



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

Cristina Gil Hernández

Facultad de Farmacia Universidad Complutense de Madrid.

Trabajo fin de grado Julio 2019

INTRODUCCIÓN

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. Debido a esto se buscan nuevas formas de administración de fármacos.

Desde que fueron descubiertos en 1992 los materiales mesoporosos de sílice han demostrado tener una serie de propiedades que los convierten en prometedores candidatos como matrices para la liberación de fármacos como son: elevada superficie, volumen elevado de poro, adaptabilidad del diámetro del poro, su biocompatibilidad y el hecho de que la sílice no represente una fuente de nutrientes para microorganismos.

Para poder emplearlos en la práctica como sistemas de liberación de fármacos se buscan estrategias que nos permitan controlar esta liberación con el objetivo de conseguir por ejemplo, que el fármaco se libere en una zona determinada del cuerpo o en un período de tiempo determinado.

Existen diversos factores que intervienen en el proceso cuya comprensión es necesaria para poder conseguir estos objetivos. La aplicación de técnicas de modelado molecular al estudio de la liberación de fármacos en nanopartículas de sílice mesoporosa nos permite entender y predecir algunos de estos factores constituyéndose como una herramienta muy útil en la investigación en este ámbito.

OBJETIVOS

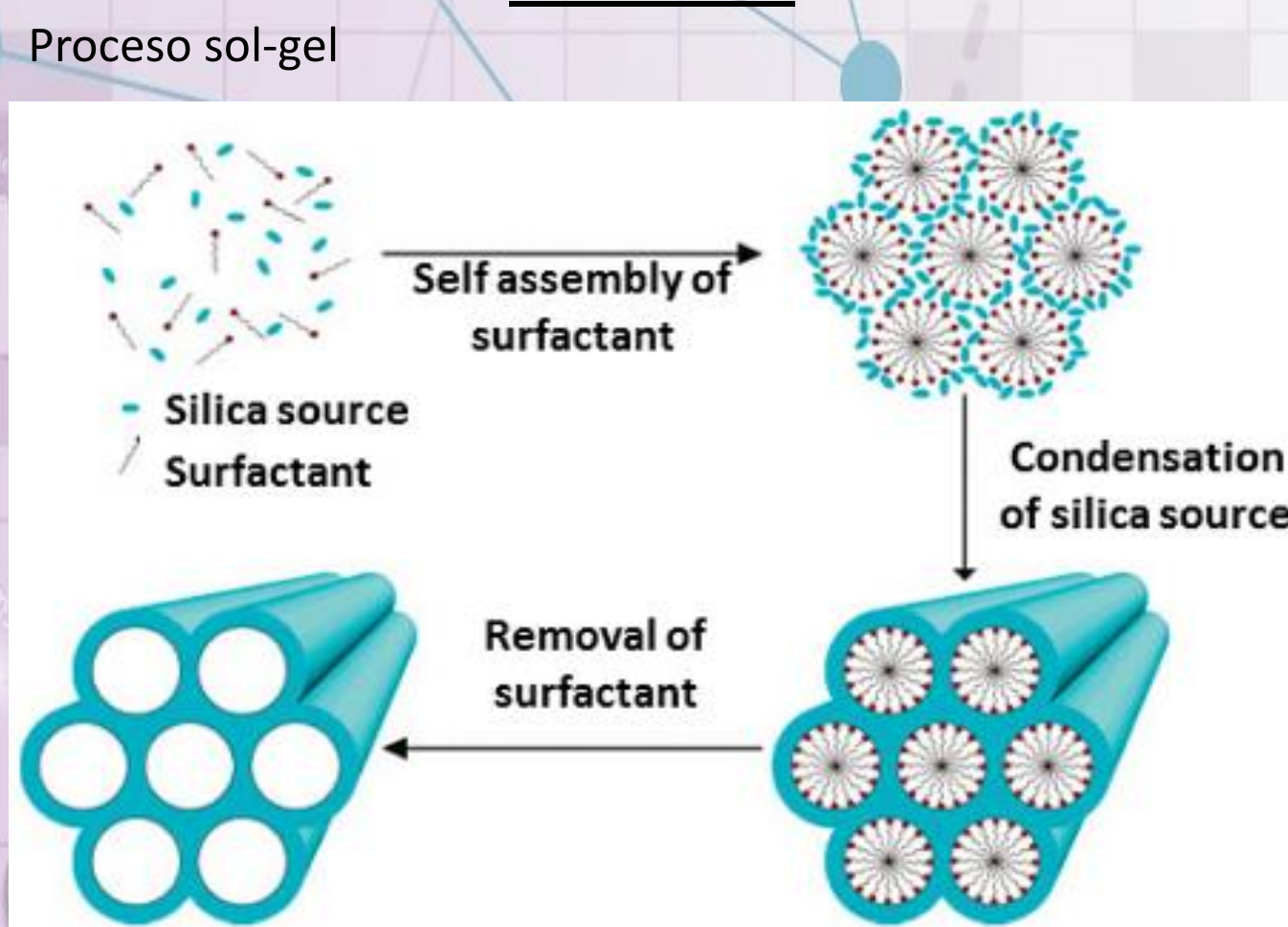
- Describir los sistemas de liberación de fármacos basados en nanopartículas de sílice mesoporosa, comprender que elementos influyen en el proceso de liberación y las estrategias empleadas para controlar el proceso para obtener sistemas de liberación selectivos.
- Conocer el modelado molecular y sus aplicaciones en el ámbito de la liberación de fármacos de nanopartículas de sílice mesoporosa.

