



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE
SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS DE POSGRADOS
PROGRAMA DE POSGRADOS EN CIENCIAS
EN INGENIERÍA QUÍMICA

**MICROACARREADORES HÍBRIDOS DE SILICIO
POROSO/QUITOSANO PARA LA TERAPIA DUAL
DE DOLOR - INFLAMACIÓN**

Tesis que para obtener el grado en
Maestro en Ciencias en Ingeniería Química

Presenta:
Báez Fernández Fidela Xochitlquetzal

Director de tesis:
Dra. Alma Gabriela Palestino Escobedo
Co – director de tesis:
Dra. Cándida Anahy Cisneros Covarrubias



San Luis Potosí, S.L.P., México.

Enero 2024



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, en el Nivel Consolidado.

Número de registro de la beca otorgada por CONACyT: No. CVU **998140**

Proyecto de ciencia básica CB 2017-2018 “**SINTESIS, CARACTERIZACIÓN Y EVALUACIÓN DE PROPIEDADES DE COMPOSITOS FUNCIONALES DE NUEVA GENERACIÓN**”, con número **A1-S-31287**.



Microacarreadores híbridos de Silicio Poroso/Quitosano para la terapia dual de Dolor-Inflamación © 2023 por Báez Fernández Fidela Xochitlquetzal se distribuye bajo una licencia [Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

<input type="checkbox"/>	Título	Informe	Autor	Procesados	Acciones
<input type="checkbox"/>	MICROACARREADORES HÍBRIDOS DE SILICIO POROSO/QUITOSANO PARA LA TERAPIA DUAL DE DOLOR - INFLAMACIÓN 1 part - 0 words	22%	Fidela Xochitlquetzal Báez Fernández	4 ene 2024 12:07:25	 



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE
SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS DE POSGRADOS
PROGRAMA DE POSGRADOS EN CIENCIAS
EN INGENIERÍA QUÍMICA

**MICROACARREADORES HÍBRIDOS DE SILICIO
POROSO/QUITOSANO PARA LA TERAPIA DUAL DE
DOLOR - INFLAMACIÓN**

Tesis que para obtener el grado en
Maestro en Ciencias en Ingeniería Química

Presenta:

Báez Fernández Fidela Xochitlquetzal

Dra. Alma Gabriela Palestino
Escobedo
Director de tesis

Dra. Cándida Anahy Cisneros
Covarrubias
Co - director de tesis

Sinodales:

Dr. Raúl González García

Dra. María de Lourdes Betancourt
Mendiola



Dra. Patricia Aguirre Bañuelos

Comité Académico del posgrado en Ciencias en Ingeniería Química

Facultad de Ciencias Químicas

Presente:

Por medio de la presente comunicamos que la tesis llevada a cabo por la alumna de maestría Fidela Xochitlquetzal Báez Fernández, titulada “MICROACARREADORES HÍBRIDOS DE SILICIO POROSO/QUITOSANO PARA LA TERAPIA DUAL DE DOLOR - INFLAMACIÓN”, ha sido concluida y aprobada por el comité tutorial para iniciar los trámites correspondientes para su titulación, la cual tendrá lugar el próximo día 08 de enero del 2024 a las 18:00 horas en el auditorio chico de la Facultad de Ciencias Químicas.

Firmas

Dra. Alma Gabriela Palestino Escobedo _____

Directora

Dra. Cándida Anahy Cisneros Covarrubias _____

Co - directora

Dra. María de Lourdes Betancourt Mendiola _____

Asesora

Dr. Raúl González García _____

Asesor

Dr. Patricia Aguirre Bañuelos _____

Asesor

*A mi madre, Jackelin Fernández, por tu amor incondicional, y tu apoyo en cada paso que
doy en la búsqueda de ser mejor persona y profesional.
A mi abuelita Anita, desde el cielo eres esa luz que me da fuerzas para continuar.*

Agradecimientos institucionales

A CONAHCyT por el financiamiento otorgado para la beca de maestría a través del proyecto de ciencia básica CB 2017-2018 **“SINTESIS, CARACTERIZACIÓN Y EVALUACIÓN DE PROPIEDADES DE COMPOSITOS FUNCIONALES DE NUEVA GENERACIÓN”**, con número **A1-S-31287**. Agradezco de igual manera por la beca otorgada con número de registro **No. CVU: 998140**.

A la Dra. Alma Gabriela Palestino Escobedo, por la orientación durante el desarrollo de todo el proyecto y siempre brindarme su confianza, apoyo y consejos, además por darme la oportunidad de unirme a su grupo de investigación.

A la Dra. Cándida Anahy Cisneros Covarrubias, por brindarme su apoyo incondicional, además de su tiempo y paciencia para explicarme las técnicas necesarias para la realización del proyecto.

Al Dr. Fernando Azael Gómez Durán por su apoyo en el laboratorio, al brindarme asesoría en las técnicas de caracterización y analíticas presentadas, al igual que en los mecanismos de reacción estudiados en el proyecto.

A la Dra. Patricia Aguirre, por proporcionarnos el diclofenaco y resveratrol necesarios para la realización del proyecto, asesorías sobre los fármacos y apoyo en general durante la realización del protocolo en biomodelos.

Al M.V.Z. Roberto Torres Ramírez por su apoyo y acompañamiento durante la realización de los estudios en Biomodelos y a la unidad de Biociencias de la Facultad de Ciencias Químicas, por las instalaciones necesarias.

Al Laboratorio de Biopolímeros y Nanoestructuras de la Facultad de Ciencias Químicas, por recibirme y permitirme realizar la investigación para el proyecto.

Finalmente, agradecer a la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, a la Facultad de Ciencias Químicas y al Posgrado en Ciencias en Ingeniería Química, por proporcionarme todo el conocimiento adquirido en estos años.

Agradecimientos personales

Me gustaría agradecer primeramente a mi madre Jackelin Fernández López, por ser mi fortaleza, y porque siempre ha luchado por que mi hermano y yo salgamos adelante, sin ella no estaría obteniendo este logro; gracias por siempre confiar en mí. A mi hermano Joaquín, mi mejor amigo, siempre presente en mi vida, gracias inmensas por confiar en mí, gracias por animarme y por siempre hacerme reír, de verdad no tienes idea cuanto te adoro.

Claudio Luna, siempre has estado a mi lado en todo momento por muy difícil que fuera, gracias por entenderme en los momentos más complicados, por darme ánimos cuando quiero rendirme y por siempre festejar mis logros. Gracias por la paciencia y por el tiempo que me dedicas, eres mi mejor amigo y el mejor novio que existe.

A mi amiga Ashanti Montes, en poco tiempo te has convertido en una gran amiga, no hubiera sobrevivido esta travesía sin tu compañía y sin las risas diarias. Gracias por todo el apoyo y por los conocimientos, te admiro en todo lo que haces y en tu disciplina. Gracias a mis compañeros y amigos del posgrado y el laboratorio, Uriel, Moisés, Eli, Laura e Issac, ustedes le dieron alegría a todos mis días y a mi proyecto, gracias por el apoyo y las risas.

A mi mejor amiga Marisol, gracias por tu amistad durante tantos años, me gusta mucho ser tu amiga. Gracias por siempre apoyarme y reírte conmigo, eres increíble, admiro tu inteligencia y temple, espero siempre tener tu amistad.

A Anahy Cisneros, porque además de ser mi co-asesora siempre has sido mi amiga, gracias por apoyarme en la realización de mis experimentos, por los conocimientos y por la bonita amistad que formamos, por tomar café conmigo con platicas agradables, gracias por tu confianza y paciencia.

A la Dra. Gaby Palestino por abrirme las puertas de su laboratorio y de su grupo de investigación, siempre la he admirado, es una mujer increíble y trabajar con usted ha sido un placer. Gracias por sus consejos tanto personales como académicos, este logro no hubiera sido posible sin su apoyo, mil gracias.

A Daniela Méndez por su apoyo durante su servicio social

Resumen

En este trabajo de investigación se diseñaron microacarreadores a base de micropartículas de silicio poroso (mPSi) y quitosano (Q) recubiertos con una capa entérica de gelatina (Gel) y se evaluó su potencial aplicación como vehículos para la administración sostenida de diclofenaco (DCF) y resveratrol (RSV). Las mPSi se caracterizaron por ser un material nanoestructurado con tamaño promedio de $1 \pm 0.31 \mu\text{m}$, espesor de $0.5 \pm 0.08 \mu\text{m}$ y tamaño medio de poro de $67 \pm 17 \text{ nm}$. Las nanoestructuras de PSi se funcionalizaron superficialmente mediante la incorporación de grupos amino-aldehídos, con la finalidad de utilizarlos como puentes de acoplamiento del biopolímero quitosano, la conjugación química, así como la morfología y cargas superficiales de las mPSi antes y posterior a su conjugación fueron evaluadas mediante espectroscopia de infrarrojo con transformada de Fourier, microscopia electrónica de barrido, microscopía electrónica de transmisión, análisis termogravimétrico y potencial ζ . Se llevó a cabo la carga simultánea de ambos fármacos mediante inmersión, la conjugación química del Q y el recubrimiento con la capa entérica de Gel, variando las concentraciones de Gel y GTA se evaluó mediante un diseño central compuesto para obtener el material óptimo que permitiera una liberación sostenida. La capacidad de carga de DCF y RSV en los compositos se cuantificó mediante UV-Vis, obteniendo una carga total de 0.92 mg de DCF y 1.07 de RSV por mg de partícula. Adicionalmente se realizaron liberaciones *in vitro* de ambos fármacos en fluido gástrico (pH 1.2) y en fluido intestinal (pH 6.8) simulado, los cuales mostraron mayor velocidad de liberación en pH 6.8 debido a la baja solubilidad de la gelatina en pH ácidos. Las cinéticas de liberación mostraron un ajuste al modelo cinético Korsmeyer – Peppas, el cual es utilizado principalmente para describir materiales poliméricos. Finalmente, se realizó una evaluación antiinflamatoria y antinociceptiva *in vivo*, utilizando como biomodelo ratas Wistar de sexo indistinto con un modelo de edema inducido por carragenina, encontrando que las [mPSi – Q]Gel presentan un efecto antiinflamatorio en comparación con los fármacos individuales encapsulados únicamente en gelatina y con el grupo control; de igual manera se observa un efecto analgésico tardío aunque en menor proporción comparado con los grupos mencionados anteriormente.

Palabras Clave: Silicio poroso, Quitosano, Gelatina, Diclofenaco, Resveratrol, Terapia dual, Inflamación, Capa entérica, Liberación sostenida.

Abstract

In this research work, microcarriers based on microparticles of porous silicon (mPSi) and chitosan (Q) coated with an enteric layer of gelatin (Gel) were designed and their potential application as vehicles for the sustained administration of diclofenac (DCF) was evaluated. and resveratrol (RSV). The mPSi were characterized as a nanostructured material with an average size of $1 \pm 0.31 \mu\text{m}$, thickness of $0.5 \pm 0.08 \mu\text{m}$ and average pore size of $67 \pm 17 \text{ nm}$. The PSi nanostructures were superficially functionalized by incorporating amino-aldehyde groups, with the purpose of using them as coupling bridges for the chitosan biopolymer, the chemical conjugation, as well as the morphology and surface charges of the mPSi before and after their conjugation were evaluated by Fourier transform infrared spectroscopy, scanning electron microscopy, transmission electron microscopy, thermogravimetric analysis and ζ potential. The simultaneous loading of both drugs was carried out half-immersion, the chemical conjugation of Q and the coating with the enteric layer of Gel, varying the concentrations of Gel and GTA was evaluated through a central composite design to obtain the optimal material that allows a sustained release. The loading capacity of DCF and RSV in the composites was quantified by UV-Vis, obtaining a total loading of 0.92 mg of DCF and 1.07 of RSV per mg of particle. Additionally, in vitro releases of both drugs were carried out in simulated gastric fluid (pH 1.2) and intestinal fluid (pH 6.8), which showed a higher release rate at pH 6.8 due to the low solubility of gelatin at acidic pH. The release kinetics showed a fit to the Korsmeyer – Peppas kinetic model, which is mainly used to describe polymeric materials. Finally, an in vivo anti-inflammatory and antinociceptive evaluation was carried out, using as a biomodel Wistar rats of indistinct sex with a model of edema induced by carrageenan, finding that [mPSi – Q]Gel presents an anti-inflammatory effect compared to individual drugs encapsulated only. . in gelatin and with the control group; Likewise, a late analgesic effect is observed, although to a lesser extent compared to the groups mentioned above.

Keywords: Porous silicon, Chitosan, Gelatin, Diclofenac, Resveratrol, Dual therapy, Inflammation, Enteric coating, Sustained release.

Tabla de contenido

Índice de Figuras	xii
Índice de Tablas	xv
Capítulo 1. Introducción.....	1
Capítulo 2. Marco Teórico.....	4
2.1 La inflamación	4
2.1.1 Tratamientos actuales	4
2.2 Diclofenaco	5
2.3 Resveratrol	6
2.4 Sinergia entre fármacos.....	7
2.4.1 Sinergia entre DCF y RSV	8
2.5 Plataformas de liberación sostenida.....	8
2.5.1 Terapia dual en sistemas de liberación sostenida	11
2.5.2 Materiales para sistemas de liberación sostenida.....	12
2.6 Silicio poroso	13
2.6.1 Fabricación de Silicio Poroso.....	13
2.6.2 Oxidación de Silicio Poroso.....	15
2.6.3 Biocompatibilidad del Silicio Poroso.....	17
2.6.4 Biodegradabilidad del Silicio Poroso.....	17
2.6.5 Silicio Poroso como plataforma de liberación de fármacos.....	18
2.7 Compositos	19
2.7.1 Quitosano	20
2.7.2 Mucoadhesividad del Quitosano	21
2.7.3 Biocompatibilidad del Quitosano.....	22
2.7.4 Biodegradabilidad del quitosano.....	22
2.7.5 Solubilidad del Quitosano	23
2.7.6 Compositos de Silicio Poroso – Quitosano.....	24
2.8 Capa entérica.....	24
2.8.1 Gelatina	25
2.8.2 Entrecruzantes de la Gelatina.....	26
Capítulo 3. Justificación, Hipótesis y Objetivos	28

3.1 Justificación	28
3.2 Hipótesis	29
3.3 Objetivo General.....	29
3.3.1 Objetivos específicos.....	29
Capítulo 4. Metodología Experimental	31
4.1 Materiales.....	31
4.2 Síntesis de micropartículas de Silicio Poroso (mPSi).....	31
4.3 Modificación superficial de las mPSi Ox	33
4.3.1 Cuantificación de grupos aminos libres	34
4.4 Carga simultanea de Diclofenaco (DCF) – Resveratrol (RSV).....	34
4.5 Conjugación química de quitosano.....	35
4.6 Capa entérica formada con gelatina.....	35
4.6.1 Diseño central compuesto (DCC)	36
4.7 Caracterización fisicoquímica de micropartículas, compositos y cápsulas	36
4.7.1 Microscopía electrónica de barrido (SEM)	36
4.7.2 Microscopía electrónica de transmisión (TEM).....	37
4.7.3 Fisisorción de Nitrógeno	37
4.7.4 Espectrometría infrarroja por transformada de Fourier (FT - IR).....	37
4.7.5 Potencial ζ	37
4.7.6 Análisis termogravimétrico	38
4.8 Estudios de mucoadhesividad de los compositos y cápsulas de gelatina	38
4.9 Degradación enzimática.....	38
4.10 Liberación de fármacos <i>in vitro</i>	39
4.11 Evaluación <i>in vivo</i>	40
4.11.1 Animales.....	40
4.11.2 Edema de la pata de rata inducido por carragenina.....	41
4.11.3 Evaluación de la inflamación	41
4.11.4 Evaluación de la nocicepción mecánica	41
4.11.5 Análisis estadístico de los datos	42
Capítulo 5. Resultados y Discusión.....	43
5.1 Caracterización morfológica de las mPSi y de los compositos mPSi - Q	43
5.2 Espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier	46

5.4 Cuantificación de aminos libres	49
5.3 Análisis del potencial ζ	50
5.4 Interacción de los fármacos con el composito.	53
5.5 Carga de DCF - RSV, capacidad y eficiencia de carga en composito mPSi – Q.....	55
5.6 Análisis termogravimétrico.....	56
5.7 Formación de capa entérica y liberación de fármacos <i>in vitro</i>	58
5.7.1 Análisis de experimentos.....	58
5.7.2 Ajuste del modelo.....	60
5.7.3 Análisis de superficie de respuesta.....	64
5.7.4 Cápsula [mPSi – Q] Gel ideal	66
5.8 Degradación enzimática.....	66
5.9 Estudios de mucoadhesividad en mPSi, compositos mPSi – Q y capsulas [mPSi – Q]Gel	68
5.11 Perfiles de liberación <i>in vitro</i> de Diclofenaco y Resveratrol	71
5.11.1 Parámetros cinéticos de la liberación <i>in vitro</i>	73
5.12 Evaluación <i>in vivo</i>	77
5.12.1 Efecto antiinflamatorio.....	77
5.12.2 Efecto antinociceptivo.....	79
Capítulo 6. Conclusiones.....	81
Capítulo 7. Perspectivas	83
Bibliografía.....	84
ANEXO I.....	93
ANEXO II	94
ANEXO III	95
ANEXO IV	97
Productos obtenidos.....	102

Índice de Figuras

Figura 1. Estructura química del diclofenaco (Ácido 2-(2-[(2,6-diclorofenyl)amino]fenil)acético según la IUPAC).....	5
Figura 2. Estructura química del resveratrol (5-[(E)-2-(4-hydroxyphenyl)ethenyl]benzene-1,3-diol según la IUPAC).	7
Figura 3. Representación gráfica de diversos métodos de administración de fármacos.	10
Figura 4. Mecanismo de reacción de formación de estructuras porosas sobre silicio cristalino	15
Figura 5. Producción química del quitosano a partir de quitina.....	21
Figura 6. Estructura química de la gelatina.	25
Figura 7. Representación gráfica del sistema de ataque utilizado durante la síntesis de las micropartículas de silicio poroso.....	32
Figura 8. Micrografías SEM y TEM que muestran el tamaño de las micropartículas (largo y ancho), el espesor y las dimensiones de los poros de mPSi. (a - b) Micropartículas observadas en SEM. c) Poros en la superficie de las mPSi observadas en SEM. d) Vista lateral de una mPSi en TEM. e) Micropartículas de PSi observadas en TEM. f) Histograma del tamaño de la mPSi. g) Histograma del grosor de la mPSi. h) Histograma del tamaño de los poros de la mPSi. ...	44
Figura 9. Comparación de micropartículas de silicio poroso y compositos a) mPSi observadas en SEM. b) mPSi – A – G – Q observadas en SEM c) Vista de mPSi en TEM e) mPSi – A – G – Q observadas en TEM.	45
Figura 10. Comparación de micropartículas de silicio poroso y compositos observadas en TEM y mapeo elemental del material buscando Silicio, Oxígeno, Carbono y Nitrógeno en a) mPSi oxidadas y (b) Composito mPSi – Quitosano.....	46
Figura 11. Espectros FTIR - ATR de cada paso durante la síntesis de compositos. (a)mPSi térmicamente oxidadas (b)mPSi – APTES, (c)mPSi – A – G, (d)mPSi – A – G – Q.....	47

