

Universidad de Guadalajara

Centro Universitario de los Valles



Materiales mesoporosos ordenados tipo SBA-x para la liberación controlada de ibuprofeno

Tesis que para obtener el grado de Doctora en Ciencias Físico Matemáticas con orientación en Nanociencias

PRESENTA

M. en C. Gabriela Porras Quevedo

Directora

Dra. María Luisa Ojeda Martínez
Centro Universitario de los Valles
Universidad de Guadalajara

Codirector

Dr. Antonio Campero Celis
Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa

Ameca, Jalisco, Junio 2020



UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA
CENTRO UNIVERSITARIO DE LOS VALLES
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS NATURALES Y EXACTAS

Ameca, Jalisco a 24 de abril 2020

**Junta Académica del Programa
Doctorado en Ciencias Físico Matemáticas
del Centro Universitario de los Valles**

Presente:

En mi carácter de directora del trabajo recepcional titulado: ***“Materiales mesoporosos ordenados tipo SBA-x para la liberación controlada de ibuprofeno”***, que presenta la ***Mtra. Gabriela Porras Quevedo*** con código **214806113**, expongo que lo he revisado y que a mi juicio cumple con los requisitos metodológicos y de contenido, para que pueda ser sometida al examen recepcional correspondiente al Doctorado en Ciencias Físico Matemáticas con Orientación en Nanociencias.

Por lo antes expuesto, me permito emitir el presente oficio de liberación del trabajo recepcional, con la finalidad de que pueda llevarse a cabo la defensa del mismo.

Atentamente

“PIENSA Y TRABAJA”

“Año de la Transición Energética en la Universidad de Guadalajara”

Dra. María Luisa Ojeda Martínez

Profesor investigador

CUValles-UdeG



UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA

Ameca, Jalisco a 24 de abril 2020

**Junta Académica del Programa
Doctorado en Ciencias Físico Matemáticas
del Centro Universitario de los Valles.**

Presente

En nuestro carácter de lectores de tesis del trabajo recepcional titulado: ***“Materiales mesoporosos ordenados tipo SBA-x para la liberación controlada de ibuprofeno”***, que presenta la **Mtra. Gabriela Porras Quevedo** con código **214806113**, exponemos que lo hemos revisado y que a nuestro juicio cumple con los requisitos metodológicos y de contenido, para que pueda ser sometida al examen de grado correspondiente al Doctorado en Ciencias Físico Matemáticas con Orientación en Nanociencias.

Por lo antes expuesto, nos permitimos emitir el presente oficio de liberación del trabajo recepcional, con la finalidad de que pueda llevarse a cabo la defensa del mismo.

Dr. Celso Velásquez Ordóñez
Profesor Investigador
Universidad de Guadalajara,
CU-Valles

Dr. Víctor Manuel Rentería Tapia
Profesor Investigador
Universidad de Guadalajara
CU-Valles



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

Ameca, Jalisco a 24 de abril de 2020

Junta Académica del Programa

Doctorado en Ciencias Físico Matemáticas
del Centro Universitario de los Valles.

Presente

En mi carácter de Lector de tesis del trabajo recepcional titulado: *“Materiales mesoporosos ordenados tipo SBA-x para la liberación controlada de ibuprofeno”*, que presenta la **Mtra. Gabriela Porras Quevedo** con código **214806113**, expongo que lo he revisado y que a mi juicio cumple con los requisitos metodológicos y de contenido, para que pueda ser sometida al examen recepcional correspondiente al Doctorado en Ciencias Físico Matemáticas con Orientación en Nanociencias.

Por lo antes expuesto, me permito emitir el presente oficio de liberación del trabajo recepcional, con la finalidad de que pueda llevarse a cabo la defensa del mismo.

Atentamente

Dr. Antonio Campero Celis

Profesor investigador

Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa



"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"
175 Aniversario de la Escuela Superior de Comercio y Administración
125 Aniversario de la Escuela Nacional de Medicina y Homeopatía
80 Aniversario del CECyT 6 "Miguel Othón de Mendizábal"
75 Aniversario de la Escuela Nacional de Biblioteconomía y Archivonomía

Asunto

A **Junta Académica del Programa**
Doctorado en Ciencias Físico Matemáticas
del Centro Universitario de los Valles.

CDMX, 07 de mayo de 2020

PRESENTE

En mi carácter de Lector de tesis del trabajo recepcional titulado: "**Materiales mesoporosos ordenados tipo SBA-x para la liberación controlada de ibuprofeno**", que presenta la **Mtra. Gabriela Porras Quevedo** con código **214806113**, expongo que lo he revisado y que a mi juicio cumple con los requisitos metodológicos y de contenido, para que pueda ser sometida al examen recepcional correspondiente al Doctorado en Ciencias Físico Matemáticas con Orientación en Nanociencias.

Por lo antes expuesto, me permito emitir el presente oficio de liberación del trabajo recepcional, con la finalidad de que pueda llevarse a cabo la defensa del mismo.

Atentamente

Dra. Ma. Elena Vargas Díaz
Profesor Titular B
Departamento de Química Orgánica
Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del IPN





UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA
CENTRO UNIVERSITARIO DE LOS VALLES
COORDINACION DE DOCTORADO EN CIENCIAS FISICO MATEMATICAS

Oficio DCFM/074/2020

Mtro. Abraham Vega Tapia.
Coordinador Control Escolar
CUVALLES

At'n Raúl Antonio Verdín Arreola
Jefe de Unidad de Atención y Egreso

PRESENTE

Por este medio se hace de su conocimiento que el trabajo de tesis titulado "*Materiales mesoporosos ordenados tipo SBA-x para la liberación controlada de ibuprofeno*", presentado por la alumna **Gabriela Porras Quevedo** con código **214806113**, para obtener el grado académico de Doctora en Ciencias Físico Matemáticas con orientación en Nanociencias **SI CUMPLE** con los requerimientos establecidos en el Reglamento General de Posgrado, para su presentación del examen de grado, según consta en el acta *DCFM/003/2020* de sesión de la Junta Académica, celebrada el 29 de abril 2020.

Por tal motivo, le informamos que el examen de grado se efectuará el día **24 de junio de 2020** a las **10:00 hrs** a través de la plataforma google Meet (ID de la reunión meet.google.com/tab-oqdv-amh). Al respecto le solicitamos atentamente la elaboración del acta correspondiente. Asimismo, le comunico sobre la designación del jurado de examen de grado.

Dr. Celso Velásquez Ordóñez (Presidente)
Dr. Víctor Manuel Rentería Tapia (Secretario)
Dra. María Elena Vargas Díaz (Vocal)
Dr. Antonio Campero Celis (Vocal)
Dra. María Luisa Ojeda Martínez (**Director**) (Vocal)

Le agradezco su atención y me pongo a sus órdenes para cualquier información adicional.

ATENTAMENTE

"PIENSA Y TRABAJA"

"Año de la Transición Energética en la Universidad de Guadalajara"

Ameca, Jalisco, a 15 de junio 2020


Dra. María Luisa Ojeda Martínez

Coordinadora del Doctorado en Ciencias Físico Matemáticas.



UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA
C. UNIVERSITARIO
DE LOS VALLES
Coordinación de Doctorado
en Ciencias Físico Matemáticas

Vo.Bo. Dra. Myriam Guadalupe Colmenares López
Coordinador de Posgrado

c.c.p Archivo

Agradecimientos

Gracias a Dios por permitirme tener y disfrutar a mi familia, gracias a mi familia por apoyarme en cada decisión y proyecto, gracias a la vida porque cada día me demuestra lo hermosa que es la vida y lo justa que puede llegar a ser, gracias a mi familia por permitirme cumplir con éxito el desarrollo de esta tesis. Gracias por creer en mí y gracias a Dios por permitirme vivir y disfrutar de cada día. No ha sido sencillo el camino hasta ahora, pero gracias a sus aportes, a su amor y apoyo, lo complicado de lograr esta meta se ha notado menos. Les agradezco y hago presente mi gran cariño hacia ustedes, mi familia.

Mi agradecimiento especial a la *Universidad de Guadalajara*, la cual me abrió sus puertas, una vez más, para seguirme formando en este apasionante mundo que es la ciencia, en especial al programa de Doctorado en Ciencias Físico Matemáticas, del Centro Universitario de los Valles y al Centro de Investigación en Nanociencias y Nanotecnología.

A mis profesores por sus diferentes formas de enseñar, quienes me incentivaron en muchos sentidos a seguir adelante, en especial a mi asesora la Dra. María Luisa Ojeda Martínez ya que sin su apoyo y enseñanzas no hubiera sido posible realizar este proyecto.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por la beca otorgada durante la realización de este proyecto de doctorado.

A la Red de Cuerpos Académicos “Diseño Nanoscópico y Textural de Materiales Avanzados” en especial al CA-UDG-583 “Ciencia de nanomateriales y materia condensada”, por el apoyo brindado.

Y a todas aquellas personas que estuvieron a mi lado apoyándome.

Tabla de contenido

Índice de figuras	iii
Índice de tablas.....	v
Abreviaturas.....	vi
Resumen.....	1
Introducción.....	2
Justificación	4
Objetivos	5
Objetivo general:	5
Objetivos específicos	5
CAPÍTULO 1. ANTECEDENTES.....	6
1.1 Materiales mesoporosos ordenados	6
1.1.1 Aspectos generales de sólidos porosos	6
1.1.2 Mesoporos ordenados de dióxido de silicio (SiO ₂).....	7
1.1.3 Mecanismo de formación de sólidos mesoporosos ordenados tipo SBA-x.....	9
1.2 Funcionalización de materiales mesoporosos	18
1.2.1 Modificación post-síntesis de materiales silícicos, “grafting”.....	18
1.2.2 Co-condensación.....	20
1.2.3 Preparación de organosilicas mesoporosas ordenadas (PMO).....	21
1.3 Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos.....	23
1.3.1 Generalidades.....	23
1.3.2 Características fisicoquímicas del Ibuprofeno.....	23
1.4 Aplicaciones de materiales mesoporosos ordenados como sistemas de liberación controlada de sustancias activas	24
1.4.1 Modelos matemáticos en el estudio de liberación (Cinética de reacción de la liberación).....	29
CAPÍTULO 2. METODOLOGÍA EXPERIMENTAL.....	31
2.1 Materiales, reactivos y caracterización.....	31
2.2 Síntesis de materiales mesoporosos	31
2.2.1 SBA-15.....	31
2.2.2 SBA-16.....	32
2.2.3 Combinación de estructuras SBA-15 y SBA-16.....	33
2.3 Funcionalización de materiales mesoporosos con APTES	35
2.4 Incorporación de ibuprofeno en los poros de SBA-x.....	36
2.4.1 Método físico.....	36
2.4.2 Método químico.....	36
2.5 Liberación del ibuprofeno	37
CAPÍTULO 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	39
3.1 Comparación de cinética de liberación del ibuprofeno para sistemas con diferente geometría	39
3.1.1 Determinación de ibuprofeno en sólidos SBA-x por TGA.....	39

3.1.2 Difracción de Rayos X (DRX)	40
3.1.3 Espectroscopia infrarroja (FTIR)	41
3.1.4 Reflectancia difusa de UV-Vis	43
3.1.5 Sorción de nitrógeno	44
3.1.6 Adsorción de ibuprofeno.....	47
3.1.7 Pruebas de liberación.....	48
3.2 Comparación de cinética de liberación del ibuprofeno para sistemas fisisorbidos y funcionalizados	51
3.2.1 Determinación de ibuprofeno en SBA-15 e ApSB15 por FTIR Y RAMAN	51
3.2.1 Difracción de rayos X.....	53
3.2.3. TEM.....	54
3.2.4. Espectroscopia UV-vis	55
3.2.5. Análisis termogravimétrico.....	56
3.2.6. Sorción de nitrógeno	59
3.2.7 Pruebas de liberación.....	62
CAPÍTULO 4. CONCLUSIONES	64
PERSPECTIVAS	66
REFERENCIAS	67
ANEXO A. Ciclos de histéresis.....	71
ANEXO B. ARTÍCULO PUBLICADO	74
ANEXO C. TRABAJOS REALIZADOS DURANTE LA TESIS	76

Índice de figuras

Figura 1. Distribución de tamaño de poros de acuerdo con la definición de la IUPAC. [20].....	6
Figura 2. Geometría de a) SBA-15 y b) SBA-16. [30].....	8
Figura 3. Ejemplos de materiales mesoporosos de óxido de silicio [31]	9
Figura 4. Mecanismo de reacción de la hidrólisis ácida del tetraalcoxilano [32].....	10
Figura 5. Condensación de las moléculas de silano para la formación de enlaces siloxano [32].....	10
Figura 6. Formación de materiales mesoporosos: (a) mecanismos de cristal líquido y (b) mecanismo de template- cristal líquido [35].....	11
Figura 7. Surfactantes no iónicos comerciales más usados [40].....	15
Figura 8. Modificación de mesoporos de sílica por método de “grafting” [35].....	19
Figura 9. Método de co-condensación (síntesis directa) [35]	21
Figura 10. Síntesis general de los PMO [35].....	22
Figura 11. Estructura del ibuprofeno (ácido 2-[4-(2-metilpropil)fenil]propanóico).....	24
Figura 12. IBU unido al material silíceo mesoporoso [78]	27
Figura 13. Perfiles de concentración en plasma [87].....	28
Figura 14. Esquema del proceso de síntesis del SBA-15	32
Figura 15. Esquema del proceso de síntesis del SBA-16	33
Figura 16. Esquema del proceso de síntesis del DIMORFI.....	35
Figura 17. Esquema del procedimiento de adsorción del ibuprofeno en la matriz mesoporosa.....	36
Figura 18. Esquema de la reacción del SBA-x funcionalizado con APTES e ibuprofeno.....	37
Figura 19. Sistema para la liberación del ibuprofeno.....	38
Figura 20. Análisis termogravimétrico para SBA-15 puro, lbSB16, lbSB15, lbDIM.....	40
Figura 21. Patrones de XRD antes y después de la adsorción de ibuprofeno	41
Figura 22. FTIR de a) SBA-15, b) ibuprofeno y c) lbSB15	42
Figura 23. Reflectancia difusa de UV-Vis para SBA-15 puro, lbSB16, lbSB15, lbDIM	43
Figura 24. Isotermas de adsorción de N ₂ antes y después de la adsorción de ibuprofeno	44
Figura 25. Área superficial de las tres diferentes matrices mesoporosas antes y después de la adsorción del ibuprofeno	45
Figura 26. Diámetro de poro de las diferentes matrices mesoporosas antes y después de la adsorción del ibuprofeno	46
Figura 27. Isotermas de sorción de N ₂ a) antes y b) después de la adsorción de ibuprofeno	46
Figura 28. Porcentaje de adsorción de medicamento (% mg/g) y de eficiencia de las diferentes matrices mesoporosas.....	48
Figura 29. Espectro de UV-Vis de la liberación de ibuprofeno en el sistema lbSB15 en SBF.....	49
Figura 30. Espectro de UV-Vis de la curva de calibración de ibuprofeno en SBF.....	49
Figura 31. Comparativo del %liberación de ibuprofeno en los sistemas lbSB16; lbSB15 e lbApSB15 en SBF respecto al tiempo	50
Figura 32. Regresión lineal del porcentaje de liberación de ibuprofeno de DIM, SBA16 y SBA15 respecto a la raíz cuadrada del tiempo.....	51
Figura 33. Espectros FTIR de SBA15; lbSB15; lbApSB15 e ibuprofeno en el inserto	52
Figura 34. Espectros Raman de SBA15; lbSB15; lbApSB15 e ibuprofeno en el inserto	53
Figura 35. Difractograma de rayos x de SBA-15	54
Figura 36. Difractogramas de rayos x de lbSB15 e lbApSB15.....	54
Figura 37. Imágenes TEM de SBA-15 sintetizado.....	55
Figura 38. Espectros UV-vis de Ibuprofeno; lbSB15 e lbApSB15	56
Figura 39. Termograma de SBA-15.....	56
Figura 40. Termograma de lbSB15	57
Figura 41. Termograma de lbApSB15.....	58
Figura 42. Termograma de SBA-15; lbSB15 e lbApSB15.....	59
Figura 43. Área superficial del SBA-15, funcionalizado con APTES, con APTES e ibuprofeno y con el ibuprofeno fisisorbido.....	60

Figura 44. Diámetro del poro del SBA-15, funcionalizado con APTES, con APTES e ibuprofeno y con el ibuprofeno fisisorbido.....	61
Figura 45. Diagrama de sorción de N₂ de SBA-15; ApSB15 e IbApSB15.....	61
Figura 46. Diagrama de sorción de N₂ de SBA15e IbSB15	62
Figura 47. Porcentaje de ibuprofeno liberado de las matrices mesoporosas SBA-15y ApSb15	62
Figura 48. Constante de cinética de liberación para IbSB15 e IbApSB15.....	63
Figura 49. Tipos de isothermas de adsorción de acuerdo con la IUPAC [109].....	71
Figura 50. Tipos de lazos de histéresis de acuerdo con la IUPAC [109].....	73

Índice de tablas

<i>Tabla 1. Porcentajes de pérdida de peso</i>	39
<i>Tabla 2. Área superficial y tamaño de poro para las matrices mesoporosas antes y después de adsorber ibuprofeno</i>	45
<i>Tabla 3. Porcentaje de medicamento adsorbido, (DA %) y eficiencia de encapsulado (EE%)</i>	47
<i>Tabla 4. Área específica BET y diámetro de poro de la matriz de SBA15 sola, funcionalizada con APTES y con ibuprofeno</i>	59
<i>Tabla 5. Área específica BET y diámetro de poro de la matriz de SBA15 vacía y fisisorbida</i>	60

Abreviaturas

A_{BET}	área de superficie específica calculada por el método BET (Brunauer, Emmett y Teller)
AINE	Antinflamatorio no esteroideo
a_0	parámetro de red (distancia entre los centros de dos poros contiguos)
APTES	3-aminopropiltrióxido de silano
ApSB15	matriz mesoporosa SBA-15 funcionalizado con APTES
d_{100}	espaciamiento entre planos cercanos paralelos con índices de Miller (100)
COX	Ciclooxigenasa
DIMORFI	mezcla de matrices mesoporosas de óxido de silicio con arreglo hexagonal y cúbico
DRX	difracción de rayos X
F127 ($EO_{106}PO_{70}EO_{106}$)	copolímero tribloque (óxido de etileno) ₁₀₆ (óxido de polietileno) ₇₀ (óxido de etileno) ₁₀₆
FTIR	espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier
FSM	matriz mesoporosa (Folder Sheet Materials)
HLB	balance hidrofílico-lipofílico
IbApSB15	matriz mesoporosa SBA-15 funcionalizada con APTES y posteriormente con Ibuprofeno
IbSB15	matriz mesoporosa SBA-15 impregnada con Ibuprofeno
IbSB16	matriz mesoporosa SBA-16 impregnada con Ibuprofeno
Ibu	Ibuprofeno
IUPAC	unión internacional de química pura y aplicada
KIT	matriz mesoporosa (Korea Advanced Institute of Science and Technology)
MCM	matriz mesoporosa (Mobil Composition Matter)

MSU P123 (EO ₂₀ PO ₇₀ EO ₂₀)	materiales mesoporosos de sílice (Michigan State University) copolímero tribloque (óxido de etileno) ₂₀ (óxido de polietileno) ₇₀ (óxido de etileno) ₂₀
PBS	solución buffer de fosfatos
PEO	poli (óxido de etileno)
PMO	estructuras mesoporosas organosílicas ordenadas
PPO	poli (óxido de propileno)
RAMAN	espectroscopia RAMAN
SBA-15	matriz mesoporosa de óxido de silicio con arreglo hexagonal (Santa Bárbara No. 15)
SBA-16	matriz mesoporosa de óxido de silicio con arreglo cúbico (Santa Bárbara No. 16)
SBA-x	equivalente a SBA-15, SBA-16 o DIMORFI
SBF	solución buffer de fosfatos
sc	sin calcinar
SLC	sistema de liberación controlada
TEOS	tetraetoxisilano
TEM	microscopia electrónica de transmisión
TMOS	tetrametoxisilano
TGA	análisis termogravimétrico
UV-Vis	espectroscopia ultravioleta-visible

Resumen

En este trabajo se realizó la inmovilización de ibuprofeno en estructuras de sílice mesoporosa de tipo SBA-15 y SBA-16 y la combinación de ellos, llamado DIMORFI. La adsorción se realizó por dos métodos diferentes, el primero a través de la adsorción física de ibuprofeno dentro de los poros de las matrices mesoporosas; el segundo método consiste en la formación de un enlace covalente, haciendo reaccionar los grupos silanol de la superficie interna de la red del sólido mesoporoso SBA-x, con los grupos etoxi de la organosílice 3-aminopropiltriatoxisilano (APTES), cuyo grupo amino reacciona posteriormente a través de una reacción de condensación con el grupo carboxilo del ibuprofeno. La caracterización de los materiales se realizó por diferentes técnicas: difracción de rayos X (DRX), Espectroscopias Raman, FTIR y Uv-Vis, Sorción de nitrógeno, TGA y TEM. Los resultados muestran que por ambos métodos el ibuprofeno se incorpora en los poros de la mesoestructura, también se comprueba que la estructura del mesoporo se conserva después de la incorporación del ibuprofeno. Posteriormente, se estudió la cinética de liberación de ibuprofeno fisisorbido en las matrices mesoporosas de SBA-15, SBA-16 y DIMORFI para analizar la influencia de la geometría y la interconectividad de la matriz en la liberación del fármaco, también se estudió la cinética de liberación del ibuprofeno en la matriz de SBA-x funcionalizada con APTES para analizar cómo afecta la formación de enlaces en la liberación del medicamento.

Los resultados muestran que la cantidad de ibuprofeno adsorbido depende del área superficial de la matriz mesoporosa, siendo: DIMORFI > SBA-15 > SBA-16 y la velocidad de liberación del ibuprofeno se lleva a cabo en un mayor tiempo para el IbSB16, posteriormente para el IbSB15 y más rápidamente en el IbDIM. Respecto a la comparación en la velocidad de liberación del ibuprofeno a partir de la matriz funcionalizada con APTES, como era de esperarse, fue menor respecto a la matriz fisisorbida debido a la formación de enlaces entre el ibuprofeno y el APTES.

Introducción

Desde hace aproximadamente tres décadas se han venido desarrollando sistemas de suministro de medicamentos hidrofóbicos, los fármacos pueden alcanzar gran variedad de sitios en los cuales puede que se encuentren fuera de su intervalo terapéutico, que sean inactivos, o que su acción sea indeseada o nociva y, por tanto, con efectos secundarios negativos. [1]

Los materiales mesoporosos son buenos candidatos para ser utilizados como plataforma en la inmovilización; la estabilización y el encapsulamiento de moléculas como ibuprofeno y otros fármacos debido a sus propiedades, como: estructura mesoporosa con un ordenamiento de poros regular estable, alta área superficial, estrecha distribución de tamaño de poros, tamaño de poro controlable, buena resistencia mecánica y estabilidad térmica. [2]

El uso de materiales mesoporosos de dióxido de silicio como soporte de medicamentos ha sido estudiado en los últimos años, pero es importante señalar que cada uno de los diferentes materiales (SBA, MCM, KIT, MSU, etc.) al tener diferente tamaño de poro y área superficial también tiene una diferente capacidad de adsorción-liberación de estos medicamentos. [3]

La cinética de liberación está afectada por factores como la conectividad de los poros, la geometría y la solubilidad en medio acuoso de la sustancia activa; estructuras con poros corrugados o interconectados parecen ser excelentes matrices para liberación de fármacos a largo plazo, ya que estos factores están involucrados en la liberación de especies activas [4].

El SBA-15 y el SBA-16 son matrices mesoporosas de óxido de silicio que tienen las siguientes características, buena estabilidad térmica y resistencia mecánica, alta área superficial, estrecha distribución de tamaño de poros y biocompatibles [5], el primero con un arreglo hexagonal y el segundo con una disposición cúbica con los mesoporos conectados entre sí.

Está comprobado que la interacción del ibuprofeno con la superficie del SBA-15 resulta en la formación de puentes de hidrógeno entre los grupos carboxilo del ibuprofeno y los grupos silanol de la superficie del SBA-15 y el porcentaje de medicamento adsorbido está limitado por el número de grupos silanol disponibles (aprox. un 30%). [6]

Un proceso que provee amplias posibilidades para el control de la adsorción y liberación de los fármacos es la modificación o funcionalización de la superficie de grupos silanol de los materiales mesoporosos con grupos orgánicos, ya que estos incrementan la interacción entre el fármaco y la superficie a través de la formación de enlaces. [7] [8]

En este proyecto se determinó la capacidad de adsorción-liberación del ibuprofeno como medicamento modelo dentro de los materiales mesoporosos del tipo SBA-x. El ibuprofeno es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo usado comúnmente como fármaco modelo debido a su tamaño y posibilidad de interactuar con grupos silanol presentes en las paredes de poros de los materiales silíceos. [9]

Este trabajo contribuye con el conocimiento de la cinética de liberación de ibuprofeno de matrices mesoporosas de óxido de silicio tipo SBA-x, considerando las diferentes variables comentadas. En el **capítulo 1** se presenta una reseña que describe qué son los materiales mesoporosos tipo SBA-x, su funcionalización y su uso como materiales para la liberación controlada de sustancias activas, así como la teoría que sustenta su cinética de liberación y una descripción de los que son los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos. En el **capítulo 2** se describe la metodología seguida en este estudio para la síntesis de los materiales mesoporosos, su funcionalización, el proceso de carga y posterior liberación del ibuprofeno. En el **capítulo 3** se muestran y discuten los resultados de la velocidad de liberación del ibuprofeno respecto a la diferente geometría de las matrices mesoporosas utilizadas, así como respecto a las matrices mesoporosas funcionalizadas con APTES. En el **capítulo 4** se presentan las conclusiones generales y las perspectivas del trabajo realizado.

Justificación

La importancia de este proyecto se basa en el uso de materiales mesoporosos de óxido de silicio tipo SBA-x como contenedores de ibuprofeno para su posterior liberación controlada.