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.

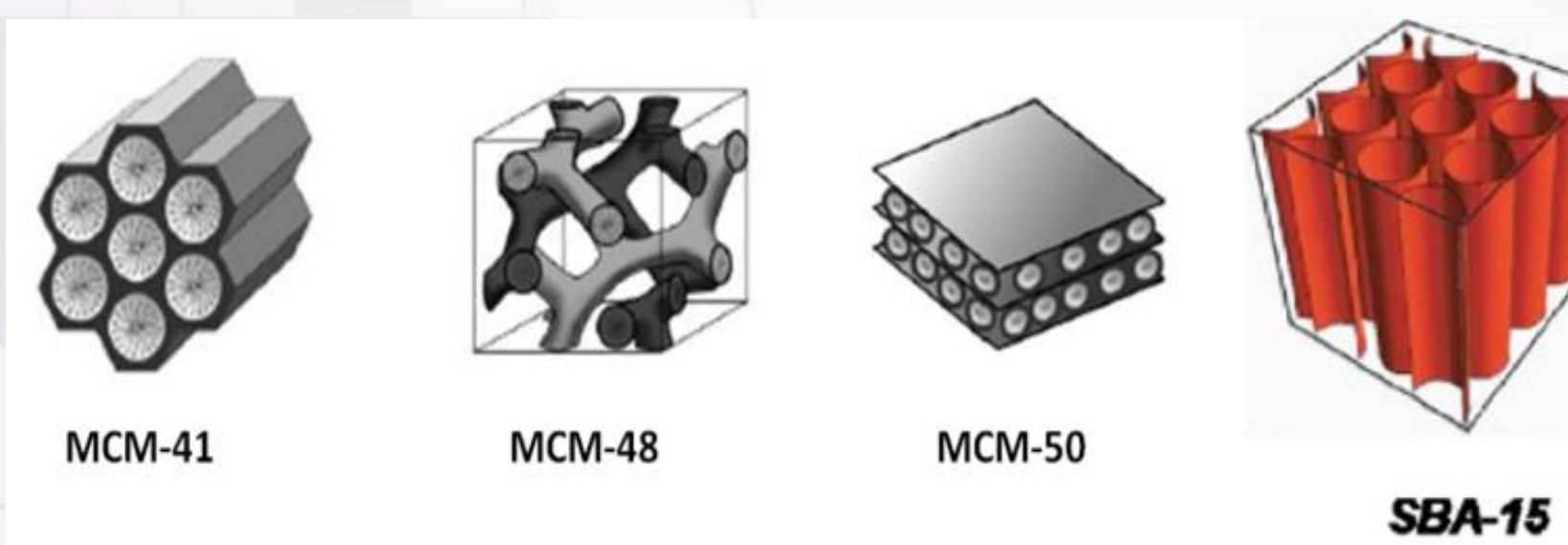
RESULTADOS Y DISCUSIÓN

SÍNTESIS



TIPOS

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

