



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**SÍNTESIS Y FUNCIONALIZACIÓN DE NANOPARTÍCULAS DE SÍLICE
MESOPOROSAS ASISTIDA POR RADIACIÓN COMO SISTEMAS DE LIBERACIÓN
DE FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE CÁNCER**

**TRABAJO MONOGRÁFICO DE ACTUALIZACIÓN
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
INGENIERA QUÍMICA**

**PRESENTA
IAN VALERIA RODRÍGUEZ TREJO**



CDMX

2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesor: JUAN MANUEL NAVARRETE TEJERO

VOCAL: Profesor: SOFIA GUILLERMINA BURILLO AMEZCUA

SECRETARIO: Profesor: ALEJANDRA ORTEGA ARAMBURU

1er. SUPLENTE: Profesor: RAFAEL OMAR ARCOS RAMOS

2° SUPLENTE: Profesor: GERARDO LEYVA GOMEZ

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: INSTITUTO DE CIENCIAS NUCLEARES,
UNAM**

ASESORA DEL TEMA:

DRA. ALEJANDRA ORTEGA ARAMBURU

SUPERVISOR TÉCNICO:

DRA. LORENA GARCÍA URIOSTEGUI

SUSTENTANTE:

IAN VALERIA RODRÍGUEZ TREJO

Agradecimientos

A la Dra. Alejandra Ortega por su gran apoyo para poder realizar este trabajo. Valoro mucho su paciencia y el tiempo que dedicó para resolver mis dudas y asesorarme. Le agradezco que a pesar de la distancia siempre pude contar con su ayuda.

A los miembros del jurado por el tiempo dedicado a la revisión de mi trabajo.

A Conacyt por el financiamiento otorgado al proyecto titulado “Desarrollo de micro y nano-materiales híbridos a partir de polímeros naturales provenientes de residuos agroindustriales, con potencial aplicación para el transporte de fármacos. Estudio y exploración de metodologías alternas de síntesis”, con número CB-283642.

A la UNAM por todas las enseñanzas, conocimientos y experiencias vividas a lo largo de mi carrera universitaria.

Índice

Lista de abreviaturas	I
1. Introducción	1
2. Objetivo general.....	4
2.1. Objetivos particulares	4
3. Nanopartículas de sílice mesoporosas	5
3.1. Conceptos generales	5
3.1.1. Propiedades de las MSNs.....	7
3.1.2. Morfología de las MSNs	9
3.1.3. Aplicaciones en biomedicina	13
4. Métodos de síntesis de las MSNs asistidas por radiación	14
4.1. Antecedentes	14
4.2. Método asistido por microondas.....	17
5. Funcionalización de las MSNs	23
5.1. Métodos de funcionalización	26
5.1.1. Método directo o de co-condensación	26
5.1.2. Post-injerto.....	29
5.1.2.1. Vía química	31
5.1.2.1.1. “Graft to”	32
5.1.2.1.2. “Graft from”	36
5.1.2.2. Vía radiación	37
5.1.2.2.1. Radiación gamma	38
5.1.2.2.2. Microondas.....	48
6. Nanopartículas de sílice mesoporosas para el tratamiento de cáncer	51
6.1. Conceptos generales	51
6.2. Sistemas de liberación de fármacos para tratamiento de cáncer	53
6.2.1. Sistemas de liberación termosensibles.....	58
6.2.2. Sistemas de liberación pH-sensibles	61
6.2.3. Sistemas de liberación multiresponsivos	66
6.2.4. Sistemas de liberación en terapia dirigida	68
6.3. Perspectivas a futuro	72
7. Conclusiones	80
8. Bibliografía	83

Lista de abreviaturas

APt	aptámero
APTES	3-aminopropil-trietoxisilano
APTMS	3-aminopropil-trimetoxisilano
ATRP	polimerización radicalica por transferencia de átomo, por sus siglas en inglés
BAC	N,N-'bis(acrilol)cistamina
BET	Brunauer-Emmett-Teller
BIBB	2-bromoisobutirilbromido
CP	cisplatino
CS	quitosano
CTAB	bromuro de cetiltrimetilamonio
CTAC	cloruro de cetiltrimetilamonio
DDS	sistema de liberación de fármacos, por sus siglas en inglés
DOX	doxorrubicina
DOXCI	clorhidrato de doxorrubicina
EpCAM	molécula epitelial de adhesión celular
EPR	efecto de retención y permeabilidad
FA	ácido fólico
FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos, por sus siglas en inglés

FESEM	microscopía electrónica de barrido de emisión de campo, por sus siglas en inglés
FITC	fluoresceína-5-isotiocianato
GSH	glutación
GRAS	Generalmente reconocido como seguro, por sus siglas en inglés
HMSNs	nanopartículas de sílice mesoporosas huecas
ITM	mesilato de imatinib
IUPAC	Unión Internacional de Química Pura y Aplicada, por sus siglas en inglés
LCST	Temperatura de solución crítica más baja, por sus siglas en inglés
MBAA	N, N'-metilenbisacrilamida
MCM-41	Mobile Crystalline Material No. 41
MCM-48	Mobile Crystalline Material No. 48
MEO ₂ MA	2-(2-metoxietoxi)etilmetacrilato
mPEG	metoxipolietilenglicol
MPS	3-metacriloxipropil-trimetoxisilano
MPTES	3-mercaptopropil-trietoxisilano
MSNs	nanopartículas de sílice mesoporosas
NIPAM	N-isopropilacrilamida
NPs	nanopartículas
OMS	Organización Mundial de la Salud
PBS	buffer fosfato salino
PDA	dopamina hidroclicórica

PEG	polietilenglicol
PLH	poli-L-histidina
PMOs	organosilicas mesoporosas periódicas
pNIPAM	poli(N-isopropilacrilamida)
PVDF	fluoruro de polivinilideno
PVP	poli(2-vinilpirrolidona)
Q	quercetina
RAFT	polimerización radicalica por transferencia de átomos, del inglés
SBA-15	Santa Barbara Amorphous No.15
SEM	microscopía electronica de barrido, por sus siglas en inglés
SF	sorafenib
TEM	microscopía electronica de transmisión, por sus siglas en inglés
TEOS	ortosilicato de tetraetilo
TgA	ácido tiaglicólico
THPMA	2-tetrahidropiranilmetacrilato
TMOS	ortosilicato de tetrametilo
TPOS	ortosilicato de tetrapropilo
VTES	viniltrietoxisilano
β -CD-NH ₂	mono-(6-etanodiamina-6-desoxi)- β -ciclodextrina
5-FU	5-fluorouracilo

1. Introducción

El cáncer es la segunda causa de muerte en el mundo. De acuerdo con la OMS, en 2020 se registraron casi 10 millones de defunciones. (OMS, 2020) El tipo de cáncer más común es el de mama, seguido del pulmonar y colorrectal (Ferlay et al., 2020). Cada diagnóstico requiere un tratamiento específico, el cual consiste generalmente en quimioterapia, radioterapia y/o cirugía. Estos tratamientos, solos o combinados, pueden destruir las células cancerosas y evitar la propagación del cáncer. Sin embargo, poseen muchos efectos secundarios ya que no sólo afectan las células cancerosas sino también a las células de tejidos sanos que tienen un crecimiento rápido, como las células de la boca, intestinos y aquellas que generan el crecimiento del cabello. (INC, 2015)

Ante este panorama, recientemente ha surgido una nueva área de investigación conocida como terapia dirigida o focalizada, donde el tratamiento se puede enfocar en las diferencias que existen entre las células cancerosas y las células normales, para lo cual se utilizan fármacos capaces de detectar como blancos a ciertos genes o proteínas presentes en las células cancerosas para de esta manera, evitar dañar células sanas (ASCO, 2019). Aquí, el papel de la terapia dirigida consiste principalmente en bloquear o desactivar las señales que propician el crecimiento y proliferación de las células cancerosas, basándose en los cambios que estas células han generado en sí mismas. Por consiguiente, su acción está dirigida y se minimiza la citotoxicidad de los tratamientos convencionales como la quimioterapia. Sin embargo, la terapia dirigida tiene como desventajas que las células pueden volverse resistentes a los medicamentos y que existen algunos blancos para los cuales es

difícil crear un medicamento específico. Además, también existen efectos secundarios en la terapia dirigida, siendo los más comunes diarrea y problemas en el hígado. (INC, 2018)

Otro enfoque para desarrollar la terapia dirigida son los sistemas de liberación de fármacos, los cuales son capaces de liberar la(s) sustancia(s) activa(s) en un lugar específico, aumentando la concentración del medicamento sólo en algunas partes del cuerpo en relación con otras. Este medio se basa en gran medida en la nanomedicina, que permite la administración de fármacos por medio de nanopartículas para evitar que los fármacos tengan que recorrer todo el cuerpo al ser suministrados (Muller y Keck, 2004). Estas nanopartículas se cargan con medicamentos y se liberan en partes específicas del cuerpo, donde solo haya tejido enfermo, evitando en gran medida la interacción con el tejido sano. El objetivo de un sistema de liberación dirigido es prolongar, localizar, dirigir y tener una interacción farmacológica protegida con el tejido enfermo. Las ventajas de este tipo de sistemas es la reducción en la frecuencia de las dosis que toma el paciente, reduce la fluctuación en la concentración del fármaco y reduce los efectos secundarios. (Saltzman, 2008).

Por otro lado, dentro de los sistemas nanoportadores de fármacos se encuentran las nanopartículas de sílice mesoporosas. Estas son materiales de gran interés para el desarrollo de tratamientos contra el cáncer más eficaces y seguros dado que son biocompatibles, tienen un área superficial elevada (500-1200 m²/g), lo cual posibilita la adsorción de moléculas en su superficie, tienen un tamaño y volumen de poro ajustable y una estructura llena de canales vacíos mesoporosos de tamaño uniforme

(2-50 nm), permitiendo almacenar una gran cantidad de material dentro de estos canales, lo cual los vuelve aptos para transportar fármacos. Además, estas pueden ser modificadas superficialmente con diversos materiales (moléculas bioactivas o polímeros) con la finalidad de ayudar a liberar fármacos quimioterapéuticos de manera dirigida y localizada según las necesidades requeridas, lo cual los convierte en materiales prometedores para el desarrollo de sistemas de liberación controlada. (Bhatia, 2016).

De entre los métodos que existen para llevar a cabo la modificación de las nanopartículas, el método por radiación destaca por ser sencillo y limpio. Además, tiene las ventajas de que se puede llevar a cabo a temperatura ambiente, es rápido en comparación con otros métodos y se evita el uso de iniciadores químicos, lo cual es de gran relevancia para aplicaciones biomédicas debido a que estos pueden ser tóxicos. (Sun et al., 2017)

En este trabajo monográfico de actualización se realiza una revisión bibliográfica sobre los procesos de síntesis y modificación de nanopartículas de sílice mesoporosas, asistidos por radiación, para su potencial uso como sistemas de liberación de fármacos para el tratamiento de cáncer.

2. Objetivo general

Realizar una revisión bibliográfica que ofrezca un panorama actualizado sobre la síntesis y funcionalización asistida por radiación de las nanopartículas de sílice mesoporosas, así como su uso en el tratamiento de cáncer mediante sistemas de liberación de fármacos quimioterapéuticos.

2.1. Objetivos particulares

- Introducir conceptos básicos sobre las nanopartículas de sílice mesoporosas.
- Conocer los métodos que se utilizan para sintetizar y modificar las nanopartículas de sílice mesoporosas para obtener materiales novedosos, utilizando radiación ionizante.
- Entender la necesidad de desarrollar nuevas terapias para tratar diferentes enfermedades.
- Conocer los avances que existen para el uso de las nanopartículas de sílice mesoporosas como sistemas de liberación en el tratamiento de cáncer.

3. Nanopartículas de sílice mesoporosas

3.1. Conceptos generales

La palabra nano proviene de la palabra “*enano*” en latín. El tamaño nano representa una parte en mil millones, es decir, un nanómetro equivale a 10^{-9} m. En la escala nano existen sistemas que varían en tamaño y características. Las nanopartículas pueden ser clasificadas de acuerdo con su tamaño, morfología y propiedades tanto químicas como físicas. (Bhatia, 2016)

Los distintos tipos de nanosistemas que existen son las nanopartículas poliméricas, nanopartículas magnéticas, liposomas, nanotubos de carbono, puntos cuánticos, dendrímeros, nanopartículas metálicas, micelas y nanopartículas de sílice mesoporosas. Todos estos nanosistemas pertenecen a uno de los siguientes grupos (Bhatia, 2016):

- Unidimensionales: por ejemplo, películas delgadas.
- Bidimensionales: por ejemplo, nanotubos de carbono.
- Tridimensionales: por ejemplo, dendrímeros y micelas.

Las nanopartículas (NPs) pueden ser tanto materiales orgánicos como inorgánicos (Figura 1). La ventaja de las nanopartículas orgánicas, como los liposomas y micelas, es que tienen una mayor biodegradabilidad en el organismo. Por otro lado, las nanopartículas inorgánicas, como las nanopartículas de sílice mesoporosas y las nanopartículas metálicas, tienen la ventaja de contar con una mayor resistencia química y térmica que evita su rápida degradación. Entre las nanopartículas

inorgánicas, las nanopartículas de sílice mesoporosas (MSNs) destacan por su posibilidad de producción en masa y su fácil método de síntesis.

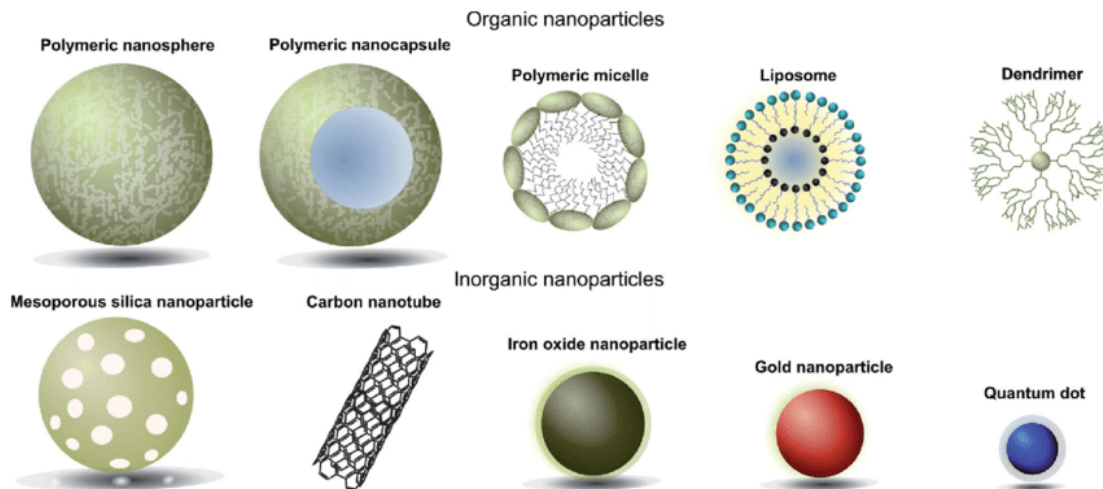


Figura 1. Representación de los diferentes tipos de nanopartículas (Richards, 2017)

La sílice es el nombre con el que se conoce comúnmente al dióxido de silicio (SiO_2). Durante mucho tiempo, la investigación relacionada con la sílice se enfocaba en sus efectos tóxicos. Sin embargo, posteriormente se descubrió que el silicio es un oligoelemento esencial para la vida del ser humano, ya que es el más abundante en el cuerpo después del hierro y el zinc. Por lo tanto, se comenzaron a realizar investigaciones en las que se encontró que algunos materiales de sílice podrían ser utilizados para aplicaciones biomédicas. Algunos ejemplos son: biovidrios, geles, materiales mesoporosos y nanopartículas sólidas de sílice. (Vázquez et al., 2017; Agotegaray et al., 2017)

En cuanto a la síntesis de materiales mesoporosos, el principal propósito era conocer las reacciones catalíticas de macromoléculas al controlar el tamaño de los poros, debido que muchos materiales mesoporosos poseen altas actividades catalíticas. Tiempo después, Kresge y Beck, de Mobil Co. en los Estados Unidos,

reportaron en 1992 en la revista Nature que los materiales de sílice mesoporosos con un tamaño de poro de 1.5-10 nm podían ser sintetizados utilizando un surfactante. Este nuevo método de síntesis amplió el campo de aplicación de las MSNs. (Corma, 1997; Chen, 2016)

3.1.1. Propiedades de las MSNs

De acuerdo con la IUPAC, los materiales mesoporosos son aquellos cuyos poros tienen diámetros de entre 2 y 50 nm. Aquellos que poseen poros de diámetros mayores a 50 nm son considerados materiales macroporosos y los que tienen menos de 2 nm son llamados microporosos (Tabla 1). (Zhao et al., 1996; Thi et al., 2019)

Tabla 1. Clasificación de materiales porosos.

Clase	Diámetro de poro (nm)	Ejemplos
Microporo	< 2	Zeolitas, VPI-5, AIPOs microporosos, etc.
Mesoporo	2-50	MCM-41, MCM-48, MCM-50, óxidos metálicos mesoporosos, carbón mesoporoso, AIPOs mesoporosos, SBA-1, SBA-15, KIT-5, KIT-6, etc.
Macroporo	>50	Geles porosos, vidrios porosos, etc.

Las MSNs son materiales inorgánicos sólidos que poseen una estructura porosa ordenada (Figura 2). Estas nanopartículas consisten en cientos de pequeños canales que se ensamblaron basándose en estructuras porosas. (Taleghani et al., 2021)

El área superficial de las MSNs es muy elevada, mayor a 1000 m²/g y poseen un gran volumen de poro de hasta 2.5 cm³/g. Además, las MSNs son materiales muy

versátiles, pues tanto su superficie externa como interna pueden ser modificadas o funcionalizadas.

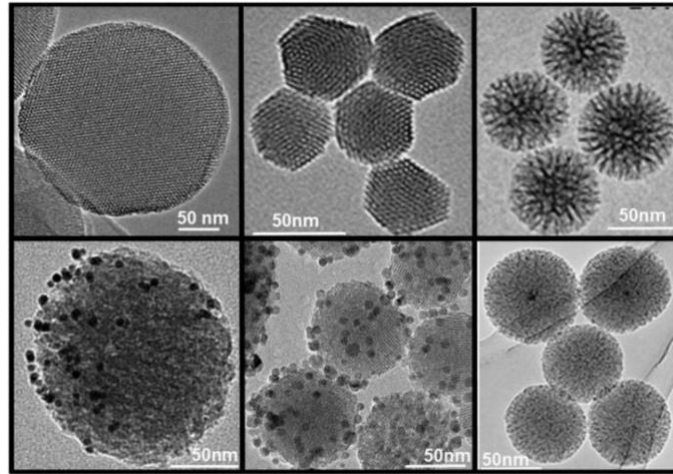


Figura 2. Micrografías TEM de nanopartículas de sílice mesoporosas (Manzano, 2018)

Otra de las características que hacen destacar a las MSNs por sobre los demás tipos de nanopartículas es su gran estabilidad térmica y química que evita su fácil degradación, así como su alta biocompatibilidad. Son materiales considerados como seguros (GRAS, por sus siglas en inglés) y tienen una gran ventaja sobre otros nanomateriales inorgánicos debido a su bajo potencial de toxicidad. (Stephen et al., 2021)

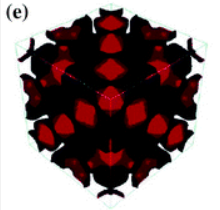
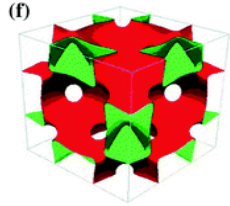
Cabe mencionar que las propiedades de las estructuras mesoporosas se ven afectadas por las condiciones del proceso de síntesis tales como el pH, la temperatura, la longitud de las cadenas del surfactante, los agentes de solubilización o electrolitos, la incorporación de co-surfactantes, la concentración de los precursores, el tipo de disolvente, y la temperatura de calcinación. (Taleghani et al., 2021)

3.1.2. Morfología de las MSNs

La estructura de los materiales mesoporosos se ve principalmente influenciada por la interacción de una plantilla orgánica y el precursor inorgánico. Además, resulta posible controlar el arreglo y tamaño de los poros al modificar el tipo de surfactante, la concentración de precursor, la temperatura y tiempo de reacción, etc. Asimismo, se pueden obtener diferentes tipos de geometrías: P6mm, Ia3d, Pm3n, Im3m, Fd3m, Fm3m, entre otras, las cuales se muestran en la Tabla 2. (Chen, 2016)

Tabla 2. Geometría de las estructuras mesoporosas

Grupo espacial	Estructura	Representación
P6mm	Hexagonal bidimensional	(a) 
Ia3d	Cúbica bicontinua centrada en el cuerpo	(b) 
Pm3n	Cúbica	(c) 
Im3m	Cúbica centrada en el cuerpo	(d) 

Fd3m	Cúbica centrada en las caras	
Fm3m	Cúbica centrada en las caras	

Imágenes modificadas de Wan Y., Zhao D.Y., (2007)

En los últimos 20 años se han sintetizado MSNs con diferentes nanoestructuras y morfologías. Los tres principales tipos de sílice mesoporosa son:

- Mobile Crystalline Material No. 41 (MCM-41)
- Mobile Crystalline Material No. 48 (MCM-48)
- Santa Barbara Amorphous No.15 (SBA-15)

MCM-41

El arreglo de la estructura de MCM-41 es hexagonal bidimensional plana, lo que significa que está constituida por un arreglo de poros cilíndricos de forma hexagonal que forman un sistema poroso unidimensional (Figura 3). El tamaño de los mesoporos es de alrededor de 2 nm y pertenece al grupo de simetría conocido como P6mm. (Agotegaray et al., 2017).

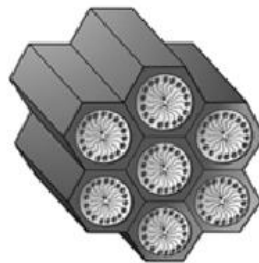


Figura 3. Estructura hexagonal P6mm. (Imagen modificada de Vercaemst, 2009)

Los poros de este material son casi tan regulares como los de los materiales cristalinos, como las zeolitas. Sin embargo, sus poros son considerablemente de mayor tamaño, lo que los vuelve muy prometedores para aplicaciones como la catálisis y sistemas de liberación de fármacos. (Zhao et al., 1996)

En 2001, Vallet-Regi et al. reportaron la primera aplicación potencial de las MCM-41 como sistemas de liberación de fármacos. Su investigación mostró la capacidad de cargar ibuprofeno en ellas y controlar su liberación. Este descubrimiento abrió las puertas para nuevas investigaciones relacionadas con el campo de la ingeniería biomédica y la nanomedicina. (Thi et al., 2019)

MCM-48

El MCM-48 es un material que tiene una estructura tridimensional de poros cúbicos interconectados. Su tamaño de poro es de cerca de 3 nm y pertenece al grupo de simetría Ia3d (Figura 4). La estructura MCM-48 permite que las moléculas tengan una difusión más rápida debido a la menor probabilidad de que los poros se bloqueen, comparada con la estructura MCM-41. Tiene potenciales aplicaciones en adsorción, membranas para separación de gases y catálisis heterogénea. (Taleghani et al., 2021; Agotegaray et al., 2017; Meléndez-Ortiz et al., 2014)

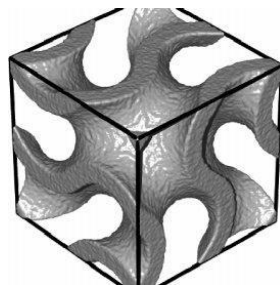


Figura 4. Estructura MCM-48 obtenida de difracción de rayos X. (Solovyov et al., 2005)

SBA-15

Las NPs del material mesoporoso SBA-15 tienen tamaños mayores a 1 micra y una estructura similar a la MCM-41, sin embargo, poseen poros relativamente de mayor tamaño. El poro de la SBA-15 mide aproximadamente 10 nm y su geometría es P6mm (Figura 5). (Agotegaray et al., 2017) Las paredes de sílice de la SBA-15 se diferencian de las de MCM-41 por ser más gruesas, lo cual les proporciona mayor estabilidad a la temperatura y presión del medio. El tamaño de poro, así como el grosor de las paredes de sílice, se pueden ajustar al variar la temperatura (35° a 140° C) y tiempo de la reacción (11 a 72 horas) durante el proceso de síntesis. (Zhao et al. 1998)

La SBA-15 puede ser sintetizada a través de una gran variedad de composiciones de mezclas y condiciones. Las fuentes de sílice con las que se puede llevar a cabo la síntesis son ortosilicato de tetraetilo (TEOS), ortosilicato de tetrametilo (TMOS) y ortosilicato de tetrapropilo (TPOS). El pH para la obtención de SBA-15 mesoporosa debe ser ácido, menor a 1, de lo contrario no ocurre precipitación o formación de sílica gel. A pH aproximado de 7 sólo se obtiene sílice en estado amorfo. (Zhao et al. 1998)



Figura 5. Estructura SBA-15. (Imagen modificada de Martínez-Carmona et al., 2018)

3.1.3. Aplicaciones en biomedicina

Los materiales mesoporosos tienen diversas aplicaciones biomédicas como son sistemas de liberación de fármacos, regeneración de tejidos y pruebas de diagnóstico. Las ventajas de utilizar acarreadores de fármacos en escala nano son: disminución de variabilidad paciente-paciente, mejora en la solubilidad, aumento en la biodisponibilidad oral, aumento en la rapidez de disolución, mayor área superficial, menor cantidad de dosis requerida y mayor rapidez en la acción terapéutica. (Agotegaray et al., 2017)

Las MSNs poseen un gran potencial para actuar como sistemas de liberación de fármacos, pues su gran área superficial le permite transportar mayor cantidad de fármaco con pequeñas cantidades de nanoacarreador y reduce la introducción de agentes externos en el cuerpo. (Chen, 2016). Sin embargo, aún existen algunas cuestiones que deben ser estudiadas y resueltas por los investigadores para el uso de los nanoacarreadores, tales como la seguridad, cuestiones bioéticas, toxicidad, además de los desafíos fisiológicos y farmacéuticos. (Bhatia, 2016)

A pesar de que las MSNs son utilizadas generalmente con fines biomédicos, cabe mencionar que éstas también tienen aplicaciones en catálisis, adsorción, separación, dispositivos ópticos, polimerización controlada, entre otros. (ALothman, 2012)

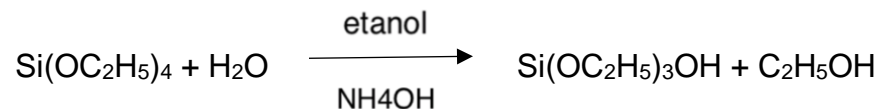
4. Métodos de síntesis de las MSNs asistidas por radiación

4.1. Antecedentes

Se han desarrollado diferentes técnicas para producir nanopartículas monodispersas y de composición homogénea, pero la mayoría se basan en el método de Stöber, quien fue el primero en desarrollar un sistema de reacciones químicas para la síntesis de partículas esféricas monodispersas de sílice con un tamaño de entre 50 y 2000 nm.