Los sistemas de liberación controlada (SLC por sus siglas) de medicamentos ofrecen numerosas ventajas en comparación con los fármacos administrados convencionalmente, tales como eficacia mejorada y toxicidad reducida. [10] Las formas de dosificación convencionales presentan varias desventajas, como son no controlar la velocidad de suministro del fármaco o el área destino de su administración, además proporcionan una liberación rápida e inmediata del fármaco. Por lo tanto, una administración frecuente es necesaria para mantener un nivel terapéutico, lo que a su vez hace que la concentración de fármaco en sangre y tejidos fluctúe ampliamente. [9]

Se conocen hasta la fecha gran cantidad de SLC, estos sistemas de suministro incluyen los parenterales [11], microesferas [12], nanopartículas [13] e implantes [14]; por ejemplo, antibióticos, proteínas osteoconductoras y péptidos se han incorporado en sistemas poliméricos para tratamiento de infecciones y recubrimiento de huesos dañados. [2]

Una gran ventaja de los sistemas mesoporosos de dióxido de silicio, es su biocompatibilidad [15] y que puede ser eliminado de las células por endocitosis, ya que la abundante presencia de grupos silanol puede tener afinidad por los fosfolípidos y así pueden ser eliminados celularmente. [16]

Otra ventaja sobre otro tipo de SLC es la estabilidad química y mecánica que presentan [17], así como su área superficial y tamaño de poro bien definidos que permite determinar y controlar la adsorción y la liberación del medicamento. [18]

En este proyecto se determinará si la estructura del SBA-16 y la combinación de ambas estructuras en el DIMORFI, permitirá que los puentes de hidrógeno se formen con la misma intensidad que lo hacen con el SBA-15 y si el grado de carga es el mismo o también varía de acuerdo con la estructura. Existe evidencia de que en otros sistemas mesoporosos como el

MCM-41 y el SBA-15 si se agregan grupos amino, la interacción que existe entre éste y el grupo carboxilo del ibuprofeno es mayor que la que se presenta por los puentes de hidrógeno, lo que da mejores resultados en la inmovilización del medicamento en la superficie generando un mejor control en la liberación de éste [8], por lo que se probará si para el sistema SBA-16 y el DIMORFI sucede lo mismo.

Objetivos

Objetivo general:

El presente proyecto tiene por objetivo estudiar la síntesis de estructuras mesoporosas organosílicas ordenadas, combinando el proceso sol-gel y el método de nanomoldeo para obtener materiales mesoporosos ordenados de sílice tipo SBA-x con aplicaciones en la liberación controlada de ibuprofeno.

Objetivos específicos:

- Optimizar la síntesis de materiales mesoporosos ordenados con diferentes características en tamaño y forma de poros.
- Encapsular ibuprofeno, dentro de la red mesoporosa de óxido de silicio tipo SBA-x.
- Funcionalizar los materiales mesoporosos por dos rutas de síntesis enlazando covalentemente la especie activa, en este caso el ibuprofeno.
- Caracterizar los materiales obtenidos mediante una variedad de técnicas adecuadas, tales como DRX, sorción de N₂, TEM, TGA, espectroscopias FTIR, RAMAN y UV-Vis.
- Determinar la capacidad de adsorción-liberación del ibuprofeno en los sistemas mesoporosos y definir la cinética de liberación del medicamento y su relación con la geometría de los poros.

CAPÍTULO 1. ANTECEDENTES

En este capítulo se presenta una reseña que describe qué son los materiales mesoporosos tipo SBA-x, su funcionalización y su uso como materiales para la liberación controlada de sustancias activas, así como la teoría que sustenta su cinética de liberación y una breve descripción de los que son los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos.

1.1 Materiales mesoporosos ordenados

1.1.1 Aspectos generales de sólidos porosos

La porosidad de un material se podría definir como la medida de sus espacios vacíos, esto es, de los poros que lo constituyen, de acuerdo con la definición de la IUPAC [19] los sólidos porosos se dividen en 3 clases:

- Materiales microporosos: aquéllos que presentan un diámetro de poro inferior a 2 nm
- Materiales mesoporosos: aquéllos que presentan un diámetro de poro comprendido entre 2 y 50 nm
- Materiales macroporosos: aquéllos que presentan un diámetro de poro superior a 50 nm (Figura 1). [20]

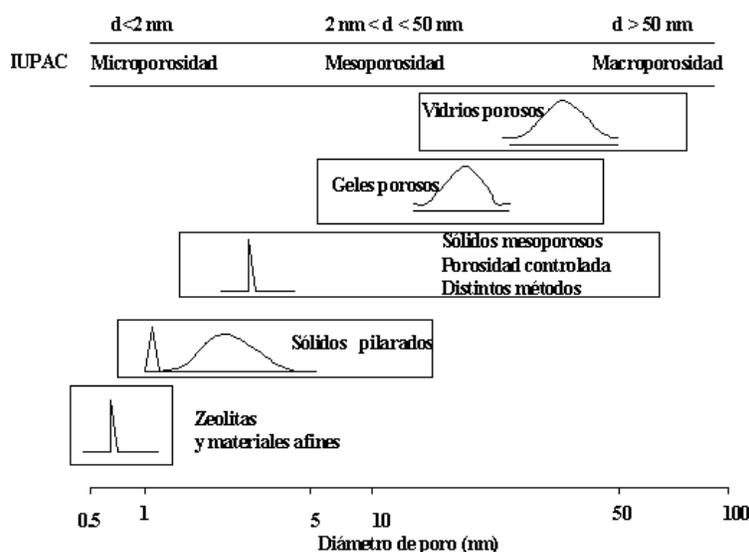


Figura 1. Distribución de tamaño de poros de acuerdo con la definición de la IUPAC. [20]

Desde el siglo XIX hasta la actualidad, los sólidos porosos se han convertido en materiales de gran interés e importancia debido a sus propiedades de adsorción. Presentan elevadas áreas superficiales y también tienen habilidad para interactuar con átomos, iones y moléculas, esto ha generado una amplia aplicabilidad de estos materiales en diferentes campos como: adsorción, catálisis, separación (cromatografía), intercambio iónico, microelectrónica, tecnología medioambiental, etc. Su estructura porosa, reacción específica y selectividad de adsorción han ayudado a ello.

El objetivo principal en el campo de los materiales porosos es lograr el control del tamaño, forma, uniformidad y periodicidad de los poros, así como a los átomos o moléculas que los constituyen. El control y el ajuste de estas propiedades permiten que se puedan generar diferentes materiales para una función deseada en una aplicación determinada.

1.1.2 Mesoporos ordenados de dióxido de silicio (SiO₂)

En 1992, la utilización de tensoactivos permitió a un grupo de investigadores dirigido por J.S. Beck de la Mobil Oil Corporation [21] [22] descubrir un tipo de materiales llamados M41S; desde su descubrimiento, se han sintetizado una gran variedad de materiales mesoporosos ordenados utilizando surfactantes como agentes de ahormado. Esto ha expandido su uso en el área de catálisis [23] [24] [25], separación [26] [27] y diseño de sensores [28].

Existen formas diferentes de SiO₂ mesoporoso, cuyo sistema de canales se acomoda ya sea en una fase hexagonal en dos dimensiones con paredes microporosas y poros cilíndricos (SBA-15), en una morfología esférica y mesoporos con un arreglo cúbico en 3 dimensiones (SBA-16) [29] o la combinación de ambas (SBA15-16 -DIMORFI-), **Figura 2**, [30] y con morfología final determinada por la proporción sílice/tensoactivo de la solución inicial de síntesis.

Los materiales mesoporosos de óxido de silicio presentan áreas específicas altas de 700 a 1200 m²/g, con una distribución de diámetro de poros singularmente estrecha comprendida entre 2.5-7.5 nm. Los poros de estas sílices tienen patrones de difracción de rayos X a bajo ángulo ($2\theta < 5^\circ$) que muestran una red con planos cristalográficos ordenados, pero a ángulos mayores los sólidos no presentan estos patrones de difracción ya que son amorfos.

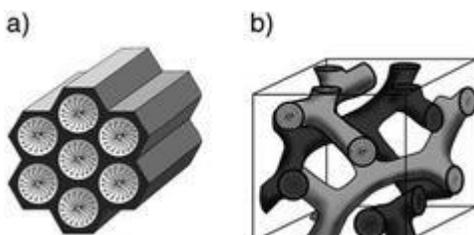


Figura 2. Geometría de a) SBA-15 y b) SBA-16. [30]

A partir de estos se inició con la síntesis de diversos sistemas mesoporosos en los que se variaron los medios de reacción y los tensoactivos utilizados como templates para obtener así estructuras con diferente composición, tamaño de poro, área superficial y tamaño de pared de poro. Ejemplos de esos sistemas son los SBA, los MCM, los KIT, los MIL, los MSU y FSM. Algunos ejemplos se muestran en la **Figura 3** [31]

<i>Material</i>	<i>Estructura</i>
FSM-16	Hexagonal plana
MCM-41	Hexagonal plana
MCM-48	Cúbica bicontinua
MCM-50	Laminar
HMS	Hexagonal desordenado
MSU	Hexagonal desordenado
SBA-1	Cúbica
SBA-2	Hexagonal 3D
SBA-3	Hexagonal plana
SBA-8	Rómbica
SBA-11	Cúbica

SBA-12	Hexagonal 3D
SBA-14	Cúbica
SBA-15	Hexagonal plana
SBA-16	Cúbica 3D
FDU-1	Cúbica 3D
FDU-2	Cúbica 3D
FDU-12	Cúbica 3D
FDU-5	Cúbica bicontinua
AMS	Varias

Figura 3. Ejemplos de materiales mesoporosos de óxido de silicio [31]

1.1.3 Mecanismo de formación de sólidos mesoporosos ordenados tipo SBA-x

El proceso sol-gel por el que se lleva a cabo la síntesis de los sólidos mesoporosos ordenados, está basado en reacciones de hidrólisis y policondensación de precursores de tipo alcóxido metálico, $M(OR)_n$ (siendo R comúnmente un grupo metilo o uno etilo). En el caso de las sílices mesoestructuradas ordenadas, los alcóxidos más ampliamente empleados son el tetrametoxisilano (TMOS), con fórmula $Si(OCH_3)_4$ y el tetraetoxisilano (TEOS), cuya fórmula es $Si(OCH_2CH_3)_4$. Ya que estos no son miscibles en agua, normalmente se adiciona un co-disolvente como agente homogeneizador, generalmente éste es un alcohol. El alcohol es generado como un subproducto durante la reacción de hidrólisis de los alcoxisilanos, de tal forma que es suficiente con homogeneizar el sistema inicial de fases separadas para evitar la adición del alcohol. Para favorecer el proceso de hidrólisis se utiliza un ácido o una base como catalizador. La reacción ocurre a través de un ataque nucleofílico del átomo de oxígeno de una molécula de agua al átomo de silicio del alcóxido, en la **Figura 4** se ilustra el mecanismo de la hidrólisis ácida: [32]

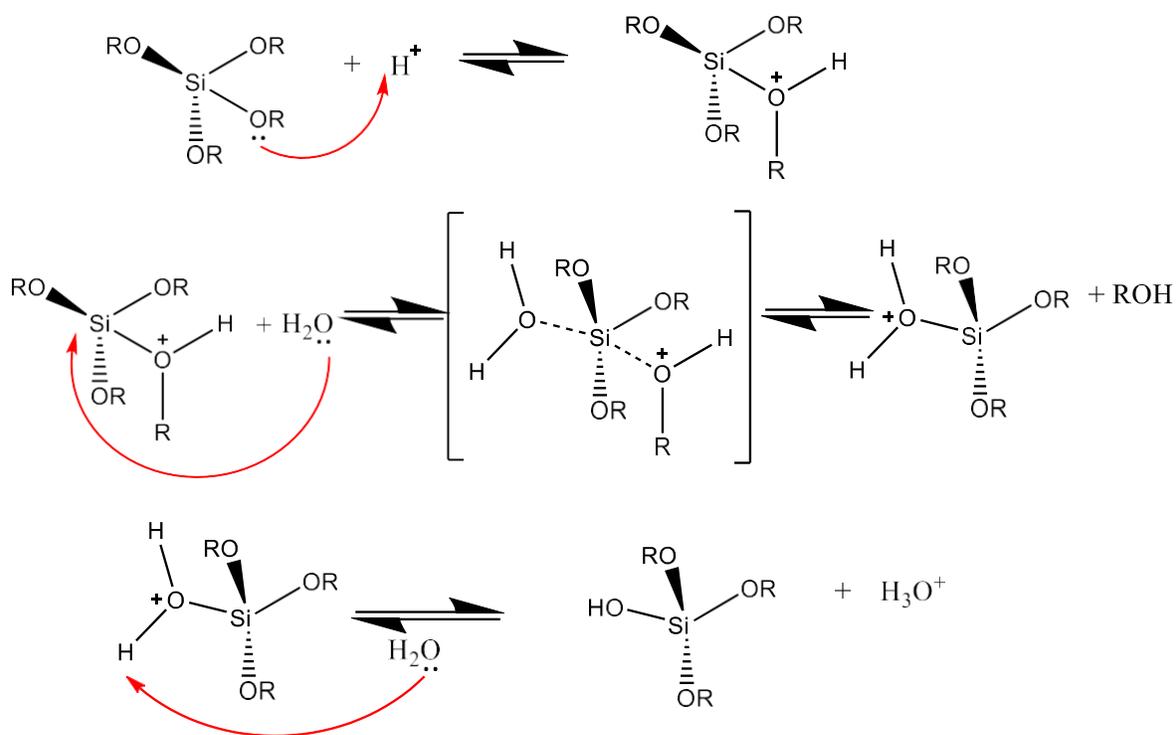


Figura 4. Mecanismo de reacción de la hidrólisis ácida del tetraalcoxisilano [32]

Posteriormente, las moléculas de silano hidrolizadas condensan entre sí para formar enlaces siloxano, este mecanismo de reacción se muestra en la **Figura 5**. La condensación también puede llevarse a cabo a través de una reacción entre una molécula de alcoxisilano y un grupo silanol.

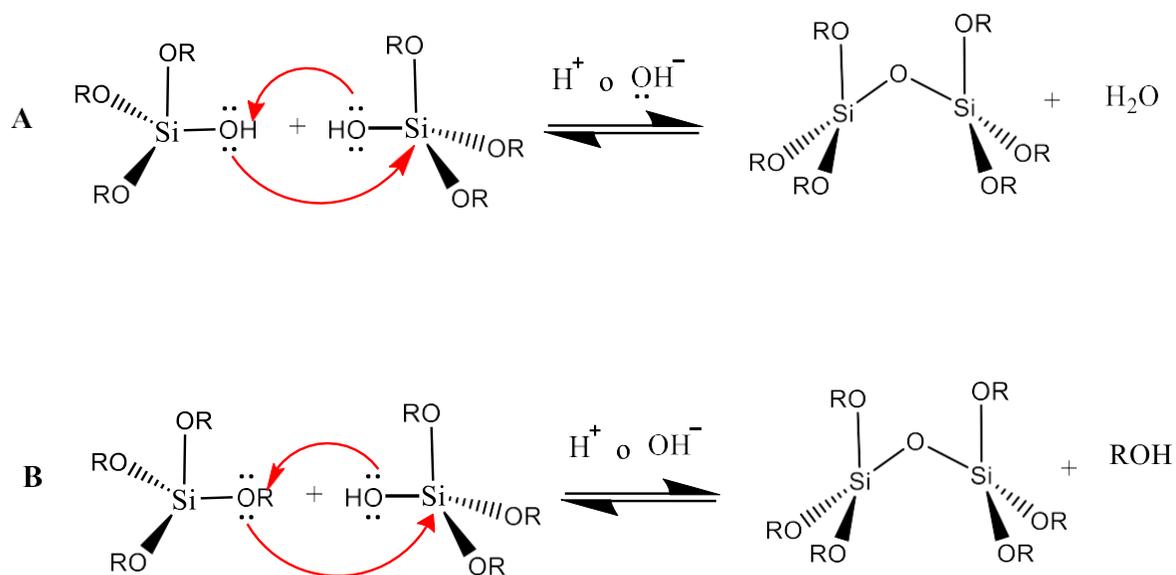


Figura 5. Condensación de las moléculas de silano para la formación de enlaces siloxano [32]

Las etapas de hidrólisis y condensación se representan como reacciones separadas, pero en realidad ocurren simultáneamente. La velocidad de reacción de estos procesos depende del pH y determina la estructura de la matriz mesoporosa. [33]

Con valores de pH ácidos, se favorece la reacción de hidrólisis y al ser menor la velocidad de reacción de la condensación, es esta etapa la que determina la velocidad. También, al favorecerse la reacción de hidrólisis, el número de enlaces siloxanos alrededor de un átomo central de silicio aumenta, y se disminuye aún más la velocidad de condensación. Esto genera estructuras poliméricas largas con pocas ramificaciones. En condiciones básicas, por el contrario, se favorece la velocidad de reacción de la condensación y la hidrólisis es entonces la etapa determinante. De esta manera, la velocidad de reacción incrementa al incrementarse los enlaces siloxano. Esto genera que se formen preponderantemente estructuras ramificadas. [34]

Se han propuesto algunos mecanismos para explicar cómo se agregan las micelas para formar las estructuras conocidas como cristal líquido. Uno de ellos, propuesto por los investigadores de la Mobil, se muestra en la **Figura 6**: [35]

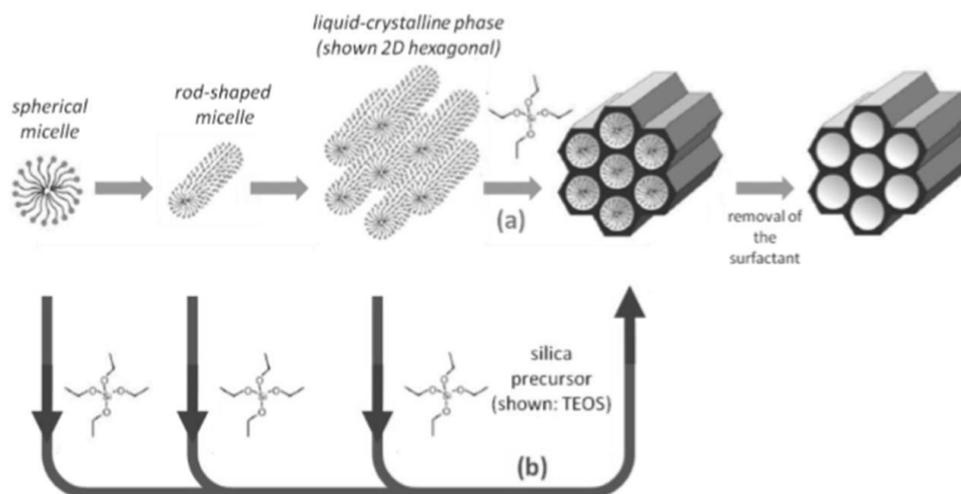


Figura 6. Formación de materiales mesoporosos: (a) mecanismos de cristal líquido y (b) mecanismo de template- cristal líquido [35]

En el mecanismo (a), el surfactante al ponerse en medio acuoso, bajo condiciones de concentración y temperatura determinadas, forman agregados (micelas en forma de varillas) para luego formar estructuras hexagonales ordenadas llamadas cristal líquido (“liquid crystal templating”). De esta forma, el surfactante en esta fase cristal- líquido, previa a la adición de las especies inorgánicas (en el caso del SBA-x el dióxido de silicio), hace que sea la que dirija el crecimiento de las matrices mesoporosas, al migrar y polimerizarse las especies de silicio alrededor de la estructura en forma de varillas.

En el mecanismo (b), las especies inorgánicas en la mezcla de síntesis permite que se inicie la formación de la fase cristal líquido y facilita la formación de las mesoestructuras inorgánicas.

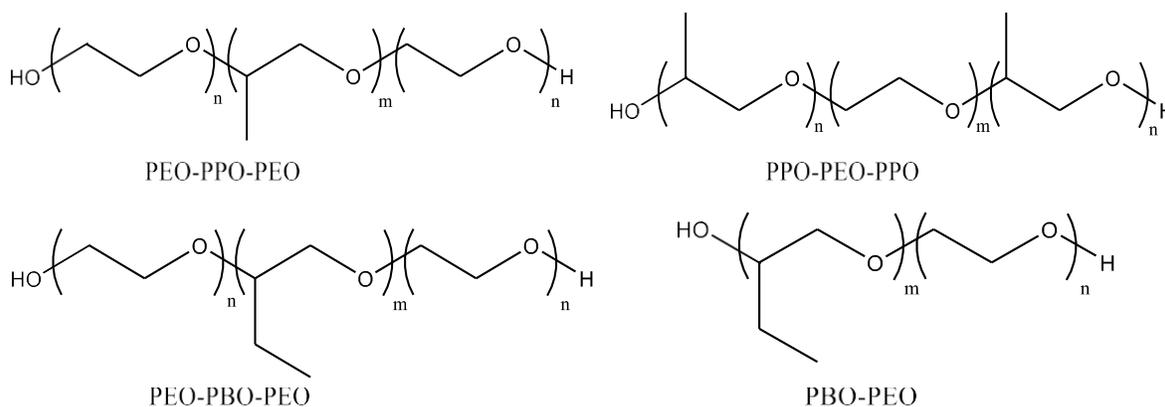
Dependiendo de las condiciones de reacción, se pueden considerar dos mecanismos: 1) Con una alta concentración del surfactante, la fase cristal líquido se forma sin requerir la presencia del precursor inorgánico, y 2) Si la concentración del surfactante es insuficiente, la formación de la fase cristal líquido se puede promover por el precursor inorgánico. Sin embargo, sólo pueden obtenerse cuando el surfactante y el precursor inorgánico interaccionan. [35]

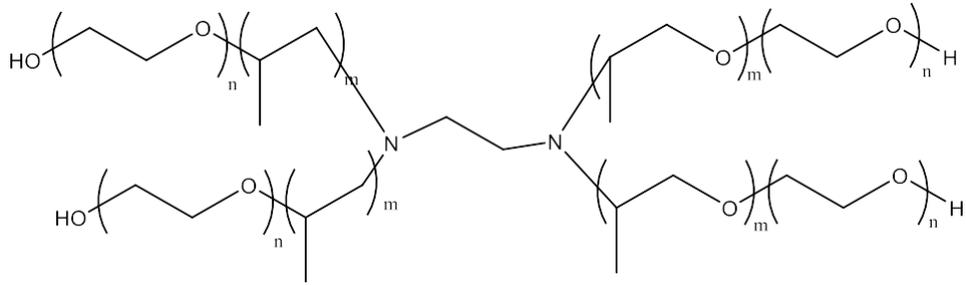
En 1998, Zhao y su grupo de investigación logró un gran avance en el desarrollo de los sólidos mesoporosos ordenados al utilizar copolímeros tribloque no iónicos como surfactantes, generando materiales mesoporosos ordenados de sílice con poros de diámetro en un rango de 4.5-30 nm, y paredes más gruesas (3.0-7.0 nm). [36] [37] [38] Estos nuevos sólidos mesoporosos se designaron como materiales SBA (Santa Bárbara). Pinnavaia y su equipo [39] utilizaron surfactantes oligoméricos de alquil-poli(óxido de etileno) para la síntesis de materiales con mayor grosor de pared, sintetizados usando copolímeros de tres bloques no iónicos del tipo $(EO_nPO_mEO_n)$.

El SBA-15, es el material más estudiado dentro de esta familia, tiene una estructura porosa hexagonal en dos dimensiones (p6mm), su estructura es equivalente a la MCM-41 pero posee un diámetro de poro grande. Este material se sintetiza a un pH fuertemente ácido y usando como surfactante el copolímero comercial Pluronic P123 (PEO₂₀PPO₇₀PEO₂₀) como agente director de la estructura. Otra matriz, también de gran interés es la SBA-16, que tiene una estructura cúbica (Im3m). [37] Ésta se sintetiza con el copolímero F127 (PEO₁₀₆PPO₇₀PEO₁₀₆). Y otras son la SBA-11 (cúbica, Pm3m) y SBA-12 (hexagonal 3D, P63mmc), sintetizadas con los surfactantes Brij56 (C₁₆PEO₁₀) y Brij76 (C₁₈PEO₁₀), respectivamente.

La **Figura 7** muestra algunos de los surfactantes no iónicos comerciales más utilizados en la síntesis de materiales mesoestructurados ordenados. [40] Dentro de los surfactantes no iónicos, los más usados son los copolímeros en bloque anfifílicos, óxidos de etileno oligoméricos de cadena alquílica, óxidos de etileno oligoméricos de alquilfenol y ésteres de sorbitan.

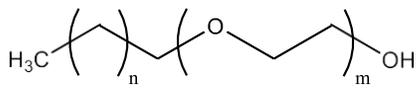
COPOLÍMEROS EN BLOQUE DE ÓXIDOS POLIALQUILÉNICOS



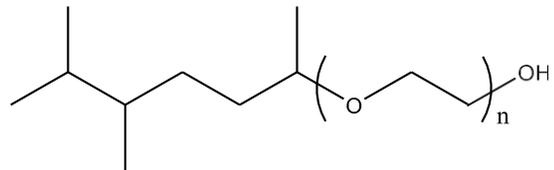


TETRONIC

ÓXIDOS DE ETILENO OLIGOMÉRICOS

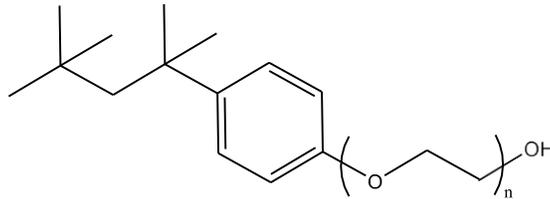


BRIJ



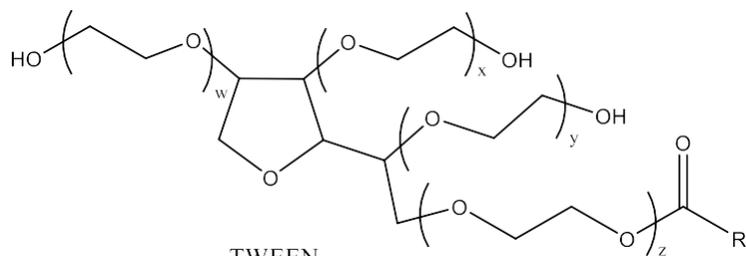
TERGITOL

ÓXIDOS DE ETILENO OLIGOMÉRICOS DE ALQUILFENOL



TRITON

ÓXIDOS DE SORBITAN



TWEEN

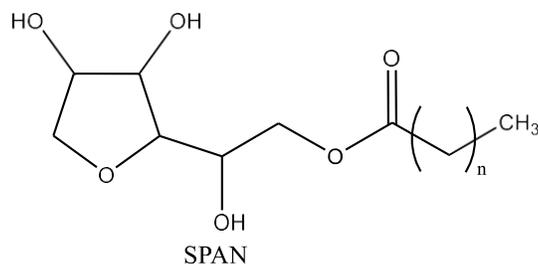


Figura 7. Surfactantes no iónicos comerciales más usados [40]

De estos, los copolímeros de tres bloques $PEO_nPPO_mPEO_n$ se consideran los más importantes para la formación de las mesoestructuras. Una gran ventaja frente a los surfactantes moleculares es la posibilidad de variar el balance hidrofilia-hidrofobia (HLB), modificando así el grado de polimerización. También, se puede cambiar la química intrínseca de cada bloque, modulando las interacciones con las unidades inorgánicas que construyen la estructura. Así, los copolímeros en bloque han llevado a una extensa diversidad de mesoestructuras.

Por ejemplo, siendo los grupos polióxido de etileno (PEO) en el copolímero de tres bloques PEO-PPO-PEO los grupos de cabeza hidrofílicos y los grupos polióxido de propileno (PPO) las colas hidrofóbicas, el aumento en el número de unidades de PEO frente al número de unidades de PPO, genera un incremento en la curvatura de la capa de surfactante hacia el agua. Ya que los grupos de PEO hidrofílicos tienden a disolverse en agua, mientras que las unidades de PPO hidrofóbicas se reúnen para formar el centro de la micela. El cambio de la curvatura superficial del surfactante con la variación de la relación volumen hidrofílico/hidrofóbico puede ser relacionado con una alteración en el parámetro de empaquetado del surfactante. Este parámetro está definido como $v/l_0 a$, donde v es el volumen de la cadena hidrofóbica, l_0 es la longitud máxima de la cadena hidrofóbica y a es el área interfacial por unidad de cadena. Así, micelas esféricas se forman cuando $v/l_0 a \leq 1/3$, cilindros cuando $1/3 \leq v/l_0 a \leq 1/2$ y bicapas cuando $1/2 \leq v/l_0 a \leq 1$.