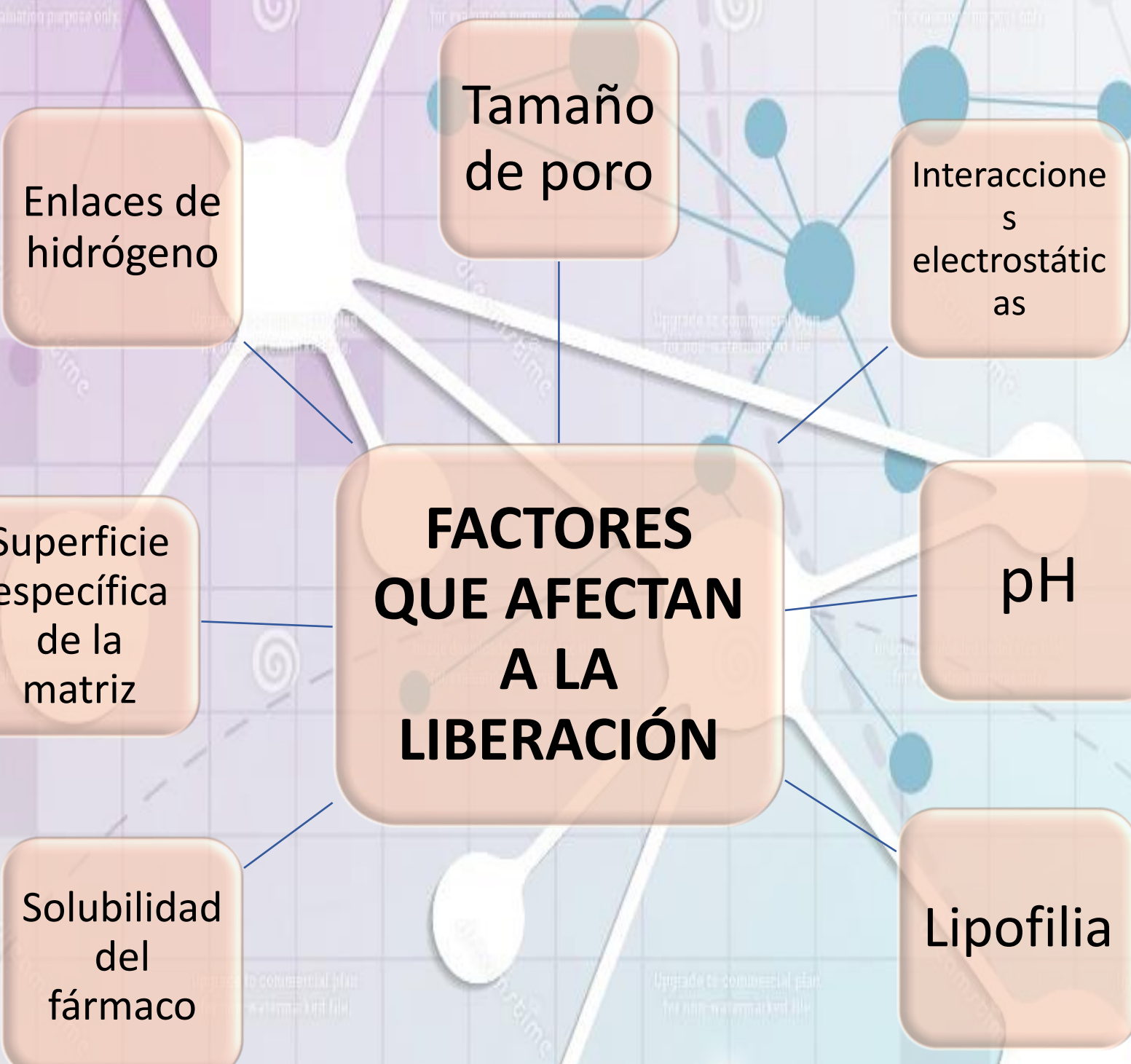


ADSORCIÓN DEL FÁRMACO EN LAS NANOPARTÍCULAS

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. Algunos factores que influyen en este proceso son:

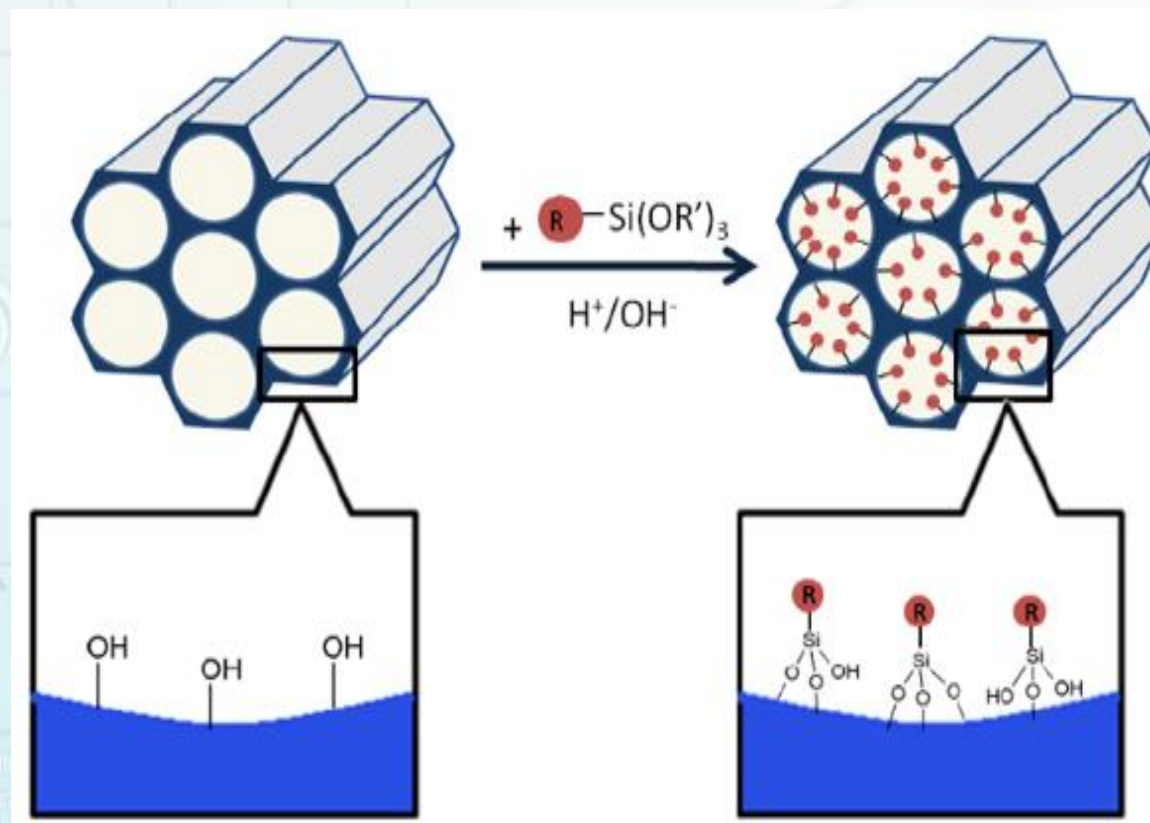
- El diámetro del poro de las nanopartículas.
- El tamaño de la molécula que se va a adsorber.
- Las cargas electrostáticas.
- El Ph de la solución.

ESTRATEGIAS PARA EL CONTROL DE LA LIBERACIÓN



Funcionalización

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 o el tamaño del poro



Sistemas de liberación controlada estímulo-respuesta

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.