Esta técnica utiliza un precursor de silicio, como el ortosilicato de tetraetilo (TEOS, por sus siglas en inglés) $[\text{Si}(\text{OC}_2\text{H}_5)_4]$, que en presencia de etanol e hidróxido de amonio sufre una reacción de hidrólisis, formando los grupos silanol (Si-OH), seguida de una policondensación para generar los puentes siloxanos (Si-O-Si), los cuales forman las nanopartículas de sílice. Las reacciones que se llevan a cabo de manera general para la formación de las NPs, por este método, se muestran a continuación (Narayan et al., 2018; Rahman et al., 2012).

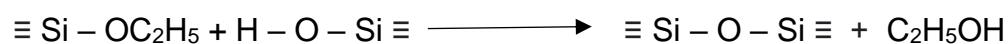
1. Hidrólisis:



2. Condensación de agua:



3. Condensación de alcohol:



La principal ventaja de este método es que se obtienen nanopartículas de sílice esféricas y monodispersas, a diferencia de los métodos catalizados por ácidos que generalmente resultan en estructuras de geles. (Rahman et al., 2012) Sin embargo, estas nanopartículas se consideran no porosas, por lo que para obtener materiales mesoporosos se tuvieron que realizar modificaciones al método (Figura 6).

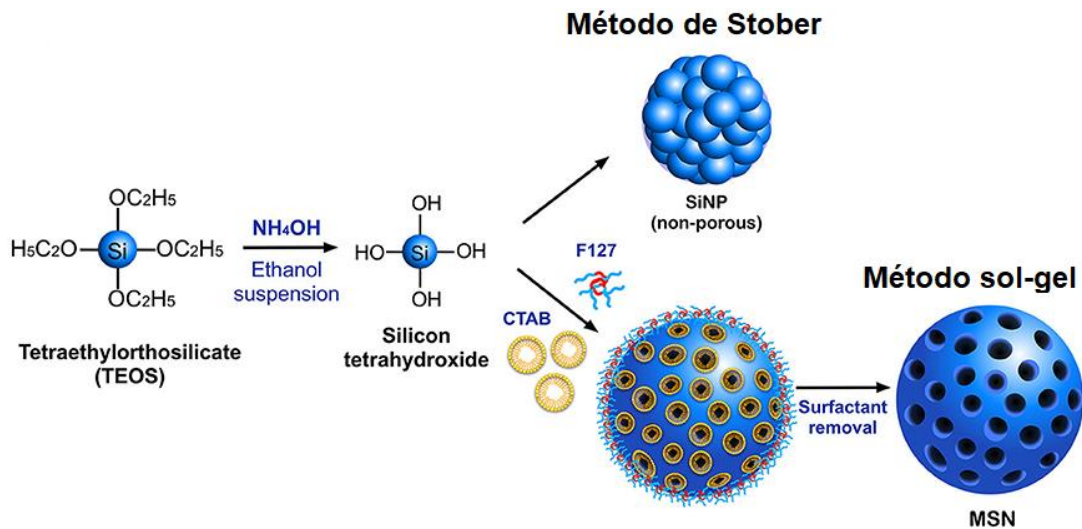


Figura 6. Esquema de síntesis por método de Stöber y sol-gel. (Selvarajan et al., 2020)

El método modificado se le conoce como “sol-gel” e implica la transición de un sistema líquido “sol” (un coloide) a un sólido en fase “gel”. Por lo general, las nanopartículas de sílice mesoporosas son sintetizadas utilizando los mismos precursores de sílice, TEOS o silicato de sodio, en una disolución alcohólica en medio básico, pero además se le incorpora un surfactante como el bromuro de cetiltrimetilamonio (CTAB), cloruro de cetiltrimetilamonio (CTAC) u octadeciltrimetoxisilano (ODTS) para actuar como plantilla orgánica y así obtener poros de entre 2 a 50 nm (Figura 7). (Liang et al., 2010)

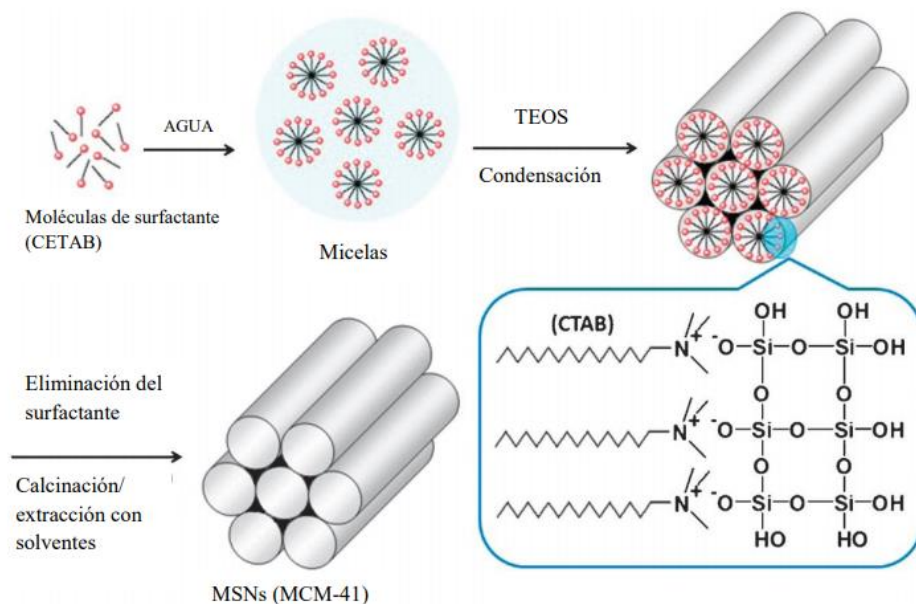


Figura 7. Proceso general de síntesis de las MSNs. (Yang et al., 2012)

El surfactante actúa como agente de direccionamiento de la estructura, pues tiene un importante efecto en la morfología de la nanopartícula. (Vázquez et al., 2017)

Por tanto, para controlar el tamaño de partícula y el tamaño de poro se varían diferentes parámetros, entre ellos: el pH del medio de reacción, la temperatura, la concentración de surfactante y la fuente de sílice. (Narayan et al., 2018)

A pesar de que las MSNs son sintetizadas exitosamente por el método sol-gel descrito, existen métodos novedosos que se acoplan a dicho método, como los que utilizan radiación ionizante como las microondas. La principal ventaja de los métodos de síntesis por radiación es la reducción del tiempo empleado. Por otra parte, también presentan la ventaja de ser más amigables con el medio ambiente debido a que no se requieren reactivos contaminantes; así como ser métodos

sencillos de síntesis y poder llevarse a cabo a temperatura ambiente. (Kamarudin et al, 2016).

4.2. Método asistido por microondas

Las microondas son ondas electromagnéticas con frecuencias que se encuentran en el intervalo de 300 MHz a 300 GHz, las cuales corresponden a longitudes de onda de entre 1 m y 1 mm, respectivamente. Las microondas son ampliamente utilizadas para la transferencia de energía (producción de calor) a pesar de ser ondas de baja energía. El mecanismo de calentamiento por microondas se debe a que cuando las moléculas polares y con carga se someten a este tipo de radiación electromagnética, las moléculas intentan alinearse con el campo electromagnético. Al ser un campo oscilatorio, las moléculas se agitan produciendo disipación de energía al chocar unas con otras, lo cual provoca el incremento de la temperatura interna del objeto irradiado. (Díaz de Greñu et al., 2020)

El método asistido por microondas fue descubierto en 1992 y destaca por ser un método rápido de síntesis para las MSNs. El procedimiento general se muestra en la Figura 8, el surfactante se disuelve en agua desionizada a temperatura ambiente, después se añade lentamente el precursor de sílice (TEOS) y la disolución es puesta bajo agitación a 40° C durante 4-6 horas. Posteriormente, se ajusta el pH a 10 y el gel obtenido se coloca en recipientes para ser irradiados con microondas. Finalmente, el producto obtenido es centrifugado, lavado con agua destilada, secado durante la noche y calcinado a 500° C durante 5 horas. (Cheng et al., 2020)



Figura 8. Esquema de síntesis por método de microondas. (Cheng et al., 2020)

Las principales variables de síntesis en los métodos convencionales son: concentración de solución alcalina, cantidad de agua, temperatura y tiempo de reacción. En el método asistido por microondas, adicionalmente se puede variar la potencia de las microondas. (Mily et al., 2010) Además, en la síntesis convencional de materiales mesoporosos, el tratamiento hidrotérmal de la mesofase que contiene el surfactante se realiza en un autoclave. Este tratamiento tiene una duración de entre 24 y 120 horas. En cambio, al utilizar las microondas, el tiempo se reduce a un periodo de entre 12 y 18 horas. (Dudarko et al., 2014)

Esto es debido a que el sistema de calentamiento convencional genera una distribución desigual de temperatura debido a la poca transferencia de energía hacia el interior del material. La temperatura externa es mayor que la interna ya que el mismo material actúa como aislante, por lo que se requiere mayor tiempo y energía para el calentamiento. En cambio, el calentamiento por microondas permite la disminución de las fluctuaciones de temperatura en el medio de reacción, lo cual proporciona un entorno más homogéneo para la nucleación de las nanopartículas.

(Kamarudin et al.,2016; Zanella, 2014) Adicionalmente, la agitación molecular que se lleva a cabo durante el tratamiento de microondas permite la formación de una estructura más uniforme y mejor ordenada.

En los últimos años, el proceso de calentamiento asistido por microondas se ha utilizado como una alternativa para la síntesis de materiales de tamaño nano dado que es un método rápido, uniforme y efectivo que permite incrementar la cinética de reacción en uno o hasta dos órdenes de magnitud. (Dudarko et al., 2014; Zanella, 2014)

Cabe mencionar que la radiación de microondas puede proporcionar un calentamiento localizado que puede ser mayor que la temperatura medida en el recipiente de reacción, por lo que aumenta la rapidez para alcanzar la temperatura de cristalización, su rápida sobresaturación gracias a la rapidez de disolución de los geles precipitados y un corto tiempo de cristalización, comparado con el autoclave. Asimismo, tiene una mayor eficiencia energética y es más amigable con el medioambiente. (Kumar, 2017; Dudarko et al., 2014)

Por ejemplo, Mily et al. (2010) estudiaron el efecto de 4 variables (concentración de amonio, concentración de agua, temperatura y tiempo de reacción) en el tamaño de partícula de las MSNs y la conversión obtenida en la síntesis asistida por microondas. Concluyeron que las concentraciones de agua y amonio son los factores principales que determinan tanto el tamaño de partícula como la conversión alcanzada. A comparación del método de calentamiento convencional, se obtiene una distribución de tamaño de partícula más estrecha en un tiempo de reacción más corto. Por lo que se confirma que es un método más rápido de síntesis.

Dudarko et al. (2014) sintetizaron nanopartículas SBA-15 mediante tratamiento de microondas utilizando TEOS y metasilicato de sodio como precursores. Concluyeron que los materiales preparados con microondas no presentan diferencias significativas en la estructura porosa ni en las características de adsorción con respecto a los materiales preparados por métodos convencionales. Sin embargo, notaron que el tiempo de síntesis es mucho más corto al utilizar microondas.

Por su parte, Chaignon et al. (2015) obtuvieron MSNs de tipo MCM-41 utilizando el método de síntesis asistido por microondas y evaluaron el efecto de la temperatura en un rango de 150 a 180° C. Determinaron que, además de ser un método rápido de síntesis, es posible obtener estructuras ordenadas y con gran estabilidad térmica a partir de este método utilizando temperaturas programadas.

Kamarudin et al. (2016) realizaron la síntesis de MSNs a partir de CTAB, etilenglicol y TEOS con la técnica asistida por microondas, donde usaron potencias de calentamiento de 100, 300 y 450 W durante 8, 4 y 1 h, respectivamente. Observaron que la estructura mesoporosa mejor ordenada se obtuvo a 450 W, seguida por la de 300 W y finalmente por la de 100 W (figuras 9 y 10).

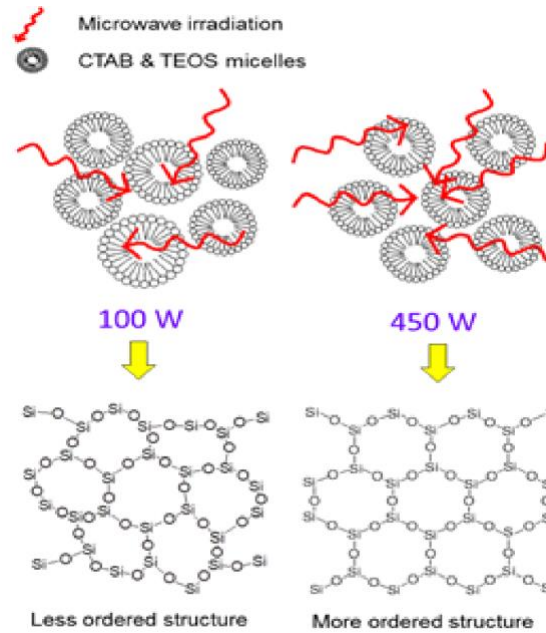


Figura 9. Estructura de MSNs obtenidas utilizando microondas. (Kamarudin et al., 2016)

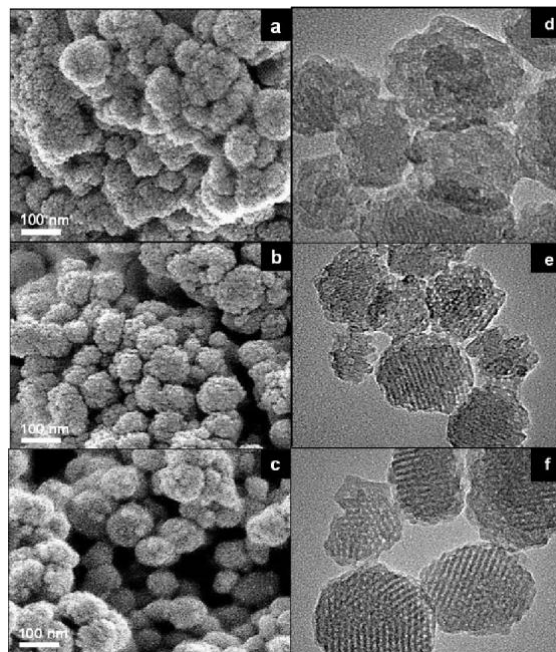


Figura 10. FESEM y TEM de MSNs a 100 (a,d), 300 (b,e) y 450 W (c,f). (Kamarudin et al., 2016)

Además, al medir la carga de ibuprofeno, se observó que las MSNs sintetizadas a mayor potencia muestran una mayor adsorción de este fármaco. Por tanto, concluyeron que las estructuras de MSNs mejor ordenadas exhiben una mayor adsorividad del fármaco debido a que poseen una menor cantidad de

irregularidades en su estructura, así como un mejor arreglo en la sílice que da lugar a una mayor área superficial, tamaño y volumen de poro. Asimismo, las MSN sintetizadas a mayor potencia mostraron una menor rapidez de liberación del fármaco, lo cual resulta muy útil para sistemas de liberación controlada.

Oliveira et al. (2020) compararon las propiedades estructurales, químicas y morfológicas de la sílice SBA 15 sintetizada por método convencional con el asistido por microondas siguiendo la ruta de síntesis mostrada en la Figura 11.

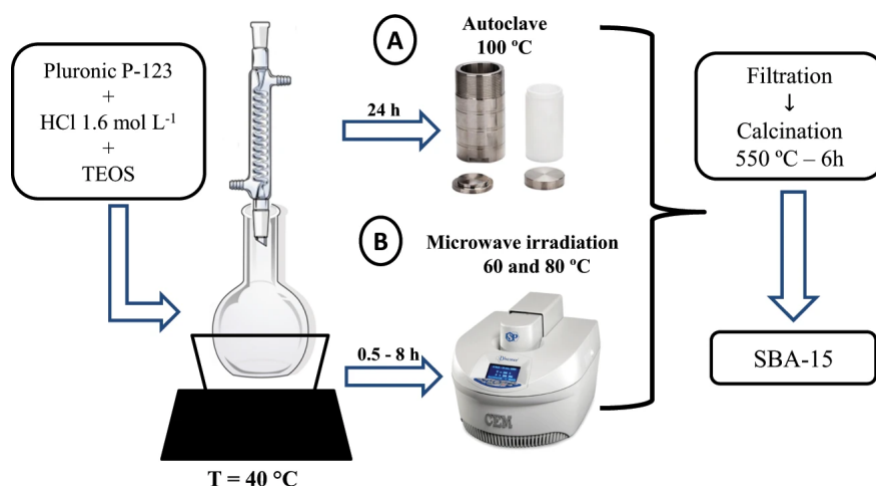


Figura 11. Ruta de síntesis para obtener MSNs (SBA-15) utilizando microondas (Oliveira et al., 2020)

En este trabajo reportaron que el calentamiento por irradiación de microondas durante la síntesis de sílice genera materiales con una mayor cantidad de grupos silanol que los materiales sintetizados en autoclave, lo cual les proporciona una mayor hidrofiliidad (Figura 12). Por consiguiente, resulta posible controlar las propiedades de la superficie durante la síntesis por microondas a través del ajuste de temperatura debido a que, a mayor temperatura, se obtiene una mayor hidrofiliidad.

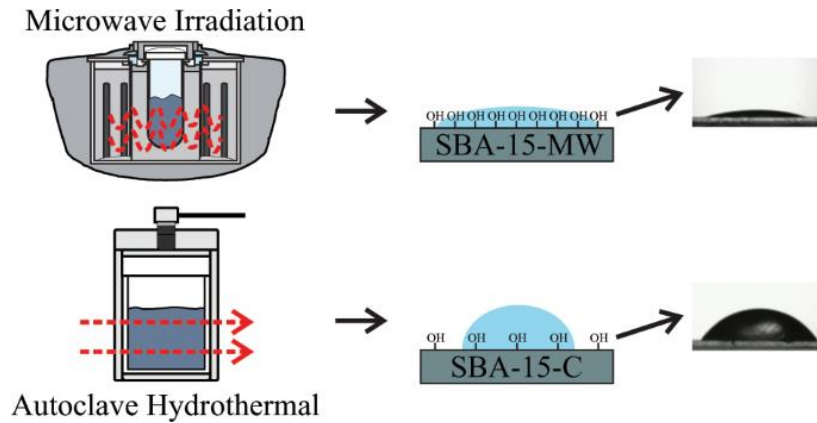


Figura 12. Comparación de la hidrofiliidad de las MSNs sintetizadas por microondas y autoclave (Oliveira et al., 2020)

En resumen, el método asistido por microondas tiene las ventajas de transferir energía directamente a la muestra, no es necesario el contacto físico con la fuente de calentamiento, la reducción del tiempo de reacción y el tener una velocidad de calentamiento uniforme y rápida. Además, se reduce el uso de disolventes y energía, lo cual lo vuelve un método amigable con el medio ambiente. Por último, las MSNs pueden llegar a presentar un mejor ordenamiento en su estructura, lo que mejora sus propiedades. (Oliveira et al., 2020)

Las desventajas que presenta este método son que la estructura porosa puede verse reducida debido al rápido calentamiento y que el control preciso en la morfología depende de que se encuentren las condiciones óptimas. (Kumar, 2017; Zanella, 2014)

5. Funcionalización de las MSNs

Las MSNs poseen un gran número de grupos silanol (Si-OH) en su superficie, lo cual hace posible modificar su naturaleza a través del proceso llamado funcionalización, dotándolos de gran versatilidad. (Martínez-Carmona et al. 2018)

Este proceso consiste en la introducción de grupos funcionales en las MSNs, lo cual provoca una modificación de las propiedades químicas y físicas originales de estas nanopartículas como son la hidrofiliidad, biocompatibilidad, reactividad, etc. Por tanto, a través de las distintas técnicas de funcionalización que existen, es posible introducir una gran variedad de ligandos y grupos funcionales para mejorar sus propiedades fisicoquímicas. También se pueden sintetizar estructuras multivalentes con la capacidad de incorporar fármacos o biomoléculas a través de la conjugación covalente y no covalente. (Mout et al., 2012) Este proceso permite conferirles a las MSNs características apropiadas para aplicaciones en biomedicina pues permite mejorar la biocompatibilidad, biodegradabilidad, y su habilidad para controlar la liberación de fármacos o moléculas bioactivas. (Thi, et al., 2019) Igualmente, también es posible modificar las MSNs para que sean sensibles a estímulos como la temperatura, pH, luz, campos magnéticos y eléctricos, ultrasonido, glucosa, enzimas y a agentes redox, entre otros. La principal razón para la funcionalización de MSNs con materiales estímulo-sensibles es la creación de estructuras responsivas capaces de abrir y cerrar los mesoporos en respuesta de un estímulo en particular, permitiendo la liberación del fármaco contenido en su interior (Figura 13). El origen del estímulo puede ser tanto interno como externo (Tabla 3) (Gisbert-Garzarán et al., 2020), siendo la temperatura y pH los más utilizados en el área de biomedicina.

