



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

POSGRADO EN CIENCIAS EN INGENIERÍA QUÍMICA

**“DISEÑO DE UN VEHÍCULO
NANOESTRUCTURADO DE SILICIO POROSO/ β -
CICLODEXTRINA PARA LIBERACIÓN SOSTENIDA
DE DOCETAXEL”**

**TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRA EN CIENCIAS EN INGENIERÍA QUÍMICA**

PRESENTA:

I.Q. JANET BERENICE MORENO TORRES

DIRECTORA DE TESIS:

DRA. ALMA GABRIELA PALESTINO ESCOBEDO



SAN LUIS POTOSÍ, S. L. P., DICIEMBRE 2020

El programa de Maestría en Ciencias en Ingeniería Química de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí pertenece al Programa Nacional de Posgrados de Calidad (PNPC) del CONACyT, registro 000896.

Número de registro de la beca otorgada por CONACyT: 931195



“DISEÑO DE UN VEHÍCULO NANOESTRUCTURADO DE SILICIO POROSO/ β -CICLODEXTRINA PARA LIBERACIÓN SOSTENIDA DE DOCETAXEL” por Janet Berenice Moreno Torres se distribuye bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ



FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

POSGRADO EN CIENCIAS EN INGENIERÍA QUÍMICA

**“DISEÑO DE UN VEHÍCULO NANOESTRUCTURADO DE SILICIO POROSO/ β -
CICLODEXTRINA PARA LA LIBERACIÓN SOSTENIDA DE DOCETAXEL”**

**TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRA EN CIENCIAS EN INGENIERÍA QUÍMICA**

PRESENTA:

I.Q. JANET BERENICE MORENO TORRES

DIRECTORA DE TESIS

DRA. ALMA GABRIELA PALESTINO ESCOBEDO

SINODALES:

Dra. Alma Gabriela Palestino Escobedo

Dr. César Fernando Azael Gómez Durán

Dra. Erika Padilla Ortega

SAN LUIS POTOSÍ, S. L. P., DICIEMBRE 2020

Agradecimientos

Agradecimientos personales

Agradezco a Dios por darme la oportunidad de alcanzar un logro más, por permitirme tener vida, salud y por mi familia.

A mis padres Amparo Torres y Javier Moreno que siempre me han apoyado y se han esforzado por darme lo mejor, porque gracias al amor, cariño, consejos y al gran ejemplo que me brindan siempre he podido salir adelante. A mi hermano Adán por escucharme, ser mi soporte, sus consejos, los ánimos para hacerme ver que puedo con todo.

A la Dra. Gaby Palestino que me dio la oportunidad de poder pertenecer a su grupo de trabajo. Por el conocimiento compartido, su guía y el apoyo para la realización de este proyecto de tesis.

A mi comité tutorial, la Dra. Erika Padilla Ortega y al Dr. César Azael Gómez Durán por el tiempo, consejos y recomendaciones para el desarrollo de este proyecto.

A mis compañeros de laboratorio por su apoyo y porque hicieron muy agradables mis días durante todo este trabajo.

A Anahy que siempre me estuvo enseñando, apoyando, dando consejos y por la amistad que me brindó.

A mi amiga Fide por reírnos juntas, escucharme, darme consejos en lo personal, brindarme sus conocimientos y amistad.

A mis profesores de la maestría por su dedicación y conocimientos brindados.

Al consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por la beca otorgada para la realización de mis estudios de maestría.

Agradecimientos técnicos

Al Dr. César Azael Gómez Durán por el apoyo en técnicas instrumentales de análisis.

A Anahy por el apoyo en las síntesis de los materiales y en el uso de equipos.

A la Dra. Diana Portales y al Dr. Ernesto Martínez por la evaluación *in vitro* con células.

Agradecimientos institucionales

A la Facultad de Ciencias Química de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí por las instalaciones que hicieron posible la realización de este trabajo.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por la beca No. 931195 otorgada para los estudios de maestría y la realización del proyecto No. A1-S-31287.

Resumen

Los materiales compuestos o compositos de nanomateriales orgánicos e inorgánicos utilizados como acarreadores en la administración de fármacos ofrecen muchas ventajas, debido a que permiten mejorar la distribución del fármaco, se logran liberaciones sostenidas, e incluso evitan problemas asociados a la baja solubilidad de algunos fármacos hidrofóbicos.

En este trabajo, las micropartículas de silicio poroso amino funcionalizadas (μ FPSip) se combinaron con un biopolímero funcional de β -ciclodextrina/ácido cítrico (poly β CD/CTR). Las micropartículas de silicio poroso (μ PSip) se obtuvieron por la anodización electroquímica de una oblea de silicio cristalino, se oxidaron mediante tratamiento térmico, y finalmente se funcionalizaron con 3-aminopropiltriétoxilano (APTES) para modificar la superficie con grupos amino (μ FPSip). El polímero poly β CD/CTR se sintetizó a 140 °C para obtener la fracción soluble. La síntesis de los compositos se llevó a cabo mediante la conjugación covalente de los grupos amino de las μ FPSip y los grupos carboxilos del poly β CD/CTR. Los compositos obtenidos se cargaron con docetaxel (DXL), un fármaco poco soluble en agua ($4.93 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) utilizado en el tratamiento contra el cáncer de mama. Los perfiles de liberación de DXL *in vitro* se evaluaron con compositos de un tamaño promedio de partícula de $1.59 \pm 0.08 \mu\text{m}$ y de $2.2 \pm 0.04 \mu\text{m}$ en soluciones buffer pH de 5.2 para simular el ambiente ácido de las células cancerosas y pH 7.4 que simula condiciones fisiológicas. Los compositos de mayor tamaño ($2.2 \pm 0.04 \mu\text{m}$) exhibieron una liberación sostenida de DXL, liberando $41.53 \pm 4.29 \%$ en un pH 5.2 y $41.22 \pm 5.47 \%$ en un pH 7.4 a las 120 h. Los diferentes materiales se caracterizaron por microscopía electrónica de barrido (SEM), microscopía electrónica de transmisión de barrido (STEM), potencial zeta (ζ), espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier (ATR-FTIR), dispersión de luz dinámica (DLS), la carga y la liberación se evaluaron por espectroscopía UV-Vis.

Palabras clave: silicio poroso, β -ciclodextrina, composito, liberación sostenida, docetaxel.

Abstract

Composites materials or composites of organic and inorganic nanomaterials used as carriers in the administration of drugs offer many advantages, since they allow to improve the distribution of the drug, achieve sustained releases, and even avoid problems associated with the low solubility of some hydrophobic drugs.

In this work, amino functionalized porous silicon microparticles (μ FPSip) were combined with a functional β -cyclodextrin/citric acid biopolymer (poly β CD/CTR). Porous silicon microparticles (μ PSip) were obtained by the electrochemical anodization of a crystalline silicon wafer, oxidized by heat treatment, and finally functionalized with 3-aminopropyltriethoxysilane (APTES) to modify the surface with amino groups (μ FPSip). The poly β CD/CTR polymer was synthesized at 140 °C to obtain the soluble fraction. The synthesis of the composites was carried out by the covalent conjugation of the amino groups of the μ FPSip and the carboxyl groups of the poly β CD/CTR. The composites obtained were loaded with docetaxel (DXL), a drug poorly soluble in water ($4.93 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) used in the treatment of breast cancer. *In vitro* release profiles were evaluated with composites with an average particle size of $1.59 \pm 0.08 \mu\text{m}$ and $2.2 \pm 0.04 \mu\text{m}$ in pH 5.2 buffer solutions to simulate the acidic environment of cancer cells and pH 7.4 that simulates physiological conditions. The larger composites ($2.2 \pm 0.04 \mu\text{m}$) exhibited a sustained release of DXL, releasing $41.53 \pm 4.29 \%$ at pH 5.2 and $41.22 \pm 5.47 \%$ at pH 7.4 at 120 h. The different materials were characterized by scanning electron microscopy (SEM), scanning transmission electron microscopy (STEM), zeta potential (ζ), Fourier transform infrared spectroscopy (ATR-FTIR), dynamic light scattering (DLS), loading and release were evaluated by UV-Vis spectroscopy.

Keywords: porous silicon, β -cyclodextrin, composite, sustained release, docetaxel.

Índice

Agradecimientos	I
Agradecimientos personales	I
Agradecimientos técnicos	II
Agradecimientos institucionales	II
Resumen	III
Abstract	IV
Capítulo 1. Introducción	1
Capítulo 2. Marco teórico	9
2.1. Antecedentes	9
2.1.1. Sistemas de administración de fármacos	9
2.1.2. Nanosistemas en liberación de fármacos	12
2.1.3. Silicio poroso (PSi)	13
2.1.3.1. Fabricación de silicio poroso.....	14
2.1.3.2. Modificación de la superficie del PSi.....	16
2.1.4. Ciclodextrinas (CDs).....	18
2.1.5. Aplicación	20
2.1.5.1. Docetaxel (DXL).....	21
Capítulo 3. Justificación, hipótesis y objetivos	29
3.1. Justificación.....	29
3.2. Hipótesis	29
3.3. Objetivo general	29
Objetivos específicos	30
Capítulo 4. Materiales, síntesis y caracterización	31
4.1. Materiales.....	31

4.2.	Sección experimental	32
4.2.1.	Síntesis de micropartículas de silicio poroso (μ PSi)	32
4.2.2.	Oxidación térmica de μ PSi	33
4.2.3.	Amino funcionalización de μ TOPSi	34
4.2.4.	Síntesis del polímero poly β CD/CTR	35
4.2.5.	Cuantificación de grupos carboxilos del polímero poly β CD/CTR.....	36
4.2.6.	Cuantificación de grupos amino.....	37
4.2.7.	Síntesis del composito μ FPSip-poly β CD/CTR.....	38
4.2.8.	Análisis de adsorción de DXL.....	38
4.2.9.	Evaluación de la capacidad de carga de DXL	39
4.2.10.	Liberación de DXL <i>in vitro</i>	40
4.2.11.	Mecanismo de liberación del fármaco	40
4.3.	Caracterización	41
4.3.1.	Análisis gravimétrico.....	41
4.3.2.	Espectroscopía infrarroja (FTIR).....	41
4.3.3.	Potencial zeta (ζ)	42
4.3.4.	Medición por dispersión de luz dinámica (DLS).....	42
4.3.5.	Microscopía electrónica de barrido (SEM).....	42
4.3.6.	Microscopía electrónica de transmisión con unidad de barrido (STEM)	
	43	
Capítulo 5.	Resultados y discusión	44
5.1.	Polímero de β -ciclodextrina entrecruzado con ácido cítrico (poly β CD/CTR)	
	44	
5.1.1.	Análisis por espectroscopía infrarroja.....	44
5.1.2.	Cuantificación de grupos carboxilo	45

5.2. Silicio poroso (PSi).....	45
5.2.1. Efecto de los parámetros de síntesis del PSi	45
5.2.2. Caracterización morfológica de las membranas de PSi	46
5.2.3. Caracterización morfológica de las micropartículas de silicio poroso térmicamente oxidadas (μ TOPSi).....	47
5.2.4. Caracterización morfológica de las micropartículas de silicio poroso funcionalizadas con APTES (μ FPSip)	49
5.2.5. Análisis por espectroscopía de infrarrojo.....	50
5.2.6. Cuantificación de grupos amino de las μ FPSip	51
5.3. Composito μ FPSip-poly β CD/CTR	52
5.3.1. Caracterización morfológica de μ FPSip/poly β CD/CTR.....	53
5.3.2. Análisis por espectroscopía de infrarrojo.....	56
5.3.3. Cuantificación de grupos amino.....	57
5.4. Composito impregnado con docetaxel (μ FPSip-poly β CD/CTR-DXL).....	58
5.4.1. Caracterización morfológica de μ FPSip-poly β CD/CTR-DXL	58
5.4.2. Análisis por espectroscopía infrarroja.....	59
5.4.3. Potencial zeta (ζ)	60
5.5. Análisis de la capacidad de adsorción de los compositos para adsorber DXL	62
5.6. Carga de fármaco.....	63
5.7. Liberación <i>in vitro</i> de DXL	64
5.8. Mecanismo de liberación.....	66
Capítulo 6. Conclusiones.....	70
Perspectivas.....	72
Anexos	73
Anexo 1. Otro método de síntesis para obtener μ FPSip-poly β CD/CTR.....	73