Resulta entonces que el número de grupos de óxido de etileno en un surfactante del tipo PEO-PPO-PEO es fundamental a la hora de establecer la geometría de los mesoporos que se puede obtener. Los surfactantes anfifílicos, como el Pluronic F127, favorece la formación de mesoestructuras cúbicas en forma de caja cuyas curvaturas son bastante altas. Por otro lado, los copolímeros, como el Pluronic P123, favorece la formación de mesoestructuras con curvaturas medias como las estructuras hexagonales 2D. La concentración de los copolímeros de bloque puede cambiar también la mesoestructura. [41] Generalmente, concentraciones más altas llevan a estructuras con curvaturas más pequeñas.

También las interacciones surfactante-sílice son de gran importancia en este tipo de síntesis. Dependiendo de las condiciones de reacción, pueden estar implicadas diferentes interacciones que conducirán a materiales mesoestructurados ordenados o desordenados. Específicamente, el pH tiene un efecto decisivo en el tipo de interacción sílice-surfactante. [41]

En los copolímeros de bloque de poli(óxido de alquileo), como los empleados en la síntesis de SBA-15 y SBA-16, las interacciones sílice-surfactante son de tipo puentes de hidrógeno.

En condiciones ácidas ($\text{pH} < 2$), debajo del punto isoeléctrico de la sílice, las especies silícicas estarán en forma de cationes (I^+) interaccionarán con los bloques PEO hidrofílicos del surfactante. En estas condiciones, el mecanismo factiblemente será a través de una interacción por puentes de hidrógeno en una doble capa. El ácido provoca un aumento en el ordenamiento poroso del SBA-15 y del SBA-16, lo que sugiere que las interacciones mediadas por el anión entre los cationes silícicos y los grupos de cabeza PEO ocurren con los iones H_3O^+ o con los grupos OH terminales protonados de las cadenas PEO.

Si la reacción se lleva a cabo alrededor de $\text{pH} = 2$, cercano al punto isoeléctrico de la sílice, las especies de sílice son neutras y las interacciones también serán de tipo puentes de hidrógeno.

Por encima del punto isoelectrico ($\text{pH} \sim 4$), se pueden obtener materiales mesoporosos de sílice. [42] Las especies de sílice estarán parcialmente ionizadas y se obtendrán estructuras desordenadas con canales de tipo gusano (worm-like). [42] [43] [44] Los resultados publicados sugieren que especies de sílice oligoméricas, formadas a partir de monómeros hidrolizados, demandan de interacciones adecuadas con el surfactante para generar mesoestructuras ordenadas. Esto se debe a la competencia entre la reacción de condensación de las moléculas de sílice hidrolizadas y la reacción de hidrólisis de las moléculas de alcoxisilano. A un $\text{pH} > 4$, la reacción de condensación es más rápida que la de hidrólisis. Esto puede generar una hidrólisis incompleta de los oligómeros de sílice, y por lo tanto la presencia grupos alcoxi. Estos grupos alcoxi residuales conlleva a interacciones más débiles entre los bloques de PEO hidrofílico del surfactante y los oligómeros de sílice condensados, resultando en mesoestructuras poco ordenadas. Por lo tanto, para evitar esto, es necesario aumentar la velocidad de la hidrólisis respecto con la de condensación. Stucky y col. [42] lo hicieron añadiendo F^- como catalizador de la hidrólisis, demostraron que podían obtenerse mesoestructuras ordenadas a un pH de 9 utilizando TMOS como precursor. El uso de TEOS en lugar de TMOS conduce a estructuras desordenadas por encima de un pH de 2.7. Esto debido a la disminución de la velocidad de hidrólisis del TEOS respecto al TMOS generado por un mayor impedimento estérico de los grupos etoxi del TEOS sobre los metoxi del TMOS.

Otra manera de mejorar la interacción sílice-surfactante para un $\text{pH} > 4$ es a través de la formación previa de un complejo entre el surfactante no iónico e iones metálicos. Este medio generó los materiales mesoporosos de sílice designados como MSU (Michigan State University). [45] [46]

Se ha mencionado que MCM-41 y SBA-15 son materiales parecidos, ya que ambos tienen una mesoestructura hexagonal en dos dimensiones, pero la matriz del SBA-15 tiene poros más grandes y paredes más gruesas que la MCM- 41; además, las paredes son muy diferentes, ya que las paredes porosas de SBA-15 cuentan con una gran cantidad de microporos y algunos mesoporos pequeños internamente y las de MCM-41 no los presentan.[47][48][49][50][51][52]

1.2 Funcionalización de materiales mesoporosos

La modificación o funcionalización de la superficie de grupos silanol de los materiales mesoporosos con grupos orgánicos provee amplias posibilidades para el control de la adsorción y liberación de los fármacos, ya que estos incrementan la interacción entre el fármaco y la superficie a través de la formación de enlaces iónicos o de grupos ésteres. [53]

La síntesis de estos materiales híbridos porosos es posible por medio de tres rutas:

- modificación de la superficie de un material mesoporoso de sílice (“grafting”),
- condensación simultánea de la sílice y el precursor (“co- condensación”), e
- uso de precursores disilánicos para la incorporación de grupos orgánicos como componentes puente, de forma directa y específica dentro de las paredes de los poros (“preparación de organosílicas mesoporosas ordenadas”). [35]

Cada una de estas rutas de síntesis se trata a continuación, más detenidamente.

1.2.1 *Modificación post-síntesis de materiales silícicos, “grafting”*

El “grafting” se refiere a la modificación post-síntesis de la superficie interna de una matriz mesoporosa de sílice con grupos orgánicos. La ruta implica generalmente la condensación de organosilanos del tipo $(R'O)_3SiR$ ($R=$ alquilo) o menos frecuentemente clorosilanos $(ClSiR_3)$ o silazanos $HN(SiR_3)_3$, con los grupos silanol libres en la superficie de los poros, como se muestra en la **Figura 8**. [35] El resultado es una estructura silícica con una capa orgánica enlazada a su superficie. Esta ruta podría generar una extensa variedad de grupos orgánicos cambiando el radical alquilo del organosilano, pero la cantidad de grupos orgánicos está limitada por el número de grupos silanol en la superficie.

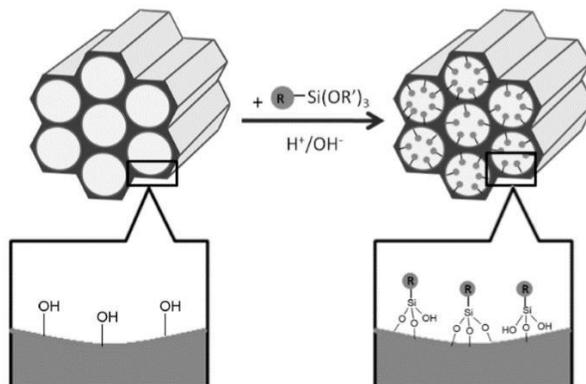


Figura 8. Modificación de mesoporos de sílice por método de “grafting” [35]

Esta ruta de funcionalización presenta algunas ventajas:

1. La estructura del material mesoporoso se conserva, dependiendo de la cantidad de organosilano enlazado.
2. Al cambiar el radical alquilo del organosilano se pueden desarrollar una extensa variedad de matrices mesoporosas funcionalizadas, con diferentes propiedades químicas y físicas.
3. Los organosilanos voluminosos se pueden enlazar de manera selectiva en los poros de la matriz, generando materiales de baja constante dieléctrica debido a un completo cierre de los poros.

Un punto que considerar en este proceso es la homogeneidad, ésta es controlada por la difusión, por la diferencia de reactividad entre los grupos silanol y las especies organosilícicas y por las condiciones de reacción. La difusión está determinada por la arquitectura de la matriz mesoporosa (tamaño, forma, simetría, orientación). De tal manera que si los organosilanos reaccionan en la boca de los poros durante la etapa inicial del proceso de síntesis, la difusión posterior de moléculas hacia el interior de los poros estaría restringida, y esto llevaría a una distribución no homogénea de los grupos orgánicos en los poros y a un grado más bajo de funcionalización de la matriz.

Otro de aspecto a controlar es la velocidad de policondensación del propio organosilano, impidiendo que reaccione consigo mismo en vez de con los grupos silanol de la mesoestructura ya que esto provocaría un bloqueo de los canales porosos. Los parámetros por controlar son: el tipo de organosilano, el disolvente, la temperatura de reacción y la cantidad de agua adsorbida en la superficie. [54] [55] [56] [57] Debido a este último parámetro, se suelen utilizar disolventes apróticos, como el tolueno.

Otra medida a considerar, para evitar la policondensación del organosilano es por la preadsorción de una amina en la superficie de la matriz. [58] [59] Este proceso consta de dos etapas. En la primera se adsorbe una amina en la superficie de sílice, y el exceso se elimina antes de la adición del organosilano. Ya que los grupos silanol son ácidos, las aminas se adsorben fuertemente, volviéndolos más nucleofílicos y por lo tanto más reactivos a los silanos atacantes. Y en la segunda etapa, el ataque nucleofílico ocurre a través de un intermedio pentacoordinado. [59]

Debido a las razones expuestas, aunque el método de “grafting” es una de las rutas más utilizadas para la síntesis de materiales mesoporosos funcionalizados, éste debe realizarse de una forma muy controlada. [35]

1.2.2 Co-condensación

Éste es un procedimiento de síntesis directa, en donde la matriz mesoporosa funcionalizada se sintetiza por la co-condensación de un tetraalcoxisilano $[(R'O)_4Si]$ (TEOS o TMOS) con un trialcxiorganosilano del tipo $(R'O)_3SiR$, en presencia de un surfactante director de la estructura. Este proceso se esquematiza en la **Figura 9**. [35] La co-condensación puede realizarse a pH ácido, [60] [61] básico [62] [63] [64] o neutro, [65] [66] en cualquiera de ellas, el organosilano forma parte del proceso de autoensamblaje, siendo la principal diferencia con el proceso de “grafting”; debido a esto es muy importante considerar el grupo funcional del organosilano a incorporar en la mesoestructura al momento del diseño del experimento. De no considerarlo, éste puede entorpecer la formación de las micelas y de esta manera formar una matriz desordenada.

Por ejemplo, si el organosilano contiene un grupo amino, y la reacción se lleva a cabo en condiciones ácidas, se favorecería la protonación de esa amina y podría interactuar con los grupos silanol impidiendo así la interacción directa del surfactante con la superficie de silicato condensada.

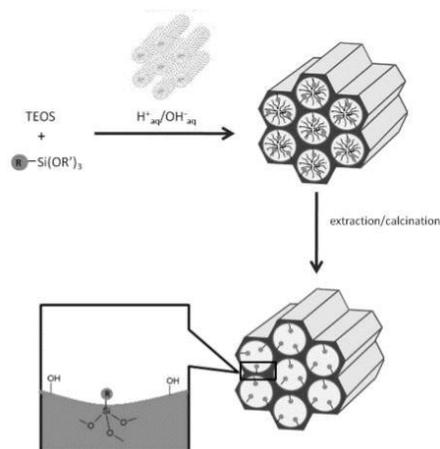


Figura 9. Método de co-condensación (síntesis directa) [35]

Una ventaja de este método es que generalmente los grupos funcionales quedan más homogéneamente distribuidos que al incorporarlos por el método de “grafting”. [67]

1.2.3 Preparación de organosilicas mesoporosas ordenadas (PMO)

La síntesis de estos materiales se basa en una reacción de condensación de precursores organosilícicos puente del tipo $(\text{R}'\text{O})_3\text{Si-R-Si(OR')}_3$, utilizando un agente director de la estructura. La diferencia de este método respecto de los procesos de post- síntesis (“grafting”) o de síntesis directa (co-condensación), es que las unidades orgánicas están directamente incorporadas en la estructura de la matriz mesoporosa con interacciones de enlaces covalentes y quedando distribuidas de forma homogénea. Se muestra un esquema de este proceso **Figura 10**, [35]

Este método de síntesis presenta grandes ventajas, pues los PMOs cuentan con un sistema poroso organizado periódicamente, una estrecha distribución de tamaño de poro, grandes áreas superficiales, gruesas paredes porosas y elevados volúmenes de poro, así como una elevada cantidad y distribución uniforme de los grupos orgánicos en las paredes de los poros, mientras que se conserva la estabilidad estructural de la matriz mesoporosa. [68]

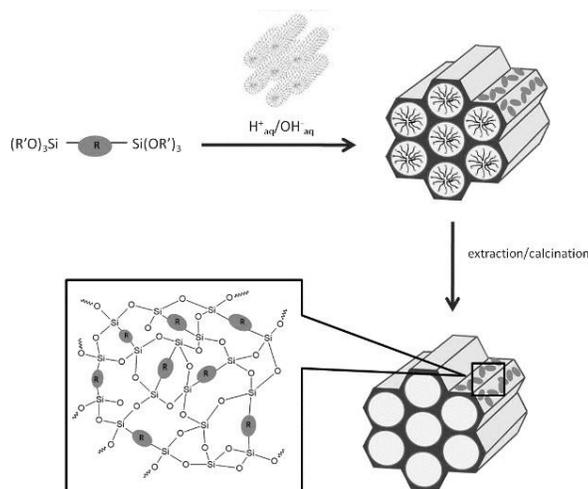


Figura 10. Síntesis general de los PMO [35]

La principal desventaja de este método es que sólo son adecuados un número restringido de organosilanos puente para el desarrollo de estructuras mesoporosas ordenadas funcionalizadas. Estos precursores deben de contener una cadena corta o un sistema conjugado que genere la rigidez requerida en las paredes de los poros del PMO. La distancia entre dos especies inorgánicas hidrolizables debe ser limitada para asegurar un ensamblaje en las paredes del material. Además, se debe de considerar la estabilidad de los precursores PMO bajo las condiciones de reacción utilizadas, pues debe de descartarse una posible separación de fases con el agente de ahormado orgánico. Para asegurar una fuerte interacción agente de ahormado-precursor, se deben de considerar los siguientes parámetros de reacción: naturaleza del agente de ahormado, pH, concentraciones, temperatura, condiciones de envejecimiento y presencia de ciertos aditivos. [69]

1.3 Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos

1.3.1 Generalidades

El efecto terapéutico de los antiinflamatorios no esteroideos deriva de su actividad inhibitoria de la prostaglandín sintetasa. Interfiere con la síntesis de las prostaglandinas, inhibiendo de forma reversible la ciclooxigenasa, una de las 2 enzimas que actúan sobre el ácido araquidónico. La ciclooxigenasa existe en forma de 2 isoenzimas: la ciclooxigenasa-1 (COX-1) y la ciclooxigenasa-2 (COX-2). La COX-1 se expresa en casi todos los tejidos y es responsable de la síntesis de prostaglandinas como respuesta a estímulos hormonales, para mantener la función renal normal, así como la integridad de la mucosa gástrica y para la hemostasia. La COX-2 se expresa solo en el cerebro, los riñones, los órganos reproductores y algunos tumores; sin embargo, la COX-2 es inducible en muchas células como respuesta a algunos mediadores de la inflamación como la interleuquina-1, el TNF, los mitógenos, lipopolisácaridos y radicales libres. La acción antiinflamatoria puede ser debida a inhibición de la síntesis o a la liberación de prostaglandinas o de ambas. [70] Produce antipiresis, actuando sobre el hipotálamo, con disipación de calor como resultado de la vasodilatación y el aumento del riego sanguíneo periférico. Inhibe la migración leucocitaria a las áreas inflamadas, impide la liberación de citoquinas por los leucocitos y otras moléculas que actúan sobre los receptores nociceptivos. El ibuprofeno, como otros AINE, no altera el umbral del dolor ni modifica los niveles de prostaglandinas cerebrales, por lo que sus efectos son periféricos. La antipiresis es consecuencia de la vasodilatación periférica debido a una acción central sobre el centro regulador de la temperatura del hipotálamo; no posee propiedades glucocorticoides o adrenocorticoides y no tiene acción uricosúrica. Inhibe la agregación plaquetaria y prolonga el tiempo de sangramiento, pero no afecta el tiempo de protrombina o el tiempo de coagulación de la sangre total. [71]

1.3.2 Características fisicoquímicas del Ibuprofeno

El ibuprofeno, es un derivado del ácido propiónico que posee propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas. Es un sólido cristalino blanco y estable, de olor

característico, con un tamaño molecular de $1.0 \text{ nm} \times 0.6 \text{ nm}$ [5] prácticamente insoluble en agua (0.021 mg/ml) y muy soluble en etanol, cloroformo y éter. [72] El pKa del ibuprofeno es 4.91, lo que indica que en disolución se encuentra principalmente disociado. Tiene un punto de ebullición de 157°C y de fusión de 76°C . [73] Su estructura se muestra en la **Figura 11**

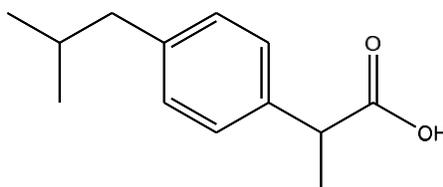


Figura 11. Estructura del ibuprofeno (ácido 2-[4-(2-metilpropil)fenil]propanóico)

Respecto a su farmacocinética, aproximadamente el 80 % de una dosis oral de ibuprofeno se absorbe en el tracto gastrointestinal, presentándose picos de concentraciones plasmáticas 1 a 2 horas después de la administración. La distribución del ibuprofeno varía de acuerdo con la especie. Aproximadamente entre 90 y 99 % de una dosis se une a las proteínas plasmáticas. Su vida media de eliminación es de unas 2 horas aproximadamente. El ibuprofeno se une fuertemente a las proteínas plasmáticas. El ibuprofeno se metaboliza en el hígado, dando lugar a 2 metabolitos inactivos que, junto con el ibuprofeno, se excretan por vía renal como tales o como metabolitos conjugados. La excreción renal es rápida y completa. [74] Se metaboliza por la vía de la oxidación a 2 metabolitos inactivos y entre 50 y 60 % de una dosis oral se excreta por la orina como metabolitos o sus conjugados con el ácido glucurónico dentro de las 24 h. Menos de 10 % del medicamento se excreta por la orina en forma inalterable. La excreción es completa dentro de las 24 horas siguientes a su administración. [70]

1.4 Aplicaciones de materiales mesoporosos ordenados como sistemas de liberación controlada de sustancias activas

Una de las aplicaciones potenciales de los materiales mesoporosos ordenados es como material de soporte en el transporte de medicamentos. El objetivo de ese material de

soporte es que controle la dosis y la duración del efecto del medicamento sin dañar a los pacientes. De tal manera que los materiales usados para este fin requieren ser biocompatibles, tener gran capacidad de carga de medicamentos y especificidad tisular. [75]

También deben de poder diseñarse para prevenir la liberación prematura del medicamento y poder controlar la velocidad de liberación. Por ejemplo, es deseable que presenten una explosión de liberación cuando se necesite una dosis alta para actuar en infecciones o inflamaciones, pero una reducción para evitar una liberación prematura. Recientemente se han investigado sistema de estímulo-respuesta en donde la liberación se controla por condiciones externas como el pH o la temperatura. [76]

Para realizar la liberación del fármaco, se utiliza comúnmente una solución salina amortiguada por fosfatos (PBS) que es una solución amortiguadora de pH y tiene una osmolaridad y concentración de iones (Cl^- , Na^+ y K^+) muy semejante a la del líquido extracelular de los mamíferos, resultando así isotónica y no tóxica para las células. Esta solución se prepara a partir de cloruro de sodio, fosfato de sodio y fosfato de potasio. [77]

La mayoría de los sistemas de liberación estudiados son materiales poliméricos, pero éstos presentan limitaciones como degradación prematura del principio activo, distribución no uniforme del medicamento en la matriz, pobre estabilidad térmica y química y rápida eliminación por el sistema inmune. [78] Las partículas de sílice mesoporosa son buenos candidatos como sistemas de liberación de medicamentos debido a su biocompatibilidad, estructura uniforme, ya que su red ordenada de poros es altamente homogénea en tamaño y permite un alto control para la cinética de adsorción y liberación del medicamento, selección de tamaño de poro, gran volumen de poro que sirve para albergar gran cantidad de fármacos y área superficial que tiene un alto potencial para la adsorción de las drogas y una superficie de silanol que se puede funcionalizar para permitir un mejor control de adsorción/liberación, [78][79] además se pueden describir como materiales que controla la velocidad y la cantidad de medicamento suministrado en áreas específicas del cuerpo, manteniendo así niveles terapéuticos durante el periodo que dure el tratamiento. [80]

La biodegradabilidad y la biocompatibilidad son requisitos fundamentales que determinan la posibilidad de la aplicación tanto terapéutica como quirúrgica de los biomateriales poliméricos. Para sistemas de liberación mesoporosos silícicos, la bioactividad también es un tema importante para su aplicación potencial. Cuando se hicieron pruebas de degradación en SBF, se vio que la superficie del SBA-15 se modificó como consecuencia de la reacción del material con el fluido, dado lugar a la aparición de una capa de carbonato de hidroxapatita, similar a la fase mineral del hueso, después de 30 días de remojo. [81] [82] Controlando la afinidad de la superficie mesoporosa con la del medicamento también se afecta la velocidad de liberación del medicamento. Para prevenir una liberación prematura se han agregado grupos amino reduciendo así la velocidad de liberación de medicamentos como el ibuprofeno. [83] [84] [85] Un incremento en la hidrofobicidad de la superficie de los SLC también reduce la velocidad de liberación del medicamento al prevenir que entre agua a los poros. [78]

En la **Figura 12** [78] se puede observar, en el inciso a) la matriz no funcionalizada la formación de enlaces puentes de hidrógeno entre los grupos silanol de la mesoestructura y los grupos carboxilo del ibuprofeno, y también los dímeros de ibuprofeno fisisorbidos en los poros de la matriz y en el inciso b) el enlace iónico entre el grupo amonio de la matriz aminofuncionalizada con el grupo carboxilato del ibuprofeno.

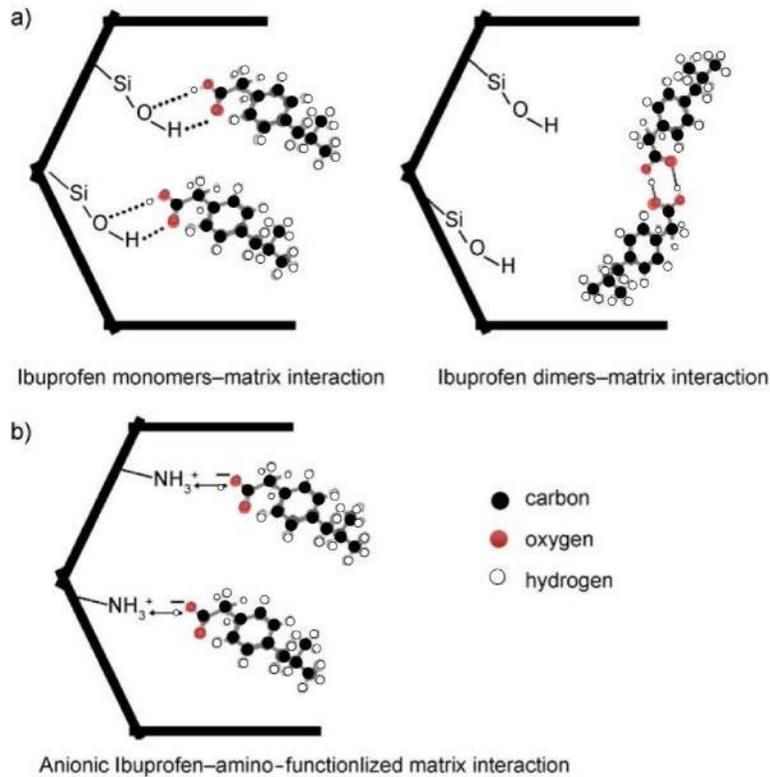


Figura 12. IBU unido al material silícico mesoporoso [78]

Actualmente existen dos métodos para mejorar la acción de los fármacos:

1. Liberación controlada, que trata de eliminar o reducir los efectos secundarios produciendo una concentración terapéutica del fármaco que sea estable en el organismo. Se trata de alcanzar una cinética de liberación de orden cero y no suelen existir cambios en la concentración del fármaco en el organismo (comparándolo con los cambios intermitentes de concentración en las dosificaciones convencionales), y
2. Liberación dirigida hacia lugares específicos, que trata de asegurar que el fármaco es liberado en el lugar requerido, y al mismo tiempo mantiene el fármaco inactivo en cualquier otro lugar del organismo. [86]

En la **Figura 13** se pueden observar los diferentes perfiles de concentración plasmática obtenidos a partir de distintos tipos de formas farmacéuticas orales de liberación modificada

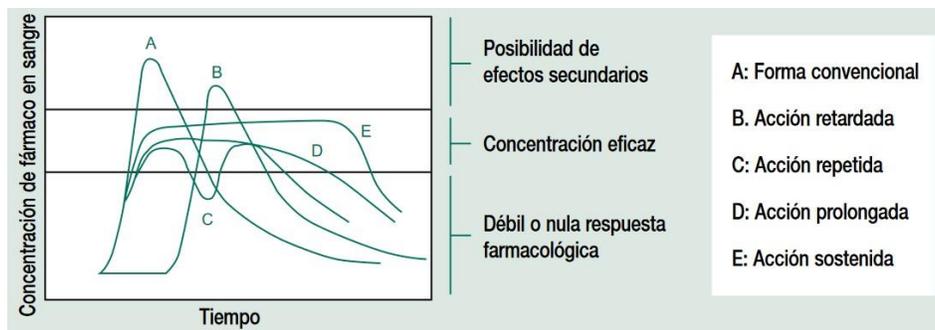


Figura 13. Perfiles de concentración en plasma [87]

Una clasificación para definir las formas farmacéuticas orales de liberación modificada es la siguiente:

- De liberación sostenida: inicialmente liberan una cantidad necesaria de fármaco para poder tener una respuesta farmacológica rápida, en una cantidad adecuada y constante para que la velocidad de adsorción del fármaco y la de eliminación sean iguales durante un tiempo prolongado. De esta manera, estas formas farmacéuticas, presentan una cinética de liberación del principio activo de orden cero, consiguiendo que el nivel plasmático del medicamento se mantenga constante. Un ejemplo de estos son los comprimidos.
- De liberación prolongada: son aquellas en donde el fármaco se libera en el estómago y una segunda dosis se libera en el intestino delgado. Estos se conocen como cápsulas de liberación prolongada.
- De liberación retardada o diferida: liberan el fármaco después de un tiempo de latencia, por lo que no se tienen niveles plasmáticos hasta que el medicamento se encuentra en el tracto digestivo. Ejemplos de estos son los comprimidos gastrorresistentes y los sistemas colónicos. [87]

Al considerar a los materiales mesoporosos como SLC es muy importante tomar en cuenta qué medicamento o molécula será la que se incorpore en la matriz, este proceso es normalmente físico, por adsorción, incorporando el medicamento a través del remojo de la matriz mesoporosa en una solución concentrada del fármaco para posteriormente dejarla secar. De ahí que el tamaño de poro determina el tamaño de la molécula que se puede adsorber en él. Por lo tanto, es muy importante considerar cuál será el tensoactivo a utilizar

como templete para la generación de los poros en el material a sintetizar. Normalmente el diámetro de poro debe ser ligeramente mayor a la dimensión de la molécula del fármaco (la relación poro/tamaño de molécula debe ser mayor a uno). [78]

Anderson y colaboradores consideran además otros factores que afectan la cinética de liberación, reportan la influencia de la conectividad de los poros, la geometría y la degradación de la matriz en medio acuoso. La estabilidad de la estructura de los poros varía dependiendo del tratamiento térmico que se dé al momento de la síntesis (para la eliminación del tensoactivo utilizado como templete) y consecuentemente la cinética de liberación del fármaco cambia también; estructuras con poros corrugados o interconectados parecen ser excelentes matrices para liberación de fármacos a largo plazo. [4]

1.4.1 Modelos matemáticos en el estudio de liberación (Cinética de reacción de la liberación)

En general, el proceso de liberación de medicamentos se puede dividir en cuatro pasos consecutivos: la saturación del medio de liberación en los mesoporos, la disolución del medicamento, la difusión del medicamento a través de la matriz y la difusión del medicamento en el medio y uno o varios de estos pasos pueden controlar el proceso de liberación. [88] Así, para la mayoría de los sistemas de liberación de fármacos, el proceso de liberación usualmente se puede modelar con la ecuación de difusión de Fick considerando las condiciones de vecindad o con la simplificada expresión de Higuchi.