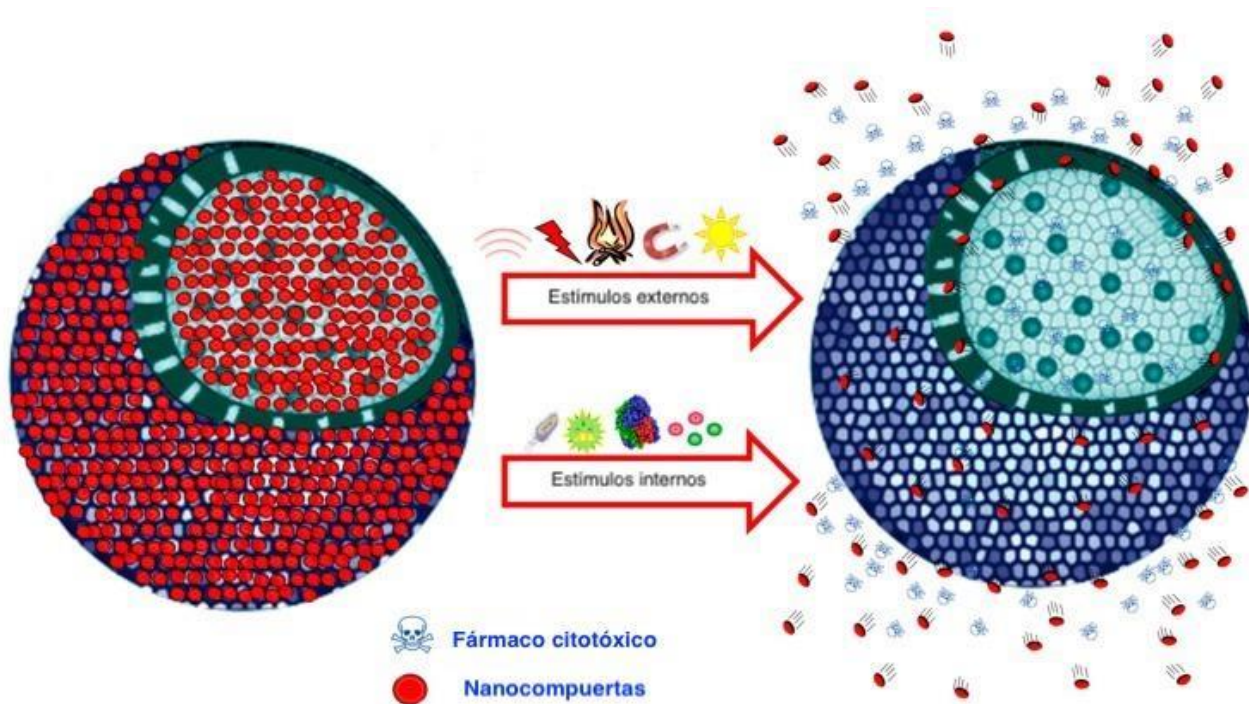


Figura 13. Liberación de fármacos en MSNs estímulo-sensibles. (Gisbert-Garzarán et al., 2020)

Tabla 3. Tipos de estímulos a los que responden los materiales estímulo-sensibles.

Externos	Internos
Temperatura	pH
Ultrasonido	Potencial redox
Campo magnético	Enzimas
Luz	Pequeñas moléculas

La incorporación de la estímulo-sensibilidad es capaz de cambiar la hidrofobicidad y afinidad iónica de las MSNs cuando la temperatura y/o pH del medio cambia. Entre los polímeros termosensibles más utilizados están la poli(N-isopropilacrilamida), aunque existen algunos otros como la poli(N-vinilcaprolactama) y el poli(dimetilaminoetil metacrilato). (Thi et al., 2019)

5.1. Métodos de funcionalización

De manera general, los materiales mesoporosos pueden ser funcionalizados utilizando dos métodos: la síntesis directa (también conocida como co-condensación) y el post-injerto (también llamada post-modificación) (Figura 14). (Meléndez-Ortiz et al., 2014)

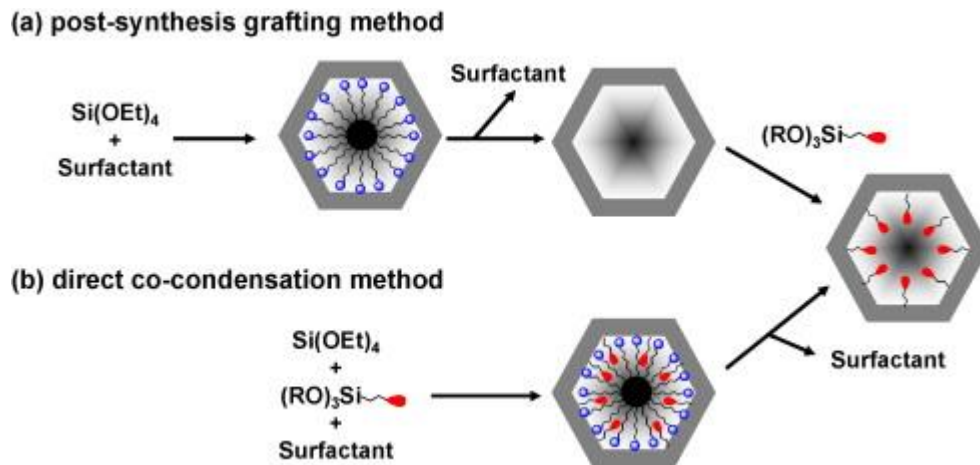


Figura 14. Esquema de síntesis de las MSNs por (a) post-injerto y (b) co-condensación (Yokoi et al., 2012)

5.1.1. Método directo o de co-condensación

En este método se realiza simultáneamente la síntesis y la funcionalización de las MSNs. Para ello, durante el método de sol-gel se añade un precursor que contiene los grupos funcionales deseados al medio de reacción, al mismo tiempo que se añade el precursor de sílice, el surfactante y el resto de los reactivos para la síntesis. Este método simplifica el proceso al realizar tanto la síntesis como la funcionalización en un solo paso. Asimismo, este método ayuda a controlar la distribución de sitios selectivos de los grupos orgánicos. (Yismaw et al., 2020)

Como se observa en la Figura 15, este método consiste en introducir los grupos funcionales o ligandos deseados a través de un organoalcoxisilano ($R-Si(OR')_3$), el cual se adiciona a la disolución del surfactante (como el CTAB) y precursor de sílice (como el TEOS) durante el proceso de síntesis, de tal manera que ocurra un proceso de co-condensación durante la formación de la estructura mesoporosa de sílice. (Zaharudin et al., 2020)

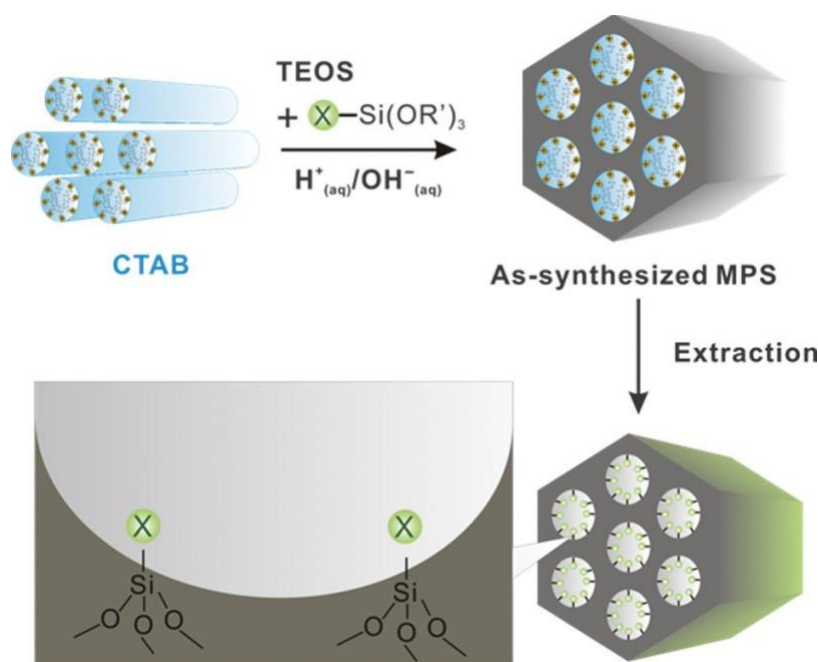


Figura 15. Representación de la funcionalización de las MSNs por el método de co-condensación. (Kuthati et al., 2013)

Los pasos que se llevan a cabo en este método son los siguientes: primero, el surfactante en disolución acuosa es puesto en agitación. Posteriormente, los organoalcoxisilanos son añadidos directamente a la disolución junto con el precursor de sílice. Durante este proceso, las moléculas de surfactante forman un arreglo hexagonal en la disolución acuosa y el precursor de sílice es hidrolizado, ya sea por catálisis ácido o básica. Entonces, este último sufre una reacción de condensación en la superficie de las micelas del surfactante para dar como

resultado las MSNs. Al haber añadido los organoalcoxisilanos a la disolución, éstos también son incorporados en la estructura durante la reacción. Después de la síntesis, el surfactante es removido por extracción ya sea con una disolución de HCl-etanol o NH_4NO_3 -etanol. (Kuthati et al., 2013)

El método de co-condensación tiene las ventajas de crear una distribución homogénea de los grupos funcionales en toda la MSN, un tamaño de poro único y tener un tiempo de preparación más corto. Además, la funcionalización se lleva preferentemente dentro de los poros, es decir, en la superficie interna de las MSNs. Sin embargo, posee la limitación de que los grupos funcionales a injertar deben ser estables a las condiciones de síntesis, no deben interferir en el proceso de creación de la mesofase y debe distribuir las especies funcionales hacia las posiciones deseadas para el producto final que se busca. Otra dificultad es que las MSNs que se obtienen a partir de este método no pueden ser calcinadas para remover el surfactante si se requiere preservar los grupos funcionales que se encuentran en la mesoestructura. (Trewyn et al., 2007; Zaharudin et al., 2020)

El grado de funcionalización depende de la concentración, tamaño de las moléculas y la hidrofiliidad/hidrofobicidad de los reactivos utilizados en la co-condensación. Adicionalmente, la influencia de los reactivos en la morfología de partícula depende de la habilidad de sus grupos orgánicos para estabilizar o desestabilizar las micelas durante el proceso de formación de las MSNs. (Trewyn et al., 2007) Los grupos no polares tienden a estabilizar la formación de grandes micelas cilíndricas intercalando sus grupos hidrofóbicos en las micelas mientras interactúan con las colas hidrocarbonadas de los surfactantes para reducir la densidad de carga de las

cabezas. Por el contrario, los grupos polares no favorecen la interacción con los surfactantes, por lo que se produce poca condensación. Como resultado, la formación de grandes micelas se ve inhibida y en su lugar se forman pequeñas partículas esféricas (Figura 16). (Trewyn et al., 2007)

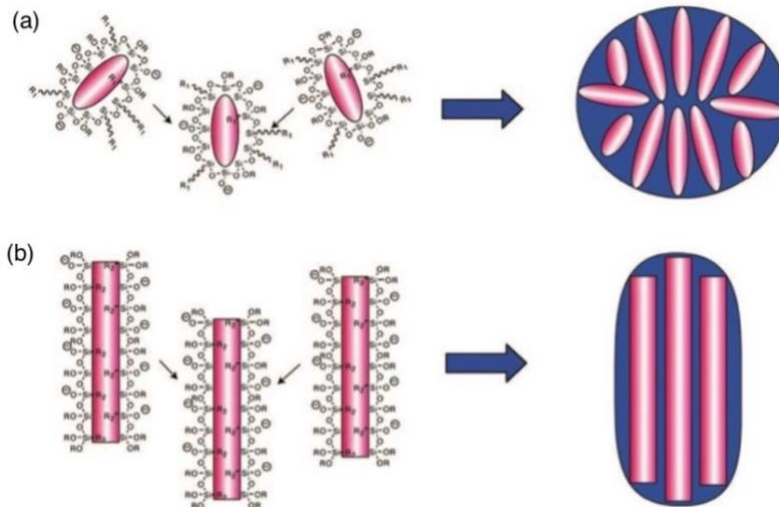


Figura 16. Micelas formadas con grupos funcionales a) polares, b) no polares (Trewyn et al., 2007)

Además, si se utilizan dos organoalcoxisilanos diferentes como precursores de sílice, se puede usar el que tenga la mayor habilidad de direccionamiento de la estructura para la formación de los poros y morfología, mientras el segundo se utiliza para lograr la funcionalización. (Trewyn et al., 2007)

5.1.2. Post-injerto

La funcionalización que se lleva a cabo después de haberse realizado la síntesis de las MSNs, es conocida como el método de post-injerto. La funcionalización se realiza después de retirar el surfactante por calcinación, aunque también se puede conservar dentro de los canales de poros, si así se desea. Este método es posible

debido a que existe una gran cantidad de grupos silanol (Si-OH) en la superficie que sufren condensación directa con los precursores orgánicos, los cuales son comúnmente organoalcoxisilanos. Al llevarse a cabo la funcionalización, se forman enlaces covalentes entre los grupos silanol y los organotrioxisilanos ($R-Si(OR')_3$) u organotriclorosilanos (Cl_3SiR). Estas reacciones se realizan en presencia de disolventes anhídridos no polares para evitar la interacción de los organosilanos con alguna otra sustancia y evitar reacciones colaterales o no deseadas. (Yismaw et al., 2020; Trewyn et al., 2007)

La mayoría de los grupos funcionales que se injertan a las MSNs utilizando este método se localizan en la superficie externa debido a que los grupos silanol que se encuentran sobre esta superficie son más accesibles que los ubicados en el interior de las paredes porosas. Como consecuencia, se puede generar una superficie heterogénea de grupos funcionales sobre el material. Sin embargo, la principal ventaja de este método es precisamente su selectividad en funcionalizar sólo la superficie externa pues muchas veces los precursores orgánicos son demasiado grandes como para entrar por los poros o el ambiente dentro de éstos es desfavorable, por lo que la penetración dentro de estos se ve impedida y, como consecuencia, no se generan modificaciones en la superficie interna de las MSNs (Figura 17). (Trewyn et al., 2007; Sun, X., 2012)

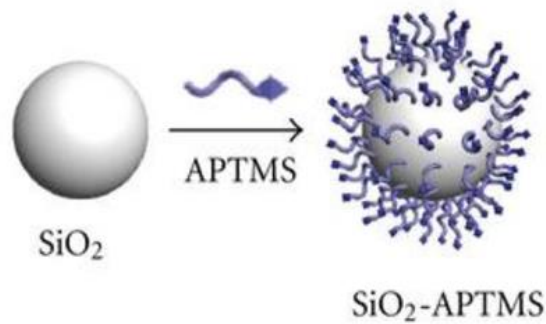


Figura 17. Representación de la funcionalización de las MSNs por el método de post-injerto. (Imagen modificada de Jung et al., 2012)

Cabe mencionar que el método de post injerto se puede realizar tanto por vía química como por radiación, según se requiera, mientras el de co-condensación únicamente se realiza por vía química.

5.1.2.1. Vía química

El injerto por vía química en la superficie de las MSNs es una de las técnicas más eficientes para realizar la funcionalización, pues permite adicionar una gran variedad de grupos funcionales en el material. De esta manera se pueden adicionar nuevos ligandos que permitan modificar sus propiedades. Por ejemplo, se pueden injertar cadenas poliméricas en las MSNs que le permitan obtener propiedades para una aplicación específica como el área biomédica.

El injerto de polímeros por vía química se puede realizar por “grafting to” y “grafting from”. El primero se realiza por medio de enlaces covalentes entre los grupos funcionales que se encuentra en la superficie inorgánica del material y las cadenas poliméricas a injertar. Por otro lado, en el “graft from” la polimerización de las cadenas a injertar se realiza in situ sobre las MSNs (Figura 18). (Nebhani et al., 2020)

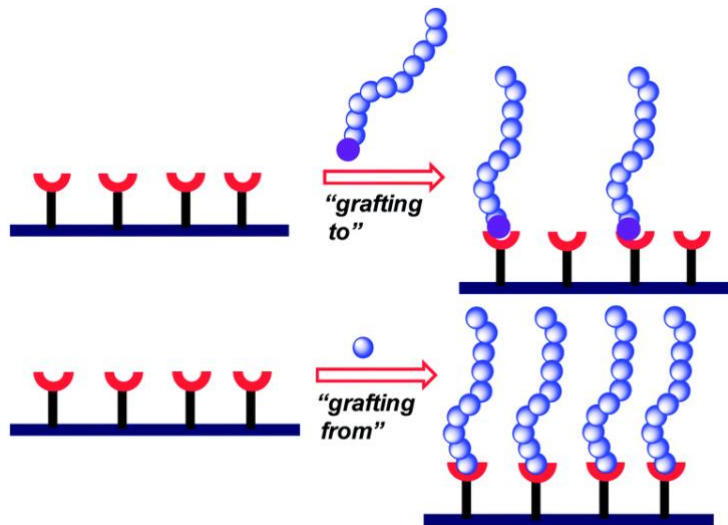


Figura 18. Representación de las 2 vías de injerto. (Imagen modificada de Banerjee et al., 2014)

5.1.2.1.1. "Graft to"

Esta técnica permite la introducción de los polímeros previamente sintetizados dentro de la estructura de las MSNs. Sin embargo, antes de injertarlos, es necesario modificar la superficie de las MSNs para obtener los grupos orgánicos que permitan anclar las cadenas poliméricas.

Paris et al. (2015) sintetizaron un sistema sensible a 2 estímulos, temperatura y ultrasonido, a partir de MSNs de tipo MCM-41 por medio de esta técnica. Para ello, introdujeron un copolímero en la superficie de las MSNs, el cual actúa como compuerta de los poros. Este copolímero fue obtenido a partir de 2-(2-metoxietoxi)etilmacrilato (MEO₂MA), el cual es un polímero termoresponsivo, y el 2-tetrahidropiranilmacrilato (THPMA), el cual responde al ultrasonido.

En primer lugar, realizaron la síntesis del copolímero a partir de ambos monómeros utilizando la polimerización por radicales libres. Después realizaron la funcionalización del copolímero a partir de 3-aminopropil-trietoxisilano (APTES), un

alcoxisilano, para obtener el copolímero silanizado, lo cual permite realizar una reacción de condensación con los grupos silanol de las MSNs y funcionalizarlas (Figura 19).

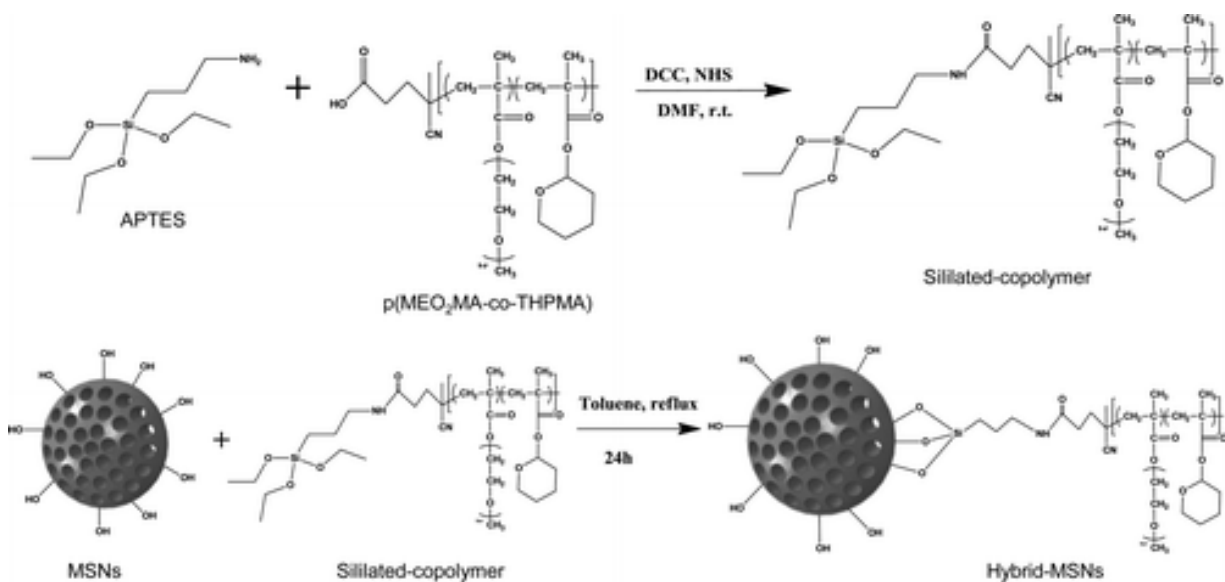


Figura 19. Esquema de síntesis de las MSNs funcionalizadas por el método de graft to. (Paris et al., 2015)

Los resultados mostraron que a una temperatura de 4° C, el copolímero presenta una conformación extendida y las MSNs pueden ser cargadas con fluoresceína puesto que la funcionalización se encuentra en la superficie externa de las MSNs. A los 37° C, temperatura muy cercana a la fisiológica, el copolímero colapsa bloqueando los poros. Esta característica las vuelve aptas para el transporte de fármacos a la temperatura corporal evitando la liberación prematura. Después, una vez que se requiere la liberación en el interior del cuerpo, el material se expone al ultrasonido para que el copolímero modifique de nuevo su conformación y, como consecuencia, libere la fluoresceína contenida en las MSNs (Figura 20). (Paris et al., 2015)

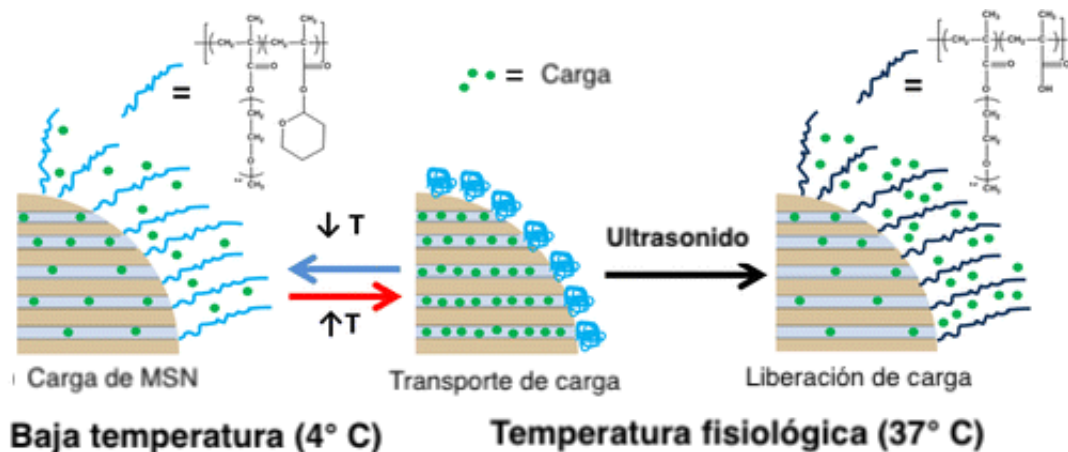


Figura 20. Esquema de liberación del sistema con respuesta a 2 estímulos. (Imagen modificada de Paris et al., 2015)

También mostraron la posible aplicación de las MSNs funcionalizadas como sistema de liberación de fármacos en la terapia de cáncer, pues fueron cargadas con doxorubicina (DOX), un fármaco quimioterapéutico, donde mostraron su capacidad de inducir la muerte celular solamente cuando el sistema fue expuesto al ultrasonido. Esto quiere decir que el sistema fue capaz de retener el fármaco hasta que fue expuesto a este último estímulo, permitiendo la liberación del DOX retenido en el interior de los poros de las MSNs.

Mu et al. (2017) también utilizaron la técnica “graft to” para realizar el injerto de los polímeros poli-L-histidina (PLH) y polietilenglicol (PEG) sobre MSNs de tipo MCM-41, con la finalidad de ser utilizadas como un sistema sensible al pH adecuado para la liberación de fármacos dirigido a tumores. Se utilizó el PLH debido a que presenta las ventajas de ser más homogéneo y biocompatible que otros polímeros pH-sensibles. Adicionalmente, es más fácilmente degradable en comparación con otros materiales sensibles al pH. Mientras tanto, el PEG es utilizado debido a su

hidrofilicidad. Las MSNs se sintetizaron por el método sol-gel y después realizaron la funcionalización post-injerto como se describe a continuación (Figura 21):

1. Las MSNs fueron dispersadas en un buffer de sulfato salino (PBS) a un pH de 5 y calentadas a 80° C. Después fueron cargadas con el fármaco sorafenib (SF, un inhibidor de la proliferación celular tumoral).
2. Se añadió 3-mercaptopropil-trietoxisilano (MPTES) y se puso en agitación bajo atmósfera de N₂ para obtener MSNs funcionalizadas con grupos tiol (MSNs-SH).
3. Después de una hora, se añadió el PLH y se puso 12 h bajo agitación para obtener las MSNs funcionalizadas (MSNs-PLH).
4. Las MSNs se dispersaron nuevamente en PBS y se agregó el PEG.
5. Después de llevarse a cabo la reacción durante 12 h, la suspensión se centrifugó y el precipitado fue lavado con PBS dos veces.
6. Las MSNs funcionalizadas (MSNs-PLH-PEG) fueron obtenidas por secado al vacío.