Anexo 2. Área superficial y tamaño de partícula 75

Anexo 3. Determinación del tamaño de partícula, espesor y diámetro de poro . 75

Índice de figuras

Figura. 2.1. Concentración plasmática alcanzada en función del tiempo, según la vía de administración del fármaco. (A) Intravenosa; (B) Intramuscular; (C) Subcutánea; (D) Oral; (E) Rectal. Adaptado de Martínez y Quiñones [5].	10
Figura. 2.2. Formas farmacéuticas de liberación modificada. (A) Liberación inmediata; (B) Prolongada; (C) Retardada; (D) Sostenida. Adaptado de Hirayama y Uekama [7].	11
Figura. 2.3. Esquema de una celda electroquímica para la obtención de PSi. Adaptado de Lasave, Priano, Koropecki y Battaglini [24].	14
Figura. 2.4. Mecanismo de oxidación del silicio durante la formación de PSi. Adaptado de Dhanekar y Jain [25].	15
Figura. 2.5. Estructura y modelo tridimensional de la β CD.	19
Figura. 2.6. Estructura química y modelo tridimensional de DXL.	22
Figura. 4.1. Esquema de la multicapa porosa y del efecto de las perforaciones. Adaptado de Qin y colaboradores [1].	33
Figura. 4.2. Síntesis y oxidación térmica de μ PSi.	34
Figura. 4.3. Esquema representativo de las modificaciones de la química superficial del PSi para obtener μ FPSip.	35
Figura. 4.4. Síntesis del polímero poly β CD/CTR.	36
Figura. 4.5. Cuantificación de grupos amino.	38
Figura. 4.6. Determinación de la porosidad por método gravimétrico.	41
Figura. 5.1. Esquema representativo de la síntesis del poly β CD/CTR.	44

Figura. 5.2. Espectros infrarrojos de (a) β CD, (b) CTR y (c) poly β CD/CTR.....	45
Figura. 5.3. (a) Porosidad y (b) velocidad de ataque en función de la densidad de corriente.	46
Figura. 5.4. Micrografías SEM de la vista transversal de una membrana de PSi a: (a) 5 000x y (b) 25 000x.	47
Figura. 5.5. Micrografías SEM (a) 25 000x de una μ TOPSip, (b) 100 000x de la estructura de poro; (c) histograma de distribución del diámetro promedio de poro de las μ TOPSip.	48
Figura. 5.6. (a) Micrografía SEM a 5 000x de las μ TOPSip. Histogramas de distribución (b) del tamaño promedio de partícula y (c) del espesor promedio de partícula.....	48
Figura. 5.7. (a) Imagen STEM de μ TOPSip y (b) distribución de tamaño de partícula de μ TOPSip obtenido por DLS.	49
Figura. 5.8. Micrografías SEM de μ FPSip: (a) 5 000x, (b) 25 000x; y (c) resultados del análisis EDS.	50
Figura. 5.9. Espectros infrarrojos de (a) película de PSi, (b) μ TOPSip y (c) μ FPSip.	51
Figura. 5.10. Mecanismo de acoplamiento de los ácidos carboxílicos del polímero (poly β CD/CTR) y las aminas de las μ FPSip.....	53
Figura. 5.11. Micrografías SEM del composito B1 a (a) 5 000x, (b) 25 000x; y resultados de (c) distribución de tamaño, (d) histograma de distribución del diámetro promedio de poro y (e) EDS.....	54
Figura. 5.12. Micrografías SEM del composito B2 a (a) 5 000x, (b) 25 000x; y resultados de (c) distribución de tamaño, (d) histograma de distribución del diámetro promedio de poro y (e) EDS.....	55

Figura. 5.13. (a) Imagen STEM, (b) imagen en capas EDS y mapeo elemental correspondiente a (c) Si, (d) C, (e) O y (f) N de μ FPSip-poly β CD/CTR..... 56

Figura. 5.14. Espectros infrarrojos de (a) μ FPSip, (b) poly β CD/CTR, (c) composito μ FPSip-poly β CD/CTR y (d) ampliación del espectro de μ FPSip-poly β CD/CTR.... 57

Figura. 5.15. (a) Imagen STEM, (b) imagen en capas EDS y mapeo elemental correspondiente a (c) Si, (d) C, (e) O y (f) N de μ FPSip-poly β CD/CTR-DXL. 59

Figura. 5.16. Espectros infrarrojos de (a) DXL, (b) μ FPSip-poly β CD/CTR y (c) μ FPSip-poly β CD/CTR-DXL. 60

Figura. 5.17. Potencial Zeta de (a) μ TOPSip, (b) μ FPSip, (c) μ FPSip-poly β CD/CTR y (d) μ FPSip-poly β CD/CTR-DXL. 61

Figura. 5.18. Adsorción de DXL en compositos B1 y B2 en EtOH a 20 °C. 63

Figura. 5.19. Perfiles de liberación de DXL In vitro del composito B1-DXL en buffer (a) pH 5.2 y (b) pH 7.4, durante 7200 min (120 h). Los valores muestran el promedio \pm sd (n=2). 64

Figura. 5.20. Perfiles de liberación de DXL In vitro del composito B2-DXL en buffer (a) pH 5.2 y (b) pH 7.4, durante 7200 min (120 h). Los valores muestran el promedio \pm sd (n=2). 65

Figura. A.1. Relación entre el área superficial y el tamaño de partícula. Adaptado de Merisko-Liversidge y Liversidge [1]. 75

Figura. A.2. Mediciones de espesor utilizando ImageJ. 76

Índice de tablas

Tabla. 4.1. Materiales y reactivos.	31
Tabla. 4.2. Continuación materiales y reactivos.....	32
Tabla. 5.1. Cuantificación de grupos amino de las μ FPSip.....	52
Tabla. 5.2. Cuantificación de grupos amino de μ FPSip-poly β CD/CTR.....	58
Tabla. 5.3. Determinación de la capacidad de carga (LC, %) y la eficiencia de encapsulación (EE, %) de DXL en compositos.	64
Tabla. 5.4. Parámetros de la cinética de liberación in vitro de DXL a un pH de 5.2 y 7.4.	66
Tabla. A.1. Cuantificación de grupos amino de μ FPSip-poly β CD/CTR obtenido por microondas.....	74
Tabla. A.2. Determinación de la capacidad de carga (LC, %) y la eficiencia de encapsulación (EE, %) de DXL en compositos obtenidos por microondas.	74

Capítulo 1. Introducción

Los métodos convencionales de administración de fármacos presentan muchos problemas en cuanto a sus efectos terapéuticos, que pueden mejorarse mediante el uso de sistemas de liberación de fármacos (DDS, por sus siglas en inglés). Los DDS se han desarrollado de tal manera que faciliten la entrega en el sitio específico de aplicación a velocidades controladas minimizando la toxicidad y los efectos secundarios del fármaco que se administra [1], además de modificar la vía de administración en beneficio del paciente, mejorar la biodisponibilidad o mejorar una formulación [2].

La nanotecnología ha revolucionado los diseños de ingeniería en una gama de materiales y aplicaciones, desempeñando un papel importante en el campo de la entrega de fármacos [3]. El término nanotecnología se refiere a varias disciplinas destinadas a estudiar materiales y estructuras a escala nanométrica. Una de las áreas más importantes de la nanotecnología es la nanomedicina, que se centra en gran medida en el diseño y desarrollo de sistemas de administración de fármacos que ofrece revolucionar las terapias convencionales superando muchos de los obstáculos que enfrentan, especialmente aquellas dirigidas al tratamiento del cáncer [2].

Los materiales nanoestructurados se han convertido en candidatos prometedores para el suministro de fármacos [4], debido a que los sistemas de administración a escala nanométrica (10^{-9} a 10^{-7} m) aprovechan el hecho de que los materiales a esa escala pueden exhibir propiedades distintivas físicas, eléctricas, mecánicas, estructurales, químicas, magnéticas y ópticas, que difieren de las observadas a escalas macroscópicas y atómicas [5].

Los materiales y las tecnologías que se han usado para la construcción de nanosistemas de liberación de fármacos son muy diversos, pero pueden clasificarse en nanoestructuras orgánicas e inorgánicas. En el grupo de las nanoestructuras orgánicas se encuentran los materiales poliméricos con los que se forman

nanoesferas, liposomas, nanocápsulas, micelas, liposomas, dendrímeros y conjugados polímero-fármaco. Las inorgánicas comprenden una gran variedad, como nanopartículas de óxidos metálicos, nanopartículas de sílice porosa y nanotubos de carbono [2].

La ventaja más importante de los materiales inorgánicos nanoestructurados usados como DDS es que sus estructuras son capaces de resistir la degradación y, por lo tanto, facilitan la liberación de fármacos en los tiempos requeridos y cantidades necesarias, a diferencia de otras formas de DDS, como liposomas o polímeros que se degradan prematuramente obteniendo rendimientos bajos en el sitio objetivo [6].

Los materiales inorgánicos mesoporosos con tamaños de poro de 2-50 nm han ganado una considerable atención en aplicaciones biomédicas como acarreadores de fármacos, tal es el caso del silicio poroso (PSi) [7]. Los materiales basados en PSi tienen estructuras y superficies bien definidas, son relativamente económicos, químicamente inertes, térmicamente estables, biocompatibles y biodegradables que los hace candidatos prometedores como DDS (controlados). Además, pueden fabricarse con diferentes tamaños de partícula, que van desde nano- a micropartículas. Sus estructuras estables y rígidas los hace resistentes al estrés mecánico, el pH y la degradación rápida [8].

Otras propiedades que hacen del PSi un excelente biomaterial con aplicaciones en DDS es por su gran área superficial, tamaño y volumen de poro controlable, fácil modificación de superficie y procedimiento de funcionalización [9], y la capacidad de degradarse completamente en soluciones acuosas a ácido ortosilícico ($\text{Si}(\text{OH})_4$) no tóxico, la principal forma de silicio en el cuerpo humano [3]. El área superficial del PSi ($400\text{-}1000\text{ m}^2\cdot\text{g}^{-1}$) [3] proporciona una gran capacidad de carga de fármacos, y los diferentes cambios de superficie permiten un comportamiento de liberación controlada [9].

El PSi se obtiene del ataque electroquímico de una oblea de silicio cristalino usando una solución de ácido fluorhídrico (HF) [3]. La capacidad de ajustar

fácilmente el tamaño y volumen de poro durante el proceso electroquímico es una propiedad única del PSi, que es muy útil para aplicaciones de administración de fármacos. Otros materiales porosos generalmente requieren un protocolo de diseño más complicado para controlar el tamaño de poro, por lo tanto, los tamaños de poro disponibles tienden a englobar un rango limitado. Con el PSi preparado electroquímicamente, el control sobre la porosidad y el tamaño de poro se obtiene ajustando los parámetros de corriente durante el ataque [10].

El PSi se usa como un DDS, ya que los fármacos se cargan en su matriz porosa o se inmovilizan en su superficie después de una adecuada modificación de la superficie. Sin embargo, cuando se combina con biopolímeros, funciona como sustrato para materiales compuestos, proporcionando nuevas características químicas y físicas ventajosas, que no son exhibidas por los constituyentes individuales, permitiendo un control mejorado sobre la cinética de liberación del fármaco y una estabilidad mejorada en solución acuosa [11].

Recientemente, la idea de usar ciclodextrinas (CDs) como polímeros biodegradables ha aumentado el interés [12]. Las CDs son oligosacáridos cíclicos que consisten en 6 (α CD), 7 (β CD) y 8 (γ CD) unidades de D-glucopiranosil unidos por enlaces α -1,4 formando estructuras toroidales [13]. La estructura interna de la CD es una cavidad hidrófoba mientras que la superficie externa es hidrofílica [14]. Los fármacos hidrofóbicos pueden encapsularse en la cavidad de las ciclodextrinas formando complejos de inclusión por interacción no covalente sin reacciones químicas complejas. El resultado es que la solubilidad en agua y la estabilidad de los fármacos mejoran considerablemente. Además, los efectos secundarios de los fármacos en el cuerpo humano también se logran reducir drásticamente debido al efecto protector de las CDs [15].

Entre todos los tipos de CDs, la β CD es el agente complejante farmacéutico más conocido. El tamaño de su cavidad es adecuado para una gran cantidad de moléculas de fármacos y está disponible a un precio económico. Aunque el uso de la β CD y sus derivados como portadores para aumentar la solubilidad de los

fármacos poco solubles en la industria farmacéutica actual se ha incrementado drásticamente, por sí misma, la β CD tiene una baja solubilidad acuosa. Algunos ácidos orgánicos, como el ácido cítrico (CTR), el ácido tartárico y el ácido láctico, pueden aumentar la solubilidad acuosa de la β CD. La combinación de alguno de estos ácidos con la β CD sinérgicamente promueve la solubilidad del fármaco [16]. Los fármacos hidrofóbicos son huéspedes adecuados en las cavidades de β CD, por ejemplo, algunos agentes anticancerígenos (doxorubicina, camptotecina, paclitaxel, fluorouracilo) y medicamentos antiinflamatorios (indometacina, dexametasona, ibuprofeno), debido a la capacidad de actuar como moléculas huéspedes para las β CDs [17].