Figura 12. Espectros FTIR - ATR del compositos con y sin carga de fármacos, comparando con los fármacos puros. (a) mPSi – A – G – Q (b) Diclofenaco (c) Resveratrol (d) mPSi – A – G – DCF – RSV – Q.....	49
Figura 13. Estudio del potencial Z en cada paso de la síntesis de los compositos mPSi – Q cargados utilizando DCF y RSV.....	52
Figura 14. Diagrama de especiación del Diclofenaco.....	53
Figura 15. Diagrama de especiación del Resveratrol.....	54
Figura 16. Curva potencial ζ contra el pH de los compositos mPSi – DCF – RSV – Q.....	55
Figura 17. Graficas del análisis termogravimétrico realizado en las diferentes etapas de la síntesis de compositos.....	58
Figura 18. Valores experimentales representados gráficamente frente a los valores predichos a partir del modelo de regresión de (a) % de DCF liberado en SIF a las 12h y (b) % de RSV liberado en SIF a las 12h (c) % de DCF liberado en SGF a las 12 h y (d) % de RSV liberado en el FPS a las 12h.....	64
Figura 19. Gráfico de superficie de respuesta de (a) % de DCF liberado en SIF a las 12 h (b) % de RSV liberado en SIF a las 12 h (c) % de DCF liberado en SGF a las 12 h (d) % de RSV liberado en SGF a las 12h.....	65
Figura 20. Cápsulas obtenidas con el diseño de experimentos con diferentes concentraciones. (a) 5.25% de Gel y 3.25% de GTA, (b) 7.5% de Gel y 5.0% de GTA, (c) 7.50% de Gel y 1.5% de GTA y (d) 3.0% de Gel y 5.0% de GTA.....	66
Figura 21. Degradación enzimática de las capsulas de las [mPSi – Q]Gel estudiada in vitro.....	68
Figura 22. Eficiencia mucoadhesiva de las micropartículas de mPSi oxidadas, compositos mPSi – Q y capsulas [mPSi – Q]Gel en función del pH y el tiempo.....	70
Figura 23. Perfiles de liberación in vitro de Diclofenaco y Resveratrol en a) Fluido gástrico simulado y en b) Fluido intestinal simulado.....	72

Figura 24. Perfiles de liberación in vitro de Diclofenaco y Resveratrol en fluido gástrico simulado analizados con el modelo de (a) Primer orden y (b) Korsmeyer – Peppas.	75
Figura 25. Perfiles de liberación in vitro de Diclofenaco y Resveratrol en fluido intestinal simulado analizados con el modelo de (a) Primer orden y (b) Korsmeyer - Peppas.....	76
Figura 26. Evolución en el tiempo del edema inflamatorio inducido por carragenina en biomodelos que recibieron los tratamientos.	78
Figura 27. Efecto antiinflamatorio de los tratamientos medido como el área bajo la curva del volumen de la pata. Significancia: *p < 0.0152:	78
Figura 28. Evolución temporal del umbral nociceptivo mecánico, a partir de la generación de edema inducido por carragenina en biomodelos que recibieron los tratamientos.....	80
Figura 29. Efecto antinociceptivo de los tratamientos medido como el aumento del área bajo la curva del umbral mecánico. Significancia:*p < 0.0265.	80
Figura 30. Curva de calibración utilizando APTES para cuantificación de aminos libres.....	93
Figura 31. Curvas de calibración de Mucina para determinación de Mucoadhesividad utilizando (a) Fluido gástrico simulado y (b) Fluido intestinal simulado.....	94
Figura 32. Estudios de liberación en SGF realizados a los materiales obtenidos en el diseño de experimentos.....	99
Figura 33. Estudios de liberación en SIF realizados a los materiales obtenidos en el diseño de experimentos.....	101

Índice de Tablas

Tabla 1. Estructura molecular y propiedades fisicoquímicas del Diclofenaco.	6
Tabla 2. Estructura molecular y propiedades fisicoquímicas del Resveratrol.	7
Tabla 3. Variaciones en el método de carga simultánea de fármacos	35
Tabla 4. Valores experimentales y niveles codificados de las variables independientes.	36
Tabla 5. Vibraciones características en el espectro FTIR de los fármacos:	48
Tabla 6. Grupos amino libres presentes en los materiales desarrollados.	50
Tabla 7. Especies químicas predominantes de las micropartículas y compositos en suspensiones acuosas en función del pH.	52
Tabla 8. Carga de fármacos, capacidad y eficiencia de carga.....	56
Tabla 9. Coeficientes de regresión estimados y valores P del modelo polinómico de	59
Tabla 10. Coeficientes de regresión estimados y valores P del modelo polinómico	60
Tabla 11. Diseño compuesto central factorial 16 con variables no codificadas. Valores experimentales y predichos para el % de liberación de DCF y RSV en SIF a las 12 h.	62
Tabla 12. Diseño compuesto central factorial 16 con variables no codificadas. Valores experimentales y predichos para el % de liberación de DCF y RSV en SGF a las 12 h.	63
Tabla 13. Parámetros de ajuste para la liberación de Diclofenaco y Resveratrol en la capsula [mPSi – Q]Gel ideal.	76
Tabla 14. Curva de calibración de APTES para la determinación de grupos amina	93
Tabla 15. Curvas de calibración de Mucina para la determinación de fuerza mucoadhesiva. (a) Mucina en Fluido gástrico simulado y (b) Mucina en Fluido intestinal simulado.	94
Tabla 16. Curva de calibración y absortividades de Diclofenaco en SGF.	95

Tabla 17. Curva de calibración y absortividades de Resveratrol en SGF.....	96
Tabla 18. Curva de calibración y absortividades de Diclofenaco en SIF.....	96
Tabla 19. Curva de calibración y absortividades de Resveratrol en SIF.....	96

Capítulo 1. Introducción

A lo largo de la historia, el ser humano ha buscado constantemente mejorar su calidad de vida recurriendo al consumo de plantas con propiedades medicinales desde tiempos prehistóricos. La búsqueda para controlar y eliminar el dolor fue uno de los primeros retos a los que se enfrentó la medicina, actualmente aún se buscan soluciones para este inconveniente; en particular, entre los siglos XVII y XVIII, los médicos utilizaban sustancias como el opio, el éter y el cloroformo como anestésicos para aliviar el dolor en sus pacientes.¹

Posteriormente, se descubrió que la inflamación suele acompañar al dolor e incluso, en algunos casos, puede ser la causa de este. La inflamación es uno de los procesos más importantes en la defensa celular contra lesiones o infecciones microbianas. Existen dos tipos de inflamación, siendo la más común la inflamación aguda, la cual tiene una duración de unas pocas horas o días. Por otro lado, encontramos la inflamación crónica que puede prolongarse durante meses e incluso años y se presenta en enfermedades como el cáncer, la diabetes, el asma, entre otras.^{2,3} El mecanismo de la inflamación puede ser descrito como una cadena de respuestas dinámicas que incluyen eventos tanto celulares como vasculares; durante el proceso, los glóbulos blancos, plasma y fluidos son trasladados al sitio afectado lo que provoca la inflamación en zona.²

En la actualidad existen diversos tratamientos para combatir la inflamación entre los cuales se encuentran los fármacos esteroides, como la betametasona, prednisolona y dexametasona, así como los fármacos no esteroides (AINEs), como la aspirina, el diclofenaco, el ibuprofeno, la indometacina, el naproxeno, la nimesulida, entre otros. Si bien estos medicamentos cumplen su función debido a sus efectivas propiedades antiinflamatorias, el uso prolongado puede conllevar algunos efectos secundarios. Los fármacos esteroides, por ejemplo, pueden provocar atrofia suprarrenal, osteoporosis, supresión de la respuesta ante infecciones o lesiones, y otras condiciones. Por otro lado, el uso continuo de los AINEs está asociado con problemas gastrointestinales, retención de líquidos, úlceras gástricas y que además de su uso crónico pueda causar problemas

broncoespasmo debido al bloqueo de las prostaglandinas fisiológicas e inflamatorias, así como problemas cardíacos.^{2,4}

Existen diversas estrategias para contrarrestar los efectos secundarios no deseados de los fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINEs). Entre ellas, se puede optar por utilizar agentes antiinflamatorios de origen natural², la coadministración de AINEs con otros terapéuticos, lo cual permite reducir la dosis necesaria^{5,6} y finalmente, el uso de sistemas de liberación controlada de fármacos que presentan la ventaja de mantener una concentración adecuada de medicamento durante un período prolongado, que, a su vez, permite lograr un efecto terapéutico sin aumentar significativamente los efectos secundarios no deseados.⁷

Los sistemas de liberación controlada de fármacos basados en nanomateriales, como las micelas⁸, nanotubos de carbono⁹, micropartículas de silicio poroso, etc., ofrecen diversas ventajas significativas, debido a que su superficie es modificable para adaptarse a necesidades específicas, son capaces de transportar múltiples fármacos simultáneamente, lo que puede generar un efecto terapéutico sinérgico; adicionalmente tienen la capacidad de brindar protección contra las condiciones ácidas del estómago, garantizando la integridad de los fármacos. Finalmente, proporcionan la liberación controlada en sitios específicos en respuesta a estímulos internos o externos y una mayor biodisponibilidad.^{10,11}

Como se mencionó, una de las estrategias para mitigar el daño causado por fármacos es el uso de terapéuticos de origen natural y la coadministración con otros terapéuticos, para esto, en este proyecto se propone el uso de Resveratrol (RSV), el cual es un compuesto polifenólico de origen natural que se puede encontrar en la uva y el vino, y que se caracteriza por sus múltiples acciones farmacológicas, principalmente antiinflamatoria, antitumoral e inmunomoduladora¹²; además, se ha reportado que las propiedades antioxidantes del RSV tienen un papel protector contra varias lesiones hepáticas y posee un bajo perfil de efectos secundarios.^{5,13}

Los materiales con propiedades útiles para el desarrollo de sistema de liberación de fármacos son muy variados, entre ellos se encuentra el Silicio poroso (PSi); un material nanoestructurado, con una morfología compuesta por una red desordenada de poros y con una alta reactividad superficial¹⁴, es biocompatible, biodegradable y tiene una alta capacidad

de carga terapéutica, el uso de micropartículas P*S*i (mP*S*i) como sistemas de liberación es de gran interés¹⁵, pero, a pesar de que tiene la capacidad de liberar de manera sostenida, la velocidad a la que se liberan los terapéuticos podría mejorarse, pues es relativamente rápida. La unión de este material con un biopolímero forma un nuevo material, conocido como composito, que presenta nuevas características fisicoquímicas, y mejora las propiedades de los materiales que intervienen, por lo que ahora no se muestran como materiales individuales, sino como un nuevo material¹⁶. El quitosano (Q) es un polisacárido catiónico, es biocompatible, biodegradable, no tóxico y tiene actividad antimicrobiana¹⁷, tiene propiedades mucoadhesivas, lo que permite que el material permanezca en la mucosa del organismo por períodos prolongados y así mejorar la absorción terapéutica.¹⁸

Cuando el Q es utilizado en sistemas de administración de fármacos, la solubilidad y degradabilidad del Q podría ser una desventaja, debido a que, cuando se encuentra en soluciones acuosas con un pH < 6.0, presenta excelente solubilidad¹⁹, esto puede causar que cuando el material se encuentre en el estómago no sea estable y permita la degradación de los fármacos antes de ser absorbidos en el intestino y no permitir su llegada al sistema circulatorio, afectando directamente la biodisponibilidad del fármaco. Una estrategia para minimizar esta problemática es utilizar una capa entérica, la cuales un recubrimiento externo en el material que también puede ser utilizada como forma de dosificación para una terapia oral. El recubrimiento utilizado para generar la capa entérica está compuesto por biopolímeros y su principal función es evitar la liberación de fármacos en el estómago, una característica importante es que una vez llevada a cabo su función protectora debe permitir la liberación del fármaco en el intestino delgado, para lograr esto, es necesario utilizar un polímero que sea insoluble en pH ácido pero soluble en pH intestinal, además debe ser biocompatible y no tóxico.^{20,21}

La gelatina cumple con estos requisitos, ya que es un biopolímero natural, biocompatible y biodegradable con baja solubilidad en ambiente ácido²²; ha sido utilizada con éxito como recubrimiento entérico en probióticos administrados por vía oral, donde entre el 50 - 60% de los probióticos permanecieron activos después de haber sido expuestos a fluidos simulados de saliva, estómago e intestino delgado.²³

Capítulo 2. Marco Teórico

2.1 La inflamación

La inflamación es un proceso central fundamental, altamente coordinado y complejo que implica la activación del sistema inmunitario con la intención de proteger al organismo frente a diversos estímulos nocivos, como infecciones, lesiones o toxinas. Es un mecanismo de defensa crucial en el que intervienen el sistema inmunitario, los vasos sanguíneos y diversas células y moléculas. Sin embargo, aunque es una respuesta natural, puede evolucionar produciendo una inflamación crónica o incontrolada, que a su vez puede provocar diversos problemas de salud, como los trastornos neurodegenerativos, cáncer y enfermedades cardiovasculares.^{2,24}

2.1.1 Tratamientos actuales

Los enfoques terapéuticos para contrarrestar la inflamación en la actualidad se han centrado en la supresión e inhibición de los mediadores proinflamatorios, son moléculas que actúan sobre los vasos sanguíneos y células inflamatorias para iniciar y regular la respuesta inflamatoria del organismo. Los tratamientos más comúnmente administrados incluyen corticosteroides como la betametasona, prednisolona y dexametasona. Un segundo tipo de tratamiento son los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), como la aspirina, diclofenaco, ibuprofeno, indometacina, naproxeno, nimesulida, etc. Estos últimos alivian la inflamación y tratan diversas condiciones causadas por este proceso, como la artritis reumatoide y la fiebre aguda, además de proporcionar alivio a dolores cotidianos.²⁵

Sin embargo, aunque cumplen su función y poseen excelentes propiedades antiinflamatorias, el uso prolongado de estos medicamentos puede traer consigo algunos efectos secundarios, los fármacos esteroideos pueden provocar atrofia suprarrenal, osteoporosis e incluso suprimir la respuesta a infecciones o lesiones, entre otras complicaciones. Por otro lado, el continuo uso de fármacos no esteroideos puede llevar a úlceras pépticas y broncoespasmos debido a que bloquea las prostaglandinas fisiológicas e inflamatorias. Adicionalmente, en algunos casos puede desencadenar problemas cardíacos.⁴

2.2 Diclofenaco

El diclofenaco sódico (DCF) es un medicamento antiinflamatorio no esteroideo (AINE) recetado comúnmente, conocido por sus propiedades, que ha demostrado ser efectivo en el tratamiento de diversos problemas inflamatorios, como la artritis reumatoide, osteoartritis, lesiones musculoesqueléticas y deportivas, de igual manera, se utiliza para aliviar la dismenorrea y dolor postoperatorio. Desde su introducción en Japón en 1974, este fármaco se ha utilizado extensamente en 120 países y actualmente se encuentra entre los ocho medicamentos más vendidos y es el AINE más utilizado en todo el mundo.^{12,26}

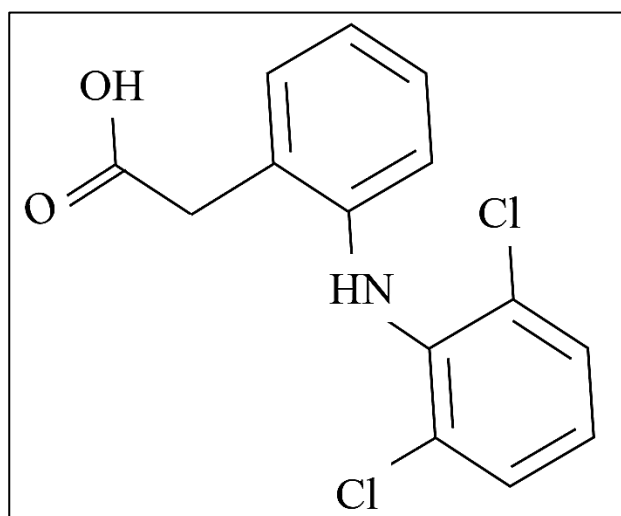


Figura 1. Estructura química del diclofenaco (Ácido 2-(2-[(2,6-diclorofenil)amino]fenil)acético según la IUPAC).

La estructura química del diclofenaco se muestra en la figura 1, este fármaco posee una constante de disociación (pKa) de 4.15 y es altamente soluble en agua y en etanol²⁷; la información de la molécula se encuentra en la Tabla 1. El diclofenaco ejerce su acción terapéutica a través de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, bloqueando tanto la ciclooxigenasa-1 (COX-1) como la ciclooxigenasa-2 (COX-2) con relativa equipotencia. Adicionalmente, una extensa investigación ha revelado que la actividad farmacológica del diclofenaco tiene mecanismos de acción novedosos y multimodales. Sin embargo, el uso de diclofenaco se asocia con diversas complicaciones, siendo las gastrointestinales, como úlceras gástricas y sangrado, las más comunes.^{4,28}

Montiel-Ruiz y colaboradores encontraron que la combinación del diclofenaco con otros fármacos analgésicos presenta una ventaja potencial, pues permite utilizar dosis más bajas, reduciendo así la incidencia de efectos secundarios y, además, debido a que el dolor involucra múltiples mecanismos, la terapia combinada podría mejorar significativamente el manejo del dolor.¹²

Tabla 1. Estructura molecular y propiedades fisicoquímicas del Diclofenaco.

	Peso molecular (g/mol)	Tamaño X, Y, Z (Å) ^a	Volumen (Å ³) ^a	pK _a ²⁷
Diclofenaco C ₁₄ H ₁₁ C ₁₂ NO ₂	296.148	11.44	249.79	4.15
		8.513		
		7.540		

^a Calculado utilizando UCSF Quimera. Un sistema de visualización para investigación y análisis exploratorios.²⁹

2.3 Resveratrol

El resveratrol (RSV) es un polifenol natural con la fórmula química es C₁₄H₁₂O₃, está compuesto por dos anillos de fenol unidos por un doble enlace con estireno, su estructura química se muestra en la figura 2 y tiene 3 constantes de disociación (pK_a) en 8.99, 9.63 y 10.64³⁰, con una vida media de 8 a 14 minutos³¹; la información de la molécula es presentada en la Tabla 2. Este se considera como un nutraceutico, pues se encuentra en varios alimentos como uvas, moras, arándanos y sus derivados como el vino; el RSV presenta diversas propiedades beneficiosas para la salud, pues es antioxidante, antiinflamatorio, antitumoral y cardioprotector^{31,32}. Asimismo, se han documentado otras propiedades terapéuticas relevantes, incluyendo efectos antivirales, antidiabéticos y neuroprotectores.³³⁻³⁵

En términos generales, los polifenoles tienen la capacidad de atenuar respuestas oxidativas e inflamatorias en diferentes células y el resveratrol, como polifenol no es excepción; entre la variedad de estudios realizados para entender su actividad antiinflamatoria, se destaca la investigación realizada por Zhang y colaboradores, quienes buscaron inhibir la neuroinflamación causada por un daño cerebral, los resultados demostraron de manera efectiva que el resveratrol posee propiedades antiinflamatorias en el cerebro.³⁶

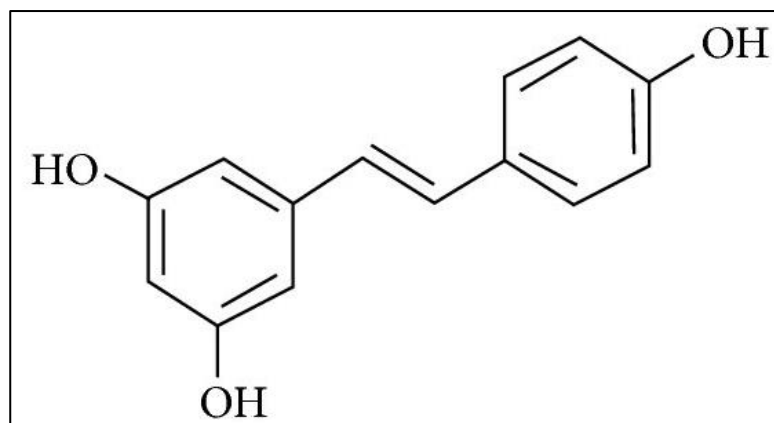


Figura 2. Estructura química del resveratrol (5-[(E)-2-(4-hydroxyphenyl)ethenyl]benzene-1,3-diol según la IUPAC).