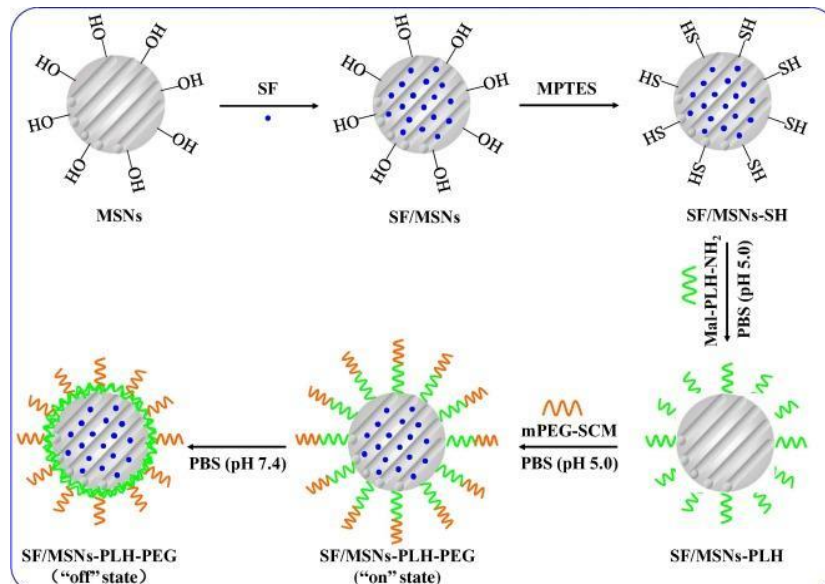


Figura 21. Esquema de síntesis de MSNs-PLH-PEG cargadas con SF (Imagen modificada de Mu et al., 2017)

Estas MSNs actúan como un sistema reversible en el rango de pH de 7.4 a 5. En las MSNs originales, la potencial zeta a cualquier pH se mantuvo negativo, mientras en las MSNs modificadas el potencial varió de -19.3 a 10 mV al disminuirse el pH de 8 a 5. Esto demuestra que las MSNs funcionalizadas presentan sensibilidad al pH. Asimismo, realizaron estudios de citotoxicidad *in vitro* y estudios antitumorales *in vivo*, los cuales mostraron que las MSNs modificadas y cargadas con el SF, presentan una buena proliferación y también efectos de inhibición del crecimiento de tumores. (Mu et al., 2017)

5.1.2.1.2. “Graft from”

En este método, la funcionalización ocurre mediante la polimerización de los monómeros directamente sobre las MSNs con ayuda de un iniciador. Yang et al. (2008) funcionalizaron MSNs con poli(N-isopropilacrilamida) (PNIPAM) y utilizaron la polimerización radicalica por transferencia de átomo (ATRP). Las MSNs fueron sintetizadas por el método sol-gel modificando al mismo tiempo la superficie con APTES para introducir grupos funcionales $-NH_2$ en la estructura. El surfactante CTAB fue removido hasta después de haber realizado el injerto mediante extracción. Posteriormente, injertaron el 2-bromoisobutirilbromido (BIBB) en la superficie de las MSNs para ser usado como iniciador para la ATRP (Figura 22).

El crecimiento de las cadenas poliméricas se llevó a cabo posteriormente a partir del BIBB, el monómero NIPAM, N, N'-metilenbisacrilamida (MBAA) y bromuro de cobre. La reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 10 horas con agitación constante. Posteriormente, se recubrieron con fluoresceína-5-

isotiocianato (FITC), un colorante fluorescente, el cual se utilizó para medir la habilidad de encapsulación de las MSNs.

Estas MSNs modificadas mostraron termosensibilidad, con una temperatura crítica de 32°C, así como buena biocompatibilidad y baja citotoxicidad. Estos resultados sugieren que las MSNs modificadas tienen potencial aplicación como biomarcadores o biosensores. (Yang et al., 2008)

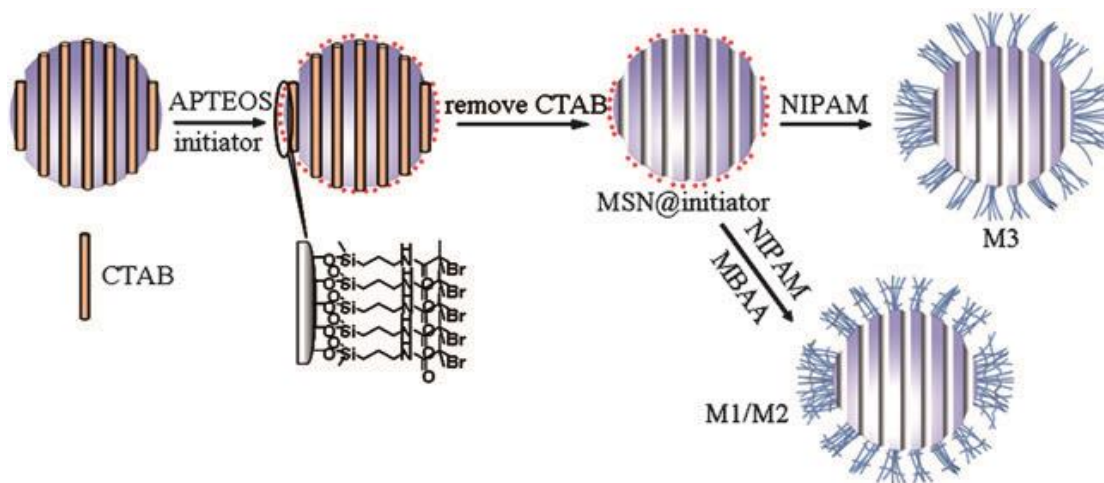


Figura 22. Esquema de síntesis de MSNs funcionalizadas por el método de graft from. (Yang et al., 2008)

5.1.2.2. Vía radiación

Aunque el método químico para la funcionalización de las MSNs es el más utilizado, en los últimos años ha llamado la atención el uso de radiación para realizar dicho proceso. Este método hace posible combinar una gran variedad de polímeros con las MSNs, confiriéndoles propiedades muy interesantes. El proceso consiste en la formación de especies activas (usualmente radicales libres) sobre las MSNs por medio de la radiación, los cuales reaccionan con el grupo reactivo (generalmente

un grupo vinilo) de la molécula a injertar. Una de las principales ventajas de este método es que se lleva a cabo a condiciones suaves y se evitan procedimientos complejos de síntesis y/o purificación. (Fu et al., 2020)

Actualmente, la radiación gamma proveniente del decaimiento radiactivo de radioisótopos es la más utilizada para realizar la funcionalización de las MSNs. Sin embargo, también es posible realizarla a partir de microondas, pero este campo aún está poco desarrollado.

5.1.2.2.1. Radiación gamma

La radiación gamma es un tipo de radiación onda electromagnética que se produce generalmente por elementos radiactivos o en procesos como la aniquilación de un par positrón-electrón. Los radioisótopos tienen un núcleo inestable que pasa por una serie de decaimientos hasta alcanzar una configuración estable. Generalmente, las sustancias radiactivas poseen un número muy grande o demasiado pequeño de neutrones respecto al número de protones que poseen, por lo que resulta difícil que la fuerza nuclear los mantenga unidos en el núcleo. Las fuentes radioisotópicas más utilizadas con fines de investigación son el Co^{60} (Figura 23) y Cs^{137} , las cuales emiten radiación gamma. (Sun et al., 2017)

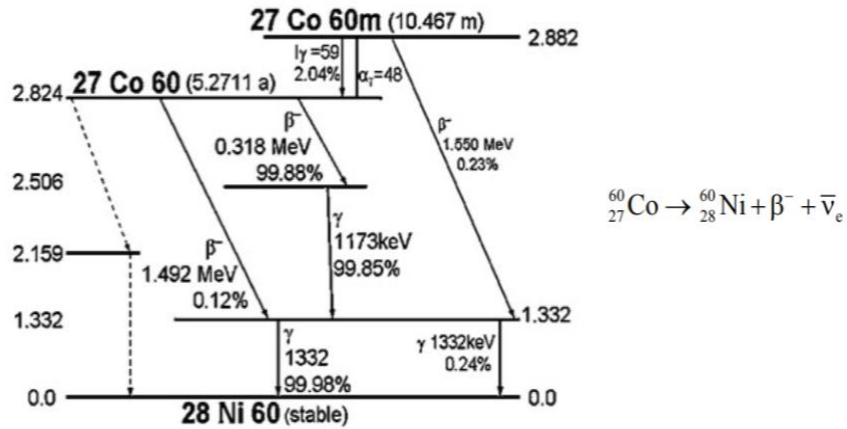


Figura 23. Decaimiento radiactivo del Co^{60} (Sun et al., 2017)

Los rayos gamma han sido ampliamente usados en la esterilización de alimentos y en la síntesis de polímeros en la industria durante muchos años. En la actualidad, también es uno de los métodos físicos más novedosos para la síntesis de distintas clases de materiales como películas delgadas, hidrogeles, minerales, membranas, entre otras. (Vu et al., 2021)

El proceso de post-injerto mediante radiación gamma se puede lograr por medio de 3 formas: pre-irradiación, pre-irradiación oxidativa o irradiación directa (simultánea) (Figura 24).

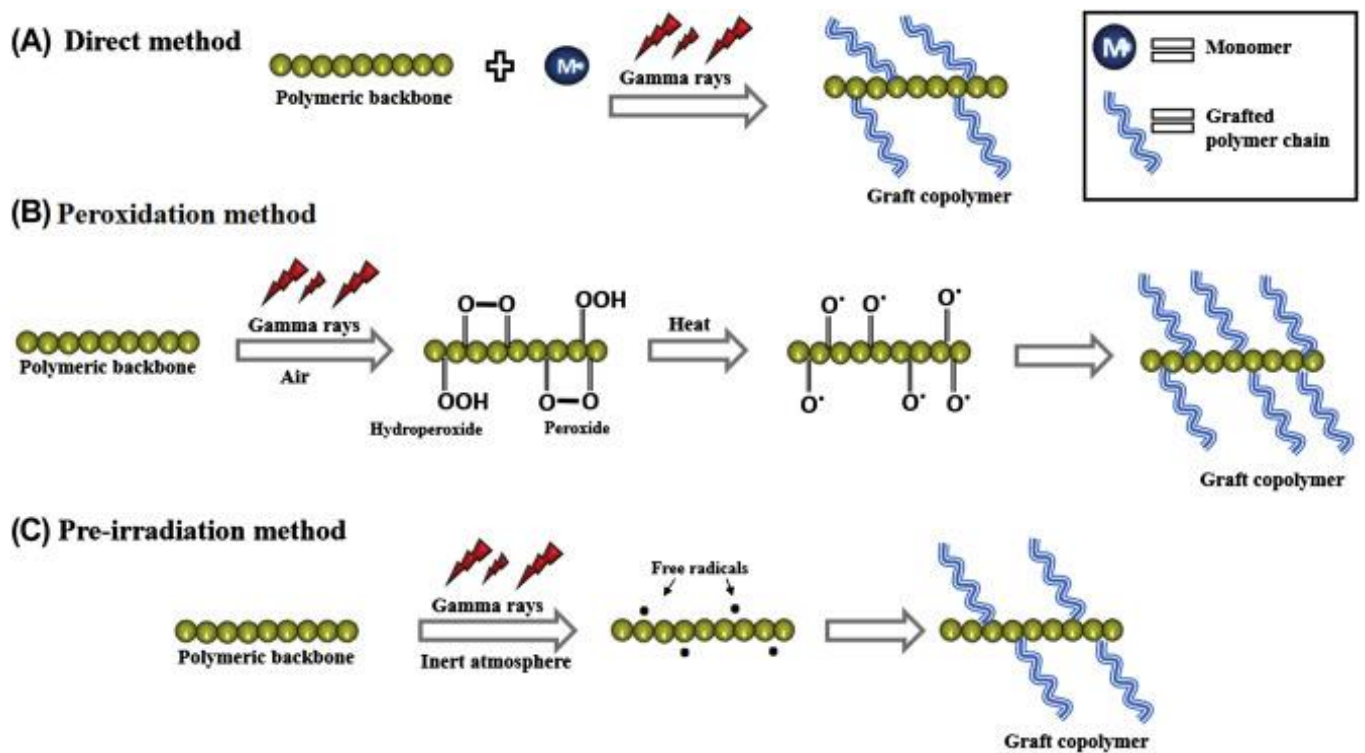


Figura 24. Métodos de post-injerto por radiación (Pino-Ramos et al., 2018)

En el método de pre-irradiación, la matriz o base es irradiada en una atmósfera inerte para generar radicales libres en su superficie e inmediatamente es puesta en contacto con el monómero(s) a injertar. En el método de pre-irradiación oxidativa, la matriz o base es irradiada en una atmósfera de O_2 o aire que da lugar a la formación de hidroperóxidos y peróxidos en la superficie, los cuales posteriormente son puestos en contacto con algún monómero en atmósfera inerte y sometidos a calentamiento para romper estos enlaces y generar los radicales libres que inician la reacción de injerto. Finalmente, en la irradiación directa o simultánea, tanto la matriz como el monómero son irradiados al mismo tiempo en atmósfera inerte mientras están en contacto, para producir radicales libres en ambos sustratos, los cuales inician la reacción de injerto. (Khan et al., 2019)

Sin embargo, debido a que la superficie de las MSNs es inerte (inorgánica), resulta difícil que los grupos funcionales se adhieran directamente a la superficie. Por esta razón, las MSNs deben ser silanizadas antes de llevar a cabo el proceso de post-injerto asistida por radiación. (Khan et al., 2019)

La silanización es la técnica más popular para la modificación de la superficie de las MSNs, la cual consiste en la introducción de moléculas de un alcoxisilano organofuncional en la superficie del material a partir de los grupos hidroxilo presentes (Figura 25). Generalmente, para las MSNs sintetizadas por el método sol-gel, la superficie con los grupos Si-OH es funcionalizada en una disolución etanólica del grupo silano justo después de retirar el surfactante por calcinación. La finalidad de realizarlo inmediatamente es reducir el grado de agregación de las partículas al evitar la formación de enlaces Si-O-Si una vez que el surfactante es eliminado. (Khung et al., 2015)

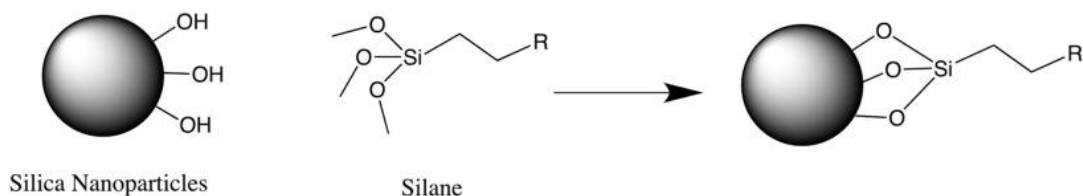


Figura 25. Silanización de la superficie de MSNs. (Khung et al., 2015)

En este método de funcionalización, primero las MSNs se disuelven en un disolvente adecuado y después se añade la molécula que se busca injertar. Las muestras son sometidas a radiación gamma a temperatura ambiente. Posteriormente, las muestras son centrifugadas, lavadas y secadas al vacío. Este método resulta simple, versátil y además es posible controlar el porcentaje de injerto ajustando la dosis de radiación absorbida y la concentración del monómero a

injertar. (Fu et al., 2020) Sin embargo, cuenta con la desventaja del efecto de entrecruzamiento de las cadenas de silanos, lo cual resulta en una distribución desigual de los grupos R en la superficie. (Khung et al., 2015) El post-injerto asistido radiación gamma se ha llevado a cabo anteriormente en muchos tipos de nanopartículas, especialmente de tipo metálicas y poliméricas. Recientemente, se ha utilizado en distintas clases de nanopartículas de sílice.

Por ejemplo, Fu et al. (2020) funcionalizaron NPs partir de radiación gamma para injertar fluoruro de polivinilideno (PVDF) en su superficie. Primero, la superficie de las nanopartículas fue modificada utilizando MPS para tener la presencia de grupos vinilo (C=C) en el material inorgánico. Las NPs modificadas fueron mezcladas con el PVDF y posteriormente irradiadas con Co^{60} a temperatura ambiente. En la Figura 26 se muestra una ilustración representativa del procedimiento.

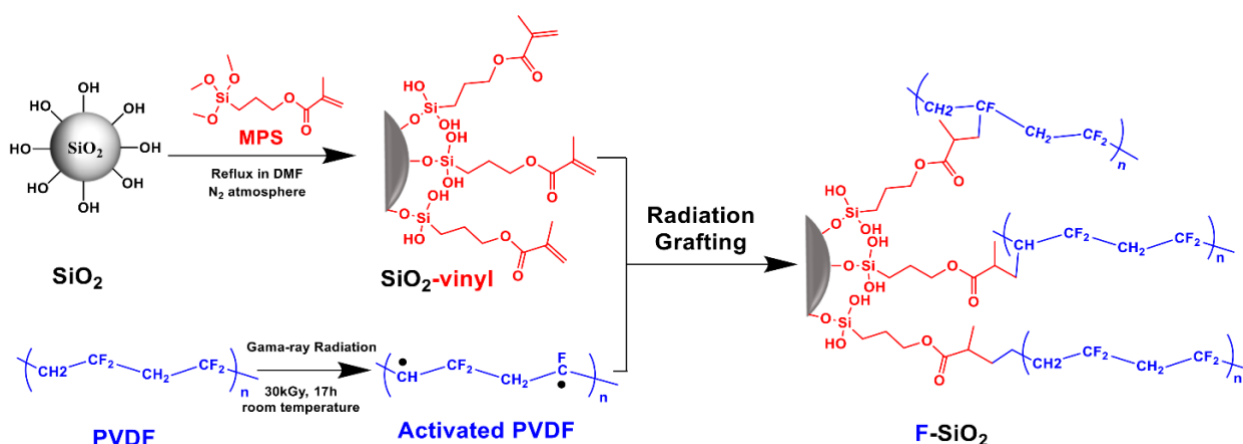


Figura 26. Esquema de funcionalización de SiO₂ por radiación (Fu et al., 2020)

Khan et al. (2019) también realizaron la modificación de MSNs a través de radiación gamma. Las MSNs fueron previamente silanizadas con viniltrietoxisilano (VTES) para introducir grupos vinilo a la superficie. Posteriormente, las MSNs fueron

irradiadas simultáneamente con estireno para realizar la funcionalización por post-injerto (Figura 27).

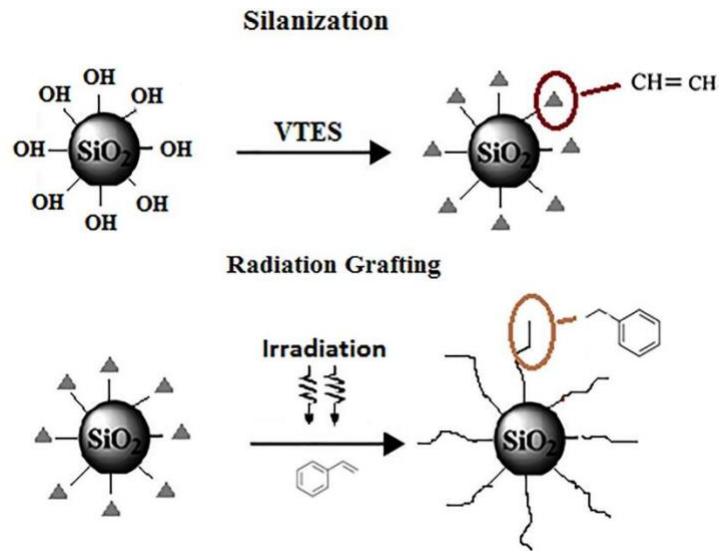


Figura 27. Esquema de funcionalización de MSNs por radiación gamma. (Imagen modificada de Khan et al., 2019)

Como resultado de la investigación, determinaron que el injerto se ve afectado por las condiciones de reacción: dosis absorbida, concentración de monómero y tipo de disolvente utilizado. El % de injerto incrementa cuando la dosis absorbida es mayor debido a que el injerto depende de la cantidad de radicales libres que la radiación produce sobre los materiales. En cuanto a los disolventes, encontraron que se obtuvo un mayor % de injerto utilizando metanol comparado con el propanol y etanol. Además, el porcentaje incrementó al aumentar la concentración de monómero debido a hay una mayor cantidad de moléculas de monómero disponibles para reaccionar con los radicales libres. Sin embargo, a una concentración del 50% de monómero, la cantidad de injerto llega a un máximo y a concentraciones más altas disminuye (Figura 28). Esto es consecuencia de que la viscosidad en el medio de reacción se vuelve muy alta, afectando el fenómeno de

difusión de los macroradicales que impide que estos puedan llegar a injertarse sobre las MSNs (Khan et al., 2019)

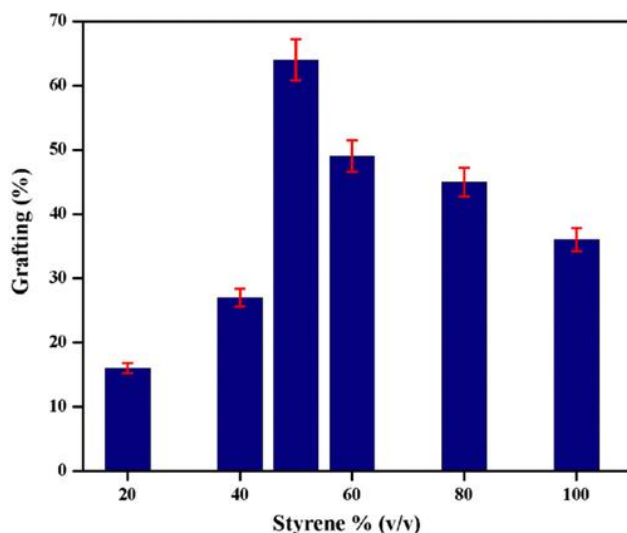


Figura 28. Efecto de la concentración de monómero en el porcentaje de injerto. (Khan et al., 2019)

En comparación con los materiales obtenidos por el método de co-condensación, los materiales funcionalizados por post-injerto tienen estructuras porosas más estables, así como una mayor estabilidad térmica. Sin embargo, el grado de funcionalización que se obtiene es menor debido al número limitado de grupos silanol que se encuentran libres en la superficie. (Sun, X., 2012)

La selección del método más adecuado para llevar a cabo la funcionalización depende en gran parte de la estabilidad de los grupos orgánicos a injertar pues las condiciones de reacción durante la síntesis del método sol-gel implica condiciones de reacción drásticas como el uso de ácidos o bases fuertes. Por consiguiente, el método de co-condensación no es apto para realizar el injerto de grupos funcionales sensibles a estas condiciones ya que al llevarse a cabo la síntesis y funcionalización simultáneamente, estos se verían afectados. Por lo tanto, para injertar grupos

sensibles, el método de post-injerto resulta una mejor alternativa ya que las condiciones utilizadas suelen ser más suaves. (Jadhav et al., 2015)

Yismaw et al. (2020) funcionalizaron MSNs de tipo MCM-48 a través de los 2 métodos de funcionalización: post-injerto y de co-condensación. Emplearon CTAB como surfactante, TEOS como precursor de sílice y MPS como molécula de injerto en la funcionalización.

En el método de post-injerto, las MSNs fueron sintetizadas a partir del método sol-gel y después fueron modificadas con el MPS. La reacción se realizó sin catalizador y a temperatura ambiente, en una disolución de etanol y tolueno bajo agitación constante durante 17 horas. Posteriormente, el surfactante se retiró por medio de extracción de disolventes y las MSNs se centrifugaron, lavaron y secaron al vacío.

En el método de co-condensación, el método de síntesis fue el mismo pero el MPS fue añadido directamente a la disolución de reacción durante la síntesis. Después las MSNs fueron centrifugadas, lavadas y secadas al vacío. Cabe destacar que se varió el intervalo de tiempo en que el MPS se añadió después del TEOS a la mezcla y comprobaron que al añadir el MPS cuando las partículas ya se encuentran prácticamente formadas propicia una mejor selectividad en la funcionalización de la superficie para este método. La Figura 29 ilustra la ruta de síntesis empleada en ambos casos, así como los tipos de grupos silanol anclados en la superficie.