El cáncer sigue siendo una de las principales causas de muerte en todo el mundo, atribuible en parte a la administración convencional de fármacos no dirigidos y los efectos adversos resultantes de dosis muy altas o bajas. Por lo tanto, la administración controlada y dirigida de fármacos es un requisito previo para un tratamiento óptimo del cáncer [18]. Además, la falta de especificidad de los agentes terapéuticos convencionales, afecta indiscriminadamente tanto las células sanas normales como las células cancerosas, obligando al desarrollo de nuevos biomateriales diseñados para servir como sistemas de transporte para la focalización tumoral [19].

Hoy en día, uno de los principales procedimientos para tratar el cáncer clínicamente es la quimioterapia, y hasta el 40 % de la quimioterapia clínica nueva en la actualidad son compuestos hidrofóbicos. Las formulaciones de ellos han sido uno de los problemas más importantes para la aplicación química debido a su escasa solubilidad en el ambiente acuoso del cuerpo, la efectividad terapéutica de los fármacos hidrófobos a menudo se ve disminuida por la incapacidad de acceder al sitio de acción con la dosis adecuada [20].

El docetaxel (DXL), un agente antineoplásico, tiene una alta eficacia para el tratamiento del cáncer de mama local y metastásico, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de ovario y cáncer de próstata [21]. La administración actual

de DXL es por terapia intravenosa (terapia IV) que presenta varios problemas, algunos debido al fármaco en sí mismo, otros debido al sistema solvente utilizado en la formulación comercial del fármaco. La principal desventaja es que el fármaco se distribuye ampliamente y de forma no específica en todo el cuerpo, que contribuye a efectos secundarios relacionados con el fármaco como retención de líquidos, neurotoxicidad, toxicidad musculoesquelética y neutropenia. Además, por su corta vida media se requieren de múltiples inyecciones que representa gran toxicidad [22].

Al ser altamente lipofílico y prácticamente insoluble en agua ($4.93 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) [21], la formulación actual de DXL en uso clínico contiene una gran proporción de Tween 80 (Polisorbato 80) y etanol (50:50, v/v), conocida como Taxotere® [23]. Sin embargo, se han desarrollado efectos secundarios graves en la mayoría de los pacientes tratados con Taxotere®, por ejemplo, mielosupresión, reacciones de hipersensibilidad grave, hemólisis y retención de líquidos, asociados al tensioactivo no iónico y al etanol [21], [23]. Para disminuir los efectos adversos y aumentar la solubilidad del fármaco, se han desarrollado nuevos sistemas de administración de fármacos que incluyen liposomas, nanoesferas, emulsiones, micelas poliméricas, ciclodextrinas, nanopartículas conjugadas con ácido fólico y profármacos solubles en agua [23].

Para resolver la problemática presentada, en este proyecto se propone diseñar, sintetizar y caracterizar un material compuesto basado en micropartículas de PSi amino funcionalizadas (μFPSip) y un polímero de β -ciclodextrina/ácido cítrico (poly $\beta\text{CD/CTR}$), así como evaluar su aplicación como acarreador para la liberación controlada de DXL dirigida al tratamiento del cáncer de mama. En este trabajo se recubrió la superficie de las μFPSip con poly $\beta\text{CD/CTR}$, ya que se ha demostrado que la βCD es capaz de albergar DXL en su cavidad hidrofóbica, de tal forma que transporte el fármaco y aumente la solubilidad de este. Mientras que las micropartículas de PSi mejoran las propiedades mecánicas del polímero beneficiando la liberación de DXL.

Bibliografía

- [1] S. J. P. McInnes, Y. Irani, K. A. Williams, and N. H. Voelcker, “Controlled drug delivery from composites of nanostructured porous silicon and poly(l-lactide),” *Nanomedicine*, vol. 7, pp. 995–1016, 2012.
- [2] Y. Rojas-Aguirre, K. Aguado-Castrejón, and I. González-Méndez, “La nanomedicina y los sistemas de liberación de fármacos: ¿la (r)evolución de la terapia contra el cáncer?,” *Educ. Química*, vol. 27, no. 4, pp. 286–291, 2016.
- [3] S. M. Haidary, E. P. Córcoles, and N. K. Ali, “Nanoporous silicon as drug delivery systems for cancer therapies,” *J. Nanomater.*, vol. 2012, pp. 1–15, 2012.
- [4] N. H. Voelcker, H. Thissen, P. Pasic, D.-X. Zhang, N. G. Welch, and C. Yoshikawa, “Spatially Controlled Surface Modification of Porous Silicon for Sustained Drug Delivery Applications,” *Sci. Rep.*, vol. 9, no. 1, pp. 1–11, 2019.
- [5] M. Goldberg, R. Langer, and X. Jia, “Nanostructured materials for applications in drug delivery and tissue engineering,” *J. Biomater. Sci.*, vol. 18, no. 3, pp. 241–268, 2007.
- [6] S. Kapoor, R. Hegde, and A. J. Bhattacharyya, “Influence of surface chemistry of mesoporous alumina with wide pore distribution on controlled drug release,” *J. Control. Release*, vol. 140, no. 1, pp. 34–39, 2009.
- [7] E. Ma, L. M. Bimbo, M. Kaasalainen, B. Herranz, A. J. Airaksinen, M. Heinonen, E. Kukk, J. Hirvonen, H. D. A. Santos, and J. Salonen, “Amine Modification of Thermally Carbonized Porous Silicon with Silane Coupling Chemistry,” *Langmuir*, vol. 28, pp. 14045–14054, 2012.
- [8] H. A. Santos, J. Salonen, L. M. Bimbo, V. P. Lehto, L. Peltonen, and J. Hirvonen, “Mesoporous materials as controlled drug delivery formulations,” *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, vol. 21, no. 2, pp. 139–155, 2011.
- [9] N. H. Maniya, S. R. Patel, and Z. V. P. Murthy, “Controlled delivery of acyclovir from porous silicon micro- and nanoparticles,” *Appl. Surf. Sci.*, vol. 330, pp. 358–365, 2015.
- [10] E. J. Anglin, L. Cheng, W. R. Freeman, and M. J. Sailor, “Porous silicon in drug delivery devices and materials,” *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 60, no. 11, pp. 1266–1277, 2008.
- [11] J. Hernandez-Montelongo, N. Naveas, S. Degoutin, N. Tabary, F. Chai, V. Spampinato, G. Ceccone, F. Rossi, V. Torres-Costa, M. Manso-Silvan, and B. Martel, “Porous silicon-cyclodextrin based polymer composites for drug

- delivery applications,” *Carbohydr. Polym.*, vol. 110, pp. 238–252, 2014.
- [12] A. Correia, M. A. Shahbazi, E. Mäkilä, S. Almeida, J. Salonen, J. Hirvonen, and H. A. Santos, “Cyclodextrin-Modified Porous Silicon Nanoparticles for Efficient Sustained Drug Delivery and Proliferation Inhibition of Breast Cancer Cells,” *ACS Appl. Mater. Interfaces*, vol. 7, no. 41, pp. 23197–23204, 2015.
- [13] G. Cutrone, J. M. Casas-Solvas, and Antonio Vargas-Berenguel, “Cyclodextrin-Modified inorganic materials for the construction of nanocarriers,” *Int. J. Pharm.*, vol. 531, pp. 621–639, 2017.
- [14] P. Y. Grosse, F. Bressolle, and F. Pinguet, “In Vitro Modulation of Doxorubicin and Docetaxel Antitumoral Activity by Methyl- β -cyclodextrin,” *Eur. J. Cancer*, vol. 34, no. 1, pp. 168–174, 1998.
- [15] D. Zhang, P. Lv, C. Zhou, Y. Zhao, X. Liao, and B. Yang, “Cyclodextrin-based delivery systems for cancer treatment,” *Mater. Sci. Eng. C*, no. November, pp. 1–15, 2018.
- [16] D. Chantasart and P. Rakkaew, “Preparation and characterization of dry β -cyclodextrin-based ternary complexes of haloperidol and lactic acid for drug delivery,” *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, vol. 52, pp. 73–82, 2019.
- [17] Q. Hu, G. Tang, and P. K. Chu, “Cyclodextrin-Based Host–Guest Supramolecular Nanoparticles for Delivery: From Design to Applications,” *Acc. Chem. Res.*, vol. 47, pp. 2017–2025, 2014.
- [18] R. K. Thapa, J. Y. Choi, B. Gupta, T. Ramasamy, B. K. Poudel, S. K. Ku, Y. S. Youn, H. G. Choi, C. S. Yong, and J. O. Kim, “Liquid crystalline nanoparticles encapsulating cisplatin and docetaxel combination for targeted therapy of breast cancer,” *Biomater. Sci.*, vol. 4, pp. 1340–1350, 2016.
- [19] A. Tzur-Balter, G. Shtenberg, and E. Segal, “Porous silicon for cancer therapy: from fundamental research to the clinic,” *Rev. Chem. Eng.*, vol. 31, no. 3, pp. 193–207, 2015.
- [20] Z. Xu, Y. Zhang, Q. Hu, Q. Tang, J. Xu, J. Wu, T. Brett, D. Ma, and W. Xue, “Biocompatible hyperbranched polyglycerol modified β -cyclodextrin derivatives for docetaxel delivery,” *Mater. Sci. Eng. C*, vol. 71, pp. 965–972, 2017.
- [21] J. Wu, Q. Shen, L. Fang, J. Wu, Q. Shen, and L. Fang, “Sulfobutylether- β -cyclodextrin/chitosan nanoparticles enhance the oral permeability and bioavailability of docetaxel Jian,” *Drug Dev. Ind. Pharm.*, vol. 39, pp. 1010–1019, 2012.

- [22] Y. Gao, F. Ren, B. Ding, N. Sun, X. Liu, X. Ding, and S. Gao, "A thermo-sensitive PLGA-PEG-PLGA hydrogel for sustained release of docetaxel," *J. Drug Target.*, vol. 19, no. 168, pp. 516–527, 2011.
- [23] X. Huang, C. Zhou, H. Wang, C. Chen, S. Yu, Q. Xu, Y. Zhu, and Y. Ren, "Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety Evaluation of Docetaxel/Hydroxypropyl-Sulfobutyl- β -Cyclodextrin Inclusion Complex," *Am. Assoc. Pharm. Sci.*, vol. 12, no. 2, pp. 665–672, 2011.

Capítulo 2. Marco teórico

2.1. Antecedentes

2.1.1. Sistemas de administración de fármacos

La entrega de compuestos terapéuticos al sitio objetivo es un obstáculo notable en el tratamiento de muchas enfermedades. Una administración convencional se distingue por una eficiencia limitada, una mala biodistribución y una falta de selectividad que conducen a efectos secundarios graves. Estos inconvenientes se pueden superar al desarrollar sistemas de administración controlada de fármacos que liberen los fármacos o agentes bioactivos en un sitio de acción deseado del organismo a una velocidad adecuada, por lo que se pueden minimizar los efectos secundarios indeseables. Estos sistemas son esencialmente importantes cuando existe una diferencia entre una dosis o concentración de un fármaco y sus resultados terapéuticos o efectos tóxicos [1].

El tipo de sistema de administración que se elegirá para cumplir con una necesidad clínica en especial dependerá de varios factores, entre los cuales están las propiedades fisicoquímicas del fármaco, la dosis, el caso que se está tratando, el sitio en el cual debe actuar el fármaco, la forma de administración, si el tratamiento es agudo o crónico, e incluso si es necesario controlar la entrada del fármaco dentro de los límites terapéuticos [2]. Es por ello que existen numerosos criterios para clasificar los sistemas de liberación, ya sea según su administración, por el tipo y mecanismo de liberación, entre otros [3].

Por ejemplo, considerando la vía de administración (Fig. 2.1.), los fármacos se introducen en el organismo por diversas maneras como la enteral (administración oral, sublingual y rectal), parenteral (administración intravascular, intramuscular, subcutánea y por inhalación) o tópica (piel y membranas mucosas). Cada ruta tiene propósitos, ventajas y desventajas específicas [4].