Como se ha señalado, el resveratrol ofrece beneficios significativos en el campo de la medicina. Sin embargo, presenta también ciertas propiedades que pueden considerarse desventajas, pues es inestable químicamente y este tiende a oxidarse fácilmente; además, es altamente fotosensible y susceptible a la isomerización provocada por la exposición a los rayos UV. Adicionalmente, tiene una baja solubilidad en agua debido a su alta lipofilia y está presente en el organismo, se metaboliza y elimina muy rápidamente.³⁷ Estas características tienen un impacto directo en la biodisponibilidad del fármaco cuando se administra por vía oral y en su estabilidad metabólica en el cuerpo.^{31,38}

Tabla 2. Estructura molecular y propiedades fisicoquímicas del Resveratrol.

	Peso molecular (g/mol)	Tamaño X, Y, Z (Å) ^a	Volumen (Å ³) ^a	pK _a ³⁰
Resveratrol C₁₄H₁₂O₃	296.148	14.27	189.55	8.99
		8.065		9.63
		4.028		10.64

^a Calculado utilizando UCSF Quimera. Un sistema de visualización para investigación y análisis exploratorios.²⁹

2.4 Sinergia entre fármacos

Recientemente, se ha estudiado la terapia combinada de dos o más fármacos como una alternativa prometedora para mejorar el tratamiento de ciertas enfermedades; la principal ventaja de utilizar combinaciones radica en que cada agente terapéutico contribuye al efecto

global, lo que permite reducir la dosis necesaria y disminuir los efectos secundarios indeseados asociados, ya que la toxicidad se ve reducida. El estudio de la sinergia entre los fármacos ha revelado que, en la mayoría de los casos, la interacción entre los fármacos resulta en un aumento del efecto terapéutico total, es decir, los efectos individuales de cada fármaco se suman.^{39,40}

2.4.1 Sinergia entre DCF y RSV

En estudios preclínicos, se ha observado una interacción sinérgica entre estos fármacos, lo que sugiere que su combinación podría ser beneficiosa en el tratamiento contra la inflamación, en experimentos realizados en ratas, se analizó la combinación de RSV con DCF y se observó un incremento en el efecto antiinflamatorio, así como una disminución del daño hepático^{5,13} además, se observó que existe una interacción farmacocinética clínicamente significativa entre RSV y DCF, concluyendo que la combinación puede representar un enfoque novedoso para reducir la dosis y los efectos secundarios gastrointestinales asociados con DCF.⁵

En los estudios mencionados, se utilizaron formas tradicionales de dosificación, sin embargo, se ha demostrado que el uso de sistemas de administración controlada de fármacos es una solución para reducir la dosis y los efectos secundarios, sin comprometer la efectividad del tratamiento. El objetivo principal de estos sistemas es mejorar la dosificación del agente activo a lo largo de períodos prolongados, manteniendo niveles adecuados del fármaco dentro de la ventana terapéutica.^{41,42} Los sistemas de liberación controlada ayudan a mejorar la estabilidad farmacológica y evitan la degradación del fármaco antes de llegar al sitio de acción, adicionalmente, al proporcionar una dosificación precisa, se evita la necesidad de administrar una dosis múltiple y reduce los efectos secundarios ligados a ciertos fármacos.⁷

2.5 Plataformas de liberación sostenida

El proceso por el que pasan los fármacos en el organismo cuando son administrados es: absorción, distribución y metabolismo, posteriormente, están disponibles para la acción farmacológica. Para que un fármaco posea una buena eficiencia este debe pasar todos los procesos y tener al final un efecto terapéutico. Existen fármacos que, al tener una vida media

corta, baja solubilidad o inestabilidad química no logran tener un efecto terapéutico efectivo, necesitan múltiples dosis para lograrla o bien se utiliza en grandes cantidades, lo que causa muchos efectos secundarios.^{42,43}

La vía de administración de fármacos más comúnmente utilizada es la vía oral, siendo el intestino delgado el principal sitio de absorción, ya que proporciona aproximadamente 100 m² de superficie epitelial a través de la cual se puede llevar a cabo la absorción de los fármacos. Sin embargo, la manera convencional de esta forma de administración tiene ciertas limitaciones, por ejemplo, el tiempo de tránsito a lo largo del tracto gastrointestinal suele ser breve, oscilando entre 4 y 12 horas, debido a esto, gran parte del fármaco queda sin absorber. Otro problema que se presenta es la rápida degradación de los fármacos en el tracto gastrointestinal y la baja permeabilidad en la mucosa, lo que dificulta aún más la absorción de los fármacos en el intestino delgado causando que únicamente pequeñas concentraciones alcancen la circulación sistemática, que se traduce a, una biodisponibilidad deficiente y en general una baja eficiencia en la terapia.^{44,45}

En las últimas décadas, se ha centrado la investigación en el desarrollo de sistemas de liberación controlada de fármacos. Estos sistemas son una tecnología novedosa en el área de biomedicina y su principal objetivo es corregir las deficiencias en los métodos convencionales. Este tipo de sistemas tienen la capacidad de controlar la velocidad con la que se libera el terapéutico en el organismo, e incluso pueden controlar la zona en la que se debe liberar para obtener una terapia exitosa.^{41,42,46} En la Figura 3, se puede observar gráficamente el comportamiento de la concentración de los terapéuticos cuando son administrados por diferentes rutas; donde se encuentra representada la ventana terapéutica, la cual es un rango marcado con una franja color azul, esta es la concentración necesaria de fármaco en plasma que produce efecto terapéutico; se puede observar una línea roja, la cual es la concentración mínima a partir de esta aumenta el riesgo de aparición de efectos secundarios. Adicionalmente, se pueden observar los comportamientos de las diferentes maneras de administración, encontrando que cuando se realiza de manera intravenosa y oral se observa el rápido aumento de la concentración y posteriormente su rápida disminución, por lo que es necesaria la continua administración. Por otro lado, cuando se realiza una administración con liberación controlada se puede observar un comportamiento en el cual

se mantiene la concentración dentro de la ventana terapéutica durante más tiempo reduciendo la continua administración de los fármacos.⁴⁷

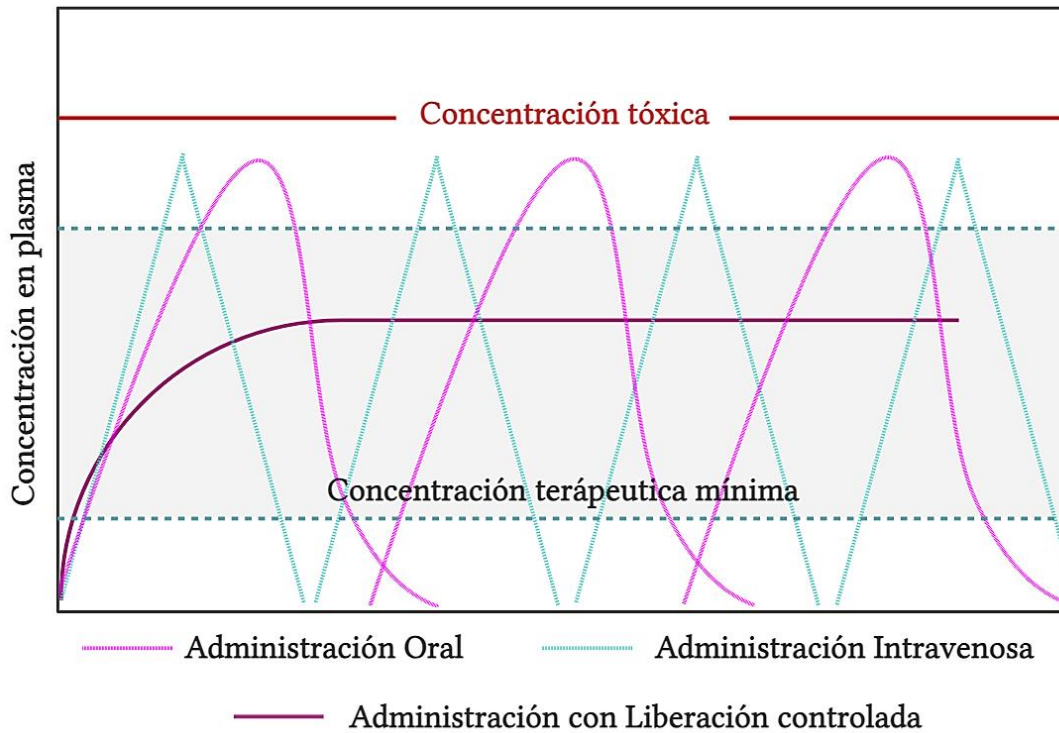


Figura 3. Representación gráfica de diversos métodos de administración de fármacos. Adaptada de Martin et al.⁴⁷

El uso de sistemas de liberación permite una “encapsulación” de los fármacos, esto contribuye a evitar la degradación de estos antes de su llegada al sitio de acción, ayudando directamente a alargar la vida media de los fármacos, lo que da como resultado una mayor biodisponibilidad. Otra ventaja de este tipo de sistemas es mantener de manera constante la dosis necesaria de medicamento durante el tiempo necesario, eliminando las múltiples dosis y evitar los efectos secundarios asociados a ciertos fármacos.⁷

Los sistemas de liberación controlada de fármacos ofrecen una serie de ventajas significativas. En primer lugar, presentan propiedades de superficie modificables que permiten anclar grupos químicos para su funcionalización y adaptar su comportamiento a las necesidades específicas, brindan protección contra las duras condiciones gástricas, asegurando la integridad de los fármacos, permiten la liberación controlada de los medicamentos en un sitio específico, en respuesta a estímulos internos o externos y

finalmente, estos sistemas tienen la capacidad de transportar múltiples fármacos y/o biomacromoléculas de manera simultánea, lo que puede generar un efecto terapéutico sinérgico y tratamiento más exitoso.^{10,11,48}

2.5.1 Terapia dual en sistemas de liberación sostenida

En la actualidad, se han desarrollado varios sistemas de liberación capaces de cargar y transportar simultáneamente dos agentes terapéuticos. Entre los diferentes materiales utilizados comúnmente, el biopolímero quitosano ha demostrado ser una plataforma de liberación eficaz, permitiendo la carga exitosa de dos terapéuticos en múltiples ocasiones y obteniendo resultados favorables.

Sadreddini y colaboradores desarrollaron nanopartículas de quitosano, que fueron cargadas con doxorubicina y RNA pequeño de interferencia, ambos terapéuticos utilizados en el tratamiento contra el cáncer; estas nanopartículas liberaron aproximadamente el 80% de ambos fármacos en un lapso de 96 horas, lo que condujo a la inhibición del crecimiento, la proliferación y la migración de las células cancerígenas. Además, se observó que las células cancerígenas experimentaron apoptosis o muerte celular programada como resultado del tratamiento.⁴⁹

Asimismo, Sathiyaseelan y su equipo estudiaron un sistema de liberación sensible al pH, el cual está compuesto por quitosano, nanopartículas de oro y aptámero. Su objetivo fue cargar doxorubicina y 5-fluorouracilo, ambos utilizados para el tratamiento del cáncer. Los resultados mostraron una inhibición del crecimiento de células tumorales *in vitro* mediante la liberación controlada de los terapéuticos, la cual se mantuvo durante aproximadamente 120 horas.⁵⁰

El uso de compositos para la carga simultánea de terapéuticos ha demostrado excelentes resultados. Por ejemplo, Shrestha y colaboradores desarrollaron un innovador nanosistema mucoadhesivo sensible al pH basado en partículas de Silicio Poroso y Quitosano, utilizando la técnica de reactor de flujo de aerosoles. En este sistema, se cargaron y liberaron exitosamente un péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) junto con el inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP4), ambos ampliamente utilizados en la terapia de la diabetes mellitus tipo 2, el uso de este composito permitió aumentar la protección de los terapéuticos

durante la administración oral y logró una liberación controlada tanto del péptido como del inhibidor.⁵¹

2.5.2 Materiales para sistemas de liberación sostenida

La mayor parte de los beneficios que caracterizan a los sistemas de liberación están asociados directamente a los materiales utilizados para su fabricación; los sistemas deben ser compuestos por materiales que posean diversas propiedades, como la biocompatibilidad, además, tener la capacidad de modificar su superficie químicamente, esto con la intención de mejorar la capacidad de carga y retención de terapéuticos; asimismo, una propiedad bastante útil para el desarrollo de estos sistemas es la capacidad de los materiales para reaccionar a ciertas variables fisiológicas o a estímulos fisicoquímicos externos, como el pH, la temperatura, la luz, el campo eléctrico, etc., lo cual permite activar la liberación de moléculas terapéuticas activas en el sitio de acción con una velocidad controlada.⁴¹

Los materiales nanoestructurados se presentan como una excelente opción para ser utilizados como agentes de administración de fármacos encapsulados o enlazados, debido a que este tipo de materiales poseen propiedades estructurales, mecánicas, químicas, eléctricas, magnéticas y biológicas únicas; al tener un tamaño nanométrico, estas estructuras penetran fácilmente en el sistema tisular, permanecen mayor tiempo en la sangre, facilitan la fácil absorción del fármaco en las células y permiten una administración eficaz del fármaco más precisa con una liberación controlada.⁵²

Los materiales y tecnologías utilizados comúnmente para la síntesis de sistemas de liberación de fármacos basados en nanotecnología son diversos, pero de manera general se pueden clasificar en dos grandes grupos; El primer grupo abarca las nanoestructuras orgánicas, que incluyen materiales poliméricos utilizados para sintetizar nanoesferas⁵³, nanocápsulas, micelas⁸, liposomas, dendrímeros y conjugados polímero-fármaco. En el segundo grupo se encuentran las nanoestructuras inorgánicas, como nanopartículas de óxidos metálicos, nanopartículas de sílica mesoporosa, nanotubos de carbono⁹, micro/nanopartículas de silicio poroso, etc. Cada material presenta características únicas que pueden ser beneficiosas para este tipo de sistemas, y la elección del material adecuado depende de las necesidades específicas relacionadas con los fármacos o tratamientos que se desean desarrollar.^{54,55}

2.6 Silicio poroso

El silicio poroso (PSi) es un material inorgánico nanoestructurado, de bajo costo y fácil síntesis, lo que lo hace un material muy accesible. Fue descubierto en la década de 1950, en los laboratorios Bell mientras se llevaba a cabo un electropulido de semiconductores⁵⁶; consecutivamente, fue demostrado que la formación de este material es el resultado de un ataque electroquímico utilizando una densidad de corriente en combinación con ácido fluorhídrico (HF)⁵⁷. Durante posteriores investigaciones fue demostrada la biocompatibilidad *in vitro* del PSi; además, se encontró que, durante la síntesis pueden ser moduladas la biodegradabilidad y biocompatibilidad, modificando el grado de porosidad y el tamaño de los poros; abriendo paso a nuevas posibilidades de aplicación en diversas áreas como la medicina.^{58,59}

El PSi está caracterizado por su morfología compuesta de una red porosa desordenada, con una estructura interna similar a la de una esponja y cuando esta estructura interna es reducida a nanodimensiones, las propiedades únicas del PSi son potenciadas⁶⁰. Entre las características de este material, el PSi posee una relación de superficie - volumen mejorado de entre 200–500 m²/cm³ (en función del nivel de dopante y del sustrato), lo que está directamente relacionado a su alta reactividad superficial, de igual manera, presenta propiedades luminiscentes a temperatura ambiente. Sus características le permiten al PSi tener una amplia variedad de aplicaciones en sensores, biotecnología, optoelectrónica, circuitos, entre otras¹⁴. El uso de micropartículas de PSi en aplicaciones biomédicas, como agentes terapéuticos y de diagnóstico es sumamente interesante debido a que, en adición a las propiedades previamente mencionadas, este material posee una alta capacidad de carga de terapéuticos.¹⁵

2.6.1 Fabricación de Silicio Poroso

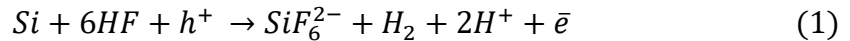
La técnica más utilizada para la obtención del PSi debido a su facilidad y alta eficiencia es por medio de anodización química, este proceso se lleva a cabo utilizando una oblea de silicio dopada, esta cumple con la función de un ánodo, a la cual se le hace pasar un flujo de corriente constante en ciclos haciendo, un alambre de platino como cátodo y un electrolito compuesto de ácido fluorhídrico (HF) en conjunto con algún disolvente orgánico

como dimetilformamida (C₃H₇NO), acetonitrilo (CH₃CN) y/o etanol (C₂H₆O)⁶¹; en este proceso se genera una disolución selectiva de la estructura cristalina del silicio, formando la estructura porosa que lo caracteriza.

Una de las ventajas que presenta este método es la capacidad de diseñar de manera simple y con precisión las características de las partículas, como el tamaño de partícula, la porosidad y el tamaño de poro. Esto es posible al aumentar o disminuir la corriente aplicada, variando el tipo de oblea de silicio dopada que se utiliza y el nivel de dopaje y modificando la concentración del electrolito.⁶¹.