Higuchi fue el primero en derivar una ecuación que describe la liberación de un fármaco de una matriz insoluble proporcional a la raíz cuadrada del tiempo basándose en la ecuación de difusión de Fick (Ecuación 1):

$$Q_t = [2DS\varepsilon(A - 0.5\varepsilon)]^{0.5} * t^{0.5} = k_H\sqrt{t} \quad \text{Ecuación 1}$$

Donde Q_t es la cantidad de fármaco liberado en un tiempo t ; D es el coeficiente de difusión, S es la solubilidad del fármaco en el medio, ε es la porosidad, A es el contenido de fármaco por centímetro cúbico en la matriz y k_H es la constante de liberación del modelo de Higuchi.

En general este modelo es válido en sistemas donde la concentración del fármaco es mucho mayor que su solubilidad. [89]

Una ecuación más simple que describe la cinética de liberación de medicamentos de matrices se explica utilizando el modelo de Korsmeyer-Peppas (Ecuación 2):

$$\frac{M_t}{M_\infty} = kt^n \quad \text{Ecuación 2}$$

Donde M_t y M_∞ representan la masa acumulada de medicamento liberado a un tiempo t y a un tiempo infinito, respectivamente, k es la constante de proporcionalidad y n es el índice de liberación, que indica el mecanismo de liberación del medicamento. Para $n > 0.5$, se observa una difusión que no sigue la ecuación de Fick y $n = 0.5$ sí la sigue. El valor de $n = 1$ representa un mecanismo de transporte de orden cero. [90]

La mayoría de los sistemas de liberación de fármacos de sistemas de sílice mesoporoso, se pueden describir usando el modelo de difusión de Higuchi. En general, en los casos de matrices en donde la liberación está gobernada por la difusión del fármaco a través de la matriz, la cinética de liberación sigue la relación convencional de Higuchi ($n = 0.5$). [89]

La mayoría de los trabajos de cinética de liberación de medicamentos usando materiales mesoporosos como sistemas de liberación se describen usando la ecuación de Higuchi y muestran un perfil de liberación de dos pasos, compuestos por una explosión inicial seguida de una liberación lenta. [4] [91] [92] [93] [94] [95]

CAPÍTULO 2. METODOLOGÍA EXPERIMENTAL

En este capítulo se indicará el procedimiento seguido para la síntesis de los materiales mesoporosos utilizados tipo SBA-x, su funcionalización con APTES y su posterior carga y liberación del ibuprofeno de los mesoporos.

2.1 Materiales, reactivos y caracterización

Los materiales de sílice mesoporoso se sintetizaron a partir de los siguientes reactivos adquiridos de Aldrich: tetraetilortosilicato (TEOS, 98%), etanol (99.8 %), Pluronic F127 y Pluronic P123 y HCl (37% en H₂O); ibuprofeno (Sigma–Aldrich, USA). Los productos se caracterizaron antes y después de inmovilizar el ibuprofeno por difracción de rayos X (XRD) en un difractómetro marca Siemens D-5000 usando una radiación CuK α con un barrido de 0.017°, la espectroscopia infrarroja de transformada de Fourier (FTIR) se realizó en un espectrofotómetro marca Varian modelo 660-IR, utilizando 16 barridos y una resolución de 4 cm⁻¹. Los espectros de reflectancia difusa UV-Vis, se obtuvieron mediante un espectrofotómetro Cary 300UV-Vis, utilizando BaSO₄ como muestra de referencia, las imágenes TEM se tomaron en un microscopio de 100 eV, TGA Perkin Elmer, modelo diamond, las imágenes SEM fueron tomadas en un microscopio JSM 6610LV y las isothermas de adsorción-desorción de N₂ a 76 K (punto de ebullición del N₂ a la altura de Ciudad de México) se midieron en un instrumento automático Quantachrome 1L-C.

2.2 Síntesis de materiales mesoporosos

2.2.1 SBA-15

El SBA-15 se preparó de acuerdo con la metodología reportada por Ojeda y otros; [96] 2.5x10⁻⁴ moles de P123 se disuelven en 48 ml de HCl 2M (pH=1) en un matraz de bola cerrado. Esta mezcla se calienta a 50°C y se agrega, gota a gota, 0.016 mol de TEOS con una fuerte agitación de aproximadamente 5 min; después se deja 24 h a esta temperatura, sin agitar. Transcurrido este tiempo se calienta a 80°C por 48 horas sin agitación. El sólido se filtra y se lava con agua destilada y después se deja en una mezcla de EtOH/H₂O por 2 h.

Transcurrido este tiempo se filtra, se lava con agua destilada, se seca a 100°C por 24 h y finalmente se calcina a 500 °C durante 5 h con una rampa de calentamiento de 1°/min, para eliminar el tensoactivo. Esta muestra se etiqueto como **SBI5**. La composición molar del gel sintetizado es [1TEOS:158H₂O:6HCl: 0.016PI23]. En la **Figura 14** se puede observar un esquema que ilustra el proceso de síntesis llevado a cabo para esta estructura mesoporosa.

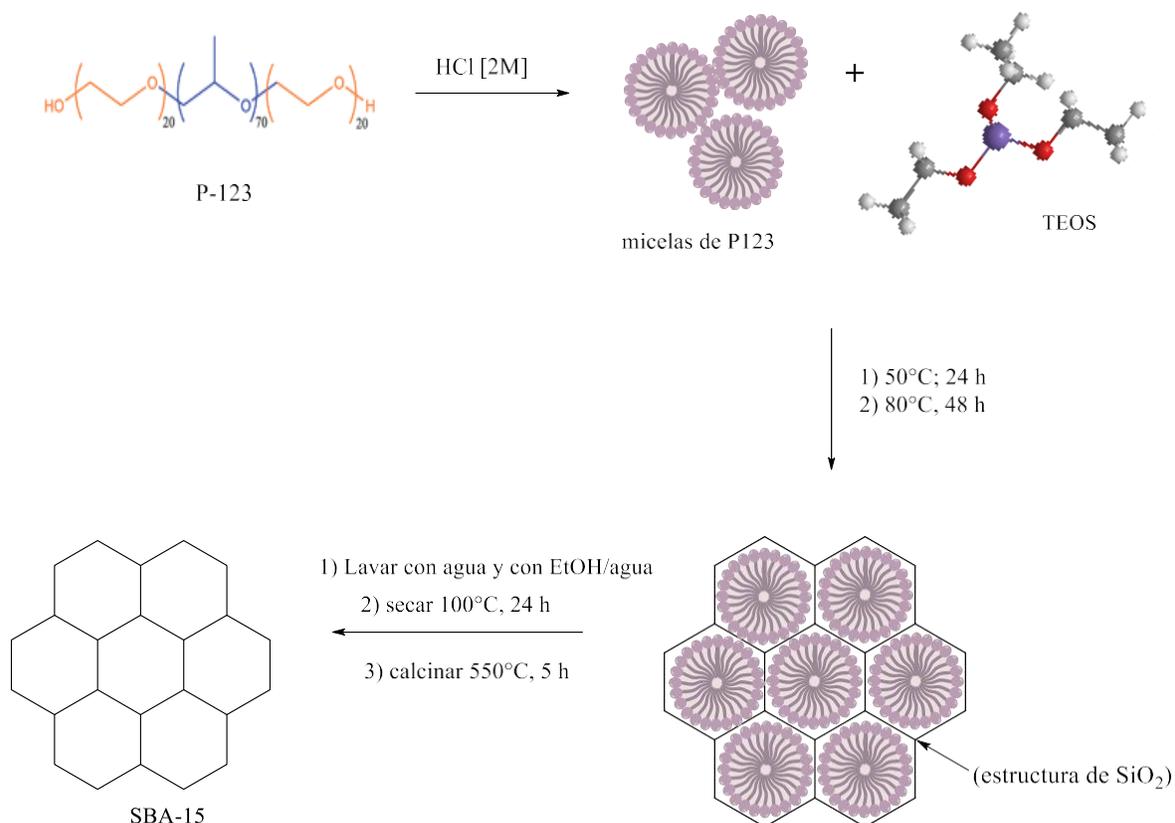


Figura 14. Esquema del proceso de síntesis del SBA-15

2.2.2 SBA-16

Para esta síntesis se siguió el procedimiento adoptado por Kleitz, [97] como se describe a continuación. 0.0035 moles de F127 se agregan en 43.6 ml de solución de HCl 0.35 M y se agita por 20-30 min. Se agregan 2.08 moles de butanol, como co-surfactante, y se deja en agitación por una hora, luego se agregan lentamente y gota a gota 0.91 moles de TEOS y se deja en agitación por 24 h a 45°C. Se quita la agitación y se deja otras 24 h a 100°C. Pasado el tiempo se filtra y seca a 100°C por un día. Posteriormente se calcina a 550°C, elevando la

temperatura 1°/min, y se mantiene ahí por 6 h en atmósfera de aire. Esta muestra se le denominó **SBI6**. En la **Figura 15** se puede observar un esquema en donde se muestra cuál fue el procedimiento seguido para la síntesis del SBA-16.

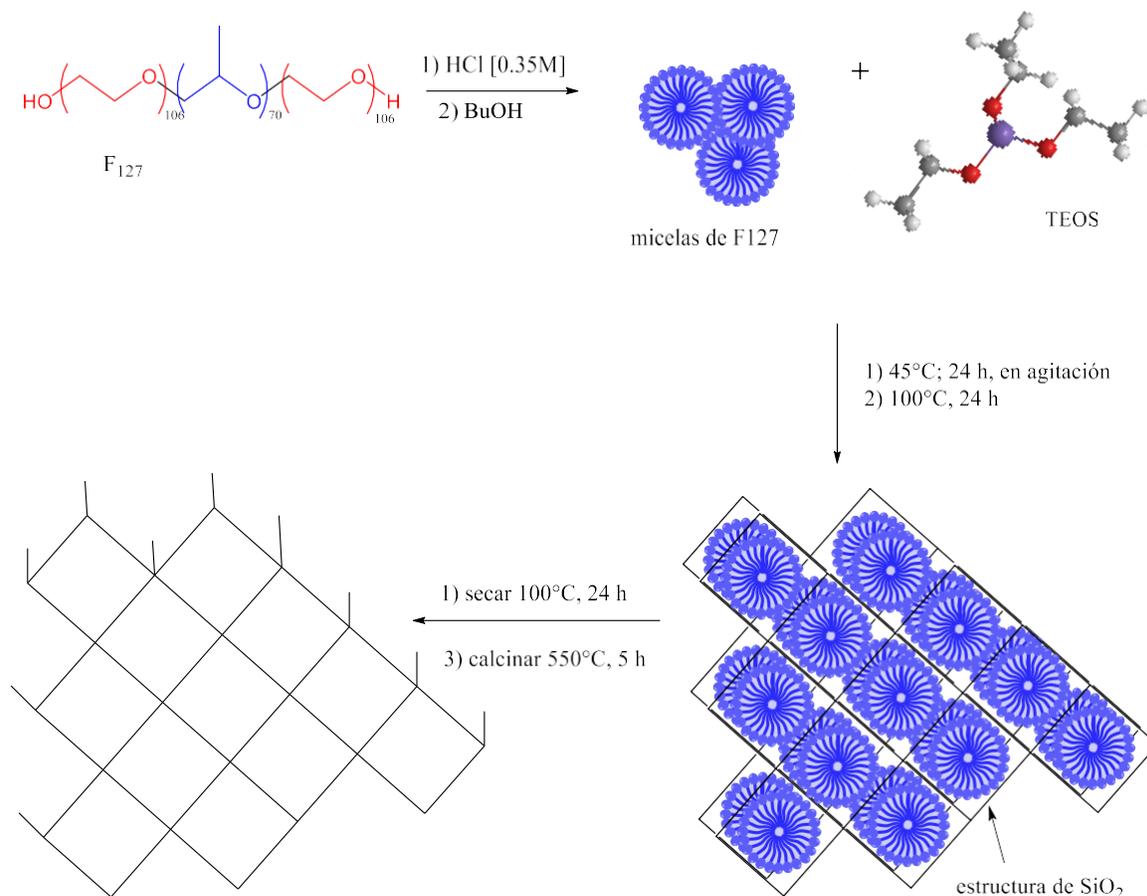


Figura 15. Esquema del proceso de síntesis del SBA-16

2.2.3 Combinación de estructuras SBA-15 y SBA-16

La matriz mesoporosa dimórfica compuesta por la combinación de SBA-15 y SBA-16 se sintetizó de acuerdo con lo descrito por Velásquez [98] combinando el TEOS con la mezcla de soluciones acuosas de P123 envejecido y F127 fresco. La primera se preparó disolviendo 1.55 g de P123 en 45.5 ml de HCl 2M bajo agitación constante. Se adicionaron gota a gota 3.6 ml de TEOS y se dejó reposar la solución por 4 horas. Después se elevó la temperatura a 50°C y se mantuvo por 48 horas. La segunda solución se preparó poniendo 1.6 g de F127 en 12.2 ml de etanol anhidro y 2.6 ml de solución 0.037M de HCl. Esta mezcla se agitó

vigorosamente y se agregaron gota a gota 3.6 ml de TEOS. El gel resultante se dejó reposar 4 horas. Se mezclaron las soluciones A y B y se mantuvieron a 90°C por 48 horas. Se filtró el sólido formado y se lavó con agua destilada. Se dejó secar a temperatura ambiente por 24 horas y luego otras 24 horas a 70°C. Finalmente se calcinó el producto a 500°C por 6 horas. A esta muestra se le denominó ***DIMORFI***. En la **Figura 16** se puede observar un esquema en donde se ilustra el proceso de síntesis de esta estructura.

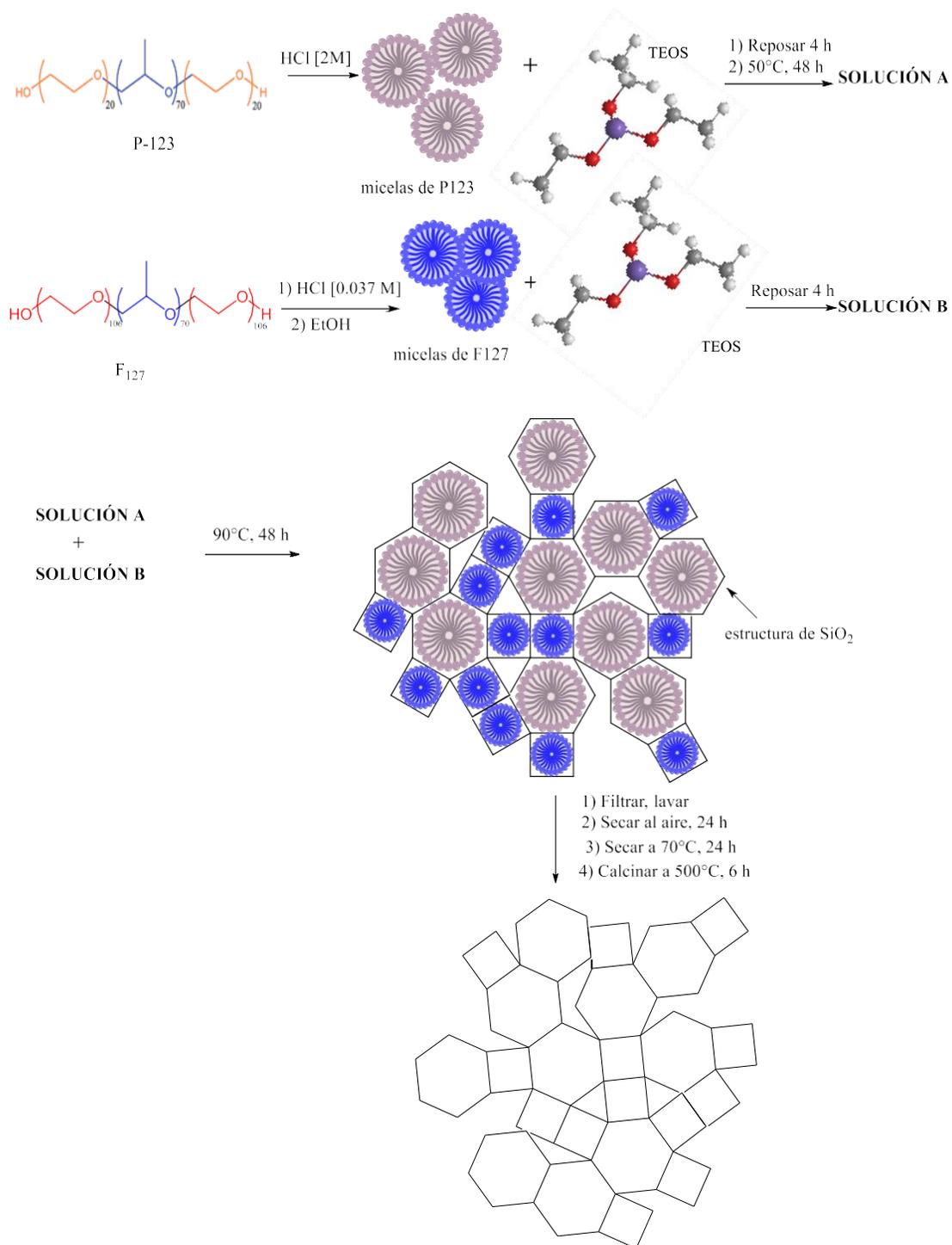


Figura 16. Esquema del proceso de síntesis del DIMORFI

2.3 Funcionalización de materiales mesoporosos con APTES

Antes de llevar a cabo la funcionalización del SBA-X con el APTES, es necesario activarlo

y eliminar el agua fisisorbida, para ello la muestra de 0.25 g del SBA-x sintetizado se pone al vacío a 250°C por 4 h; una vez que el material se ha enfriado a temperatura ambiente se agregan 15 ml de tolueno anhidro y 1.5 ml de APTES; se deja en agitación a reflujo por 24 h a 110°C en atmósfera de N₂. Pasado el tiempo se deja enfriar a temperatura ambiente, se filtra al vacío y se lava con EtOH. A esta muestra se le denominó *ApSBx*.

2.4 Incorporación de ibuprofeno en los poros de SBA-x

El ibuprofeno se encapsuló dentro de los poros del SBA-x por medio de dos métodos diferentes, método físico y método químico, que a continuación se detallan. Ambos materiales se caracterizaron por FTIR, UV-Vis, sorción de nitrógeno y TEM.

2.4.1 Método físico

0.25 g del SBA-x sintetizado se ponen en remojo con 5 ml de una solución de ibuprofeno en hexano al 33.3% y se deja en agitación por 3 días a 35°C, pasado el tiempo se evaporó el hexano a condiciones ambientales. El sólido resultante se lava con 5 ml de etanol y se deja secar a condiciones ambientales. A esta muestra se le denominó *IbSBx*, **Figura 17**.

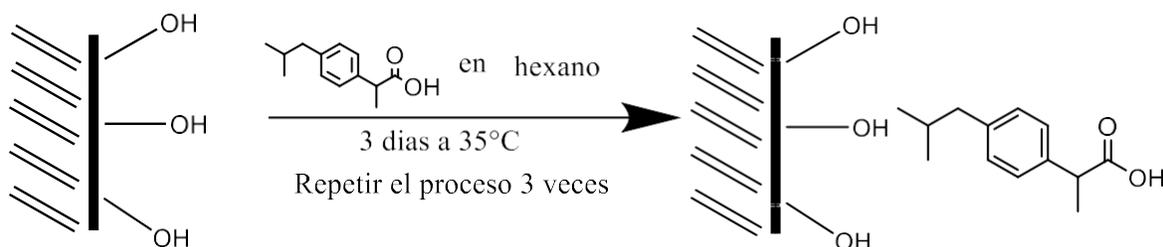


Figura 17. Esquema del procedimiento de adsorción del ibuprofeno en la matriz mesoporosa

2.4.2 Método químico

0.25 g del mesoporo funcionalizado con APTES (*ApSBx*), se ponen en remojo en 5 ml de solución de ibuprofeno en hexano al 33.3%; esta mezcla se deja en agitación por 3 días a 35°C. Pasado este tiempo se deja evaporar el hexano a sequedad a condiciones ambientales.

Se lava el sólido resultante con 5ml de EtOH y se seca a condiciones ambientales. A esta muestra se le denominó *IbApSBx*, El procedimiento realizado se ejemplifica en la **Figura 18**.

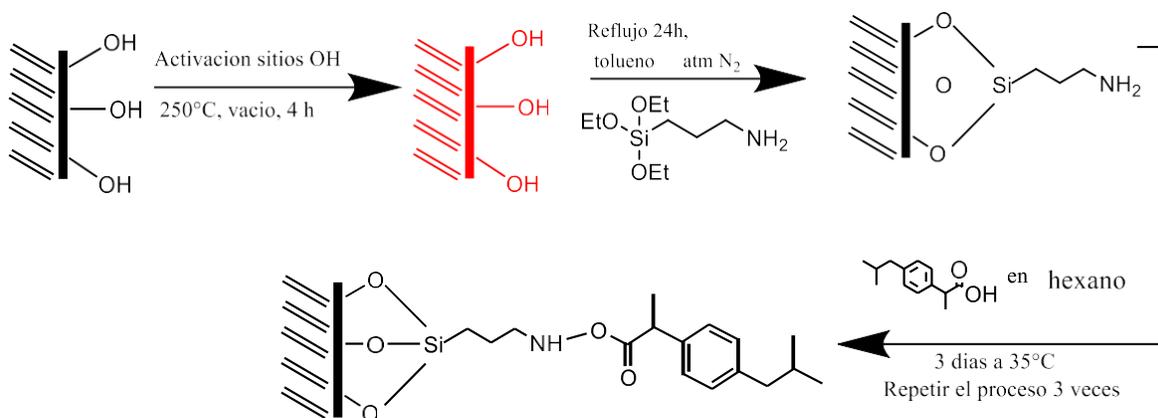


Figura 18. Esquema de la reacción del SBA-x funcionalizado con APTES e ibuprofeno

2.5 Liberación del ibuprofeno

Para estudiar la liberación de ibuprofeno se utilizó una solución salina buffer de fosfatos preparada en agua desionizada el pH de esta solución es de 7.4. La solución se prepara cada vez que se realiza el experimento.

Para la liberación se utilizan 10 ml de solución buffer de fosfatos a pH=7.4 y 0.01 g del material mesoporoso impregnado con el ibuprofeno (IbSB15, IbApSB15, IbSB16 o IbSB15-16, respectivamente). Primeramente, se elevó la temperatura de la solución de fosfatos a 37°C con agitación baja y constante y ya alcanzada la temperatura se sumerge el sólido mesoporoso cargado con ibuprofeno utilizando una membrana de diálisis de 14 Da. Una vez puesto el material en el disolvente se midió la cantidad de ibuprofeno liberada por espectroscopia UV-Vis respecto al tiempo transcurrido, a una longitud de onda de 264 nm. Para ello se tomaron alícuotas de 3 ml cada 10 minutos, mismas que se regresaron a la solución madre para evitar la modificación de la concentración por pérdida del material. Todas las mediciones se hicieron por triplicado. Se realizó la respectiva curva de calibración para poder determinar la concentración de ibuprofeno en la solución salina utilizando la ley de Lambert-Beer. En la **Figura 19** se muestra cómo quedó montado el sistema para la liberación del ibuprofeno.

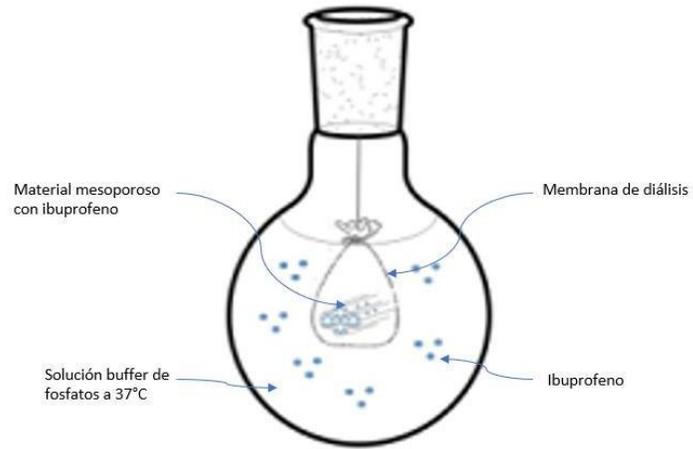


Figura 19. Sistema para la liberación del ibuprofeno

CAPÍTULO 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En este capítulo se presentarán y discutirán los resultados obtenidos de la encapsulación y posterior liberación del ibuprofeno de los materiales mesoporosos con diferentes geometrías, tanto fisisorbidos como funcionalizados con APTES.

3.1 Comparación de cinética de liberación del ibuprofeno para sistemas con diferente geometría.

3.1.1 Determinación de ibuprofeno en sólidos SBA-x por TGA

Previo a la determinación de la cinética de liberación es imprescindible determinar la cantidad de ibuprofeno adsorbido en cada una de las diferentes matrices, esto se realizó por análisis termogravimétrico (TGA) resultando los porcentajes mostrados en la **Tabla 1**:

Tabla 1. Porcentajes de pérdida de peso

	SBA-16	SBA-15	DIMORFI
% IBU	25.38	46.31	51.44

Como se muestra en la **Figura 20**, los tres materiales que contienen al ibuprofeno muestran dos diferentes regiones de pérdida de peso. La primera corresponde a la termodesorción de agua fisisorbida, la pérdida de peso entre los 150 y 450°C indican la descomposición del material orgánico incorporado (el ibuprofeno). A mayor porcentaje de pérdida de masa, le corresponde un mayor grado de adsorción de ibuprofeno. Las curvas del TGA muestran un mayor grado de adsorción para el IbDIM (51.44 % m/m), luego para el IbSB15 (46.31 % m/m) y por último para el IbSB16 (25.38 % m/m). Los materiales sin adsorber muestran únicamente una pequeña pérdida de peso alrededor de los 100°C, que se debe a la humedad captada durante el almacenamiento de la sílice.