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.

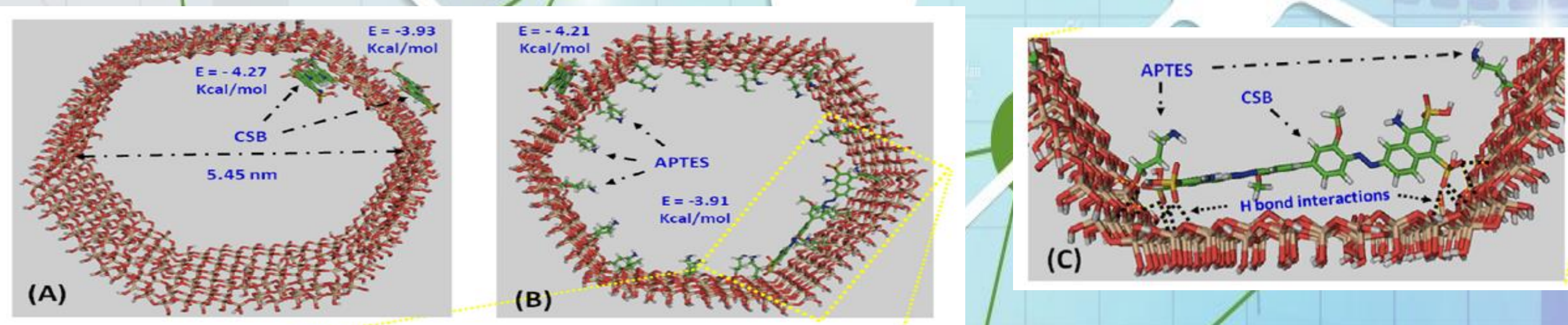
En el caso del potencial redox el mecanismo se basa en la diferencia en la concentración de glutatión entre el medio extracelular y el intracelular, donde está mucho más concentrado. De nuevo observamos que esta concentración es todavía mayor en el interior de las células tumorales

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.

MODELADO MOLECULAR

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. 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.



Algunos ejemplos prácticos del uso de modelado molecular aplicado a la liberación de fármacos de nanopartículas de sílice mesoporosa:

- Explicación de la cinética de liberación de la vancomicina de SBA-15 pues se había observado que la cinética de liberación desde SBA-15 funcionalizado con C8 es mucho más lenta en comparación con el no funcionalizado. 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
- Explicación de las diferencias en la cinética de liberación de CBS desde SBA-15 sin funcionalizar y funcionalizado con APTES. 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.
- 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.

CONCLUSIONES

Las nanopartículas de sílice mesoporosa constituyen una herramienta prometedora en el desarrollo de sistemas de liberación de fármacos. 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.

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.

BIBLIOGRAFÍA

- 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.
- D. Esquivel, "Síntesis, caracterización y aplicaciones de materiales mesoporosos organosilícicos," 2011.
- 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, pp. 124, 2015.
- A. N. Peña and M. Vallet-Regí, "Aplicaciones biomédicas de materiales mesoporosos de sílice y de carbón," 2010.
- M. Vallet-Regí, A. Ramiá, 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.
- 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.
- 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.
- S. Wang, "Ordered mesoporous materials for drug delivery," *Micro porous and mesoporous materials*, vol. 117, no. 1-2, pp. 1-9, 2009.
- 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 poly pill," *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 97, pp. 1-8, 2017.
- M. C. Llinás and D. Sánchez-García, "Nanopartículas de sílice: preparación y aplicaciones en biomedicina," *Afinidad*, vol. 71, no. 565, 2014.
- 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.
- 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.
- B. P. Barik, "In silico molecular modeling and drug designing," *Research Journal of Science Engineering and Technology*, vol. 7, no. 3, 2017.
- 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," *Micro porous and Mesoporous Materials*, vol. 132, no. 3, pp. 559-566, 2010.
- 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," *Micro porous and Mesoporous Materials*, vol. 195, pp. 43-49, 2014.
- 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 poly pill," *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 97, pp. 1-8, 2017.