El mecanismo de reacción para producir P*Si* puede ser observado en la Figura 4, en la cual se observa la presencia de “huecos” debido al dopaje con Boro que presenta la oblea de silicio. Durante la anodización electroquímica los “huecos” se trasladan a la superficie de la oblea y se lleva a cabo el primer ataque a un enlace Si-H por un ion fluoruro. Posteriormente, se lleva a cabo un segundo ataque con un ion fluoruro que causa el desprendimiento de hidrógeno molecular y la liberación de electrones al sustrato, nuevamente iones fluoruro atacan la cadena principal del Si-Si lo que produce una molécula de tetrafluoruro de silicio que es liberada al medio, este proceso se repite varias veces produciendo la estructura porosa en el silicio cristalino.⁶⁰

La reacción que describe la síntesis llevada a cabo durante la obtención del P*Si* esta expresada en la Ecuación 1, donde h^+ representa un hueco a causa del dopaje en la oblea de Silicio y \bar{e} representan un electrón:



Durante el proceso de síntesis, puede ser observada la liberación de hidrógeno gaseoso manifestado como pequeñas burbujas en la superficie del silicio que es directamente el resultado de esta reacción; además, la eliminación de átomos de silicio de la superficie genera una estructura que contiene poros y una red nanocristalina de silicio.¹⁴

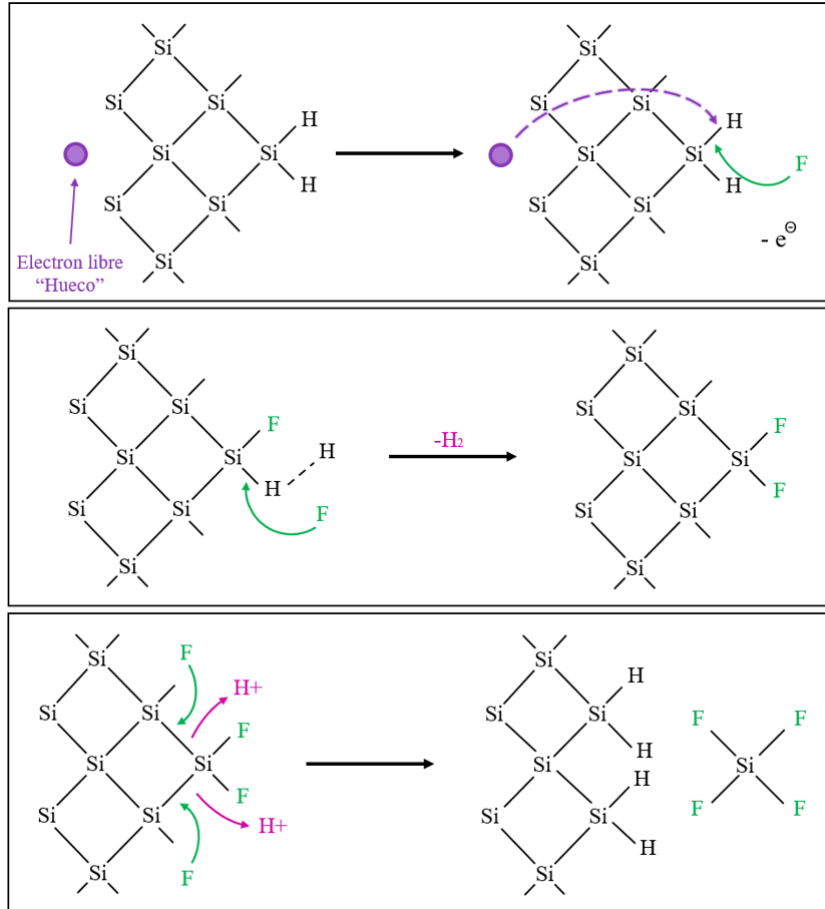


Figura 4. Mecanismo de reacción de formación de estructuras porosas sobre silicio cristalino. Adaptada de Bisi et al.⁶⁰

2.6.2 Oxidación de Silicio Poroso

Debido a la presencia de los enlaces Si-Hx ($x = 1, 2, 3$) y Si - Si, existe una reactividad en la superficie del PSi, debido a que estos son agentes altamente reductores, y en el caso de los enlaces Si-Si, estos pueden generar hidruros. Por lo tanto, un proceso de oxidación es esencial para estabilizar las propiedades del PSi y para esto existen diversos métodos, como el envejecimiento lento en ambiente, oxidación anódica en un electrolito no fluorado, oxidación química y oxidación térmica⁶⁰. A pesar de la tendencia del PSi a oxidarse en condiciones ambientales, el proceso de oxidación nativa es bastante lento, y el proceso es espontáneo, por lo tanto, es un proceso de estabilización poco confiable.⁶²

El uso de altas temperaturas para la oxidación es el método más sencillo para estabilizar de manera homogénea los enlaces Si - O presentes en la superficie, adicionalmente, una vez

que el PSi ha sido oxidado térmicamente este puede ser nuevamente funcionalizado con la intención de anclar diversas moléculas o biopolímeros de interés. La oxidación térmica se lleva a cabo introduciendo el PSi en un horno, posteriormente se aumenta la temperatura de manera gradual utilizando una rampa de calentamiento conveniente, por ejemplo, de 10 °C por minuto, esta rampa se mantiene hasta llegar a la temperatura deseada y esta se mantiene durante el tiempo necesario, finalmente el PSi ya oxidado se dejar enfriar a temperatura ambiente. Al principio, cuando aún se encuentra en temperaturas relativamente bajas (200 - 400 °C), sucede una reacción de oxidación de baja energía de activación y el oxígeno es incorporado a los hidruros superficiales, cuando la temperatura se aumenta (~ 450 °C), los hidruros presentes en la superficie comienzan a desorberse y da paso a la formación de los enlaces Si-O Si y Si-OH.⁶³

La aplicación de este método de oxidación garantiza que la temperatura no aumente o disminuya de manera repentina en el PSi, para evita la posible fractura del material; de igual manera, permite obtener una oxidación homogénea, pues si la oxidación del PSi se realizara a temperatura ambiente, pasadas varias horas se obtiene una capa delgada de óxido no homogénea y por el contrario, al usar altas temperaturas, se logra convertir completamente la superficie del PSi a óxido de silicio en un menor tiempo, pues la oxidación total del PSi es de 60 minutos.⁶⁴

Las variables involucradas durante este proceso, como el tiempo y temperatura, son definidas de acuerdo con el grado de oxidación y las características que se buscan, además de las características que dispone el PSi que se desea oxidar, como el espesor y porosidad⁶⁵. La última consideración importante para realizar la oxidación es la aplicación en la que se desea utilizar el PSi oxidado, por ejemplo, cuando se trata de la síntesis de biosensores ópticos con base en PSi, la oxidación tiende a ser un factor limitante, debido a que tiende a degradarse con mayor facilidad, afectando directamente la sensibilidad del dispositivo⁶⁶; en cambio, cuando se desea aplicar el PSi oxidado en el desarrollo de sistemas de administración de fármacos, la oxidación le confiere al PSi la capacidad de degradarse a productos inocuos cuando se expone a medios fisiológicos.^{67,68}

2.6.3 Biocompatibilidad del Silicio Poroso

La biocompatibilidad es una característica propia de los materiales que poseen la capacidad de permanecer en el cuerpo humano sin causar efectos indeseables y generando una respuesta adecuada en el huésped^{62,69}. Para que el PSi pueda ser utilizado en aplicaciones clínicas es necesario que el material no induzca una respuesta inmune, adicionalmente, las partículas de PSi deben ser no cancerígenas, no antigénicas y no mutagénicas.

El PSi es un candidato potencial para aplicaciones biomédicas debido a sus destacadas propiedades, como la biocompatibilidad, capacidad de bioreabsorción, baja toxicidad y solubilidad razonable; adicionalmente, la biodegradación de las partículas de PSi en productos inocuos garantiza la biocompatibilidad del PSi, y esta puede ser controlada relativamente mediante la porosidad total y el tamaño de los poros del material.⁶²

Finalmente, el PSi posee la capacidad de ser bioactivo, es decir, este material puede iniciar respuestas fisiológicas controladas; Moxon y colaboradores encontraron que cuando el PSi es insertado como biosensor neuronal en el cerebro de ratas, este promueve la viabilidad de las neuronas, pues al ser comparado con un biosensor de silicio cristalino se encontraron significativamente menos neuronas viables rodeando el sitio del implante.⁷⁰

2.6.4 Biodegradabilidad del Silicio Poroso

El índice de degradación del PSi es depende de diversos factores, entre los cuales se puede encontrar el pH del medio donde se encuentra y propiedades intrínsecas como el porcentaje de porosidad, química superficial, temperatura a la que se sometió durante la oxidación, el tamaño de poro y de partícula, etc.⁶¹

El PSi previo a una oxidación o funcionalización tiende a ser inestable y degradarse fácilmente al estar en solución acuosa, a este proceso se le llama hidrolisis oxidativa que forma orto silícico ($\text{Si}(\text{OH})_4$). De igual manera se ha demostrado que el PSi oxidado y sus productos de degradación no son citotóxicos y no causan bioacumulaciones en el organismo, además el tracto gastrointestinal tiene la capacidad de adsorberlos y eliminarlos de manera sencilla a través de la vía urinaria ⁷¹.

En el caso de la degradación de partículas de PSi oxidadas, esta se lleva a cabo en cuestión de días; Kumeria y colaboradores sintetizaron micropartículas de PSi con un espesor promedio $\sim 23.4 \mu\text{m}$ y diversas temperaturas de oxidación (300, 400 y 500 °C) y encontraron una tasa de degradación de 3.1, 8.4 y 32.9 días, respectivamente⁶¹. Asimismo, Tzur-Balte y colaboradores encontraron una degradación de aproximadamente un 70% cuando partículas de PSi fueron expuestas durante 11 días a tejidos sanos y una degradación del 100% cuando se expusieron a tejidos cancerosos durante la misma cantidad de tiempo⁷²; lo que demuestra la biodegradabilidad del material en condiciones *in vitro* y a pesar de que esto no puede ser extrapolado de manera directa a modelos *in vivo*, nos permite predecir el comportamiento del PSi en aplicaciones biológicas.

2.6.5 Silicio Poroso como plataforma de liberación de fármacos

El método de carga de terapéuticos más común se lleva a cabo por inmersión simple. De acuerdo con las características del terapéutico que se desea cargar, como la solubilidad, punto isoeléctrico, degradabilidad, etc., se selecciona un solvente adecuado, con el cual se prepara una solución sobresaturada del fármaco, donde posteriormente las micropartículas de PSi son suspendidas, durante el tiempo necesario; siendo los solventes más comunes el agua, etanol, solventes orgánicos y soluciones buffer. La función que el solvente cumple es conducir las moléculas de fármaco a través de los poros que dentro de las micropartículas de PSi.^{62,65}

Cuando el PSi se encuentra suspendido en soluciones acuosas, este suele tener una carga superficial negativa; debido a esto, cuando el terapéutico se encuentra solubilizado en una solución con pH adecuado de acuerdo con su naturaleza, el PSi adsorbe de manera espontánea el fármaco dentro de sus poros⁷³. De igual manera, la adsorción de proteínas sin dañarlas podría ser posible, pues una de las ventajas de este procedimiento de carga es que puede ser realizado a temperatura ambiente. No obstante, el uso únicamente del método de adsorción física para la carga de terapéuticos no es completamente factible, pues cuando se planea realizar una liberación durante periodos de tiempo muy prolongados, el uso de enlaces iónicos o covalentes puede ayudar a mantener durante más tiempo una liberación sostenida.⁶²

La capacidad del PSi de aumentar la solubilidad de fármacos que, en agua, generalmente son poco solubles^{74,75} es una de las propiedades más importantes cuando se desea utilizar este material como sistema de liberación de fármacos. El Sorafenib, Celecoxib, Metotrexato, Ibuprofeno y Furosemida son algunos de los fármacos cuya capacidad de disolución al ser incorporados en el PSi ha sido incrementada.⁷⁶⁻⁷⁹

La efectividad de la carga de terapéuticos en las micropartículas de PSi, así como el comportamiento de retención y liberación de los fármacos, será determinado por diversos factores como: la morfología, el tamaño del poro, la modificación y funcionalización superficial, y porosidad de las micropartículas, la carga superficial de las micropartículas de PSi, además las condiciones ambientales en las que se produce la degradación o liberación y las características fisicoquímicas de los agentes terapéuticos también modifican el comportamiento.⁶²

Las partículas de PSi poseen inherentemente la capacidad de controlar el comportamiento de los terapéuticos durante su administración, lo que conlleva a la reducción de los efectos secundarios de ciertos fármacos y a un aumento en su biodisponibilidad y eficiencia en el organismo. Se ha demostrado que las partículas PSi tienen la capacidad de incorporar con éxito una amplia variedad de moléculas, desde fármacos poco solubles en agua hasta péptidos y proteínas, con elevadas cargas útiles y perfiles de liberación controlada del fármaco⁸⁰. Sin embargo, presentan algunas desventajas, como una liberación sostenida pero demasiado rápida de los terapéuticos, como las micropartículas de PSi oxidadas cargadas con metformina desarrolladas García-Briones y colaboradores, que presentaron un comportamiento de liberación sostenida, pero a las 12 h liberaron el 80% de su contenido⁸¹. Para abordar esta cuestión, se puede superar al combinar este material con algún biopolímero, formando así un composito que permita regular la velocidad de liberación.

2.7 Compositos

La unión de un material inorgánico con un biopolímero genera un nuevo material compuesto, al cual se le conoce como composito híbrido. Estos nuevos materiales generan características físicas y químicas que no poseían los materiales individuales anteriormente o mejoran las propiedades de los materiales involucrados.¹⁶

Cuando los materiales utilizados para la formación de los compositos poseen características útiles para la administración de fármacos se llega a generar un control mejorado en la cinética de liberación y una mayor estabilidad del composito en solución acuosa.⁶⁷

La formación de compositos a base de PSi puede ser realizada con una amplia variedad de materiales, como los polímeros naturales, los cuales podemos encontrar la gelatina, el dextran, el colágeno, ácido hialurónico, quitosano, etc. Asimismo, los compositos pueden ser sintetizados utilizando diversos polímeros sintéticos como: polietileno, policaprolactona, poliestireno, entre otros; finalmente, también es posible obtener compositos al usar una combinación entre polímeros sintéticos y naturales.

2.7.1 Quitosano

El quitosano ($C_{56}H_{103}N_9O_{39}$, P.M.:1526.5 g/mol) es un polímero biocompatible, biodegradable, renovable y no tóxico, tiene un pKa entre 6.2 – 7.0⁸² y posee importantes actividades antimicrobianas, propiedades de mucoadhesión y la capacidad para abrir transitoriamente la unión estrecha de la barrera intestinal. Es un producto natural, considerado como el segundo polisacárido natural más abundante en la tierra después de la celulosa^{17,83}. El Q es obtenido a partir de la desacetilación de la quitina, que es uno de los principales componentes de exoesqueletos de insectos, artrópodos como los caparzones de crustáceos, mariscos como gambas, langostinos y cangrejos, y picos de cefalópodos, así como paredes celulares de hongos.^{84,85} Cuando se compara con la quitina, el quitosano demostró tener una mayor biocompatibilidad *in vitro*, esto debido a que cuando se aumenta el número de cargas positivas, aumenta también la interacción entre el quitosano y las células, mejorando así la biocompatibilidad.⁸⁶

La diferencia en estructuras entre la quitina y el quitosano puede ser observada en la Figura 5; el grupo amino primario activo presente en la estructura del quitosano es reactivo, por lo tanto, proporciona una base ideal para la unión posterior a grupos funcionales de diversas moléculas utilizando condiciones de reacción sencillas.⁸³.

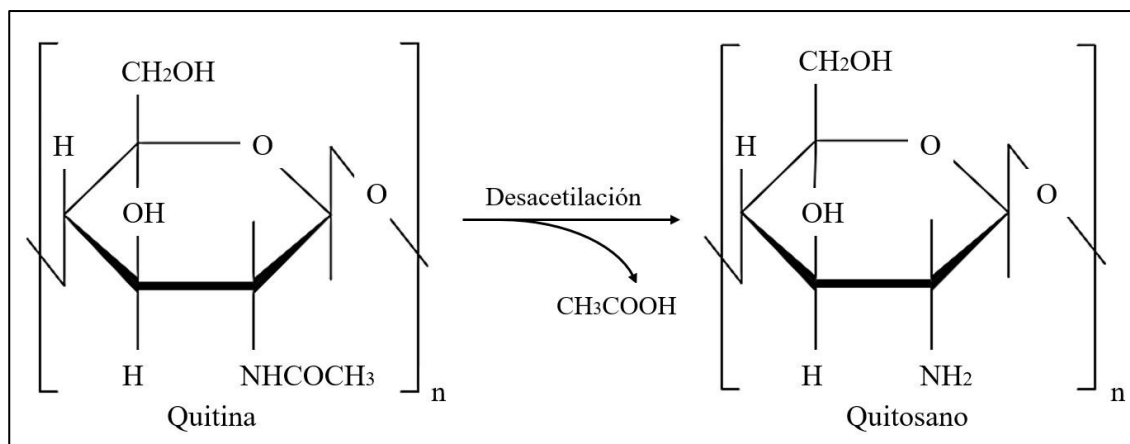


Figura 5. Producción química del quitosano a partir de quitina.
Adaptada de Dutta et al.⁸⁷

Las aplicaciones en las que el Q se ha empleado en los últimos años varían desde aplicaciones biomédicas, purificación de agua, como complemento en alimentos, etc. En las aplicaciones biomédicas se utiliza para sintetizar apósitos para tratamientos de heridas, lentes de contacto, membranas artificiales y finalmente para desarrollar sistemas de administración de fármacos, debido a sus propiedades mucoadhesivas, que permiten que los sistemas permanezcan en la mucosa del organismo mejorando así la adsorción de los terapéuticos, adicionalmente, su gran capacidad de carga de fármacos le permite transportar una diversidad de fármacos, proteínas o péptidos a través de las barreras mucosas e incluso permite el atrapamiento de moléculas hidrofóbicas.^{17,18,82,88}

2.7.2 Mucoadhesividad del Quitosano

Una estrategia para mejorar la biodisponibilidad de los fármacos en el organismo es emplear materiales con propiedades mucoadhesivas, que prolonguen la retención de los sistemas portadores de fármacos en el lugar donde se busca su absorción, mejorando notablemente la mejorada biodisponibilidad.⁸⁹ Una de las características más destacadas del quitosano es la capacidad de adherirse a superficies mucosas, esto no solo ofrece nuevas perspectivas para administrar moléculas beneficiosas a través de las vías mucosas, además facilita la adsorción de moléculas que carecen de afinidad por las mucosas.⁹⁰

El quitosano, como polímero catiónico, exhibe mucoadhesión principalmente a través de interacciones iónicas con subestructuras aniónicas presentes en la capa mucosa. En un

estudio realizado por Grabovac y colaboradores, se evaluó la mucoadhesividad de dos materiales sintetizados utilizando quitosano sin modificar como base. En la primera forma, se utilizaron comprimidos de quitosano no modificado que, al ser suspendidos en una solución buffer de fosfato con mucina disuelta a pH 6.8, mostraron un mínimo hinchamiento y se adhirieron a la mucosa sin perder su forma original. Por otro lado, en el caso de la forma liofilizada del quitosano, se observó un desprendimiento de la mucosa en pocos minutos después de la adhesión, lo que indica una mucoadhesividad menor. Ambas formas de quitosano en ácido se desintegraron de manera inmediata al sumergirlas en la solución.⁹¹

2.7.3 Biocompatibilidad del Quitosano

En el contexto de la biocompatibilidad, una de las preocupaciones principales radica en garantizar que los materiales utilizados no desencadenen reacciones adversas en el organismo. Una característica destacada del quitosano es su capacidad para evitar la inducción de inflamaciones intensas y la activación de respuestas inmunitarias en el organismo, además, los productos resultantes de la degradación del quitosano no se acumulan en el organismo y no tienen inmunogenicidad; se han llevado a cabo numerosos estudios en animales donde se han confirmado la ausencia de toxicidad crónica en los productos derivados del quitosano y no se observaron casos de mortalidad ni signos de toxicidad en ratas sometidas a tratamientos orales con quitosano.^{90,92}

Asimismo, la biocompatibilidad del quitosano parece estar influenciada por la densidad de grupos amino presentes en la cadena polimérica, es decir, la biocompatibilidad aumenta con el grado de desacetilación.⁸⁶

2.7.4 Biodegradabilidad del quitosano

Al explicar la biodegradabilidad del quitosano, es importante destacar que, además de ser un polímero que contiene grupos amino, también es un polisacárido, por lo que contiene enlaces glicosídicos que son susceptibles a romperse, el quitosano en los organismos biológicos puede ser degradado por enzimas inespecíficas que despolimerizan la molécula, la biodegradación del quitosano causa a la formación de oligosacáridos no tóxicos y es posible que estos oligosacáridos, de longitud variable, puedan incorporarse a las rutas metabólicas o excretarse.^{86,90}

La tasa de degradación del quitosano puede variar dependiendo de las aplicaciones en las que se utilice este material, en el caso de su implementación en ingeniería tisular, es crucial que la tasa de degradación sea relativamente lenta, esto debido a que el material debe mantener su resistencia mecánica hasta que la regeneración del tejido esté casi completa, sin embargo, cuando el quitosano es utilizado en un sistema acarreador de fármacos, la degradación debe presentarse con relativa rapidez, pero de forma controlada, para poder liberar el fármaco de forma continua.⁸⁶

2.7.5 Solubilidad del Quitosano

Gran parte de los polisacáridos naturales, como la dextrina, la celulosa, las carrageninas y el agar, presentan una naturaleza ácida, en cambio, el quitosano es un polisacárido considerado como una base débil; posee una constante de disociación ácida (pKa) de aproximadamente 6.2 - 7.0, lo que le convierte en un material insoluble cuando se encuentra en pH neutros y alcalinos, sin embargo, en medio un ácido se produce una protonación de los grupos amina presentes en el polímero, lo que produce una mayor solubilidad del polímero y una alta densidad de carga positiva. Adicionalmente, la solubilidad depende del grado de desacetilación, el quitosano con un grado de desacetilación bajo $\leq 40\%$ presenta solubilidad hasta un pH de 9, sin embargo, cuando el quitosano presenta un grado alto de desacetilación $\geq 85\%$ únicamente son solubles hasta un pH de 6.5.⁹³