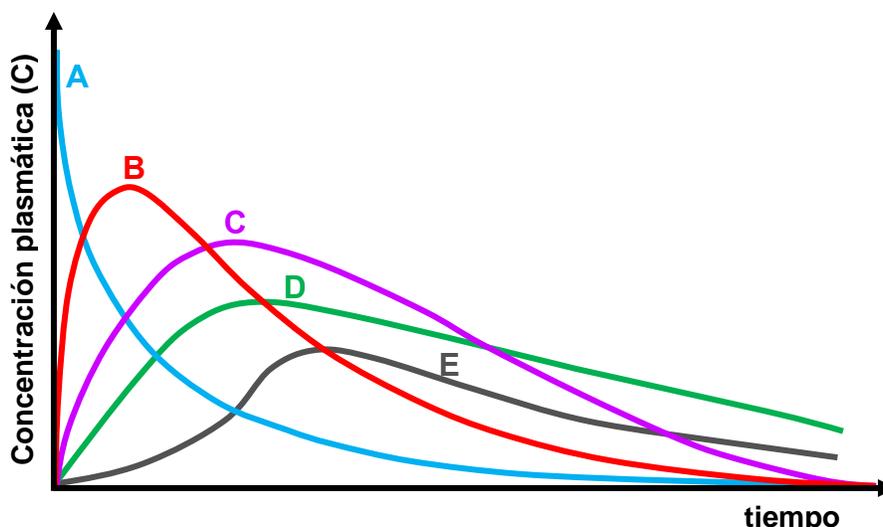


Figura. 2.1. Concentración plasmática alcanzada en función del tiempo, según la vía de administración del fármaco. (A) Intravenosa; (B) Intramuscular; (C) Subcutánea; (D) Oral; (E) Rectal. Adaptado de Martínez y Quiñones [5].

Aquellos sistemas diseñados de tal forma que se modifica la velocidad o el lugar de liberación del principio activo respecto a las formas farmacéuticas de liberación inmediata se denominan sistemas de liberación modificada. Los diferentes tipos de formulaciones de acuerdo con la vía de administración hacen posible estos cambios en la entrega del fármaco, que originan distintos tipos de liberación (Fig. 2.2.) [6]:

Retardada. El fármaco es liberado en un momento distinto al de la administración, pero no se prolonga el efecto terapéutico (no hay cambios en ningún otro parámetro terapéutico). Son formas con cubierta entérica, en las que el principio activo es liberado en una zona concreta del intestino delgado.

Controlada. El fármaco se libera gradualmente en el tiempo (la velocidad de liberación es *limitante* en el proceso de absorción), alargándose el efecto terapéutico. Estas se clasifican a su vez en:

- **Sostenida:** El fármaco se libera a una velocidad constante con el objetivo de conseguir una velocidad de absorción también constante y así disminuir las fluctuaciones de los niveles plasmáticos.
- **Prolongada:** El fármaco se libera inicialmente en proporción suficiente para producir su efecto, y después se libera de forma lenta a una velocidad no necesariamente constante, manteniendo la concentración eficaz durante más tiempo que con las formas de liberación inmediata.

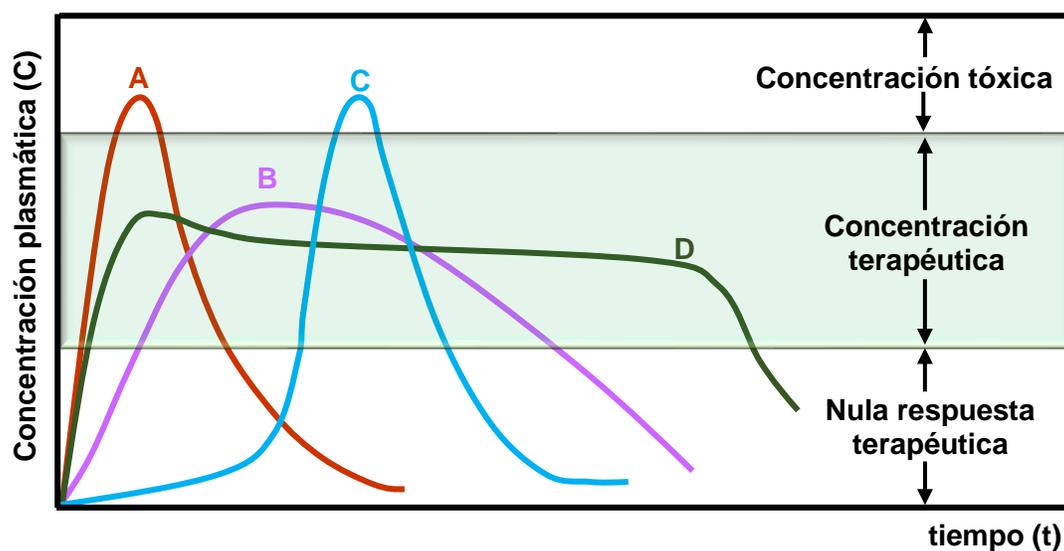


Figura. 2.2. Formas farmacéuticas de liberación modificada. (A) Liberación inmediata; (B) Prolongada; (C) Retardada; (D) Sostenida. Adaptado de Hirayama y Uekama [7].

Las ventajas que presentan las formas de liberación modificada son:

- Reducción de la frecuencia de administración para mejorar el cumplimiento terapéutico.
- Reducción de las fluctuaciones en las concentraciones plasmáticas.
- Control del sitio de liberación del fármaco en el tracto gastrointestinal.

Recientemente, los sistemas de administración de fármacos en micro- y nanopartículas han ido adquiriendo una gran importancia atribuida principalmente a su eficiencia mejorada en el control y focalización de la liberación de fármacos [8].

2.1.2. Nanosistemas en liberación de fármacos

Los acarreadores basados en nanomateriales se han estudiado ampliamente como vehículos para el transporte de fármacos, debido a que pueden (1) incrementar la solubilidad en agua y proteger los compuestos disueltos en el torrente sanguíneo, mejorando las propiedades farmacocinéticas y farmacológicas del fármaco; (2) suministrar un fármaco de forma específica de tejido o célula, limitando la acumulación de fármacos en los riñones, el hígado, el bazo y otros órganos no dirigidos y mejorando su eficacia terapéutica; (3) entregar una combinación de imágenes y agentes terapéuticos para el monitoreo en tiempo real de la eficacia terapéutica [9].

Los materiales y las tecnologías que se han utilizado para la construcción de nanoacarreadores de fármacos son muy diversos, pero se pueden clasificar de forma general de acuerdo con su naturaleza inorgánica u orgánica [10]. En los últimos años, el surgimiento de materiales porosos inorgánicos ha abierto un nuevo camino para el desarrollo de sistemas de administración de fármacos. A diferencia de los vehículos farmacéuticos tradicionales, como los liposomas y las nanopartículas poliméricas, los acarreadores inorgánicos ofrecen ventajas considerables debido a su estructura de poro, tamaño de partícula, control de forma, estabilidad y funcionalización de la superficie [11].

Según el tamaño y la química de la superficie de los poros, se puede obtener una liberación aumentada o sostenida de los agentes terapéuticos cargados [12]. De acuerdo con la IUPAC, los materiales porosos se clasifican en tres categorías según su tamaño de poro como microporosos, mesoporosos y macroporosos con un tamaño promedio de ≤ 2 nm, 2-50 nm y ≥ 50 nm, respectivamente [13].

Los materiales mesoporosos destacan como posibles portadores para fines de administración controlada de fármacos, ya que ofrecen varias características atractivas tales como su gran área superficial, tamaños y volúmenes de poros ajustables que podrían ofrecer un gran almacenamiento de moléculas huéspedes y fácil funcionalización química de la superficie, además tienen la ventaja de

administrar grandes dosis de fármacos poco solubles en agua sin complicaciones de liberación prematura [14], [15]. Todas estas características ayudan a una mejor manipulación de la carga y liberación de fármacos. Estas características intrínsecas también hacen que los materiales mesoporosos sean anfitriones versátiles para una variedad de biomacromoléculas, como proteínas [14].

Muchos materiales inorgánicos mesoporosos se han elegido como acarreadores para la carga de fármacos como el óxido de zinc (ZnO) [16], el carbono [17], la hidroxiapatita [18], la alúmina (Al_2O_3) [14], la sílice (SiO_2) [15], y el silicio (Si) [15]. Entre estos materiales, el silicio poroso (PSi) con tamaños de poro de 2-50 nm ha desempeñado un papel importante como portador en tecnología farmacéutica por sus propiedades de carga y liberación controlada [13].

2.1.3. Silicio poroso (PSi)

El PSi es una excelente plataforma para desarrollar sistemas avanzados de administración de fármacos debido a un conjunto único de propiedades físicas y químicas, que pueden ajustarse con precisión mediante la ingeniería de sus características geométricas, química de superficie y porosidad [19].

A diferencia de otros materiales mesoporosos, la fabricación del PSi es un procedimiento simple, donde la porosidad y el tamaño de poro pueden ajustarse fácilmente mediante parámetros de anodización. Otros materiales generalmente requieren un diseño complicado para el control del tamaño de poro, haciendo en ocasiones que el tamaño de poro disponible abarque un rango limitado [20].

Dependiendo de la morfología, el PSi podría adaptarse como un material biodegradable, bioactivo o estable. Además, la química de la superficie del material puede variarse fácilmente para producir superficies favorables para la adsorción del fármaco [21]. Asimismo, el PSi presenta baja toxicidad ya que tiene la capacidad de degradarse completamente en ácido ortosilícico ($\text{Si}(\text{OH})_4$) no tóxico que es absorbido por el tracto gastrointestinal y luego secretado a través de la orina [13],

[22]. Debido a la gran variedad de características que presenta el PSi provoca un amplio interés para su uso en sistemas de administración controlada de fármacos.

2.1.3.1. Fabricación de silicio poroso

Como se mencionó anteriormente, una de las ventajas más importantes del PSi es su fácil obtención. Existen diferentes métodos para producir PSi como la anodización electroquímica (o ataque electroquímico), el grabado químico por vapor, grabado inducido por láser, grabado asistido con metal, procesamiento de chispas y por grabado de iones reactivos (plasma) [13].

La anodización electroquímica es el método más utilizado para obtener PSi debido a que es uno de los métodos más simples y eficientes. Consiste en aplicar una corriente constante entre dos electrodos sumergidos en una celda electroquímica que contiene un electrolito de ácido fluorhídrico (HF) y etanol, donde el etanol actúa como surfactante para reducir la tensión superficial permitiendo que el electrolito penetre en los poros, y para disminuir la formación de burbujas de hidrógeno (H_2) (Fig. 2.3.) [23], [24].

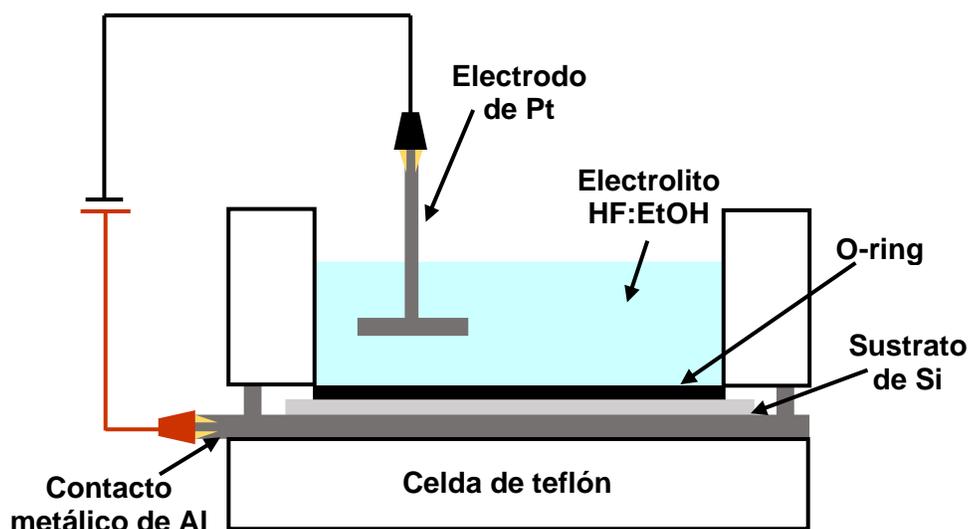


Figura. 2.3. Esquema de una celda electroquímica para la obtención de PSi.

Adaptado de Lasave, Priano, Koropecski y Battaglini [24].