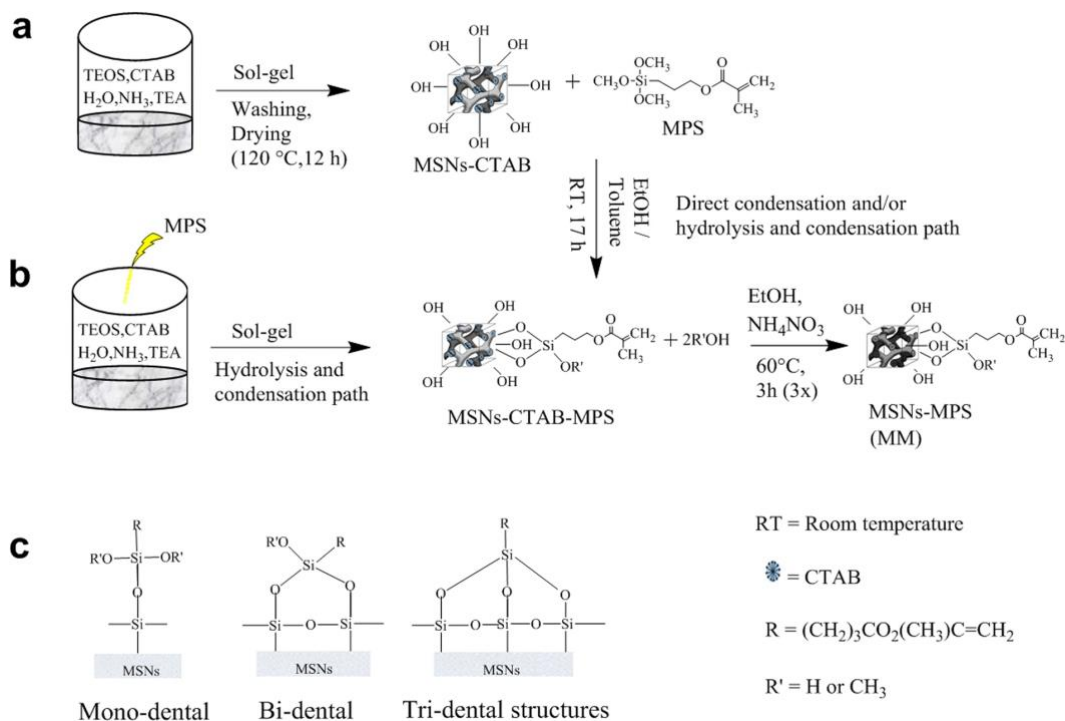


Figura 29. a) Método post-sintético, b) Método de co-condensación, c) Tipos de grupos silanol en la superficie. (Yismaw et al., 2020)

El mejor control en la funcionalización de la superficie externa se obtuvo en el método de post-injerto. Sin embargo, el método de co-condensación tiene un enfoque más sencillo y se obtuvo una mayor homogeneidad en la distribución de los grupos orgánicos en todo el material. La estructura mesoporosa ordenada y la morfología de las MCM-48 no resultaron afectadas por ninguna de las 2 rutas de funcionalización y ambos métodos preservaron las características internas necesarias para su posterior aplicación como sistemas de liberación de fármacos. (Yismaw et al., 2020)

Por otro lado, Talavera-Pech et al. (2019) sintetizaron MCM-41 funcionalizadas con grupos amino a partir del método de co-condensación y de post-injerto. Para realizar el primer método, realizaron el procedimiento de síntesis sol-gel con la diferencia de

que se añadió el APTES inmediatamente después de agregar el TEOS al medio de reacción. De esta manera se realizó la síntesis y funcionalización simultáneamente. Para el método de post-injerto, después de sintetizar las MSNs, éstas se suspenden en una disolución de APTES en tolueno, la cual es puesta a reflujo para que se lleve a cabo la amino-funcionalización. Determinaron que existen cambios morfológicos, estructurales y de superficie en las MSNs dependiendo del método de funcionalización empleado. El método de co-condensación presenta una modificación en la estructura hexagonal, además estas MSNs tienen un mayor área superficial y volumen de poro (Figura 30).

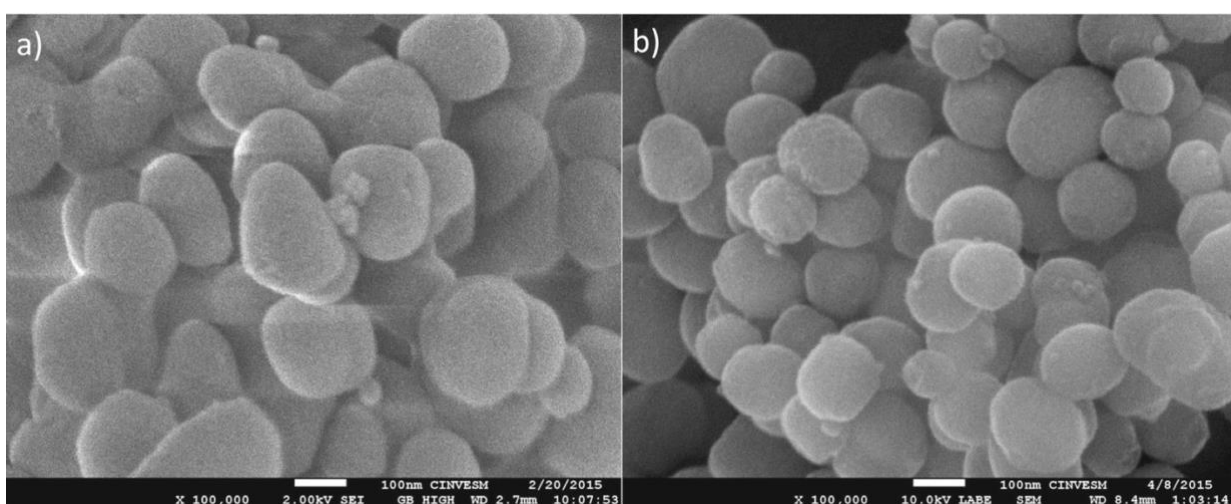


Figura 30. Imágenes SEM de MSNs por método a) co-condensación, b) post-injerto. (Talavera-Pech et al., 2019)

En cambio, por el método de post-injerto las MSNs presentan mayor densidad de grupos amino en la superficie externa. De acuerdo con su investigación, el método de funcionalización determina la posición y la cantidad de grupos amino depositados en el material, lo cual afecta la rapidez de adsorción. (Talavera-Pech et al., 2019)

5.1.2.2.2. Microondas

En la actualidad, el uso de las microondas para la síntesis de materiales se ha vuelto cada vez más común. Este método presenta ventajas en comparación con el método de calentamiento convencional como tiempos de reacción más cortos, un tamaño pequeño de partícula, una alta cristalinidad del material, así como mejor rendimiento y pureza en el producto obtenido. También facilita reacciones de difícil procedimiento como la amidación directa de ácidos carboxílicos con aminas. Además, este método destaca principalmente porque se adecua a los principios de la Química Verde, ya que se reduce el uso de energía y de disolventes orgánicos, los cuales son contaminantes. Este método ya ha sido utilizado satisfactoriamente en la modificación de polisacáridos como quitosano y celulosa. (Mortada et al., 2017)

Por ejemplo, Lourenço et al. (2017) realizaron la modificación de organosilicas mesoporosas periódicas (PMOs), los cuales son materiales mesoporosos cuya estructura está conformada por silsesquioxanos enlazadas con partes orgánicas, por lo que no se requiere de una fuente de sílice para sintetizarlo y no es un material enteramente inorgánico, pero es un material parecido a las MSNs.

Utilizaron el método de microondas para llevar a cabo una reacción de N,N-dialquilación en las PMOs de sílice-fenileno funcionalizadas con grupos amino. Para ello, probaron 2 rutas sintéticas; en el primero añadieron 2-bromopropano y yoduro de potasio a una suspensión de las PMOs y calentaron con microondas a 175° C durante 1 h. En el otro añadieron 3-cloropropionitrilo y calentaron a las mismas condiciones. Con las pruebas de caracterización realizadas se encontró que en

ambos materiales sintetizados se mantuvo la estructura mesoporosa después del tratamiento con microondas, por lo que este método puede resultar adecuado para materiales mesoporosos. (Lourenço et al., 2017)

Kenawy et al. (2018) funcionalizaron MSNs de tipo MCM-41 con ácido tioglicólico (TgA) utilizando microondas. Primero sintetizaron las MSNs por el método sol-gel, y después fueron calentadas con 3-aminopropil-trimetoxisilano (APTMS) disuelto en xileno por 24 h. Las MSNs obtenidas se filtraron, lavaron con etanol y secaron durante 24 h. Posteriormente, se añadió el TgA e irradió con microondas durante 5 min con una potencia de 600 W. De esta manera se obtuvieron las MSNs funcionalizadas (Figura 31).

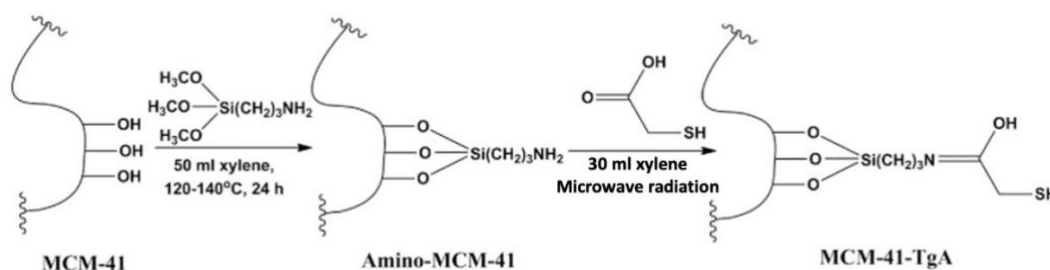


Figura 31. Funcionalización de MSNs por microondas (Imagen modificada de Kenawy et al., 2018)

El área superficial fue de 980 nm^{-1} y 470 nm^{-1} en las MSNs sin funcionalizar y las funcionalizadas, respectivamente. Esta disminución se debe a la adición de grupos orgánicos en la superficie de las MSNs, lo cual evita el libre acceso de las moléculas de nitrógeno a los poros durante las pruebas de adsorción por el método de Brunauer-Emmett-Teller (BET). De acuerdo con los estudios termodinámicos realizados, el proceso de adsorción en estas MSNs es espontáneo y exotérmico. La mesoporosidad del material no se vio afectada por el proceso de funcionalización,

pues el tamaño de poro calculado fue de 2.40 nm, mientras que en las originales fue de 2.35 nm. Los análisis realizados, entre ellos el SEM (Figura 32), mostraron que la estructura de las MSNs funcionalizadas era parecida al algodón puesto que existe una fase cristalina superpuesta a una fase amorfa. (Kenawy et al., 2018)

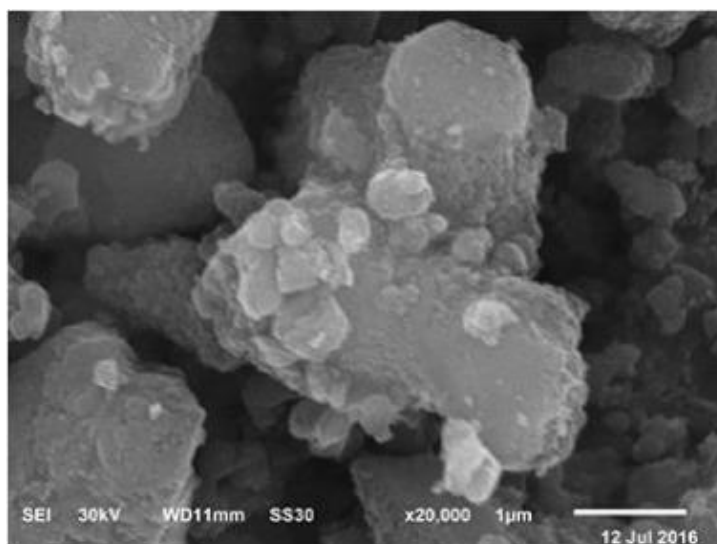


Figura 32. SEM de MSNs funcionalizadas con TgA por microondas (Kenawy et al., 2018)

Las MSNs funcionalizadas fueron probadas para la adsorción de cadmio y mercurio. La capacidad de adsorción a pH: 6 fue de 91.3 mg g⁻¹ para Cd(II) y de 42.8 mg g⁻¹ para Hg(II), lo cual es mejor que la de otros adsorbentes reportados en la literatura. Las MSNs modificadas fueron utilizadas satisfactoriamente en la remoción de Cd(II) y Hg(II) en el agua de la llave, agua de mar, sangre y muestras de pescado, adsorbiendo entre el 95 y 100% de estos iones metálicos. (Kenawy et al., 2018)

Estos resultados muestran que el uso de las microondas para funcionalizar la MSNs es viable pues las propiedades del material como tamaño de poro y capacidad de absorción, no se ven afectadas y posiblemente pueden funcionar como sistemas de

liberación de fármacos. Sin embargo, este método aún está en desarrollo pues hay pocos trabajos reportados.

6. Nanopartículas de sílice mesoporosas para el tratamiento de cáncer

6.1. Conceptos generales

El cáncer es una enfermedad genética que involucra el crecimiento descontrolado de células cancerosas, las cuales pueden desarrollarse y propagarse a cualquier parte del cuerpo, incluido los órganos. Las células cancerosas difieren de las células normales en que ignoran las señales que les indican que deben dejar de dividirse o empezar el proceso de muerte celular programada (apoptosis). Además, estas células son menos especializadas que las células normales, por lo que no tienen una función específica. (INC, 2015)

El cáncer es una de las primeras causas de muerte en el mundo; además su incidencia y mortalidad se encuentran en aumento. En el año 2020 se presentaron 19.3 millones de casos nuevos de cáncer y casi 10 millones de muertes en el mundo a causa de éste. El cáncer es la primera o segunda causa de muerte antes de los 70 años en 112 de 183 países. Para el año 2040, se espera que los casos aumenten a 28.4 millones, lo cual representa un crecimiento del 47% respecto al 2020. (Sung et al., 2021)

Los tipos más comunes de cáncer que se presentan son: cervicouterino, mama, próstata, pulmón, estómago, colorrectal y de hígado. (Shah et al., 2018) Los tratamientos más comunes implican cirugía, radiación y medicamentos. Dependiendo del tipo de cáncer y la etapa en la que se encuentre, se utiliza uno o

varios tratamientos, ya que cada tipo de cáncer responde de manera diferente. La cirugía se utiliza para remover un tumor cancerígeno o una parte del cuerpo que se encuentre afectada. En la radioterapia se utilizan dosis altas de radiación para destruir las células cancerosas y disminuir el tamaño de los tumores. Por otro lado, los medicamentos se emplean para impedir la propagación de las células cancerosas. (ACS, 2020) Los tratamientos para cáncer en los que se utilizan medicamentos, se clasifican en:

- Quimioterapia
- Terapia dirigida
- Inmunoterapia
- Terapia hormonal.

De los tratamientos mencionados anteriormente, el más utilizado es la quimioterapia. Sin embargo, este tratamiento presenta varios efectos adversos, lo cual se debe a distintas causas, entre ellas: alta toxicidad, una baja disponibilidad del componente activo en el sitio del tumor, falta de especificidad y selectividad. (Shah et al., 2018)

Otro de los tratamientos utilizados es la terapia dirigida, la cual consiste en fármacos que actúan de manera selectiva sobre genes, proteínas o algún otro “blanco” que contribuya al crecimiento o supervivencia del cáncer. En esta terapia por lo general se utilizan medicamentos micromoleculares o anticuerpos monoclonales. Los medicamentos micromoleculares son moléculas pequeñas que pueden entrar a las células y se utilizan para actuar directamente sobre ellas. En cambio, los anticuerpos monoclonales o terapéuticos son proteínas que se adhieren a blancos

específicos de las células cancerosas y se utilizan para ayudar al sistema inmunitario a destruir estas células, para detener su crecimiento o incluso provocar su destrucción. (ASCO, 2019; INC, 2018)

En la actualidad, la terapia dirigida sólo es utilizada en algunos tipos de cáncer debido a que es compleja y aún continúa en desarrollo para conocer los cambios específicos en las células cancerosas y de esta manera poder mejorar la efectividad del tratamiento. (ASCO, 2019)

A pesar de estos avances, el cáncer aún continúa siendo una de las principales causas de muerte en el mundo. Resulta sumamente difícil de tratar principalmente a causa de la resistencia desarrollada a los fármacos y a los efectos adversos que están asociados a los tratamientos convencionales con fármacos. (Choi et al., 2016)

Recientemente, se ha considerado que los sistemas de liberación de fármacos a base de nanopartículas pueden tener un gran potencial para el tratamiento efectivo de varios tipos de cáncer, ya que se podría mejorar el efecto terapéutico y al mismo tiempo disminuir los efectos adversos. (Choi et al., 2016)

6.2. Sistemas de liberación de fármacos para tratamiento de cáncer

Un sistema de liberación de fármacos (DDS) se define como una formulación o dispositivo que permite la introducción de una sustancia terapéutica en el cuerpo, mejorando su eficacia y seguridad al controlar la velocidad, el tiempo y el lugar de liberación del fármaco dentro del cuerpo. (Jain, K.K, 2020)

Los fármacos pueden ser introducidos al cuerpo por varias rutas anatómicas: parenteral, dermal, pulmonar, mediante el sistema gastrointestinal, etc. La elección

de la vía de administración depende de la enfermedad, el efecto deseado y el producto disponible. Los fármacos pueden ser administrados directamente al órgano afectado o pueden ser administrados sistémicamente y direccionados hacia el órgano. (Jain, K.K., 2020)

A pesar de los grandes progresos en la biomedicina, muchos fármacos poseen efectos adversos debido a que interactúan con tejidos sanos y enfermos al mismo tiempo. Por lo que aún se tiene limitaciones en el tratamiento de muchas enfermedades como el cáncer, las enfermedades neurodegenerativas e infecciosas. (INC, 2015)

De acuerdo con Jain, K.K., (2020) un DDS ideal debe cumplir con las siguientes características:

- Incrementar la biodisponibilidad del fármaco.
- Proveer la liberación controlada del fármaco.
- Transportar el fármaco intacto al sitio de acción, evitando su liberación en los tejidos sanos.
- El producto debe ser estable.
- Tener un alto grado de dispersión de fármaco.
- El mismo método debe ser aplicable a un amplio rango de fármacos.
- Fácil de administrar a los pacientes.
- Seguro y confiable.
- Viable económicamente.

En el desarrollo de un DDS, se pueden utilizar diferentes clases de nanopartículas como nanoacarreadores de fármacos (Figura 33). Estos pueden ser liposomas, micelas, dendrímeros, polímeros, nanopartículas inorgánicas o nanopartículas de sílice mesoporosas. (Choi et al., 2016)

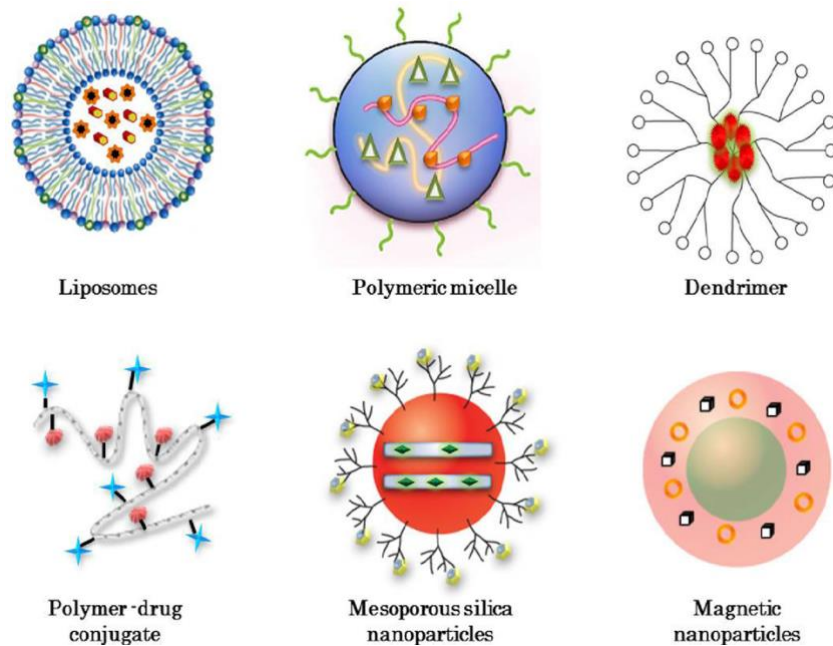


Figura 33. Representación de distintos tipos de nanoacarreadores. (Choi et al., 2016)

En la actualidad se tiene un gran interés en las MSNs como DDS debido a sus características, ya que se combina la estabilidad física y química del material de sílice con el gran potencial de su estructura mesoporosa. Su gran área superficial, gran volumen de poro, buena biocompatibilidad y el poder controlar el tamaño de partícula, son propiedades únicas que las vuelven óptimas como candidatas para ser parte de un sistema de liberación de fármacos. (Wang et al., 2015) Cabe mencionar que las principales vías de administración de las MSNs son intravenosa, subcutánea e inyecciones intratumorales. (Vallet-Regí et al., 2018)

Las MSNs destacan sobre otros tipos de nanopartículas inorgánicas principalmente debido a su baja toxicidad. Esto ya ha sido comprobado por estudios *in vitro* en líneas celulares normales y cancerígenas. Por ejemplo, Draça et al. (2021) realizaron estudios *in vitro* e *in vivo* para probar MSNs de tipo SBA-15 como potencial DDS antitumoral. Las MSNs fueron cargadas con cisplatino (CP), un fármaco quimioterapéutico, y fueron probadas contra células de melanoma metastático de ratón (B16F1). La actividad de las MSNs cargadas (SBA-15|CP) fue similar a la del fármaco solo. Sin embargo, las SBA-15|CP redujeron la toxicidad del fármaco y el crecimiento tumoral se vio detenido. (Draça et al., 2021)

Las MSNs también tienen un gran potencial para mejorar la biodisponibilidad de los fármacos insolubles en agua. La insolubilidad resulta en una baja absorción del fármaco en el cuerpo y, debido a que aproximadamente el 70% de los fármacos en desarrollo presentan esta propiedad, resulta prometedor el uso de las MSNs para mejorar la biodisponibilidad. Además, cuando las moléculas de fármaco se encuentran dentro de los poros de las MSNs, el espacio de confinamiento puede reducir la cristalización del fármaco en estado amorfo. Esto conlleva a la reducción de la energía reticular, comparada con el fármaco cristalino, lo cual resulta en una mejora en la velocidad de disolución y en la biodisponibilidad del fármaco. Otra ventaja es que la superficie hidrofílica de las MSNs facilita la humectación y dispersión del fármaco contenido dentro de sus poros, lo que permite una rápida disolución. (Zhou et al., 2018)

Adicionalmente a sus propiedades intrínsecas, las MSNs pueden ser funcionalizadas para generar diferentes estrategias para la liberación de fármacos

se realice de manera controlada, usualmente mediada por las interacciones entre las moléculas del fármaco y los grupos funcionales presentes en las MSNs, de tal manera que disminuyan la velocidad de difusión. También se pueden injertar polímeros o moléculas para bloquear las entradas de los poros y evitar la liberación prematura de los fármacos. Por ejemplo, es posible incorporar moléculas mediante la funcionalización para que actúen como compuertas estímulo-responsivas. De manera que, al existir un estímulo interno o externo, se desencadene la apertura de las compuertas y se libere el fármaco contenido en los poros. (Wang et al., 2015; Vallet-Regí et al., 2018)

La mayor desventaja de las MSNs funcionalizadas para su utilización como DDS, se presenta en su producción a gran escala. En un laboratorio, la reproducibilidad de la síntesis resulta sencilla, pero a nivel industrial no es posible tener un control tan preciso en los lotes de producción. Además, con relación a la biocompatibilidad, se ha encontrado que la toxicidad depende de diversas características de las MSNs: tamaño, forma, química de superficie y carga de superficie. (Vallet-Regí et al., 2018)

Sin embargo, a pesar de las ventajas mencionadas anteriormente, las MSNs son funcionalizar no son utilizadas como sistemas de liberación de fármacos debido a que no proveen un control sobre la liberación, pues se genera difusión de carga útil y además pueden producir citotoxicidad en los tejidos sanos. Por lo tanto, se buscan maneras de evitar la liberación prematura de los fármacos encapsulados a través de la funcionalización de las MSNs con diferentes ligandos que sean capaces de responder a algún estímulo. De esta manera resulta posible desencadenar la

liberación como respuesta a ciertos estímulos o se puede dirigir la liberación hacia las células objetivo. (Thi et al., 2019)

Por lo tanto, a partir de la modificación de las MSNs, se han desarrollado diversos estudios que han empezado a demostrar la efectividad de su uso como DDS de fármacos quimioterapéuticos.