Esta propiedad ha permitido que el quitosano sea investigado y aplicado en el desarrollo de sistemas de la liberación sostenida de fármacos. Sin embargo, cuando se busca una administración de fármacos oral, en la que se requiera la absorción de los terapéuticos en el intestino, se presenta una limitación: debido a su baja solubilidad en medios ácidos, cuando el sistema de liberación transita por el estómago la matriz se disuelve, provocando que los fármacos sean liberados en el estómago causando la degradación de estos previo a su absorción en el intestino disminuyendo la biodisponibilidad.⁹⁴

2.7.6 Compositos de Silicio Poroso – Quitosano

El quitosano, gracias a sus propiedades catiónicas y la presencia de grupos amino primarios, se posiciona como el polisacárido más relevante para diversas aplicaciones en la administración de fármacos, estos avances en el campo de la administración de fármacos han despertado un gran interés que ha impulsado el desarrollo de nanomateriales y nanodispositivos utilizando biocompuestos basados en quitosano con el objetivo de mejorar la eficacia en la administración de fármacos y abrir nuevas posibilidades en este ámbito.⁹²

La adición de quitosano al PSi confiere propiedades mucoadhesivas a los compositos, lo que permite que se adhieran a la mucosa y mejoren la adsorción del fármaco terapéutico. Por lo tanto, este material híbrido novedoso, compuesto por mPSi y quitosano, combina las ventajas de ambos materiales, lo que resulta en un excelente material para aplicaciones en la liberación de fármacos.^{46,95}

Los compositos de PSi con quitosano ya han sido objeto de estudio previamente, obteniendo resultados prometedores. Un ejemplo de estas investigaciones es el trabajo realizado por Bonanno y colaboradores sobre compositos nanoestructurados formados con base en silicio poroso en combinación con el quitosano utilizados como biosensores para la liberación de fármacos⁹⁶; de igual manera, Shresthaa y colaboradores, llevaron a cabo una síntesis de micropartículas de silicio poroso modificadas con quitosano con el propósito de mejorar la permeabilidad de la insulina en las células intestinales⁸⁰; asimismo, Kozakevych ha logrado de manera exitosa la liberación controlada de Diclofenaco sódico utilizando compositos de silicio poroso-quitosano.⁹⁷

2.8 Capa entérica

Como se mencionó anteriormente, el quitosano presenta excelentes propiedades fisicoquímicas y biológicas muy útiles cuando se busca para realizar sistemas de liberación de fármacos^{18,98}. Sin embargo, la solubilidad de este en soluciones acuosas con un pH bajo es una desventaja cuando se trata de sistemas de liberación de fármacos vía oral,¹⁹ debido a que el trayecto que llevan los compositos a través del estómago, donde hay un pH de 1.2,

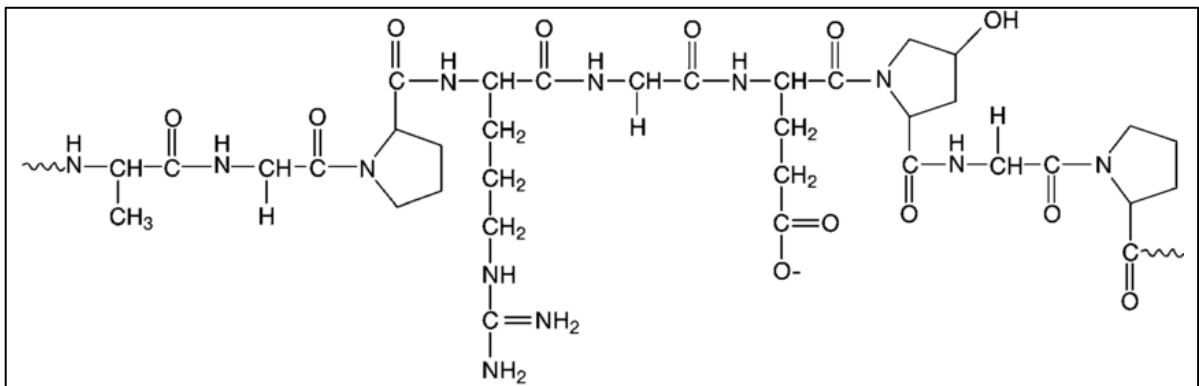
causando la liberación de los fármacos en un ambiente no favorable que los degrada antes de llegar a la circulación sistema.

Idealmente, los fármacos deberían ser liberados en el duodeno (intestino delgado) donde hay un pH 6.8, mucho más cercano a la neutralidad, donde se facilita la absorción y metabolización de fármacos por el organismo, dando como resultado una mejor biodisponibilidad de los fármacos. El utilizar una capa entérica, permite la protección de los compositos mPSi – Q y de los fármacos cuando se encuentran en condiciones agresivas como los ácidos gástricos, garantizando la estabilidad de los fármacos dentro del sistema y la liberación en el tracto digestivo, protegiendo a su vez al estómago de los efectos indeseables de los fármacos.²⁰

La capa entérica es un recubrimiento externo que puede ser utilizado como una forma de dosificación de terapéuticos orales, generalmente está compuesto de polímeros sintéticos o productos naturales, que, además su solubilidad específica, deben ser biocompatibles y no tóxicos²⁰. Los polímeros comúnmente utilizados para obtener recubrimientos entéricos son, el ftalato de acetato de celulosa, la gelatina y los copolímeros de ácido metacrilatos.^{19,21}

2.8.1 Gelatina

La gelatina es un biopolímero natural, biocompatible, biodegradable y multifuncional. Es un polipéptido hidrosoluble que se puede obtener a partir de la hidrólisis ácida o alcalina del colágeno²². La estructura química de la gelatina puede ser observada en la Figura 6.



*Figura 6. Estructura química de la gelatina.
Adaptada de Kommareddy et al.⁹⁹*

En la actualidad es utilizado ampliamente en diversas aplicaciones, incluyendo en la industria cosmética y farmacéuticas, al igual que en la medicina; esto debido a sus propiedades mecánicas únicas. En el campo farmacéutico y médico, la gelatina se utiliza actualmente como matriz para implantes, recubrimientos de dispositivos y como estabilizador en algunas vacunas; también se utiliza en cápsulas duras y blandas, apósitos para heridas, bioadhesivas tisulares, etc.²²

Un tercio de la cadena de gelatina se compone de glicina, otro tercio es prolina o hidroxiprolina y el resto son otros residuos (principalmente lisina, arginina, metionina y valina); el punto isoeléctrico (PI) que posee la gelatina se encuentra entre 8.0 y 9.5, es decir en estos valores de pH, la biomolécula tiene una carga neta cero, además es poco soluble en pH ácidos.¹⁰⁰

La gelatina ha sido utilizada previamente con éxito como un recubrimiento entérico de un probiótico administrado por vía oral, donde entre el 50 - 60% de los probióticos permanecen activos después de haber sido expuestos a fluidos simulados de saliva, estómago e intestino delgado.²³

2.8.2 Entrecruzantes de la Gelatina

Previo a su aplicación, se requiere realizar un proceso de entrecruzamiento en la gelatina con el objetivo de mejorar sus propiedades mecánicas, disminuir su solubilidad y regular su tasa de degradación en soluciones acuosas. Existen diversas alternativas para llevar a cabo este entrecruzamiento, en el ámbito físico, se pueden emplear técnicas como la irradiación ultravioleta y el uso de microondas, en cuanto al entrecruzamiento químico, se utilizan agentes tales como la genipina, la carbodiimida, el glutaraldehído y el formaldehído, finalmente, también es posible realizar un entrecruzamiento biológico mediante la acción de enzimas específicas.¹⁰¹

El entrecruzamiento de la gelatina da como resultado la formación de redes moleculares tridimensionales de un peso molecular más alto comparado con las moléculas originales, lo que genera la reducción de la solubilidad de la gelatina.¹⁰² El glutaraldehído (GTA) es uno de los agentes entrecruzantes químicos más eficaces y utilizados en la actualidad. Los

polímeros que contienen grupos amino e hidroxilo, como la gelatina, el quitosano o el alcohol polivinílico (PVA), tienen la capacidad de entrecruzarse utilizando GTA, gracias a una reacción que se produce mediante una reacción entre los grupos aldehído del GTA y los grupos amina e hidroxilo de los polímeros. Sin embargo, es importante tener precaución con el uso de GTA debido a su propensión a un excesivo entrecruzamiento y a su potencial citotoxicidad, por lo tanto, es necesario utilizar una concentración controlada menor al 8% para disminuir la toxicidad y no afectar el crecimiento de células que se encuentran en contacto con este material.^{103,104}

Capítulo 3. Justificación, Hipótesis y Objetivos

3.1 Justificación

En el ámbito de la investigación médica, encontrar soluciones efectivas y seguras para el manejo del dolor y la inflamación ha sido un objetivo central. Actualmente, fármacos como el diclofenaco y el resveratrol han mostrado prometedores efectos antiinflamatorios, pero su uso a menudo está limitado por sus cortas vidas medias y los posibles efectos secundarios asociados. Para abordar estos desafíos, se ha explorado la vanguardia de la nanotecnología y la ingeniería de materiales en el desarrollo de sistemas de liberación controlada.

En este contexto, los vehículos nanoestructurados de PSi han emergido como una opción excepcionalmente promisoría. Estos sistemas ofrecen una serie de ventajas significativas, como el aumento de la solubilidad de los fármacos, la prevención de efectos secundarios no deseados y la facilitación de una liberación controlada y sostenida en el área específica del cuerpo. Además, al incorporar el quitosano como un recubrimiento adicional, agrega una capa de protección que mejora la integridad de los fármacos dentro de las micropartículas. Esta combinación innovadora no solo garantiza una mayor estabilidad de los terapéuticos en entornos adversos como el estómago, sino que también favorece una adhesión óptima a las mucosas y permite una liberación focalizada en el sitio de acción.

Finalmente, añadir una capa entérica sobre los compositos de PSi-Quitosano representa un avance crucial. Esta capa, diseñada para ser soluble en pH básicos, pero no en pH ácido, asegura la protección y estabilidad de los fármacos en el ambiente gástrico y su liberación controlada en el intestino delgado. Este proceso meticuloso no solo protege los fármacos de los entornos hostiles del estómago, sino que también garantiza que se liberen en el lugar adecuado para su absorción y metabolización óptimas en el organismo.

En resumen, esta estrategia integrada de nanotecnología y formulación de materiales no solo supera las limitaciones tradicionales de los tratamientos actuales, sino que también ofrece un camino hacia terapias más efectivas y seguras contra la inflamación y el dolor.

3.2 Hipótesis

La unión química entre los grupos silanol de las micropartículas de silicio poroso nanoestructurado y los grupos amino primarios del biopolímero quitosano se llevará a cabo utilizando enlaces amino-aldehído como puentes de acoplamiento, esto permitirá la formación de compositos con propiedades específicas para la liberación controlada de diclofenaco y resveratrol. Los grupos funcionales amino primario libres, hidroxilo y siloxanos presentes en los compositos permitirán la adsorción de ambos fármacos debido a fuerzas intermoleculares. El uso del quitosano, junto con las propiedades propias de las micropartículas de silicio poroso mostrará una excelente capacidad para adherirse a las mucosas. Finalmente, la capa entérica de gelatina desempeñará un papel crucial al proteger los fármacos cargados en los compositos de ambientes extremos, aumentando la biodisponibilidad y seguridad de los fármacos.

3.3 Objetivo General

Diseñar y desarrollar compositos a base de micropartículas nanoestructuradas de PSi-quitosano recubiertos por una capa entérica de gelatina y evaluar *in vitro* e *in vivo* su funcionalidad como vehículo para la liberación sostenida de la mezcla terapéutica diclofenaco – resveratrol.

3.3.1 Objetivos específicos

- Sintetizar compositos mPSi – Q encontrar las condiciones óptimas de carga simultanea de DCF y RSV.
- Caracterizar las micropartículas PSi y los compositos sintetizados.
- Optimizar los parámetros de síntesis de la capa entérica, con un diseño central compuesto con superficie de respuesta.
- Evaluar la estabilidad de los compositos en fluidos biológicos modelo.
- Evaluar los perfiles de liberación *in vitro* de DCF y RSV en fluidos simulados y obtener los parámetros cinéticos del material final.
- Estudiar las propiedades mucoadhesivas de los compositos en fluidos simulados.
- Determinar la capacidad de carga de DCF y RSV en el material.

- Evaluar los efectos antiinflamatorios y antinociceptivos de la mezcla DCF – RSV en un modelo de inducción de edema por carragenina utilizando un biomodelo de ratas Wistar de sexo indistinto.

Capítulo 6. Conclusiones

Durante la realización de este estudio se llevó a cabo con éxito un protocolo implementado para obtener un vehículo de liberación sostenida, partiendo de una síntesis y funcionalización de micropartículas de silicio poroso, que posteriormente fueron cargadas de manera simultánea con Diclofenaco y Resveratrol. Se realizó una conjugación química utilizando quitosano para formar compositos que fueron cubiertos con una capa entérica de gelatina entrecruzada utilizando glutaraldehído, utilizando un diseño de experimentos central compuesto con la intención de conocer las concentraciones necesarias para obtener una cápsula ideal con la capacidad de liberar de manera sostenida ambos fármacos, además de ser sensibles al pH para retrasar la liberación en el estómago y promover la liberación en el intestino, donde se lleva a cabo la absorción de fármacos.

Con ayuda de diversas técnicas de caracterización se obtuvieron las propiedades y morfologías de los materiales sintetizados, utilizando espectroscopia FTIR se demostró que la síntesis se llevó a cabo de forma correcta gracias a la presencia de los grupos funcionales característicos de cada etapa, además se comprobó la presencia de los fármacos dentro del material. Gracias a la realización de un estudio de potencial Z fue posible conocer la carga superficial de las micropartículas y compositos, y el comportamiento que presentan en diferentes pH. Para analizar el diseño de experimentos fue necesario realizar la liberación de cada uno de los materiales generados a partir de este, en fluido gástrico simulado y fluido intestinal simulado, tomando el porcentaje de fármaco liberado a las 12 horas, encontrando que el punto central de ambas variables produce la cápsula ideal para la liberación sostenida, pues mantiene el contenido dentro del material, pero permite su liberación con una buena velocidad.

Posterior a la obtención de la cápsula ideal a partir del diseño de experimentos se realizaron pruebas de mucoadhesividad y de degradación enzimática, con lo que se comprobó la excelente propiedad mucoadhesiva que aporta el quitosano a los compositos, especialmente cuando están presentes en el fluido intestinal simulado. La degradación enzimática corroboró la solubilidad de la gelatina, la cual funciona como capa entérica, que permite la suspensión de la cápsula en fluido gástrico simulado (pH 1.2) presentando una degradación

mínima y, por el contrario, al estar suspendida en fluido intestinal simulado (pH 6.8) se degradó por completo en 8 horas. Finalmente, se realizó la liberación de la capsula ideal [mPSi – Q]Gel que tarda aproximadamente 96 horas en liberar los fármacos en su totalidad y a partir de esta se encontraron los parámetros cinéticos que caracterizan el material para ambos fármacos en ambos fluidos simulados; el modelo cinético Korsmeyer – Peppas presenta el mejor ajuste para todos los casos estudiados, lo que es correcto, pues este modelo es utilizado para describir la liberación de fármacos en matrices poliméricas.

Finalmente se realizó un protocolo de edema en pata inducido por carragenina en ratas Wistar, resultando en un efecto antiinflamatorio pequeño pero significativo y un efecto analgésico menor comparado con los fármacos individuales. Durante la realización de los estudios *in vitro* se obtuvieron excelentes resultados, y al realizar los estudios en biomodelos fue evidente la necesidad de aumentar la cantidad de fármacos cargados en el material, pues demostró tener un efecto terapéutico, pero menor al esperado.

Este trabajo contribuye significativamente al avance del campo de la liberación de fármacos, ofreciendo una plataforma sólida y con potencial, que presenta propiedades como la sensibilidad al pH y la posibilidad de cargar fármacos poco solubles, como lo es el Resveratrol, que presenta un importante potencial de aplicaciones, pues puede ser adaptada y mejorada para abordar desafíos médicos actuales y futuros.

Capítulo 7. Perspectivas

A partir de los resultados previamente presentados y discutidos se pueden encontrar diversas áreas de la investigación que puede ser mejoradas.

- Estudiar la estabilidad de la pepsina y la pancreatina en solución, ya que al realizar las mediciones en el espectrómetro UV – Vis se puede observar ruido causado por estas enzimas.
- Mejorar la carga de los fármacos dentro de las micropartículas de silicio poroso, debido a que en el escalamiento del estudio a pruebas *in vivo* fue evidente que es necesaria una dosis más grande para obtener un mejor tratamiento.
- Reducir el tamaño del producto final y mejorar la morfología, pues al ser administrado a los biomodelos por vía oral se presentan dificultades.
- Adición de un grupo más al estudio en biomodelos, con la intención de administrar de forma simultánea los fármacos y que permita analizar la sinergia de ambos sin encontrarse encapsulados.
- Evaluar marcadores biológicos de inflamación, citocinas como las IL-1, TNF α y Prostaglandinas, posterior al protocolo en biomodelos.

Bibliografía

1. Collier, R. A short history of pain management. *CMAJ: Canadian Medical Association journal* **190**, 26–27 (2018).
2. Abdulkhaleq, L. A. *et al.* The crucial roles of inflammatory mediators in inflammation: A review. *Veterinary World* **11** 627–635 (2018).
3. Zelman, D. Inflammation. *WebMD* <https://www.webmd.com/arthritis/about-inflammation> (2020).
4. O'Brien, W. M. Adverse Reactions to Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Diclofenac Compared with Other Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Am J Med* **80**, (1986).
5. Bedada, S. K., Yellu, N. R. & Neerati, P. Effect of Resveratrol Treatment on the Pharmacokinetics of Diclofenac in Healthy Human Volunteers. *Phytotherapy Research* **30**, 397–401 (2016).
6. Montiel-Ruiz, R. M. *et al.* Synergistic interaction of diclofenac, benfotiamine, and resveratrol in experimental acute pain. *Drug Dev Res* **72**, 397–404 (2011).
7. Álvarez Rojo, V., García Jiménez, E., Gil Flores, J. & Romero Rodríguez, S. Sistemas inteligentes para la liberación controlada de fármacos. (Universidad de Sevilla, 2000).
8. Wang, Z. *et al.* Mechanisms of drug release in pH-sensitive micelles for tumour targeted drug delivery system: A Review. *Int J Pharm* **535**, 253–260 (2018).
9. Abdelbary, M. A. E., Waqar, A. H., Vinod, U. I., Dhanak, R. & D'Emanuele, A. Carbon Nanotubes in Cancer Therapy and Drug Delivery. *J Drug Deliv* (2012).
10. Fonte, P., Araujo, F., Reis, S. & Sarmiento, B. Oral insulin delivery: how far are we? *J Diabetes Sci Technol.* **7**, 520–531 (2013).
11. Plapied, L., Duhem, N., des Rieux, A. & Préat, V. Fate of polymeric nanocarriers for oral drug delivery. *Curr Opin Colloid Interface Sci.* **16**, 228–237 (2011).
12. Montiel-Ruiz, R. M. *et al.* Synergistic interaction of diclofenac, benfotiamine, and resveratrol in experimental acute pain. *Drug Dev Res* **72**, 397–404 (2011).
13. Radwan, O. K. & Ahmed, R. F. Amendment effect of resveratrol on diclofenac idiosyncratic toxicity: Augmentation of the anti-inflammatory effect by assessment of Arachidonic acid and IL-1 β levels. *J Appl Pharm Sci* **6**, 170–177 (2016).
14. Dhanekar, S. & Swati, J. Porous silicon biosensor: Current status. *Biosens Bioelectron* **41**, 54–64 (2013).
15. Qin, Z., Joo, J., Gu, L. & Sailor, M. J. Size Control of Porous Silicon Nanoparticles by Electrochemical Perforation Etching. *Part. Syst. Charact.* **31**, 252–256 (2014).
16. Hernandez-Montelongo, J. *et al.* Porous silicon-cyclodextrin based polymer composites for drug delivery applications. *Carbohydr Polym* **110**, 238–252 (2014).

