionalizar las MSM^{10, 13}:

1. MÉTODO DEL INJERTO O GRAFTING

La incorporación de los grupos funcionales se hace mediante silanización, a tiempo post-sintético. Como ya hemos comentado, los grupos silanol presentes en la superficie, funcionan como punto de anclaje con el grupo deseado. Pueden incorporarse grupos libres (Si-OH), o grupos silanol germinales (Si-(OH)₂). Aquí la distribución de los grupos funcionales es heterogénea.

El objetivo de este método es funcionalizar la superficie de manera directa.

2. MÉTODO DE CO-CONDENSACIÓN O SOL-GEL.

La incorporación de grupos funcionales se realiza mediante el proceso sol-gel simultáneo a la síntesis, con la necesidad de utilizar un siloxano funcionalizado junto con un precursor de sílice (TEOS).

De este modo, la distribución de los grupos es homogénea, a diferencia del método de grafting. Se realiza en la superficie interna de los poros. Aquí se controla de una manera más fácil la morfología de las nanopartículas.

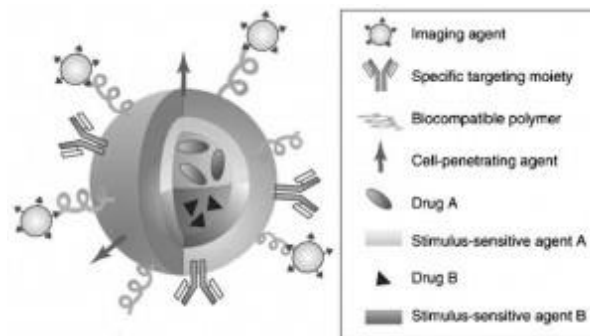


Figura 5: Funcionalización de una nanopartícula.

Una aplicación importante de la funcionalización, es la capacidad de omisión de la respuesta inmune. Podemos añadir a la molécula PEG, que además de aumentar la estabilidad coloidal, reduce la adhesión a las opsoninas del plasma. Esto es gracias a su carácter neutro, flexible e hidrofílico. Su mecanismo es “invisibilizar” a los fagocitos.

5.3 Liberación estímulo-respuesta

Las nanopartículas de sílice mesoporosas, pueden modificarse para que el fármaco adsorbido en su interior únicamente se libere ante un estímulo, a modo de “apertura de poro”. Este poro a su vez, puede estar cerrado de cuatro formas diferentes, como vemos en este punto.

En primer lugar, sabemos que el fármaco se acumula de forma pasiva en sitios localizados tumorales, aprovechando una característica tumoral importante: la angiogénesis está sobreactivada. Esto provoca un efecto de permeabilidad y retención aumentada (efecto EPR, enhanced permeability and retention effect). Existe un escaso drenaje linfático. Ambas cosas suponen alcanzar concentraciones de fármaco 10 veces mayores a las acumuladas en el tejido sano.

Por otro lado, podemos hacer que el fármaco se acumule de forma activa en zonas localizadas, aprovechando la sobreexpresión de algunos receptores de membrana (los cuales promueven el crecimiento descontrolado). Se incluyen en la superficie de la nanopartícula péptidos, proteínas o anticuerpos (funcionalización), para biodirigir a la nanomolécula y aumentar la concentración de fármaco respecto al tejido fisiológico.¹⁴

Los estímulos por los que pueden reaccionar las puertas, y en consecuencia, abrirse, pueden ser externos o internos. En ambos casos, se aprovechan de las diferencias que existen en el medio celular tumoral y el medio celular fisiológico.⁹

CÉLULA TUMORAL	CÉLULA FISIOLÓGICA
- pH más ácido (6-6,7)	- pH normal (7,4)
- Glutation intracelular menor (RedOx)	- Glutation intracelular mayor (RedOx)
- Hipoxia	- Oxigenada
- Gran vascularización	- Menor vascularización
- Angiogénesis estimulada	- Angiogénesis normal

Estos estímulos a su vez, pueden ejercerse de manera irreversible, rompiendo o degradando la compuerta que cierra el poro; y también de manera reversible, son los “sistemas on/off”. Estos últimos se consiguen gracias a un cambio conformacional, tan sólo a demanda y no en respuesta binaria.¹³

A. ESTÍMULOS INTERNOS

Proviene de la célula o de su entorno⁹. Se describen a continuación:

pH: Según Stodart, se concluye que la fijación de rotaxanos y pseudo-rotaxanos en la compuerta del poro, se disocian con el cambio de carga electrostática a cierto pH y abre el poro, liberando la carga.