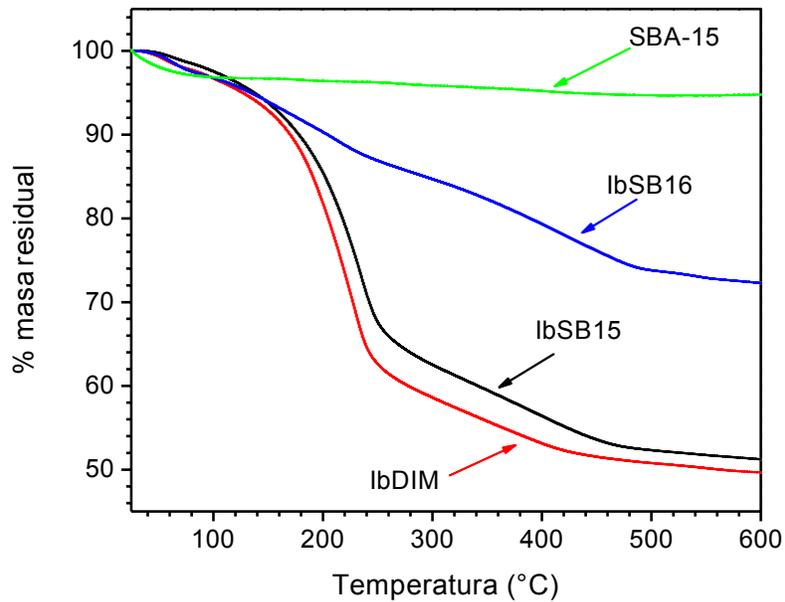


Figura 20. Análisis termogravimétrico para SBA-15 puro, IbSB16, IbSB15, IbDIM

3.1.2 Difracción de Rayos X (DRX)

Los patrones de DRX de los tres tipos de materiales mesoporosos, antes y después de la adsorción del ibuprofeno se muestran en la **Figura 21**. En el caso del SBA-15, el patrón muestra las reflexiones (100) (101) y (200) asociados con una simetría hexagonal con una mesoestructura bidimensional $p6mm$ de alto orden. [99] Los patrones correspondientes a la muestra de SBA-16 muestran únicamente un fuerte pico a bajo ángulo; esta posición corresponde con el de partículas poliédricas y está indexado por el plano (110). [100] Finalmente, los patrones de DRX para el DIMORFI, corresponden a disposiciones de poros esféricos que son muy sensibles a la presencia de dominios de poro cilíndricos. [98]

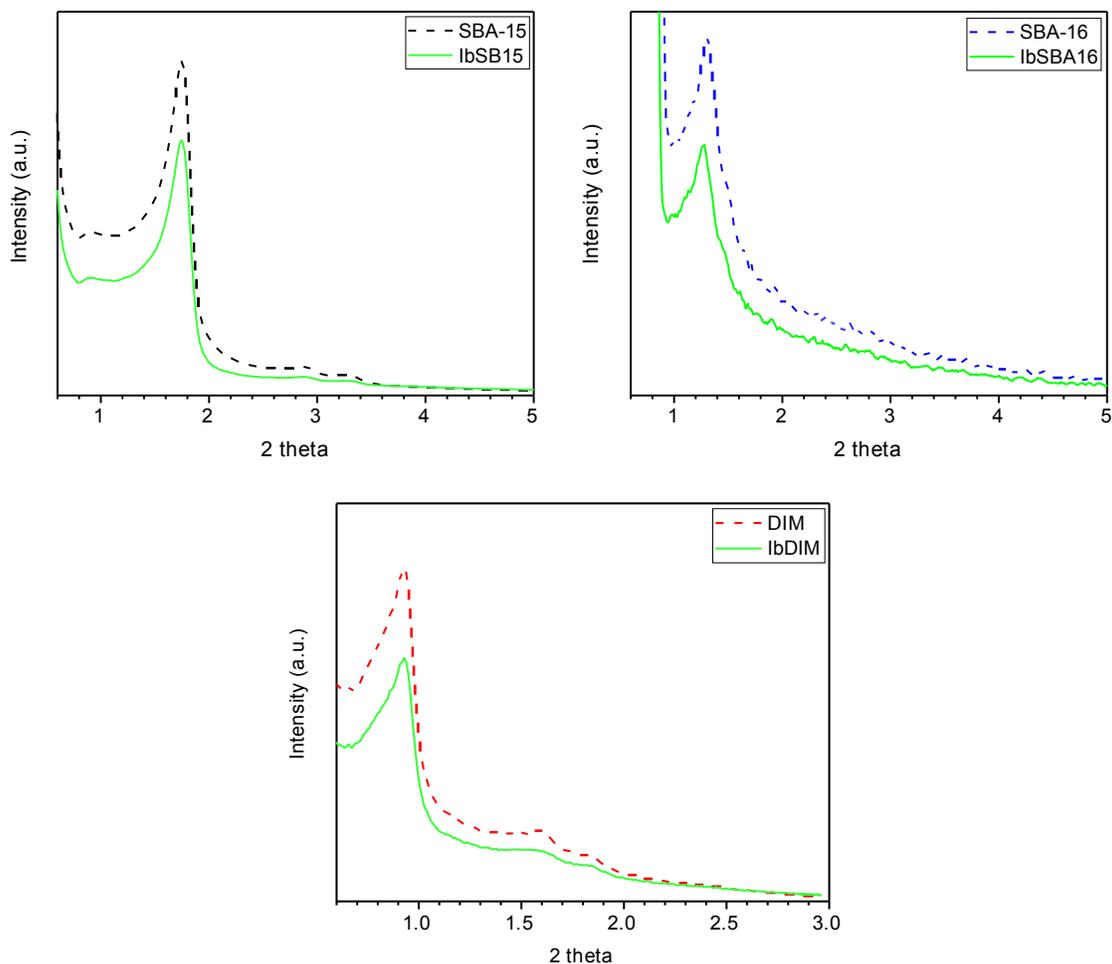


Figura 21. Patrones de XRD antes y después de la adsorción de ibuprofeno

Después de la adsorción del ibuprofeno no se presentaron diferencias significativas en los parámetros de celda, pero sí hubo decremento en la intensidad de los picos debido al llenado de los poros con el ibuprofeno.

3.1.3 Espectroscopia infrarroja (FTIR)

El espectro de FTIR de SBA-15, ibuprofeno puro e IbSB15 en el rango de 4000 - 500 cm^{-1} se muestran en la **Figura 22**, para verificar la presencia de los grupos funcionales después de la adsorción del medicamento. Los picos característicos Si-O-Si a 1083 cm^{-1} , indican que el procedimiento de adsorción no afecta la superficie de los materiales mesoporosos de sílice.

[101]

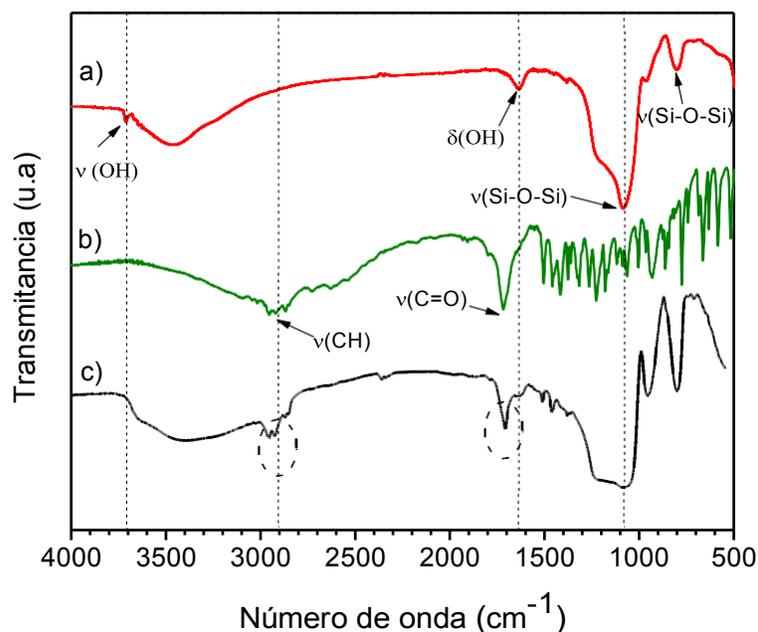


Figura 22. FTIR de a) SBA-15, b) ibuprofeno y c) IbSB15

Para el SBA-15 sólido (**Figura 22a**), la señal estrecha que aparece en 3712 cm^{-1} es típica de modos de vibración de alargamiento del O-H relacionados a los grupos silanol (Si-OH) de la superficie; a su vez, la banda ancha localizada alrededor de los 3462 cm^{-1} se debe a moléculas de agua ocluidas en el sólido. La banda a 1634 cm^{-1} es causada por la vibración bending de los enlaces OH. Además, con los picos característicos Si-O-Si que se muestran a 1083 cm^{-1} se puede concluir que existe una gran cantidad de grupos siloxano y silanol en la superficie de los nanocanales que conforman la estructura mesoporosa de SBA-15.

En la **Figura 22b** correspondiente a ibuprofeno puro; las bandas en el intervalo 2957 cm^{-1} es característico de $\nu_{\text{as}}(\text{Me})$ y los picos a 1711 y 1231 cm^{-1} pertenecen a $\nu_{\text{s}}(\text{C}=\text{O})$ y $\nu_{\text{s}}(\text{C}-\text{C})$. Después de la incorporación de ibuprofeno en SBA-15 (**Figura 22c**) se nota un decremento en la intensidad de la banda a 3462 cm^{-1} y simultáneamente las bandas a 3712 y 1634 cm^{-1} , asignadas a vibraciones de alargamiento Si-OH de los grupos silanol, decrecen significativamente, indicando la formación de enlaces puentes de hidrógeno entre el grupo carboxílico del ibuprofeno y los grupos silanol de la sílice mesoporosa. La presencia de bandas débiles alrededor de $2820\text{--}2940$ y 1712 cm^{-1} se atribuyen a $\nu(\text{C}-\text{H})$ de grupos CH_2

del ibuprofeno. [102] Estas observaciones confirman que el ibuprofeno se adsorbió exitosamente en el material de sílice mesoporoso. Con respecto a las muestras de SBA-16 y DIMORFI antes y después de adsorber el ibuprofeno, los resultados de FTIR son similares a los mencionados.

3.1.4 Reflectancia difusa de UV-Vis

En la **Figura 23** se muestra el espectro de absorción del SBA-15, antes de la adición de ibuprofeno; evidentemente se obtienen resultados similares para las otras dos matrices mesoporosas. Adicionalmente, se presentan los espectros de reflectancia difusa del IbSB16, IbSB15 and IbDIM, donde las bandas de absorción típicas de ibuprofeno se muestran claramente en 272 y 264 nm, asignadas a transiciones $\pi-\pi^*$; con un pequeño pico en 254 nm. [103] Entre los materiales sintetizados, el IbDIM adsorbe más medicamento, seguido del IbSB15 y finalmente el IbSB16. Estos datos son consistentes con los resultados obtenidos previamente.

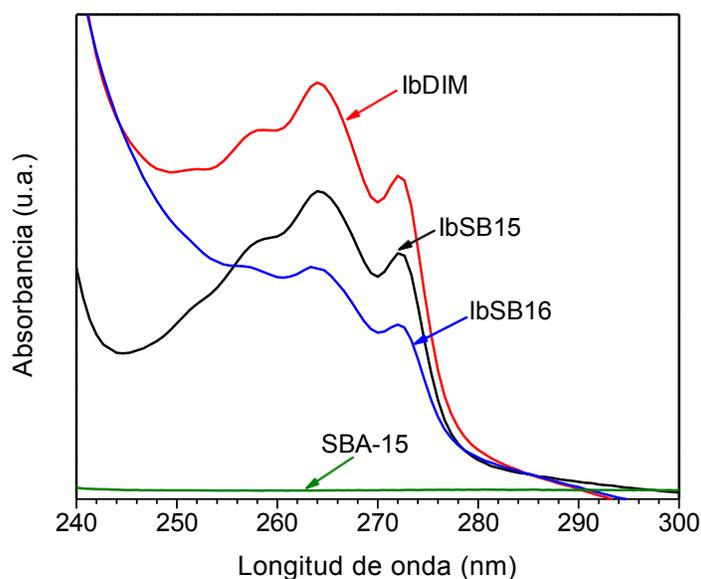


Figura 23. Reflectancia difusa de UV-Vis para SBA-15 puro, IbSB16, IbSB15, IbDIM

3.1.5 Sorción de nitrógeno

La **Figura 24** muestra las isotermas de adsorción-desorción de N_2 a 76 K para los materiales mesoporosos antes y después de adsorber ibuprofeno. Todas las muestras analizadas presentan las típicas isotermas irreversibles tipo IV, con ciclos de histéresis en el rango de 0.45-0.80, esto es indicativo de la presencia de material mesoporoso con un área superficial alta y estrecho tamaño de poro. [104] Este resultado es consistente con los patrones de DRX mostrados en la **Figura 21**. Respecto al material SBA-15, el ciclo de histéresis de la isoterma corresponde a un tipo H1, que es típico de geometría de poro cilíndrica con un alto grado de uniformidad de tamaño de poro. [105] Mientras que en el sólido SBA-16, la presencia de un ciclo de histéresis tipo H2, implica la presencia de poros tipo tintero. Finalmente, la isoterma del DIM muestra evidencia de que dominan tanto los poros esféricos como cilíndricos. [98]

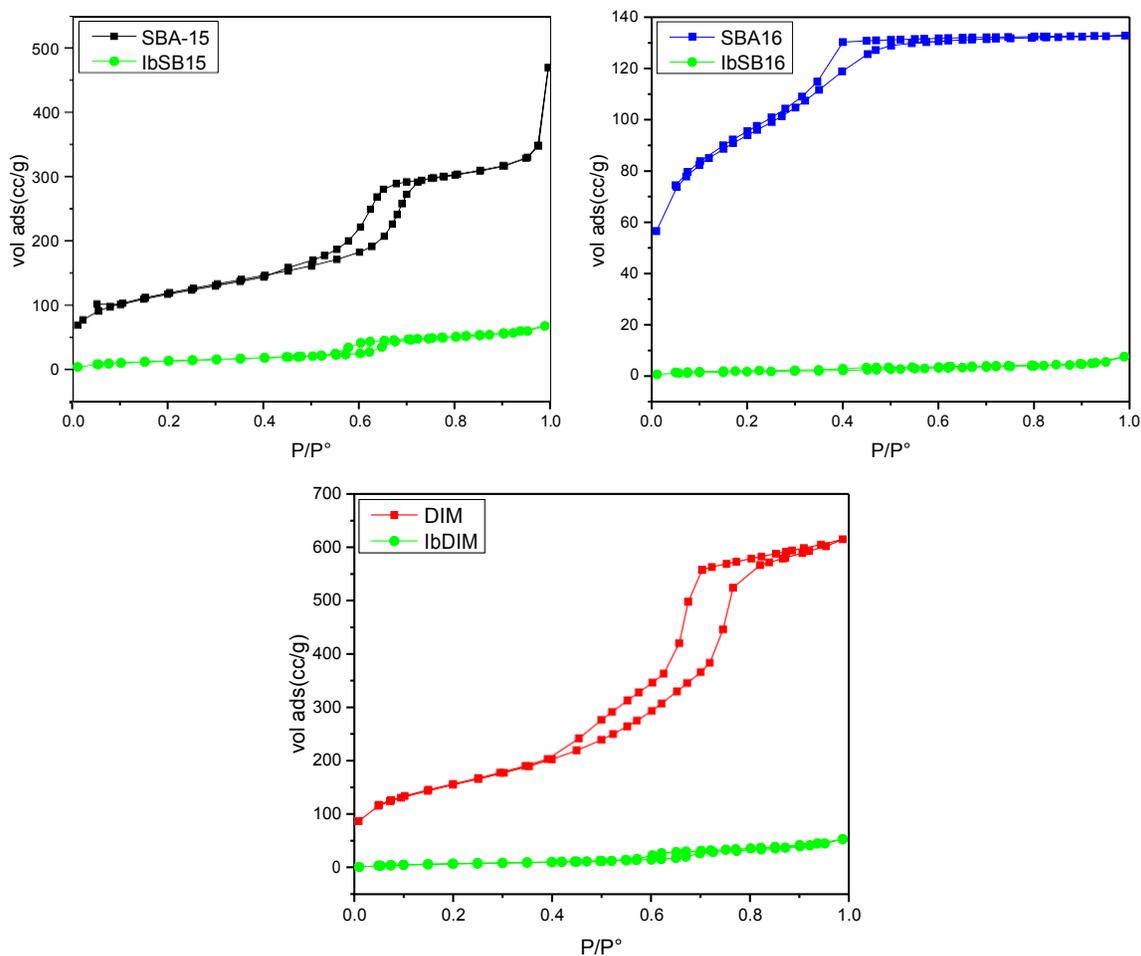


Figura 24. Isotermas de adsorción de N_2 antes y después de la adsorción de ibuprofeno

DIMORFI, SBA-15 y SBA-16 puros tienen áreas superficiales específicas de 554.7, 461.5 y 320.4 m²/g y diámetros de poro de 7.05, 7.66, 4.57 nm respectivamente. Después de la adsorción de ibuprofeno, el área superficial y el tamaño de poro de todos los sólidos se redujo confirmando el llenado de los poros, indicando así la presencia de moléculas de ibuprofeno en los poros de las matrices de SiO₂. Los valores más relevantes obtenidos de estas isotermas se muestran en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Área superficial y tamaño de poro para las matrices mesoporosas antes y después de adsorber ibuprofeno

	DIMORFI	IbDIM	SBA-15	IbSB15	SBA-16	IbSB16
Área superficial (m ² /g)	554.7	32.7	461.5	50.2	320.4	60.1
Diámetro de poro (nm)	7.05	6.09	7.66	6.32	4.57	3.77

Para una mejor visualización comparativa se presentan también los datos en forma gráfica en la **Figura 25** y **Figura 26**, respectivamente.

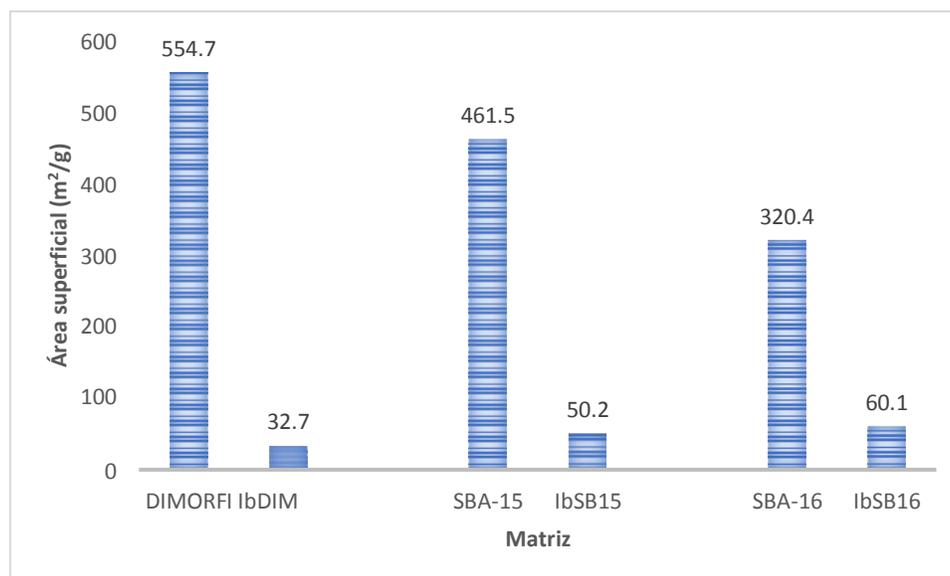


Figura 25. Área superficial de las tres diferentes matrices mesoporosas antes y después de la adsorción del ibuprofeno

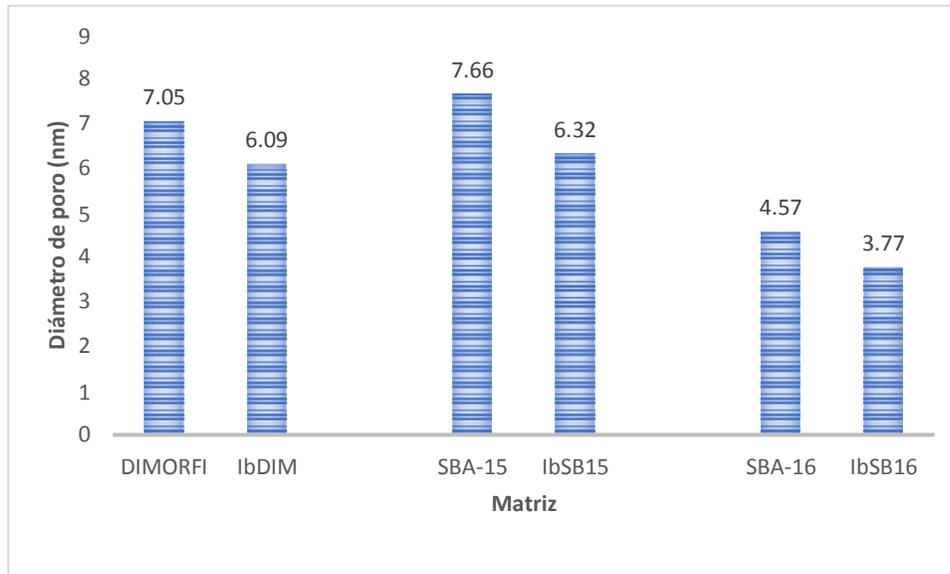


Figura 26. Diámetro de poro de las diferentes matrices mesoporosas antes y después de la adsorción del ibuprofeno

En general, la adsorción de N₂ para las muestras sin ibuprofeno disminuye de la siguiente manera: DIMORFI > SB15 > SB16, **Figura 27a**, lo que indica que el DIMORFI tiene una mayor capacidad de adsorción, mientras que la tendencia general de adsorción de N₂ para los materiales adsorbidos con ibuprofeno es IbSB15 > IbDIM > IbSB16, **Figura 27b**, estos resultados sugieren que las moléculas de ibuprofeno se pueden empacar dentro de los poros mientras que no ocupen completamente el espacio total disponible, quedando espacio libre para adsorber N₂. Los datos de adsorción de N₂ concuerdan con los datos de TGA.

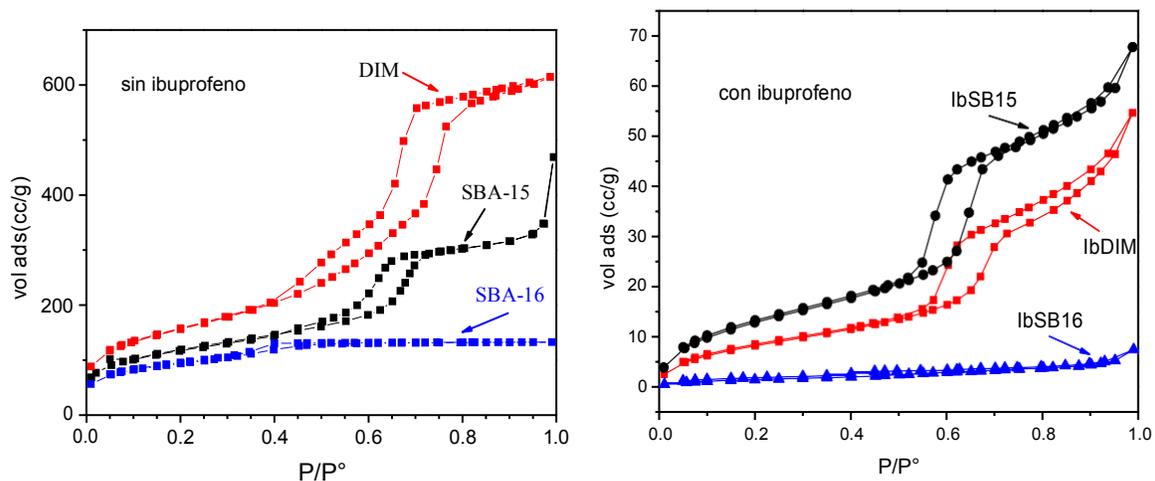


Figura 27. Isothermas de sorción de N₂ a) antes y b) después de la adsorción de ibuprofeno

3.1.6 Adsorción de ibuprofeno

La cantidad de ibuprofeno adsorbida en 0.01 g de cada tipo de material de sílice mesoporoso estudiado se determinó por extracción en 5 ml de etanol por 3 h con agitación continua. El sobrenadante se colectó y la cantidad de ibuprofeno adsorbido en los mesoporos se analizó por espectroscopía UV-Vis a una longitud de onda de 264 nm. Cada análisis se realizó por triplicado. El porcentaje de medicamento adsorbido (DA%) y la eficiencia (EE%) se calcularon de acuerdo con las ecuaciones 3 y 4, respectivamente. [106] [107] La **Tabla 3** muestra las cantidades de ibuprofeno adsorbido en las matrices mesoporosas de sílice.

$$DA \% = \frac{\text{Peso del medicamento en MESO}}{\text{Peso del MESO}} * 100 \quad \text{Ecuación 3}$$

$$EE \% = \frac{\text{Peso del medicamento en MESO}}{\text{Peso del medicamento usado para la encapsulación}} * 100 \quad \text{Ecuación 4}$$

Los resultados muestran que se obtuvo una mayor adsorción, de 478 mg/g, por el material mesoporoso DIMORFI, con una combinación de poros cilíndricos y esféricos, mientras que para el SBA-15, con poros cilíndricos, la cantidad adsorbida es 404 mg/g. Para el material SBA-16, con poros esféricos, la cantidad adsorbida fue de 261 mg/g, demostrando que ésta disminuye con la disminución del área superficial y tamaño de poro del soporte mesoporoso.

Tabla 3. Porcentaje de medicamento adsorbido, (DA %) y eficiencia de encapsulado (EE%)

	SBA-16	SBA-15	DIMORFI
DA %	26.1	40.4	47.8
EE %	39.5	61.2	72.5

Estos datos de porcentaje de medicamento adsorbido y de la eficiencia se muestran de forma gráfica para una mejor visualización comparativa en la **Figura 28**.