17. Tamilselvan, Natarajan. & Raghavan, C. Vijaya. Formulation and characterization of anti-alzheimer's drug loaded chitosan nanoparticles and its In vitro biological evaluation. *Journal of Young Pharmacists* **7**, (2015).
18. Wang, X. *et al.* Chitosan-NAC Nanoparticles as a Vehicle for Nasal Absorption Enhancement of Insulin. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* **88B**, 150–161 (2009).
19. Sogias, I. A., Khutoryanskiy, V. V. & Williams, A. C. Exploring the factors affecting the solubility of chitosan in water. *Macromol Chem Phys* **211**, 426–433 (2010).
20. Maderuelo, C., Lanao, J. M. & Zarzuelo, A. Enteric coating of oral solid dosage forms as a tool to improve drug bioavailability. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* **138**, (2019).
21. Deep Hussan, S. & Santanu, R. A review on recent advances of enteric coating. *IOSR J Pharm* **2**, 5–11 (2012).
22. Foox, M. & Zilberman, M. Drug delivery from gelatin-based systems. *Expert Opin Drug Deliv* **12**, 1547–1563 (2015).
23. Patarroyo, J. L. *et al.* Formulation and characterization of gelatin-based hydrogels for the encapsulation of *kluuveromyces lactis*-Applications in packed-bed reactors and probiotics delivery in humans. *Polymers (Basel)* **12**, (2020).
24. Zhang, J.-M. & An, J. Cytokines, inflammation, and pain. *Int Anesthesiol Clin* **45**, 27–37 (2007).
25. Ju, Z. *et al.* Recent development on COX-2 inhibitors as promising anti-inflammatory agents: The past 10 years. *Acta Pharm Sin B* **12**, 2790–2807 (2022).
26. Skoutaki, V. A. *et al.* Review of diclofenac and evaluation of its place in therapy as a nonsteroidal antiinflammatory agent. *Drug Intell Clin Pharm* **22**, 850–9 (1988).
27. National Library of Medicine. Diclofenac (Compound). *National Center for Biotechnology Information* <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Diclofenac>.
28. Siozou, E., Sakkas, V. & Kourkoumelis, N. Quantification and classification of diclofenac sodium content in dispersed commercially available tablets by attenuated total reflection infrared spectroscopy and multivariate data analysis. *Pharmaceuticals* **14**, (2021).
29. Pettersen, E. F. *et al.* UCSF Chimera - A visualization system for exploratory research and analysis. *J Comput Chem* **25**, 1605–1612 (2004).
30. National Library of Medicine. Resveratrol (Compound). *National Center for Biotechnology Information* <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Resveratrol>.
31. Rudra, P. B., Jasjeet, K. S., Javed, Ali., Shrestha, S. & Sanjula, B. Resveratrol: review on therapeutic potential and recent advances in drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv* **11**, 1285–1298 (2014).
32. Ruivo, J., Francisco, C., Oliveira, R. & Figueiras, A. The main potentialities of resveratrol for drug delivery systems. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences* **51**, 499–514 (2015).

33. Docherty, J. J., Sweet, T. J. & Bailey, E. Resveratrol inhibition of varicella-zoster virus replication in vitro. *Antiviral Res* **72**, 171–187 (2006).
34. Palsamy, P. & Subramaniam, S. Resveratrol, a natural phytoalexin, normalizes hyperglycemia in streptozotocinnicotinamide induced experimental diabetic rats. *Biomed Pharmacother* **62**, 598–605 (2008).
35. Sebastia, N., Almonacid, M. & Villaescusa, J. I. Radioprotective activity and cytogenetic effect of resveratrol in human lymphocytes: an in vitro evaluation. *Food Chem Toxicol* **51**, 391–405 (2013).
36. Zhang, F., Liu, J. & Shi, J. S. Anti-inflammatory activities of resveratrol in the brain: role of resveratrol in microglial activation. *Eur J Pharmacol* **636**, 1–7 (2010).
37. Neves, A. R., Lúcio, M., Lima, J. L. C. & Reis, S. Resveratrol in Medicinal Chemistry : A Critical Review of its Pharmacokinetics , Drug-Delivery , and Membrane Interactions. *Curr Med Chem* **19**, 1663–1681 (2012).
38. Das, S. & Ng, K. Resveratrol-Loaded Calcium-Pectinate Beads : Effects of Formulation Parameters on Drug Release and Bead Characteristics. **99**, 840–860 (2010).
39. Tallarida, R. J. Drug Synergism: Its Detection and Applications. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics September*. **298**, 865–872 (2001).
40. Tallarida, R. J. & Raffa, R. B. Combination Analysis. in *Chemo Fog : Cancer Chemotherapy-Related Cognitive Impairment*. 133–137 (2010).
41. Moghanjoughi, A., Khoshnevis, D. & Zarrabi, A. A concise review on smart polymers for controlled drug release. *DrugDeliv. and Transl. Res.* **6**, 333–340 (2016).
42. Janssen, M., Mihov, G., Welting, T., Thies, J. & Emans, P. Drugs and Polymers for Delivery Systems in OA Joints: Clinical Needs and Opportunities. *Polymers (Basel)* **6**, 799–819 (2014).
43. Hamidi, M., Azadi, A., Rafiei, P. & Ashrafi, H. A Pharmacokinetic overview of nanotechnology-based drug delivery systems: an ADME-oriented approach, *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.* **30**, 435–467 (2013).
44. Harding, S. E. Mucoadhesive interactions. *Biochem Soc Trans* **31**, (2003).
45. Ahmad, A. *et al.* Enteric-coated gelatin nanoparticles mediated oral delivery of 5-aminosalicylic acid alleviates severity of DSS-induced ulcerative colitis. *Materials Science and Engineering C* **119**, (2021).
46. Cisneros-Covarrubias, C. A., Palestino, G., Gómez-Durán, C. F. A. & Rosales Mendoza, S. Betancourt-Mendiola, M. L. Optimized microwave assisted functionalization and quantification of superficial amino groups on porous silicon nanostructured microparticles. *Anal. Methods* **13**, (2021).
47. Martin, C. *et al.* Controlled-release of opioids for improved pain management. *Materials Today* **19**, 491–502 (2016).

48. Shahbazi, M. A. & Santos, H. A. Improving Oral Absorption Via Drug-Loaded Nanocarriers: Absorption Mechanisms, Intestinal Models and Rational Fabrication. *Curr Drug Metab* **14**, 28–56 (2013).
49. Sadreddini, S. *et al.* Chitosan nanoparticles as a dual drug/siRNA delivery system for treatment of colorectal cancer. *Immunol Lett* **181**, 79–86 (2017).
50. Sathiyaseelan, A., Saravanakumar, K., Mariadoss, A. V. A. & Wang, M.-H. pH-controlled nucleolin targeted release of dual drug from chitosan-gold based aptamer functionalized nano drug delivery system for improved glioblastoma treatment. *Carbohydr Polym* **262**, (2021).
51. Shrestha, N. *et al.* Multistage pH-responsive mucoadhesive nanocarriers prepared by aerosol flow reactor technology: A controlled dual protein-drug delivery system. *Biomaterials* **68**, 9–20 (2015).
52. Kumar Patra, Jayanta Das, G., Fernandes Fraceto, L., Ramos Campos, E. V., Rodriguez Torres, M. del P. & Acosta Torres, L. S. Nanobased drug delivery systems: recent developments and future prospects. *J. Nanobiotechnology* **16**, 71–104 (2018).
53. Wang, X., Yucel, T., Lu, Q., Hu, X. & Kaplan, D. L. Silk nanospheres and microspheres from silk/pva blend films for drug delivery. *Biomaterials* **31**, 1025–1035 (2010).
54. Rojas-aguirre, Y., Aguado-Castrejón, K. & González-Méndez, I. La nanomedicina y los sistemas de liberación de fármacos: ¿la (r)evolución de la terapia contra el cáncer? *Educación Química* **27**, 286–291 (2016).
55. Torchilin, V. P. Multifunctional, stimuli-sensitive nanoparticulate systems for drug delivery. *Nat Rev Drug Discov* **13**, 813–827 (2014).
56. Uhler, A. Electrolytic shaping of germanium and silicon. *Bell System Technical Journal* **35**, 333–347 (1956).
57. Turner, D. R. Electropolishing Silicon in Hydrofluoric Acid Solutions. *J. Electrochem. Soc.* **105**, 402–408 (1958).
58. Canham, LT. Bioactive silicon structure fabrication through nanoetching techniques. *Adv. Mater.* **12**, 1033–1037 (1995).
59. Canham, LT. Biomedical applications of porous silicon. *Properties of porous silicon* **18**, 12–22 (1997).
60. Bisi, O., Ossicini, S. & Pavese, L. Porous silicon: a quantum sponge structure for silicon based optoelectronics. *Surf Sci Rep* **38**, 1–126 (2000).
61. Kumeria, T., McInnes, S. J. P., Maher, S. & Santos, A. Porous silicon for drug delivery applications and theranostics: Recent advances, critical review and perspectives. *Expert Opin Drug Deliv* 1742–5247 (2017).
62. Santos, H. A., Mäkilä, E., Airaksinen, A. J., Bimbo, L. M. & Hirvonen, J. Porous silicon nanoparticles for nanomedicine: preparation and biomedical applications. *Nanomedicine* **9**, 535–554 (2014).

63. Park, Y., Yoo, J., Kang, M. H., Kwon, W. & Joo, J. Photoluminescent and biodegradable porous silicon nanoparticles for biomedical imaging. *J Mater Chem B* **7**, 6271–6292 (2019).
64. Pacholski, C., Sartor, M., Sailor, M. J., Cunin, F. & Miskelly, G. M. Biosensing using porous silicon double-layer interferometers: reflective interferometric Fourier transform spectroscopy. *Journal Am. Chem. Soc.* **127**, 11636–11645 (2005).
65. García Briones, G. S. Síntesis, caracterización y evaluación de nanoestructuras funcionales de silicio poroso como vehículos para la liberación controlada de terapéuticos. (Universidad Autónoma de San Luis Potosí, 2019).
66. Keiki-Pua, S., Douglas, D., Greiner, P. & Sailor, M. J. A porous silicon optical biosensor: detection of reversible binding of IgG to a protein A-modified surface. *J Am Chem Soc* **21**, 7925–7930 (1999).
67. Anglin, E. J. J., Cheng, L., Freeman, W. R. R. & Sailor, M. J. J. Porous silicon in drug delivery devices and materials. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **60**, 1266–1277 (2008).
68. Chiappini, C. *et al.* Tailored porous silicon microparticles: fabrication and properties. *Chem. Phys. Chem.* **11**, 1029–1035 (2010).
69. Anderson, J. M. Chapter 9.19 – Biocompatibility. in *Polymer Science: A Comprehensive Reference Vol. 9* 363–383 (2012).
70. Moxon, K. A., Hallman, S., Aslani, A., Kalkhoran, N. M. & Lelkes, P. I. Bioactive properties of nanostructured porous silicon for enhancing electrode to neuron interfaces. *J Biomater Sci Polym.* **18**, 1263–1281 (2007).
71. Reffitt, D. M., Jugdaohsingh, R., Thompson, R. P. H. & Powell, J. J. Silicic acid: its gastrointestinal uptake and urinary excretion in man and effects on aluminum excretion. *J Inorg Biochem* **76**, 141–147 (1999).
72. Tzur-Balte, A., Shatsberg, Z., Beckerman, M., Segal, E. & Artzi, N. Mechanism of erosion of nanostructured porous silicon drug carriers in neoplastic tissues. *Nat Commun* **6**, (2015).
73. Schwartz, M. P., Yu, C. & Alvarez, S. D. Using an oxidized porous silicon interferometer for determination of relative protein binding affinity through non-covalent capture probe immobilization. *Phys. Status Solidi* **204**, 1444–1448 (2007).
74. Tahvanainen, M. *et al.* Tablet preformulations of indomethacin-loaded mesoporous silicon microparticles. *Int J Pharm* **422**, 125–131 (2012).
75. Wang, F., Hui, H., Barnes, T. J., Barnett, C. & Prestidge, C. A. Oxidized mesoporous silicon microparticles for improved oral delivery of poorly soluble drugs. *Mol Pharm* **7**, 227–236 (2010).
76. Correia, A. *et al.* Cyclodextrin-modified porous silicon nanoparticles for efficient sustained drug delivery and proliferation inhibition of breast cancer cells. *ACS Appl Mater Interfaces* **7**, 23197–23204 (2015).
77. Riikonen, J. *et al.* Systematic in vitro and in vivo study on porous silicon to improve the oral bioavailability of celecoxib. *Biomaterials* **52**, 44–55 (2015).

78. Wang, C.-Fang. *et al.* Dual-drug delivery by porous silicon nanoparticles for improved cellular uptake, sustained release and combination therapy. *Acta Biomater* **16**, 206–214 (2015).
79. Pastor, E., Salonen, J., Lehto, V. P., Chirvony, V. & Matveeva, E. Physical adsorption vs. chemical binding of undecylenic acid on porous silicon surface: a comparative study of differently functionalized materials. *Phys. Status Solidi C* **6**, 1704–1708 (2009).
80. Shrestha, N. *et al.* Chitosan-modified porous silicon microparticles for enhanced permeability of insulin across intestinal cell monolayers. *Biomaterials* **35**, 7172–7179 (2014).
81. García-Briones, G. S., Ocampo-Pérez, R., Gómez-Durán, C. F. A., Neri-Gómez, T. & Palestino, G. Porous silicon microcarriers for extended release of metformin: Design, biological evaluation and 3D kinetics modeling. *Chemical Engineering Journal* **365**, 415–428 (2019).
82. Parhi, R. Drug delivery applications of chitin and chitosan: a review. *Environ Chem Lett* **18**, 577–594 (2020).
83. Shukla, S. K., Mishra, A. K., Arotiba, O. A. & Mamba, B. B. Chitosan-based nanomaterials: A state-of-the-art review. *International Journal of Biological Macromolecules* vol. 59 46–58 (2013).
84. Pan, Y. *et al.* Bioadhesive polysaccharide in protein delivery system: chitosan nanoparticles improve the intestinal absorption of insulin in vivo. *Int J Pharm* **249**, 139–147 (2002).
85. Hirano, S., Seino, H., Akiyama, Y. & Nonaka, I. Chitosan: A Biocompatible Material for Oral and Intravenous Administrations. in *Progress in Biomedical Polymers* 283–290 (1990).
86. Matica, A., Menghiu, G. & Ostafe, V. Biodegradability of Chitosan based products. *Former: Ann. West Univ. Timisoara-Series Chem* **26**, 75–86 (2017).
87. Dutta, J., Tripathi, S. & Dutta, P. K. Progress in antimicrobial activities of chitin, chitosan and its oligosaccharides: A systematic study needs for food applications. *Food Science and Technology International* **18**, 3–34 (2012).
88. Wang, X., Chi, N. & Tang, X. Preparation of estradiol chitosan nanoparticles for improving nasal absorption and brain targeting. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **70**, 735–740 (2008).
89. Dodane, V. & Vilivalam, V. D. Pharmaceutical applications of chitosan. *Pharm Sci Technol Today* **1**, (1998).
90. Zhao, D. *et al.* Biomedical applications of chitosan and its derivative nanoparticles. *Polymers (Basel)* **10**, (2018).
91. Grabovac, V., Guggi, D. & Bernkop-Schnürch, A. Comparison of the mucoadhesive properties of various polymers. *Adv Drug Deliv Rev* **57**, 1713–1723 (2005).
92. Azmana, M. *et al.* A review on chitosan and chitosan-based bionanocomposites: Promising material for combatting global issues and its applications. *Int J Biol Macromol* **185**, 832–848 (2021).

93. Hejazi, R. & Amiji, M. Chitosan-based gastrointestinal delivery systems. *Journal of Controlled Release* **89**, 151–165 (2003).
94. Martau, G. A., Mihai, M. & Vodnar, D. C. The use of chitosan, alginate, and pectin in the biomedical and food sector-biocompatibility, bioadhesiveness, and biodegradability. *Polymers (Basel)* **11**, (2019).
95. Md, S. *et al.* Bromocriptine loaded chitosan nanoparticles intended for direct nose to brain delivery: Pharmacodynamic, Pharmacokinetic and Scintigraphy study in mice model. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* **48**, 393–405 (2013).
96. Bonanno, L. M. & Segal, E. Nanostructured porous silicon–polymer-based hybrids: from biosensing to drug delivery. *NANOMEDICINE* **6**, (2011).
97. Kozakevych, R. B., Bolbukh, Y. M. & Tertykh, V. A. Controlled Release of Diclofenac Sodium from Silica-Chitosan Composites. *World Journal of Nano Science and Engineering* **3**, (2013).
98. Szymańska, E. & Winnicka, K. Stability of chitosan - A challenge for pharmaceutical and biomedical applications. *Marine Drugs* **13** 1819–1846 (2015).
99. Kommareddy, S., Shenoy, D. B. & Amiji, M. M. Gelatin Nanoparticles and Their Biofunctionalization. in *Nanotechnologies for the Life Sciences* (2007).
100. Rocha-García, D. *et al.* Gelatin-based porous silicon hydrogel composites for the controlled release of tramadol. *Eur Polym J* **108**, 485–497 (2018).
101. Foox, M. & Zilberman, M. Drug delivery from gelatin-based systems. *Expert Opin Drug Deliv* **12**, 1547–1563 (2015).
102. Gullapalli, R. P. & Mazzitelli, C. L. Gelatin and Non-Gelatin Capsule Dosage Forms. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **106** 1453–1465 (2017).
103. Rodríguez-Rodríguez, R., Espinosa-Andrews, H., Velasquillo-Martínez, C. & García-Carvajal, Z. Y. Composite hydrogels based on gelatin, chitosan and polyvinyl alcohol to biomedical applications: a review. *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials* **69**, 1–20 (2020).
104. Lin, F.-H., Yao, C.-H., Sun, J.-S., Liu, H.-C. & Huang, C.-W. *Biological effects and cytotoxicity of the composite composed by tricalcium phosphate and glutaraldehyde cross-linked gelatin.* *Biomaterials* **19** (1998).
105. Cisneros-Covarrubias, C. A., Gómez-Durán, C. F. A., Aguirre-Bañuelos, P., Hernández-Esquivel, R. A. & Palestino, G. Tramadol extended-release porous silicon microcarriers: A kinetic, physicochemical and biological evaluation. *J Drug Deliv Sci Technol* **69**, 103132 (2022).
106. Göpferich, A. Mechanisms of polymer degradation and erosion. *Biomaterials* **17**, 103–114 (1996).
107. Curcio, M. *et al.* Biodegradable gelatin-based nanospheres as pH-responsive drug delivery systems. *Journal of Nanoparticle Research* **15**, (2013).