Potencial redox-glutation: hay una gran diferencia entre la cantidad de glutatión (péptido de carácter reductor) que existe entre el medio intracelular y extracelular. Pero esta diferencia aún es más acusada cuando se trata de células tumorales. Para cerrar el poro usan gatekillers tipo I. Se ha demostrado que se establecen puentes disulfuro entre MSN y CdS, que posteriormente se romperán gracias a este GSH aumentado.

Enzimas y anticuerpos: se ha estudiado la modificación de la superficie de las nanopartículas (tipo II) con sacáridos. Se aprovechan las enzimas del propio organismo para que hidrolize los componentes de la superficie, y salgan al exterior.

B. ESTÍMULOS EXTERNOS

Según Guisasola¹³, la liberación por estímulos externos es menos tóxica porque no sufren ninguna degradación antes de alcanzar el tejido diana. Esto sucede porque el estímulo sólo está focalizado en la zona tumoral.

Campos magnéticos: son muy útil para tumores localizados muy profundos. Presentan alta penetrabilidad en los tejidos.

Temperatura: aprovechando la situación de hipertermia en células tumorales, podemos controlar varios procesos como cambios conformacionales, ruptura-formación de enlaces, cinéticas de liberación, solubilidades... Además una hipertermia induce una mayor apoptosis.¹³ A las partículas supramagnéticas se les aplica un campo magnético y son capaces de disipar energía térmica.

Como hemos comentado al inicio, los “guardianes de poro” o gatekeepers, pueden ser de cuatro tipos¹³:

A. NANOPARTÍCULA SÓLIDA (tipo I)

Son nanopartículas formadas por CdS, ZnO y Fe₃O₄. El poro se abre por enlaces covalentes debido a un estímulo externo.

B. MOLÉCULAS DE REVESTIMIENTO (tipo II)

C. MULTICAPAS (tipo IV)

Tanto las moléculas de revestimiento como las multicapa, pueden abrir sus compuertas gracias a enlaces covalentes o adsorción en la superficie de MSM.

D. COMPUESTOS MACROCÍCLICOS (tipo III)

A este grupo pertenecen las ciclodextrinas. Éstas son atacadas por interacciones covalentes o no covalentes, tanto débiles como fuertes, mediante ciertos estímulos.

En conclusión, podemos afirmar que el MSM tiene grandes ventajas respecto a otros SLF en cuanto a la liberación. Primero, por la posibilidad de diseñar una puerta de cierre de poro para controlar su apertura, y con ello su liberación. Segundo, porque la matriz no se desintegra y no resulta tóxica.

5.4 Síntesis de nanopartículas

Se sigue la síntesis propuesta por Ströber en 1968 (método sol-gel), pero de manera modificada. Se sintetizan las partículas de sílice monodispersas, empleando alcohol, agua y amoníaco como catalizador, para hidrolizar los salicatos de tetraalquilo. El surfactante catiónico actúa como dirigente de la estructura mesoporosa. Este método permite obtener estructuras ordenadas y monodispersas mediante la formación de micelas (plantillas para la formación de mesoporos).

Precursores de sílice: alcoxisilanos (tetraetilortosilicato, TEOS).

Surfactante catiónico: cetiltrimetilamonio (CTAB)

El precursor sufre una primera etapa de hidrólisis y una consiguiente condensación, todo catalizado en medio básico.

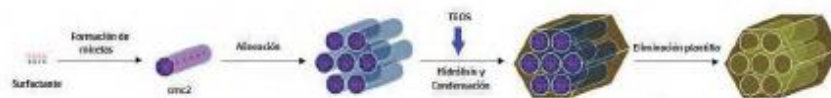


Figura 6: síntesis de nanopartículas.

Hidrólisis: se obtiene una suspensión coloidal de partículas inferiores a 100nm, y a su vez se forman grupos silanol (Si-OH).

Condensación: los grupos silanol se polimerizan, formando estructuras tridimensionales por uniones con enlaces siloxano (Si-O-Si), dando lugar a un gel.

Por último, añadir un surfactante catiónico supone la formación de micelas, que se autoensamblan formando estructuras supramoleculares. Esto es determinante para formar los mesoporos. El surfactante reacciona con los enlaces electrostáticos de la sílice, concentrándose alrededor de las micelas. Así se condensa la sílice.

Por último, tenemos que eliminar el surfactante. El método con el que se elimine, será determinante para dar lugar a la sílice mesoporosa. Existen dos métodos de eliminación:

- Calcinación: se somete la muestra a elevadas temperaturas, pero las MSM tendrán aspecto aglomerado.
- Medio ácido: se emplea etanol como disolvente.