El mecanismo de formación de los poros no está muy comprendido, pero se cree que involucra una combinación de factores electrónicos y químicos. El modelo más aceptado ha sido el propuesto por Lehmann y Gösele que se muestra en la Fig. 2.4., donde la aplicación de la corriente anódica oxida un átomo de silicio (Si) en la superficie, que luego es atacado por un fluoruro. El proceso neto es una oxidación de 4 electrones (e^-), pero la corriente solo suministra 2 equivalentes, mientras que los otros 2 resultan de la reducción de protones en la solución por especies SiF_2 en la superficie. La formación de poros se da cuando los átomos de Si se eliminan en forma de SiF_4 , que reaccionan con 2 equivalentes de F^- en solución produciendo SiF_6^{2-} . La reacción neta se da en la ec. 2.1, donde h^+ y e^- representan un hueco y un electrón respectivamente [20], [25].

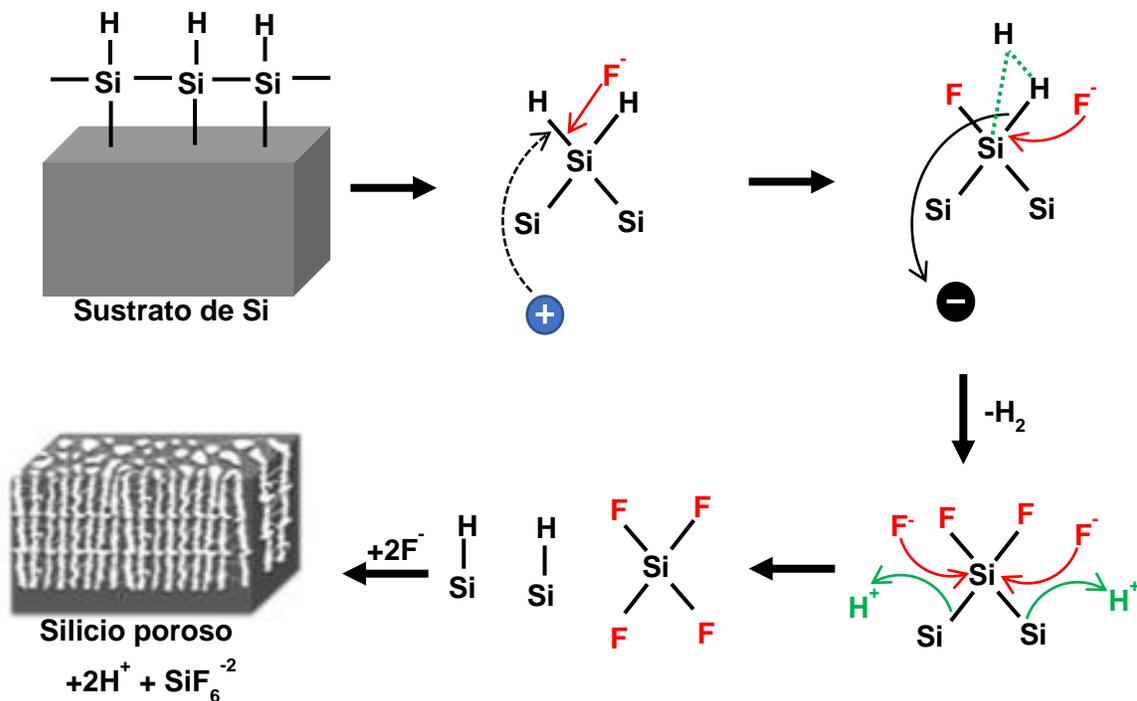


Figura. 2.4. Mecanismo de oxidación del silicio durante la formación de PSi.

Adaptado de Dhanekar y Jain [25].

El proceso de anodización genera una película cuya porosidad y tamaño de poro son importantes para la carga de fármacos y la biodegradabilidad de la matriz porosa, se controlan fácilmente por medio de una selección adecuada de los parámetros de síntesis como el tipo de silicio (tipo-p o tipo-n), resistividad, orientación del Si cristalino, temperatura, densidad de corriente, concentración de HF, surfactante, tiempo de anodizado y condiciones de luz [13], [26], [27].

Para separar la película porosa del Si cristalino (sustrato), se lleva a cabo un proceso de electropulido o método de despegue ("lift-off") a un valor crítico de densidad de corriente. Este proceso ocurre a potenciales más altos que el potencial máximo de formación del PSi. Una vez que se libera la película del sustrato, se puede convertir en partículas de tamaño micrométrico o nanométrico utilizando métodos como la fractura ultrasónica [25]. La modulación del tamaño y de la forma de las partículas es una estrategia que puede usarse para mejorar la biodistribución, lo cual es muy importante para aplicaciones terapéuticas e incluso de diagnóstico. Las nanopartículas en un rango de tamaño de 20 – 200 nm tienden a mostrar tiempos de circulación más largos en el torrente sanguíneo que las partículas más pequeñas o grandes [28], [29].

2.1.3.2. Modificación de la superficie del PSi

La superficie del PSi tiene enlaces de hidrógeno (Si-H_x), lo que la hace inestable y de carácter hidrofóbica. Cuando la superficie está en contacto con aire sucede una oxidación aleatoria e incontrolada que afecta fuertemente la estabilidad de las capas por la formación de óxido superficial (Si-O-Si) de estructura imperfecta [15], [30]. Además, las estructuras de PSi sufren inestabilidad por oxidación y corrosión en soluciones acuosas, especialmente simulando condiciones biológicas [31]. La superficie del PSi cubierta de Si-H_x permite una serie de modificaciones, ya que los materiales estables y no reactivos son indispensables para un gran número de aplicaciones [15]. Uno de los métodos más comunes para estabilizar la superficie del PSi es la oxidación térmica. El proceso de oxidación cambia la superficie del PSi de hidrofoba a hidrófila debido a la formación de una monocapa de óxido que es un requerimiento esencial en aplicaciones biológicas [13], [25].

Otro método usado para la estabilización es la carbonización térmica del P_{Si} con acetileno, el cual se basa en la adsorción del acetileno sobre la superficie del P_{Si} y su posterior absorción en la estructura del silicio bajo tratamiento térmico, proporcionando una capa de carburo de silicio (Si-C) no estequiométrica. Utilizando la temperatura de disociación del acetileno adsorbido y la desorción del hidrógeno, el proceso de carbonización térmica se divide en diferentes tratamientos, uno de ellos es el hidrocarbonizado térmico del P_{Si} (THCPSi) que se da a temperaturas más bajas y a temperaturas más altas se produce el P_{Si} carbonizado térmicamente (TCPSi) [32].

Algunos otros métodos de estabilización y funcionalización del P_{Si} son la hidrosililación y la silanización. En la hidrosililación, el elemento esencial es la activación del alqueno, alquino u otros compuestos de carbono insaturado para permitir la reacción con la superficie Si-H [33]. El ácido undecilénico en la hidrosililación del P_{Si} se ha utilizado ampliamente porque da una arquitectura terminada en carboxi que permite modificaciones adicionales y la incorporación de biomoléculas [25]. La silanización es usada más comúnmente en los materiales porosos de sílice para obtener superficies funcionalizadas con aminas, pues las reacciones de acoplamiento del silano generalmente se dan sobre superficies de óxido, por lo que se requiere una pre-oxidación del P_{Si} [15], [31].

Se ha demostrado que todas estas modificaciones mejoran significativamente las capacidades del P_{Si} como un dispositivo de administración controlada y localizada de fármacos [13]. Este tipo de sistemas de administración de fármacos basados en P_{Si} (películas, micropartículas y nanopartículas) se han estudiado para la carga y liberación de agentes anticancerosos (doxorubicina, daunorrubicina, cisplatino), moléculas pequeñas de fármacos (ibuprofeno, dexametasona), péptidos, proteínas y pequeños ARN de interferencia [34], [35].

Sin embargo, las estructuras del P_{Si} cargadas con fármacos mediante encapsulación o conjugación pueden sufrir algunas limitaciones, como la liberación repentina del fármaco, la falta de protección contra la degradación enzimática y la baja estabilidad en medios acuosos. Para superar estas deficiencias, se ha sugerido

recientemente utilizar polímeros como sustratos para la preparación de compuestos basado en PSi [36].

Los materiales compuestos (o composites) híbridos inorgánicos-orgánicos son candidatos atractivos para la administración de fármacos porque proporcionan una combinación de características físicas y químicas superiores que no se muestran en los componentes individuales [37]. La presencia de grupos orgánicos dentro de los materiales inorgánicos porosos ayuda eficazmente a aumentar las propiedades hidrotermales, térmicas y mecánicas [38]. Al combinar PSi con biopolímeros se promueve un control mejorado sobre la cinética de liberación del fármaco, una estabilidad mejorada en solución acuosa [39] y es capaz de reducir el impacto inflamatorio de cualquier posible borde afilado asociado con las partículas de PSi [40].

El PSi se ha estudiado en combinación con algunos biopolímeros como policaprolactona (PCL), ácido poli-L-láctico (PLLA), ácido poliláctico glicólico (PLGA), polidimetilsiloxano, polietileno, poliestireno y poli (N-isopropilacrilamida) [39], [40]. Recientemente, ha ganado un gran interés el uso de ciclodextrinas como polímeros biodegradables [36].

2.1.4. Ciclodextrinas (CDs)

Las ciclodextrinas (CDs) se han estudiado más a fondo debido a sus ventajas de no toxicidad, buena solubilidad en agua, fácil modificación y alta disponibilidad biológica. Son oligosacáridos cíclicos formados por 6, 7 u 8 unidades de glucosa por enlaces α -1,4, que se denominan α -, β -, y γ -CD respectivamente [41].

Las CDs presentan estructuras cónicas bien definidas, donde la superficie exterior es polar e hidrófila mientras que la cavidad es hidrófoba, lo que le otorga una capacidad excepcional para formar complejos de inclusión con varias moléculas a través de interacciones host-guest [42], [43]. Se ha evidenciado que la cavidad permite la inclusión de fármacos, mejorando así la solubilidad en agua y la estabilidad favorablemente. Son útiles para la administración de fármacos

quimioterapéuticos pues la mayoría de estos presenta propiedades, como escasa solubilidad en agua, inestabilidad o falta de propiedades fisicoquímicas, que limitan su aplicación en medicina [41], [42].

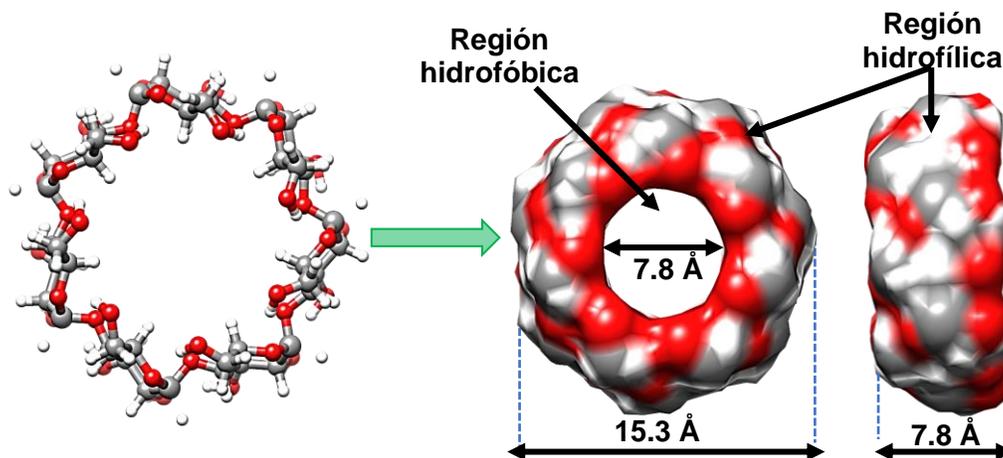


Figura. 2.5. Estructura y modelo tridimensional de la β CD.

Entre los tipos, la β -ciclodextrina (β CD) (Fig.2.5.) es la CD más atractiva comercialmente por su síntesis sencilla, su bajo costo y por ser la CD más común. Representa un tipo de compuesto natural no tóxico, biocompatible, biodegradable y también es capaz de formar complejos de inclusión con un gran número de moléculas orgánicas, como fármacos hidrofóbicos [44]–[46].

Sin embargo, uno de los mayores problemas de la β CD es que presentan baja solubilidad tanto en disolventes acuosos como orgánicos causando hemólisis de glóbulos rojos de manera significativa [47]. La β CD tiene 21 grupos hidroxilo, es decir, 7 hidroxilos primarios y 4 secundarios por lo que su estructura puede modificarse químicamente para mejorar su rendimiento y ampliar sus aplicaciones [7], [45].