6.2.1. Sistemas de liberación termosensibles

Debido a que el tejido en los tumores presenta un incremento de temperatura con respecto al tejido normal, el desarrollo de MSNs termosensibles como DDS puede ser de gran utilidad para actuar selectivamente sobre los tumores. Para obtener MSNs sensibles a la temperatura, éstas son funcionalizadas con polímeros que presenten esta característica y así puedan actuar como válvulas de control sobre los poros del material. Los polímeros termosensibles presentan variaciones en su conformación estructural al cambiar la temperatura del medio en el que se encuentran, por lo que puede evitar la liberación prematura del fármaco, así como permitir la liberación cuando esta cambia. (Senapati et al., 2019)

Por ejemplo, Ugazio et al. (2016) sintetizaron MSNs termosensibles para ser utilizadas como acarreadores tópicos de quercetina (Q), un antioxidante para la piel. Para este fin, utilizaron el monómero N-isopropilacrilamida (NIPAM), pues una vez polimerizado, las cadenas sufren una transición de conformación a una temperatura cercana a la del cuerpo humano ($\sim 32^{\circ}\text{C}$), donde pasan de una conformación extendida a una colapsada. Junto con el NIPAM, incorporaron el 3-metacriloxipropil-trimetoxisilano (MPS) dentro de los poros. Además, utilizaron MSNs con dos

tamaños diferentes de poros (3.5 nm y 5 nm). Para llevar a cabo la funcionalización, los monómeros y el iniciador de polimerización fueron embebidos en los poros para dar paso a una reacción de copolimerización por radicales libres. Adicionalmente, realizaron pruebas *in vitro* y *ex vivo* con las MSNs cargadas con quercetina sobre piel porcina, con el fin de probar su utilidad como sistemas de liberación. Los resultados mostraron que las MSNs funcionalizadas presentaron la propiedad termosensible al monitorearse la liberación de la Q a temperatura por arriba y por debajo de la LCST del material (40°C y 20°C, respectivamente). Esto se debe a que, por arriba de la LCST, las cadenas poliméricas se contraen y dejan libre la entrada de los poros, permitiendo la liberación de Q (Figura 34). Las MSNs termosensibles con poros pequeños (3.5 nm) liberaron 11.8% más fármaco que las MSNs sin modificar. Lo mismo ocurrió con las MSNs termosensibles de poros grandes (5 nm), pero la diferencia de liberación fue del 20%. Esta diferencia es consecuencia de la fisisorción que se lleva a cabo en la superficie externa de las MSNs de poros pequeños. (Ugazio et al., 2016)

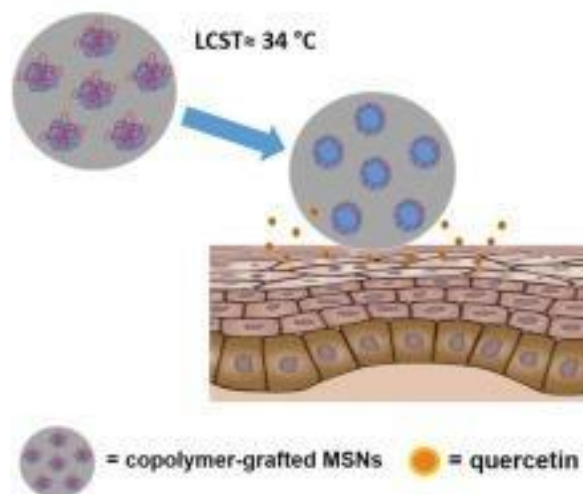


Figura 34. Representación de las MSNs liberando quercetina en la piel (Imagen modificada de Ugazio et al., 2016)

Igualmente, Amgoth et al. (2017) desarrollaron un DDS termosensible utilizando MSNs cargadas con el fármaco anticancerígeno mesilato de imatinib (ITM). Para ello recubrieron las MSNs con una capa del copolímero en bloque de pNIPAM y glicina (pNIPAM-*b*-Gly), de manera que se forma una película protectora para evitar la liberación prematura del fármaco. El pNIPAM-*b*-Gly es termosensible y se contrae y desprende de la superficie de las MSNs a una temperatura cercana a la corporal ($\sim 37^\circ\text{C}$), por lo que al entrar en contacto con el cuerpo, el copolímero que se encuentra como una película protectora deja libre los poros y se libera el ITM (Figura 35).

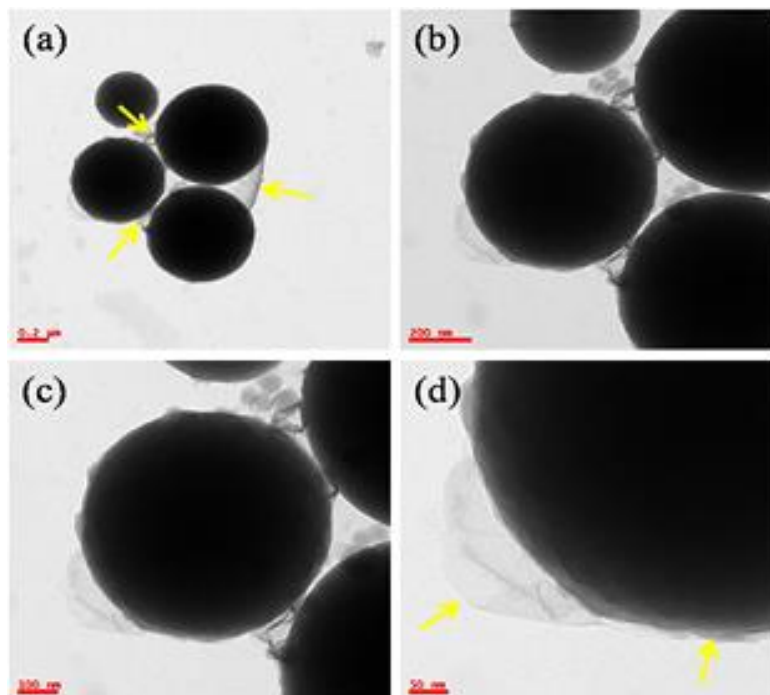


Figura 35. Micrografías de TEM a diferentes magnificaciones de las MSNs recubiertas con el (PNIPAM)-*b*-(Gly) a 37°C . Las flechas muestran el desprendimiento del copolímero en bloque. (Amgoth et al., 2017)

Las pruebas de liberación de ITM se realizaron a temperatura ambiente (25°C) y a la temperatura corporal (37°C). A 25°C la liberación fue de 71%, mientras a 37°C fue de 91%. Hubo una diferencia del 20% cuando la temperatura del medio

sobrepasó la LCST del material, siendo mayor la liberación debido a que a esta temperatura la película del copolímero se desprendió de las MSNs. (Amgoth et al., 2017)

También se hicieron pruebas de viabilidad en células sanas, donde se mostró que las MSNs, sin presencia de fármacos, no tienen ningún efecto en las células no cancerígenas, por lo que son seguras y biocompatibles. Cuando se probó en células cancerígenas, se mostró que a las 24 h de haberse liberado el fármaco ITM hubo una inhibición de >90% en las células de cáncer de leucemia K562. (Amgoth et al., 2017)

6.2.2. Sistemas de liberación pH-sensibles

Las MSNs funcionalizadas como DDS sensibles al pH tienen gran potencial para ser empleadas en la terapia de cáncer. Estos sistemas son diseñados para mantenerse estables en un pH de 7.4, el cual es el pH de la sangre. Sin embargo, a pH menores, deben mostrar sensibilidad debido a que el ambiente tumoral se encuentra a pHs menores (6-7.2). (Chen et al., 2019)

El principal enfoque se basa en la obtención de materiales que cambien su hidrofiliidad en base al pH del medio en que se encuentra. Para alcanzar este objetivo, se incorporan polímeros pH-sensibles sobre las MSNs, donde las cadenas poliméricas cambian de conformación entre un estado extendido a uno colapsado, dependiendo del pH del medio. Este cambio se lleva a cabo debido a los grupos ionizables del polímero, los cuales al adquirir una carga neta (positiva o negativa) aumentan las fuerzas de repulsión entre las cadenas, provocando que la

conformación de estas cambie (Figura 36). Entre los polímeros más utilizados se encuentran el poli(acido acrílico), el poli(acido metacrílico) y la poli(vinil piridina) (Gisbert-Garzarán et al., 2020)

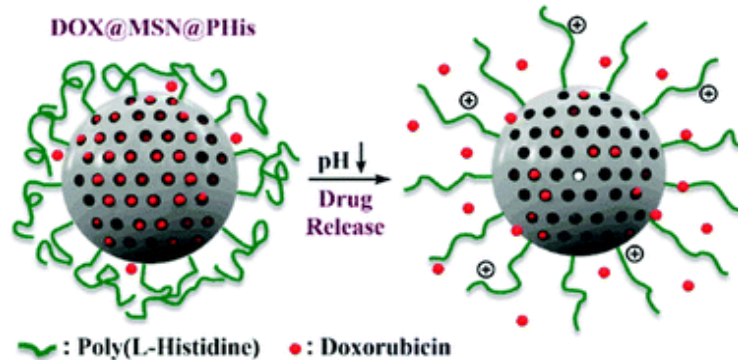


Figura 36. Ejemplo de MSNs funcionalizadas con un polímero pH-sensible (Bilalis et al., 2016)

Shah et al. (2018) modificaron superficialmente MSNs para obtener un DDS sensible al pH. Primero sintetizaron las MSNs (MCM-41) por el método sol-gel, removiendo el surfactante por calcinación. Posteriormente, las MCM-41 se dispersan en metanol a pH ácido, se añade el APTES y finalmente se agrega una disolución de quitosano (CS) al 0.5 % en ácido acético a temperatura ambiente y bajo agitación constante (Figura 37).

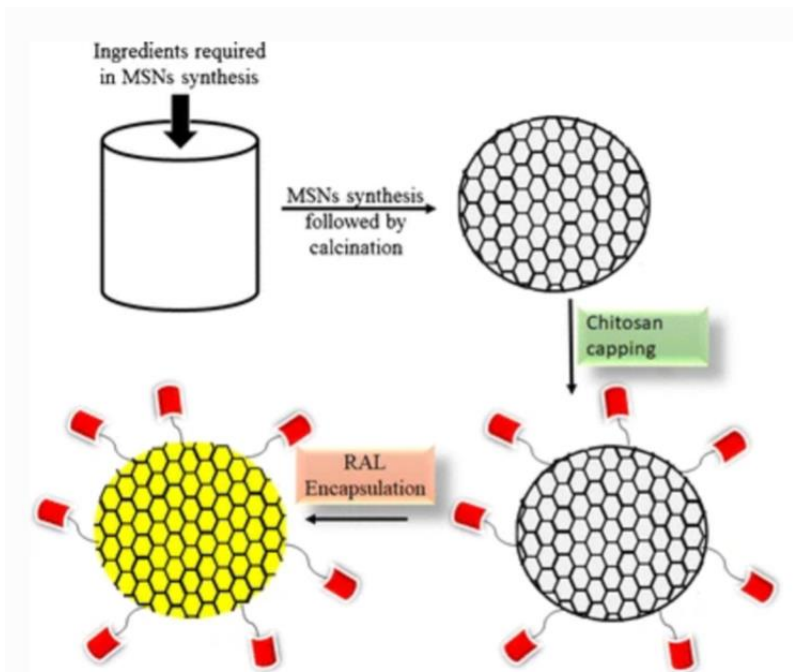


Figura 37. Representación de obtención de MSNs modificadas (Imagen modificada de Shah et al., 2018)

Las MSNs modificadas mostraron tener pH-sensibilidad, pues la liberación del fármaco es un 30% menor cuando el pH del medio cambia de 5.6 a 7.4 debido a que las cadenas de CS colapsan al aumentar el pH y se forma una película que cubre los poros e impide la liberación del fármaco albergado en el interior de la nanopartícula. (Shah et al., 2018)

Azali et al. (2020) funcionalizaron MSNs con el polímero pH-sensible poli(2-vinilpirrolidona) (PVP) para ser utilizado en la liberación del fármaco quimioterapéutico 5-fluorouracilo (5-FU). Las MSNs fueron obtenidas por el método de co-condensación, donde las MSNs fueron sintetizadas al mismo tiempo que el PVP fue incorporado a la mezcla de reacción, después de ser añadido el precursor de sílice. El polímero PVP es hidrofóbico por arriba de su pKa y se encuentra en estado globular (colapsado) bloqueando los poros. Sin embargo, al cambiar el pH

por debajo de su pKa, se vuelve hidrofílico y cambia su conformación a una extendida, por lo que permite la liberación del fármaco contenido en el interior de la MSN. Las MSNs modificadas (MSN-PVP) mostraron como resultado un aumento en la carga y liberación del fármaco en comparación con las MSNs sin funcionalizar. Además, reportaron que la liberación se llevó a cabo de manera gradual como se muestra en la Figura 38, lo cual es una característica ideal para los sistemas de liberación de fármacos. (Azali et al., 2020)

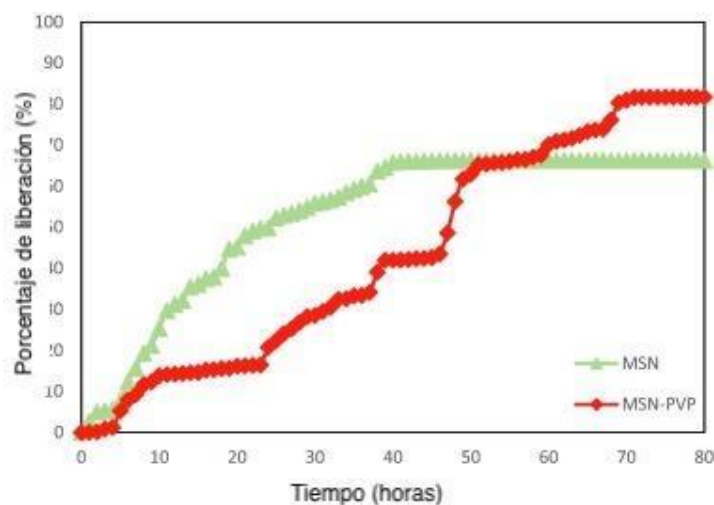


Figura 38. Gráfica del porcentaje de liberación con respecto al tiempo. (Imagen modificada de Azali et al., 2020)

Igualmente, Chen et al. (2018) desarrollaron un DDS pH-sensible a partir de MSNs, pero cargadas con clorhidrato de doxorrubicina (DOXCl). Los poros de las MSNs fueron cubiertos con mono-(6-etanodiamina-6-desoxi)- β -ciclodextrina (β -CD-NH₂) y metoxipolietilenglicol (mPEG), los cuales forman enlaces sensibles al pH. El método de síntesis se muestra en la Figura 39.

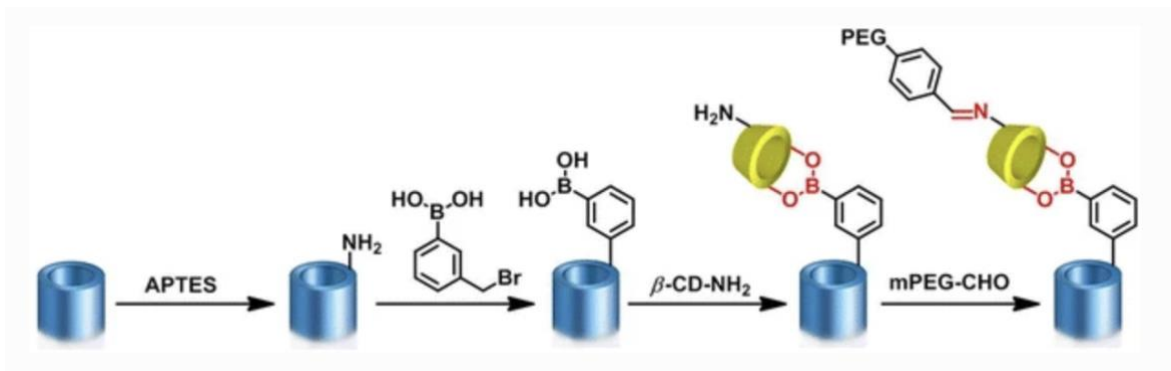


Figura 39. Esquema de síntesis de las MSNs-β-CD-PEG. (Chen et al., 2018)

Primero, las MSNs fueron sintetizadas mediante el proceso sol-gel. Después, se añadió el APTES seguido de ácido 3-(bromometil)fenilborónico. Posteriormente, se cargaron las MSNs con el fármaco DOXCl y se introdujo la β-CD-NH₂ para cubrir la entrada de los poros, a través de un enlace pH-sensible de éster borónico. Finalmente, se realizó el post-injerto de mPEG por medio de un enlace amino benzoico, el cual también es pH-sensible. El producto final fueron MSNs modificadas que presentan doble pH-sensibilidad (MSNs-β-CD-PEG).

Las MSNs fueron diseñadas para que al pH del ambiente extracelular de los tumores, el enlace amino benzoico del mPEG se hidrolice y libere el mPEG. Después, cuando las MSNs entran a las células, el pH del medio se vuelve más ácido, permitiendo que se hidrolice el enlace de éster borónico para liberar el β-CD-NH₂ y dejar la entrada de los poros libre para la liberación del DOXCl. Para demostrar lo anterior, se midió el potencial zeta durante 48 h a pH de 7.4 (pH de tejido normal), de 6.5 (pH de tejido tumoral) y de 5 (pH intracelular) a 37° C. A pH de 7.4 los potenciales se mantuvieron en una neutralidad eléctrica, mientras que a pH de 6.5 se alcanzaron 36.1 mV. Esto confirmó que el enlace de mPEG se hidrolizó. Por otro lado, a pH de 5 el potencial disminuyó aún más hasta -6.70 mV,

lo cual prueba que el β -CD-NH₂ se liberó cuando se alcanzó este pH. (Chen et al., 2018)

De acuerdo con estos resultados, es posible aprovechar la propiedad de doble pH-sensibilidad del sistema para utilizarlo como DDS en terapia de cáncer. (Chen et al., 2018)

6.2.3. Sistemas de liberación multiresponsivos

También existen materiales que presentan respuesta a más de un estímulo y se llaman multiresponsivos. Estos sistemas pueden tener una mayor selectividad al momento de liberar fármacos. Por ejemplo, Chen et al. (2019) sintetizaron un DDS para el fármaco DOX con sensibilidad a 2 tipos de estímulos: pH y glutatión (GSH), el cual es un poderoso antioxidante al interior de las células involucrado en procesos celulares como la diferenciación, proliferación y apoptosis. Sin embargo, la perturbación en su autorregulación está involucrada en la progresión del cáncer. (Traverso et al., 2013) Primero realizaron la síntesis de las MSNs por método sol-gel. Después las cargaron con el fármaco DOX y recubrieron las MSNs con una película de CS, la cual se disuelve en pH ácido al protonarse los grupos amino del CS. Sin embargo, aún con la capa de quitosano, se lleva a cabo la liberación prematura del fármaco incluso a condiciones suaves, lo cual genera una baja eficacia y citotoxicidad. Para solucionar este problema, desarrollaron un sistema multiresponsivo que permite la liberación del fármaco sólo cuando se presenta un segundo estímulo. En este ejemplo, es la alta concentración de GSH, lo cual es característico de las células cancerígenas. Para ello, las MSNs fueron recubiertas con CS mediante interacciones electrostáticas. Después se realizó el

entrecruzamiento *in situ* con N,N-bis(acrilol)cistamina (BAC) sobre el recubrimiento de CS a través de enlaces disulfídicos, los cuales son sensibles al GSH. Para que las MSNs fueran capaces de reconocer a las células cancerígenas y, de esta manera, reducir los efectos secundarios, sobre el recubrimiento de CS se añadió ácido fólico (FA), el cual le confiere la habilidad de dirección y control a las MSNs modificadas para identificar las células cancerígenas. De esta manera, las MSNs entran a la célula mediante endocitosis (mecanismo por el cual las células introducen moléculas o partículas a través de su membrana) gracias al reconocimiento de los receptores de ácido fólico. Una vez dentro, el recubrimiento de CS y BAC se logra disolver debido al bajo pH del medio y al GSH presente, por medio de la protonación de los grupos amino del CS y la ruptura de los enlaces disulfídicos del BAC (Figura 40). Entonces las entradas de los poros quedan libres y se libera el DOX, el cual produce la muerte celular. (Chen et al., 2019)

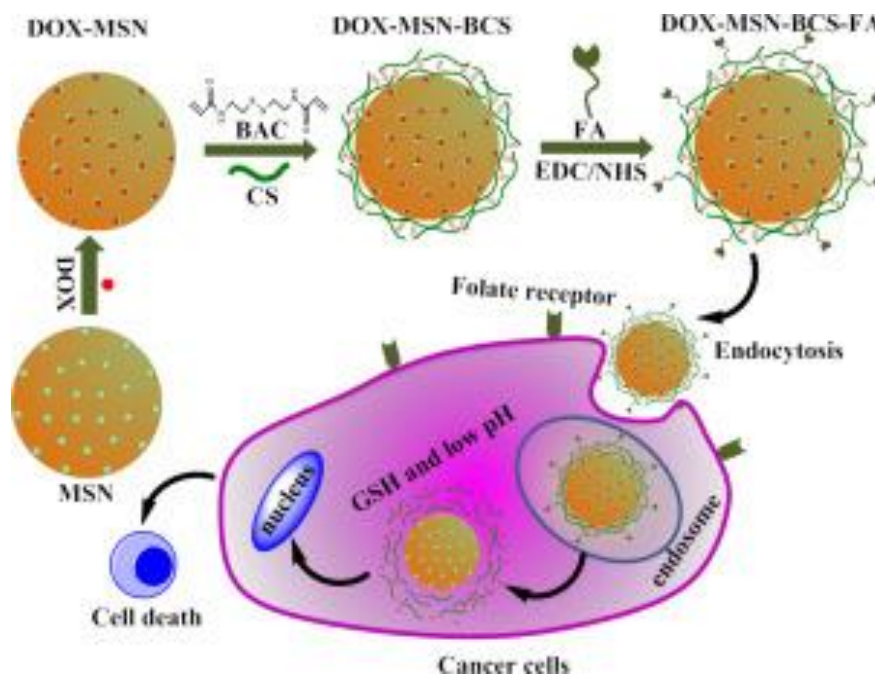


Figura 40. Esquema de síntesis de MSNs modificadas y la endocitosis provocada en la célula (Chen et al., 2019)

La liberación de DOX fue medida a diferentes pH: 7.4, 6.5 y 5.0, donde los resultados de liberación después de 24 horas fueron de 11.4%, 29.7% y 41.4%, respectivamente. Esto confirma que el DDS presenta respuesta al pH. De igual manera se demostró que al incrementar la concentración de GSH, la liberación de DOX también es mayor. Esta se evaluó a diferentes concentraciones de GSH: 0 mM, 5 mM y 10 mM, donde los resultados de liberación fueron de 12.4%, 26.4% y 42.9%, respectivamente. Finalmente, se realizaron pruebas en células cancerígenas de hígado (HepG-2) y células hepáticas sanas (L-02), donde confirmaron que la endocitosis de las MSNs en células cancerígenas fue mayor que en las células sanas, gracias a la modificación con el FA, mejorando así el reconocimiento de las células cancerígenas. (Chen et al., 2019)

6.2.4. Sistemas de liberación en terapia dirigida

Las MSNs también son aptas para ser utilizadas en la terapia dirigida para cáncer. Para ello existen dos mecanismos mediante los cuales se lleva a cabo esta terapia, el pasivo y el activo.

El mecanismo pasivo permite la acumulación de MSNs en el tejido de un tumor. Cuando un tumor alcanza un gran tamaño y la irrigación vascular normal no es suficiente, sucede una hipoxia intratumoral (condición en la que no hay una oxigenación adecuada) que desencadena la segregación de factores de crecimiento, los cuales provocan la formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de los vasos capilares contiguos. Este proceso es conocido como angiogénesis. Debido a este fenómeno, cuando los componentes sanguíneos llegan a los nuevos vasos irregulares, las células endoteliales no presentan una gran resistencia al paso

de los nanomateriales hacia dentro del tumor. Las partículas de tamaños menores de 4 nm pueden difundirse a través de los capilares endoteliales y pueden volver hacia el flujo sanguíneo normal. Sin embargo, las partículas o moléculas de mayor tamaño no son capaces de regresar y se acumulan en el espacio tumoral. Este efecto es conocido como el efecto de retención y permeabilidad (EPR). (Iturrioz-Rodríguez et al., 2019)

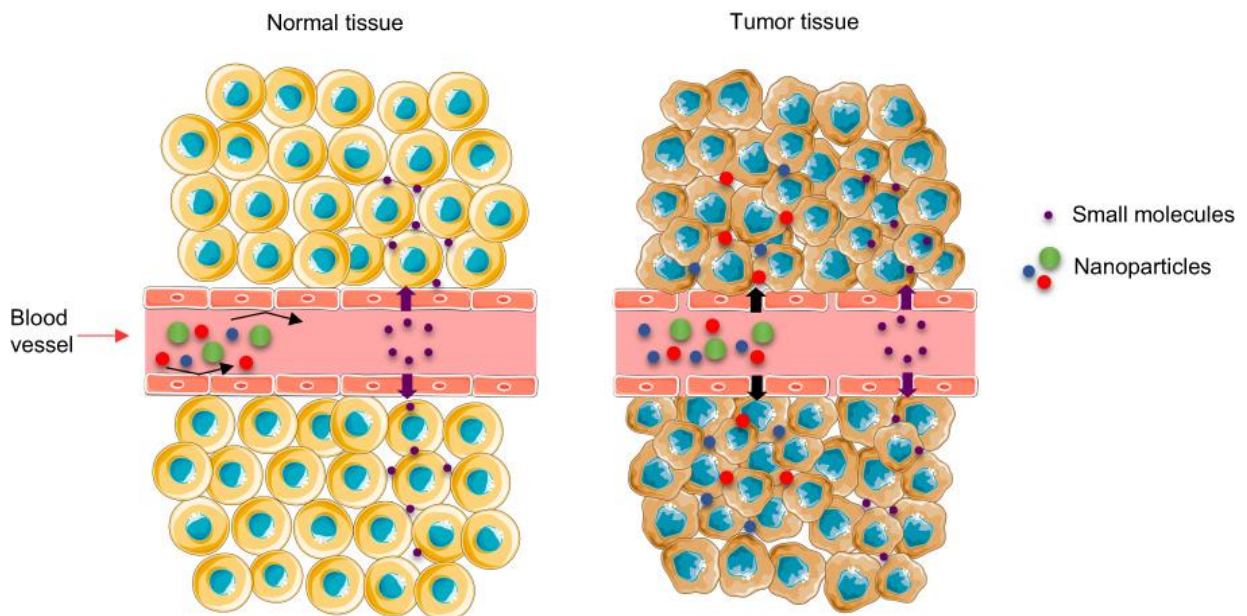


Figura 41. Representación de transporte de moléculas en tejido normal y el efecto EPR en tumores (Iturrioz-Rodríguez et al., 2019)

El otro mecanismo que se utiliza en la terapia dirigida es conocido como activo, el cual se lleva a cabo mediante la incorporación de ligandos como péptidos, anticuerpos, aptámeros, factores de crecimiento, vitaminas, etc., en la superficie de las MSNs para que éstas puedan interactuar con los receptores de la superficie de las células y puedan reconocer a las células cancerosas.