El **tamaño y la forma** de las MSM depende de las condiciones de reacción (T, agitación, velocidad de adición de la sílice, concentración de reactivos, tiempo de reacción...). De

tal modo que se lleva a cabo un estudio, y se concluye que el parámetro que más influencia tiene a la hora de determinar el tamaño de partícula, es el pH.¹⁵

La **morfología** de las NSM puede modificarse también con las condiciones de reacción. De esta manera, pueden obtenerse formas irregulares u ordenadas.

· Ordenada: los más representativos son MCM-41, constituido por materiales mesoporosos hexagonales paralelos; SBA-15, igual que el anterior pero con interconexión entre los canales. Un último tipo denominado KIT-6 (Korean Institute of Technology), que tiene forma de red tridimensional cúbica bicontinua.

El **volumen de poro** puede aumentarse, y por lo tanto la capacidad de carga. Se han sintetizado nanopartículas de sílice hueca y mesoporosa (NSHM). Existen dos métodos de síntesis: el de plantilla “blanda, y el de plantilla “dura”.

5.5 Cinética de nanopartículas

Al encapsular un fármaco en el interior de un sistema de liberación, su solubilidad y su estabilidad pueden ser mejoradas reevaluando la farmacocinética para superar barreras biológicas y alcanzar la captación celular¹⁶.

La vehiculización es una tecnología versátil para controlar la liberación selectiva de los fármacos, debido a que un fármaco encapsulado presenta ventajas de dosificación respecto a otras formas de administración. El fármaco no se administra directamente sino que se incluye en el interior de las nanopartículas que van deshaciéndose poco a poco en el organismo, liberando pequeñas cantidades del mismo en forma continua.¹⁷

Según recoge Doadrio⁸, se hacen ensayos cinéticos in vivo, con simulaciones de plasma sanguíneo (SBF, Simulated Body Fluid) y a nivel de pH (utilizan tampones pH 7 o serum isotónico). En condiciones de temperatura y presiones ambiente. Se observa que la liberación sucede en dos etapas: una liberación rápida por parte de las moléculas adsorbidas en la superficie externa; y una liberación lenta por parte de las moléculas que tienen que difundir desde el interior de los poros.

Se concluye que no es posible adaptar esta liberación a orden 0, 1 o 2. Por ello, se establece que **Higuachi** es la mejor forma de liberación que representa a las nanopartículas. Está basada en la primera ley de Fick, por lo que es útil para la difusión de partículas por el poro. Similar a la liberación de pellets. Cinética de Higuachi:

$$a = kt^{1/2}$$

Donde K es función de los factores que influyen en la liberación: difusión del fármaco en el solvente; tortuosidad del sistema, porosidad de la matriz, cantidad total del fármaco en la matriz y solubilidad del fármaco en el solvente. Esta constante es necesario que se calcule experimentalmente mediante técnicas analíticas como espectrometría UV o HPLC.⁸



Figura 7: Comparación de cinéticas de una FF convencional respecto a una de liberación modificada.

6. Conclusiones

6.1 Adherencia al tratamiento.

La adherencia al tratamiento, es el grado de cumplimiento que un paciente lleva a cabo con su medicación. Según el manual MSD¹⁹, algunas razones por el no cumplimiento del tratamiento quimioterápico son las siguientes: experimentar efectos secundarios, tener que tomar medicación con elevada frecuencia, o encontrar dificultad para tomarlo (pastillas muy grandes, no poder tragar...). Todo ello provoca que el fármaco se encuentre en concentraciones plasmáticas por fuera de la ventana terapéutica y por lo tanto, ineficacia del tratamiento. La adherencia al tratamiento es decisiva para la eficacia.

La encapsulación de fármacos permite disminuir el número de administraciones, pues un solo fármaco se libera de manera controlada, alcanzando la concentración terapéutica aceptada. En una misma nanopartícula se pueden encapsular diferentes fármacos, haciendo una posología más sencilla. Permite que el tratamiento sea más selectivo a las células tumorales, por ello los efectos secundarios disminuyen. Todo ello motiva a un mejor cumplimiento de la posología y con ello el éxito terapéutico.

6.2 Disminución de efectos secundarios

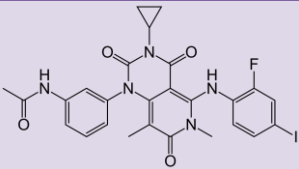
La metodología permite modificar la superficie de las nanopartículas para conjugarlas con ligandos de alta afinidad por receptores específicos de las células, resolviendo el problema de la inespecificidad y toxicidad sistémica. Se hace con el fin de mejorar la biocompatibilidad, degradabilidad, o para introducir otras propiedades deseadas¹⁷.