108. Ministerio de Justicia y Derechos Humanos & Presidencia de la Nación. SOLUCIONES DE REACTIVOS (SR). <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/85000-89999/86181/dto202-2003-102.htm>.
109. Choy, K. K. H., Porter, J. F. & McKay, G. Langmuir isotherm models applied to the multicomponent sorption of acid dyes from effluent onto activated carbon. *J Chem Eng Data* **45**, 575–584 (2000).
110. Pauletto, P. S., Lütke, S. F., Dotto, G. L. & Salau, N. P. G. Adsorption mechanisms of single and simultaneous removal of pharmaceutical compounds onto activated carbon: Isotherm and thermodynamic modeling. *J Mol Liq* **336**, (2021).
111. Al-Duri, B. & McKay, G. Prediction of binary system for kinetics of batch adsorption using basic dyes onto activated carbon. *Chem Eng Sci* **46**, 193–204 (1991).
112. NOM-062-ZOO-1999. *Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio*. (2001).
113. Morris, C. J. *Carrageenan-Induced Paw Edema*. www.mitutoyo.com.
114. Olajide, O. A., Modupe Makinde, J. & Okpako, D. T. *Evaluation of the anti-inflammatory property of the extract of Combretum micranthum G. Don (Combretaceae)*. *Inflammopharmacology* **11** (2003).
115. Tracey, W. D. Nociception. *Current Biology* **27** 129–133 (2017).
116. Jarvis, K. L., Barnes, T. J. & Prestidge, C. L. Surface chemistry of porous silicon and implications for drug encapsulation and delivery applications. *Adv Colloid Interface Sci* **175**, 25–38 (2012).
117. Majoul, N., Aouida, S. & Bessaïs, B. Progress of porous silicon APTES-functionalization by FTIR investigations. *Appl Surf Sci* **331**, 388–391, (2015).
118. Baldino, L., Concilio, S., Cardea, S., De Marco, I. & Reverchon, E. Complete glutaraldehyde elimination during chitosan hydrogels drying by SC-CO₂ processing. *J. of Supercritical Fluids* **103**, 70–76 (2015).
119. Sutirman, Z. A., Sanagi, M. M., Karim, K. J. & Ibrahim, W. A. Preparation of methacrylamide-functionalized crosslinked chitosan by free radical polymerization for the removal of lead ions. *Carbohydr Polym* **151**, 1091–1099 (2016).
120. Nishihira, V. S. K., Fernandes, L. da S., Mortari, S. R., Raffin, R. P. & Rech, V. C. Characterization of Resveratrol/Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin inclusion complex for subsequent application in hyperglycemic rats. *Disciplinarum Scientia | Naturais e Tecnológicas* **14**, 67–72 (2013).
121. Alquadeib, B. T. & Eltahir, E. K. D. Oral Formulations of diclofenac beads and their Characterization. **4**, (2019).
122. Lin, Y. C., Hu, S. C. S., Huang, P. H., Lin, T. C. & Yen, F. L. Electrospun resveratrol-loaded polyvinylpyrrolidone/cyclodextrin nanofibers and their biomedical applications. *Pharmaceutics* **12**, 1–16 (2020).

123. Isely, C. *et al.* Development of microparticles for controlled release of resveratrol to adipose tissue and the impact of drug loading on particle morphology and drug release. *Int J Pharm* **568**, (2019).
124. AlQuadeib, B. T. & Eltahir, E. K. D. Oral Formulations of diclofenac beads and their Characterization. *OSF Preprints* (2019).
125. Pistone, A., Scolaro, C., Celesti, C. & Visco, A. Study of Protective Layers Based on Crosslinked Glutaraldehyde/3-aminopropyltriethoxysilane. *Polymers (Basel)* **14**, (2022).
126. Sadeghi, M., Nematidil, N., Nezami, S. & Sadeghi, H. Synthesis and characterization of Schiff-base based chitosan-g-glutaraldehyde/NaMMTNP-APTES for removal Pb²⁺ and Hg²⁺ ions. *Carbohydr Polym* **222**, (2019).
127. Silva, A. F. R. *et al.* Inclusion complex of resveratrol with γ -cyclodextrin as a functional ingredient for lemon juices. *Foods* **10**, (2020).
128. Fo'ad, T., Hameed, G. S. & Raauf, A. M. R. Thermal Analysis in the Pre-formulation of Amorphous Solid Dispersion for Poorly Water-soluble Drugs. *International Journal of Drug Delivery Technology* **12**, 1595–1599 (2022).
129. Duconseille, A., Astruc, T., Quintana, N., Meersman, F. & Sante-Lhoutellier, V. Gelatin structure and composition linked to hard capsule dissolution: A review. *Food Hydrocoll* **43**, 360–376 (2015).
130. Shaikh, R., Raj Singh, T., Garland, M., Woolfson, A. & Donnelly, R. Mucoadhesive drug delivery systems. *J Pharm Bioallied Sci* **3**, 89–100 (2011).
131. Sandri, G., Rossi, S., Ferrari, F., Bonferoni, M. C. & Caramella, C. M. Mucoadhesive Polymers as Enabling Excipients for Oral Mucosal Drug Delivery. in *Oral Mucosal Drug Delivery and Therapy* (eds. Rathbone, M. J., Şenel, S. & Pather, I.) **1** (2015).
132. Bansil, R. & Turner, B. S. Mucin structure, aggregation, physiological functions and biomedical applications. *Curr Opin Colloid Interface Sci* **11**, 164–170 (2006).
133. Ahmady, A. & Abu Samah, N. H. A review: Gelatine as a bioadhesive material for medical and pharmaceutical applications. *Int J Pharm* **608**, (2021).
134. Chen, J. L. & Cyr, G. N. COMPOSITIONS PRODUCING ADHESION THROUGH HYDRATION. in *Adhesion in Biological Systems* **1** 163–180 (1970).
135. Rehman, Q., Akash, M. S. H., Rasool, M. F. & Rehman, K. Role of Kinetic Models in Drug Stability. in *Drug Stability and Chemical Kinetics* 155–165 (2020).
136. Rathbone, M. J., Hadgraf, J. & Robert, M. S. *Modified - Release Drug Delivery Technology*. (2002).
137. Costa, P. & Lobo Sousa, J. M. Modeling and comparison of dissolution profiles. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* **13**, 123–133 (2001).
138. Bruschi, M. L. Mathematical models of drug release. in *Strategies to Modify the Drug Release from Pharmaceutical Systems* 63–86 (2015).

ANEXO I

Para llevar a cabo la cuantificación de aminas libres fue necesario llevar a cabo una curva de calibración utilizando 3-(Aminopropil) trietoxilsilano (APTES) en combinación con una solución de ninhidrina – hidrindantina, mencionada en la Sección 4.3.1 de este mismo documento; esta mezcla actuó como estándar con concentraciones que varían entre 1 - 200µg/mL (Tabla 14). Las soluciones con concentraciones variadas fueron analizadas utilizando el espectrofotómetro UV – Vis en 570 nm y con los resultados obtenidos se generó una gráfica, en la cual se buscó la línea de tendencia y la ecuación que le corresponde, la gráfica generada puede ser observada en la Figura 30.

Tabla 14. Curva de calibración de APTES para la determinación de grupos amina

[APTES] µg/mL	Abs (570 nm)
0	0.0104
1	0.02095
5	0.04665
10	0.0817
25	0.1833
50	0.3458
100	0.7476
150	1.12605
200	1.4155

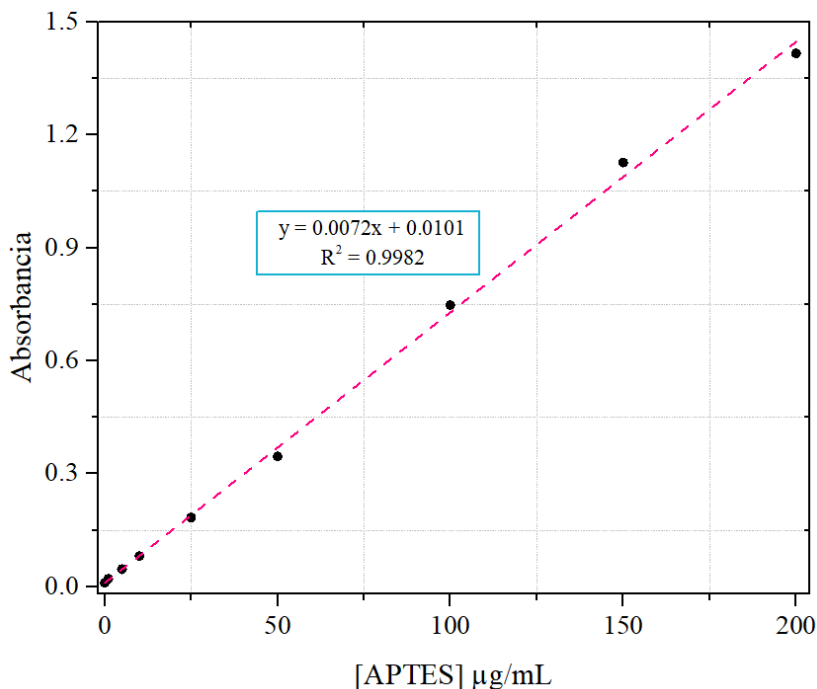


Figura 30. Curva de calibración utilizando APTES para cuantificación de aminas libres.

ANEXO II

Se realizó una curva de calibración empleando Mucina porcina tipo III en diluida en una fluido gástrico simulado y en fluido intestinal simulado, con pH de 1.2 y 6.8, respectivamente. Estas soluciones funcionaron como estándar con concentraciones que varían entre 0 – 0.45 mg/mL (Tabla 15). Fue utilizado un espectrofotómetro UV – Vis para analizar estas concentraciones, en una longitud de onda de aproximadamente 260 nm, con los resultados obtenidos se construyeron graficas (Figura 31) que ayudaron a generar las ecuaciones utilizadas para evaluar la mucoadhesividad de los materiales desarrollados.

Tabla 15. Curvas de calibración de Mucina para la determinación de fuerza mucoadhesiva. (a) Mucina en Fluido gástrico simulado y (b) Mucina en Fluido intestinal simulado.

<i>a</i>	[Mucina] mg/mL	Abs (260 nm)	<i>b</i>	[Mucina] mg/mL	Abs (260 nm)
SGF	0	0.0035	SIF	0	0.0007
	0.018	0.0415		0.018	0.0340
	0.037	0.0670		0.037	0.0656
	0.075	0.1475		0.075	0.1205
	0.150	0.3121		0.150	0.3328
	0.300	0.6598		0.300	0.6772
	0.375	0.8841		0.375	0.8927
	0.450	1.0496		0.450	1.0553

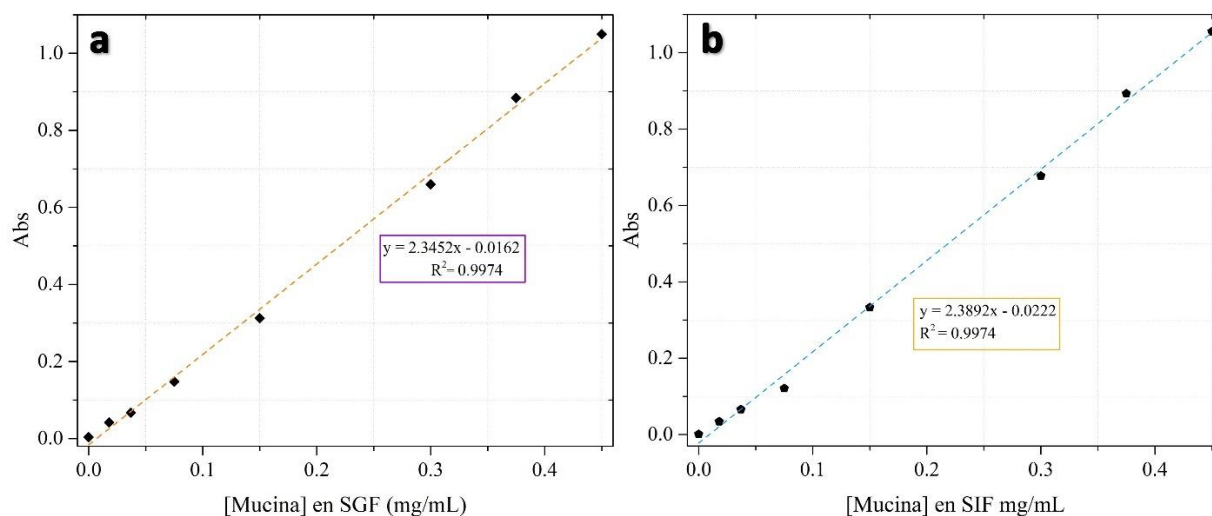


Figura 31. Curvas de calibración de Mucina para determinación de Mucoadhesividad utilizando (a) Fluido gástrico simulado y (b) Fluido intestinal simulado.

ANEXO III

Debido a que se busca una liberación conjunta del Diclofenaco y el Resveratrol, cuando las liberaciones son analizadas en el espectrofotómetro de UV – Vis se obtiene un espectro de con dos bandas de absorbancia que se afectan entre ellas, por lo tanto, es necesario utilizar ecuaciones que involucren ambas respuestas. Se realizaron curvas de calibración que ayudaron a determinar la concentración liberada de diclofenaco y resveratrol en las capsulas [mPSi – Q]Gel a lo largo del tiempo. Fueron preparadas soluciones con diferentes concentraciones que varían entre 0.01 - 0.1 mM según lo necesario, siempre cuidando que la absorbancia sea menor a 1.0; estas soluciones se midieron utilizando el espectrofotómetro UV - Vis midiendo la absorbancia en 284 nm (DCF) y 307 nm (RSV) en todas las muestras. Esto fue realizado en fluido gástrico simulado (Tabla 16 y Tabla 17) y fluido intestinal simulado (Tabla 18 y Tabla 19). A partir de las absorbancias obtenidas se calcularon las absorptividades de cada medición utilizando la siguiente ecuación (Ec. 12):

$$Absortividad = \frac{Absorbancia}{Concentración [M]} \quad (12)$$

Posteriormente, con los datos obtenidos se calcularon los parámetros K_{D1} , K_{D2} , K_{R1} y K_{R2} utilizando los promedios, necesarios para calcular la concentración del Diclofenaco (Ec. 13): y la concentración del Resveratrol (Ec. 14):

$$C_{DCF} = \frac{Abs_{DCF}K_{R2} - Abs_{RSV}K_{R1}}{K_{R2}K_{D1} - K_{R1}K_{D2}} \quad (13)$$

$$C_{RSV} = \frac{Abs_{RSV}K_{D1} - Abs_{DCF}K_{D2}}{K_{R2}K_{D1} - K_{R1}K_{D2}} \quad (14)$$

Tabla 16. Curva de calibración y absorptividades de Diclofenaco en SGF.

[DCF] mM	Abs (284 nm)	Abs (307 nm)	Absortividad DCF	Absortividad RSV
0.1000	0.9337	0.1817	9337.0	1817.0
0.0812	0.7030	0.1400	8652.3	1723.1
0.0625	0.5578	0.1142	8924.8	1827.2
0.0500	0.3832	0.0717	7664.0	1434.0
0.0250	0.196	0.0376	7840.0	1504.0
			8483.6	1789.1
			K_{D1}	K_{D2}

Tabla 17. Curva de calibración y absortividades de Resveratrol en SGF.

[RSV] mM	Abs (284 nm)	Abs (307 nm)	Absortividad DCF	Absortividad RSV
0.0750	0.3332	0.8754	4442.7	11672.0
0.0500	0.2867	0.7500	5734.0	15000.0
0.0375	0.2345	0.6012	6253.3	16032.0
0.0250	0.1548	0.4121	6192.0	16484.0
0.0125	0.0605	0.1586	4840.0	12688.0
			6222.7	14375.2
			K_{R1}	K_{R2}

Tabla 18. Curva de calibración y absortividades de Diclofenaco en SIF.

[DCF] mM	Abs (284 nm)	Abs (307 nm)	Absortividad DCF	Absortividad RSV
0.1000	0.9998	0.3282	9998.00	3282.00
0.0875	0.8804	0.2797	10061.71	3196.57
0.0750	0.7452	0.2391	9936.00	3188.00
0.0625	0.6286	0.1931	10057.60	3089.60
0.0500	0.4216	0.1072	8432.00	2144.00
			10013.33	3189.04
			K_{D1}	K_{D2}

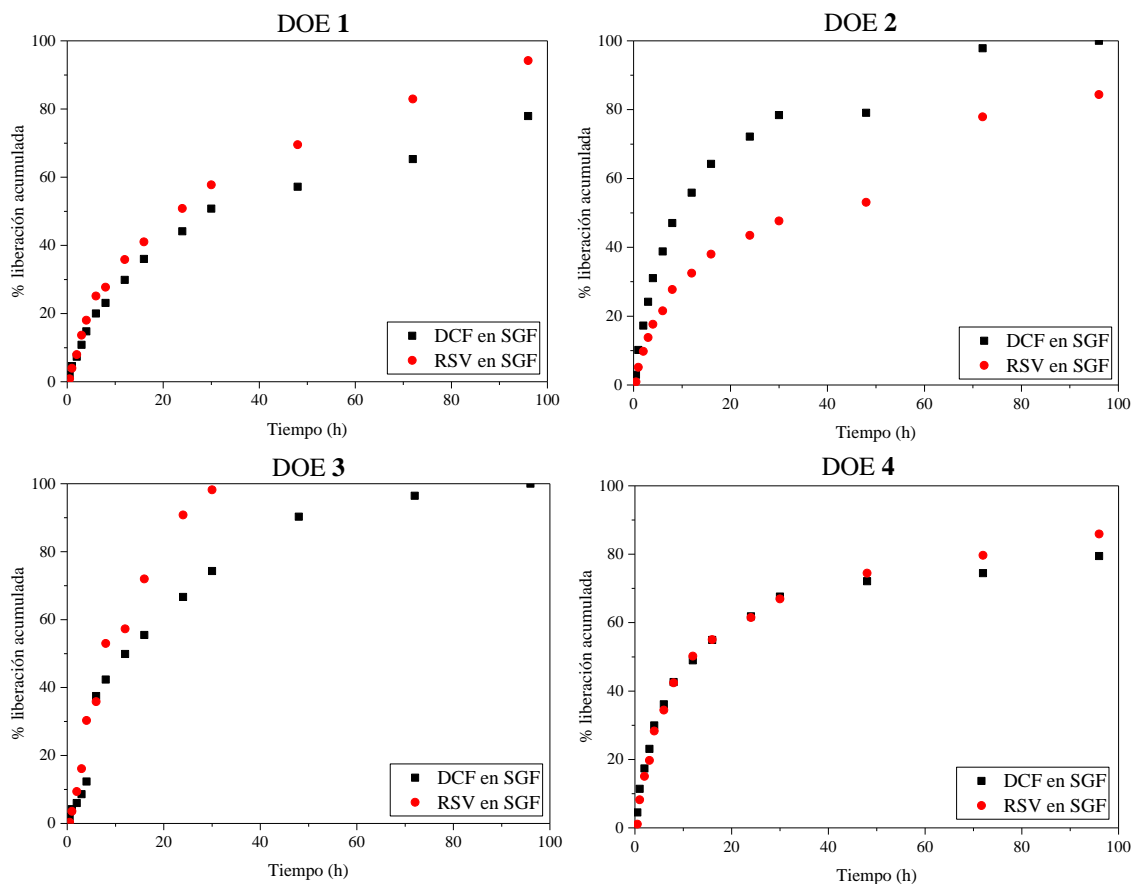
Tabla 19. Curva de calibración y absortividades de Resveratrol en SIF.