Los anticuerpos son los ligandos más comunes debido a su efectividad y selectividad ya que poseen una gran capacidad de reconocimiento de antígenos.

Sin embargo, tienen la desventaja de ser muy sensibles y pueden generar respuesta inmunitaria en el cuerpo.

En el mecanismo activo, las MSNs entran a las células a través de la endocitosis y son capturadas dentro de las membranas endosomales. Este tipo de interacción ligando-receptor, es la que promueve la endocitosis en las células objetivo y complementa el efecto EPR del mecanismo pasivo. Los factores que tienen influencia en la efectividad de reconocimiento y en la internalización son la abundancia de los receptores sobreexpresados, la cantidad de ligandos injertados en las MSNs y la afinidad entre ambas contrapartes. (Iturrioz-Rodríguez et al., 2019)

Existen fármacos con gran potencial para ser usados en la terapia dirigida de cáncer, sin embargo, se ven limitados debido a los efectos adversos que producen. Por tal razón, es importante el desarrollo de nanoacarreadores que mitiguen estos efectos.

Por ejemplo, Li et al. (2017) obtuvieron MSNs funcionalizadas con dopamina hidroclicida (PDA), polietilenglicol (PEG) y un aptámero (APt) de molécula epitelial de adhesión celular (EpCAM). El PDA fue utilizado para actuar como compuerta pH-sensible, mientras que el APt fue usado para facilitar la liberación del fármaco mediante el mecanismo activo (Figura 42). (Li et al., 2017)

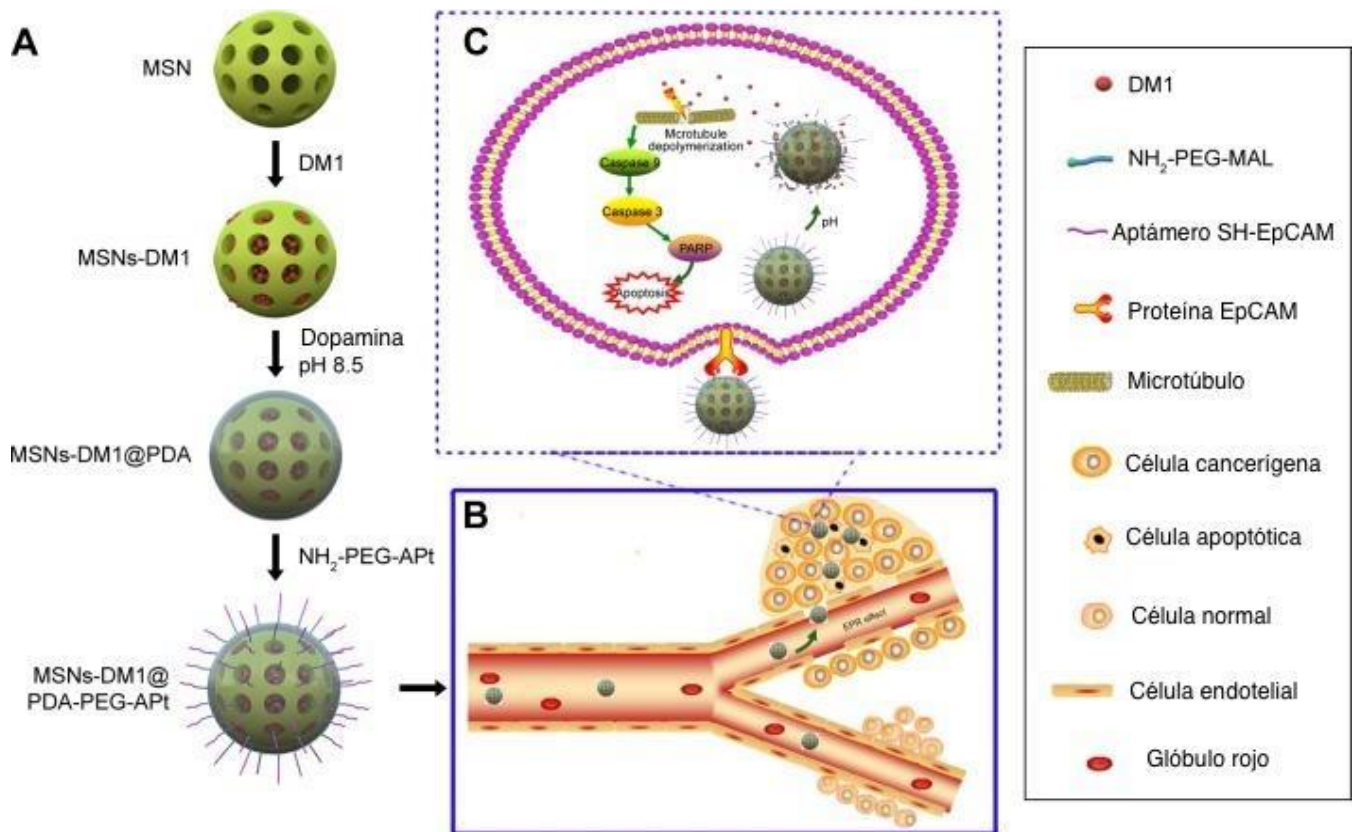


Figura 42. Esquema de síntesis de MSNs funcionalizadas (A), MSNs funcionalizadas actuando como DDS dirigidos (B,C). (Imagen modificada de Li et al., 2017)

Li et al. probaron la liberación en las MSNs utilizando el fármaco DOX a pH de 7.4 y de 5.5. Observaron que las MSNs modificadas presentaron una liberación controlada en ambos pH, a diferencia de las MSNs sin modificar. Además, a pH de 5.5 se obtuvo una liberación mayor de fármaco, lo cual confirma la pH-sensibilidad adquirida en el sistema debido a la funcionalización con PDA. (Li et al., 2017)

También cargaron las MSNs con el fármaco DM1, el cual es un potente agente citotóxico usado contra el cáncer colorrectal, para probar la capacidad de reconocimiento celular al funcionalizarlas con el APt. Para ello utilizaron células de cáncer colorrectal (SW480) incubadas a 37° C, en las cuales midieron la captación celular de las MSNs y compararon la eficiencia entre MSNs-PDA-PEG y MSNs-

PDA-PEG-APt, mediante la técnica de microscopía confocal. Observaron que las MSNs funcionalizadas con APt tuvieron una mayor captación celular, lo cual se debe probablemente al reconocimiento celular del APt por el EpCAM expresado en las células. (Li et al., 2017)

También evaluaron la citotoxicidad en pruebas *in vitro* a partir de dos tipos de células con MSNs cargadas con el DM1. En las células SW480, las MSNs-PDA-PEG-APt mostraron una mejor eficacia antitumoral que el fármaco libre y que las MSNs-PDA-PEG. Mientras que en células normales de colon (NCM460), tanto las MSNs-PDA-PEG-APt y las MSNs-PDA-PEG tuvieron efectos casi idénticos. Lo anterior sugiere que estas MSNs modificadas tienen gran potencial para ser usadas como DDS en terapia de cáncer colorrectal. (Li et al., 2017)

6.3. Perspectivas a futuro

En los estudios realizados se ha demostrado que las MSNs pueden mejorar la velocidad de disolución y la biodisponibilidad de los fármacos insolubles en agua. Sin embargo, y a pesar de los resultados prometedores, las MSNs como sistemas de liberación de fármacos quimioterapéuticos aún no han sido probadas en estudios clínicos debido a que todavía es necesario realizar más estudios principalmente de biocompatibilidad, degradabilidad y farmacocinética. (Zhou et al., 2018)

Los efectos terapéuticos en los estudios *in vivo* deben ser demostrados y comprobados. Además, previo a la fase clínica, es necesario contar con información relevante como las propiedades de las MSNs dentro del torrente sanguíneo, el tiempo que toma desecharlas del organismo, su inmunogenicidad (capacidad de

una sustancia de inducir la producción de anticuerpos), la acumulación en los tejidos, entre otras. (Gisbert-Garzarán et al., 2020)

Para poder empezar a comprender cómo es que las MSNs se degradan dentro del cuerpo humano, ya se han comenzado a realizar algunas pruebas para conocer su comportamiento en fluidos fisiológicos. Por ejemplo, en la Figura 43 se muestra el proceso de degradación de MSNs *in vitro* en un buffer fosfato salino (PBS) a una temperatura de 37° C a diferentes intervalos de tiempo (0, 8 y 12 días). Se puede observar que después de 8 días, la estructura y morfología de la MSN aún se preserva. Por otro lado, a los 12 días es notable la alteración de la estructura. Estos resultados indican que las MSNs poseen la suficiente estabilidad para ser utilizadas como DDS. El proceso de degradación en medios acuosos ocurre debido al ataque nucleofílico a los grupos hidróxido a la matriz de sílice, produciendo ácido ortosilícico Si(OH)_4 , el cual es biocompatible y puede ser excretado por la orina. Los factores que influyen en el proceso de degradación son: área superficial, composición química, morfología, funcionalización, carga contenida y ambiente fisiológico. (Vallet-Regí et al., 2018)

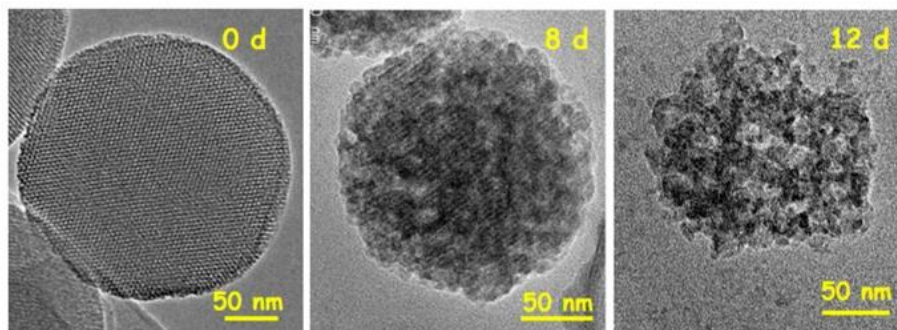


Figura 43. Imágenes TEM de la degradación *in vitro* de MSNs en PBS a intervalos de tiempo (Vallet-Regí et al., 2018)

Asimismo, ya se ha investigado la excreción de MSNs de diferentes tamaños, con y sin funcionalización de PEG en ratas. Como resultados, las MSNs de menor tamaño produjeron menores productos de degradación y la funcionalización con PEG fue capaz de disminuir la velocidad de degradación. Cabe resaltar que ni las MSNs originales ni las funcionalizadas produjeron toxicidad después de un mes en las pruebas *in vivo*. (He et al., 2011) Sin embargo, aún es necesario realizar más pruebas con relación a la degradación y excreción de MSNs debido a que estas entran en contacto con diferentes ambientes fisiológicos de acuerdo con el objetivo terapéutico. (Vallet-Regí et al., 2018)

En futuras investigaciones también será necesario enfocarse en lograr una acumulación significativa de MSNs en los tumores para poder asegurar que el tratamiento a partir de estos innovadores DDS representa realmente una alternativa a aquellos en lo que los fármacos son administrados de manera libre, como en la quimioterapia. (Gisbert-Garzarán et al., 2020)

Con relación a la producción de las MSNs funcionalizadas a nivel industrial, cabe recalcar que esta se ve limitada debido a que se requiere de reacciones y procesos complejos. Por lo tanto, resulta necesario encontrar la escalabilidad del proceso y de igual manera asegurar la reproducibilidad, ya que se deben mantener las especificaciones de las MSNs como su tamaño, la carga de fármaco que pueden contener, su estabilidad, etc. (Gisbert-Garzarán et al., 2020)

Otra problemática radica en que no todos los fármacos pueden ser cargados en las MSNs a la concentración deseada, por lo que la concentración de MSNs que deben ser administradas para lograr el efecto terapéutico, se ve directamente afectada. Se

ha encontrado que la dosis tolerada de MSNs en modelos animales murinos (roedores) es de aproximadamente 50 mg/kg, pero la tolerancia en humanos aún es desconocida y debe ser evaluada en el futuro. (Iturrioz-Rodríguez et al., 2019)

En la actualidad sólo existen unos cuantos nanofármacos para el tratamiento del cáncer aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) y ninguno de ellos está hecho a base de materiales inorgánicos (Tabla 4).

Tabla 4. Nanofármacos aprobados por la FDA para cáncer (Dang, Y., Guan, J., 2020)

Nombre comercial	Material de NPs	Fármaco	Compañía	Aplicación	Año de aprobación
Doxil ®	Liposoma-PEG	DOX	Janssen	Cáncer de mama metastático, cáncer de ovario metastático	1995
Eligard ®	PLGA	Acetato de leuprolida	Tolmar	Cáncer de próstata	2002
Abraxane ®	Albúmina	Paclitaxel	Celgene	Cáncer de mama metastático/ Cáncer pancreático	2005/ 2013
Genexol PM ®	mPEG-PLA	Paclitaxel	Samyang Corporation	Cáncer de mama metastático	2007
Onivyde ®	Liposoma	Irinotecan	Merrimack	Cáncer pancreático	2015

Además, no se ha desarrollado ningún estudio clínico para probar los DDS a base de MSNs. Por lo tanto, aún no han sido aprobados por la FDA para aplicaciones médicas. En el futuro, previo a la realización de las pruebas clínicas, será necesario

llevar a cabo estudios para evaluar la toxicidad y seguridad de las MSNs, así como su biodegradación y eliminación del cuerpo. (Vallet-Regí et al., 2018)

Como se puede observar, aún queda un largo camino por recorrer para que las MSNs pasen de las pruebas en un laboratorio a la práctica en estudios clínicos y, consecuentemente, al mercado comercial. Aunque el potencial de las MSNs para el tratamiento de cáncer es muy alto, aún se desconoce su comportamiento dentro del organismo y es necesario contar con información de bioseguridad como su toxicidad y eficiencia dentro del cuerpo humano, así como su biodistribución para demostrar que actuará principalmente sobre las células cancerosas. (Vallet-Regí et al., 2018)

A pesar de esto, debido que las MSNs modificadas han demostrado tener buenas cualidades para ser aplicados como DDS, actualmente se está desarrollando un nuevo material conocido como nanopartículas de sílice mesoporosas huecas (HMSNs). Este material posee las mismas características prometedoras de las MSNs, pero con la diferencia de que posee una cavidad en su interior. Esta característica les confiere la capacidad de poder contener una mayor cantidad de fármaco en su interior. (Chen et al., 2014)

Existen diferentes métodos reportados para obtener las HMSNs. Entre ellos, el método asistido por un surfactante es uno en los cuales se tiene un mayor control durante la síntesis. Este método consiste primero en realizar la síntesis de nanopartículas (NPs) sólidas de SiO_2 a partir del método de Stober modificado. Después, se realiza un proceso sol-gel a partir de TEOS y CTAB, catalizado por un ácido o base, para la formación de una capa de sílice mesoporosa. Esta capa es utilizada para cubrir las NPs de SiO_2 . A continuación, las NPs sólidas que se

encuentran en el núcleo son extraídas por un disolvente y carbonato de sodio, a alta temperatura, lo cual genera una cavidad en el centro de la MNS. Finalmente, el surfactante también es retirado a través de extracción con disolventes, para dar lugar a los poros del material (Figura 44). (Nguyen-Thi et al., 2019)

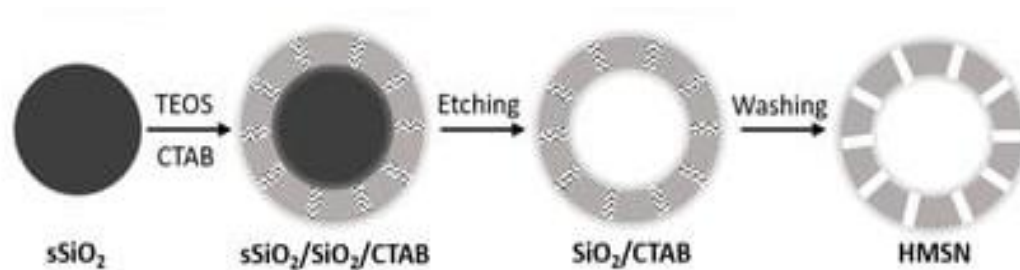


Figura 44. Esquema de síntesis de las HMSNs (Imagen modificada de Nguyen-Thi et al., 2019)

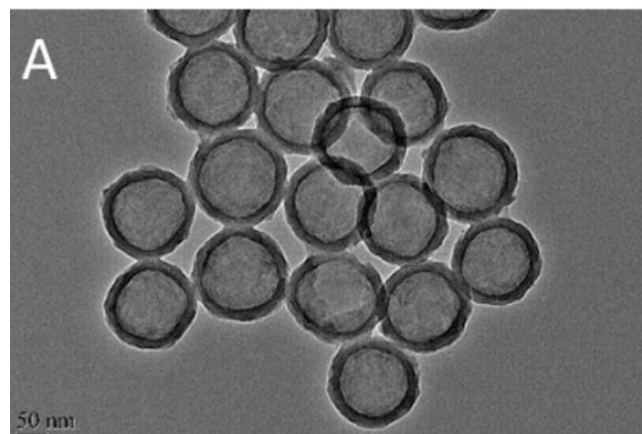


Figura 45. Imagen TEM de HMSNs (She et al., 2015)

Este material ha sido probado como DDS para tratamiento de cáncer ya que, al igual que las MSNs, también es posible funcionalizarlas. Por ejemplo, She et al. (2015) funcionalizaron HMSNs con diferentes grupos (amino, carboxílicos, ciano y metílicos) para evaluar la capacidad de carga del fármaco quimioterapéutico 5-FU. Encontraron una mayor capacidad de carga en las HMSNs funcionalizadas con

grupos amino, 28.89% comparada con 18.34% para las HMSNs originales. Además, al realizar la comparación de los resultados obtenidos MSNs, también funcionalizadas con grupos amino, encontraron que la carga de 5-FU en las HMSNs modificadas fue hasta 2.3 veces mayor. Esto quiere decir que tienen gran potencial para mejorar la capacidad de carga y se requiere menor cantidad de HMSNs para producir el mismo efecto terapéutico que las MSNs. (She et al., 2015)

Sin embargo, las HMSNs igualmente deben ser estudiadas a profundidad para demostrar principalmente su seguridad a largo plazo. Además, debido a la gran cantidad de HMSNs reportadas, resulta difícil la selección de las más adecuadas para cada tipo de fármacos porque existen muchas HMSNs de interés que poseen diferentes composiciones y estructuras. Como la mayoría de las investigaciones están enfocadas en un fármaco en específico, existen grandes variaciones en los métodos de preparación de HMSNs que generan diferencias en el tamaño de poro, el diámetro de la cavidad, el potencial de superficie, entre otras propiedades. Por otro lado, los fármacos poseen diferentes solubilidades, estados de carga, estados de fase, etc., lo cual complica aún más la selección de las HMSNs más adecuadas para cada fármaco. (Guo et al., 2021)

Para hacer notar la influencia de la utilización de distintos tipos de fármaco para una misma clase de HMSNs, Guo et al. (2021) evaluaron la eficiencia de carga en 2 tipos de HMSNs (con potencial zeta positivo y negativo) para 3 categorías de fármacos: altamente hidrofóbicos y lipofóbicos (aceitosos), hidrofóbicos e hidrofílicos. Como resultados obtuvieron que:

- Los fármacos aceitosos son cargados eficientemente en ambos tipos de HMSNs.
- Las HMSNs no son buenos nanoacarreadores para fármacos hidrofóbicos.
- Las HMSNs tienen una gran eficiencia de carga para fármacos hidrofílicos con carga opuesta.
- El potencial zeta de las HMSNs cargadas puede ser alterado por el fármaco contenido en ellas.

Por lo tanto, resulta importante optimizar la estructura interna de las HMSNs para obtener una mejor eficiencia de carga por ejemplo para los fármacos hidrofóbicos, los cuales tienen dificultad para entrar a la cavidad de las HMSNs de forma espontánea y requieren de un bombeo auxiliar. (Guo et al., 2021)

7. Conclusiones

Cuando aparecieron las MSNs por primera vez en los años 90, habría resultado difícil imaginar que podrían ser empleadas en aplicaciones biomédicas, pues su principal componente es un elemento inorgánico (silicio). Sin embargo, durante los últimos años, uno de los principales enfoques de la investigación de estos materiales ha sido el tratamiento de cáncer, a través de los sistemas de liberación de fármacos. Esto ha sido posible debido a que la estructura y las características de las MSNs pueden ser moduladas durante el proceso de síntesis y su posterior funcionalización.

Las MSNs pueden ser sintetizadas a través de distintas maneras, pero el más conocido y el más utilizado, es el método sol-gel. En este método generalmente se utiliza un surfactante como plantilla para obtener los poros y calentamiento convencional, pero también puede ser asistido por radiación. Al emplear microondas, se reduce el tiempo de reacción, se obtienen MSNs más uniformes y es un método más amigable con el medioambiente al utilizar menor energía y disolventes. Por ende, se ha vuelto cada vez más común la utilización de este tipo radiación para obtener MSNs.

Para realizar la modificación de las MSNs, la funcionalización ha demostrado ser una herramienta eficaz, pues permite conservar sus propiedades inherentes como biocompatibilidad, gran capacidad de carga, estabilidad térmica y química, entre otras. La funcionalización se puede realizar por vía química, ya sea por el método de co-condensación o post-injerto. Estos métodos presentan algunas diferencias en el tipo de MSNs obtenidas, por ejemplo, en la co-condensación se obtiene una

distribución más homogénea de los grupos funcionales mientras que en el post-injerto los grupos funcionales tienen una mayor selectividad hacia la superficie externa. La selección del método más adecuado dependerá de factores como el tipo de grupo funcional y la aplicación del material.

Además de los métodos mencionados, la funcionalización también puede llevarse a cabo por radiación, ya sea a través de microondas o radiación gamma. El método por radiación destaca debido a que es un método sencillo, rápido y limpio. Además, ya que las MSNs van a estar en contacto con el cuerpo humano, en este método se evita el uso de sustancias y aditivos tóxicos que se utilizan comúnmente en los métodos químicos, pero que pueden ser perjudiciales para la salud si no son removidos adecuadamente. El método por radiación gamma ha sido muy empleado en los últimos años y se ha obtenido una gran variedad de MSNs modificadas cuya capacidad de liberación ha sido evaluada para distintos tipos de fármacos, obteniéndose resultados prometedores.

A pesar de que actualmente las MSNs no son empleadas en el área clínica, la vasta cantidad de investigaciones que se están llevando a cabo en la actualidad, vislumbra un gran potencial de aplicación en la administración fármacos que estén enfocados en la citotoxicidad específica de las células cancerosas. Principalmente, se han desarrollado MSNs modificadas que presentan respuesta a una gran variedad de estímulos, con el objetivo de que la liberación de los fármacos sólo se lleve a cabo en las células cancerosas. Además, los estudios *in vitro* e *in vivo* que se han realizado hasta ahora han demostrado la gran biocompatibilidad de las MSNs, permitiendo su utilización como sistemas de liberación de fármacos.

De esta manera, en un futuro, podría ser posible la liberación de fármacos quimioterapéuticos sin la afectación de tejidos sanos y se podría evitar la generación de efectos secundarios. Por lo tanto, podría ser un método alternativo efectivo ante los tratamientos convencionales como la quimioterapia, el cual tiene la deficiencia de producir efectos dañinos a causa de su falta de especificidad.