Las CDs se pueden injertar en macromoléculas usando agentes reticulantes para modificarlas. Algunos poliácidos carboxílicos, como el ácido cítrico, el ácido tartárico y el ácido láctico pueden incrementar la solubilidad acuosa de la β CD. La combinación de estos ácidos con β CD puede promover sinérgicamente la

solubilidad del fármaco [48]. El ácido cítrico (CTR) se ha convertido en un agente de reticulación muy popular para la obtención de polímeros de CD, ya que es capaz de superar la toxicidad y es menos costoso que otros [49].

Como se ha mencionado anteriormente, las estructuras de P_{Si} en combinación con CDs son atractivos para la liberación de fármacos. Un ejemplo es el de Correia et al., donde se fabricó un nanocompuesto que consistió en nanopartículas de THCPSi modificadas con ácido undecilénico (UnTHCPSi NPs) cargadas con Sorafenib (SFN), un fármaco insoluble utilizado en el tratamiento contra el cáncer de mama, y conjugadas en la superficie con heptakis (6-amino-6-desoxi)- β -ciclodextrina (HABCD). Se demostró que los nanocompuesto mantuvieron una liberación sostenida del SFN y una eficaz inhibición en la proliferación de células de cáncer de mama, debido a que la estructura de P_{Si} aumento la solubilidad del fármaco mientras que el polímero actúo como una barrera para controlar la liberación [36]. Otros materiales compuestos desarrollados por Montelongo et al., se basaron en funcionalizar P_{Si} nanoporosos y macroporosos (nP_{Si} y mP_{Si}, respectivamente) por polimerización in situ de β CD-CTR. Estos materiales se utilizaron para estudiar la liberación de dos fármacos modelos, uno de ellos fue ciprofloxacino (CFX) un antibiótico y prednisolona (PDN) un antiinflamatorio, para analizar los mecanismos que gobiernan la liberación, en este caso se demostró que los datos de las liberaciones se ajustan al modelo semi-empírico Korsmeyer- Peppas [39].

2.1.5. Aplicación

Una de las principales causas de muerte en todo el mundo, después de las enfermedades cardiovasculares, es el cáncer, que causa alrededor de 8.8 millones de muerte cada año [50]. Comienza como una enfermedad localizada, que luego se disemina a otros sitios de donde comenzó (metástasis), proceso que involucra una serie de cambios químicos que hace del cáncer una enfermedad muy compleja [10]. El cáncer de mama (BC) es uno de los más frecuentes en mujeres a nivel mundial con más de 2 millones de casos en 2018 y el segundo tipo de cáncer más común

en general. Tiene una alta tasa de mortalidad, que se debe en gran parte al desarrollo de metástasis [51], [52].

Actualmente, uno de los principales procedimientos para tratar clínicamente el cáncer es la quimioterapia. En este tratamiento, a los pacientes se les inyectan por vía intravenosa fármacos que viajan por todo el cuerpo a través de la circulación sanguínea para inhibir o ralentizar el crecimiento de las células cancerosas. Sin embargo, la eficacia de los agentes quimioterapéuticos utilizados suele ser limitada porque se distribuyen de forma no específica, dañando tanto células sanas como células cancerosas, lo que da como resultado una baja eficacia y una alta toxicidad [50], [53].

La quimioterapia contra el cáncer representa un ejemplo en el que la administración específica del fármaco al sitio objetivo dará como resultado una terapia mejorada y una reducción de los efectos secundarios [2]. Por lo que son necesarios acarreadores basados en nanomateriales que actúen como sistemas de administración controlados los cuales serían excelentes portadores de agentes quimioterapéuticos guiándolos al sitio del tumor aumentando así la concentración del fármaco en las células cancerosas y evitando la toxicidad en las células normales [53].

2.1.5.1. Docetaxel (DXL)

El docetaxel (DXL) es un agente quimioterapéutico que inhibe la proliferación celular al promover el ensamblaje de tubulina y la estabilización de microtúbulos [54]. Es el derivado semisintético de la 10-desacetilbacatina-III, que se utiliza ampliamente solo o en combinación con otros fármacos para el tratamiento de varios tipos de cáncer, incluido el cáncer de mama. Ha sido considerado como uno de los más efectivos en las últimas dos décadas y ha sido aprobado como fármaco de primera línea para el tratamiento del cáncer de mama [54]–[56].

Debido a que el DXL presenta una solubilidad extremadamente baja, se desarrolló una formulación con excipientes solubilizantes [57]. La formulación que

se comercializa actualmente, conocida como Taxotere®, utiliza un surfactante no iónico Tween-80 (polisorbato 80) y etanol (50:50, v/v) como codisolventes para mejorar la solubilidad de DXL para su administración por vía intravenosa [58]. El rango de dosis intravenosa de DXL es de 75 a 115 mg·m⁻², siendo una farmacocinética lineal [45].

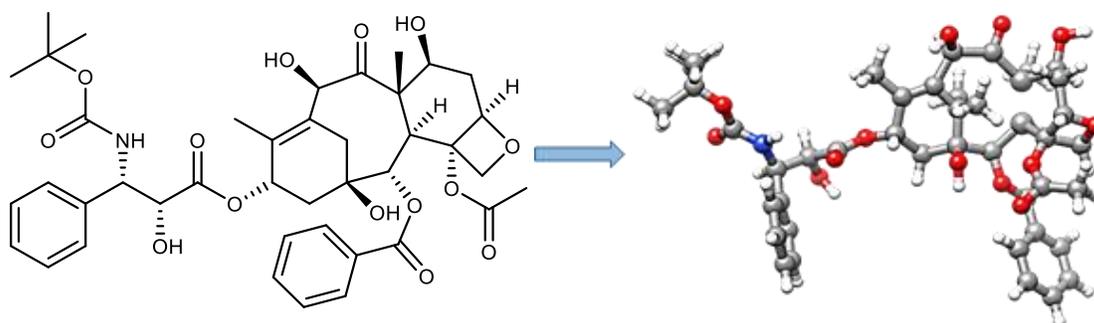


Figura. 2.6. Estructura química y modelo tridimensional de DXL.

La formulación utilizada de DXL presenta una serie de efectos secundarios ligados al fármaco en sí, pero principalmente asociados con el Tween-80. El tensioactivo no iónico es biológica y farmacológicamente activo e induce reacciones de hipersensibilidad aguda y neuropatías periféricas; en particular el ácido oleico presente en el polisorbato 80 induce la liberación de histaminas y provoca reacciones de hipersensibilidad. Por lo tanto, se ha sugerido la premedicación de corticoides para mejorar los efectos secundarios del Taxotere®. Además de los efectos secundarios, se ha comprobado que el Tween-80 altera los perfiles farmacocinéticos del agente terapéutico. Estas condiciones limitan en gran medida las aplicaciones del fármaco en escenarios clínicos [57], [59]. En consecuencia, es necesario buscar alternativas que aumenten la solubilidad del fármaco para evitar efectos secundarios relacionados a su administración.

Los nanomateriales generan un gran impacto como sistemas para la administración dirigida y controlada de agentes terapéuticos reduciendo significativamente los efectos secundarios relacionados a algunos de ellos. Los materiales inorgánicos mesoporosos como el PSi exhiben ventajas útiles

relacionadas con su fabricación y su modificación superficial, que permiten la carga de un gran número de moléculas terapéuticas que son capaces de liberarse de forma más controlada. Al combinar estas estructuras porosas con materiales poliméricos flexibles, como las CDs, mejoran la capacidad de carga y como se revisó en trabajos previos la liberación resultante suele ser sostenida. Estos materiales compuestos son capaces de mejorar la liberación de fármacos hidrofóbicos, como algunos utilizados para el tratamiento del cáncer, generando una oportunidad para el estudio de DXL el cual se ha demostrado que es muy efectivo, pero presenta muchas desventajas en cuanto a su uso.

Bibliografía

- [1] A. Z. Wilczewska, K. Niemirowicz, K. H. Markiewicz, and H. Car, "Nanoparticles as drug delivery systems," *Pharmacol. Reports*, vol. 64, no. 5, pp. 1020–1037, 2012.
- [2] S. S. Davis, "Drug delivery systems," *Interdiscip. Sci. Rev.*, vol. 25, no. 03, pp. 175–183, 2000.
- [3] J. Hyung, G. Saravanakumar, K. Kim, and I. Chan, "Targeted delivery of low molecular drugs using chitosan and its derivatives," *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 62, no. 1, pp. 28–41, 2010.
- [4] S. Mignani, S. El, M. Bousmina, and J. Majoral, "Expand classical drug administration ways by emerging routes using dendrimer drug delivery systems: A concise overview," *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 65, pp. 1316–1330, 2013.
- [5] M. Martínez and L. Quiñones, "Relationship Between Pharmacokinetics and Pharmacogenomics and Its Impact on Drug Choice and Dose Regimens: Dosage, Design, and Pharmacotherapy Success," in *ADME Processes in Pharmaceutical Sciences*, 2018, pp. 169–202.
- [6] I. M. Montaner, C. A. Pascual, M. J. A. Arnedo, J. B. Reyero, J. M. C. F. de Tejerina, I. G. Inda, M. H. de Mendoza, R. M. Barquet, R. M. B. L. M. Sitges, M. N. Urarte, T. R. Vela, and R. V. Moreno, "Formas farmacéuticas de liberación modificada y estereoisómeros ¿Nos aportan algo en la práctica clínica?," *Boletín de información Farmacoterapéutica de Navarra*, vol. 13, pp. 1–10, 2005.
- [7] F. Hirayama and K. Uekama, "Cyclodextrin-based controlled drug release system," *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 36, pp. 125–141, 1999.

- [8] B. Singh, R. Bhatowa, C. B. Tripathi, and R. Kapil, “Developing micro-/nanoparticulate drug delivery systems using ‘design of experiments,’” *Int. J. Pharm. Investig.*, vol. 1, no. 2, pp. 75–87, 2011.
- [9] Z. Li, S. Tan, S. Li, Q. Shen, and K. Wang, “Cancer drug delivery in the nano era: An overview and perspectives (Review),” *Oncol. Rep.*, pp. 611–624, 2017.
- [10] Y. Rojas-Aguirre, K. Aguado-Castrejón, and I. González-Méndez, “La nanomedicina y los sistemas de liberación de fármacos: ¿la (r)evolución de la terapia contra el cáncer?,” *Educ. Química*, vol. 27, no. 4, pp. 286–291, 2016.
- [11] W. Zhu, L. Wan, C. Zhang, Y. Gao, X. Zheng, T. Jiang, and S. Wang, “Exploitation of 3D face-centered cubic mesoporous silica as a carrier for a poorly water soluble drug: Influence of pore size on release rate,” *Mater. Sci. Eng. C*, vol. 34, pp. 78–85, 2014.
- [12] J. Rytik, R. Miettinen, M. Kaasalainen, V. Lehto, J. Salonen, and N. Ale, “Functionalization of Mesoporous Silicon Nanoparticles for Targeting and Bioimaging Purposes,” *J. Nanomater.*, vol. 2012, pp. 6–8, 2012.
- [13] S. M. Haidary, E. P. Córcoles, and N. K. Ali, “Nanoporous silicon as drug delivery systems for cancer therapies,” *J. Nanomater.*, vol. 2012, pp. 1–15, 2012.
- [14] S. Kapoor, R. Hegde, and A. J. Bhattacharyya, “Influence of surface chemistry of mesoporous alumina with wide pore distribution on controlled drug release,” *J. Control. Release*, vol. 140, no. 1, pp. 34–39, 2009.
- [15] H. A. Santos, J. Salonen, L. M. Bimbo, V. P. Lehto, L. Peltonen, and J. Hirvonen, “Mesoporous materials as controlled drug delivery formulations,” *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, vol. 21, no. 2, pp. 139–155, 2011.
- [16] H. B. Bakrudeen, M. Sugunalakshmi, and B. S. R. Reddy, “Auto-fluorescent mesoporous ZnO nanospheres for drug delivery carrier application,” *Mater. Sci. Eng. C*, vol. 56, pp. 335–340, 2015.
- [17] Q. Zhao, Y. Lin, N. Han, X. Li, H. Geng, X. Wang, and S. Wang, “Mesoporous carbon nanomaterials in drug delivery and biomedical application,” *Drug Deliv.*, vol. 24, no. S1, pp. 94–107, 2017.
- [18] S. Safi, F. Karimzadeh, and S. Labbaf, “Mesoporous and hollow hydroxyapatite nanostructured particles as a drug delivery vehicle for the local release of ibuprofen,” *Mater. Sci. Eng. C*, vol. 92, no. June, pp. 712–719, 2018.
- [19] T. Kumeria, S. J. P. Mcinnes, S. Maher, and A. Santos, “Porous silicon for drug delivery applications and theranostics : Recent advances , critical review

and perspectives,” *Expert Opin. Drug Deliv.*, pp. 1–45, 2017.