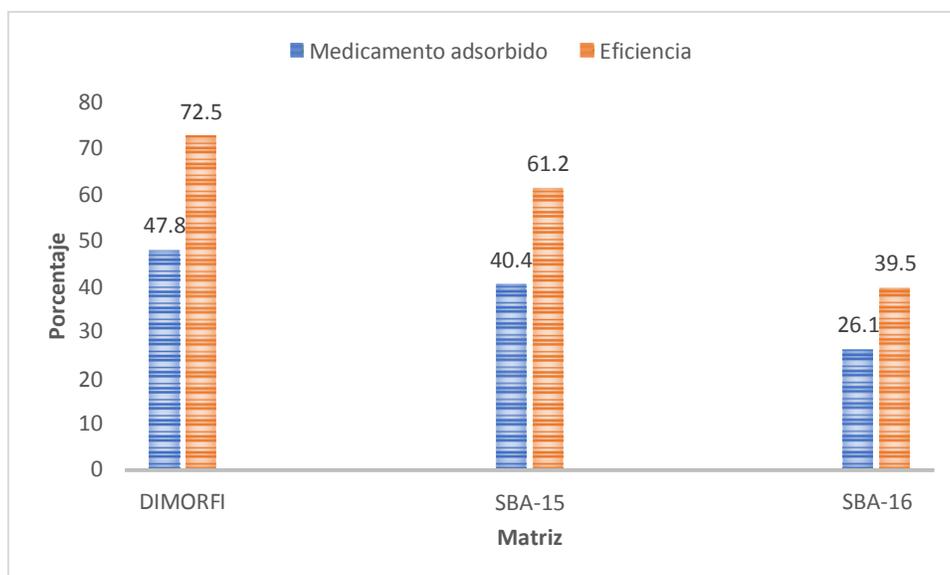


Figura 28. Porcentaje de adsorción de medicamento (% mg/g) y de eficiencia de las diferentes matrices mesoporosas

La cantidad de ibuprofeno adsorbido en los tres tipos de material de sílice mesoporoso disminuye en el siguiente orden: DIMORFI >SBA-15 >SBA-16. Esta observación sugiere que el área superficial y las estructuras amorfas tienen una gran influencia en la cantidad de medicamento adsorbido. Se encontró una buena concordancia entre los valores de ibuprofeno encapsulado determinados por espectroscopia UV-visible y la técnica de TGA.

3.1.7 Pruebas de liberación

Para el análisis de todas las muestras realizadas para la liberación del ibuprofeno en las tres diferentes matrices mesoporosas, se realizó el siguiente tratamiento: primero se graficaron los datos obtenidos en UV-Vis de absorbancia vs longitud de onda para los diferentes tiempos transcurridos en la liberación y como es de esperarse, se observa cómo la absorbancia se incrementa conforme pasa el tiempo debido a que la concentración de ibuprofeno en la disolución se incrementa al irse liberando del sistema mesoporoso y así se muestra en la **Figura 29**, en donde se observa cómo al tiempo 0 no hay ningún pico de adsorción característico del ibuprofeno y conforme el tiempo transcurre, estos picos van incrementando

su intensidad, hasta la última medición, que se realizó a un tiempo de 145 minutos.

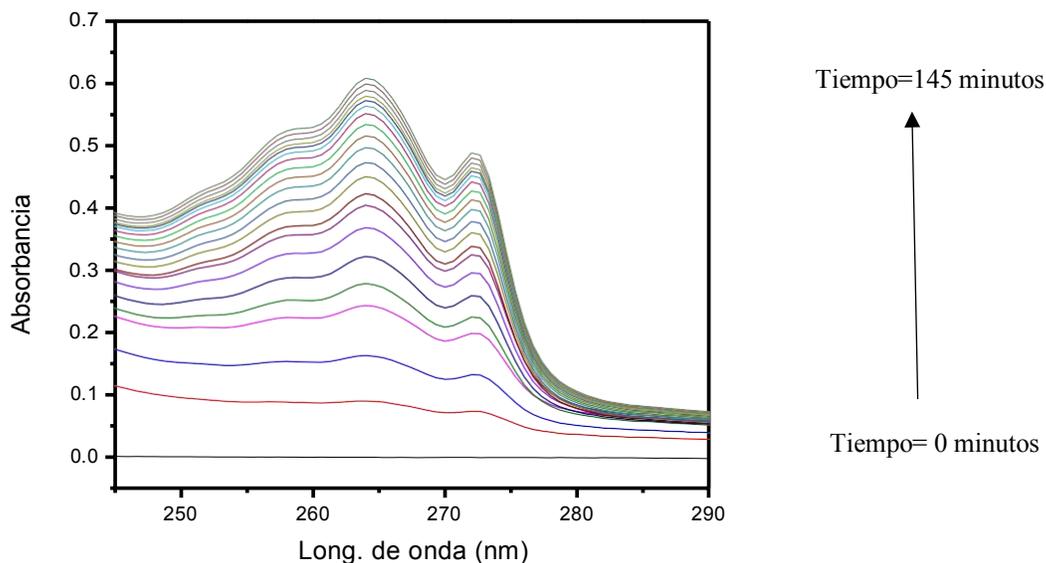


Figura 29. Espectro de UV-Vis de la liberación de ibuprofeno en el sistema IbSB15 en SBF.

Posteriormente se realizó la curva de calibración del ibuprofeno en SBF y se realizó la respectiva regresión lineal para obtener la pendiente, que de acuerdo con la ley de Lambert-Beer, corresponde al coeficiente de absortividad molar por la longitud de paso óptico, este gráfico se muestra a continuación en la **Figura 30**.

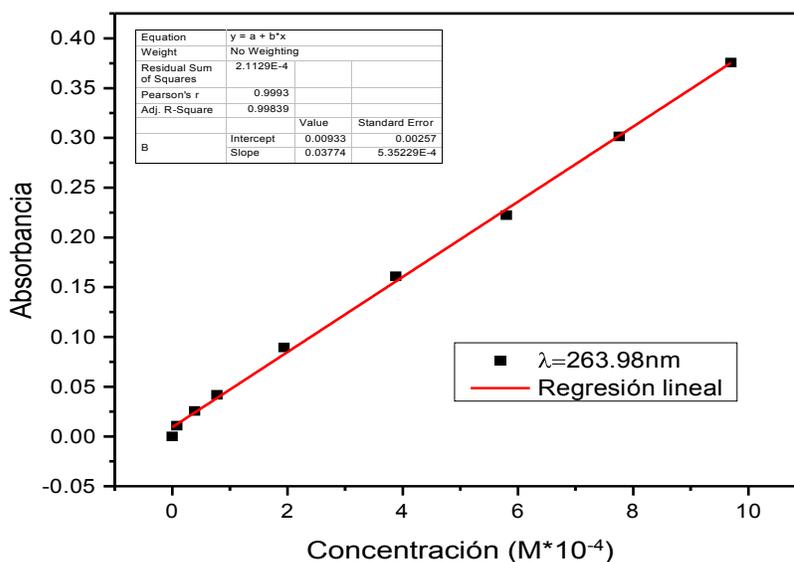


Figura 30. Espectro de UV-Vis de la curva de calibración de ibuprofeno en SBF.

Con estos datos se puede calcular la concentración del ibuprofeno liberado y graficarlo en función del tiempo, que se muestra en la **Figura 31** para los tres sistemas estudiados. La curva muestra una rápida liberación inicial del ibuprofeno en los 90 min, siguiendo el orden: DIMORFI (69%) > SBA-15 (58%) > SBA-16 (45%). Después de un tiempo se observa la liberación a menor velocidad.

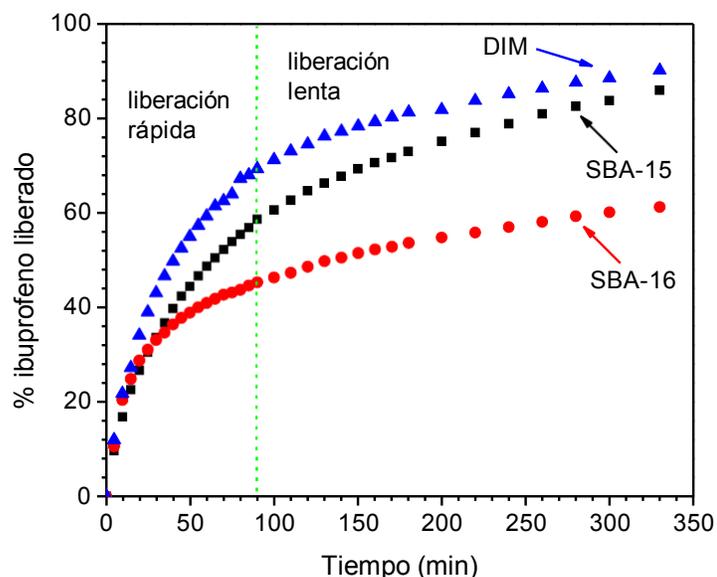


Figura 31. Comparativo del % liberación de ibuprofeno en los sistemas IbSB16; IbSB15 e IbApSB15 en SBF respecto al tiempo

La razón puede ser que algunas moléculas de ibuprofeno se adsorben en la superficie externa, cerca del inicio de los canales mesoporosos y se liberan rápidamente al principio del experimento. Las moléculas que están dentro de los canales porosos se liberarán más lentamente hacia la solución ya que en este segundo paso las moléculas del medicamento están interactuando con los grupos silanol y les toma más tiempo salir de los canales de sílice. [108] Esta tendencia de liberación en dos pasos puede proveer una alta concentración de ibuprofeno al principio y luego una liberación lenta del medicamento puede mantener una concentración de ibuprofeno a niveles terapéuticos. Después de 24 h la liberación fue prácticamente la misma (90-99 %).

De acuerdo con la literatura, el modelo matemático que se aplica para la liberación, en un proceso limitado por difusión de Fick, de moléculas de matrices mesoporosas insolubles es

la ecuación de Higuchi, [89] que marca una proporcionalidad entre el % de liberación respecto a la raíz cuadrada del tiempo, para poder obtener la constante cinética de liberación a través de la regresión lineal de los datos obtenidos. Las tasas de liberación de los materiales disminuyen en la secuencia: IbDIM ($7.54 \text{ min}^{-1/2}$) > IbSB15 ($6.18 \text{ min}^{-1/2}$) > IbSB16 ($5.28 \text{ min}^{-1/2}$), con factores de regresión >0.99. Este gráfico se muestra en la **Figura 32**

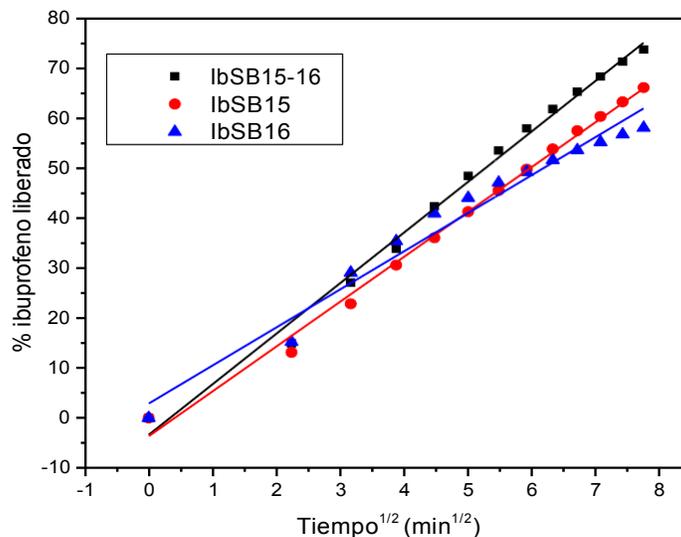


Figura 32. Regresión lineal del porcentaje de liberación de ibuprofeno de DIM, SBA16 y SBA15 respecto a la raíz cuadrada del tiempo.

3.2 Comparación de cinética de liberación del ibuprofeno para sistemas fisiorbidos y funcionalizados.

3.2.1 Determinación de ibuprofeno en SBA-15 e ApSB15 por FTIR Y RAMAN

En la **Figura 33** se puede observar un comparativo de los espectros correspondientes a la caracterización por FTIR, en el caso del SBA-15 se observa una banda entre $3500\text{-}3200\text{cm}^{-1}$ que corresponde a vibraciones de alargamiento del enlace de los grupos OH; en $1650\text{-}1630$ observamos otra banda que corresponde a movimientos de flexión de los enlaces OH, en $1100\text{-}1000$ y en 800 cm^{-1} se observan las vibraciones debidas a los enlaces Si-O-Si; también se observa otra banda en 960 correspondiente a las vibraciones Si-OH.

Para el caso del ibuprofeno se diferencian los picos en 1725-1700 correspondientes a los estiramientos del grupo C=O y en 1320-1200 de la torsión estiramiento también de los enlaces C=O; también se identificó la banda de 2970-2926 cm^{-1} de las vibraciones de estiramiento de los enlaces CH. Con estas bandas identificadas podemos caracterizar los compuestos obtenidos después del encapsulamiento del ibuprofeno en el SBA-15 ya sea por el método físico como por el químico. Observando cómo las bandas en 3500-3200 y en 1650-1630 cm^{-1} debidas a los enlaces OH desaparecen en los productos encapsulados y en cambio conservan los de 2970-2926; 1725-1700 y 1320-1200 del ibuprofeno, podemos confirmar que los productos formados en efecto contienen al ibuprofeno encapsulado.

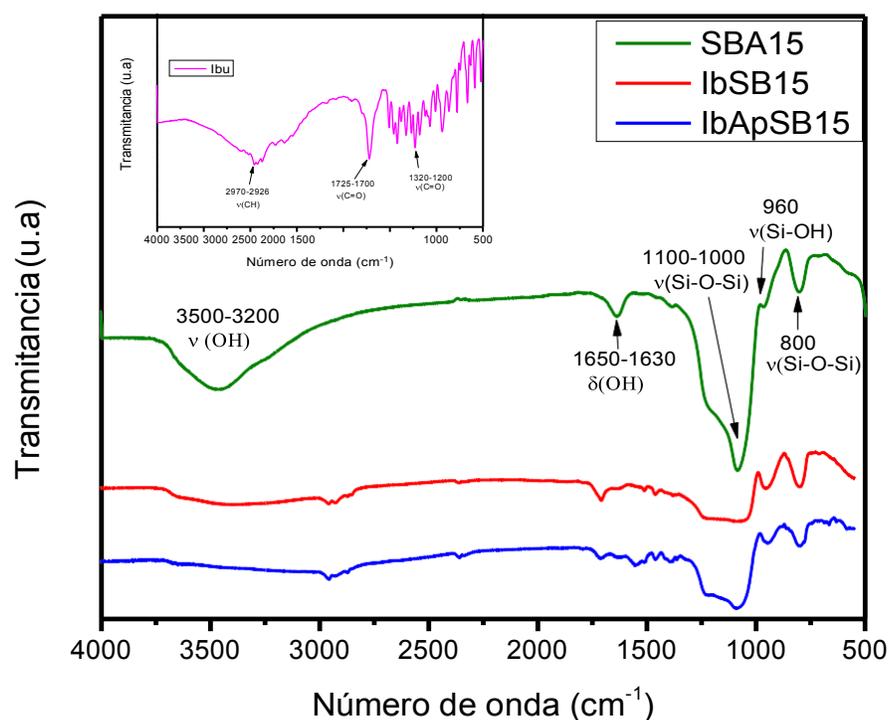


Figura 33. Espectros FTIR de SBA15; IbSB15; IbApSB15 e ibuprofeno en el inserto

En la **Figura 34** se pueden observar los espectros de RAMAN para el ibuprofeno, para el SBA-15, para el SBA-15 funcionalizado con ibuprofeno y APTES y para el SBA-15 fisisorbido con ibuprofeno. Comparando esos espectros se puede observar que en ese intervalo de número de onda no hay ninguna vibración característica para el SBA-15 pero para el ibuprofeno se observan las correspondientes a las vibraciones de los dobles enlaces C=C de

arilo y de los enlaces C-H, mismas que también se observan en los espectros de los compuestos que contienen al ibuprofeno.

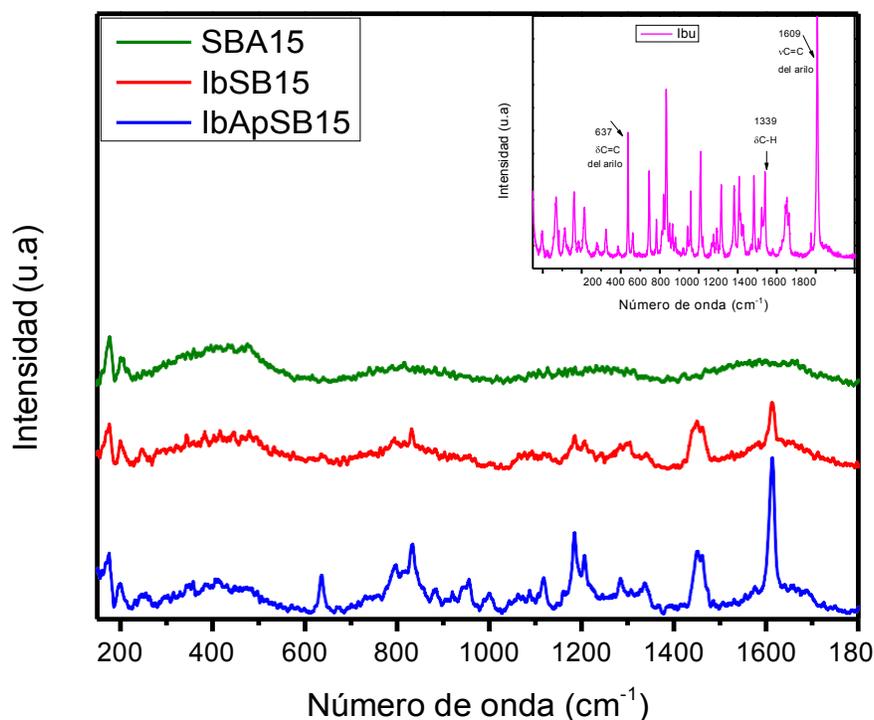


Figura 34. Espectros Raman de SBA15; IbSB15; IbApSB15 e ibuprofeno en el inserto

3.2.1 Difracción de rayos X

En la **Figura 35** se presenta el difractograma del material SBA-15 sintetizado; con la ley de Bragg se calcula la distancia interplanar para este plano (100) resultando $d=13.43$ nm y con este dato se puede calcular el parámetro de red que en este caso sería $a=13.43$ nm. Los difractogramas de los materiales obtenidos después del encapsulado del ibuprofeno dentro de los poros de la matriz de SBA-15 se muestran en la **Figura 36** y se vuelve a confirmar que se mantiene el ordenamiento hexagonal de los mesoporos característicos para este material, identificando el pico de primer orden correspondiente al plano de difracción (100).

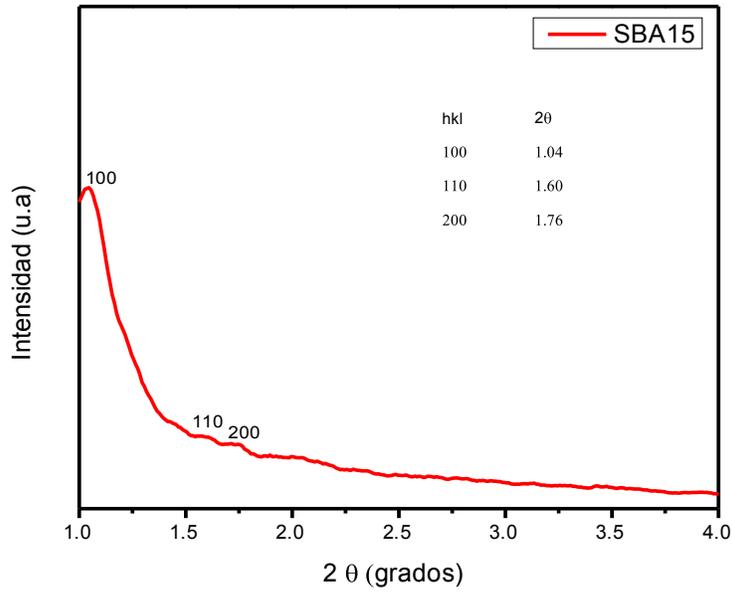


Figura 35. Difractograma de rayos x de SBA-15

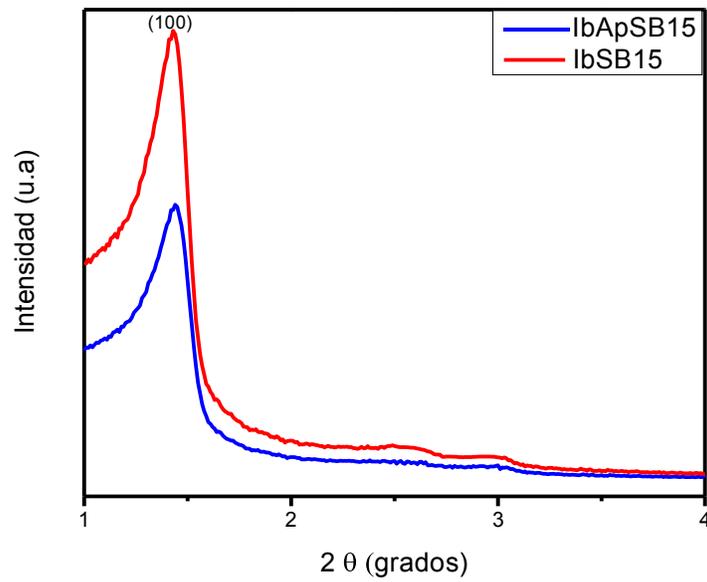


Figura 36. Difractogramas de rayos x de IbSB15 e IbApSB15

3.2.3. TEM

En la **Figura 37** se observan las imágenes de microscopía electrónica de transmisión para el SBA-15 sintetizado y se pueden identificar en ellas los mesoporos con estructura hexagonal, así como los canales formados por estos.

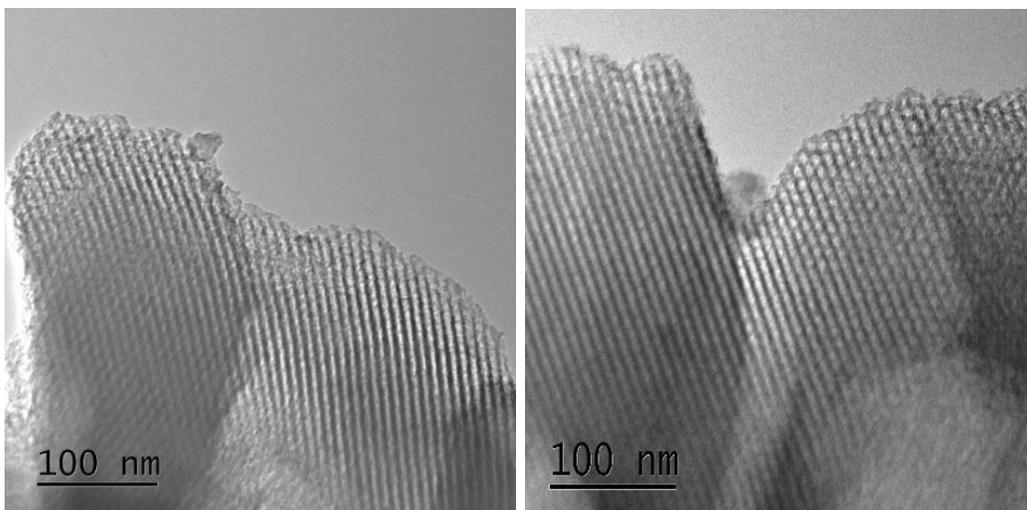


Figura 37. Imágenes TEM de SBA-15 sintetizado

3.2.4. Espectroscopia UV-vis

En la **Figura 38** se pueden observar los espectros correspondientes al sistema mesoporoso SBA-15 con el ibuprofeno tanto fisisorbido en los poros como anclado químicamente en ellos.

En todos los espectros mostrados, se pueden observar claramente los picos de absorción correspondientes al ibuprofeno los cuales nos indica la literatura, y se pueden comprobar con el espectro del ibuprofeno incluido en la figura, se presentan en las longitudes de onda 220, 264 y 272 nm; confirmando que el medicamento quedó inmovilizado en los poros de las matrices mesoporosas.

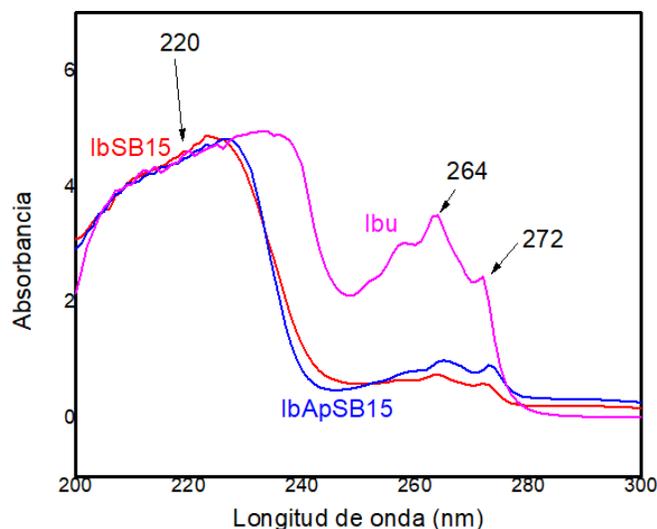


Figura 38. Espectros UV-vis de Ibuprofeno; IbSB15 e IbApSB15

3.2.5. Análisis termogravimétrico

En la **Figura 39** se puede observar el termograma para el SBA-15, se observan dos pequeños descensos en la masa, el primero del 3.278% en el intervalo de 25 a 150°C que se pueden deber a agua fisisorbida en los poros, y otra disminución del 2.102% en el rango de 200 a 500°C que se pueden atribuir al reordenamiento de los grupos silanol, después de esto ya no se presenta ninguna pérdida de masa mostrando así una excelente estabilidad térmica.

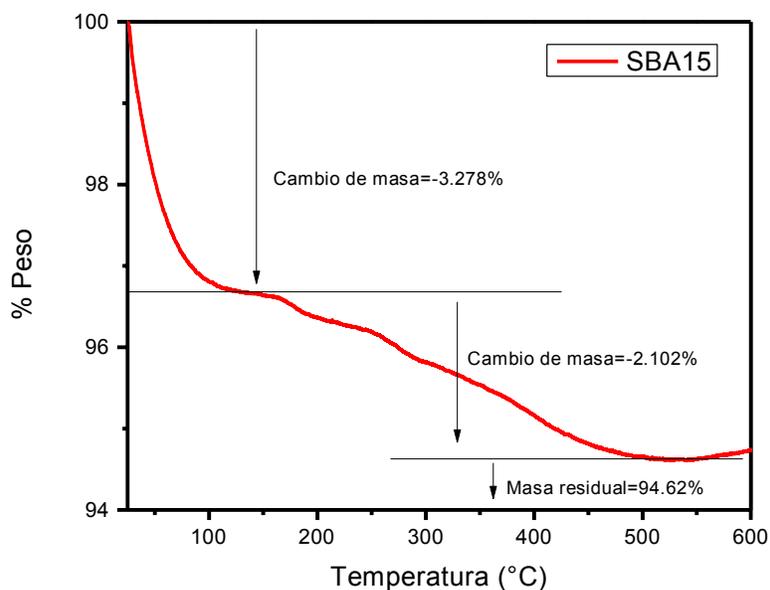


Figura 39. Termograma de SBA-15

En la **Figura 40** se observa el termograma del compuesto obtenido por la inmovilización física del ibuprofeno en la matriz mesoporosa de SBA-15, en ella se puede apreciar un descenso en la masa del 56.99% en el intervalo de temperatura de los 76°C a los 370°C que se pueden atribuir, en las temperaturas más bajas, a pérdida de disolventes y agua fisisorbida y a temperaturas más altas, a la combustión del medicamento, posteriormente no hay cambios en la masa de la muestra.