El cáncer es la enfermedad que más terreno epidemiológico está abarcando en los últimos años. Por esta razón, queremos encontrar un tratamiento óptimo, menos abrasivo que el actual. El objetivo es disminuir todos los efectos secundarios, que un quimioterápico convencional provoca en el organismo por su falta de selectividad: alopecia, vómitos y náuseas, desmielinización, alteraciones en sangre...²¹. Resultan demasiado desagradables para el paciente e influyen en su calidad de vida.

En última instancia, lo que queremos es aumentar dicha calidad de vida, alargando al máximo su supervivencia

6.3 Ejemplo de modelado molecular con trametinib.

El trametinib es un quimioterápico que funciona como inhibidor alostérico reversible y altamente selectivo, y que tiene como diana las proteínas MEK de la ruta de las quinasas, las cuales regulan el crecimiento y la muerte celular. ²⁰

CATEGORÍA	MODELADO FÁRMACO-SMM	ESTRUCTURA MOLECULAR	REFERENCIAS
Antineoplásico	Inhibidor MEK Matriz: SBA-15		[21]

Está indicado para el tratamiento de melanoma BRAF V600+ (entre otros cáncer). Normalmente en combinación con dabrafenib. Si ambas se combinan en una molécula puede resultar una posología más atractiva para los pacientes polimedicados quimioterápicos. Además de aumentar su selectividad, disminuir los efectos secundarios, y en última instancia, aumentar la eficacia.

Se adjunta el modelado molecular de Trametinib en una nanopartícula de sílice mesoporosa. Al ser el fármaco una molécula muy grande, usamos como matriz el SBA-15.

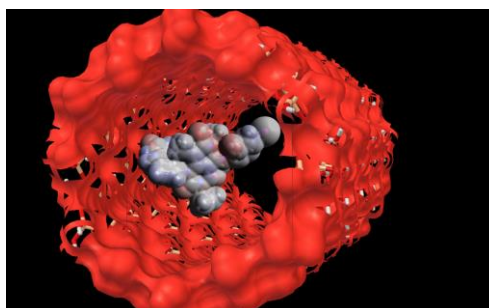


Figura 8: modelado molecular de Trametinib en matriz SBA-15.

7. Bibliografía.

1. Enzimas (III). Modelos de acción de las enzimas [Internet]. Apuntesbioquimicageneral.blogspot.com. 2019 [cited 30 January 2019]. Available from: <http://apuntesbioquimicageneral.blogspot.com/2014/03/enzimas-iiimodelos-de-accion-de-las.html>
2. . Seminario Docking Molecular [Internet]. Es.slideshare.net. 2019 [cited 30 January 2019]. Available from: <https://es.slideshare.net/badsamaritan/seminario-docking-molecular>
3. Química Computacional - EcuRed [Internet]. EcuRed.cu. 2019 [cited 30 January 2019]. Available from: https://www.ecured.cu/Qu%C3%ADmica_Computacional
4. Garritz A. Historia de la química cuántica. 2014. [Internet]. 2019 [cited 30 January 2019]; Available from: <http://www.elsevier.es/es-revista-educacion-quimica-78-articulo-historia-quimica-cuantica-S0187893X14705555>
5. Cun.es. (2019). *¿Qué es índice terapéutico?*. [online] Available at: <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/indice-terapeutico> [Accessed 30 Jan. 2019].
6. ÍNDICE TERAPÉUTICO. Mejorando la quimioterapia con técnicas metabólicas. [Internet]. YouTube. 2019 [cited 30 January 2019]. Available from: <https://www.youtube.com/watch?v=yMLbueNN-S8>
7. Liberación controlada de fármacos. Aplicaciones biomédicas. (2003). *Revista Iberoamericana de polímeros*,4(2). [Internet]. 2003 [cited 30 January 2019];. Available from: https://www.researchgate.net/publication/265936780_LiberaciOn_controlada_de_farmacos_Aplicaciones_biomedicas
8. Doadrio A, Salinas A, Sánchez-Montero J, Vallet-Regí M. Drug release from ordered mesoporous silicas. *Current Pharmaceutical Design*. 2015;21(42):6213-6819.
9. Wang Y e. Mesoporous silica nanoparticles in drug delivery and biomedical applications. - PubMed - NCBI [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 2019 [cited 30 January 2019]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25461284>
10. Nanopartículas de sílice: preparación y aplicaciones en biomedicina. 2019.
11. La carga eléctrica. Ley de Coulomb - hiru [Internet]. Hiru.eus. 2019 [cited 30 January 2019]. Available from: <https://www.hiru.eus/es/fisica/la-carga-electrica-ley-de-coulomb>
12. Chen Y, Chen H, Ma M, Chen F, Guo L, Zhang L et al. Double mesoporous silica shelled spherical/ellipsoidal nanostructures: Synthesis and hydrophilic/hydrophobic anticancer drug delivery. 2019.
13. Guisasola Cal E. Nanotransportadores basados en sílice mesoporosa para tratamiento antitumoral [Doctorado]. Universidad Complutense de Madrid; 2016.
14. Rojas-Aguirre Y, Aguado-Castrejón K, González-Méndez I. La nanomedicina y los sistemas de liberación de fármacos: ¿la (r)evolución de la terapia contra el cáncer? *Educación Química*. 2016;27(4):286-291.
15. Santibañez Vallejo S. Estudio de propiedades y aplicaciones de nanoestructuras de sílice mesoporosa y aluminosilicatos en el calzado [Tesis doctoral]. Universidad de la Rioja; 2017.
16. Moghimi, S.M., A.C. Hunter, and e. al, *Long-circulating and target specific nanoparticles: theory to practice*. *Pharmacol Rev*, 2001. **53**: p. 283-318.