- [20] E. J. Anglin, L. Cheng, W. R. Freeman, and M. J. Sailor, “Porous silicon in drug delivery devices and materials,” *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 60, no. 11, pp. 1266–1277, 2008.
- [21] J. Salonen, L. Laitinen, A. M. Kaukonen, J. Tuura, M. Björkqvist, T. Heikkilä, K. Vähä-Heikkilä, J. Hirvonen, and V. P. Lehto, “Mesoporous silicon microparticles for oral drug delivery: Loading and release of five model drugs,” *J. Control. Release*, vol. 108, pp. 362–374, 2005.
- [22] P. A. Kulyavtsev and R. P. Spencer, “Drug delivery via porous silicon: a focused patent review,” *Pharm. Pat. Anal.*, vol. 6, pp. 77–85, 2017.
- [23] D. J. Savage, X. Liu, S. A. Curley, M. Ferrari, and R. E. Serda, “Porous silicon advances in drug delivery and immunotherapy,” *Curr. Opin. Pharmacol.*, vol. 13, pp. 834–841, 2013.
- [24] L. C. Lasave, G. I. Priano, R. R. . Koropecski, F. Battaglini, and R. D. Arce, “Desarrollo de Cristales Fotónicos de Silicio Poroso para Diagnóstico Biomédico,” *Fabrib*, vol. 14, no. December, pp. 70–83, 2014.
- [25] S. Dhanekar and S. Jain, “Porous silicon biosensor: Current status,” *Biosens. Bioelectron.*, vol. 41, pp. 54–64, 2013.
- [26] A. Tzur-Balter, A. Gilert, N. Massad-Ivanir, and E. Segal, “Engineering porous silicon nanostructures as tunable carriers for mitoxantrone dihydrochloride,” *Acta Biomater.*, vol. 9, pp. 6208–6217, 2013.
- [27] W. Li, Z. Liu, F. Fontana, Y. Ding, D. Liu, J. T. Hirvonen, and H. A. Santos, “Tailoring Porous Silicon for Biomedical Applications : From Drug Delivery to Cancer Immunotherapy,” *Adv. Mater.*, vol. 30, pp. 1–38, 2018.
- [28] Y. Mi, C. Mu, J. Wolfram, Z. Deng, T. Y. Hu, X. Liu, and E. Blanco, “A Micro/Nano Composite for Combination Treatment of Melanoma Lung Metastasis,” *Adv. Healthc. Mater.*, vol. 5, pp. 936–946, 2016.
- [29] Z. Qin, J. Joo, L. Gu, and M. J. Sailor, “Size Control of Porous Silicon Nanoparticles by Electrochemical Perforation Etching,” *Part. Part. Syst. Charact.*, vol. 31, pp. 252–256, 2014.
- [30] M. Hecini, A. Khelifa, B. Bouzid, N. Drouiche, S. Aoudj, and H. Hamitouche, “Study of formation, stabilization and properties of porous silicon and porous silica,” *J. Phys. Chem. Solids*, vol. 74, no. 9, pp. 1227–1234, 2013.
- [31] L. De Stefano, G. Oliviero, J. Amato, N. Borbone, G. Piccialli, L. Mayol, I.

- Rendina, M. Terracciano, and I. Rea, "Aminosilane functionalizations of mesoporous oxidized silicon for oligonucleotide synthesis and detection," *J. R. Soc.*, pp. 1–7, 2013.
- [32] E. Ma, L. M. Bimbo, M. Kaasalainen, B. Herranz, A. J. Airaksinen, M. Heinonen, E. Kukk, J. Hirvonen, H. D. A. Santos, and J. Salonen, "Amine Modification of Thermally Carbonized Porous Silicon with Silane Coupling Chemistry," *Langmuir*, vol. 28, pp. 14045–14054, 2012.
- [33] P. Thissen, O. Seitz, and Y. J. Chabal, "Wet chemical surface functionalization of oxide-free silicon," *Prog. Surf. Sci.*, vol. 87, pp. 272–290, 2012.
- [34] N. H. Maniya, S. R. Patel, and Z. V. P. Murthy, "Electrochemical preparation of microstructured porous silicon layers for drug delivery applications," *Superlattices Microstruct.*, vol. 55, pp. 144–150, 2013.
- [35] N. H. Maniya, S. R. Patel, and Z. V. P. Murthy, "Controlled delivery of acyclovir from porous silicon micro- and nanoparticles," *Appl. Surf. Sci.*, vol. 330, pp. 358–365, 2015.
- [36] A. Correia, M.-A. Shahbazi, E. Mäkilä, S. Almeida, J. Salonen, J. Hirvonen, and H. Santos, "Cyclodextrin-Modified Porous Silicon Nanoparticles for Efficient Sustained Drug Delivery and Proliferation Inhibition of Breast Cancer Cells," *Appl. Mater. Interfaces*, vol. 7, pp. 23197–23204, 2015.
- [37] E. J. Anglin, L. Cheng, W. R. Freeman, and M. J. Sailor, "Porous silicon in drug delivery devices and materials," *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 60, no. 11, pp. 1266–1277, 2009.
- [38] A. Reza and K. Simin, "Synthesis, characterization and application of β -cyclodextrin-silica nanocomposite as potential microvessel in nucleophilic substitution reaction of phenacyl halides," *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, vol. 77, pp. 429–438, 2013.
- [39] J. Hernandez-Montelongo, N. Naveas, S. Degoutin, N. Tabary, F. Chai, V. Spampinato, G. Ceccone, F. Rossi, V. Torres-Costa, M. Manso-Silvan, and B. Martel, "Porous silicon-cyclodextrin based polymer composites for drug delivery applications," *Carbohydr. Polym.*, vol. 110, pp. 238–252, 2014.
- [40] N. K. Bodiford, S. J. P. McInnes, N. H. Voelcker, and J. L. Coffey, "Porous silicon-poly(ϵ -caprolactone) film composites: evaluation of drug release and degradation behavior," *Biomed. Microdevices*, vol. 20, no. 3, pp. 1–9, 2018.
- [41] D. Zhang, P. Lv, C. Zhou, Y. Zhao, X. Liao, and B. Yang, "Cyclodextrin-based delivery systems for cancer treatment," *Mater. Sci. Eng. C*, no. November, pp. 1–15, 2018.

- [42] B. Tian, S. Hua, and J. Liu, "Cyclodextrin-based delivery systems for chemotherapeutic anticancer drugs: A review," *Carbohydr. Polym.*, vol. 232, pp. 1–18, 2020.
- [43] Z. Wei, Y. Liu, H. Hu, and F. Li, "Biodegradable poly(butylene succinate-co-terephthalate) nanofibrous membranes functionalized with cyclodextrin polymer for effective methylene blue adsorption," *R. Soc. Chem.*, vol. 6, pp. 108240–108246, 2016.
- [44] C. Dong, Y. Ye, and L. Qian, "Antibacterial modification of cellulose fibers by grafting β -cyclodextrin and inclusion with ciprofloxacin," *Cellulose*, pp. 1921–1932, 2014.
- [45] Z. Xu, Y. Zhang, Q. Hu, Q. Tang, J. Xu, J. Wu, T. Brett, D. Ma, and W. Xue, "Biocompatible hyperbranched polyglycerol modified β -cyclodextrin derivatives for docetaxel delivery," *Mater. Sci. Eng. C*, vol. 71, pp. 965–972, 2017.
- [46] H. Liu, J. Chen, X. Li, Z. Deng, P. Gao, J. Li, T. Ren, L. Huang, Y. Yang, and S. Zhong, "Amphipathic β -cyclodextrin nanocarriers serve as intelligent delivery platform for anticancer drug," *Colloids Surfaces B Biointerfaces*, vol. 180, no. 2019, pp. 429–440, 2019.
- [47] X. Huang, C. Zhou, H. Wang, C. Chen, S. Yu, Q. Xu, Y. Zhu, and Y. Ren, "Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety Evaluation of Docetaxel/Hydroxypropyl-Sulfobutyl- β -Cyclodextrin Inclusion Complex," *Am. Assoc. Pharm. Sci.*, vol. 12, no. 2, pp. 665–672, 2011.
- [48] D. Chantasart and P. Rakkaew, "Preparation and characterization of dry β -cyclodextrin-based ternary complexes of haloperidol and lactic acid for drug delivery," *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, vol. 52, pp. 73–82, 2019.
- [49] S. Bednarz, M. Lukasiewicz, W. Mazela, M. Pajda, and W. Kasprzyk, "Chemical Structure of Poly (β -cyclodextrin-co-citric acid)," *J. Appl. Polym. Sci.*, vol. 119, pp. 3511–3520, 2010.
- [50] N. Syahira, E. Dayana, M. Isa, H. Ahmad, M. Basyaruddin, A. Rahman, and K. Jumbri, "Functionalized mesoporous silica nanoparticles templated by pyridinium ionic liquid for hydrophilic and hydrophobic drug release application," *J. Saudi Chem. Soc.*, vol. 24, pp. 289–302, 2020.
- [51] Z. Mirza and S. Karim, "Nanoparticles-based drug delivery and gene therapy for breast cancer: Recent advancements and future challenges," *Semin. Cancer Biol.*, no. October, pp. 1–12, 2019.
- [52] Y. Wu, Y. Zhao, X. He, Z. He, T. Wang, L. Wan, L. A. I. Chen, and N. Yan,

“Hydroxypropyl- β -cyclodextrin attenuates the epithelial-to-mesenchymal transition via endoplasmic reticulum stress in MDA-MB-231 breast cancer cells,” *Mol. Medicine Reports*, vol. 21, pp. 249–257, 2020.

- [53] Y. Dang and J. Guan, “Nanoparticle-based drug delivery systems for cancer therapy,” *Smart Mater. Med.*, vol. 1, no. April, pp. 10–19, 2020.
- [54] R. K. Thapa, J. Y. Choi, B. Gupta, T. Ramasamy, B. K. Poudel, S. K. Ku, Y. S. Youn, H. G. Choi, C. S. Yong, and J. O. Kim, “Liquid crystalline nanoparticles encapsulating cisplatin and docetaxel combination for targeted therapy of breast cancer,” *Biomater. Sci.*, vol. 4, no. 9, pp. 1340–1350, 2016.
- [55] H. Kulhari, M. Pharm, D. Pooja, M. Pharm, S. Shrivastava, M. S. Pharm, G. Modi, N. Vegi, D. J. Adams, and R. Sistla, “Cyclic-RGDfK peptide conjugated succinoyl-TPGS nanomicelles for targeted delivery of docetaxel to integrin receptor over-expressing angiogenic tumours,” *Nanomedicine Nanotechnology, Biol. Med.*, vol. 11, no. 6, pp. 1511–1520, 2015.
- [56] J. Gao, S. Jiang, X. Zhang, Y. Fu, and Z. Liu, “Preparation, characterization and in vitro activity of a docetaxel – albumin conjugate,” *Bioorg. Chem.*, vol. 83, no. October 2018, pp. 154–160, 2019.
- [57] T. Kon, K. Hye, and H. Yoo, “Anticancer effect of docetaxel/hydroxypropyl-beta-cyclodextrin complex without histamine release,” *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, vol. 83, no. 3, pp. 355–361, 2015.
- [58] L. Zhang, Y. Shen, and L. Qiu, “Loading docetaxel in β -cyclodextrin-based micelles for enhanced oral chemotherapy through inhibition of P-glycoprotein mediated efflux transport,” *R. Soc. Chem.*, vol. 7, pp. 26161–26169, 2017.
- [59] A. Grover, A. Hirani, Y. Pathak, and V. Sutariya, “Brain-Targeted Delivery of Docetaxel by Glutathione-Coated Nanoparticles for Brain Cancer,” vol. 15, no. 6, pp. 1562–1568, 2014.

Capítulo 3. Justificación, hipótesis y objetivos

3.1. Justificación

El docetaxel (DXL) es un fármaco quimioterapéutico hidrofóbico utilizado en el tratamiento para el cáncer de mama. La baja solubilidad del DXL representa un obstáculo importante ya que disminuye su efectividad terapéutica. Debido a esta problemática, el diseño de materiales compuestos basados en P_{Si}/βCD surgen como una excelente opción como acarreadores por la combinación de sus propiedades individuales, facilitando la entrega en el sitio de acción y aumentando la solubilidad del DXL.