Asimismo, las investigaciones actuales también se encuentran enfocadas en el desarrollo de nuevos tipos de MSNs, como las HMSNs, con el fin de generar el mismo efecto terapéutico con una menor cantidad de MSNs. De esta manera, se busca reducir al máximo los riesgos de toxicidad que se pudieran generar. La búsqueda de MSNs con características mejoradas seguramente continuará en el futuro con los objetivos de mejorar la seguridad de su utilización, facilitar la liberación dirigida de fármacos y realizar más estudios *in vivo* para su posible aplicación en ensayos clínicos.

8. Bibliografía

- American Cancer Society (ACS) (2020) ¿Qué es el cancer? (<https://www.cancer.org/es/cancer/aspectos-basicos-sobre-el-cancer/que-es-el-cancer.html>), consultado el 30 de julio de 2021.
- American Cancer Society (ACS) (2019) Qué es la terapia dirigida. (<https://www.cancer.net/es/desplazarse-por-atención-del-cáncer/cómo-se-trata-el-cáncer/terapias-personalizadas-y-dirigidas/qué-es-la-terapia-dirigida>), consultado el 6 de agosto de 2021.
- Amgoth, C., Joshi, S. (2017) Thermosensitive block copolymer [(PNIPAM)-b-(Glycine)] thin film as protective layer for drug loaded mesoporous silica nanoparticles. *Materials Research Express* Vol.4, 10, 105306
- ALOthman, Z. A. (2012). A Review: Fundamental Aspects of Silicate Mesoporous Materials. *Materials*, Vol. 5,12. pp. 2874–2902.
- Agotegaray, M.A., Lassalle, V.L. (2017) Silica: Chemical Properties and Biological Features. *Silica coated magnetic nanoparticles: an insight into targeted drug delivery and toxicology*. Springer. pp.27-37
- American Society of Clinical Oncology (ASCO) (2019) Understanding targeted therapy (<https://www.cancer.net/navigating-cancer-care/how-cancer-treated/personalized-and-targeted-therapies/understanding-targeted-therapy>), consultado el 23 de abril de 2021.
- Azali, N.S., Kamarudin, N.H.N, Jaafar, J.A., Timmiati, S.N., Sajab, M.S. (2020) Modification of mesoporous silica nanoparticles with pH responsive polymer poly(2-vinylpyrrolidone) for the release of 5-Fluorouracil. *Materials Today: Proceedings* Vol. 31, 1, pp. A12-A17.
- Banerjee, S., Paira, T.K., Mandal, T.K. (2014) Surface confined atom transfer radical polymerization: access to custom library of polymer-based hybrid materials for speciality applications. *Polymer Chemistry* Vol. 2014, 5, pp. 4153-4167.
- Bhatia, S. (2016) Nanoparticles Types, Classification, Characterization, Fabrication Methods and Drug Delivery Applications. *Natural polymer drug delivery systems*. Springer. pp.33-93
- Bilalis, P., Tsiveleka, L.A., Varlas, S., Iatrou, H. (2016) pH-Sensitive nanogates based on poly(L-histidine) for controlled drug release from mesoporous silica nanoparticles. *Polymer Chemistry* Vol. 2016, 7, pp. 1475-1485.
- Chaignon, J., Bouizi, Y., Davin, L., Calin, N., Albela, B., Bonneviot, L. (2015) Minute-made and low carbon fingerprint microwave synthesis of high quality templated mesoporous silica. *Green Chemistry*, Vol.17,5. pp.3130-3140.
- Chen, C., Yao, W., Sun, W., Guo, T., Lv, H., Wang, X., Ying, H., Wang, Y., Wang, P. (2019) A self-targeting and controllable drug delivery system constituting mesoporous silica nanoparticles fabricated with a multi-stimuli

- responsive chitosan-based thin film layer. *International Journal of Biological Macromolecules*, 122, pp. 1090-1099.
- Chen, H., Kuang, Y., Liu, R., Chen, Z., Jiang, B., Sun, Z., Chen, X., Li, C. (2018) Dual-pH-sensitive mesoporous silica nanoparticle-based drug delivery system for tumor-triggered intracellular drug release. *Journal of Materials Science*, 53, pp. 10653-10665.
 - Chen F., Hong, H., Shi, S., Goel, S., Valdovinos, H.F., Hernandez, R., Theuer, C.P., Barnhart, T.E., Cai, W. (2014) Engineering of hollow mesoporous silica nanoparticles for remarkably enhanced tumor active targeting efficacy. *Scientific Reports* 4: 5080.
 - Chen, Y. (2016) Design, Synthesis, Multifunctionalization and Biomedical Applications of Multifunctional Mesoporous Silica-Based Drug Delivery Nanosystems. Springer Theses (Recognizing Outstanding Ph.D. Research) Springer, Berlin, Heidelberg. pp.1-30.
 - Cheng, S.Y., Liu, Y.Z., Qi, G.S. (2020) Microwave Synthesis of MCM-41 and Its Application in CO₂ Absorption by Nanofluids. *Journal of Nanomaterials* Vol. 2020, Article ID 6187656, 13 páginas.
 - Choi, J.Y., Thapa, R.K., Yong, C.S., Kim, J.O. (2016) Nanoparticle-based combination drug delivery systems for synergistic cancer treatment. *Journal of Pharmaceutical Investigation* 46, pp. 325-339.
 - Corma, A. (1997). From microporous to mesoporous molecular sieve materials and their use in catalysis. *Chem Rev* 97(6). p.2373-2420.
 - Dang, Y., Guan, J. (2020) Nanoparticle-based drug delivery systems for cancer therapy. *Smart Materials in Medicine* Vol. 1, 2020, pp.10-19.
 - Díaz de Greñu, B., de los Reyes, R., Costero, A.M., Amorós, P., Ros-Lis, J.V. (2020) Recent Progress of Microwave-Assisted Synthesis of Silica Materials. *Nanomaterials*, Vol.10,1092. pp.3-21.
 - Drača, D., Edeler, D., Saoud, M., Dojčinović, B., Dunderović, D., Đmura, G., Maksimović-Ivanić, D., Mijatović, S., Kaluđerović, G.N. (2021) Antitumor potential of cisplatin loaded into SBA-15 mesoporous silica nanoparticles against B16F1 melanoma cells: *in vitro* and *in vivo* studies. *Journal of Inorganic Chemistry* Vol. 217, 111383.
 - Dudarko, O.A., Gunathilake C., Sliesarenko, V.V, Zub, Y.L., Jaroniec, M. (2014) Microwave-assisted and conventional hydrothermal synthesis of ordered mesoporous silicas with P-containing functionalities. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* Vol.459. pp.4-10.
 - Ferlay, J., Ervik, M., Lam, F., Colombet, M., Mery, L., Piñeros, M., et al. (2020) Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon: Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer. (<https://gco.iarc.fr/today>), consultado el 13 de abril de 2021.
 - Fu, Z., Gu. X., Hu, L., Li, Y., Li, J. (2020) Radiation Induced Surface Modification of Nanoparticles and Their Dispersion in the Polymer Matrix. *Nanomaterials* 2020, 10, 2237.

- Gisbert-Garzarán, M., Manzano, M., Vallet-Regí, M. (2020) Mesoporous Silica Nanoparticles for the Treatment of Complex Bone Diseases: Bone Cancer, Bone Infection and Osteoporosis. *Pharmaceutics*, Vol.12, 83. pp.1-28
- Gisbert-Garzarán, M., Vallet-Regí, M. (2020) Influence of the Surface Functionalization on the Fate and Performance of Mesoporous Silica Nanoparticles. *Nanomaterials* 2020, 10, 916.
- Gisbert-Garzarán, M., Manzano, M., Vallet-Regí, M. (2017) pH-Responsive Mesoporous Silica and Carbon Nanoparticles for Drug Delivery. *Bioengineering* 2017, 4(1), 3.
- Guo, L., Ping, J., Qin, J., Yang, M., Wu, X., You, M., You, F., Peng, H., (2021) A Comprehensive Study of Drug Loading in Hollow Mesoporous Silica Nanoparticles: Impacting Factors and Loading Efficiency. *Nanomaterials* 2021, 11(5), 1293.
- He, Q., Zhang, Z., Gao, F., Li, Y., Shi, J. (2011) *In Vivo* Biodistribution and Urinary Excretion of Mesoporous Silica Nanoparticles: Effects of Particle Size and PEGylation. *Small* 2011, 17, pp. 271-280
- Instituto Nacional del Cáncer (INC) (2015) ¿Qué es el cáncer? (<https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es>) consultado el 16 de agosto de 2021.
- Instituto Nacional del Cáncer (INC) (2015) Quimioterapia para tratar el cáncer. (<https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/quimioterapia>), consultado el 13 de abril de 2021.
- Instituto Nacional del Cáncer (INC) (2018) Terapia dirigida para tratar el cáncer. (<https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/terapia-dirigida>), consultado el 23 de abril de 2021.
- Iturrioz-Rodríguez, N., Correa-Duarte, M.A., Fanarraga, M.L. (2019) Controlled drug delivery systems for cancer based on mesoporous silica nanoparticles. *International Journal of Nanomedicine*, Vol. 2019, 14, pp. 3389-3401.
- Jain, K.K. (2020) An Overview of Drug Delivery Systems. *Methods in Molecular Biology* Vol. 2020, pp.1-54.
- Jadhav, S.A., Miletto, I., Brunella, V., Berlier, G., Scalarone, D. (2015) Controlled post-synthesis grafting of thermoresponsive poly(N-isopropylacrylamide) on mesoporous silica nanoparticles. *Polymers for advanced technologies*. Vol.26, 9. pp.1070-1075
- Jung, H.S., Moon, D.S., Lee, J.K. (2012) Quantitative Analysis and Efficient Surface Modification of Silica Nanoparticles. *Journal of Nanomaterials* Vol. 2012.
- Kamarudin, N.H.N., Jalil, A.A., Triwahyono, S., Timmiati, S.N. (2016) Microwave-assisted Synthesis of Mesoporous Silica Nanoparticles as a Drug

Delivery Vehicle. *Malaysian Journal of Analytical Sciences*, Vol. 20, 6. pp.1382-1389.

- Kenawy, I.M.M., El-Reash, Y.G.A., Hassanien, M.M., Alnagar, N.R., Mortada, W.I. (2018) Use of microwave irradiation for modification of mesoporous silica nanoparticles by thioglycolic acid for removal of cadmium and mercury. *Microporous and Mesoporous Materials* Vol. 258, pp. 217-227.
- Khan, I.A., Hussain, H., Yasin, T., Inaam-ul-Hassan, M. (2019) Surface modification of mesoporous silica by radiation induced graft polymerization of styrene and subsequent sulfonation for ion-exchange applications. *Journal of Applied Polymer Science* Vol. 137, 26, 48835.
- Khung, Y.L., Narducci, D. (2015) Surface modification strategies on mesoporous silica nanoparticles for anti-biofouling zwitterionic film grafting. *Advances in Colloid and Interface Science* Vol. 226, pp.166-186.
- Kumar, S., Malik, M.M., Purohit, R. (2017) Synthesis Methods of Mesoporous Silica Materials. *Materials Today: Proceedings* Vol. 4, pp. 350-357.
- Kuthati, Y., Sung, P.J., Weng, C.F., Mou, C.Y., Lee, C.H. (2013) Functionalization of mesoporous silica nanoparticles for targeting, biocompatibility, combined cancer therapies and theragnosis. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology* Vol. 2013, pp. 2399-2430.
- Li, Y., Duo, Y., Bao, S., He, L., Ling, K., Luo, J., Zhang, Y., Huang, H., Zhang, H., Yu, X. (2017) EpCAM aptamer-functionalized polydopamine-coated mesoporous silica nanoparticles loaded with DM1 for targeted therapy in colorectal cancer. *International Journal of Nanomedicine* Vol. 2017, 12, pp. 6239-6257.
- Liang, S., John, C.L., Xu, S., Chen, J., Jin, Y., Yuan, Q., Tan, W., Zhao, J.X. (2010) Silica-Based Nanoparticles: Design and Properties. *Advanced Fluorescence Reporters in Chemistry and Biology II*. Springer Vol. 9. pp.229-251.
- Lourenço, M.A.O., Ferreira, M.J.G., Sardo, M., Mafra, L., Gomes, J.R.B., Ferreira, P. (2017) Microwave-assisted N,N-dialkylation of amine-functionalized periodic mesoporous phenylene-silica: An easy and fast way to design materials. *Microporous and Mesoporous Materials* 249, pp.10-15.
- Manzano, M., Vallet-Regí, M. (2018) Mesoporous silica nanoparticles in nanomedicine applications. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, Vol. 29, 65.
- Martínez-Carmona, M., Gun'ko, Y.K., Vallet-Regí, M. (2018) Mesoporous Silica Materials as Drug Delivery: "The Nightmare" of Bacterial Infection. *Pharmaceutics*, Vol. 10, 4, 279.
- Meléndez-Ortiz, H.I., Perera-Mercado, Y., Mercado-Silva, J.A., Olivares-Maldonado, Y., Castruita, G., García-Cerda, L.A. (2014) Functionalization with amine-containing organosilane of mesoporous silica MCM-41 and MCM-48 obtained at room temperature. *Ceramics International*, Vol.40, 7. pp. 9701-9707.

- Mily, E., González, A., Iruin, J.J., Irusta, L., Fernández-Berridi, M.J. (2010) Silica nanoparticles obtained by microwave-assisted sol-gel process: multivariate analysis of the size and conversion dependence. *Journal of Sol-Gel Science and Technology* Vol. 53, pp. 667-672.
- Mortada, W.I., Kenawy, I.M.M., Abou El-Reash, Y.G., Mousa, A.A. (2017) Microwave assisted modification of cellulose by gallic acid and its application for removal of aluminium from real samples. *International Journal of Biol. Macromolecules* Vol. 2017,101, pp. 490-501.
- Mout, R., Moyano, D.F., Rana, S., Rotello, V.M. (2012) Surface functionalization of nanoparticles for nanomedicine. *Chem. Soc. Rev.* 2012, pp.2539-2544.
- Mu, S., Liu, Y., Wang, T., Zhang, J., Jiang, D., Yu, X., Zhang, N. (2017) Unsaturated nitrogen-rich polymer poly(L-histidine) gated reversibly switchable mesoporous silica nanoparticles using “graft to” strategy for drug controlled release. *Acta Biomaterialia* Vol. 63, pp. 150-162.
- Muller, R.H., Keck, C.M. (2004). Challenges and solutions for the delivery of biotech drugs – a review of drug nanocrystal technology and lipid nanoparticles. *Journal of Biotechnology*, Vol.113,1-3. pp. 151–170.
- Narayan, R., Nayak, U.Y., Raichur, A.M., Garg, S. (2018) Mesoporous silica nanoparticles: A comprehensive review on synthesis and recent advances. *Pharmaceutics* Vol. 10, 3, 118.
- Nebhani, L., Mishra, S., Joshi, T. (2020) Polymer functionalization of mesoporous silica nanoparticles using controlled radical polymerization techniques. *Microporous and Mesoporous Materials*, IntechOpen.
- Nguyen-Thi, N.T., Tran, L.P.P., Le, N.T.T., Cao, M.T., Tran, T.N., Nguyen, N.T., Nguyen, C.H., Nguyen, D.H., Than, V.T., Le, Q.T., Trung, N.Q. (2019) The Engineering of Porous Silica and Hollow Silica Nanoparticles to Enhance Drug-loading Capacity. *Processes* 2019, 7, 805.
- Oliveira, M.R., Deon, M., Benvenuti, E.V., Barros, V.A., de Melo, D.C., Franceschi, E., Egues, S.M., De Conto, J.F. (2020) Effect of microwave irradiation on the structural, chemical, and hydrophilicity characteristics of ordered mesoporous silica SBA-15. *Journal of Sol-Gel Science and Technology*, Vol. 94. pp. 708-718.
- Organización Mundial de la Salud (OMS) (2020) (<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>), consultado el 13 de abril de 2021.
- Paris, J.L., Cabañas, M.V., Manzano, M., Vallet-Regí, M. (2015) Polymer-Grafted Mesoporous Silica Nanoparticles as Ultrasound-Responsive Drug Carriers. *ACS Nano* Vol. 9, 11. pp. 11023-11033.
- Pino-Ramos, V.H., Meléndez-Ortiz H.I., Ramos-Ballesteros, A., Bucio, E. (2018) Biopolymer Grafting, pp. 205-225.
- Rahman, I.B., Padavettan, V. (2012) Synthesis of Silica Nanoparticles by Sol-Gel: Size-Dependent Properties, Surface Modification, and Applications in Silica-Polymer Nanocomposites-A Review. *Journal of Nanomaterials*, Vol. 2012.

- Richards, D.A., Maruani, A., Chudasama, V. (2017) Antibody fragments as nanoparticle targeting ligands: a step in the right direction. *Chemical Science*, Vol. 8,1. pp.63-77.
- Saltzman, W.M., Torchilin, V.P. (2008). Drug Delivery System . *AccessScience. McGraw-Hill Companies*.
- Selvarajan, V., Obuobi, S., Ee, P.L.R. (2020) Silica Nanoparticles- A Versatile Tool for the Treatment of Bacterial Infections. *Frontiers in Chemistry* Vol.8, 602.
- Senapati, S., Mahanta, A.K., Kumar, S., Maiti, P. (2018) Controlled drug delivery vehicles for cancer treatment and their performance. *Signal Transduction and Targeted Therapy* Vol. 3, 7.
- Shah, P.V., Rajput, S.J. (2018) Facile Synthesis of Chitosan Capped Mesoporous Silica Nanoparticles: A pH Responsive Smart Delivery Platform for Raloxifene Hydrochloride. *AAPS PharmSciTech* Vol. 19, pp. 1344-1357.
- She, X., Chen, L., Li, C., He, C., He, L., Kong, L. (2015) Functionalization of Hollow Mesoporous Silica Nanoparticles for Improved 5-FU Loading. *Journal of Nanomaterials* Vol. 2015, 872035.
- Solovyov L. A., Belousov, O.V., Dinnebier, R.E., Shmakov, A.N., Kirik, S.D. (2005) X-Ray Diffraction Structure Analysis of MCM-48 Mesoporous Silica. *Journal of Physical Chemistry*, Vol.109, 8. pp.3233-3237.
- Stephen, S., Gorain, B., Choudhury, H., Chatterjee, B. (2021) Exploring the role of mesoporous silica nanoparticle in the development of novel drug delivery systems. *Drug Delivery and Translational Research* Vol.2021.
- Sun, X. (2012) Mesoporous silica nanoparticles for applications in drug delivery and catalysis. Graduate Theses and Dissertations. Iowa State University.
- Sun, Y., Chmielewski, A.G. (2017) Applications of ionizing radiation in materials processing, Vol. 1. Institute of Nuclear Chemistry and Technology.
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., Bray, F. (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021, 71(3), pp. 209-249.
- Talavera-Pech, W.A., Ávila-Ortega, A., Pacheco-Catalán, D., Quintana-Owen, P., Barrón-Zambrano, J.A. (2019) Effect of Functionalization Synthesis Type of Amino-MCM-41 Mesoporous Silica Nanoparticles on Its RB5 Adsorption Capacity and Kinetics. *Silicon* Vol.11, pp. 1547-1555.
- Taleghani, A. S., Nakhjiri, A.T., Khakzad, M.J., Rezayat, S.M., Ebrahimnejad, P., Heydarinasab, A., Akbarzadeh, A., Marjani, A. (2021) Mesoporous silica nanoparticles as a versatile nanocarrier for cancer treatment: A review. *Journal of Molecular Liquids*, Vol. 328.
- Thi, T.T.H., Cao, V.D., Nguyen, T.N.Q., Hoang, D.T., Ngo, V.C., Nguyen, D.H. (2019). Functionalized mesoporous silica nanoparticles and biomedical applications. *Materials Science & Engineering: C*, Vol. 99, pp. 631-656.

- Traverso, N., Ricciarelli, R., Nitti, M., Marengo, B., Furfaro, A.L., Pronzato, M.A., Marinari, U.M., Domenicotti, C. (2013) Role of Glutathione in Cancer Progression and Chemoresistance. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, Vol. 2013, 972913.
- Trewyn, B.G., Slowing, I.I., Giri, S., Chen, H.-T., Lin, V.S.-Y. (2007) Synthesis and Functionalization of a Mesoporous Silica Nanoparticle Based on the Sol-Gel Process and Applications in Controlled Release. *Accounts of Chemical Research* Vol.40, 9.
- Ugazio, E., Gastaldi, L., Brunella, V., Scalarone, D., Jadhav, S.A., Oliaro-Bosso, S., Zonari, D., Berlier, G., Miletto, I., Sapino, S. (2016) Thermoresponsive mesoporous silica nanoparticles as a carrier for skin delivery of quercetin. *International Journal of Pharmaceutics* Vol. 511, 1, pp. 446-454.
- Vallet-Regí, M., Colilla, M., Izquierdo-Barba, I., Manzano, M. (2018) Mesoporous Silica Nanoparticles for Drug Delivery: Current Insights. *Molecules*, Vol. 23,1, 47.
- Vázquez, N.I., Gonzalez, Z., Ferrari, B., Castro, Y. (2017) Synthesis of mesoporous silica nanoparticles by sol-gel as nanocontainer for future drug delivery applications. *Boletín de la Sociedad Española de Cerámica y Vidrio*, Vol.56, 3. pp. 139-145.
- Vercaemst, C. (2009) Isomeric olefinic periodic mesoporous organosilicas: an emerging class of versatile nanomaterials. Ghent University. Faculty of Sciences, Ghent, Belgium.
- Vu, D.K.N., Nguyen, D.K.V. (2021) Gamma Irradiation-Assisted Synthesis of Silver Nanoparticle-Embedded Graphene Oxide-TiO₂ Nanotube Composite for Organic Dye Photodegradation. *Journal of Nanomaterials*, Vol.2021.
- Wan, Y., Zhao D.Y. (2007) On the controllable soft-templating approach to mesoporous silicates. *Chem. Rev.* 2007, 107,5. pp.2821-2860
- Wang, Y., Zhao, Q., Han, N., Bai, L., Li, J., Liu, J., Che, E., Hu, L., Zhang, Q., Jiang, T., Wang, S. (2015) Mesoporous silica nanoparticles in drug delivery and biomedical applications. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine* Vol. 11, 2, pp. 313-327.
- Yang, P., Gai, S., Lin, J. (2012) Functionalized mesoporous silica materials for controlled drug delivery. *Chemical Society Reviews* 41, pp. 3679-3698.
- Yang, Y., Yan, X., Cui, Y., He, Q., Li, D., Wang, A., Fei, J., Li, J. (2008) Preparation of polymer-coated mesoporous silica nanoparticles used for cellular imaging by a “graft-from” method. *Journal of Materials Chemistry* Vol. 18, pp. 5731-5737.
- Yismaw, S., Ebbinghaus, S.G., Wenzel, M., Poppitz, D., Gläser, R., Matysik, J., Bauer, F., Enke, D. (2020) Selective functionalization of the outer surface of MCM-48-type mesoporous silica nanoparticles at room temperature. *Journal of Nanoparticle Research* Vol.22, 279.
- Yokoi, T., Kubota, Y., Tatsumi, T. (2012) Amino-functionalized mesoporous silica as base catalyst and adsorbent. *Applied Catalysis A: General* Vol.421-422, pp.14-37.

- Zaharudin, N.S., Isa, E.D.M., Ahmad, H., Rahman, M.B.A., Jumbri, K. (2020) Functionalized mesoporous silica nanoparticles templated by pyridinium ionic liquid for hydrophilic and hydrophobic drug release application. *Journal of Saudi Chemical Society* Vol.24,3. pp. 289-302.
- Zanella, R. (2014) Metodologías para la síntesis de nanopartículas: controlando forma y tamaño. *Mundo Nano. Revista Interdisciplinaria En Nanociencias Y Nanotecnología*, Vol.5, 1.
- Zhao, D., Feng, J., Huo, Q., Melosh, N., Fredrickson, G.H., Chmelka, B.F., Stucky, G.D. (1998) Triblock Copolymer Syntheses of Mesoporous Silica with Periodic 50 to 300 Angstrom Pores. *Science* Vol. 279, 5350. pp. 548-552.
- Zhao, X.S., Lu, G.Q., Millar, G.J. (1996) Advances in Mesoporous Molecular Sieve MCM-41. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, Vol. 35, 7. pp. 2075-2090.
- Zhou, Y., Quan, G., Wu, Q., Zhang, X., Niu, B., Wu, B., Huang, Y., Pan, X., Wu, C. (2018) Mesoporous silica nanoparticles for drug and gene delivery. *Acta Pharmaceutica Sinica B* Vol. 8, 2, pp. 165-177.