17. Carturan G, Dal Toso R, Boninsegna S, Dal Monte R. Encapsulation of functional cells by sol-gel silica: actual progress and perspectives for cell therapy. *J Mater Chem.* 2004;14(14):2087-2098.
18. M. Cuerda Correa E, Marin Boscá M, Valenzuela Calahorro C. [Internet]. Sefig.com. 2019 [cited 30 January 2019]. Available from: http://www.sefig.com/doc/Congreso%20Granada/040_BF.pdf
19. Adherencia al tratamiento farmacológico - Fármacos - Manual MSD versión para público general [Internet]. Manual MSD versión para público general. 2019 [cited 30 January 2019]. Available from: <https://www.msmanuals.com/es-es/hogar/f%C3%A1rmacos/factores-que-influyen-en-la-respuesta-del-organismo-a-los-f%C3%A1rmacos/adherencia-al-tratamiento-farmacol%C3%B3gico>
20. Spain, V. (2019). *MEKINIST Comp. recub. con película 2 mg - Datos generales.* [online] Vademecum.es. Available at: https://www.vademecum.es/medicamento-mekinist_44788 [Accessed 30 Jan. 2019].
21. Cancer.Net. (2019). *Efectos secundarios de la quimioterapia.* [online] Available at: <https://www.cancer.net/es/desplazarse-por-atenci%C3%B3n-del-c%C3%A1ncer/c%C3%B3mo-se-trata-el-c%C3%A1ncer/quimioterapia/efectos-secundarios-de-la-quimioterapia> [Accessed 30 Jan. 2019].

Figuras:

1. Chm.bris.ac.uk. (2019). [online] Available at: <http://www.chm.bris.ac.uk/motm/mcm41/5tubes90.gif> [Accessed 30 Jan. 2019].
2. Photocatalytic removal of Congo red dye using MCM-48/Ni₂O₃ composite synthesized based on silica gel extracted from rice husk ash; fabrication and application. (2013). *Journal of Environmental Management*, pp.189-199.
3. M. R., V., Devaraju, S., Dinakaran, K. and Alagar, M. (2012). *SBA-15 filled polybenzoxazine nanocomposites for low-k dielectric applications.* [online] Available at: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2012/jm/c2jm16566j/unauth#!divAbstract> [Accessed 30 Jan. 2019].
4. Doadrio A, Salinas A, Sánchez-Montero J, Vallet-Regí M. Drug release from ordered mesoporous silicas. *Current Pharmaceutical Design.* 2015;21(42):6213-6819.
5. UPM, D. (2019). *Nanobiomateriales: la Nanotecnología al servicio de la Salud | Materiales al día - Novedades en Ingeniería de Materiales.* [online] Madrimasd.org. Available at: <http://www.madrimasd.org/blogs/ingenieriamateriales/2012/01/12/37/> [Accessed 30 Jan. 2019].
6. Santibañez Vallejo S. Estudio de propiedades y aplicaciones de nanoestructuras de sílice mesoporosa y aluminosilicatos en el calzado [Tesis doctoral]. Universidad de la Rioja; 2017.
7. Upcommons.upc.edu. (2019). [online] Available at: <https://upcommons.upc.edu/bitstream/handle/2099.1/8769/Anexo.pdf> [Accessed 30 Jan. 2019].