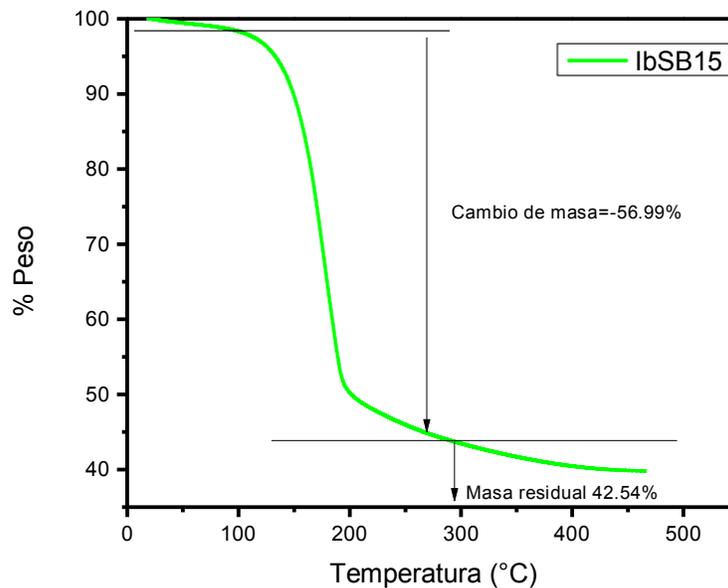


Figura 40. Termograma de IbSB15

En la **Figura 41** se observa el termograma obtenido para el compuesto en donde se realizó el método químico para la inmovilización del ibuprofeno, se observan dos decrementos en la masa, el primero de 17.58% en el intervalo de temperatura de 82°C a 300°C que, a partir de los 150 a 160°C, se puede atribuir a la combustión del ibuprofeno y de 320°C a 630°C otra pérdida de masa del 17.45% atribuible a la combustión del APTES, posteriormente la muestra presenta estabilidad térmica.

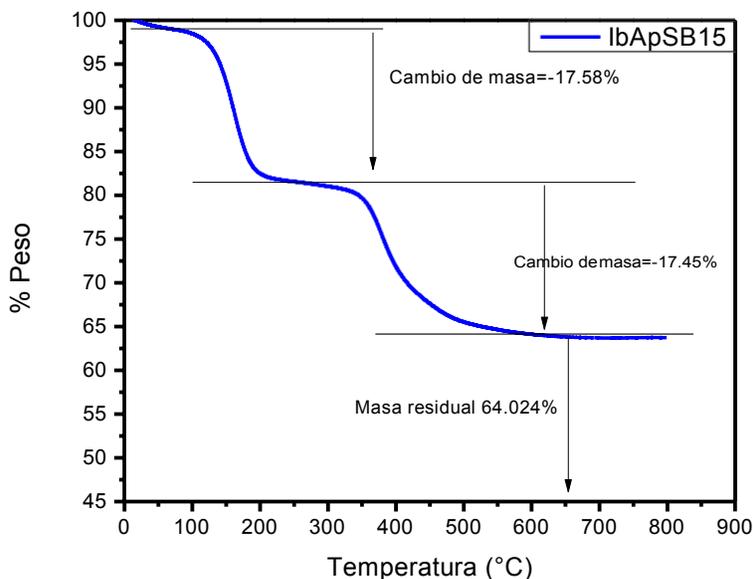


Figura 41. Termograma de IbApSB15

En la **Figura 42** se presenta un comparativo de los termogramas obtenidos para los diferentes sistemas en estudio para que se pueda apreciar con claridad la diferencia relativa en pérdida de peso de los materiales. Como se indicó en los termogramas mostrados anteriormente, las pérdidas de masa a temperaturas inferiores a los 100°C se atribuyen a disolventes, entre esta temperatura y los 150°C a pérdida de agua fisisorbida, entre los 150°C y los 360°C a la combustión del ibuprofeno y la pérdida a temperaturas mayores a la combustión del APTES. Se puede observar que estas masas corresponden con la cantidad de ibuprofeno determinado en las demás técnicas de caracterización aplicadas en esta investigación, siendo mayor la cantidad de ibuprofeno adsorbido en los mesoporos del SBA-15 solo respecto al adsorbido en los mesoporos funcionalizados con APTES.

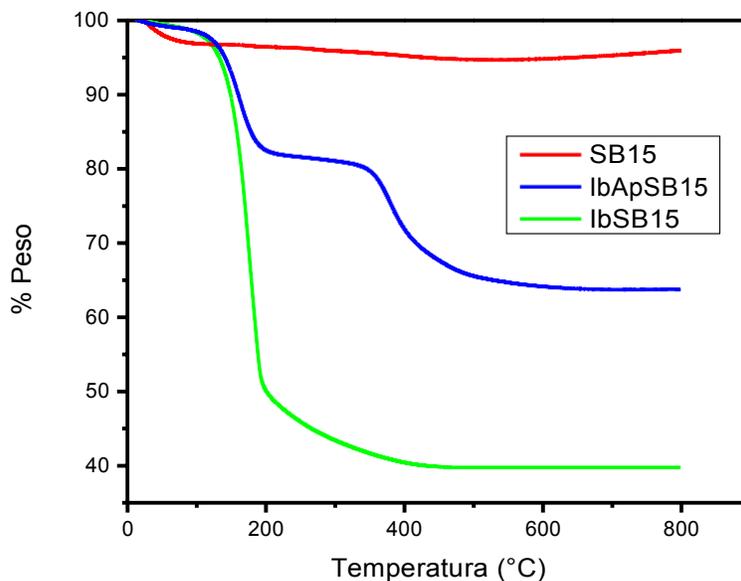


Figura 42. Termograma de SBA-15; IbSB15 e IbApSB15

3.2.6. Sorción de nitrógeno

En la **Figura 45** se presentan las isotermas correspondientes a los materiales SBA-15, ApSB15 e IbApSB15. En todos los casos, las isotermas son de tipo IV de acuerdo con la clasificación de la IUPAC y lo cual es característico de materiales mesoporosos tipo SBA-15; además, se puede observar un evidente ciclo de histéresis tipo H1. En el anexo 1 se puede observar la clasificación de los ciclos de histéresis de acuerdo con la IUPAC. La condensación capilar se realiza a presión relativa entre 0.45 a 0.7.

Para los materiales ApSB15 e IbApSB15 se tienen isotermas similares a las de SBA-15 puro, sin embargo, la cantidad de N₂ adsorbida disminuye de acuerdo con la secuencia SBA-15 > ApSB15 > IbApSB15. Esto indica la presencia de moléculas del APTES y del ibuprofeno dentro de los poros cilíndricos del material mesoporoso de SiO₂. En la **Tabla 4** se muestran los valores obtenidos tanto del área específica BET como del diámetro de poros del sistema.

Tabla 4. Área específica BET y diámetro de poro de la matriz de SBA15 sola, funcionalizada con APTES y con ibuprofeno

	SBA-15	ApSB15	IbApSB15
ÁREA (m ² /g)	408.7	303.3	206
DIÁMETRO (nm)	6.83	5.06	3.04

Esta disminución en el área sugiere que las moléculas de ibuprofeno están empaquetadas dentro de los canales cilíndricos y ocupando parte del espacio disponible en los mesoporos. En el caso de la fisisorción del ibuprofeno en el SBA-15, los resultados de área específica BET y del diámetro de poros del sistema, se muestran en la **Tabla 5**:

Tabla 5. Área específica BET y diámetro de poro de la matriz de SBA15 vacía y fisisorbida

	SBA-15	IbSB15
ÁREA (m ² /g)	408.7	266.6
DIÁMETRO (nm)	6.83	4.55

En la **Figura 43** y **Figura 44** se muestran estos datos graficados para una mejor visualización comparativa de los datos obtenidos.

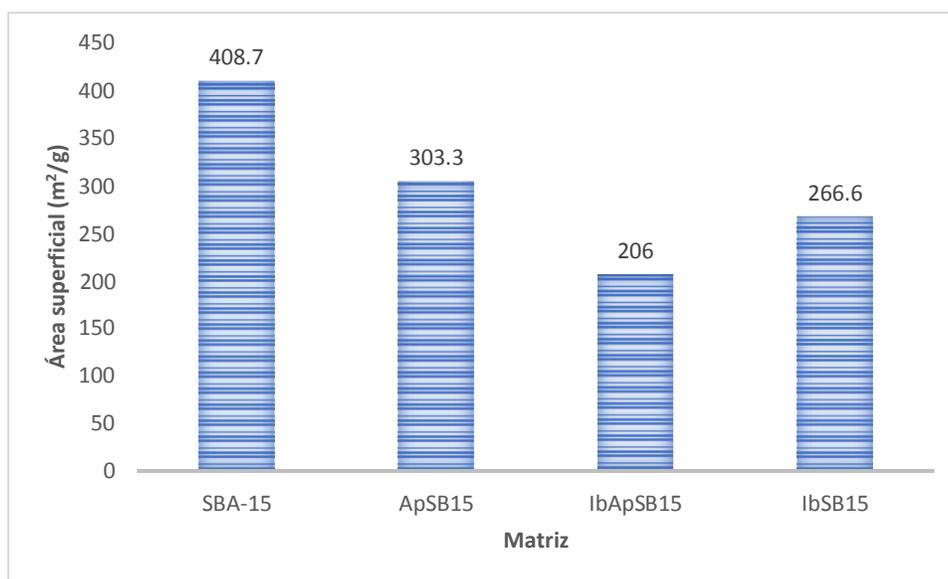


Figura 43. Área superficial del SBA-15, funcionalizado con APTES, con APTES e ibuprofeno y con el ibuprofeno fisisorbido

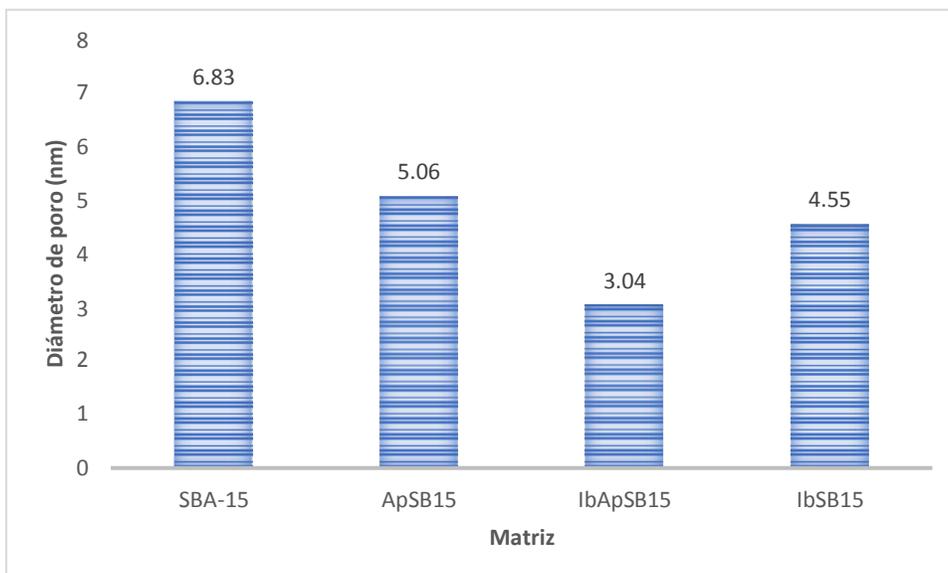


Figura 44. Diámetro del poro del SBA-15, funcionalizado con APTES, con APTES e ibuprofeno y con el ibuprofeno fisisorbido

Como era de esperarse la presencia de moléculas de ibuprofeno lleva a la disminución en el diámetro del material mesoporoso SBA-15, lo cual se puede observar en la **Figura 46**.

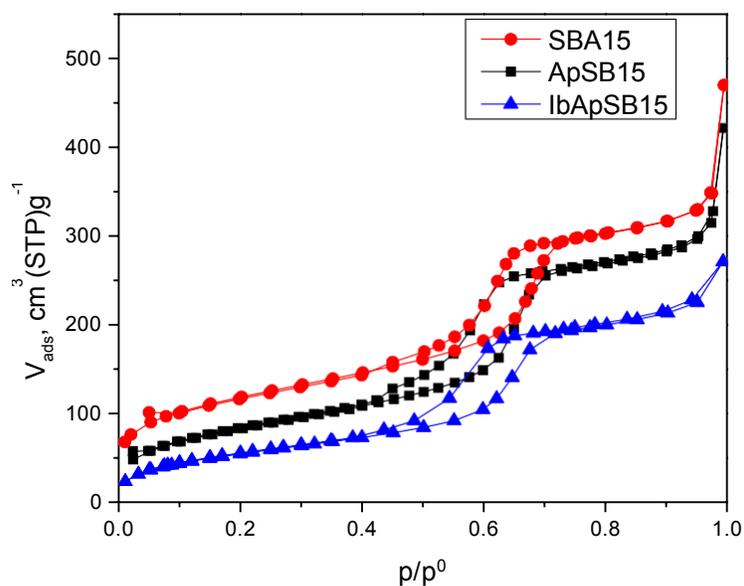


Figura 45. Diagrama de sorción de N_2 de SBA-15; ApSB15 e IbApSB15

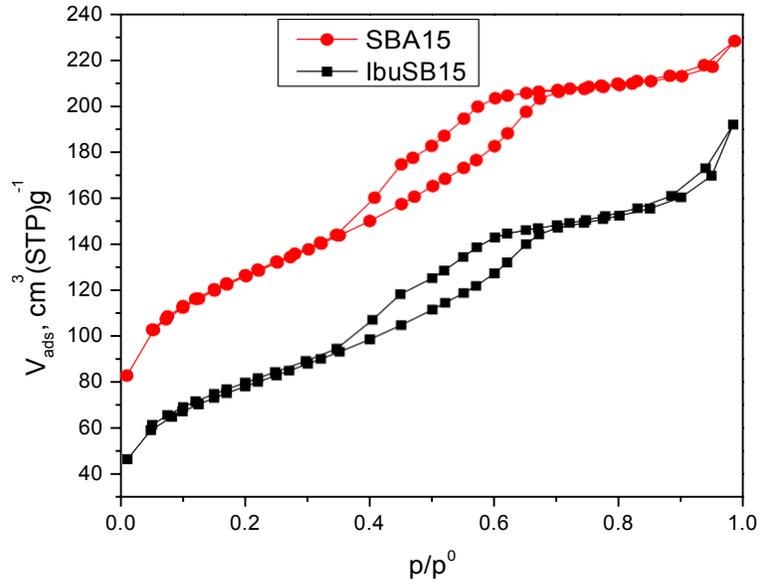


Figura 46. Diagrama de sorción de N₂ de SBA15 e IbuSB15

3.2.7 Pruebas de liberación

En la **Figura 47** se muestra el porcentaje de ibuprofeno que se fue liberando, respecto al tiempo transcurrido, de las matrices mesoporosas de SBA-15 tanto del sistema en donde el ibuprofeno está fisisorbido como en donde está funcionalizado con APTES.

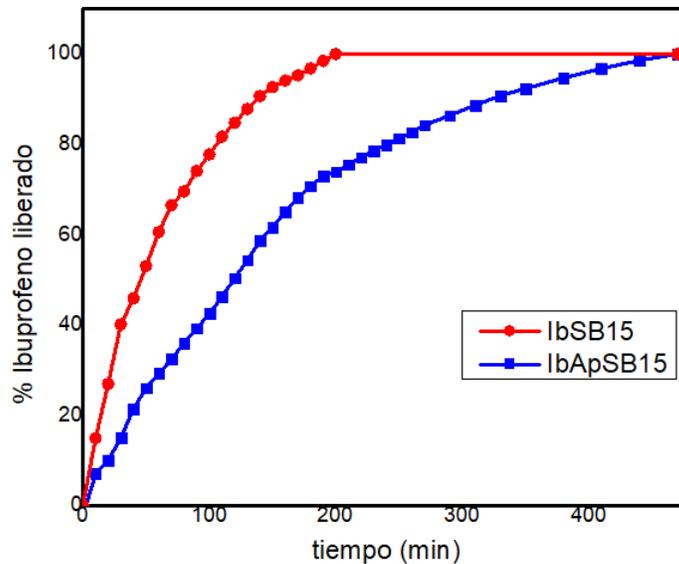


Figura 47. Porcentaje de ibuprofeno liberado de las matrices mesoporosas SBA-15 y ApSB15

Basados en el modelo de Higuchi para la liberación del ibuprofeno, los resultados observados en la liberación del SBA-15 sin funcionalizar respecto al SBA-15 funcionalizado son concordantes, mostrando una disminución en la velocidad de liberación del sistema funcionalizado respecto al que no lo está, debido a la formación de enlaces entre el ibuprofeno y el APTES, retrasando el proceso. En la **Figura 48** se puede observar el comparativo de las constantes cinéticas de liberación de los sistemas de SBA-15 fisisorbido y funcionalizado, de $8.71\text{min}^{-1/2}$ y $6.04\text{min}^{-1/2}$ respectivamente.

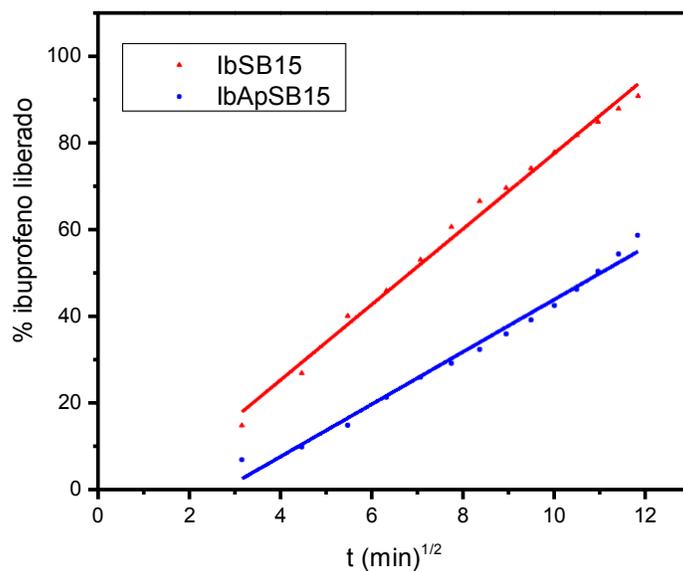


Figura 48. Constante de cinética de liberación para IbSB15 e IbApSB15

CAPÍTULO 4. CONCLUSIONES

En esta tesis doctoral, se ha demostrado que es posible preparar diferentes tipos de materiales mesoporosos del tipo SBA con diferente geometría de poros y morfología proporcionando de esta manera un valor añadido a estos sólidos inorgánicos para albergar y liberación controlada de sustancias activas, en este caso se estudió el ibuprofeno como ejemplo. De acuerdo con las caracterizaciones realizadas, el material mesoporoso sintetizado con el nombre de SB15 tiene una estructura hexagonal en 2D con un grupo espacial tipo $p6m$, el SB16 se concluye la estructura cúbica con grupo espacial $Im3m$ y el denominado DIMORFI contiene una combinación de ambas estructuras.

La modificación en las condiciones de síntesis nos permite obtener materiales con tamaño, geometría y morfología de partícula muy diferentes obteniendo de esta manera nuevos nanosistemas para liberación controlada. Se comprobó por diferentes métodos de caracterización que la encapsulación de ibuprofeno se realizó con éxito en los 3 sistemas mesoporosos estudiados. La matriz con dos diferentes tipos de poro presentó la mayor adsorción de ibuprofeno y una mayor velocidad de liberación, 478 mg/g y $k_H=7.54 \text{ min}^{-1/2}$. Mientras que los valores correspondientes para poros cilíndricos y poros esféricos dieron como resultado 404 mg/g , $k_H=6.18 \text{ min}^{-1/2}$ y 261 mg/g , $k_H=5.29 \text{ min}^{-1/2}$, respectivamente. Estos valores se atribuyen tanto al área superficial, la cual decrece en el mismo sentido que el porcentaje de adsorción del medicamento, como a la estructura de los poros. De esta manera, si se combinan diferentes estructuras de poro, se pueden obtener comportamientos diferentes en la adsorción y liberación de medicamentos. Los resultados indican que la morfología de los materiales mesoporosos de sílice con canales ordenados, se deben tomar en consideración al ser usados como sistemas de liberación de medicamentos.

Así mismo se determinó la cinética de liberación para el sistema fisisorbido y funcionalizado con APTES en el SBA-15, resultando mayor para el sistema fisisorbido, asegurando así una liberación más prolongada del medicamento a partir de sistemas funcionalizados, $k_H=6.04 \text{ min}^{-1/2}$ y $k_H=8.71 \text{ min}^{-1/2}$, respectivamente, esto debido a la formación de enlaces entre el APTES y el ibuprofeno adsorbido.

Estos estudios serán punto de partida de futuras investigaciones para el diseño y desarrollo de sistemas para el transporte y administración de medicamentos a base de materiales mesoporosos inorgánicos, controlando adecuadamente la dosis administrada.

PERSPECTIVAS

Toda la investigación realizada en este proyecto se hizo in vitro bajo condiciones controladas, la continuación de ésta sería hacer las pruebas in vivo para determinar si la cinética de liberación es la misma bajo esas diferentes condiciones.

Otra propuesta de investigación sería probar la cinética de liberación a diferentes temperaturas, ya que el medicamento que se utilizó fue un AINE, y éstos son utilizados frecuentemente como antipiréticos, podrían hacerse los experimentos a temperaturas febriles como son 38°C o inclusive hasta los 39°C.

Una vez iniciadas las pruebas in vivo, estos materiales silícicos mesoporosos se podrían combinar con nanopartículas de plata, que es un agente antimicrobiano frecuentemente utilizado, y además depositar los materiales sobre películas de quitosano para usarse como recubrimiento de heridas y determinar si la liberación prolongada, desde las matrices de SBA-x, de la combinación del AINE y las nanopartículas de plata en el quitosano, coadyuban en una mejor y más rápida recuperación de las heridas.

REFERENCIAS

- [1] V. Sáez, E. Hernáez y L. López, *Revista Iberoamericana de Polímeros*, vol. 4, nº 2, pp. 111-122, 2003.
- [2] S. Kwon, P. Singh, R. Perez, E. Neel, H. Kim y C. W., *J. Tissue Eng.*, vol. 4, pp. 1-18, 2013.
- [3] S. Wang, *Microporous and mesoporous materials*, vol. 117, nº 1, pp. 1-9, 2009.
- [4] J. Anderson, J. Rosenholm y S. L. M. Areva, *Chem. Mater.*, vol. 16, p. 4160, 2004.
- [5] M. Vallet-Regi, A. Ramila, R. Del Real y J. Pérez-Pariente, *J. Chem. Mater.*, vol. 13, pp. 308-311, 2001.
- [6] J. Wang, H. Ge y W. Bao, *Materials Letters*, vol. 145, pp. 312-315, 2015.
- [7] C. Tournè-Pèteilh y etal, *New J. Chem.*, vol. 27, p. 1415, 2003.
- [8] Y. Lang, D. Finn, A. Pandit y P. Walsh, *J. Mater Sci: Mater Med.*, vol. 23, pp. 73-80, 2012.
- [9] J. Andersson, J. Rosenholm y M. Linden, *Topics in Multifunctional Biomaterials and Devices*, vol. 6, pp. 1-19, 2008.
- [10] A. Rosler, G. W. M. Vandermeulen y K. H. A. , *Adv Drug Deliver Rev*, vol. 53, p. 95-108, 2001.
- [11] Y. Kim, S. Choi y J. Koh, *Pharmaceut Res.*, vol. 18, pp. 548-550, 2001.
- [12] R. Arshady, *J. Control Release*, vol. 17, pp. 1-21, 1991.
- [13] J. Panyam y V. Labhasetwar, *Adv. Drug Deliver Rev.*, vol. 55, pp. 329-347, 2003.
- [14] L. Sanders, B. Kell y G. McRae, *J Pharm. Sci.*, vol. 75, pp. 356-360, 1986.
- [15] E. Tasciotti, X. Liu, B. R. K. Plant, A. D. Leonard, B. K. Price y M. Ferrari, *Nature nanotechnology*, vol. 3, nº 3, pp. 151-157, 2008.
- [16] J. L. Vivero- Escoto, I. I. Slowing, B. G. Trewyn y V. S. Y. Lin, *Small*, vol. 6, nº 18, pp. 1952-1967, 2010.
- [17] M. Hartmann y A. Vinu, *Langmuir*, vol. 18, nº 21, pp. 8010-8016, 2002.
- [18] I. Izquierdo-Barba y e. al., *Journal of Sol-Gel Science and Technology*, vol. 50, nº 3, pp. 421-429, 2009.
- [19] K. Sing, D. Everett, R. Haul, L. Moscou, R. Pierotti, J. Rouquerol y T. Siemieniowska, *Pure Appl. Chem.*, vol. 57, p. 603, 1985.
- [20] G. Soler-Illia, C. Sanchez, B. Lebeau y J. Patarin, *Chem. Rev.*, vol. 102, p. 4093, 2002.
- [21] C. T. Kresge, M. E. Leonowicz, W. J. Roth, J. C. Vartuli y J. S. Beck, *Nature*, vol. 359, p. 710, 1992.
- [22] J. S. Beck, J. C. Vartuli, W. J. Roth, M. E. Leonowicz, C. T. Kresge, K. D. Schmitt, C. T.-W. Chu, D.H. Olson, E. W. Sheppard, S. B. McCullen, J. B. Higgins y J. L. Schlenker, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 114, p. 10834, 1992.
- [23] I. Rodriguez, S. Iborra, A. Corma, F. Rey y J. L. 5. Jorda, *Chem. Commun.*, p. 593, 1999.
- [24] A. Stein, *Adv. Mater.*, vol. 15, p. 763, 2003.
- [25] I. K. Mbaraka, D. R. Radu, V. S.-Y. Lin y B. H. 2. 2. 3. Shanks, *J. Catal.*, vol. 329, p.