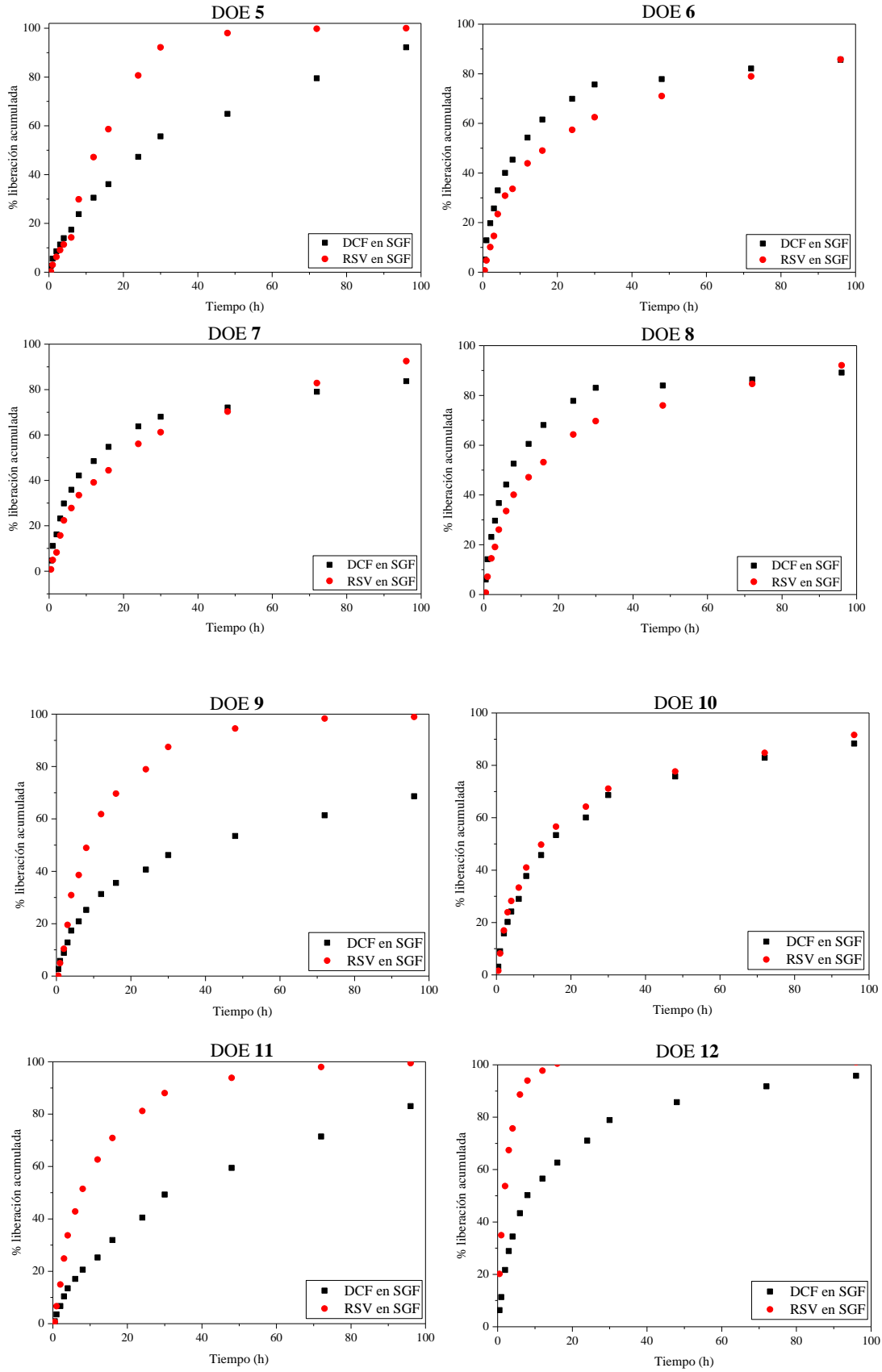
[RSV] mM	Abs (284 nm)	Abs (307 nm)	Absortividad DCF	Absortividad RSV
0.0500	0.4659	1.0464	9318.00	20928.00
0.0450	0.3423	0.7803	7606.67	17340.00
0.0400	0.2998	0.7064	7495.00	17660.00
0.0250	0.2097	0.4594	8388.00	18376.00
0.0100	0.04375	0.1433	4375.00	14330.00
			7829.89	17792.00
			K_{R1}	K_{R2}

ANEXO IV

Se realizó la liberación de ambos fármacos encapsulados en las cápsulas obtenidas a partir del diseño de experimentos, utilizando SGF y SIF, con la intención de encontrar el porcentaje de fármaco liberado a las 12 h, debido a que esta es la respuesta que es analizada en el diseño de experimentos.

Fluido gástrico simulado





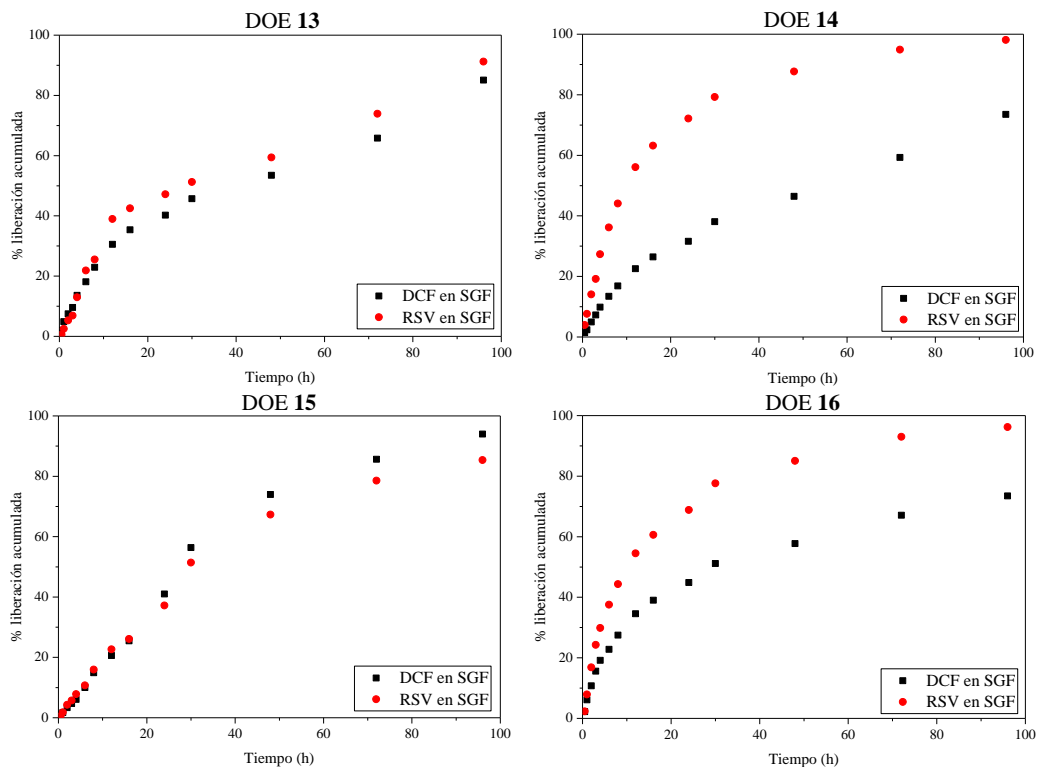
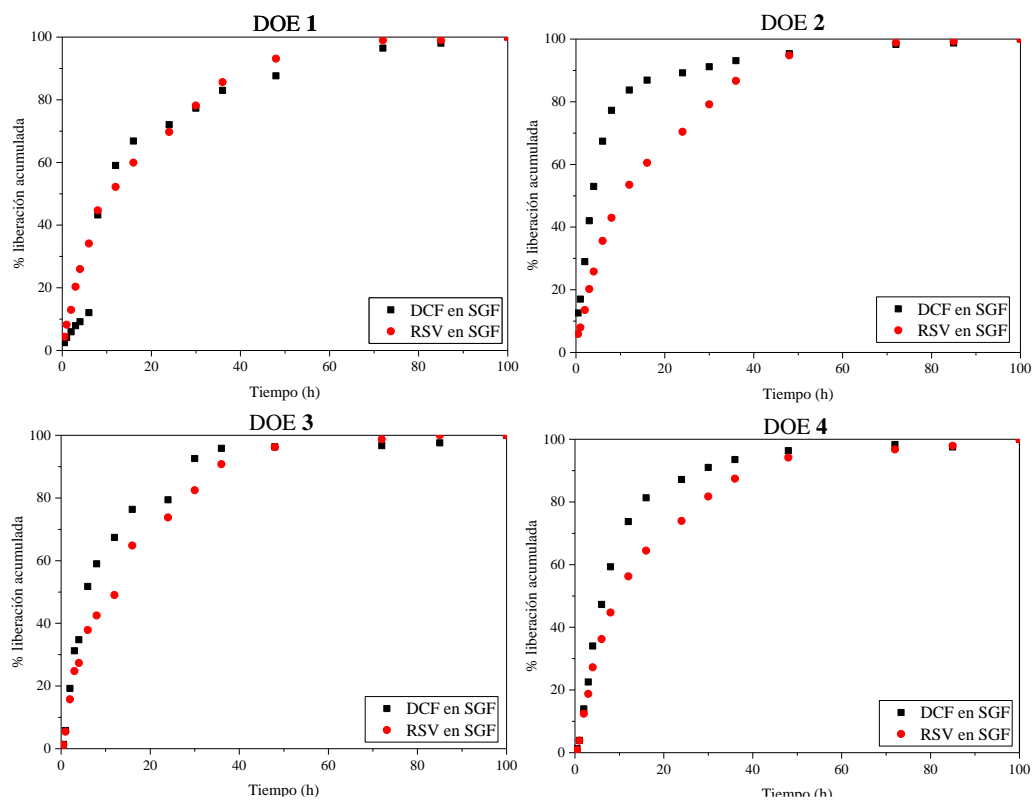
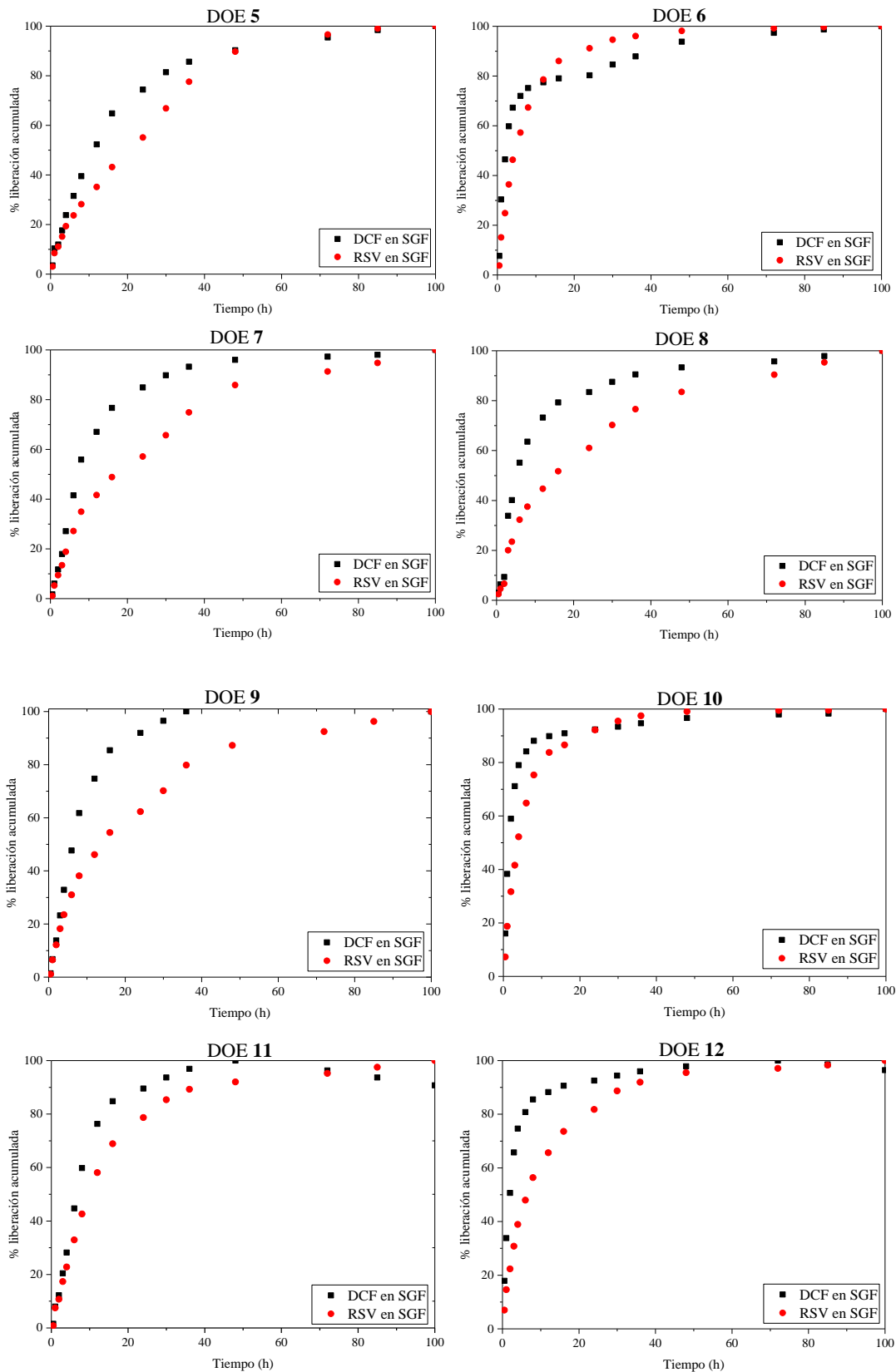


Figura 32. Estudios de liberación en SGF realizados a los materiales obtenidos en el diseño de experimentos.

Fluido intestinal simulado





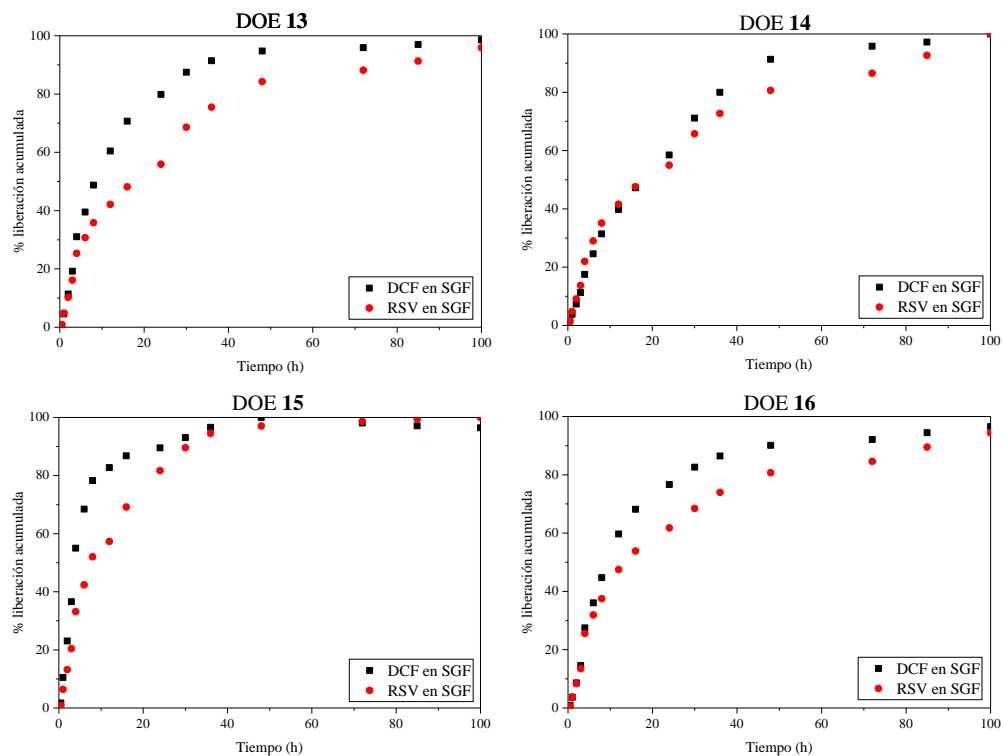


Figura 33. Estudios de liberación en SIF realizados a los materiales obtenidos en el diseño de experimentos.

Productos obtenidos

Participación en Congresos

#LatinXChem Twitter Conference 2021. 20 de septiembre del 2021.

“Diseño de compositos de PSip/Quitosano como vehículos para la liberación sostenida de Tramadol”. Autores: Fidela Báez-Fernández, Cándida A. Cisneros-Covarrubias, y Gabriela Palestino.

8° Congreso Internacional de la REDBIOT Sede Nodo, 22 de octubre de 2021.

“Diseño de compositos de PSip/Quitosano como vehículos para la liberación sostenida de Tramadol”. Autores: Fidela Báez-Fernández, Cándida A. Cisneros-Covarrubias, y Gabriela Palestino.

VIII Congreso Estatal de Estudiantes de Posgrado en Ciencia de Materiales, realizado del 27 al 29 de abril del 2022, en San Luis Potosí, S.L.P.

“Diseño de compositos de PSip/Quitosano como vehículos para la liberación sostenida de Tramadol y Resveratrol”. Autores: Fidela Báez-Fernández, Cándida A. Cisneros-Covarrubias, y Gabriela Palestino.

#LatinXChem Twitter Conference 2022. 28 de noviembre del 2022.

“Diseño, caracterización y evaluación de microacarreadores funcionales para la liberación sostenida de la mezcla terapéutica diclofenaco - resveratrol”. Autores: Fidela Báez-Fernández, Cándida A. Cisneros-Covarrubias, y Gabriela Palestino.

Ira Jornada Académica del Día del Químico: celebrando el 145 aniversario de la Facultad de Ciencias Químicas y Centenario de la Autonomía Universitaria. San Luis Potosí, S.L.P. noviembre 2022. “Diseño, caracterización y evaluación de microacarreadores funcionales para la liberación sostenida de Diclofenaco-Resveratrol”. Autores: Fidela Báez-Fernández, Cándida A. Cisneros-Covarrubias, y Gabriela Palestino.

2º Congreso Estatal Queretano de Materiales 2023, realizado del 24 al 27 de abril de 2023. Juriquilla, Querétaro. “Diseño, caracterización y evaluación de microacarreadores funcionales para la liberación sostenida de diclofenaco – resveratrol”. Autores: Fidela Báez-Fernández, Cándida A. Cisneros-Covarrubias, y Gabriela Palestino.

Congreso Estatal de Ciencia e Ingeniería 2023, IPICYT. San Luis Potosí, S.L.P. Realizado del 02 al 04 de mayo de 2023.

“Diseño, caracterización y evaluación de microacarreadores funcionales para la liberación sostenida de la mezcla terapéutica Diclofenaco – Resveratrol”. Autores: Fidela Báez-Fernández, Cándida A. Cisneros-Covarrubias, y Gabriela Palestino.

2da Jornada Académica del Día del Químico. San Luis Potosí, S.L.P. 01 de diciembre 2022. “Microacarreadores híbridos de Silicio Poroso/Quitano para la terapia dual de dolor - inflamación”. Autores: Fidela Báez-Fernández, Cándida A. Cisneros-Covarrubias, y Gabriela Palestino

Premios

Segundo Lugar.

1ra Jornada Académica del Día del Químico: celebrando el 145 aniversario de la Facultad de Ciencias Químicas y Centenario de la Autonomía Universitaria. San Luis Potosí, S.L.P. noviembre 2022. “Diseño, caracterización y evaluación de microacarreadores funcionales para la liberación sostenida de Diclofenaco-Resveratrol”. Autores: Fidela Báez-Fernández, Cándida A. Cisneros-Covarrubias, y Gabriela Palestino.

Segundo Lugar.

2º Congreso Estatal Queretano de Materiales 2023, realizado del 24 al 27 de abril de 2023. Juriquilla, Querétaro. “Diseño, caracterización y evaluación de microacarreadores funcionales para la liberación sostenida de diclofenaco – resveratrol”. Autores: Fidela Báez-Fernández, Cándida A. Cisneros-Covarrubias, y Gabriela Palestino.