3.2. Hipótesis

El P_{Si} con un tamaño de poro, porosidad, tamaño de partícula y superficie amino funcionalizada se unirá covalentemente a los grupos carboxilos del polímero derivado de la βCD obteniendo materiales compuestos biodegradables y biocompatibles. El fármaco se alojará en la cavidad hidrofóbica de la ciclodextrina permitiendo una liberación sostenida del DXL. Mientras que con la estructura del P_{Si} se beneficiará la resistencia mecánica del material, permitiendo que se tenga una liberación del agente terapéutico durante tiempos más largos.

3.3. Objetivo general

Diseñar y desarrollar materiales compuestos funcionales con base en P_{Si}/βCD; y evaluar su desempeño como vehículo para la adsorción y desorción sostenida de DXL, un fármaco insoluble utilizado para el tratamiento del cáncer de mama.

Objetivos específicos

- Establecer el protocolo de síntesis para la fabricación de micropartículas de PSi con espesor, porosidad, tamaño de poro y de partícula, así como su funcionalización.
- Estudiar el efecto de los parámetros de síntesis en la porosidad, tamaño de poro y tamaño de partícula del PSi.
 - Evaluar las propiedades morfológicas y fisicoquímicas de las micropartículas de PSi utilizando técnicas de caracterización como FTIR, STEM, SEM, DLS, etc.
 - Sintetizar polímero β CD/CTR y caracterizarlo por FTIR.
 - Establecer el protocolo de síntesis e investigar el efecto de los parámetros de síntesis en la formación del compuesto basado en PSi/ β CD.
 - Analizar las propiedades morfológicas y estabilidad del compuesto por técnicas de caracterización como FTIR, SEM, STEM y potencial zeta (ζ)
 - Cargar DXL en el material compuesto sintetizado, determinar la eficiencia y porcentaje de carga.
 - Obtener la cinética de liberación *in vitro* de DXL desde el compuesto de PSi/ β CD y determinar el mecanismo de liberación.

Capítulo 4. Materiales, síntesis y caracterización

4.1. Materiales

Los materiales y reactivos que se utilizaron se muestran en la tabla 4.1 y 4.2.

Tabla. 4.1. Materiales y reactivos.

Nombre	Fórmula química	Especificaciones
Obleas de silicio		Obleas de silicio cristalino tipo p ⁺ dopadas con boro, resistividad de 0.01-0.1 Ω·cm y pulida en una sola de las caras Virginia Semiconductor, VA, USA
Ácido fluorhídrico	HF	Golden Bell, México (48 %)
Etanol (EtOH)	C ₂ H ₅ O	Monfel Industries (95.5 %)
Tolueno	C ₆ H ₅ CH ₃	Monfel Industries (≥ 99.9 %)
(3-aminopropil) trietoxisilano (APTES)	C ₉ H ₂₃ NO ₃ Si	Sigma-Aldrich (99 %)
β-ciclodextrina (βCD)	C ₄₇ H ₇₀ O ₃₅	Sigma-Aldrich (≥ 97 %)
Ácido cítrico (CTR)	C ₆ H ₈ O ₇	Sigma-Aldrich (≥ 99.5 %)
Hipofosfito de sodio hidratado	NaH ₂ PO ₂ ·xH ₂ O	Sigma-Aldrich
Clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropilo)-N'-etilcarbodiimida (EDC)	C ₈ H ₁₇ O ₃ ·HCl	Sigma-Aldrich (98 %)
4-dimetilaminopiridina (DMAP)	C ₇ H ₁₀ N ₂	Sigma-Aldrich

Capítulo 6. Conclusiones

Se obtuvieron y se evaluaron materiales compuestos μ FPSip-poly β CD/CTR, con una gran capacidad para adsorber DXL, exhibiendo liberaciones sostenidas en función del tamaño de partícula.

- Se lograron obtener películas de PSi a partir del método de anodización electroquímica con una porosidad del 62 % y un tamaño de poro de 32.29 ± 8.60 nm, para lo cual se aplicó una densidad de corriente de $15 \text{ mA}\cdot\text{cm}^{-2}$ y un tiempo de anodización de 1571 s.

- La variación en el tiempo durante el proceso de fractura ultrasónica permitió la obtención de partículas con un tamaño promedio de 1.75 ± 0.84 μm y de 0.827 ± 0.01 μm .

- Se logró la modificación química de la superficie de las μ PSip con grupos amino, la cual se monitoreó por FTIR y potencial zeta, en esta última técnica de caracterización se observó un cambio del PI de 2.3 a 6.2.

- En SEM se observó la estructura porosa de las μ FPSip y por análisis elemental se confirmó la presencia del Nitrógeno asociado a las aminas primarias en la superficie de las micropartículas.

- Con el método de la ninhidrina se determinó que las partículas con un tamaño de 0.827 ± 0.01 μm tienen una mayor concentración de grupos amino que las partículas de 1.75 ± 0.84 μm .

- Se obtuvo un polímero soluble de β CD entrecruzado con CTR a una temperatura de 140 °C.

- El número de carboxilos cuantificados en el poly β CD/CTR se usó para determinar la cantidad necesaria de polímero para la obtención del material compuesto.

- Se lograron obtener materiales compuestos basados en PSi y β CD, a partir de la conjugación covalente de los grupos amino de las μ FPSip y los grupos carboxilos del poly β CD/CTR utilizando partículas de distintos tamaños.

- La obtención del composito μ FPSip-poly β CD/CTR se corroboró por análisis elemental, mapeo de elementos, FTIR y potencial zeta.
- Se calculó la cantidad de aminas primarias en los compuestos obtenidos, así como el rendimiento de reacción en donde se encontró que los compuestos de menor tamaño tienen un mayor rendimiento, lo cual indica que hay una mayor cantidad de polímero en la superficie de la partícula.
- Se consiguió la adsorción de DXL en el composito μ FPSip-poly β CD/CTR, que se comprobó por análisis elemental, FTIR y potencial zeta.
- De las micrografías obtenidas por SEM y STEM, se observó que con las diferentes modificaciones de la química superficial no cambian la morfología de las μ PSip.
- Se determinó que el tamaño de partícula influye en la carga y liberación de DXL. A menor tamaño de partícula se tiene una mayor carga de fármaco, pero a mayor tamaño del composito μ FPSip-poly β CD/CTR la liberación es sostenida.

Perspectivas

- Determinar la carga de DXL en el composito μ FPSip-poly β CD/CTR por medio de un análisis termogravimétrico (TGA).
- Realizar fisisorción de N_2 para determinar el área superficial, y corroborar el tamaño de poro.
- Evaluar la liberación de DXL de los compositos μ FPSip-poly β CD/CTR bajo estímulos externos.
- Incrementar la liberación de DXL de los compositos μ FPSip-poly β CD/CTR modificando la superficie del material o funcionalización bajo estímulos externos.
- Estudiar el efecto de los compositos cargados con DXL (μ FPSip-poly β CD/CTR-DXL) en una línea celular dirigido al cáncer de mama.
- Evaluar la adsorción y desorción de otras moléculas terapéuticas modelo.

Anexo 2. Área superficial y tamaño de partícula

El tamaño de partícula para el diseño de materiales como acarreadores para la liberación de fármacos, juega un papel muy importante. De acuerdo con la Fig. A.1. se puede observar que al disminuir el tamaño de las partículas esto conduce a un incremento del área superficial. El aumento en área superficial intensificará las interacciones de la superficie que puede utilizarse para mejorar la velocidad de disolución y proporcionar una plataforma para controlar las propiedades farmacocinéticas de la forma de dosificación.

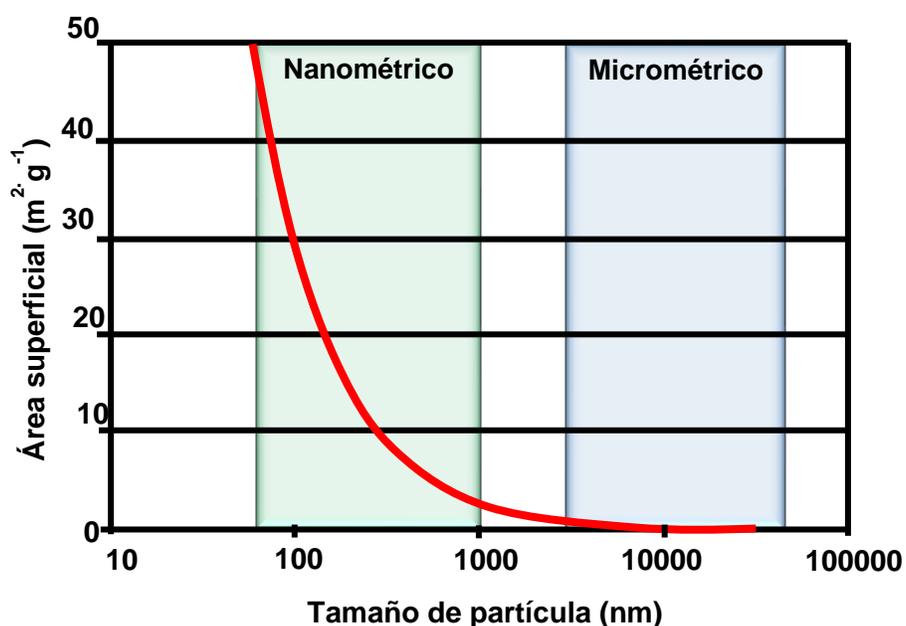


Figura. A.1. Relación entre el área superficial y el tamaño de partícula.

Adaptado de Merisko-Liversidge y Liversidge [1].

Anexo 3. Determinación del tamaño de partícula, espesor y diámetro de poro

El tamaño de partícula, diámetro de poro y espesor se calcularon utilizando las micrografías SEM de la sección experimental y el software ImageJ. A continuación, se muestra un ejemplo en donde se midió el espesor de las partículas.

En ImageJ se abre la micrografía sobre la cual se van a hacer las mediciones y se define la escala. Para determinar el tamaño del espesor se realizan una serie de mediciones que se van registrando (Fig. A.2), y con los datos obtenidos se puede hacer un análisis estadístico para determinar los tamaños promedios de las partículas, espesores y de los diámetros de poro.

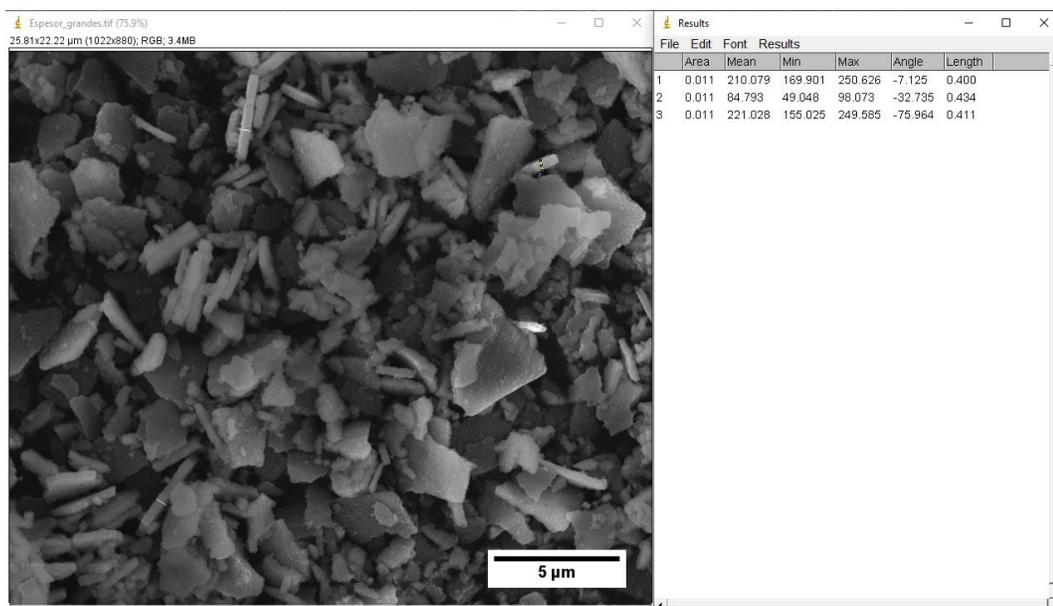


Figura. A.2. Mediciones de espesor utilizando ImageJ.

Bibliografía

- [1] E. M. Merisko-Liversidge and G. G. Liversidge, "Drug Nanoparticles: Formulating Poorly Water-Soluble Compounds," *Toxicol. Pathol.*, vol. 36, no. 1, pp. 43–48, 2008.