- 219, 2003.
- [26] S. Dai, M. C. Burleigh, Y. Shin, C. C. Morrow, C. E. Barnes y Z. Xue, *Angew. Chem., Int.*, vol. 38, p. 1235, 1999.
- [27] H. Yoshitake, T. Yokoi y T. Tatsumi, *Chem. Mater.*, vol. 15, p. 1713, 2003.
- [28] V. S. Y. Lin, C. Y. Lai, J. Huang, S. A. Song y S. Xu, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 123, p. 11510, 2001.
- [29] L. B. de Oliveira Freitas, I. J. G. Bravo, W. A. de Almeida Macedo y E. M. B. de Sousa, *Journal of Sol-Gel Science and Technology*, vol. 77, nº 1, pp. 186-204, 2016.
- [30] F. Hoffmann, M. Cornelius, J. Morell y M. Froba, *Angew. Chem., Int. Ed.*, vol. 45, p. 3216, 2006.
- [31] J. Pérez Pariente, «Capítulo I. Materiales mesoporosos de óxido de silicio. Liberación de fármacos en matrices biocerámicas: avances y perspectivas.» España, Real Academia Nacional de Farmacia, 2006, pp. 39-64.
- [32] F. D. Osterholtz y E. Pohl, *J. Adhesion Sci. Technol.*, vol. 6, pp. 127-149, 1992.
- [33] U. Schubert, N. Hüsing y A. Lorenz, *Chemistry of materials*, vol. 7, nº 11, pp. 2010-2027, 1995.
- [34] R. K. Iler, *The chemistry of silica: solubility, polymerization, colloid and surface properties, and biochemistry*, England: Wiley, 1979.
- [35] D. Esquivel, «Síntesis, caracterización y aplicaciones de materiales periódicos mesoporosos organosilícicos.» Universidad de Córdoba, España, 2011.
- [36] D. Y. Zhao, J. L. Feng, Q. S. Huo, N. Melosh, G. H. Fredrickson, B. F. Chmelka y G. D. Stucky, *Science*, vol. 279, pp. 548-552, 1998.
- [37] D. Y. Zhao, Q. S. Huo, J. L. Feng, B. F. Chmelka y G. D. Stucky, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 120, pp. 6024-6036, 1998.
- [38] P. D. Yang, D. Y. Zhao, B. F. Chmelka y G. D. Stucky, *Chem. Mater.*, vol. 10, pp. 2033-2036, 1998.
- [39] P. T. Tanev y T. J. Pinnavaia, *Science*, vol. 267, pp. 865-867, 1995.
- [40] P. Kipkemboi, A. Fogden, Alfredsson. V y K. Flodström, *Langmuir*, vol. 17, pp. 5398-5402, 2001.
- [41] B. Z. Tian, X. Y. Liu, Z. D. Zhang, B. Tu y D. Zhao, *J. Solid State Chem.*, vol. 167, pp. 324-329, 2002.
- [42] J. M. Kim, Y. J. Han, B. F. Chmelka y G. D. Stucky, *Chem. Commun.*, pp. 2437-2438, 2000.
- [43] S. A. Bagshaw, E. Prouzet y T. Pinnavaia, *Science*, vol. 269, pp. 1242-1244, 1995.
- [44] E. Prouzet y T. J. Pinnavaia, *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 36, pp. 516-518, 1997.
- [45] W. Z. Zhang, B. Glomski, T. R. Pauly y T. J. Pinnavaia, *Chem. Commun.*, pp. 1803-1804, 1999.
- [46] S. A. Bagshaw, *J. Mater. Chem.*, pp. 831-840, 2001.
- [47] W. W. Lukens, P. Schmidt-Windel, D. Y. Zhao, J. L. Feng y G. D. Stucky, *Langmuir*, vol. 15, pp. 5403-5409, 1999.
- [48] M. Kruk, M. Jaroniec, K. C. H. y R. Ryoo, *Chem. Mater.*, vol. 12, pp. 1961-1968, 2000.
- [49] K. Miyazawa y S. Inagaki, *Chem. Commun.*, pp. 2121-2122, 2000.

- [50] M. Imperor-Clerc, D. P y A. Davidson, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 122, pp. 11925-11933, 2000.
- [51] A. Galarneau, H. Cambon, F. Di Renzo y F. Fajula, *Langmuir*, vol. 17, pp. 8328-8335, 2001.
- [52] P. I. Ravikovitch y A. V. Neimark, *J. Phys. Chem. B.*, vol. 105, pp. 6817-6823, 2001.
- [53] C. Tournè-Pèteilh, D. Brunel, S. Bègu, B. Chiche, F. Fajula, D. A. Lerner y J. M. Devoisselle, *New J. Chem.*, vol. 27, p. 1415, 2003.
- [54] M. E. McGovern, K. M. R. Kallury y M. Thompson, *Langmuir*, vol. 10, pp. 3607-3614, 1994.
- [55] J. B. Brzoska, N. Shahidzadeh y F. Rondelez, *Nature*, vol. 360, pp. 719-721, 1992.
- [56] J. D. Le Grange, J. L. Markham y C. R. Kurkjian, *Langmuir*, vol. 9, pp. 1749-1753, 1993.
- [57] D. L. Angst y G. W. Simmons, *Langmuir*, vol. 7, pp. 2236-2242, 1991.
- [58] J. P. Blitz, R. S. S. Murthy y D. E. Leyden, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 109, pp. 7141-7145, 1987.
- [59] J. P. Blitz, R. S. S. Murthy y D. E. Leyden, *J. Colloid Interf. Sci.*, vol. 126, pp. 387-392, 1988.
- [60] F. Babonneau, L. Leite y S. Fontlupt, *J. Mater. Chem.*, vol. 9, pp. 175-178, 1999.
- [61] J. A. Melero, G. D. Stucky, R. van Grieken y G. G. Morales, *J. Mater. Chem.*, vol. 12, pp. 1664-1670, 2002.
- [62] S. L. Burkett, S. D. Sims y S. Mann, *Chem. Commun.*, pp. 1367-1368, 1996.
- [63] C. E. Fowler, S. L. Burkett y S. Mann, *Chem. Commun.*, pp. 1769-1770, 1997.
- [64] S. Huh, J. W. Wiench, J. C. Yoo, M. Pruski y V. S. Y. Lin, *Chem. Mater.*, vol. 15, pp. 4247-4256, 2003.
- [65] D. J. Macquarrie, *Chem. Commun.*, pp. 1961-1962, 1996.
- [66] R. Richer y L. Mercier, *Chem. Commun.*, pp. 1775-1777, 1998.
- [67] M. H. Lim y A. A. Stein, *Chem. Mater.*, vol. 11, pp. 3285-3295, 1999.
- [68] K. J. Shea y D. A. Loy, *Chem. Mater.*, vol. 13, pp. 3306-3319, 2001.
- [69] C. Yoshina-Ishii, T. Asefa, N. Coombs, M. J. MacLachlan y G. A. Ozin, *Chem. Commun.*, pp. 2539- 2540, 1999.
- [70] D. D. M. C. Barbado, «Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas,» 21 08 2012.[Enlínea].Available:
<http://fnmedicamentos.sld.cu/index.php?P=FullRecord&ID=302>. [Último acceso: 12 10 2019].
- [71] Medimecum: Medimecum 2005, Guía de terapia farmacológica., 2005.
- [72] Acofarma, «Acofarma,» 2006. [En línea]. Available:
<http://www.acofarma.com/admin/uploads/descarga/1635-fb891d2b20098de4b80e2988e5dcb399f7dc8f00/main/files/Ibuprofeno.pdf>. [Último acceso: 15 05 2017].
- [73] National Center for Biotechnology Information., «PubChem Database. Ibuprofen, CID=3672,» [En línea]. Available:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ibuprofen>. [Último acceso: 18 febrero 2020].
- [74] K. D. Rainsford, *Ibuprofen: A critical bibliographic review.*, CRC Press, 1999.

- [75] I. I. Slowing, J. L. Vivero-Escoto, C. W. Wu y V. S. Y. Lin, *Adv. Drug Deliver. Rev.*, vol. 60, p. 1278, 2008.
- [76] Q. Yang, S. Wang, P. Fan, L. D. Y. Wang, K. Lin y F. S. Xiao, *Chem. Mater.*, vol. 17, p. 5999, 2005.
- [77] Laboratoriode Genomica Viral y Humana, Facultad de Medicina UASLP”, 22 04 2008. [En línea]. Available: http://www.genomica.uaslp.mx/Protocolos/Cell_Buffer_PBS.pdf. [Último acceso: 14 06 2019].
- [78] M. Vallet-Regí, F. Balas y D. Arcos, *Angew. Chem. Int. Edit.*, vol. 46, p. 7548, 2007.
- [79] S. Radin, G. El-Bassyouni, E. J. Vresilovic, E. Schepers y P. Ducheyne, *Biomaterials*, vol. 26, p. 1043, 2005.
- [80] M. Vallet-Regí, *Chem. Eur. J.*, vol. 12, p. 5934, 2006.
- [81] I. Izquierdo-Barba, L. Ruiz-González, J. C. Doadrio, J. M. González-Calbet y M. Vallet-Regí, *Solid state sciences*, vol. 7, n° 8, pp. 983-989, 2005.
- [82] M. Colilla, M. Manzano y M. Vallet-Regí, *International journal of nanomedicine*, vol. 3, n° 4, p. 403, 2008.
- [83] K. Lee, D. Lee, H. Lee, C. K. Kim, Z. Wu y K. Lee, *Korean J. Chem. Eng.*, p. 12, 2010.
- [84] S. W. Song, K. Hidajat y S. Kawi, *Langmuir*, vol. 21, p. 9568, 2005.
- [85] B. Munoz, A. Ramila, J. Perez-Pariente, I. Diaz y M. Vallet-Regí, *Chem. Mater.*, vol. 15, p. 500, 2003.
- [86] V. Sáez, E. Hernández y L. López, *Revista Iberoamericana de Polímeros*, vol. 4, n° 2, pp. 111-122, 2003.
- [87] J. M. S. Negre, *Nuevas Aportaciones Galénicas a las Formas de Administración*, Barcelona: Ferrer Grupo, 2013.
- [88] H. Li, G. Yan, S. Wu, Z. Wang y K. Y. Lam, *Journal of applied polymer science*, vol. 93, n° 4, pp. 1928-1937, 2004.
- [89] S. Wang, *Microporous and Mesoporous Materials*, vol. 117, n° 1-2, pp. 1-9, 2009.
- [90] A. K. Bajpai, J. Bajpai y S. Shukla, *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, vol. 14, n° 4, pp. 347-357, 2003.
- [91] I. Izquierdo-Barba, Á. Martínez, A. L. Doadrio, J. Pérez-Pariente y M. Vallet-Regí, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 26, n° 5, pp. 365-373, 2005.
- [92] A. L. Doadrio, E. M. B. Sousa, J. C. Doadrio, J. P. Pariente, I. Izquierdo-Barba y M. Vallet-Regí, *Journal of Controlled Release*, vol. 97, n° 1, pp. 125-132, 2004.
- [93] J. C. Doadrio, E. M. Sousa, I. Izquierdo-Barba, A. L. Doadrio, J. Perez-Pariente y M. Vallet-Regí, *Journal of Materials Chemistry*, vol. 16, n° 5, pp. 462-466, 2006.
- [94] H. J. Kim, J. E. Ahn, S. Haam, Y. G. Shul, S. Y. Song y T. Tatsumi, *Journal of Materials Chemistry*, vol. 16, n° 17, pp. 1617-1621, 2006.
- [95] J. Andersson, S. Areva, B. Spliethoff y M. Lindén, *Biomaterials*, vol. 26, n° 34, pp. 6827-6835, 2005.
- [96] M. L. Ojeda, A. Campero, J. G. López-Cortés, M. C. Ortega-Alfaro, C. Velásquez y C. Alvarez, *Microporous and Mesoporous Materials*, vol. 111, n° 1, pp. 178-187, 2008.
- [97] F. Kleitz, T. W. Kim y R. Ryoo, *Langmuir*, vol. 22, n° 1, pp. 440-445, 2006.
- [98] C. Velásquez, M. L. Ojeda, A. Campero, J. M. Esparza y F. Rojas, *Journal of Molecular*

- Catalysis A: Chemical*, vol. 281, n° 1, pp. 126-136, 2008.
- [99] G. M. Dhar, G. M. Kumaran, M. Kumar, K. S. Rawat, L. D. Sharma, B. D. Raju y K. R. Rao, *Catalysis Today*, vol. 99, n° 3, pp. 309-314, 2005.
- [100] M. Mesa, L. Sierra, J. Patarin y J. L. Guth, *Solid State Sciences*, vol. 7, n° 8, pp. 990-997, 2005.
- [101] F. J. Oliveira, M. A. Melo y C. Airoidi, *Materials Research Bulletin*, vol. 48, n° 3, pp. 1045-1056, 2013.
- [102] G. F. Andrade, D. C. F. Soares, R. K. de Sousa Almeida y E. M. B. Sousa, *Journal of Nanomaterials*, vol. 2012, p. 75, 2012.
- [103] Y. F. Zhu, J. L. Shi, Y. S. Li, H. R. Chen, W. H. Shen y X. P. Dong, *Microporous and Mesoporous Materials*, vol. 85, n° 1, pp. 75-81, 2005.
- [104] F. Sevimli y A. Yilmaz, *Microporous and Mesoporous Materials*, vol. 158, pp. 281-291, 2012.
- [105] M. Kruk y M. Jaroniec, *Chemistry of Materials*, vol. 13, n° 10, p. 3169–3183, 2001.
- [106] S. Hashemikia, N. Hemmatinejad, E. Ahmadi y M. Montazer, *Journal of colloid and interface science*, vol. 443, pp. 105-114, 2015.
- [107] J. Zheng, X. Tian, Y. Sun, D. Lu y W. Yang, *International journal of pharmaceutics*, vol. 450, n° 1, pp. 296-303, 2013.
- [108] J. Goscianska, A. Olejnik, I. Nowak, M. Marciniak y R. Pietrzak, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, vol. 94, pp. 550-558, 2015.
- [109] S. J. Gregg y K. S. W. Sing, *Adsorption, Surface Area and Porosity*, Academic Press, 1982.

ANEXO A. Ciclos de histéresis

Cuando un sólido poroso es expuesto en un recipiente cerrado a un gas a una dada presión, el sólido comienza a adsorber al gas. El proceso es acompañado de un aumento en el peso del sólido y una disminución de la presión. Esto continúa hasta que luego de un tiempo la presión se estabiliza en un valor p y el peso del sólido alcanza su valor máximo. A partir de la caída de presión, conociendo los volúmenes de la muestra y el recipiente y utilizando la ley del gas ideal podemos determinar la cantidad de gas adsorbido.

A pesar de tal diversidad la mayoría de las isotermas, que son el resultado de una adsorción física, pueden ser agrupadas convenientemente en seis clases según la clasificación de la IUPAC (Figura 49): [109]

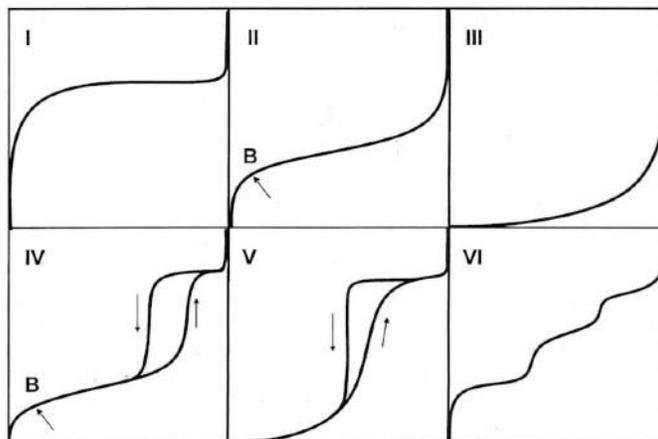


Figura 49. Tipos de isotermas de adsorción de acuerdo con la IUPAC [109]

Tipo I: La isoterma es cóncava respecto al eje de la presión relativa (p/p_0), aumenta rápidamente a baja presión ($p/p_0 < 1 \times 10^{-3}$) y posteriormente alcanza un plateau de saturación horizontal. Esta clase de isotermas es característica de materiales microporosos. La alta energía de adsorción de los microporos produce que el gas se adsorba a bajas presiones. Una vez que se ha completado todo el volumen de los microporos la isoterma permanece en un valor casi constante sobre un amplio rango de presiones, lo que produce el citado plateau.

Tipo II: A bajas presiones es cóncava respecto al eje de la presión relativa (p/p_0), luego aumenta de manera lineal y finalmente se vuelve convexa. Puede ser interpretada como la formación de una capa adsorbida cuyo espesor es incrementado progresivamente a medida

que aumenta la presión. Si la rodilla de la isoterma es pronunciada, se asume que en el punto B (el punto donde comienza la sección cuasilineal de la isoterma) se ha completado la formación de la capa monomolecular (monocapa) y empieza la formación de las capas multimoleculares (multicapas). La ordenada del punto B nos da una estimación de la cantidad de adsorbato requerido para cubrir por unidad de masa, la superficie del sólido con una capa monomolecular (capacidad de monocapa). Esta clase de isoterma es característica de sólidos no-porosos o de adsorbentes macroporosos. La total reversibilidad de la isoterma de adsorción-desorción, es decir, la ausencia del lazo de histéresis es una condición que se cumple en este tipo de sistemas.

Tipo III: es convexa respecto al eje de la presión relativa (p/p_0) en todo el rango de presión. Esta característica es indicativa de interacciones débiles entre el adsorbato y el adsorbente. En la práctica no es común encontrarse con este tipo de isothermas.

Tipo IV: a bajas presiones se comporta como la del Tipo II, siendo el rasgo distintivo de esta isoterma su lazo de histéresis. Es característica de los sólidos mesoporosos. Como veremos más adelante la aparición del ciclo de histéresis se debe a que el proceso de llenado de los mesoporos está gobernado por el fenómeno de condensación capilar y por las propiedades percolativas del sólido.

Tipo V: del mismo modo que las de Tipo III, esta clase de isothermas se obtiene cuando las interacciones entre el adsorbato y el adsorbente son débiles. La presencia del lazo de histéresis está asociada con el mecanismo de llenado y vaciado de los poros. En la práctica es poco usual encontrarse con este tipo de isothermas.

Tipo VI: o isoterma escalonada es la menos común de todas las isothermas. Se la asocia con la adsorción capa por capa sobre superficies que son altamente homogéneas respecto del adsorbato. La forma del escalón depende de la temperatura y de los detalles del sistema. [109]

Clasificación de los ciclos de histéresis.

Un sólido mesoporoso real está compuesto por una colección interconectada de poros de diferentes formas y tamaños, de modo que ninguno de los ciclos de histéresis ideales se verifica en la práctica. Este es un sistema complejo cuya descripción precisa es inviable hasta el momento. Sin embargo, la mayoría de las isothermas de materiales mesoporosos con ciclo de histéresis pueden ser agrupadas según la clasificación de la IUPAC (**Figura 50**). [109] Las isothermas tipo H₁, H₂ y H₃ fueron propuestas por primera vez por de Boer como isothermas tipo A, E y B respectivamente. La H₁ presenta un ciclo angosto, con sus ramas de adsorción y desorción paralelas entre sí. En contraste, el tipo H₂ se caracteriza por un ciclo de histéresis ancho, lo que se traduce en un plateau pronunciado. El tipo H₃ y H₄ no presentan un plateau a presiones altas, por lo que a veces es difícil determinar la rama de desorción.

Cada una de esta isothermas está asociada con una, o varias, estructuras porosas, por ejemplo, la isoterma H₁ es obtenida de adsorbentes que tienen distribuciones de poros muy angostas, como por ejemplo los materiales MCM-41 (poros cilíndricos abiertos y cerrados) o aglomerados de partículas esféricas de tamaños y distribuciones aproximadamente uniformes. La mayoría de los óxidos inorgánicos (sílica gel) producen el tipo H₂, que por cierto, es la más común. Los lazos tipo H₃ y H₄ se obtienen al trabajar con aglomerados de poros de placas paralelas (slit-shaped), como lo son las arcillas pilareadas. El tipo H₄ también es característica de los carbones activados, pero en este caso la distribución de tamaños de poros está en el rango de los microporos. [109]

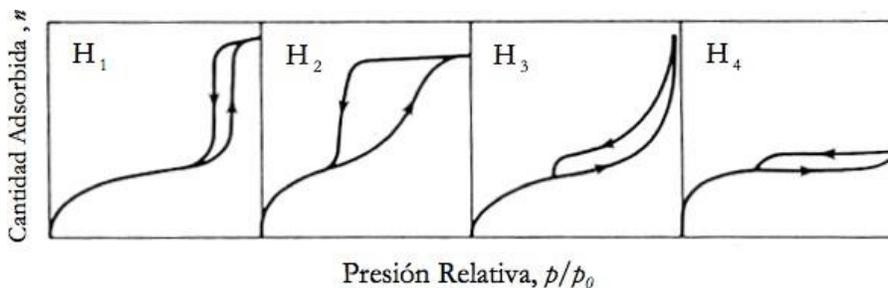


Figura 50. Tipos de lazos de histéresis de acuerdo con la IUPAC [109]

ANEXO B. ARTÍCULO PUBLICADO

QUEVEDO, G. Porras, et al. SBA-type mesoporous materials with cylindrical and spherical structures for the controlled loading and release of ibuprofen. *Journal of Sol-Gel Science and Technology*, 2018, vol. 85, no 2, p. 486-494.

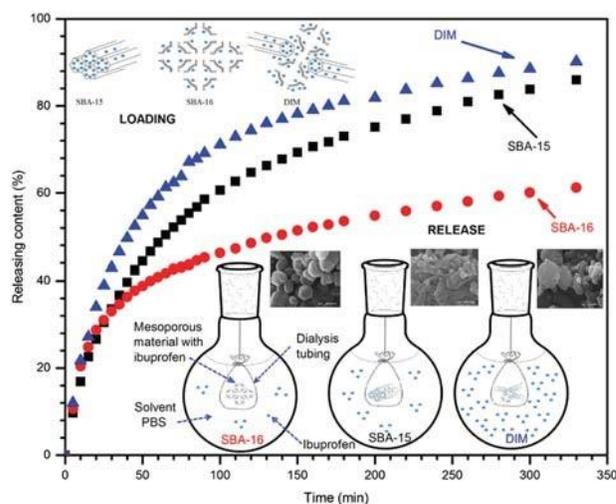
SBA-type mesoporous materials with cylindrical and spherical structures for the controlled loading and release of ibuprofen

G. Porras Quevedo¹ · A. Campero Celis² · C. Velasquez Ordonez¹ · M. L. Ojeda Martinez¹

Received: 19 June 2017 / Accepted: 3 December 2017 / Published online: 19 December 2017
© Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2017

Abstract In this work, three kinds of mesoporous silica materials: SBA-15, SBA-16, and DIM (mixture of two type of mesopores) with different morphologies and array of mesopores (hexagonal, cubic, and hexagonal-cubic, respectively) were prepared, characterized and employed as ibuprofen (IBU) carriers to study the influence of mesoporous structure on drug delivery property. The results obtained indicated that the amount of loaded IBU decreased in the following order: DIM > SBA-15 > SBA-16. The drug release profiles showed two stages, beginning with (a) a fast medicament liberation during the first hours, followed by (b) a slower drug release until the end of the test. Also, these results indicate that materials with different morphology presented different loading and release behaviors, thus, we could be able to control the drug release rate. The materials with two different types of pore permit better diffusion of the drug molecule and therefore lead to a higher loading and faster releasing than that of only one kind mesoporous in this case, SBA-15 y SBA-16. Based on these results, we can design mesoporous materials according to the dosage and the delivery kinetics of a specific pharmaceutical molecule.

Graphical abstract



Keywords Mesoporous · SBA-type mesoporous materials · Ibuprofen · Controlled release

1 Introduction

Ordered mesoporous silica materials have attracted great attention in various scientific fields due to their ordered pore network with homogeneous size, high surface area as well as tunable pore sizes. These materials present properties with promising applications in catalysis, in separations, in sensing [1, 2] and more recently matrices for the controlled delivery of drugs [3, 4]. In addition, they exhibit excellent performance in both controlled drug delivery with sustained release profiles and formulation of poorly aqueous-soluble

* M. L. Ojeda Martinez
luisa.ojeda@profesores.valles.udg.mx

¹ Centro de Investigacion en Nanociencia y Nanotecnologia, Centro Universitario de los Valles, Universidad de Guadalajara, Ameca, Mexico

² Departamento de Quimica, Universidad Autonoma Metropolitana-Iztapalapa, 09340 Mexico, D.F., Mexico

ANEXO C. TRABAJOS REALIZADOS DURANTE LA TESIS

Porras G., Celis A. Velásquez C. and Ojeda M. L (2018). SBA-type mesoporous materials with cylindrical and spherical structures for the controlled loading and release of ibuprofen, *Journal of Sol-Gel Science and Technology*, 85(2), 486-494. ISSN:0928-0707 (Print) 1573-4846 (Online). (DOI 10.1007/s10971-017-4560-3) (Estados Unidos).

Gabriela Porras Quevedo, Antonio Campero, Irinea Yañez-Sánchez, Celso Velásquez y María Luisa Ojeda. (2015) SBA-15 como soporte en la inmovilización de ibuprofeno XII Encuentro Participación de la Mujer en la Ciencia, 2015, León Gto. México, Mayo 13-15, (ISSN 2448-5063).

G. Porras Quevedo, A. Campero, C. Velásquez, M.L. Ojeda, *Nanomateriales para Aplicaciones en Energía Solar, Medio Ambiente y Salud*, 2015, 157-165, (ISBN: 978-607-507-503-7) Ibuprofeno inmovilizado en la matriz Mesoporosa SBA-15, editorial Amateditorial, S.A. de C. V.

5to Coloquio Diseño y Textura de Nanoestructuras 2016, Cuernavaca, Morelos, México 23-25 octubre Trabajo: “Importancia de la geometría de los mesoporos en la cinética de liberación de ibuprofeno”, G. Porras Quevedo, A. Campero Celis, C. Velásquez-Ordoñez, I. Yañez-Sanchez, F.J. Galvez-Gastelum ML Ojeda-Martínez.

XVIII Congreso Internacional Avances en Medicina Hospital Civil 2016” Guadalajara 25 al 27 de febrero Trabajo “SBA15 como matriz para la liberación controlada de ibuprofeno” Porras-Quevedo Gabriela, Campero-Celis Antonio, Velásquez-Ordoñez Celso, Yañez-Sánchez Irinea, Gálvez-Gastélum Francisco Javier, Ojeda-Martínez María Luisa.

4to Coloquio Diseño y Textura de Nanoestructuras 2015, Oaxaca, México 9-10 noviembre Trabajo: Cinética de liberación de ibuprofeno en sistemas mesoporosos, G. Porras Quevedo, A. Campero Celis, C. Velásquez-Ordoñez, I. Yañez-Sánchez, F.J. Gálvez-Gastélum, M.L. Ojeda-Martínez.

II Coloquio de Nanomateriales para Aplicaciones en Energía Solar, Medio Ambiente y Salud, Ameca Jalisco, 24-28 agosto 2015, Trabajo: Ibuprofeno inmovilizado en la matriz mesoporosa SBA-15, Gabriela Porras Quevedo, Antonio Campero, Celso Velásquez, María Luisa Ojeda.

XII Encuentro Participación de la Mujer en la Ciencia, 2015, León Gto. México, Mayo 13-15, 2015 Trabajo: SBA-15 como soporte en la inmovilización de ibuprofeno, Porras Quevedo Gabriela, Campero Antonio, Yañez-Sánchez Irinea, Velásquez; Celso y Ojeda María Luisa

3 er Coloquio Diseño y Textura de Nanoestructuras 2014, San Luis Potosí, México 1-2 diciembre trabajo, “Estudio Comparativo de Ibuprofeno Encapsulado en SBA-15 por Medios Físicos o Químicos” Gabriela Porras, Antonio Campero, Celso Velásquez, María Luisa Ojeda.